

BRAINPRECISION

— UNDERSTAND. TARGET. TRANSFORM. —

ΚΩΔΙΚΟΣ ΠΡΑΞΗΣ: TAEDR-0535850

Δράση «Εμβληματικές δράσεις σε διαθεματικές επιστημονικές περιοχές με ειδικό ενδιαφέρον για την σύνδεση με τον παραγωγικό ιστό» ID 16618

Εθνικό δίκτυο έρευνας για την ανάδειξη της γενετικής βάσης των νευροεκφυλιστικών νόσων Alzheimer και Parkinson, την ανίχνευση αξιόπιστων βιοδεικτών και την ανάπτυξη καινοτόμων υπολογιστικών τεχνολογιών και θεραπευτικών στρατηγικών στη βάση της ιατρικής ακριβείας (BRAIN PRECISION, TAEDR-0535850)

ΤΙΤΛΟΣ ΠΑΡΑΔΟΤΕΟΥ: Μελέτη καθιερωμένων βιοδεικτών νευροεκφύλισης στα ανοϊκά σύνδρομα

ΕΝΟΤΗΤΑ ΕΡΓΑΣΙΑΣ 3: Βιοχημικός και μοριακός χαρακτηρισμός του βιολογικού υλικού με στόχο την ανάδειξη της γενετικής βάσης των νευροεκφυλιστικών νόσων Alzheimer και Parkinson.

ΥΠΕΥΘΥΝΗ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΟΜΑΔΑ (ΦΟΡΕΑΣ): ΕΛΙΣΣΑΒΕΤ ΚΑΠΑΚΗ (ΕΚΠΑ)

Μελέτη καθιερωμένων βιοδεικτών νευροεκφύλισης στα ανοϊκά σύνδρομα

Ενότητα Εργασίας 3: Βιοχημικός και μοριακός χαρακτηρισμός του βιολογικού υλικού με στόχο την ανάδειξη της γενετικής βάσης των νευροεκφυλιστικών νόσων Alzheimer και Parkinson (Φορέας: ΕΙΔΙΚΟΣ ΛΟΓΑΡΙΑΣΜΟΣ ΚΟΝΔΥΛΙΩΝ ΕΡΕΥΝΑΣ ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ)

Τίτλος Παραδοτέου: Μελέτη καθιερωμένων βιοδεικτών νευροεκφύλισης στα ανοϊκά σύνδρομα

Ερευνητική ομάδα: Ελισσάβητ/Καπάκη/ΕΚΠΑ, Φωτεινή/Μπουφίδου/ΕΚΠΑ, Βασίλης/Κωνσταντινίδης/ΕΚΠΑ. Συμμετοχή: Γιώργος Παρασκευάς, ΕΚΠΑ, Σωκράτης Παπαγεωργίου, ΕΚΠΑ

ΣΥΝΤΟΜΗ ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ / ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Στη Μονάδα Νευροχημείας και Βιολογικών δεικτών (ΜΝΒΔ) της Α' Νευρολογικής Κλινικής του ΕΚΠΑ, θα πραγματοποιηθεί βιοχημική ανάλυση των καθιερωμένων βιοδεικτών νευροεκφύλισης σε περίπου 400 δείγματα εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ΕΝΥ) ασθενών με ανοϊκά σύνδρομα, ή με μεικτά ανοϊκά-Παρκινσονικά σύνδρομα, ή με πιθανές πρόδρομες μορφές άνοιας, τα αποτελέσματα των οποίων θα συνεισφέρουν ουσιαστικά στην εφαρμογή πρακτικών ιατρικής ακριβείας και εξατομικευμένης ιατρικής. Οι δείκτες αυτοί αφορούν στον ποσοτικό προσδιορισμό της πρωτεΐνης τ (tau), της υπερφωσφορυλιωμένης μορφής αυτής (φώσφο- τ) και του β-αμυλοειδούς πεπτιδίου (1-42) και (1-40) και είναι αποδεδειγμένης αξίας στη διερεύνηση της νόσου Alzheimer και άλλων ανοϊκών και κινητικών νευροεκφυλιστικών διαταραχών. Η ΜΝΒΔ αποτέλεσε το κύριο εργαστήριο μέτρησης βιολογικών δεικτών στην ΕΜΒΛΗΜΑΤΙΚΗ ΔΡΑΣΗ του ΕΘΝΙΚΟΥ ΔΙΚΤΥΟΥ ΕΡΕΥΝΑΣ για τις Νευροεκφυλιστικές Παθήσεις (ΕΔΙΑΝ) και σε αυτό λειτουργεί οργανωμένη βιοτράπεζα βιολογικού υλικού κατά τα διεθνή πρότυπα. Η κ. Καπάκη, είναι επικεφαλής της Ομάδας Εργασίας πρωτοκόλλων συλλογής δειγμάτων ασθενών για τη μέτρηση των προαναφερόμενων βιολογικών δεικτών στα πλαίσια του ΕΔΙΑΝ.

Σημείωση. Στο συγκεκριμένο παραδοτέο εστιάζομαστε περισσότερο στα δείγματα από παραπομπές από το Τμήμα Β Νευροεκφυλιστικών Νόσων και Επιληψίας, όπου στόχος ήταν η ανάλυση 150 δειγμάτων. Ο στόχος των υπολοίπων 250 δειγμάτων αφορά περιστατικά πιθανής πρόδρομης άνοιας, που εξετάστηκαν στα Εξωτερικά Ιατρεία Μνήμης και αναφέρονται στην ΕΕ2.

ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΗΣ ΠΟΡΕΙΑΣ ΥΛΟΠΟΙΗΣΗΣ ΤΗΣ ΕΕ – ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Στο αναφερόμενο διάστημα απεστάλησαν στην ΜΝΒΔ 230 συνολικά δείγματα ασθενών με ανοϊκά σύνδρομα, ανοϊκά-παρκινσονικά σύνδρομα ή πιθανές πρόδρομες μορφές άνοιας. Οι πρόδρομες μορφές άνοιας (ήπια νοητική διαταραχή, υποκειμενικές αιτιάσεις διαταραχών



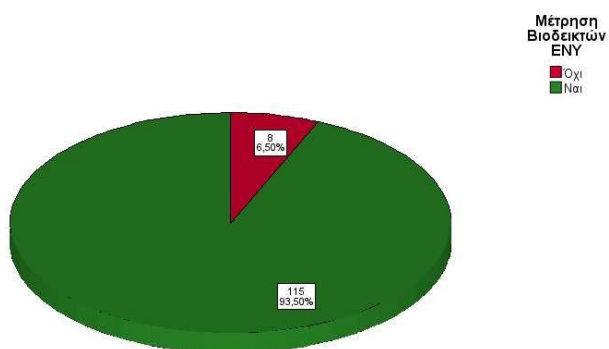
μνήμης) αφορούσαν σε 107 συνολικά δείγματα, τα οποία μετρήθηκαν εξ' ολοκλήρου στην ΜΝΒΔ. Τα αποτελέσματα αυτά παρουσιάζονται στην ΕΕ2.1. Τα 123 δείγματα προήλθαν από το Κλινικό Τμήμα Β Νευροεκφυλιστικών Νοσημάτων και Επιληψίας του Αιγινήτειου Νοσοκομείου, Α' Νευρολογική Κλινική ΕΚΠΑ. Εξ' αυτών προσδιορίστηκαν οι βιοδείκτες ΕΝΥ (ποσοτικός προσδιορισμός της πρωτεΐνης τ (tau), της υπερφωσφορυλιωμένης μορφής αυτής (φώσφο- τ) και του β-αμυλοειδούς πεπτιδίου (1-42) και του β-αμυλοειδούς πεπτιδίου (1-40) σε 222 δείγματα (96,5% των δειγμάτων), ενώ 8 δείγματα δεν μετρήθηκαν για τεχνικούς λόγους.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα αποτελέσματα συνεισέφεραν ουσιαστικά στην εφαρμογή πρακτικών ιατρικής ακριβείας και εξατομικευμένης ιατρικής. Ακολουθούν τα αποτελέσματα επί των 123 δειγμάτων που προήλθαν από το Κλινικό Τμήμα Νευροεκφυλιστικών Νοσημάτων και Επιληψίας του Αιγινήτειου Νοσοκομείου.

