

D. Radošinská<sup>1</sup>, J. Radošinská<sup>2</sup>, J. Javor<sup>1</sup>, V. Ďurmanová<sup>1</sup>, Z. Párnická<sup>1</sup>, I. Királyová<sup>3</sup>, M. Králová<sup>4</sup>, I. Shawkatová<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Imunologický ústav Lekárskej fakulty UK, Bratislava

<sup>2</sup>Fyziologický ústav Lekárskej fakulty UK, Bratislava

<sup>3</sup>Centrum MEMORY, Bratislava

<sup>4</sup>Psychiatrická klinika, Lekárska fakulta UK a UNB, Bratislava

## **Aktivity matrixových metaloproteináz (MMP-9 a MMP-2) u pacientov s Alzheimerovou chorobou**

Alzheimerova choroba (AD) je progresívna neurodegeneratívna choroba, pre ktorú je charakteristická tvorba a akumulácia A $\beta$  peptidov a neurofibrilárnych klobiek, prítomných v mozgovom tkanive. Na etiopatogenéze AD sa tiež podieľajú matrixové metaloproteinázy (MMPs). MMPs sú veľkou a heterogénnou skupinou endopeptidáz, ktoré sú na základe ich štruktúry, lokalizácie a schopnosti štiepiť rôzne typy substrátov klasifikované do šiestich skupín – kolagenázy, želatinázy, matrilyzíny, stromelyzíny, membránovo-viazané a iné MMPs. Proteolytickým štiepením dochádza k ich aktivácii, čo následne vedie k rôznym fyziologickým (vývoj, morfogénéza), ako aj patofyziologickým procesom (patologická remodelácia tkaniva, zápal). MMPs v patogenéze AD ovplyvňujú neurozápalové reakcie alebo sú priamo ich súčasťou, ďalej podporujú agregáciu A $\beta$  peptidov a spôsobujú narušenie hematoencefalickej bariéry.

V našom experimente sme sa zamerali na aktivity želatináz – MMP-9 a MMP-2 v plazme pacientov s diagnostikovanou AD ako aj zdravých kontrol. Celý súbor tvorilo 114 subjektov, z čoho 63 bolo pacientov s AD a 50 osôb tvorilo kontrolnú skupinu porovnateľnej vekovej kategórie, zastúpenia pohlaví a komorbidít. Všetkým zúčastneným v experimente sa robil MoCA test na skrining kognitívnych funkcií. Aktivitu MMP-9 a MMP-2 sme detegovali želatínovou zymografiou. Porovnanie nameraných hodnôt aktivít sme analyzovali pomocou štatistického softvéru GraphPad Prism 7.

Z našich výsledkov vyplýva, že aktivita MMP-9 nebola zmenená u pacientov s AD oproti kontrolnej skupine (AD:  $105 \pm 47$ ; kontrola:  $96 \pm 26$ ;  $p = 0,6$ ). Aktivita MMP-2 ukazovala väčšiu tendenciu k zvýšeniu u pacientov s AD v porovnaní s kontrolami, avšak rozdiel nebol štatisticky významný (AD:  $113 \pm 39$ ; kontrola:  $100 \pm 25$ ;  $p = 0,1$ ).

V literatúre môžeme nájsť kontroverzné údaje k aktivitám, resp. hladinám MMP v plazme u pacientov s AD. Rôzni autori prezentujú rôzne výsledky - t.j. zvýšené, znížené, alebo aj nezmenené cirkulujúce aktivity/hladiny MMP-2 a MMP-9 u týchto pacientov. Naše výsledky predbežne podporujú pozorovania zvýšených aktivít želatináz v plazme AD pacientov v porovnaní s kontrolnými, avšak na potvrdenie, resp. vyvrátenie tejto tendencie plánujeme rozšíriť súbor ako pacientov, tak aj kontrol. Záverom ale môžeme konštatovať, že skúmanie MMP má význam v spojení s AD, pretože sa opakovane dokázalo ich zapojenie v patologických procesoch tejto neurodegeneratívnej choroby. Zmeny v ich cirkulujúcich aktivitách/hladinách by mohli poukazovať na stupeň závažnosti tohto ochorenia, resp. jeho progresie, prípadne na účinnosť terapie.

Práca bola finančne podporovaná z grantov VEGA č. 1/0738/20 a 1/0193/21.