



Молекулярные биомаркеры при ЧМТ, их диагностическое и прогностическое значение.

Докладчик:

Крюкова Ксения Константиновна

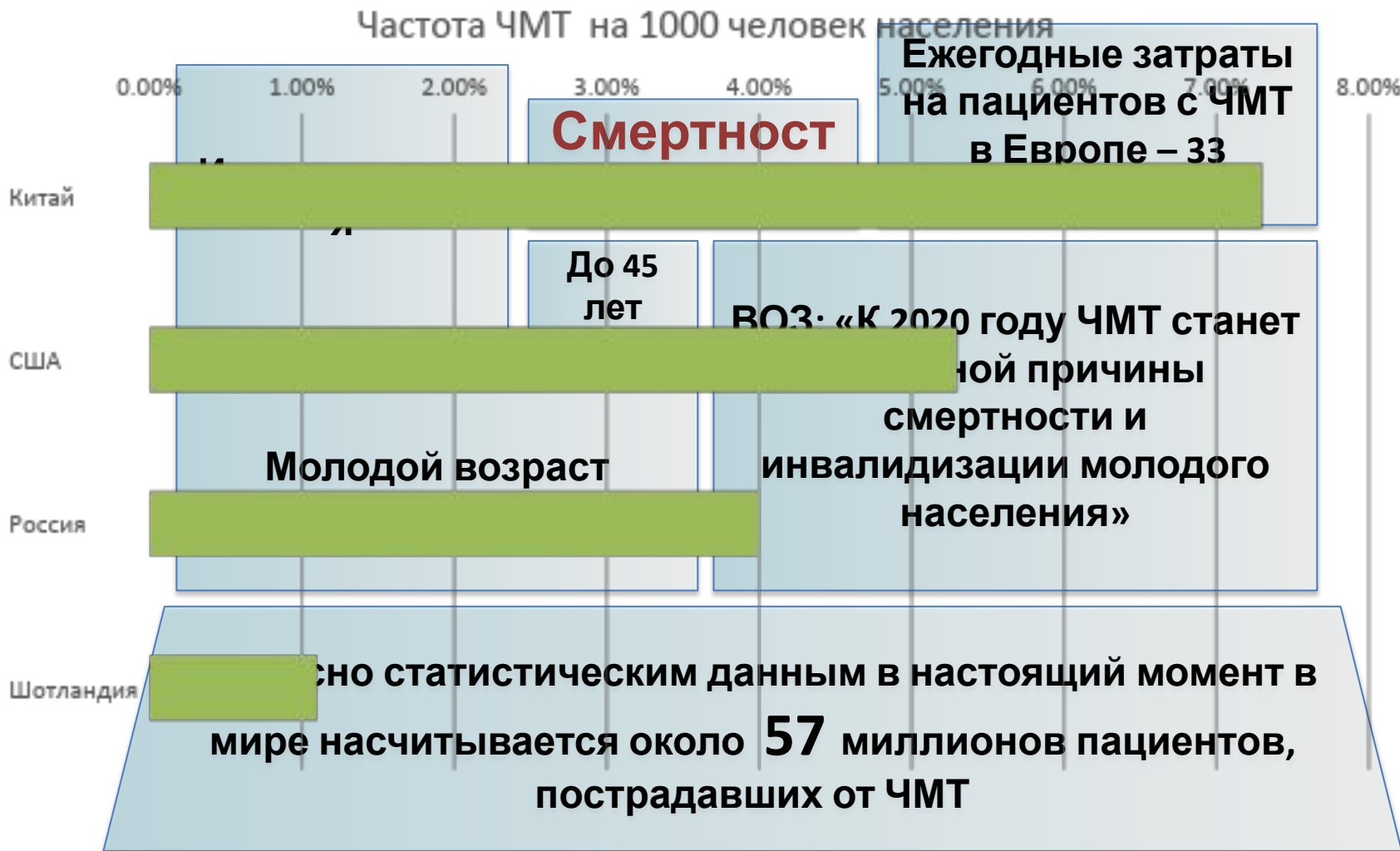
Руководитель:

к.м.н. Александрова Евгения Владимировна

Москва

2016

Эпидемиология



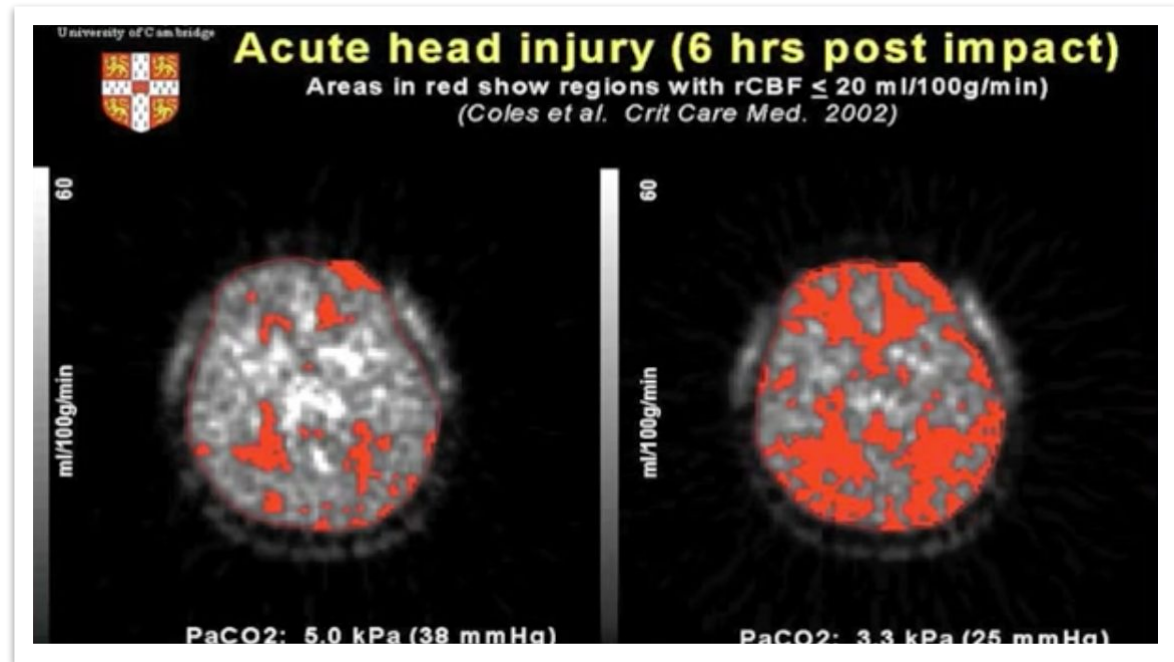
Определение

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) – это нарушение функционирования головного мозга (ГМ) или другие признаки патологии ГМ, возникающие вследствие воздействия внешней силы.



Патогенез

- Нарушение регуляции мозгового кровотока и метаболизма
- Повышение проницаемости клеточных мембран
 - Анаэробный метаболизм/накопление лактата

