

MARKERËT BIOKIMIKË PËR ZBULIMIN E HERSHËM TË SËMUNDJES ALZHEIMER



Erblina Muji

Doktor i Mjekësisë

Hyrje

Sëmundja e Alzheimerit është një sëmundje progresive neurodegenerative e SNQ, e karakterizuar nga humbja graduale e kujtesës, ndryshime në sjellje, paaftësia për të mbajtur kujtime të reja dhe të menduarit abstrakt.[1]

Elemente shumë të rëndësishme të procesit të sëmundjes janë sëmundjet shoqëruese, ndryshimet në metabolizëm, funksioni vaskular dhe inflamacioni. Ndikon në të folur, shkakton dëmtim të shikimit dhe është ndër shkaqet e demencës tek njerëzit mbi 65 vjeç dhe në përgjithësi një shkak i rritjes së vdekshmërisë në botë.[2]

Një nga shkaqet e sëmundjes së Alzheimerit është mosha, pasi popullsia po plakët, numri i pacientëve që vuajnë nga kjo sëmundje rritet dhe ky numër mund të trefishohet në 30 vitet e ardhshme.[3]

Përveç diagnozave të bëra deri më sot me anë të analizës së proteinës së lëngut cerebrospinal, imazheve me rezonancë magnetike e cila në pjesën më të madhe e zbulon sëmundjen pas neurodegeneracioneve, diagnostikimi kryhet sot nga biomarkerët.[4]

Termi biomarker që shkurt do të thotë "shënues biologjik" i referohet një markeri shëndetësor ose një komponent që mund ta shohim në organizmat e gjallë.[6]

Duke ditur se procesi patofiziologjik i kësaj sëmundje fillon shumë më herët se sa paraqitja e simptomave fokusi drejt biomarkerëve ka hapur rrugë të reja për studim.[5] Për të zbuluar sa më herët pacientët me simptoma të kësaj sëmundjeje, si biomarkerë të mundshëm për studim janë edhe biomarkerët në sy, gjak dhe lëngje të tjera trupore si pështyma dhe urina.

Për më tepër, në trurin dhe sytë e pacientëve shfaqen të njëjtat procese neurodegenerative dhe në testet e syve mund të vërehen ndryshimet qelizore dhe vaskulare në retinë e kjo mund të jetë edhe si biomarker i mundshëm për studim të sëmundjes së Alzheimer-it.[7]

Biomarkerët, sipas patofiziologjisë që i mat

ato përfshijnë biomarkerët Amyloid-beta, biomarkerët e proteinës tau, biomarkerët neuroinflamatorë, markerët e stresit oksidativ, biomarkerët e mosfunksionimit sinaptik dhe biomarkerët eksozomal të përdorur në diagnostikimin e sëmundjes së Alzheimerit. [5]

Metodologjia:Ky punim është një rishikim i literaturës ekzistuese duke u bazuar në libra ndërkombëtarë me përmbajtje mjekësore-shkencore dhe në bazat e të dhënave si: PubMed, Google Scholar.Këto janë të cituara edhe në pjesën e referencave.

Tipat e markerëve biokimik

Amyloid-beta ($A\beta$),veçanërisht varianti $A\beta_{42}$ për shkak të rolit të tij në zhvillimin e pllakave të trurit është i njohur si një shënues i rëndësishëm biokimik në sëmundjen Alzheimer (AD). $A\beta$ gjenerohet gjatë hidrolizës së proteinës pararendëse amiloide (APP), një proteinë e madhe që metabolizohet nga disa enzima. Në sindromën e Alzheimerit, $A\beta_{42}$ formon pllakë toksike e cila prish komunikimin midis qelizave të trurit duke çuar në funksione njohëse të zvogëluara. Ky akumulim i $A\beta_{42}$ në indet e trurit është paralel me një ulje të nivelit të tij në lëngun cerebrospinal (CSF), prandaj vlerësimi i $A\beta_{42}$ në CSF mund të shërbejë si një shënues biologjik i Alzheimerit. Në mënyrë të veçantë, këto studime të fundit janë fokusuar gjithashtu në raportin $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ ku sasi më të ulëta të $A\beta_{42}$ dhe një raport i zvogëluar $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ në CSF janë gjetur të jenë të lidhura fort me depozitimin e pllakës amiloide të trurit, duke i bërë këta biomarkerë vendimtarë për zbulimin e hershëm. Përveç kësaj, $A\beta$ shërben si një shënues i formimit të pllakave, por edhe në neuroinflamacion duke nxitur më tej përparimin e Alzheimerit. Kuptimi i ndryshimeve të tilla biokimike u siguron klinikistëve informacionin e nevojshëm në lidhje me menaxhimin afatgjatë dhe diagnostikimin e hershëm të sëmundjes së Alzheimerit tek pacienti. [8,9]