1. Συνολική αποτίμηση

Εκ των 123 δειγμάτων προσδιορίστηκαν οι βιοδείκτες ΕΝΥ σε 115 δείγματα (93,5%), ενώ δεν προσδιορίστηκαν σε 8 δείγματα (6,5%) (Σχήμα 1)



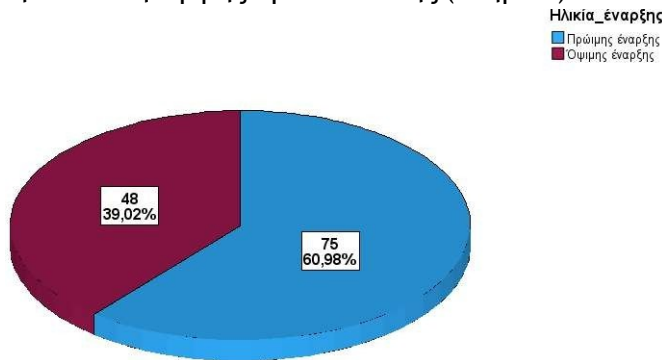
Σχήμα 1. Ποσοστό των δειγμάτων στα οποία πραγματοποιήθηκε προσδιορισμός των βιοδεικτών ΕΝΥ.

Η πλειοψηφία των περιστατικών αφορούσε γυναίκες (61.7%; 76 από τα 123 συνολικά περιστατικά). Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα συνολικά αποτελέσματα των βιοδεικτών ΕΝΥ αποτυπώνονται στον Πίνακα 1.

Φύλο (άρρεν/θήλυ)	47 / 76
Ηλικία (mean/SD)	62,4 (9)
ΑΒ42 (mean/SD)	906,3 (453)
ΑΒ40 (mean/SD)	6067,3 (2573)
t-tau (mean/SD)	509,2 (320)
p-tau (mean/SD)	68,8 (49)
ΑΒ42/40 (mean/SD)	0,158 (0,071)

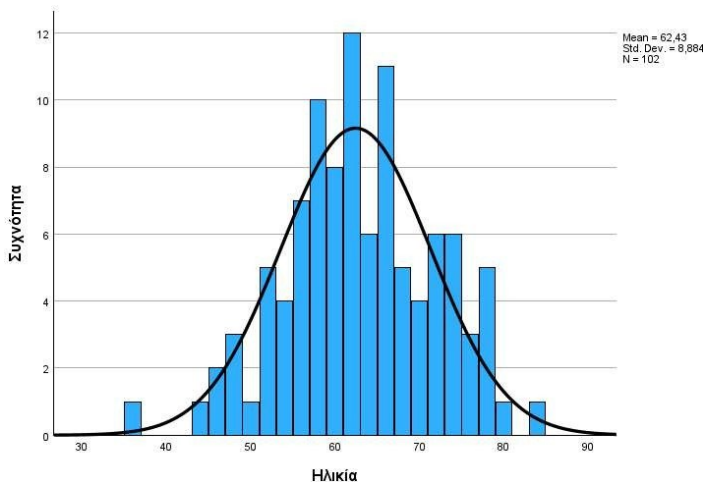
Πίνακας 1. Δημογραφικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά του συνολικού πληθυσμού.

Από το σύνολο των ασθενών το 61% (75 από τα 123 άτομα) αφορούσε σε νοητική έκπτωση πρώιμης έναρξης, με το συμβατικό όριο να τοποθετείται στα <65 έτη, ενώ το 39% αφορούσε νοητική έκπτωση όψιμης εγκατάστασης (Σχήμα 2).



Σχήμα 2. Ταξινόμηση των ασθενών σε πρώιμης (<65 έτη) και όψιμης (>65 έτη) έναρξης νοητικής έκπτωσης.

Η κατανομή των ηλικιών του δείγματος αποτυπώνεται στο Σχήμα 3, με τις ηλικίες των ασθενών να διακυμαίνονται από τα 36 έτη έως τα 85 έτη.



Σχήμα 3. Κατανομή συχνοτήτων των ηλικιών των συμμετεχόντων ασθενών.

2. Κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών που μελετήθηκαν.

Οι ασθενείς που παραπέμφθηκαν για προσδιορισμό βιοδεικτών ENY μπορούν να κατηγοριοποιηθούν στις κάτωθι ομάδες:

A) Ασθενείς με τυπικό αμνησικό ιπποκάμπειο σύνδρομο. Οι ασθενείς αυτοί στατιστικά έχουν υποκείμενη παθολογία νόσου Alzheimer. Τα δείγματα αυτά εστάλιναν προς επιβεβαίωση της υποκείμενης παθολογίας μέσω βιοδεικτών ENY. Η ομάδα αυτή περιελάμβανε 19 ασθενείς

B) Ασθενείς με μη αμνησικό φαινότυπο που συσχετίζεται με παθολογία νόσου Alzheimer. Στην ομάδα αυτοί ανήκουν ασθενείς με πρωτοπαθή προϊούσα αφασία (n=7) και οπίσθια φλοιώδη ατροφία (n=4), φαινότυποι οι οποίοι είναι εξαιρετικά σπάνιοι αλλά συσχετίζονται με υποκείμενη παθολογία νόσου Alzheimer.

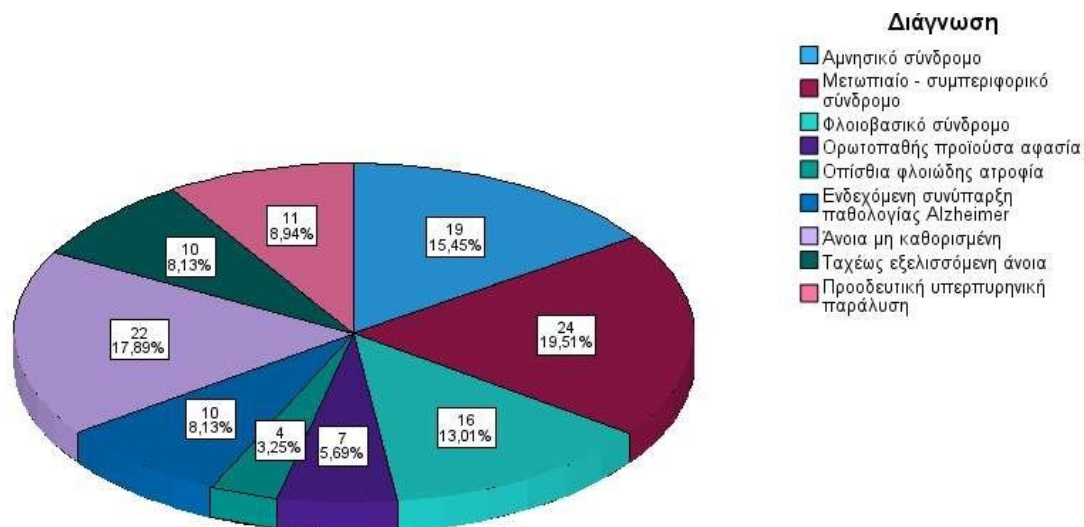
Γ) Ασθενείς με φαινοτύπους που μπορεί να συσχετίζονται με υποκείμενη παθολογία νόσου Alzheimer σε άλλοτε άλλο βαθμό. Στην κατηγορία αυτή ανήκουν οι ασθενείς με μετωπιαίο-συμπεριφορικό σύνδρομο (n=24), οι οποίοι συνήθως έχουν υποκείμενη παθολογία μετωποκροταφικής εκφύλισης, αλλά στην μειονότητα των περιπτώσεων μπορεί να έχουν παθολογία νόσου Alzheimer. Αντίστοιχα, από τους ασθενείς με φλοιοβασικό σύνδρομο (n=16), περίπου 25-40% μπορεί να έχει υποκείμενη νόσο Alzheimer, ενώ η συσχέτιση προοδευτικής υπερπυρηνικής παράλυσης (n=11) με νόσο Alzheimer είναι σχεδόν ανύπαρκτη.

Δ) Ασθενής με έτερη πρωταρχική παθολογία, οι οποίοι διερευνήθηκαν για το ενδεχόμενο συνύπαρξης νόσου Alzheimer (n=10). Στην ομάδα αυτή ανήκουν ασθενείς με πρωταρχική διάγνωση αγγειακή άνοια, άνοια με σωμάτια Lewy και υδροκέφαλο φυσιολογικής πίεσης, στους οποίους ζητήθηκε προσδιορισμός βιοδεικτών ENY για το ενδεχόμενο συνύπαρξης παθολογίας νόσου Alzheimer (co-pathology).

