

Abstrakt

Roztroušená skleróza (RS) je chronické zánětlivé autoimunitní onemocnění, poškozující dominantně bílou hmotu centrálního nervového systému (CNS). Přesná příčina vzniku RS je stále neznámá, avšak se předpokládá, že se na rozvoji podílí rozličné environmentální i genetické faktory. Patofyziologie RS je velice komplexní proces. RS je v současné době zatím nevyléčitelná nemoc, ale pomocí specifické terapie lze ovlivnit její průběh. Metabolomika je systematická studie, která využívá přístup analytické chemie k profilaci endogenně malých molekul metabolitů přítomných ve zkoumaném preparátu. Hlavním cílem této dizertace bylo stanovit signifikantní rozdíly v metabolomu likvoru pacientů v počátečním stádiu RS v porovnání s kontrolami. Dále jsme chtěli provést korelační analýzu těchto výsledků v čase s klinickým stavem pacientů v podobě hodnot EDSS. Následně jsme v rámci dalších analýz hodnotili i další potenciální biomarkery RS, přesněji evokované potenciály (EP), lehké řetězce neurofilament (NfL) a gliální fibrilární acidický protein (GFAP). Celkem jsme sesbírali vzorky likvoru od 40 pacientů v časných stádiích RS, a vzorky likvoru od 33 zdravých kontrol. Následná analýza těchto vzorků byla provedena pomocí vysoce výkonné kapalinové chromatografie s tandemovou hmotnostní spektrofotometrií, s detektorem s vysokým rozlišením. Dále proběhla analýza části vzorků pomocí Single Molecule Array (SIMOA) a u části pacientů byly provedeny EP a následně korelované s hodnotami EDSS. Statisticky signifikantní změny (p -value $<0,05$) byly pozorovány v likvoru u argininu, histidinu, spermidinu, glutamátu, cholinu, tyrozinu, serinu, kyseliny olejové, stearové a linoleové. Dále jsme pozorovali významnou korelaci při vyšetření EP a u metabolitu histidinu s hodnotami EDSS. Tím jsme poukázali na jejich možný prognostický potenciál. V případě NfL a GFAP jsme u ostatních metabolitů významnou korelaci s hodnotami EDSS nepozorovali. Závěrem lze říci, že jsme v naší práci prokázali statisticky významné rozdíly v koncentracích některých metabolitů v likvoru pacientů v počátečních stádiích RS, které by mohly být využity jako nové biomarkery RS. Dále jsme prokázali, že EP korelují s aktuálními hodnotami EDSS. Zdá se, že u pacientů v počátečních stádiích RS mají schopnost předvídat na základě hodnot EDSS vývoj klinického stavu v následujících letech nemoci.