Proteinat Tau janë të rëndësishme në ruajtjen e strukturës qelizore dhe stabilitetit brenda neuronit, por këto proteina pësojnë ndryshime kimike jonormale në sëmundjen Alzheimer (AD). Këto proteina mbulohen me një tepicë të grupeve

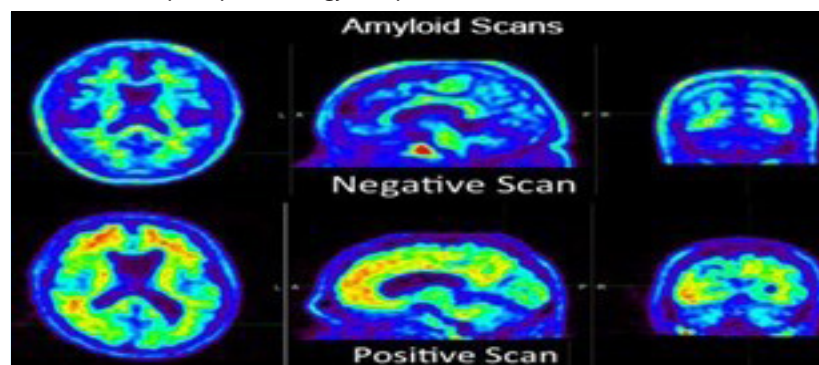
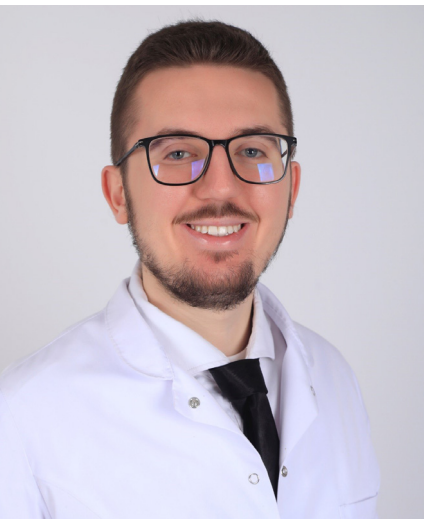


Figura 1. Ky imazh tregon një skanim PET të trurit me imazhe amiloide. Ai thekson shpërndarjen e pllakave amiloide, një biomarker kyç për sëmundjen e Alzheimerit. Zbulimi i hershëm i pllakave amiloide mund të ndihmojë në diagnostikimin e Alzheimerit në një fazë të hershme. (<https://radiology.ucsf.edu/patient-care/services/specialty-imaging/alzheimer>).