Ε) Ασθενείς με άνοια μη καθορισμένη (n=22). Η ομάδα αυτή αφορούσε σε ασθενείς με άτυπη κλινική εικόνα, στους οποίους δεν κατέστη δυνατό να τεθεί κλινική διάγνωση. Στις περιπτώσεις αυτές οι βιοδείκτες ENY είναι καθοριστικής σημασίας για την αναγνώριση περιπτώσεων νόσου Alzheimer με κλινικές ατυπίες.

ΣΤ) Ασθενείς με ταχέως εξελισσόμενη άνοια (n=10). Στις περιπτώσεις αυτές η διαφορική διάγνωση είναι ευρεία, συμπεριλαμβάνοντας αίτια τόσο νευροεκφυλιστικά όσο και αυτοάνοσα και λοιμώδη. Η νόσος Alzheimer αποτελεί το συχνότερο αίτιο ταχέως εξελισσόμενης άνοιας νευροεκφυλιστικής αρχής, οπότε ο προσδιορισμός των βιοδεικτών ENY συνέβαλε καθοριστικά στην διερεύνηση των ασθενών αυτών.

Στο Σχήμα 4 αποτυπώνεται η κατανομή των ασθενών βάσει της αιτίας παραπομπής, ενώ στο Πίνακα 2 περιλαμβάνονται τα συγκεντρωτικά δημογραφικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά των ασθενών ανά αιτία παραπομπής.



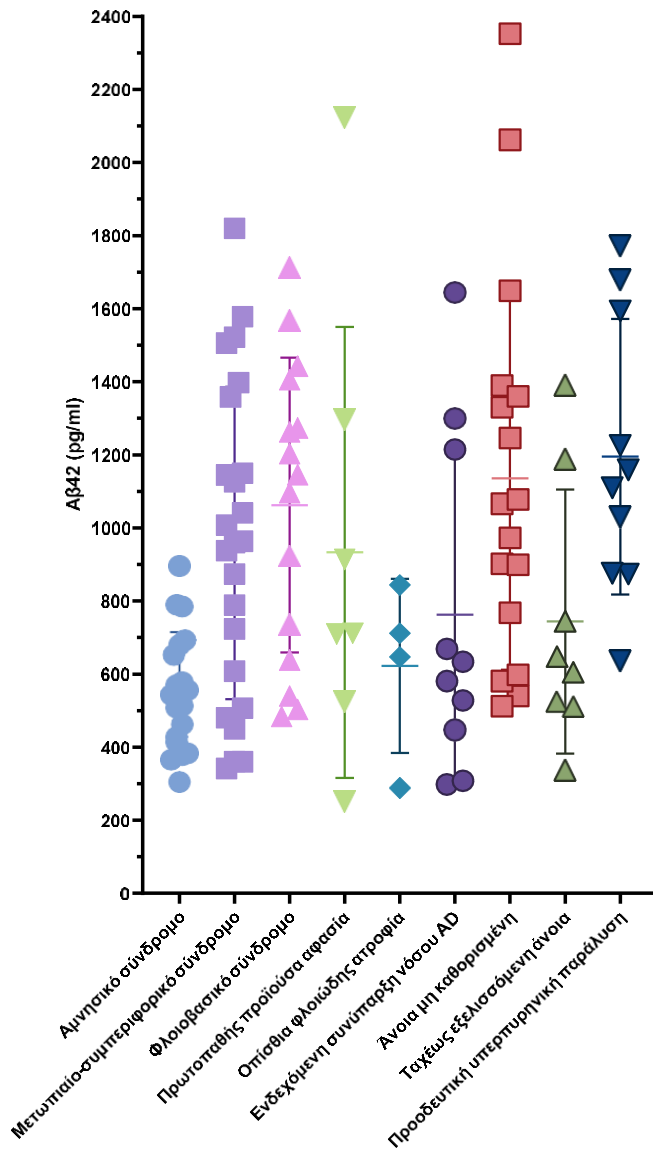
Σχήμα 4. Κατανομή των ασθενών βάσει της αιτίας παραπομπής

	Αμνησικό σύνδρομο	Μετωπιαίο - συμπεριφορικό σύνδρομο	Φλοιοβασικό σύνδρομο	Πρωτοπαθής προϊούσα αφαασία	Οπίσθια φλοιώδης ατροφία	Ενδεχόμενη συνύπαρξη παθολογίας AD	Άνοια μη καθορισμένη	Ταχέως εξελισσόμενη άνοια	Προοδευτική υπερπυρηνική παράλυση
Φύλο (α/θ)	6/13	7/17	9/7	2/5	1/3	6/4	9/13	3/7	4/7
Ηλικία	56,1 (5,7)	62,3 (5,4)	67,9 (8,8)	61,2 (9,2)	64,0 (6,3)	67,6 (4,6)	58,2 (11,4)	60,1 (10,4)	68,3 (6,1)
Aβ42	553,3 (162,4)	958,7 (427,6)	1062,6 (403,6)	933,2 (616,6)	622,7 (237,7)	762,6 (460,3)	1135,7 (523,8)	744,1 (361,2)	1195,4 (376,9)
Aβ40	5999 (3137)	6139 (2664)	6160 (1790)	6094 (3084)	5313 (3378)	4753 (2118)	7337 (2570)	5342 (1818)	5898 (2371)
t-tau	726,3 (480,1)	486,9 (233,3)	399,2 (124,8)	502,0 (130,3)	499,0 (287,9)	376,4 (243,1)	484,3 (318,9)	667,2 (467,4)	375,4 (158,9)
p-tau	119 (53,0)	52,6 (34,4)	48,4 (26,2)	78,0 (37,8)	96,7 (61,7)	58,9 (43,9)	52,6 (38,3)	102,6 (68,6)	36,4 (7,4)
Aβ42/40	0,109 (0,044)	0,166 (0,067)	0,174 (0,051)	0,147 (0,050)	0,213 (0,252)	0,162 (0,063)	0,158 (0,049)	0,142 (0,059)	0,207 (0,023)

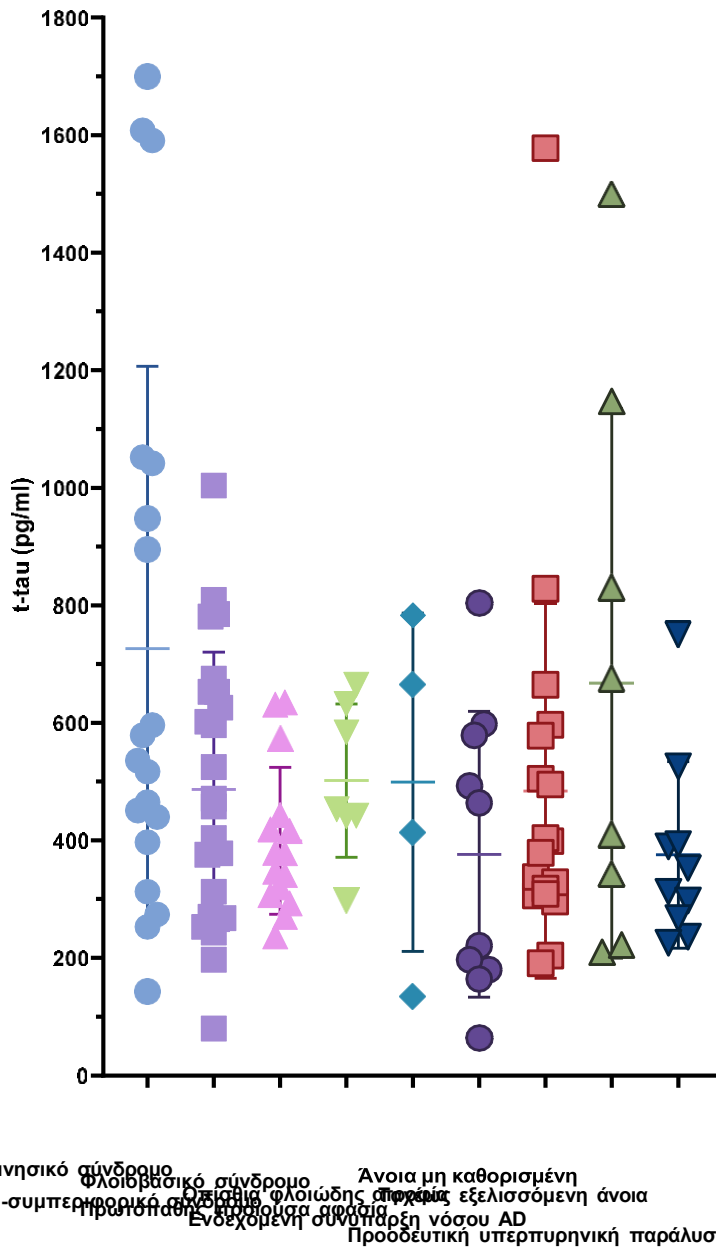
Πίνακας 2. Δημογραφικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά των ασθενών ανά αιτία παραπομπής.