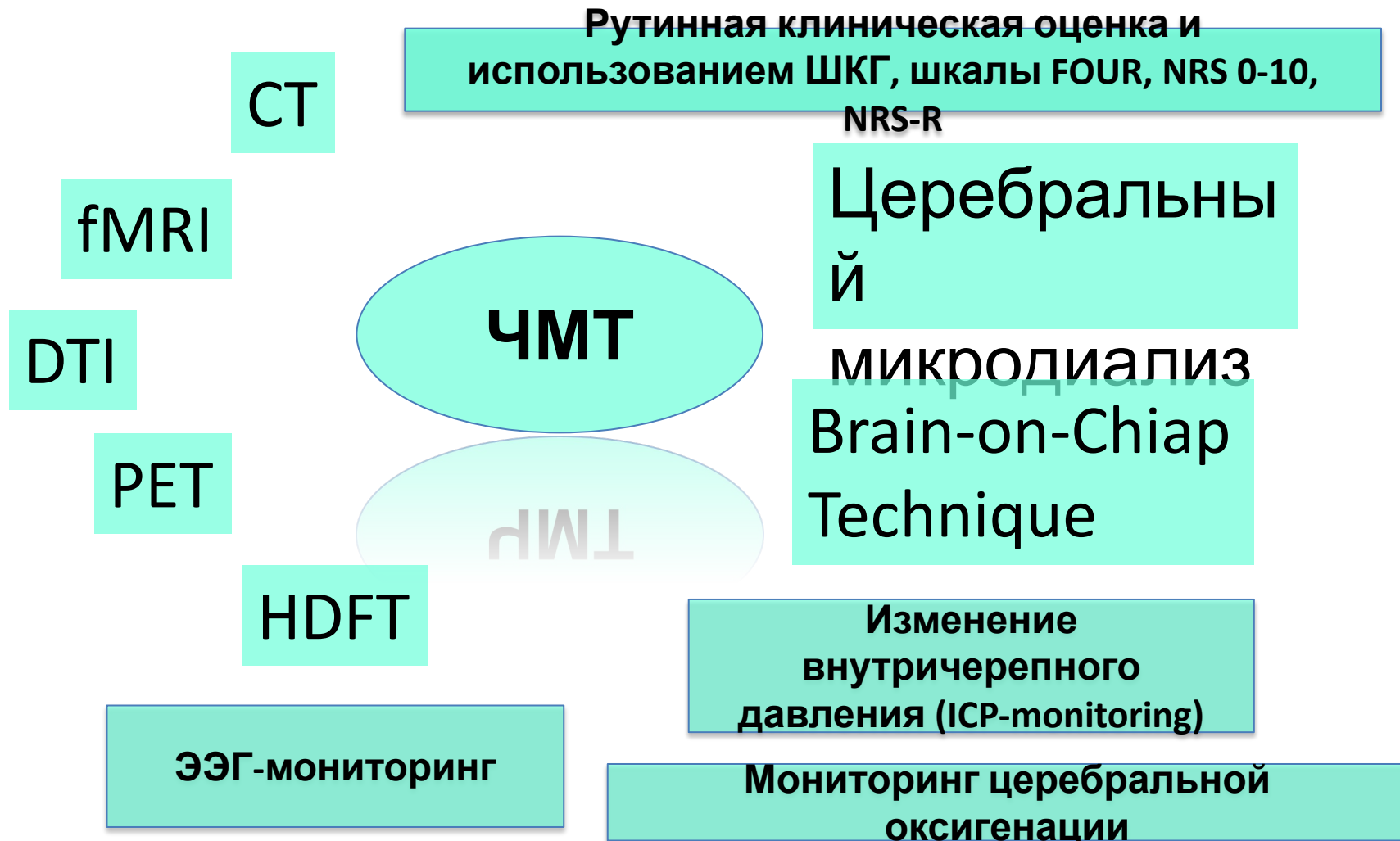


- Истощение запасов АТФ/нарушение работы ионного насоса
- Деполяризация терминальных мембран
 - ↑ аспартата/глутамата ...
 - Активация NMDA- и AMPA-рецепторов

Патогенез



Методы диагностики ЧМТ



Каков он, идеальный биомаркер?

Высокая чувствительность и
специфичность

Четкие биокинетические свойства

Уровень концентрации коррелирует с
тяжестью повреждения

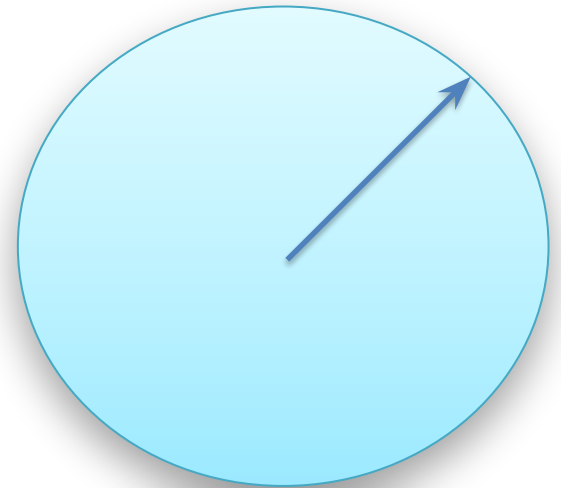
Простой/быстрый/дешевый анализ
доступных биологических сред

Позволяет оценить эффективность лечения и динамику
развития заболевания, прогнозировать функциональный
исход

Обеспечивает информацию о характере
повреждения мозгового вещества

Time is Brain

- **Ч**резвычайно важно как можно скорее распознать наличие ЧМТ и незамедлительно начать лечение.
- **П**ромедление = худший исход



Микро-РНК (miRNA)

Микро-РНК (miRNA)	Концентрация	Диагноз
miR-16	уменьшение	Тяжелая ЧМТ (ШКГ ≤ 8) Также средняя
miR-92a	уменьшение	Тяжелая ЧМТ (ШКГ ≤ 8)
miR-765	увеличение	Тяжелая ЧМТ (ШКГ ≤ 8) Также средняя
miR-let-7i	Увеличивается	Животная модель
miR-9		Животная модель

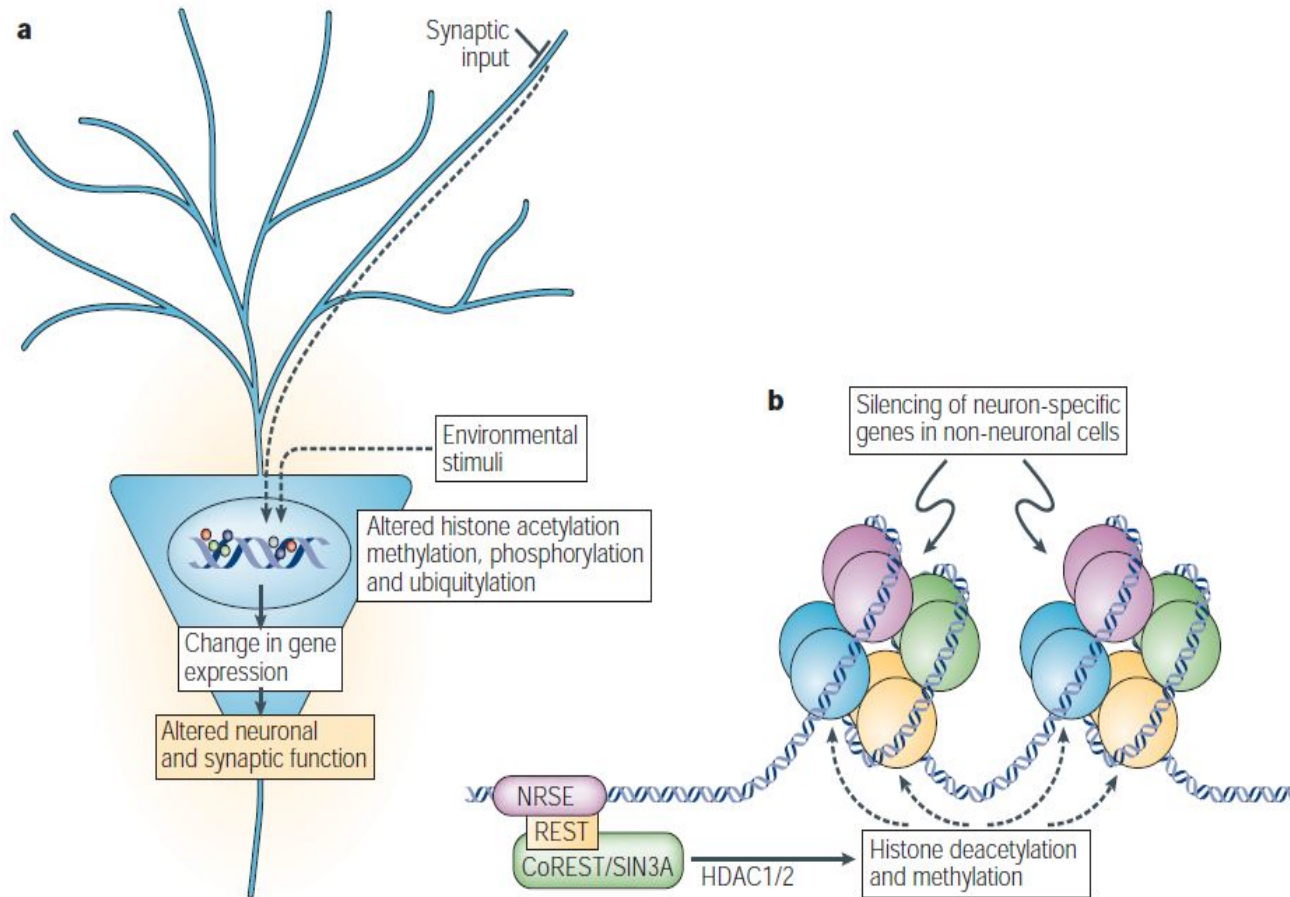
25-48 ч
после
травмы
Иссл. на
пациентах
и здоровых
добровольца
х