MARKERËT BIOKIMIKË PËR ZBULIMIN E HERSHËM TË SËMUNDJES ALZHEIMER



And Elshani

Doktor i Mjekësisë

fosfate dhe thuhet se janë të hiperfosforiluara. Si rezultat, këto proteina rrisin shkëputjen e tyre nga mikrotubulat dhe vazhdojnë të formojnë gërshetime brendaqelizore. Ngatërresat të cilat ndryshe quhen si gërshetime neurofibrilare veprojnë për të ndërhyrë në sistemin e transportit të neuronit, duke çuar kështu në vdekjen e qelizave. Në fushën e biokimisë, akumulimi i tau total dhe tau i fosforiluar në lëngun cerebrospinal (CSF) është përcaktuar si një tregues potencial dhe i besueshëm për diagnostikimin e Alzheimerit. Sidoqoftë, nivelet e ngritura të p-tau janë me interes pasi ato lidhen shumë me neurodegjenerimin dhe rënien njohëse. P-tau përfaqëson dëmtimin e vazhdueshëm të qelizave të trurit edhe më shumë se ato nga pllakat beta amiloide. P-tau është një nga proteinat që përdoret në diferencimin e rasteve të mundshme të Alzheimerit nga sëmundje të tjera neurodegjenerative kur përdoret së bashku me amiloid beta. Është një parim metodologjik i bazuar mirë se përdorimi i niveleve të p-tau të pranishme në CSF ose në gjak mund t'u ofrojë studiuesve një mundësi për të kuptuar biokiminë përgjegjëse për shkakimin e Alzheimerit në fazat e hershme. [10,11]

Kontributi i biomarkerit neuroinflamator

në zhvillimin dhe luajtjen e një roli të një sëmundjeje është më i dukshëm kur bëhet fjalë për sëmundjen e Alzheimerit. Inflamacioni i SNQ, i cili tani është vendosur të inicohet nga aktiviteti imunitar, shihet si pjesë e patogjenezës së sëmundjes Alzheimer. Disa citokina, të cilat njihen si ndërmjetës inflamator kryesor (në rastin e Alzheimerit, është kryesisht IL-1, IL-6, TNF-alfa etj.) janë vërejtur në një sasi më të lartë se normale në trurin e pacientëve me Alzheimer. Këto citokina prodhohen nga qelizat mikrogjiale të aktivizuara dhe ndihmojnë në ruajtjen e një gjendjeje pro-inflamatore që shkakton dëme shtesë te neuronet. Ky lloj inflamacioni kronik është treguar të jetë i dëmshëm për funksionin normal të trurit, duke çuar në një depozitim të rënduar të beta amiloidit dhe tau, duke rezultuar në përkeqësimin e rrjedhës klinike të sëmundjes. Mund të konkludohet se

disa nga këta shënues molekularë inflamatorë mund të vlerësohen jo vetëm në CSF, por edhe në gjakun e pacientëve, duke rritur njohuritë për atë që ndodh në fazat e hershme të sëmundjes. Në shumicën e studimeve vlerësimi i proteinave të fazës akute në gjak ka treguar lidhjet e proteinave me fillimin dhe përparimin e Alzheimerit, pra do të thotë se ato mund të përdoren si parashikues të hershëm të sëmundjes. Kjo përgjigje inflamatorë nuk është vetëm pasojë e formimit të amiloidit-beta, por edhe rrit toksicitetin, i cili shkakton një cikël vicioz që dërgon në vdekjen e neuroneve. Duke iu përshtatur të kuptuarit të inflamacionit në Alzheimer ka hapur rrugë të reja për ndërhyrjet terapeutike që synojnë modulimin e përgjigjes imune duke ngadalësuar përparimin e sëmundjes. [12,13]

