

## ALZHEIMER HASTALIĞI TANISINDA p-Tau181 ve Neurofilament Light (NfL) Plazma Biyobelirteçleri



Alzheimer dünya çapında 50 milyon kişide olduğu tahmin edilen ve 2050 yılına kadar görülme sıklığının 3 katına çıkması beklenen, ilerleyici, nörodejeneratif bir hastalıktır.

Alzheimer hastalığının (AD) mevcut kandaki biyobelirteçleri, Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) ile ölçülen beyindeki anormal Amiloid Beta (A $\beta$ ) ve Tau proteinlerinin birikimine bağlı olarak, beyin omurilik sıvısındaki (BOS) A $\beta$ 42 (42 amino asit uzunluğundaki A $\beta$ ) ve 181 numaralı treoninde fosforilasyona uğramış Tau181 (p-Tau181) proteinlerinin düzeyleridir.

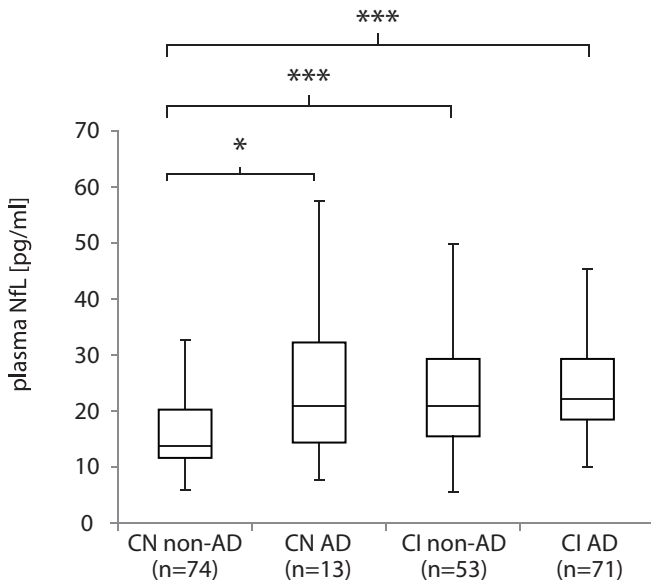
Bu biyobelirteçler AD nöropatolojisine bağlı klinik semptomların ortaya çıkmasından yaklaşık yirmi yıl önce başlayan değişiklikleri yansıtmaktadır. Bununla birlikte, PET'le ilişkili yüksek maliyet ve radyasyona maruz kalma ile lomber ponksiyonun uzmanlık isteyen invazif bir yöntem olması kandaki belirteçlere olan gereksinimin altını çizmiştir. Bu biyobelirteçlerin dolaşımdaki düzeyleri beyin A $\beta$ 'nin klirensinin ve akson hücresel iskelet yapısının bozulması ile reaktif astrositoz gibi AD ile ilişkili nöropatolojik süreçleri yansıttığı bildirilmiştir.

Son zamanlarda araştırmalar nörodejeneratif hastalıkların tanısı için kan biyobelirteçlerini geliştirilmeye odaklanmış ve önemli ilerlemeler sağlanmıştır. Merkezi sinir sistemi ile ilişkili proteinlerin ve nükleik asitlerin mümkün olan en düşük düzeylerde tespit edilmesini sağlayan çok hassas ölçüm yapan teknolojiler geliştirilmiştir. Bu yeni teknolojiler sayesinde, önceden yalnızca beyin omurilik sıvısında tespit edilebilen nörolojik biyobelirteçler, plazmada da çok düşük düzeylerde tespit edilebilmektedir.

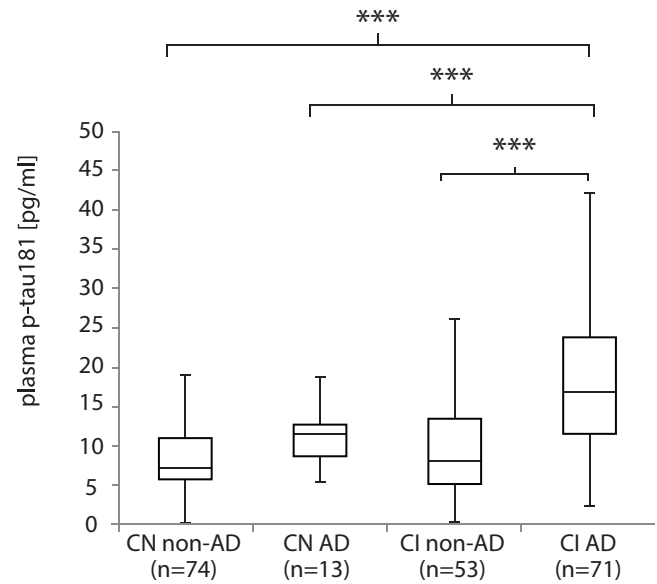
Beyin yaralanmaları ve hastalıklarının teşhis edilme şeklini değiştirme potansiyeli olan tek molekül dizisi teknolojisi (SIMOA); Neurofilament Light (NfL), Tau, GFAP (Glial fibriler asidik protein), beyin hasarı ve hastalığıyla ilişkili diğer birçok nörolojik biyobelirteçleri bu yöntemlerle saptayabilir. Ayrıca bu biyobelirteçlerin kanda, serumda veya plazmada çok daha erken aşamalarda tespit edilebiliyor olması, invaziv önlemlere gerek kalmadan uzun vadeli etkilerin ve hastalık patolojisinin daha iyi anlaşılmasına olanak sağlar.