Первые 3
ч

гипотерми
я

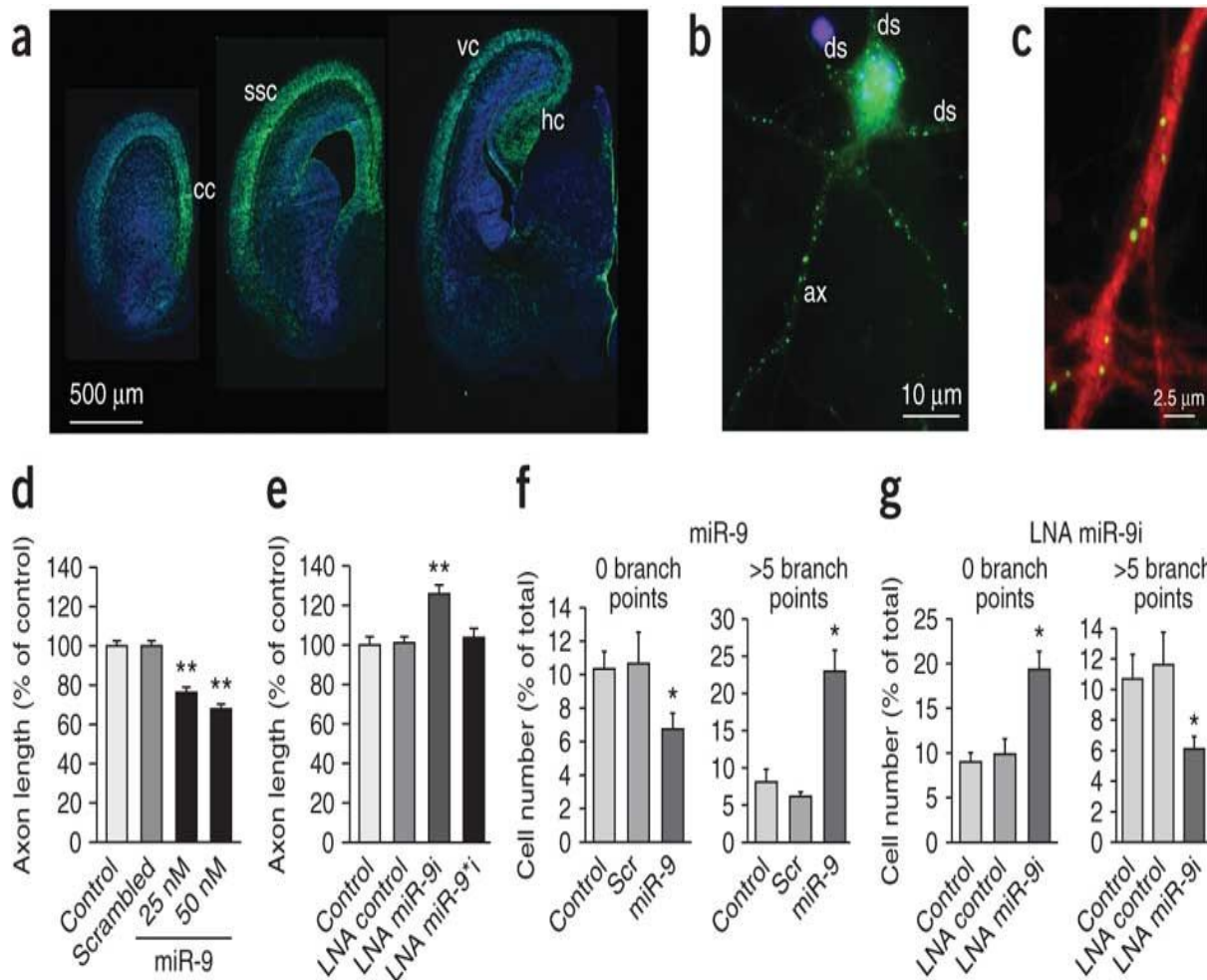
Метод -- RT-PCR data (simplified technique
планируется)

Восстановление неврологических дефицитов через эпигенетические механизмы



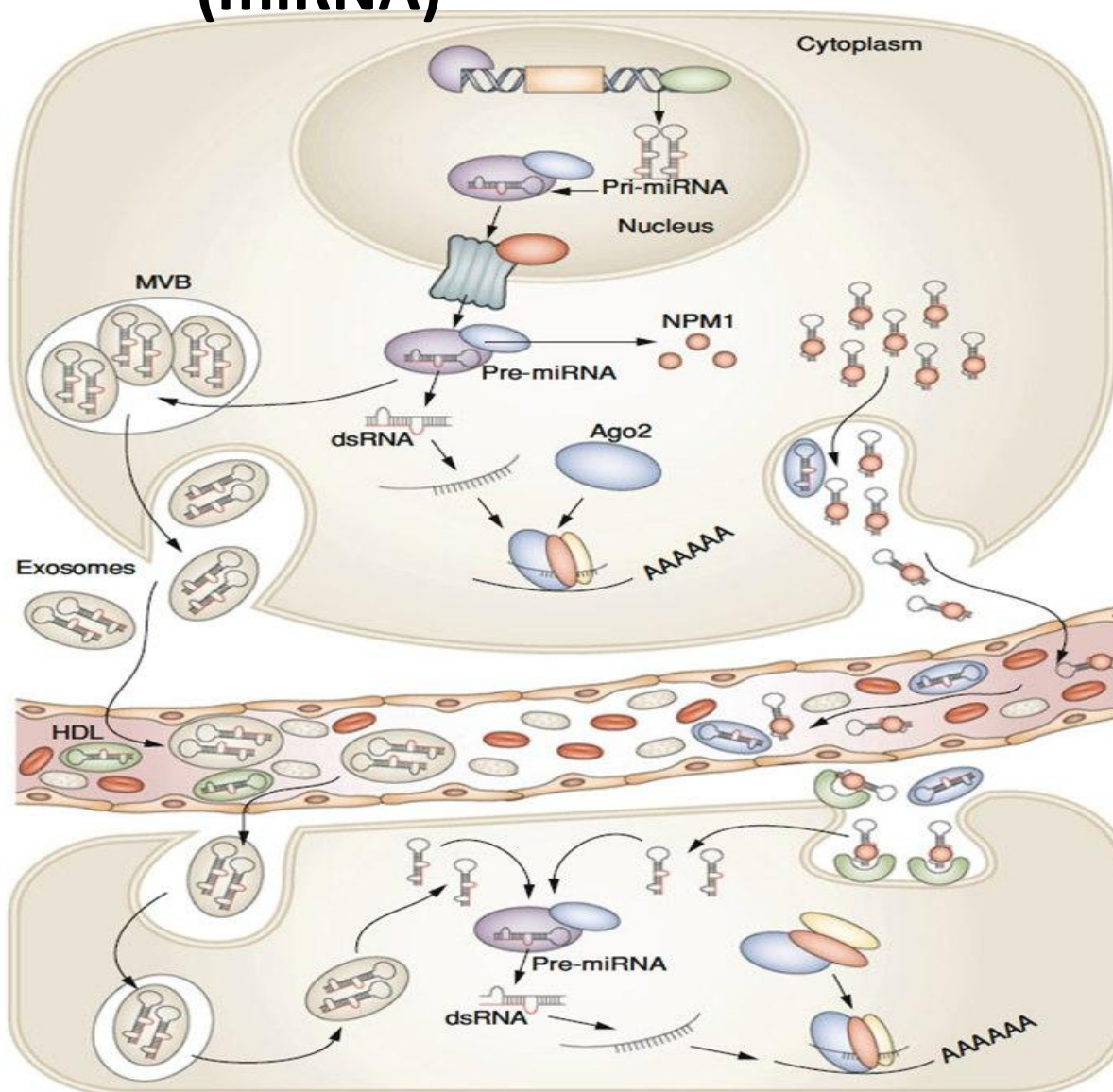
Levenson J.M., Sweatt J.D. Epigenetic mechanisms in memory formation. // Nat. Rev. Neurosci. 2005. Vol. 6, № 2. P. 108–118.