Stresi oksidativ, i përcaktuar si një çekuilibër midis prodhimit dhe pastrimit të radikaleve të lira, luan gjithashtu një rol qendror në patogjenezën e Alzheimerit. Lëndimi qelizor është për shkak të çrregullimit qelizor oksidativ, i cili rrit biomarkerët e peroksidimit të lipideve të membranës mitochondriale si malondialdehidi (MDA) për shkak të sulmit të radikaleve të lira në membranë. Nivelet e MDA janë rritur në tru dhe CSF tek pacientet me Alzheimer dhe besohet të jetë një indeks i dëmit të lidhur me Alzheimerin për shkak të formimit të tepërt të oksidantëve. Ky lloj peroksidimi i lipideve mund të shkaktojë ndryshime patologjike neuronale dhe/ose vdekje qelizore, dhe për këtë arsye të nxisë përparimin e Alzheimerit. MDA nuk është i vetmi biomarker i stresit oksidativ dhe peroksidimit që ndikon në zhvillimin e Alzheimerit. Rezultatet e tjera të dobëta të stresit oksidativ, për shembull, 4-hidroksinonenal (4-HNE) dhe karbonilet e proteinave gjithashtu u zbuluan se luajnë një rol në përparimin e Alzheimerit. Këta oksidantë sulmojnë gjithashtu makromolekulat ndërqelizore si proteinat, ADN-në dhe lipidet, duke çuar në vdekjen e shumicës së qelizave neurone. Akumulimi i markerëve oksidativë është i lidhur ngushtë me praninë e qartë të pllakave amiloide dhe tau tangles, të cilat shkaktojnë më shumë dëme oksidative që rezultojnë në stres

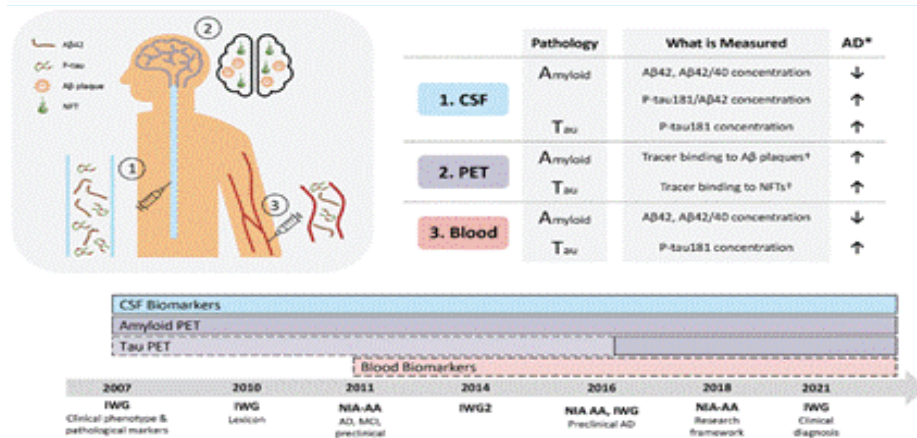


Figura 2. Skema e interpretimit të biomarkerëve amiloid dhe tau dhe zhvillimi i tyre.

(<https://www.jpreventionalzheimer.com/7225-diagnostic-biomarkers-of-amyloid-and-tau-pathology-in-alzheimers-disease-an-overview-of-tests-for-clinical-practice-in-the-united-states-and-europe.html>).

Korrespondenca:
andielshani20@gmail.com

qelizor dhe përkeqësim të trurit dhe pjesëve të tjera. Vlen të theksohet se analiza e këtyre biomarkerëve oksidativ jep informacion të rëndësishëm për proceset biokimike dhe ndryshimet në kushtet patologjike dhe bën të mundur zbulimin e sëmundjes në fazat fillestare.[14,15]

Shënuesit e mosfunksionimit sinaptik - Si një nga gjetjet më të hershme patologjike në sëmundjen e Alzheimerit, mosfunksionimi sinaptik ka çuar në interesin e fundit për neurograninën si një biomarker i besueshëm për sëmundjen. Neurogranina është një proteinë sinaptike e ankoruar në densitetin postsinaptik, e cila është përgjegjëse për plasticitetin sinaptik dhe ndikon në kujtesën dhe proceset e të mësuarit. Mosfunksionimi sinaptik në sëmundjen e Alzheimerit ndodh përpara një sasive të konsiderueshme të humbjes së neuronit dhe, përqendrimet e larta të neurograninës në CSF janë shoqëruar me fazat e hershme të Alzheimerit. Nivelet e rritura të neurograninës CSF tregojnë degradimin e sinapseve, i cili është një faktor i rëndësishëm në ndarjen e komunikimit të neuroneve, pra, dëmtim kognitiv. Është shumë e rëndësishme duke pasur parasysh rolin e biomarkerit. Kjo për shkak se është i pranishëm në CSF dhe lidhet pozitivisht me dëmtimin sinaptik, pavarësisht se sa e lehtë do të ishte patologjia e amloidit ose