Neurofilament Light Proteini (NfL, 68 kDa), merkezi ve periferik sinir sisteminde (MSS ve PSS) nöron hücresel iskeleti olan nörofilamentin alt birimidir. Merkezi sinir sistemindeki akson hasarı sırasında NfL, BOS'a sızar ve sıklıkla plazmada da yüksek düzeyler tespit edilebilir. Plazmadaki NfL düzeyleri BOS'takinden birkaç kat daha düşüktür ancak korelasyon yüksektir. Plazmadaki NfL düzeyi bu nedenle hem MSS hem de PSS'deki nöron hasarının belirteci olarak kullanılabilir.

A Plasma NfL levels



B plasma p-tau181 levels



\*Kognitif bozukluğu olan (CI) ve kognitif bozukluğu olmayan (CN) hastalarda plazma NfL ve p-tau181 düzeyleri.

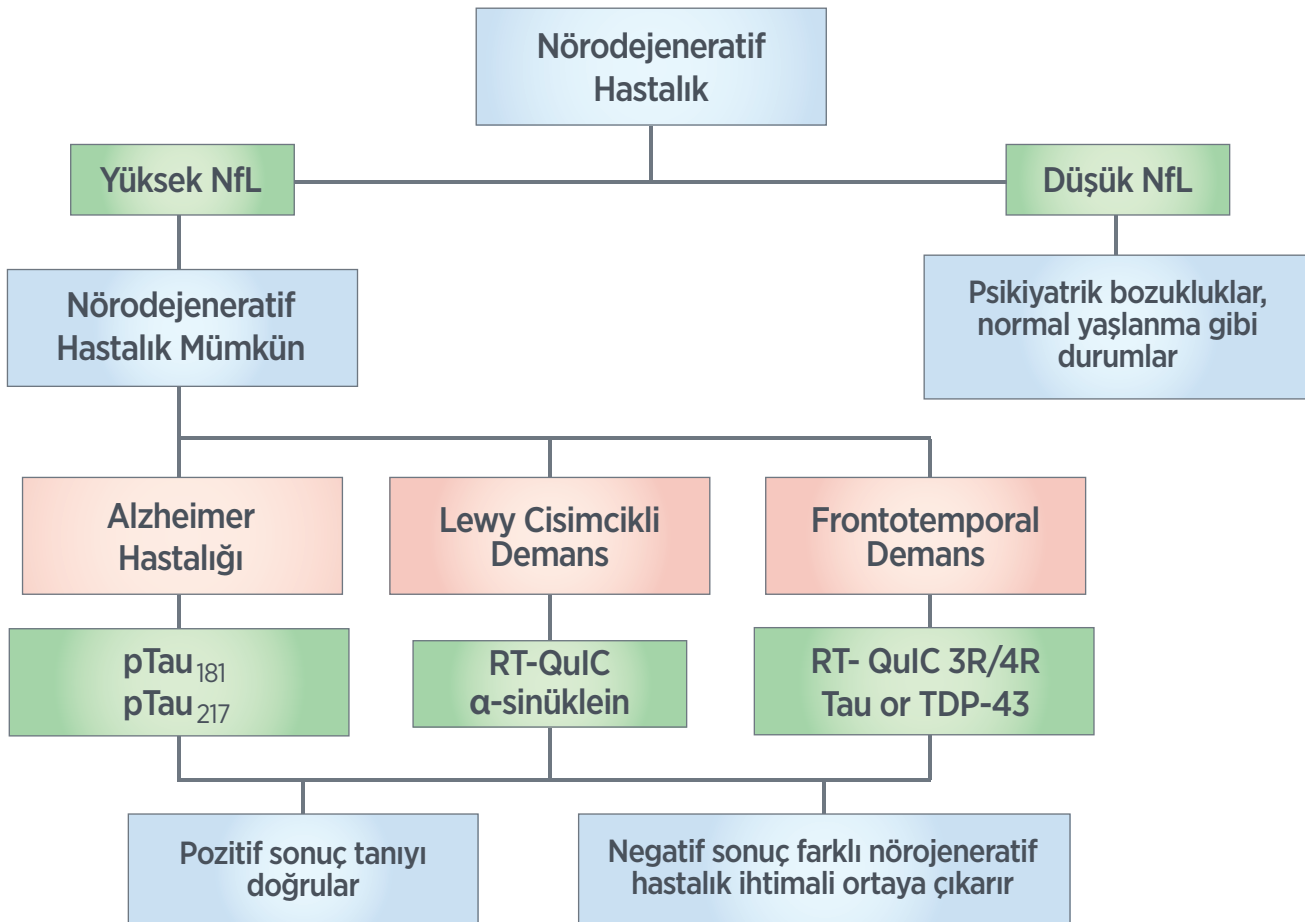
Neurofilament Light (NfL) biyobelirteci, hücresel iskeletin bir parçası olan, aksona yapısal destek sağlayan ve akson çapını düzenleyen bir proteindir. NfL'nin çeşitli nörolojik durumlarda BOS ve serumda yükseldiği, bunun da nöron ve akson hasarına işaret ettiği rapor edilmiştir. BOS NfL artışının nöro-dejenerasyonun güvenilir bir belirteci olduğu kabul edilmiştir.