МикроРНК-9 регулирует рост и ветвление аксонов

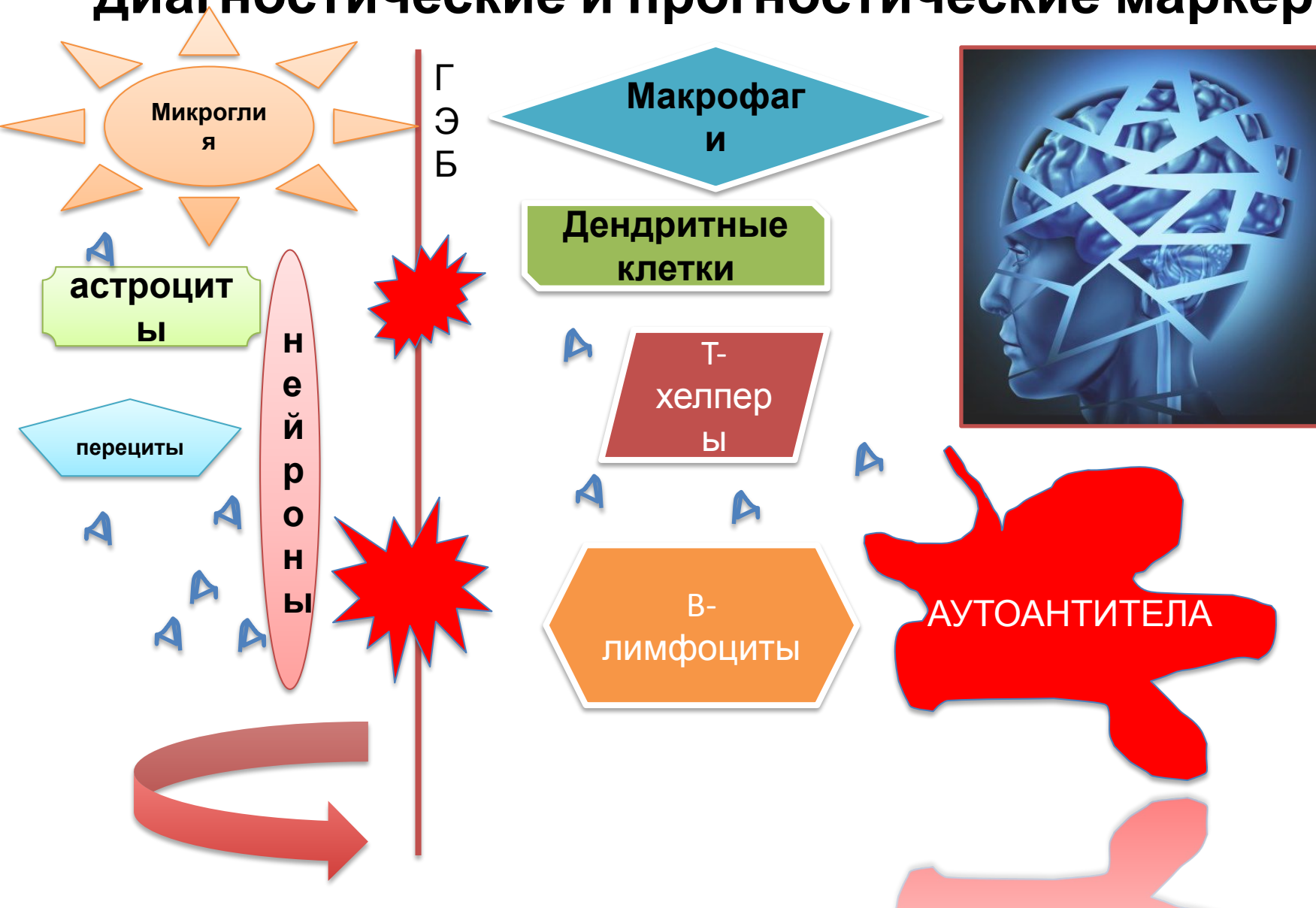


Dajas-Bailador F. et al. microRNA-9 regulates axon extension and branching by targeting Map1b in mouse cortical neurons // Nat. Neurosci. 2012. Vol. 15, № 5. P. 697–699.

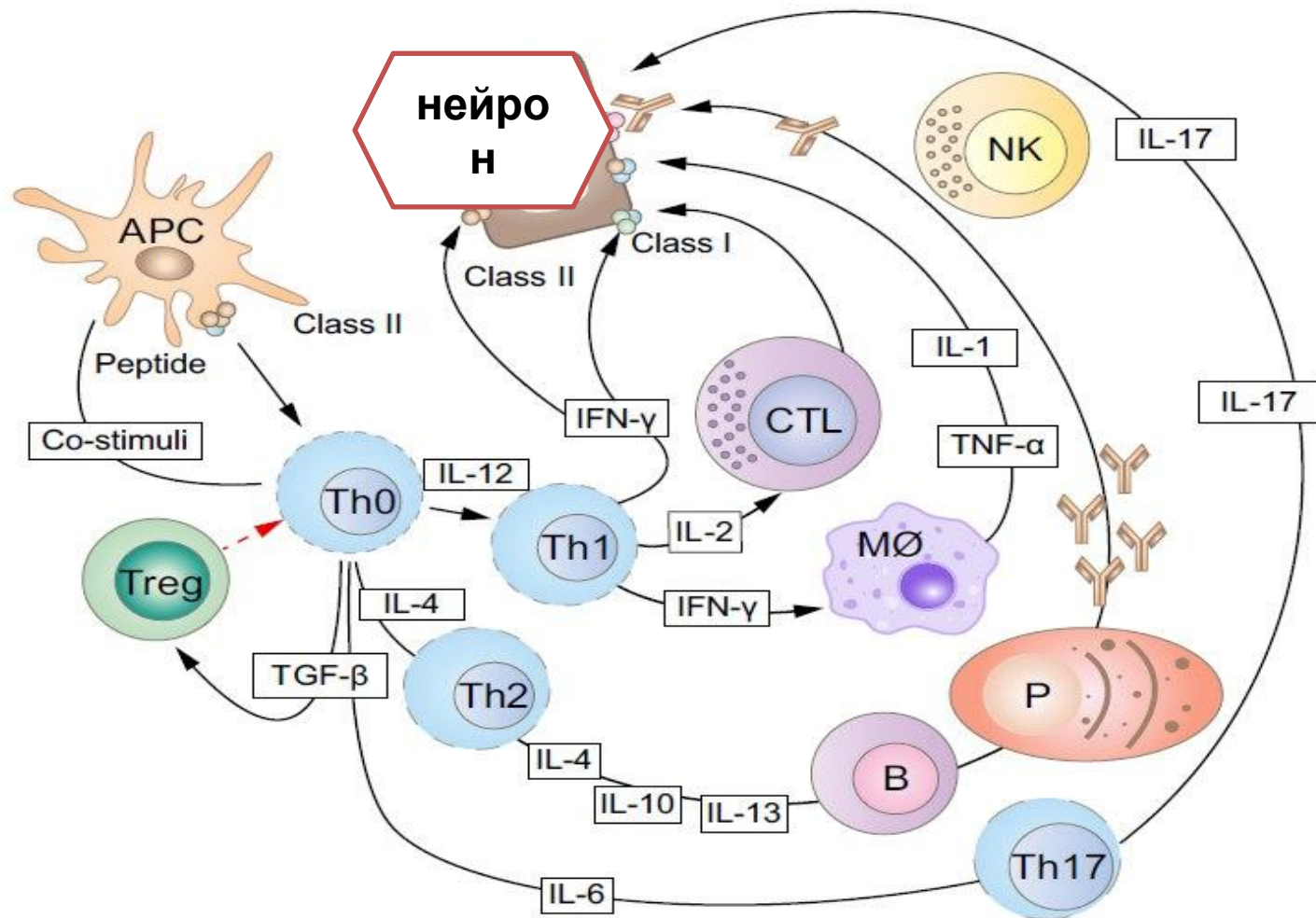
Микро-РНК (miRNA)