tau. Kjo është arsyeja pse biomarkeri është shumë i dobishëm për diagnostikimin e hershëm pasi tregon më shumë dëmtim sinaptik kur simptomat klinike janë të lehta sesa kur ato janë të avancuara. Avantazhi i sjellë nga prania e niveleve të larta sasive të neurograninës në CSF në lidhje me biomarkerët e tjerë - amiloid beta dhe tau-ACTD, është se jep një pamje më të mirë të përparimit të sëmundjes, duke rritur kështu saktësinë diagnostikuese, mund të zbatohen strategji trajtimi që synojnë të ruajnë integritetin sinaptik.[16,17]

Biomarkerët e plazmës dhe ekzosomeve në lëngjet e trupit premtajn si metoda zbulimi dhe monitorimi për sëmundjen e Alzheimerit (AD) sepse ato ofrojnë një mjet më pak invaziv sesa analiza CSF për të studiuar sëmundjen. Në këtë këndvështrim, interesi për biomarkerët e plazmës, dhe në veçanti tau i fosforiluar (P-tau181) është rritur, pasi ata janë në gjendje të tregojnë patologjinë tau në tru. Është treguar se përqendrimi plazmatik i P-tau181 është i lidhur ngushtë me zhvillimin e pllakave amiloide-beta dhe tau tangles, dhe shfaqja e këtyre proceseve mund të regjistrohet edhe në fazën më të hershme të AD. Biomarkerët ekzosomalë me prejardhje nga neuronet janë hetuar gjithashtu për rolin e tyre në diagnostikimin e AD. Këto

ekzosome janë vezikula me madhësi nano, të çliruara nga qelizat që përmbajnë ADN, proteina dhe lipide. Në AD, ekzosome që mbartin proteinat patologjike amiloide-beta dhe tau, duke reflektuar proceset e vazhdueshme të sëmundjes në tru. U tregua se sasia e proteinave amiloide beta dhe tau në ekzomet me prejardhje nga neuronet lidhet me patologjinë e sëmundjes së Alzheimerit, duke mundësuar një qasje të re, më pak invazive për zbulimin e AD në fazën e tij të hershme. Duke u zgjeruar më tej në këtë temë, studiuesit besojnë se aplikimi klinik i biomarkerëve të plazmës në lidhje me studimin e ekzosomeve do të përmirësojë diagnozën e sëmundjes Alzheimer dhe fazat e saj. [18,19,20,21]

Diskutimi; Trendi aktual: Zhvillimet e fundit të biomarkerëve të sëmundjes Alzheimer (AD) ndihmojnë diagnozën e sëmundjes më mirë kohët e fundit. Edhe pse ato janë efektive në zbulimin e pranisë së pllakave amiloide, sigurisht që prania e A β 42 në CSF si tregues është qendrore, raporti A β 42/A β 40 e bën gjithashtu edhe më mbresëlënëse shqyrtimin. Tau i fosforiluar në plazmën e gjakut (P-tau181) po bëhet një shtojcë diagnostike plotësisht alternative në rritje, që është më pak invazive: proteinat e tjera tau, si P-tau217, priren të jenë reaguese ndaj AD paraklinike. Gjithashtu, meqenëse neuronet sekretojnë ekzosome që përmbajnë proteina amiloide dhe tau, ato ofrojnë një hap tjetër gjigant drejt rritjes së zbulimit të AD në fazat e saj më të hershme përmes testeve të gjakut.

Sfidat dhe limitimet: Megjithatë ka çështje që vazhdojnë si p.sh. ngritja e niveleve të biomarkerëve për shkak të moshës, gjenetike dhe sëmundjet shoqëruese e përkeqësojnë atë. Përveç këtyre, shënuesit A β dhe tau kanë sëmundje të kryqëzuara në sëmundje të tjera neurodegeneruese dhe nuk janë të rafinuara për AD. Performanca e biopsisë me bazë gjaku duhet të harmonizohet dhe përmirësimi i riprodhueshmërisë nëpër laboratorë është thelbësor për të rritur dobinë klinike.