3. Αποτελέσματα βιοδεικτών συνολικά

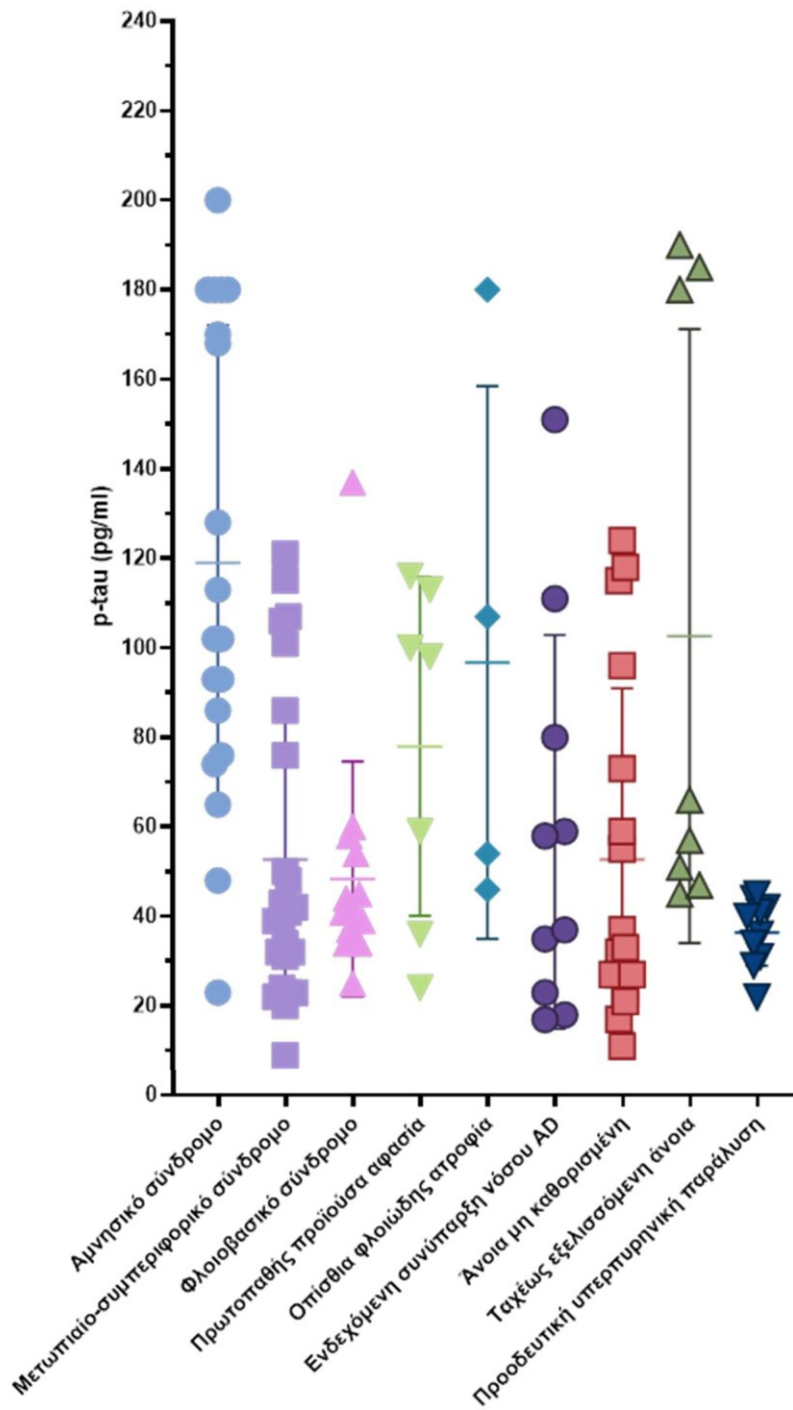
Στα Σχήματα 5-8 αποτυπώνονται οι μετρήσεις των βιοδεικτών ENY ανά αιτία παραπομπής. Στα scatterplots περιλαμβάνεται η μέση τιμή και τα διαστήματα εμπιστοσύνης ανά ομάδα.



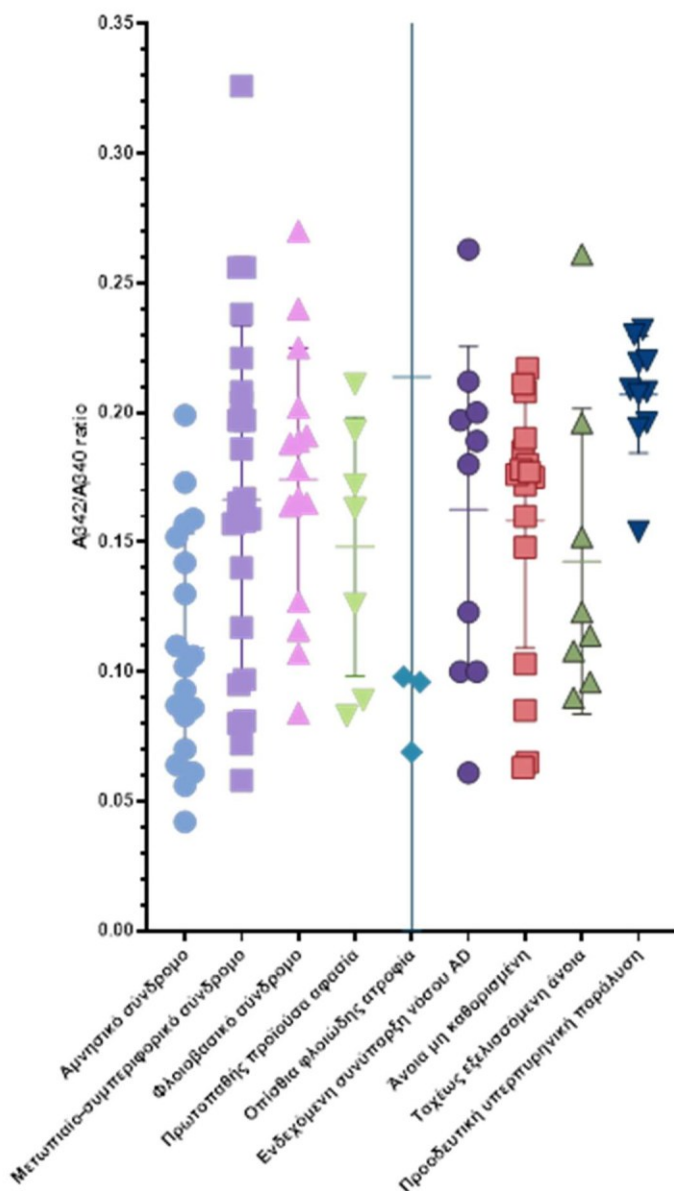
Σχήμα 5. Scatterplot του β-αμυλοειδούς με 42 αμινοξέα ανά αιτία παραπομπής.



Σχήμα 6. Scatterplot της ολικής ταυ πρωτεΐνης ανά αιτία παραπομπής.



Σχήμα 7. Scatterplot της φωσφορυλιωμένης ταυ πρωτεΐνης ανά αιτία παραπομπής.



Σχήμα 8. Scatterplot του λόγου AB42/40 ανά αιτία παραπομπής.