Сывороточные аутоантитела как диагностические и прогностические маркеры



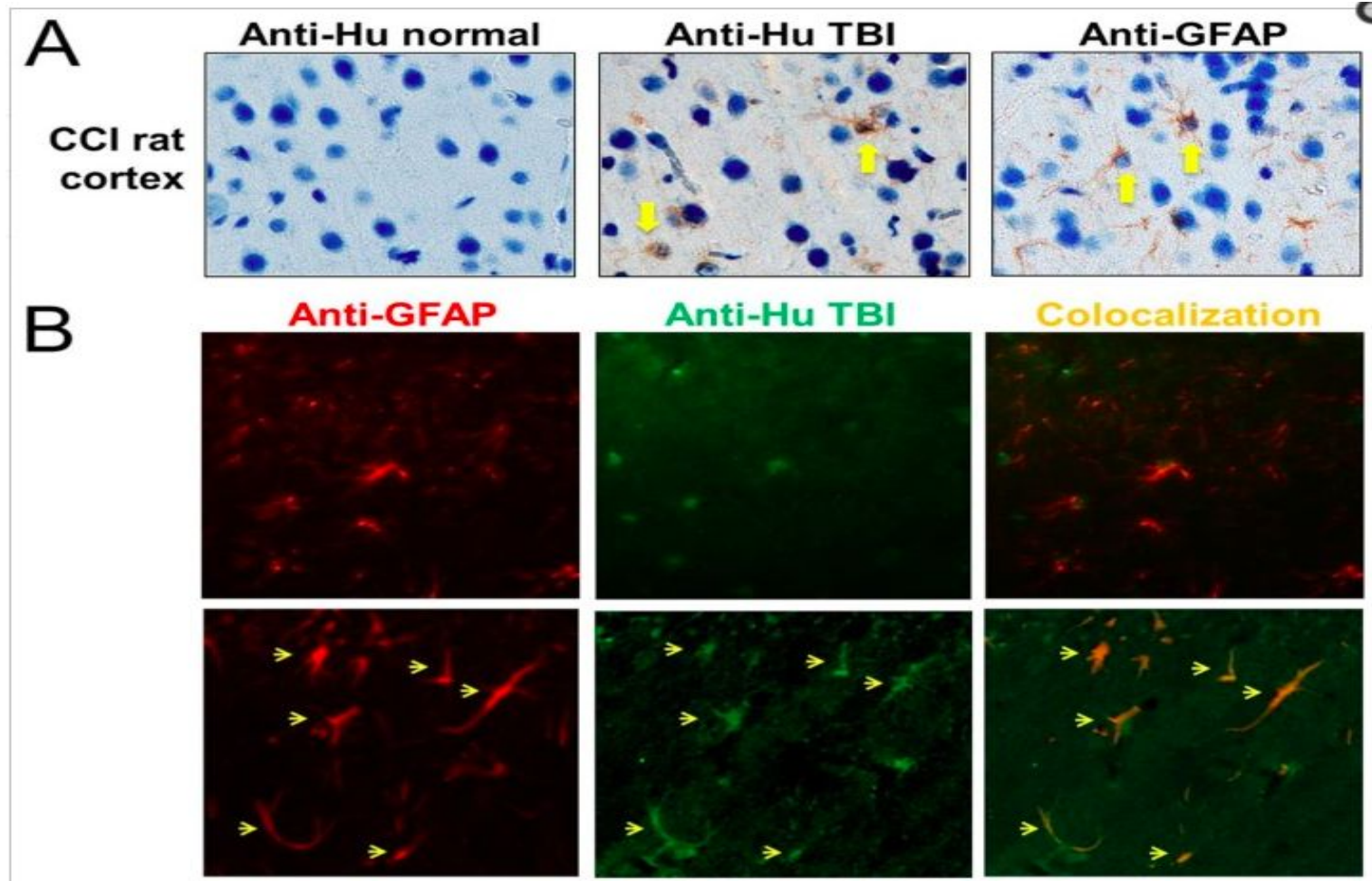
Общая схема аутоагрессии



Сывороточные аутоантитела как диагностические и прогностические маркеры

Сывороточные аутоантитела	Рекомендация для использования в к-ве д-го и п-го маркера	Авторы
Anti-GFAP and GFAP break down products (BDPs)	Высокая рекомендация, высокое качество доказательства	Zhang et al. 2014
Anti-BMP (basic myelinprotein)	Слабая рекомендация, слабое качество доказательства	Ngankam et al. 2011
Anti-PL (phospholipid)	Слабая рекомендация, слабое качество доказательства	Ngankam et al. 2011
Anti-NMDA and Anti-AMPA	Средний прогностический фактор	Goryunova et al. 2007

Сывороточные аутоантитела как диагностические и прогностические маркеры



Zhang, Z.; Zoltewicz, J.S.; Mondello, S.; Newsom, K.J.; Yang, Z.; Yang, B.; Kobeissy, F.; Guingab, J.; Glushakova, O.; Robicsek, S.; et al. W. Human traumatic brain injury induces autoantibody response against glial fibrillary acidic protein and its breakdown products

Фактор роста эндотелия сосудов и ингибитор роста эндотелия сосудов

- Соотношение VEGF/VEGI играет клиническую роль в прогнозе больных с ЧМТ. Значение показателя 2.366 на 7-й день после ЧМТ является предиктором наилучшего исхода.

M. Li et al. / Clinical Neurology and Neurosurgery 144 (2016) 7–13

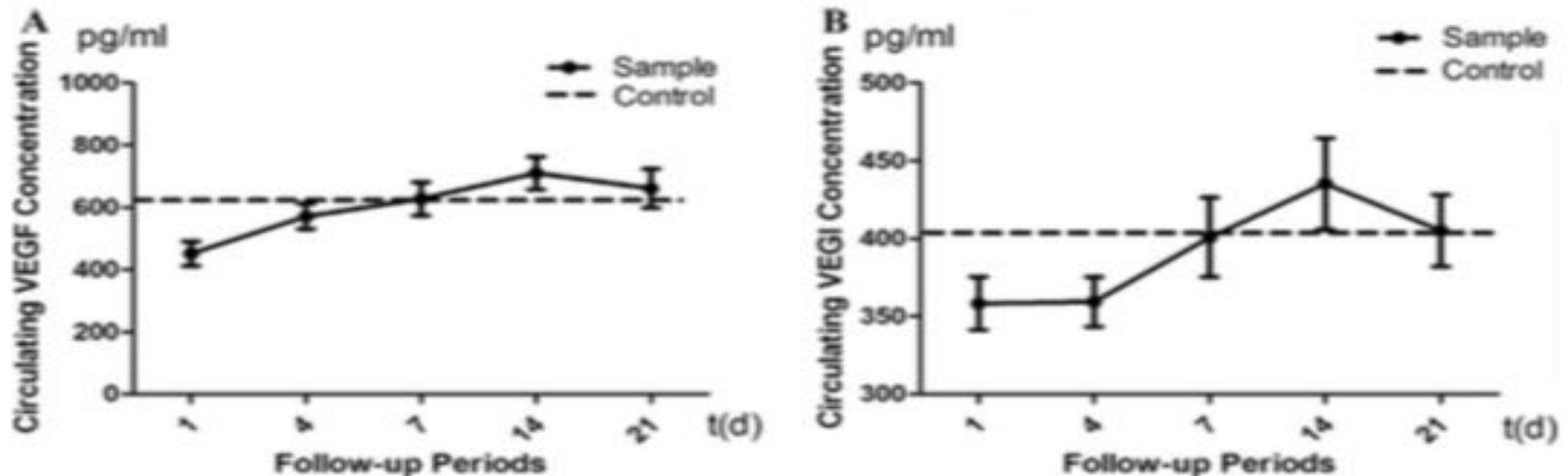


Fig. 2. Dynamic changes of circulating VEGF (A) and circulating VEGI (B) in TBI patients.