Përfundim: Përfshirja - qoftë edhe e pjesshme e shënuesve biokimikë si beta-amiloide tau, proteina ose lidhja e neurofilamentit të lehtë shton këtë kuptim të sëmundjes dhe adresimin e saj në mënyrë adekuate. Neuroshkenca nuk mund të mbitheksojë me një gatishmëri të tillë në zbatimin e saj se si këto struktura biologjike në distancë do të rikrijnë këto iniciativa diagnostikuese.

Referencat:

1. Rabbito A, Dulewicz M, Kulczyńska-Przybyk A, Mroczko B. Biochemical Markers in Alzheimer's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020 Mar 14;21(6):1989. <https://doi.org/10.3390/ijms21061989>.
2. Alzheimer's Association. 2010 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia*. 2010 Mar;6(2):158-94. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2010.01.009>.

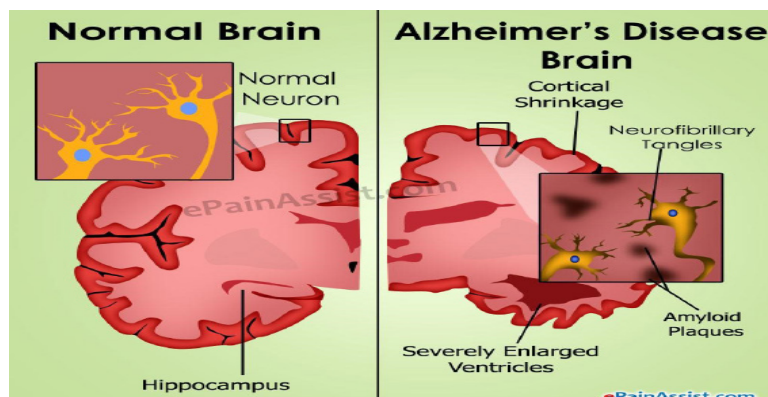


Figura 3. Truri në gjendje normale dhe truri me sëmundje të Alzheimer. (<https://www.epainassist.com/brain/alzheimers-disease>).

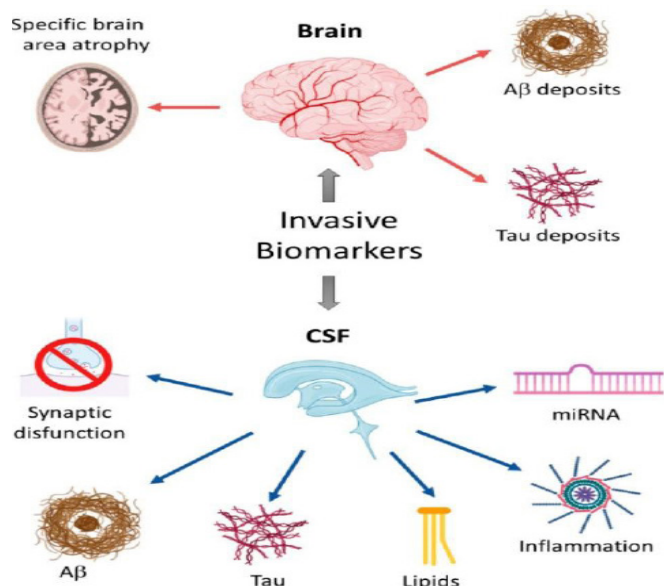


Figura 4. Përmbledhje skematike e biomarkerëve. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7563965/?fbclid=IwY2xjaw-FLpklleHRuA2F1bQIxMAABHSN-ZOMzEtZOoRnA5eFmE8u8AjE0EbT-mPfxfxpg8f1lUpTO9jgXA1_NROAg_aem_UOVagn2wl85Cv07ruRP-zw).