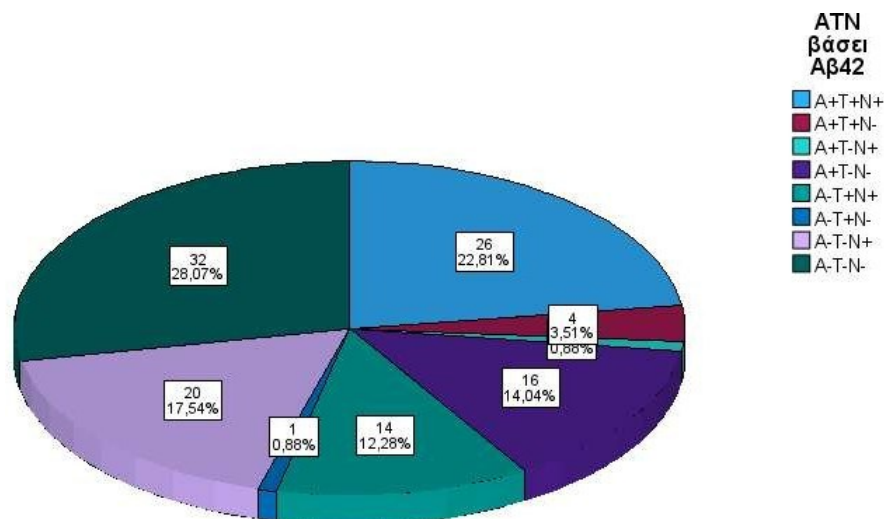
Στο πλαίσιο διερεύνησης της υποκείμενης παθολογίας, ανεξαρτήτως της αιτίας παραπομπής εφαρμόστηκε το σύστημα **AT(N)**. Βάσει του ταξινομητικού αυτού συστήματος, κάθε βιοδείκτης διχοτομείται, βάσει μίας διαχωριστικής τιμής, και θεωρείται είτε θετικός (παθολογικός) είτε αρνητικός (φυσιολογικός). Οι διαχωριστικές τιμές για κάθε έναν από τους βιοδείκτες ENY έχουν εξαχθεί στο παρελθόν από την ΜΝΒΔ, βάσει ομάδας ελέγχου και ομάδας ασθενών και έχουν

δημοσιευθεί παλαιότερα. Οι διαχωριστικές τιμές για διάγνωση νόσου Alzheimer είναι $AB42 < 690 \text{pg/ml}$, $t\text{-tau} > 400 \text{pg/ml}$, $p\text{-tau} > 60 \text{pg/ml}$ και $Ab42/40 < 0.105$. Το τυπικό νευροχημικό προφίλ της νόσου Alzheimer χαρακτηρίζεται από μείωση του AB42 και του λόγου AB42/40 και αύξηση της ολικής του πρωτεΐνης και της φωσφορυλιωμένης του πρωτεΐνης.

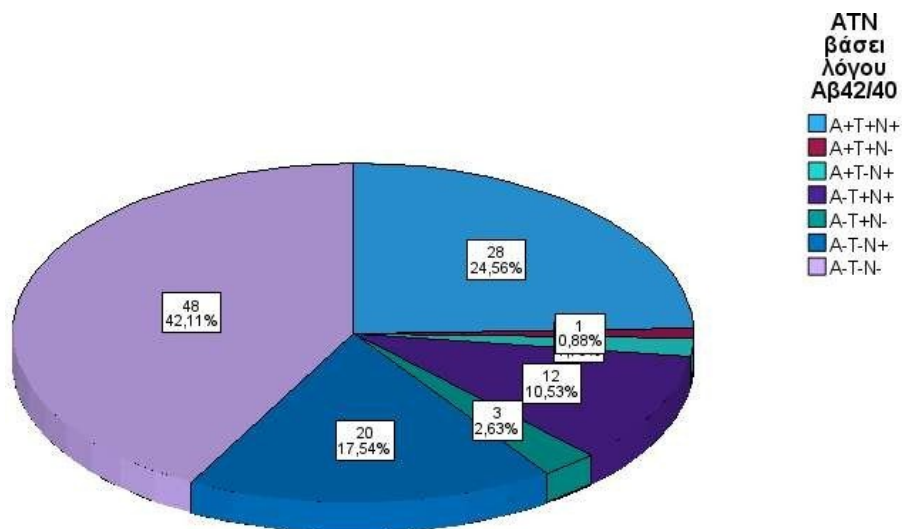
Το AT(N) ταξινομεί τους βιοδείκτες σε 3 κατηγορίες, ήτοι σε A: αμυλοειδική παθολογία, όπως αποτυπώνεται από μείωση του AB42 ή του λόγου AB42/40; T: ταυ-πρωτεϊνοπάθεια, όπως αποτυπώνεται από αύξηση της p-tau; (N): νευροεκφύλιση, όπως αποτυπώνεται από την αύξηση της t-tau.

Μετά από την διχοτόμηση κάθε ενός από τους βιοδείκτες προκύπτουν 8 κατηγορίες βιοδεικτών, οι οποίοι ομαδοποιούνται περαιτέρω σε 5 βιοχημικά προφίλ: α) Νόσος Alzheimer (A+T+N \pm); β) Υποκείμενη παθολογία νόσου Alzheimer (Alzheimer's disease underlying pathology (A+T-N-). Η ομάδα αυτή αφορά ασθενείς στους οποίους υπάρχει υποκείμενη αμυλοειδική παθολογία, χωρίς να έχει αναπτυχθεί ταυ παθολογία; γ) Υποκείμενη παθολογία νόσου Alzheimer και συνυπάρχουσα non-AD παθολογία (A+T-N+). Οι ασθενείς αυτού έχουν αμυλοειδική παθολογία αλλά και συνυπάρχουσα νευροεκφύλιση εν τη απουσία ταυ παθολογίας. Το προφίλ αυτό υποδηλώνει διπλή παθολογία (αμυλοείδωση και έτερο νευροεκφυλιστικό νόσημα); δ) non-AD παθολογία (A-T+N \pm). Συμβατό με νευροεκφυλιστικό νόσημα πλην νόσου Alzheimer; ε) φυσιολογικοί βιοδείκτες (A-T-N-).

Στο δείγμα μας εφαρμόστηκε το AT(N), χρησιμοποιώντας ως αρχικό κριτήριο για το A το β-αμυλοειδές με 42 αμινοξέα, ενώ εν συνεχεία χρησιμοποιήθηκε ο λόγος AB42/40, για να διερευνηθούν ενδεχόμενες μεταβολές στην ταξινόμηση των ασθενών. Στο Σχήμα 9 και 10 αποτυπώνονται τα βιοχημικά προφίλ βάσει του AB42 (Σχήμα 9) και του λόγου AB42/40 (Σχήμα 10).

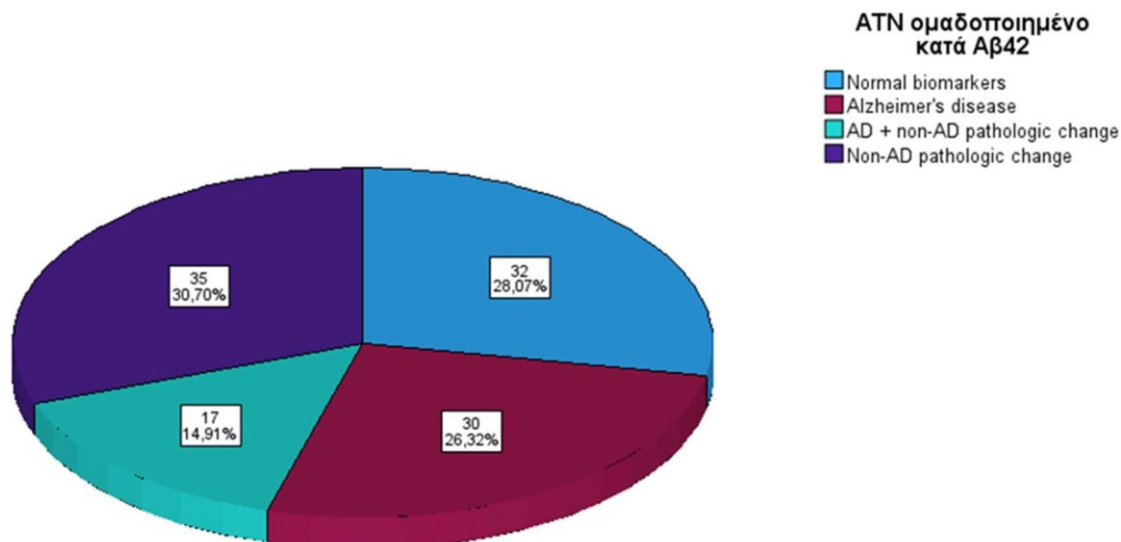


Σχήμα G. Βιοχημικά προφίλ στο σύνολο των ασθενών βάσει του AB42.



Σχήμα 10. Βιοχημικά προφίλ στο σύνολο των ασθενών βάσει του λόγου Αβ42/40.

