

## Asociácia polymorfizmu *MMP2* rs243866 s klinickými prejavmi Alzheimerovej choroby

Agáta Očenášová (1), Juraj Javor (1), Zuzana Párnická (1), Barbora Vašečková (2), Gabriel Minárik (3), Iliana Királyová (4), Ivana Shawkatová (1), Vladimíra Ďurmanová (1)

(1) Imunologický ústav, Lekárska fakulta UK, Bratislava, SR, (2) Psychiatrická ambulancia, UN s poliklinikou, Milosrdní bratia s r.o., Bratislava, SR, (3) Laboratórium Medirex s r.o., Bratislava, SR, (4) Centrum Memory n.o., Bratislava, SR

Alzheimerova choroba (AD) je neurodegeneratívna choroba mozgu, ktorú charakterizuje progresívny zánik kognitívnych a intelektových funkcií jedinca. Alzheimerova choroba je najčastejšou príčinou demencie u ľudí po 65. roku života. Imunopatogenéza Alzheimerovej choroby nie je dostatočne objasnená, na jej rozvoji sa okrem nadmerného ukladania modifikovaných proteínov (tau proteín, beta amyloid) v mozgu zúčastňuje aj zápal. Nesprávne zložené a agregované proteíny sa viažu na receptory mikroglií a astroglií, a následne spúšťajú vrodennú imunitnú reakciu charakterizovanú uvoľňovaním inflamačných mediátorov, ktoré prispievajú k progresii Alzheimerovej choroby. Matrixové metaloproteinázy (MMP) sú endopeptidázy, ktoré sa podieľajú na rozvoji neuroinflamačného zápalu štiepením proteínov extracelulárnej matrix. Na druhej strane bola zistená neuroprotektívna úloha MMP v súvislosti so štiepením modifikovaných proteínov. Zvýšená expresia MMP u pacientov s Alzheimerovou chorobou poukazuje na dôležitú úlohu týchto enzýmov v patogenéze choroby. So zvýšeným rizikom rozvoja AD je asociovaná aj želatínáza MMP-2. V našej práci sme zisťovali asociáciu polymorfizmu *MMP2* rs243866 s klinickými prejavmi AD. Vyšetrovaný súbor tvorilo 171 pacientov s diagnózou sporadickej formy AD (vek:  $79,68 \pm 6,03$  rokov) a 308 jedincov kontrolného súboru bez neurologickej anamnézy (vek:  $76,23 \pm 8,13$ ). Polymorfizmus rs243866 v promótoře génu *MMP2* na pozícií -1575 (G/A) sme analyzovali pomocou metódy PCR-RFLP. Rozdiely v zastúpení aliel/genotypov medzi skupinou pacientov s AD a kontrolnou skupinou sme štatisticky vyhodnotili pomocou  $\chi^2$  testu. V štatistickej analýze boli ako premenné faktory použité vek, pohlavie a nosičstvo rizikovej alely ApoE- $\epsilon$ 4. Následne sme pomocou lineárnej regresnej analýzy zisťovali asociáciu genotypu *MMP2* rs243866 s klinickými prejavmi ako vek nástupu choroby, MoCA skóre a trvanie choroby. Za štatisticky významnú hladinu sme považovali  $P < 0,05$ .

Porovnaním zastúpenia aliel a genotypov *MMP2* na pozícií -1575 (G/A) medzi súborom pacientov s AD a kontrolným súborom sme nezistili štatisticky významný rozdiel ( $P > 0,05$ ). Analýza asociácie genotypov *MMP2* rs243866 s klinickými prejavmi choroby ukázala, že pacienti s genotypom GG majú signifikantne neskorší nástup choroby v porovnaní s nosičmi alely A (GG vs. GA+AA:  $78,44 \pm 6,28$  vs.  $76,36 \pm 6,39$ ,  $p = 0,036$ ). Z toho vyplýva, že alela G má protektívny účinok na rozdiel od alely A, ktorá spôsobuje skorší nástup choroby, či už v homozygotnej alebo heterozygotnej forme.

Predbežné výsledky analýzy *MMP2* rs243866 poukazujú na asociáciu alely G s neskorším vekom nástupu Alzheimerovej choroby, na základe čoho predpokladáme neuroprotektívne účinky MMP-2 proteínu v súvislosti s jeho zvýšenou transkripčnou aktivitou. Práca bola podporená z grantu VEGA 1/0738/20.