

Akumulace železa v mozkových strukturách ve vztahu k roztroušené skleróze

doc. MUDr. Andrea Burgetová, Ph.D., Radiodiagnostická klinika 1.LF UK a VFN v Praze

Roztroušená skleróza (RS) je chronické zánětlivé a neurodegenerativní onemocnění zahrnující imunitně zprostředkované poškození mozku a míchy. Základem pro diagnózu RS je magnetická rezonance (MR). Kromě diagnostiky je MR také nástrojem pro hodnocení aktivity procesu, hodnocení terapeutického efektu, stanovení progresu v dlouhodobém sledování a pro predikci onemocnění. Základem jsou konvenční MR techniky s jejich postprocesingovým volumetrickým zpracováním. Kromě konvenčních MR metod se používají další moderní pokročilé MR techniky. Patří sem i techniky, které stanovují železo v mozku in vivo, především ve ferritinu a hemosiderinu, paramagnetických zásobních bílkovinách železa. Ve výzkumu jsme se zaměřili na úlohu ukládání železa v mozku ve vztahu k RS v souvislosti s neurozánětem a neurodegenerací, jeho potenciálu jako nástroje predikce vývoje nemoci a sledování aktivity onemocnění.

Jako první jsme pomocí MR in vivo podali kvantitativní důkaz zvýšené akumulace železa v bazálních gangliích u pacientů s RS ve srovnání se zdravými kontrolami. Naše výsledky podpořily hypotézu, že RS je komplexní onemocnění a že kromě autoimunitně indukovaných chronických zánětlivých změn má také neurodegenerativní komponentu (1). Při srovnání obsahu železa ve strukturách mozku u podskupin RS primárně progresivní (PP) a relaps remitentní (RR) jsme zjistili, že jediný signifikantní rozdíl mezi subtypy RS byla hodnota v thalamu, což by mohlo mít přídatný prognostický význam v diferenciaci mezi oběma skupinami (2). Studie, ve které jsem srovnávali pacienty s RS a s neuromyelitis optica (NMO), potvrdila narušenou homeostázu železa v mozku u pacientů s RS, zatímco u pacientů s NMO byly pozorovány mnohem menší změny.

K ukládání železa v mozku dochází fyziologicky během stárnutí. Při odhalování neurodegenerativních a neurozánětlivých procesů může být užitečná analýza vzorců ukládání železa v mozku u zdravých jedinců. Obsah železa jsme kvantifikovali nejen ve strukturách centrální šedé hmoty, ale také na úrovni celého mozku včetně mozkové a mozečkové kůry, kde byly změny související s věkem prozkoumány mnohem méně. Může to souviset s obtížnějším zpracováním MR obrazu, protože mozková kůra má složitější a variabilnější anatomii než hluboká jádra šedé hmoty (3).

V longitudinální studii bylo cílem kvantifikovat změny objemu a susceptibility hlubokých struktur šedé hmoty a najít základní prediktory (MR a likvorové markery) těchto změn u pacientů s RS. Kvantifikovali jsme regionální změny objemu mozku a susceptibility na začátku a během prvních dvou let po stanovení diagnózy RS a zjišťovali jejich souvislost s markery v likvoru na počátku studie. V likvoru byly stanoveny hladiny oxidačního stresu, produktů peroxidace lipidů a lehkých řetězců neurofilament (NfL). Prokázali jsme, že hladiny NfL v likvoru a séru jako markery axonálního poškození předpovídají budoucí úbytek mozkové tkáně a lze je považovat za časný ukazatel aktivity onemocnění. Markery oxidačního stresu v likvoru nejsou asociovány s atrofií nebo dysregulací železa, což by svědčilo proti předpokladu, že oxidační stres hraje významnou roli v časně progresi onemocnění u léčených pacientů s RS. Teoreticky to může souviset s pozitivním účinkem protizánětlivé léčby na oxidační stres u RS (4,5).

V současné době je potřeba dále rozvíjet reprodukovatelné zobrazovací techniky a standardizované protokoly, aby bylo možné využít stanovování obsahu železa ve strukturách mozku v běžné klinické praxi. Identifikace nových biomarkerů aktivity onemocnění, které předpovídají progresi onemocnění, přispívá k lepšímu porozumění patofyziologii onemocnění. Nové biomarkery mají potenciál zlepšit strategii léčby pacientů s RS.

1. BURGETOVÁ, Andrea - SEIDL, Zdeněk - KRÁSENSKÝ, Jan - HORÁKOVÁ, Dana - VANĚČKOVÁ, Manuela. Multiple Sclerosis and the Accumulation of Iron in the Basal Ganglia: Quantitative Assessment of Brain Iron Using MRI T2 Relaxometry. *European Neurology*. 2010, 63(3), 136-143. ISSN 0014-3022. DOI: 10.1159/000279305 IF = 1.760 (2010), Q3, první a korespondenční autor

2. BURGETOVÁ, Andrea - DUŠEK, Petr - VANĚČKOVÁ, Manuela - HORÁKOVÁ, Dana - LANGKAMMER, C. - KRÁSENSKÝ, Jan - SOBÍŠEK, Lukáš - MATRAS, Patrik - MAŠEK, Martin - SEIDL, Zdeněk. Thalamic Iron Differentiates Primary-Progressive and Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *American Journal of Neuroradiology*. 2017, 38(6), 1079-1086. ISSN 0195-6108. DOI: 10.3174/ajnr.A5166 IF = 3.653 (2017), Q1, první a korespondenční autor

3. BURGETOVÁ, Romana - DUŠEK, Petr - BURGETOVÁ, Andrea - PUDLAČ, Adam - VANĚČKOVÁ, Manuela - HORÁKOVÁ, Dana - KRÁSENSKÝ, Jan – VARGA, Zsoka - LAMBERT, Lukáš. Age-related magnetic susceptibility changes in deep grey matter and cerebral cortex of normal young and middle-aged adults depicted by whole brain analysis. *Quant Imaging Med Surg*, 2021, Volume11(9): 3906-3925 | <http://dx.doi.org/10.21037/qims-21-87>. IF = 4.630 (2021), Q2 (2021), korespondenční autor

4. BURGETOVÁ, Andrea - DUŠEK, Petr - UHER, Tomáš - VANĚČKOVÁ, Manuela - VEJRAŽKA, Martin - BURGETOVÁ, Romana - HORÁKOVÁ, Dana - SRPOVÁ, Barbora - KRÁSENSKÝ, Jan - LAMBERT, Lukáš. Oxidative Stress Markers in Cerebrospinal Fluid of Newly Diagnosed Multiple Sclerosis Patients and Their Link to Iron Deposition and Atrophy. *Diagnostics* [online]. 2022, 12(6), 1365. ISSN 2075-4418. DOI: 10.3390/diagnostics12061365 IF = 3.992 (2021), Q2 (2021), první autor

5. BURGETOVÁ, Andrea - DUŠEK, Petr - UHER, Tomáš - VANĚČKOVÁ, Manuela - VEJRAŽKA, Martin - BURGETOVÁ, Romana - HORÁKOVÁ, Dana - SRPOVÁ, Barbora - KALOUSOVÁ, Marta - NOSKOVÁ, Libuše - LEVOVÁ, Kateřina - KRÁSENSKÝ, Jan - LAMBERT, Lukáš. CSF Markers of Oxidative Stress Are Associated with Brain Atrophy and Iron Accumulation in a 2-Year Longitudinal Cohort of Early MS. *Int. J. Mol. Sci.* 2023, 24, DOI:10.3390/ijms241210048 IF = 5.923 (2022), Q2 (2022), první autor