Cleaved-Tau (C-Tau) Расщепленный tau-белок

Микротубуло-ассоциированные tau-белки (MAP-Tau) – это белки, сосредоточенные в аксонах. **(48 kDa to 67 kDa)**

При тяжелой ЧМТ в течение первых 24 ч уровень c-tau повышается \approx в 40 тыс. раз

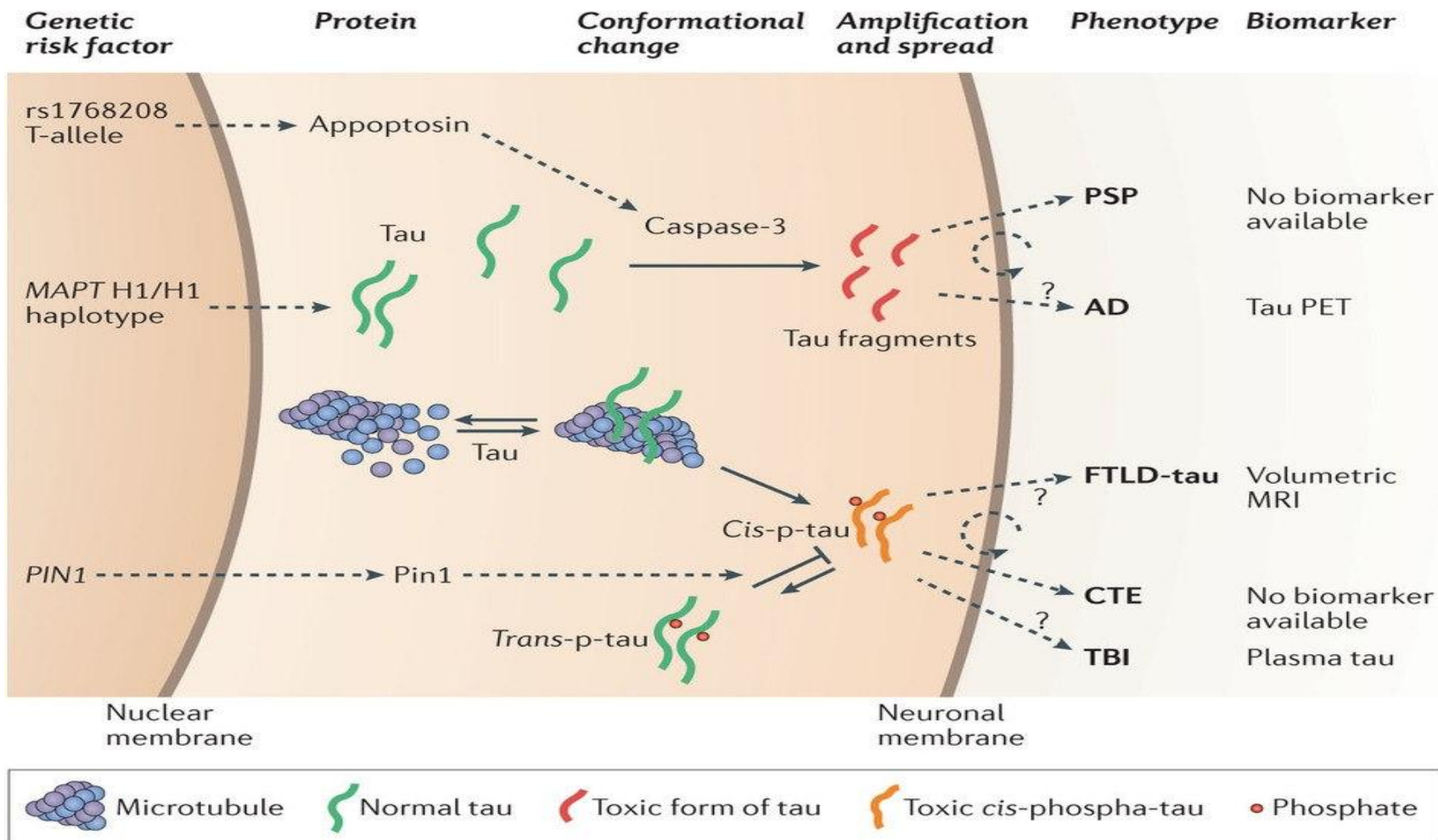
п
о
в
р
е
ж
д
е
н
и
е

Протеолитическое расщепление – calpain-1 and caspase-3

Образуются полипептиды – расщепленные tau-белки **(7 kDa and 50 kDa)**

Cleaved-Tau (C-Tau)

Расщепленный tau-белок



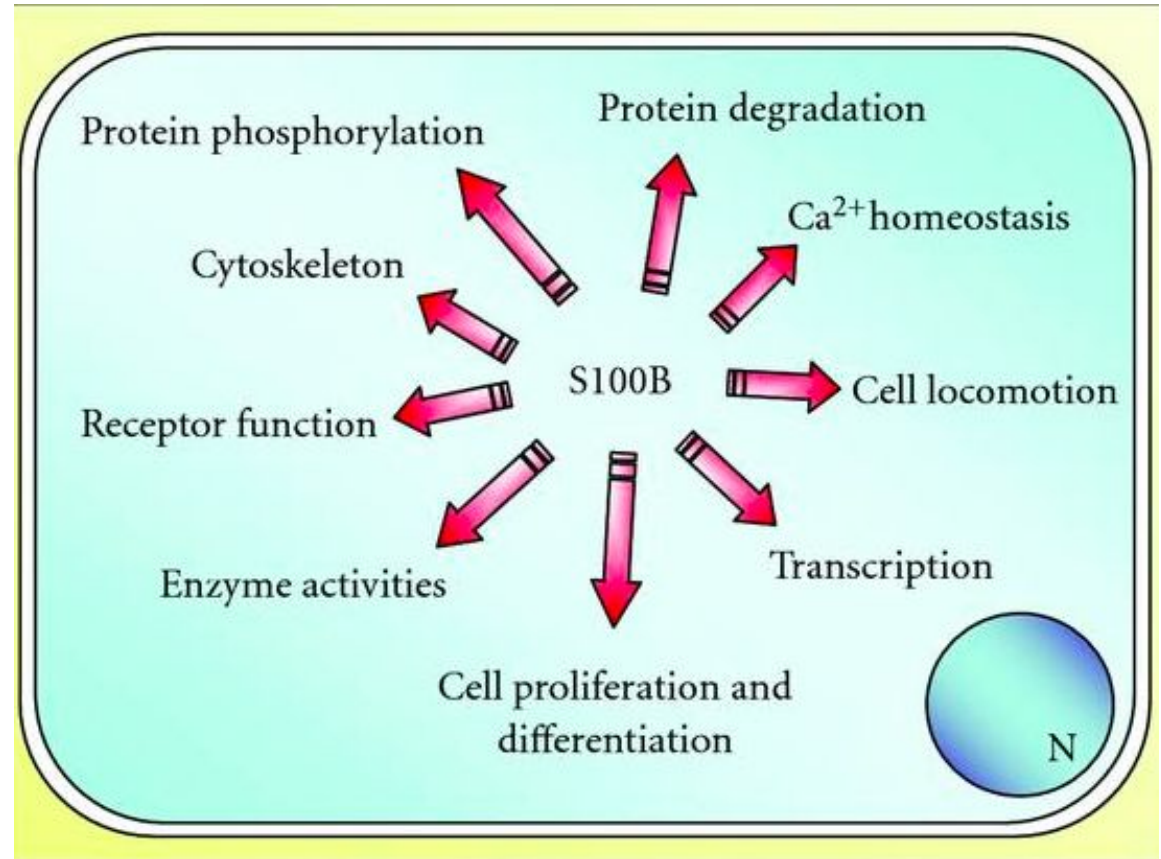
Microtubule-Associated Protein 2 (MAP2)