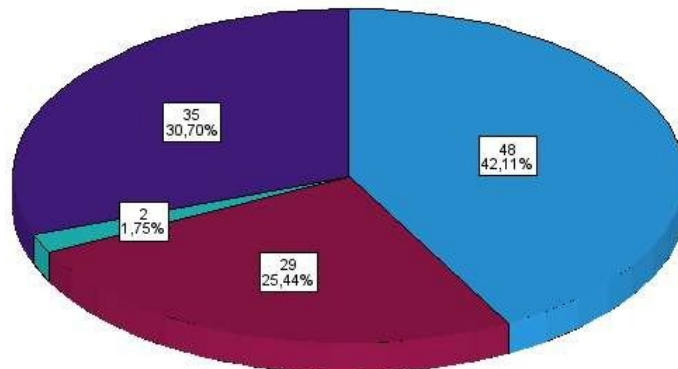
Η χρήση διαφορετικού κριτηρίου στην αξιολόγηση του άξονα Α (είτε Αβ42 είτε λόγος Αβ42/40) οδήγησε σε σημαντικές διαφορές και στην τελική βιοχημική κατηγοριοποίηση των ασθενών (Σχήματα 11 και 12).



Σχήμα 11. Βιοχημικά προφίλ ομαδοποιημένα στο σύνολο των ασθενών βάσει του Αβ42.

**ΑΤΝ ομαδοποιημένο
βάσει λόγου Αβ42/40**

- Normal biomarkers
- Alzheimer's disease
- AD + non-AD pathologic change
- Non-AD pathologic change



Σχήμα 12. Βιοχημικά προφίλ ομαδοποιημένα στο σύνολο των ασθενών βάσει του λόγου Αβ42/40.

Όπως ανακύπτει από τα ανωτέρω διαγράμματα, η χρήση του Αβ42 έθεσε την διάγνωση νόσου Alzheimer στο 26% των ασθενών, με το 15% να έχουν διπλή παθολογία, το 30% νευροεκφυλιστικό νόσημα non-AD και 28% φυσιολογικούς βιοδείκτες. Με την χρήση του λόγου Αβ42/40 τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν 29%, 2%, 31% και 42%.

Η συμφωνία μεταξύ του Αβ42 και του λόγου Αβ42/40 αποτυπώνεται στον Πίνακα 3. Με πράσινο σημειώνονται τα περιστατικά που εμφάνιζαν συμφωνία στο βιοχημικό προφίλ και με κόκκινο οι περιπτώσεις στις οποίες υπήρχε ασυμφωνία. Εκ των 114 ασθενών, συμφωνία παρατηρήθηκε σε 80 δείγματα (70,2%), ενώ ασυμφωνία σε 34 δείγματα (19,8%). Ενδιαφέρον παρουσιάζει ότι 8 περιστατικά ταξινομήθηκαν ως Α+ βάσει του λόγου Αβ42/40, ενώ ήταν Α- βάσει του Αβ42, ενώ η αντίθετη εικόνα παρατηρήθηκε σε 16 δείγματα. Τα ως άνω αντικατοπτρίζουν την σημασία θέσπισης ομογενοποιημένων κριτηρίων για την ερμηνεία των βιοδεικτών.

		ΑΤΝ_42							
		A+T+N+ Count	A+T+N- Count	A+T-N+ Count	A+T-N- Count	A-T+N+ Count	A-T+N- Count	A-T-N+ Count	A-T-N- Count
ΑΤΝ_ratio	A+T+N+	20	0	0	0	8	0	0	0
	A+T+N-	0	1	0	0	0	0	0	0
	A+T-N+	0	0	1	0	0	1	0	0
	A+T-N-	0	0	0	0	0	0	0	0
	A-T+N+	6	0	0	0	6	0	0	0
	A-T+N-	0	3	0	0	0	0	0	0
	A-T-N+	0	0	0	0	0	0	20	0
	A-T-N-	0	0	0	16	0	0	0	32

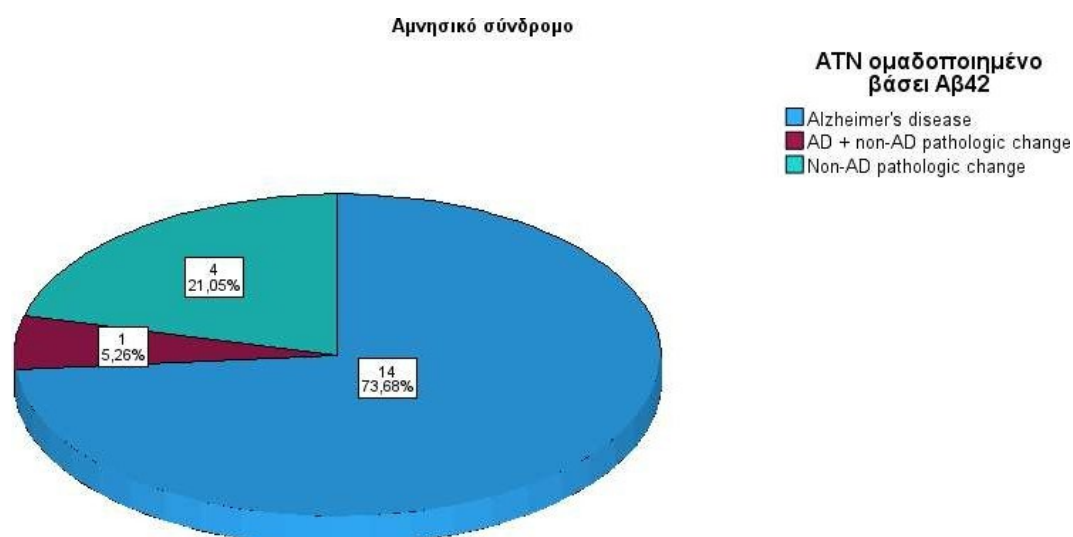
Πίνακας 3. Βιοχημικά προφίλ βάσει Αβ42 και Αβ42/40. Με πράσινο σημειώνονται οι

περιπτώσεις στις οποίες παρατηρήθηκε συμφωνία, ενώ με κόκκινο οι περιπτώσεις στις οποίες παρατηρήθηκε ασυμφωνία.

4. Αποτελέσματα βιοδεικτών ανά αιτία παραπομπής

i. Αμνησικό σύνδρομο

Από τους 19 ασθενείς με τυπικό αμνησικό σύνδρομο, οι 14 (74%) είχαν βιοχημικό προφίλ νόσου Alzheimer, ένας είχε εικόνα διπλής παθολογίας και 4 ασθενείς είχαν βιοχημικό προφίλ συμβατό με έτερο νευροεκφυλιστικό νόσημα. Τα δεδομένα αυτά αναδεικνύουν την σημασία των βιοδεικτών ακόμα και σε τυπικές κλινικές περιπτώσεις, καθώς ένα ποσοστό των ασθενών μπορεί να έχει non-AD υποκείμενη παθολογία (Σχήμα 13).

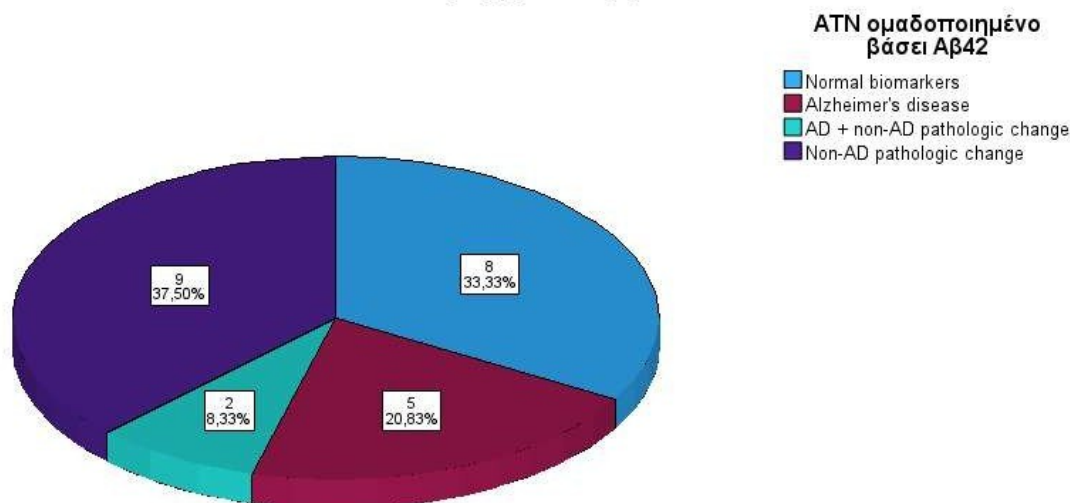


Σχήμα 13. Βιοχημικό προφίλ (βάσει Αβ42) ασθενών με αμνησικό σύνδρομο

ii. Μετωπιαίο - συμπεριφορικό σύνδρομο

Από τους 24 ασθενείς με μετωπιαίο-συμπεριφορικό σύνδρομο, οι 5 (21%) είχαν παθολογία Alzheimer, οι δύο διπλή παθολογία (8%), οι 9 (38%) εικόνα βιοχημική non-AD παθολογίας και οι 8 είχαν φυσιολογικούς βιοδείκτες (33%). Η χρήση βιοδεικτών ENY είναι καθοριστικής σημασίας στην ομάδα αυτή, καθώς μπορεί να διακρίνει in vivo τους ασθενείς με μετωποκροταφική εκφύλιση από τους ασθενείς με μετωπιαίο υπότυπο νόσου Alzheimer (Σχήμα 14).

