

Abstrakt

Alzheimerova nemoc (AN) je pomalu progredující neurodegenerativní onemocnění mozku charakterizované extracelulární akumulací senilních plak a intracelulárními neurofibrilárními tangles. Vedle těchto typických změn je AN velmi heterogenní onemocnění, a to zejména věkem nástupu, prvních klinických obtíží a rychlostí progresu. Klíčovými modulátory této variability jsou genetické polymorfismy. Jedním z nich je polymorfismus v genu pro Brain-derived neurotrophic factor (*BDNF*), neurotrofinu podílející se na formování synaptické plasticity v oblasti hipokampu a mediálního temporálního laloku, tedy oblastí primárně postižených u AN. Cílem disertační práce bylo prozkoumat vliv polymorfismu *BDNF* Val66Met, společně s hlavním genetickým rizikovým faktorem sporadické AN, Apolipoproteinem E (*APOE*), na kognitivní funkce a strukturální změny mozku. Prokázali jsme, že kombinace rizikových alel *BDNF* Met a *APOE* ε4 je spojena s výraznějším narušením epizodické paměti, egocentrické orientace v prostoru a menšími objemy struktur mediálního temporálního laloku u jedinců ve stádiu amnestické mírné kognitivní poruchy (aMCI), a allocentrické orientace u jedinců bez kognitivního deficitu.

Tato zjištění naznačují, že nositelé kombinace *BDNF* Met a *APOE* ε4 mají vyšší riziko progresu do těžších stádií AN, a současně podporují význam stanovení těchto polymorfismů jako klinicky relevantních genetických markerů pro identifikaci bezpříznakových jedinců ve zvýšeném riziku rozvoje AN.

Klíčová slova:

Alzheimerova nemoc, Apolipoprotein E, Brain-derived neurotrophic factor, epizodická paměť, hipokampus, mírná kognitivní poruchy, prostorová orientace