Микротубулярный кислый протеин

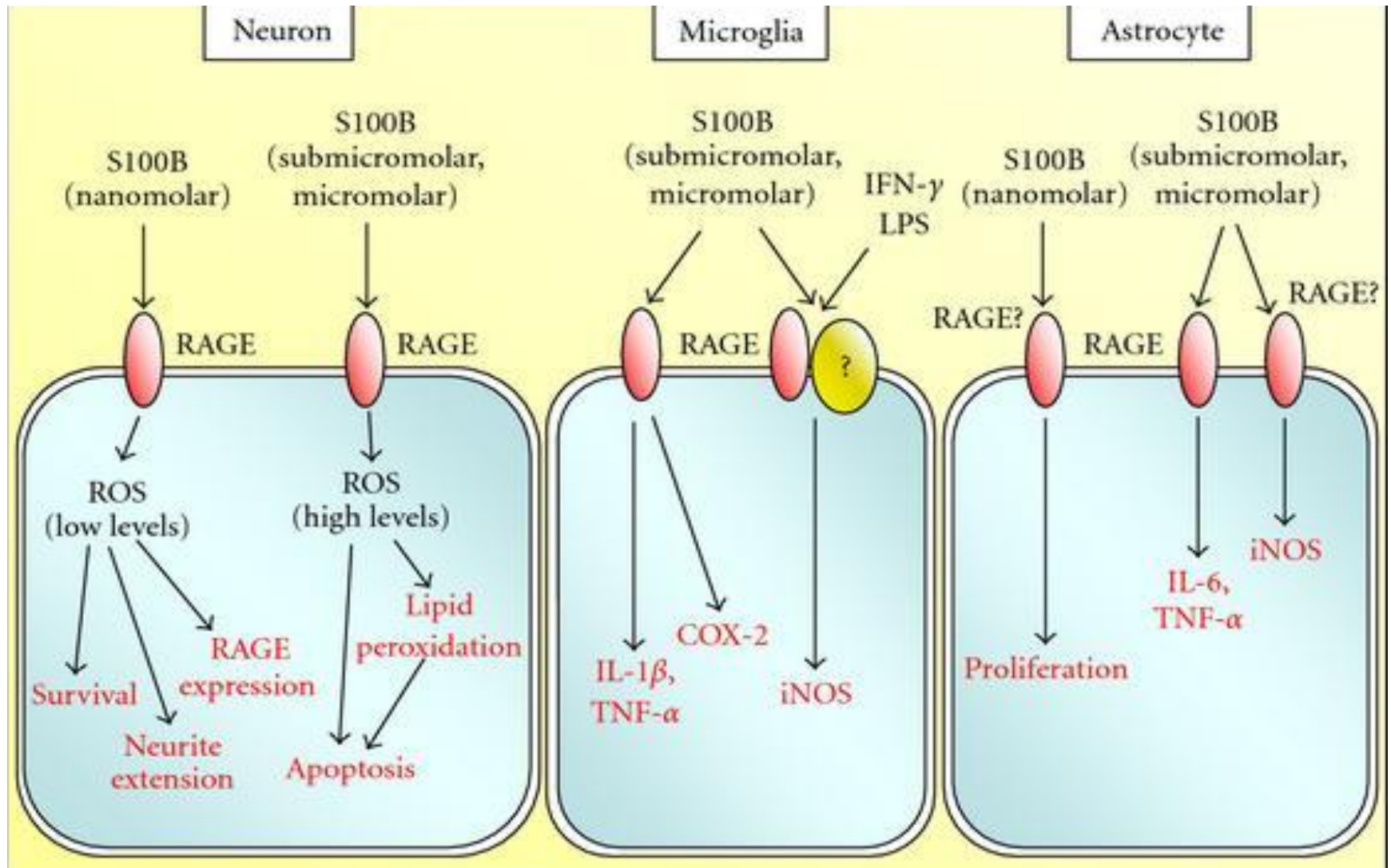
- MAP-2 может рассматриваться как дендрит-специфический белок и может указывать на повреждение дендритов.

S-100B

S-100 B – кальций-связывающий белок с низкой молекулярной массой (10-12 кДа)
Обнаруживается в цитоплазме астроцитов и Шванновских клеток.
Может обнаруживаться в цитоплазме адипоцитов, хондроцитов, меланоцитов.
Не подходит для пациентов с политравмой



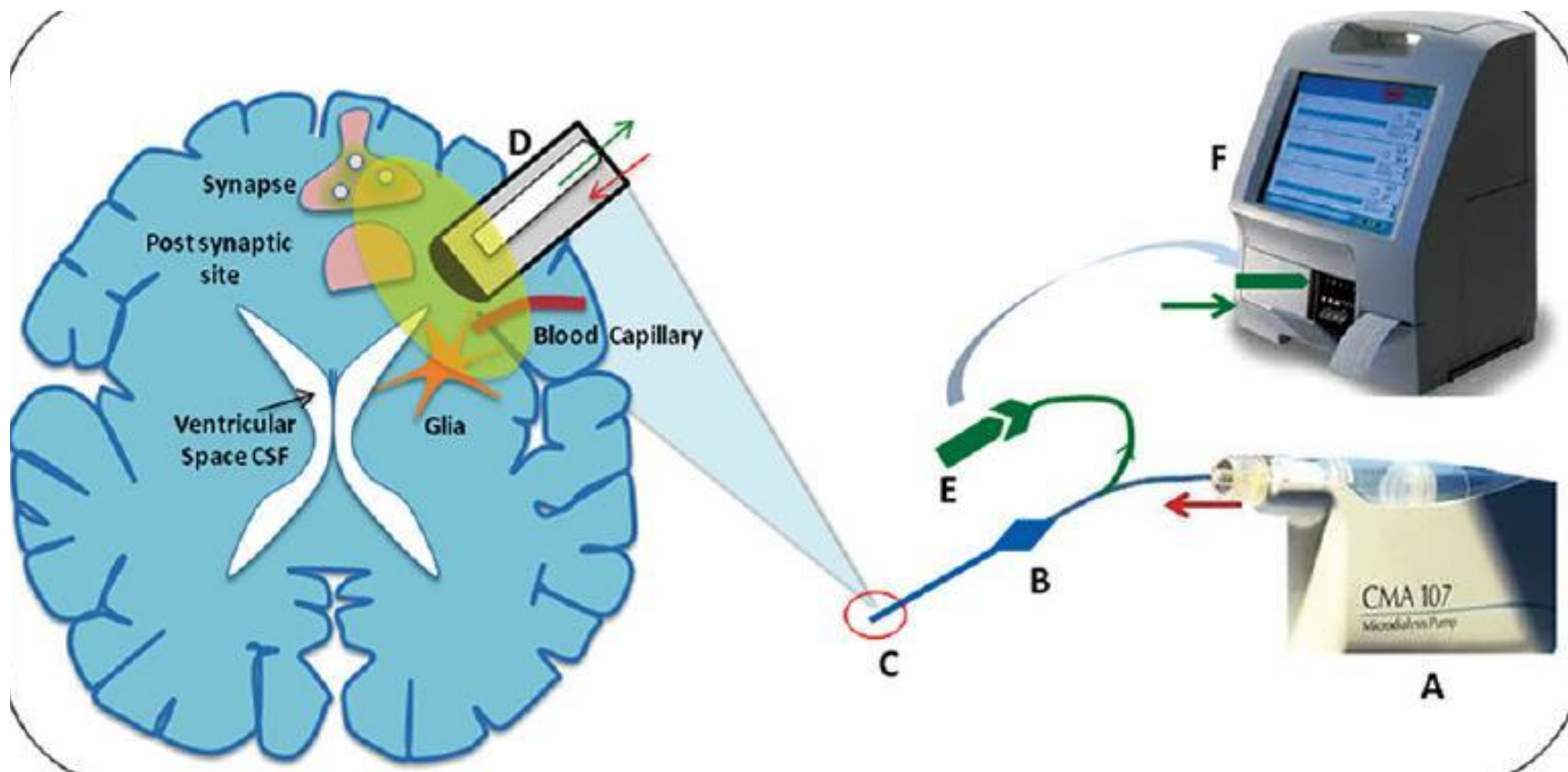
S-100B



Потенциальный биомаркеры

Маркер	Клетка	Свойства
pNF-H (Phosphorylated Neurofilament H)	Neuron	Neuronal injury Blood levels of pNF-H levels showed significant correlations with the level of consciousness and CT findings
NSE (neuron-specific enolase)	Neuron	Neuronal injury Neuron-specific Elevated blood NSE levels have been linked to poor outcome in severe and mild TBI
SBDP120 (caspase-3-generated)	Axons and presynaptic terminals	Delayed apoptosis Underlying cell death mechanisms
SBDP150/SBDP145 (spectrin breakdown products) (Calpain-generated) αII-spectrin proteolysis	Axons and presynaptic terminals	Acute necrosis High level is associated with worse Glasgow Coma Scale (GCS), longer ICP elevation, and poor outcome following TBI