Serum NfL düzeylerinin Alzheimer hastalığı, vasküler demans, Parkinson demansı, frontotemporal demans gibi çeşitli durumlarda sağlıklı popülasyona göre yüksek olduğu yapılan çalışmalarda saptanmıştır. Daha da önemlisi, Frontotemporal demans'da serum NfL düzeylerinin kognitif eksiklikler, hastalık şiddeti, davranışsal semptomlar ve frontotemporal atrofinin şiddetiyle korelasyon gösterdiği ortaya konmuştur.

Bunun yanında, bir biyobelirteç olarak NfL'nin dezavantajı, travmatik beyin hasarı ve multipl skleroz gibi nöroakson hasarına neden olan çeşitli durumlarda da düzeylerinin yükselmesidir.

Bu yeni teknolojiler ile çok düşük düzeylerde ölçümü sağlanan ve AD'da öngörücü yönü ve prognostik değeri gösteren bir başka analitte p-Tau181 olmuştur.

Bazı literatür çalışmalarında algoritma olarak NfL ve p-Tau181 kullanımına yönelik aşağıdaki şekilde öneri sunulmuştur.



RT-QUIC: Real-time quaking-induced conversion.

TDP-43: Transactive response DNA binding protein 43 kDa.

α-Sinüklein: Sinapslarda nörotransmitter salınımını düzenleyen bir protein.

Test adı:	Neurofilament -NfL	p-Tau181
Metot:	SIMOA (single molecule array)	SIMOA (single molecule array)
Örnek Türü:	2 ml EDTA Plasma (donmuş), BOS	2 ml EDTA Plasma (donmuş)

Hastaların daha erken tanı almasına veya gereksiz PET veya BOS analizinden kaçınmasına yardımcı olabilecek daha hızlı erişilebilir bir test olan p-Tau181'in plazma düzeyleri, kognitif olarak bozulmamış aşamadan demansa kadar AD klinik süreci boyunca artar.

Plazma p-Tau181 ve A $\beta$  patolojisi özellikle güçlü bir ilişki göstermektedir; bu, AD'nin ilerlemesi sırasında A $\beta$  patolojisindeki daha önceki artışı yansıtabilir.

Yeni bir nöroakson hasarı biyobelirteci olan p-Tau181 AD'na spesifikliğinin yanı sıra, tanısız duyarlılığının yüksek olabileceğine dair pek çok çalışma mevcuttur. Artan plazma p-Tau181 düzeyleri aynı zamanda daha ciddi kognitif bozukluğa doğru klinik ilerlemeyi de öngörebilir. Ayrıca plazma p-Tau181 AD'yi frontotemporal demans, vasküler demans ve Parkinson hastalığı gibi diğer pek çok nörodejeneratif hastalıktan ayırt edebilir.

Kan biyobelirteçleri, daha az invaziv, daha ucuz ve yaygın uygulama için daha yüksek ölçeklenebilirlik potansiyeline sahip oldukları için bu testlerin PET ve BOS biyobelirteçlerine göre önemli avantajlar sağlamaktadır. Bu nedenle, kan biyobelirteçlerinin tarama veya tanı araçları olarak gelecekte uygulanması, hem demografik yapı hem de klinik sunumlar açısından incelenen popülasyonun çeşitliliğini doğal olarak artıracaktır.

Bu açılardan bakıldığında, NfL ve p-Tau181 parametrelerinin demans ve nörodejeneratif bozukluklar açısından kullanılabileceği ve umut vadettiği görülmektedir. Alzheimer hastalığının erken tanınmasının sağlanması, çeşitli tedavi protokollerinin uygulanması, prognostik açıdan yorumlanması sayesinde önemli veriler elde edilebilecektir.



*NfL ve p-Tau181 Testi Örnek Raporu için  
QR kodu okutabilirsiniz.*

**0212 320 64 00**