

**Iek. Jolanta Kwiatek-Majkusiak**

**Rola białek regulujących metabolizm żelaza oraz związanych z procesami przewlekłego zapalenia w patogenezie choroby Parkinsona i choroby Alzheimerera.**

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu  
w dyscyplinie nauki medyczne**

Promotor: dr hab. n. med. Dariusz Kozirowski

KLINIKA NEUROLOGII

WYDZIAŁ NAUKI O ZDROWIU

WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY

KIEROWNIK KLINIKI: PROF. DR HAB. N.MED. ANDRZEJ FRIEDMAN



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych

Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2020

## **Ilek. Jolanta Kwiatek-Majkusiak**

# **Rola białek regulujących metabolizm żelaza oraz związanych z procesami przewlekłego zapalenia w patogenezie choroby Parkinsona i choroby Alzheimerera.**

### **Streszczenie w języku polskim**

#### Wstęp

Mechanizmy patogenetyczne chorób neurodegeneracyjnych obejmują złożone zależności pomiędzy procesami stresu oksydacyjnego oraz szlakami immunologiczno-zapalnymi, nadal nie w pełni poznane na poziomie molekularnym. Dane z literatury wskazują na udział żelaza w procesach stresu oksydacyjnego i przewlekłego zapalenia.

Cykl publikacji dotyczy analizy odmienności wybranych białek regulujących metabolizm żelaza u pacjentów z chorobami neurodegeneracyjnymi, na przykładzie choroby Alzheimerera i choroby Parkinsona, w porównaniu do pacjentów bez chorób neurodegeneracyjnych w wywiadzie.

#### Metody

W pracy dotyczącej badania zależności pomiędzy strukturą ferrytyny a stopniem nasilenia procesów neurodegeneracji w tkance hipokampów pacjentów z chorobą Alzheimerera wykorzystano ocenę barwionych hematoksyliną i eozyną próbek w mikroskopie fluorescencyjnym. Dokonano obliczeń ilości typowych dla patologii alzheimerowskiej zmian histopatologicznych (blaszek  $\beta$ -amyloidu, splątków neurofibrylarnych, ubytku neuronów) w określonych polach powierzchni obrazu mikroskopu. Do oznaczenia stężeń podjednostek H i L ferrytyny wykorzystano metodę ELISA, używając specyficznych przeciwciał monoklonalnych. W pracach analizujących stężenie pro-hepcydyny, hepcydyny oraz interleukiny 6 w grupach pacjentów z chorobą Parkinsona i grupie kontrolnej pacjentów bez chorób neurodegeneracyjnych wykorzystano metodę ELISA i specyficzne przeciwciała monoklonalne dla pro-hepcydyny, hepcydyny oraz interleukiny 6.


#### Wyniki

Analiza zależności pomiędzy stężeniem podjednostek ferrytyny a zmianami histopatologicznymi typowymi dla patologii alzheimerowskiej w badanych próbkach tkanek hipokampów wykazała dodatnią korelację stężenia łańcuchów L ferrytyny z obecnością większej liczby blaszek  $\beta$ -amyloidu oraz z utratą neuronów w tkance hipokampów pacjentów z AD. Stężenia podjednostek L jak i H ferrytyny w tkankach hipokampów pacjentów z AD były

statystycznie istotnie wyższe w porównaniu do grupy kontrolnej. W badaniach porównujących grupy pacjentów z chorobą Parkinsona z pacjentami bez chorób neurodegeneracyjnych stężenia pro-hepcydyny oraz hepcydyny w surowicy były istotnie statystycznie wyższe. Dodatkowa analiza, uwzględniająca rodzaj terapii stosowanej w chorobie Parkinsona, wykazała iż poziom pro-hepcydyny, jak i hepcydyny, były statystycznie istotnie wyższe w surowicy chorych z PD leczonych DBS, w porównaniu do grupy kontrolnej, ale także do grupy pacjentów z PD leczonych wyłącznie farmakologicznie. Uzyskano także statystycznie wyższe stężenia interleukiny 6 w grupie wszystkich pacjentów z PD w porównaniu do grupy kontrolnej. Ponadto, w podgrupie pacjentów z PD leczonych DBS stężenia i IL-6 były istotnie statystycznie wyższe nie tylko w porównaniu do grupy kontrolnej, ale także grupy pacjentów z PD leczonych wyłącznie farmakologicznie. Dodatkowo, w obu podgrupach pacjentów z PD wykazano dodatnie korelacje pomiędzy surowiczym stężeniem hepcydyny i IL-6.

### Wnioski i podsumowanie

Cykl prac potwierdza rolę żelaza i białek regulujących jego metabolizm w procesach neurodegeneracji w chorobie Parkinsona i chorobie Alzheimera. Wykazano zależności pomiędzy zmianą struktury ferrytyny – białka magazynującego żelazo, a nasileniem typowych dla patologii alzheimerowskiej zmian histopatologicznych w tkankach hipokampów pacjentów z chorobą Alzheimera. Wyższe stężenia hepcydyny w grupie pacjentów z chorobą Parkinsona wskazują na jej zaangażowanie w nasilenie procesów stresu oksydacyjnego. Dodatnia korelacja pomiędzy stężeniem hepcydyny i interleukiny 6 potwierdza związek procesów stresu oksydacyjnego z obecnością przewlekłego zapalenia i wskazuje na współistnienie zależności pomiędzy dwoma mechanizmami neurodegeneracji. Wyższe stężenia hepcydyny w grupie pacjentów z chorobą Parkinsona leczonych głęboką stymulacją mózgu sugerują jej potencjalny wpływ neuroprotektoryjny.

  
Jolanta Kniel - Kozłowiec