Μετωπιαίο - συμπεριφορικό σύνδρομο

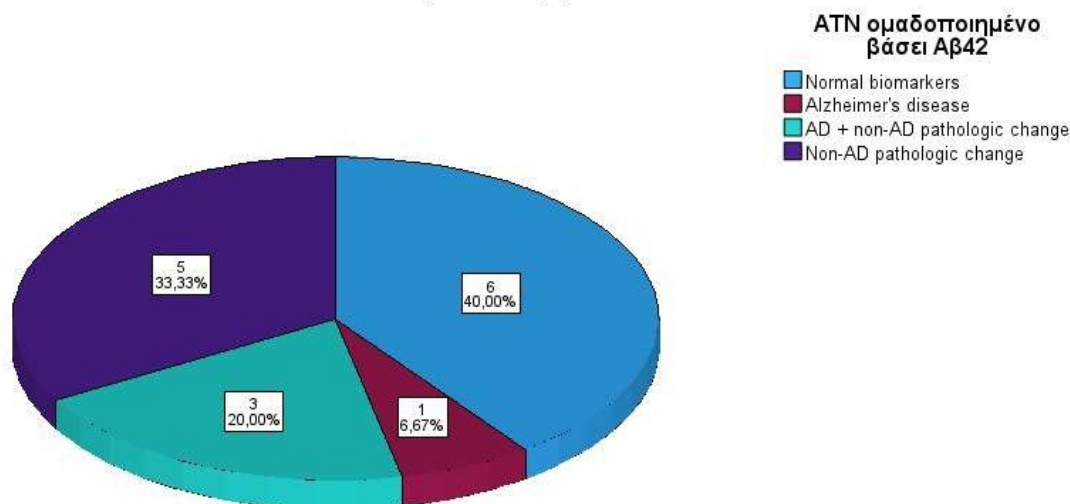


Σχήμα 14. Βιοχημικό προφίλ (βάσει Αβ42) ασθενών με μετωπιαίο-συμπεριφορικό σύνδρομο

iii. Φλοιοβασικό σύνδρομο

Από τους 15 ασθενείς με φλοιοβασικό σύνδρομο, ένας (7%) είχε παθολογία Alzheimer, τρεις ασθενείς είχαν διπλή παθολογία (20%), οι 5 (33%) εικόνα βιοχημική non-AD παθολογίας και οι 6 είχαν φυσιολογικούς βιοδείκτες (40%). Η χρήση βιοδεικτών ENY είναι καθοριστικής σημασίας στην ομάδα αυτή, καθώς μπορεί να διακρίνει in vivo τους ασθενείς με φλοιοβασικό σύνδρομο και υποκείμενη νόσο Alzheimer (Σχήμα 15).

Φλοιοβασικό σύνδρομο



Σχήμα 15. Βιοχημικό προφίλ (βάσει Αβ42) ασθενών με φλοιοβασικό σύνδρομο

iv. Πρωτοπαθής προϊούσα αφασία

Από τους 7 ασθενείς με πρωτοπαθή προϊούσα αφασία οι 2 (29%) είχαν παθολογία Alzheimer (Σχήμα 16).



Σχήμα 16. Βιοχημικό προφίλ (βάσει Αβ42) ασθενών με πρωτοπαθή προϊούσα αφασία

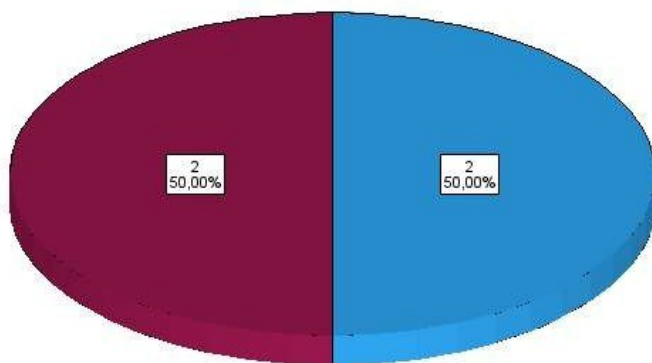
v. Οπίσθια φλοιώδης ατροφία

Από τους 4 ασθενείς με οπίσθια φλοιώδη ατροφία οι 2 (50%) είχαν παθολογία Alzheimer (Σχήμα 17).

Οπίσθια φλοιώδης ατροφία

**ATN ομαδοποιημένο
βάσει Αβ42**

- AD + non-AD pathologic change
- Non-AD pathologic change



Σχήμα 17. Βιοχημικό προφίλ (βάσει Αβ42) ασθενών με οπίσθια φλοιώδη ατροφία

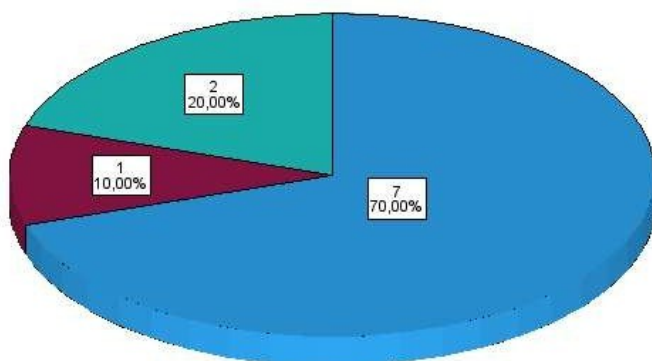
vi. Προοδευτική υπερπυρηνική παράλυση

Από τους 10 ασθενείς με προοδευτική υπερπυρηνική παράλυση, κανείς δεν έφερε βιοχημικό προφίλ νόσου Alzheimer, σε συμφωνία με την βιβλιογραφία (Σχήμα 18).

Προοδευτική υπερπυρηνική παράλυση

**ATN ομαδοποιημένο
βάσει Αβ42**

- Normal biomarkers
- AD + non-AD pathologic change
- Non-AD pathologic change

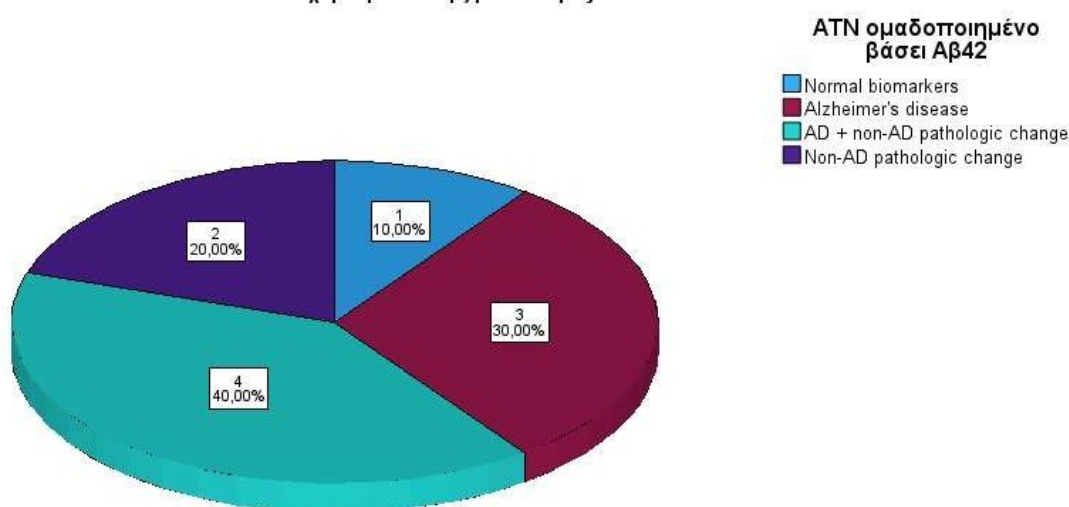


Σχήμα 18. Βιοχημικό προφίλ (βάσει Αβ42) ασθενών με προοδευτική υπερπυρηνική παράλυση

vii. Ενδεχόμενη συνύπαρξη νόσου Alzheimer

Από τους 10 ασθενείς με έτερη πρωταρχική διάγνωση, οι 3 (30%) είχαν παθολογία Alzheimer. Οι βιοδείκτες ENY έχουν εξέχουσα σημασία στην διάγνωση συνυπάρχουσας παθολογίας νόσου Alzheimer, ακόμα και σε ασθενείς με άλλη πρωταρχική διάγνωση. Η γνώση αυτή έχει ιδιαίτερη σημασία σε ασθενείς με νόσο με σωματία Lewy, αγγειακή άνοια και υδροκέφαλο φυσιολογικής πίεσης, περιπτώσεις στις οποίες συχνά συνυπάρχει νόσος Alzheimer (Σχήμα 19).

Ενδεχόμενη συνύπαρξη παθολογίας Alzheimer

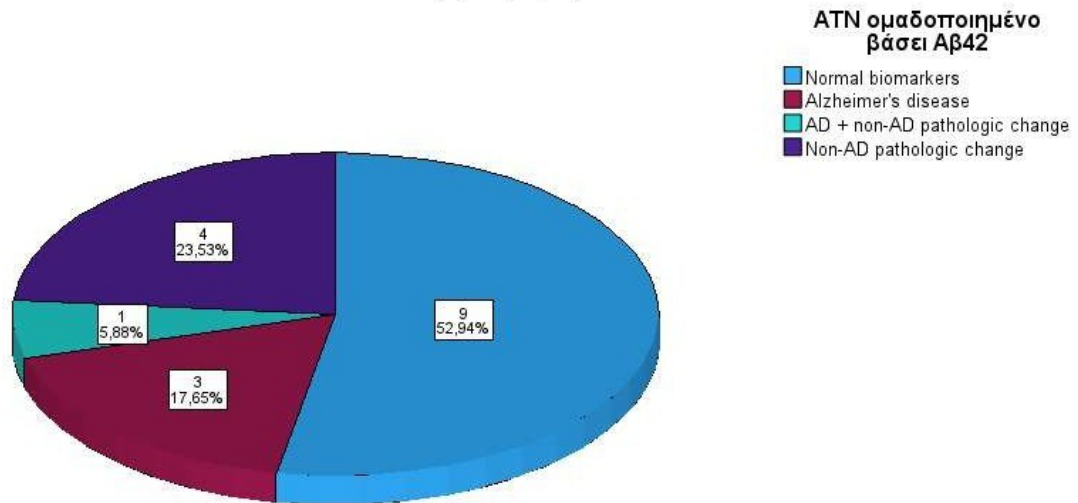


Σχήμα 1G. Βιοχημικό προφίλ (βάσει Αβ42) ασθενών που διερευνήθηκαν για ενδεχόμενη συνύπαρξη νόσου Alzheimer

viii. Άνοια μη καθορισμένη

Από τους 17 ασθενείς με άτυπη κλινική εικόνα, στους οποίους ο λοιπός παρακλινικός έλεγχος δεν οδήγησε σε αιτιολογική διάγνωση, οι 3 ασθενείς (18%) είχαν υποκείμενη παθολογία νόσου Alzheimer. Και στο κλινικό αυτό σενάριο αναδεικνύεται η σημασία των βιοδεικτών στην αναγνώριση άτυπων εκδηλώσεων της νόσου (Σχήμα 20).

Άνοια μη καθορισμένη

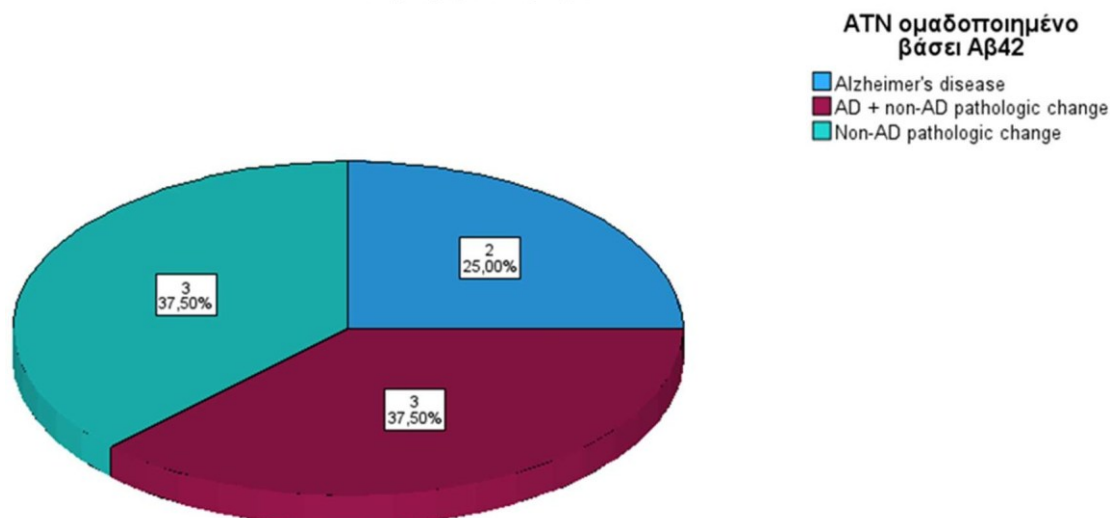


Σχήμα 20. Βιοχημικό προφίλ (βάσει Αβ42) ασθενών με άνοια μη καθορισμένη

ix. Ταχέως εξελισσόμενη άνοια

Από τους 8 ασθενείς με ταχέως εξελισσόμενη άνοια οι 2 (25%) είχαν παθολογία Alzheimer. Η χρήση των βιοδεικτών είναι ιδιαίτερα σημαντική στην ομάδα αυτή ασθενών, στους οποίους η διαφορική διάγνωση είναι ιδιαίτερα ευρεία και ο παρακλινικός έλεγχος εκτενής και κοστοβόρος (Σχήμα 21).

Ταχέως εξελισσόμενη άνοια



Σχήμα 21. Βιοχημικό προφίλ (βάσει Αβ42) ασθενών με ταχέως εξελισσόμενη άνοια

5. Συνολική αποτίμηση

Συνολικά μετρήθηκαν βιοδείκτες νευροεκφύλισης ENY σε 115 ασθενείς με ετερογενή αίτια παραπομπής. Τα αποτελέσματά μας αναδεικνύουν την σημασία των βιοδεικτών στην επιβεβαίωση της υποκείμενης παθολογίας σε ασθενείς με τυπικό αμνησικό φαινότυπο, αλλά και στην αναγνώριση ασθενών με νόσο Alzheimer και άτυπες εκδηλώσεις, όπως μετωπιαίο-συμπεριφορικό σύνδρομο, φλοιοβασικό σύνδρομο, πρωτοπαθής προϊούσα αφασία και οπίσθια φλοιώδης ατροφία. Αναδεικνύεται επίσης η χρησιμότητα των βιοδεικτών σε διαφορετικά κλινικά σενάρια, όπως η διερεύνηση πιθανής συννοσηρότητας με νόσο Alzheimer σε ασθενείς με διαφορετική πρωταρχική διάγνωση, σε αδιάγνωστους ασθενείς και σε ασθενείς με ταχέως εξελισσόμενη άνοια. Παράλληλα, η χρήση του β-αμυλοειδούς με 42 αμινοξέα και του λόγου Aβ42/40 οδήγησε σε διαφορές στην τελική βιοχημική ταξινόμηση των ασθενών, εύρημα που αναδεικνύει την ανάγκη θέσπισης ομογενοποιημένων κριτηρίων αξιολόγησης των βιοδεικτών για την χρήση τους σε ευρεία βάση.

Λοιπές παρατηρήσεις: Ο εργαστηριακός προσδιορισμός των παραπάνω βιοδεικτών νευροεκφύλισης πραγματοποιήθηκε κατά σημαντικό ποσοστό (25%) από τη ΜΝΒΔ ιδίοις πόροις, λόγω υπέρβασης του προϋπολογισμού του έργου.

Βιβλιογραφία

1. Karaki et al., Eur J Neurol 2003;10:119-28.
2. Paraskevas GP et al., J Alzheimers Dis 2017;55:1453-61.
3. Constantinides et al., Diagnostics 2023;13:783
4. Molinuevo et al., Alzheimers Dement 2014;10:808-817
5. Dubois et al., Lancet Neurol 2014;13:614-29.
6. Simonsen et al., Alzheimer's Dement 2017;13:274-84.
7. Jack et al., Alzheimer's Dement 2018;14:535-62