Церебральный микродиализ



Церебральный микродиализ

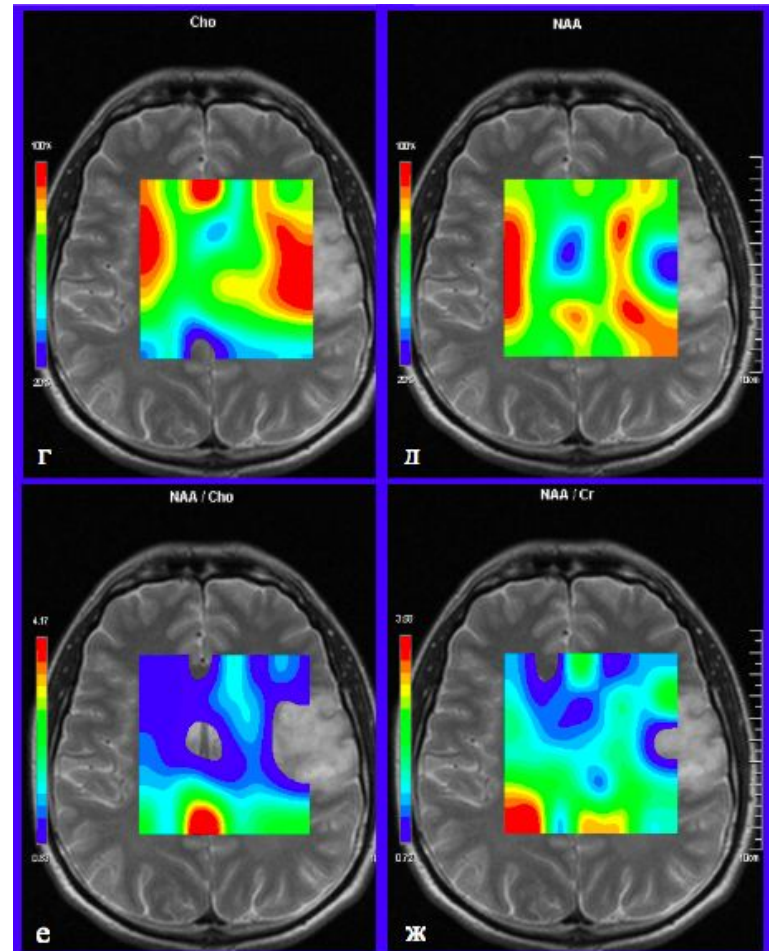
Маркер для...	Биомаркер	Характеристика
Энергетический метаболизм	Глюкоза	↓ при гипоксии и ишемии
	Лактат	↑ при гипоксии и ишемии
	Пируват	↓ при гипоксии и ишемии
	Лактат/Пируват	↑ при гипоксии и ишемии = лучший маркер анаэробного метаболизма
Клеточный стресс	Глицерол	При деструкции клеточных мембран и выработке свободных радикалов
	Глутамат	↑ при гипоксии и ишемии; указывает на эксайтотоксичность

Потенциальный биомаркеры

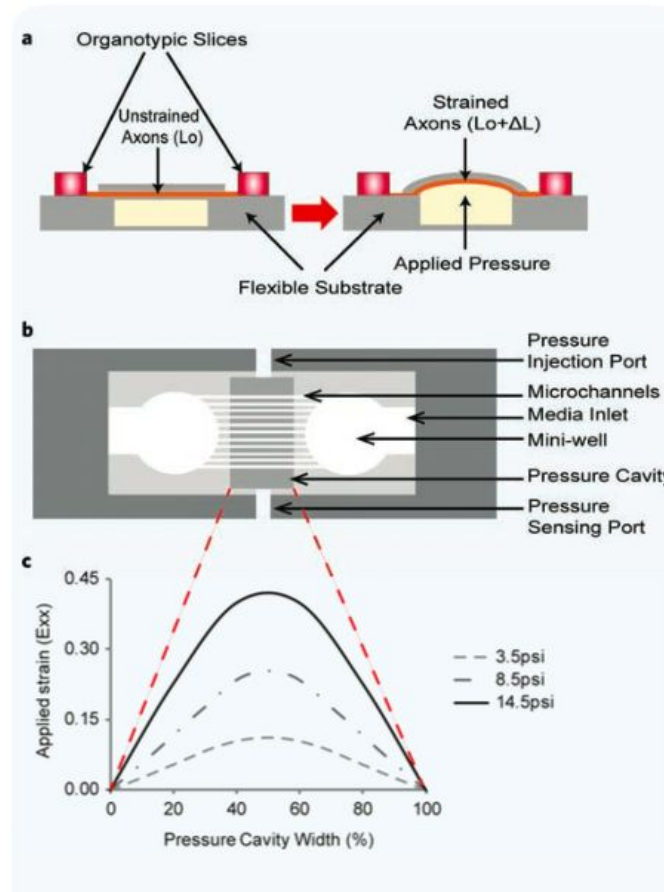
Biomarker	Significance	Reference
Serum albumin	BBB disruption	Blyth <i>et al.</i> , 2009 [212]
Hemoglobin subunit α and β	Red blood cell degradation	Babu <i>et al.</i> , 2012 [213]
Serotransferrin	Free iron in the brain tissue	Park <i>et al.</i> , 2011 [214]
Creatine kinase B-type	Enhancing predictive sensitivity of S100B as a biomarker	Bazarian <i>et al.</i> , 2006 [215]
Cystatin C	Increased autophagy	Liu <i>et al.</i> , 2013 [216]
Apolipoprotein A-1 and E	Membrane remodeling due to cellular trauma	Mahley <i>et al.</i> , 2012 [217]
α -2-HS-glycoprotein (Fetuin-A)	Systemic response to cerebral injury	Wang and Sama <i>et al.</i> , 2012 [218]
Complement C3	Activation of the innate immune response to injury	Ducruet <i>et al.</i> , 2009 [219]

MPC

- **Cho** – метаболический маркер мембранного синтеза и разрушения
- **Cr** – маркер аэробного матаболического пути
- **NAA** – маркер нейрональной плотности
- **La** – маркер анаэробного гликолиза



Brain-on-chip ТЕХНОЛОГИИ



Brain-on-a-chip microsystem for investigating traumatic brain injury: Axon diameter and mitochondrial membrane changes play a significant role in axonal response to strain injuries
Jean-Pierre Dollé¹, Barclay Morrison III², Rene S. Schloss¹ & Martin L. Yarmush

Выводы:

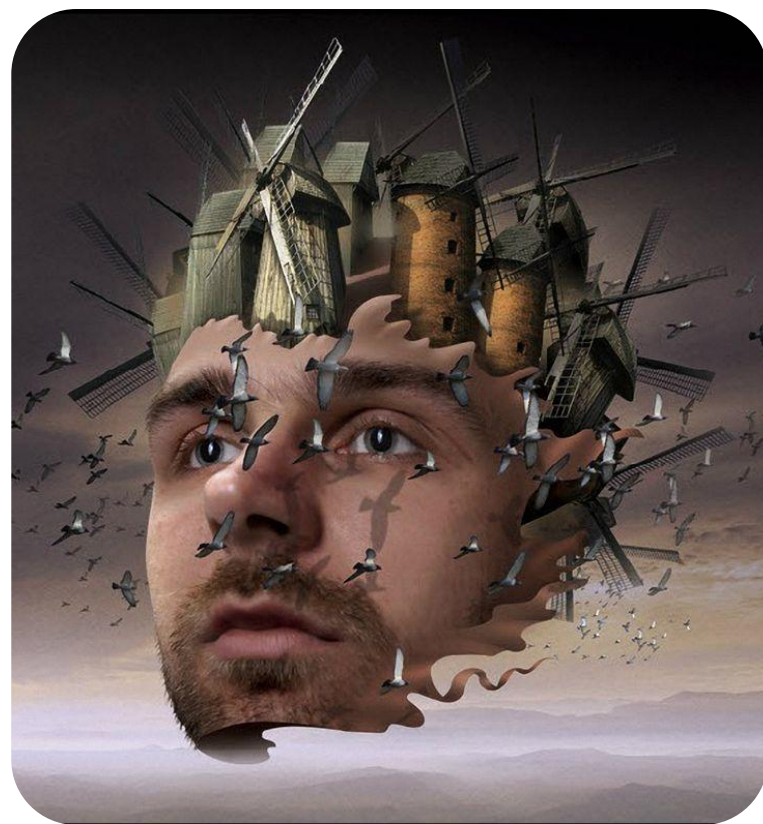
Определение и анализ «панели биомаркеров» представляет врачам и исследователям уникальную возможность при помощи анализа крови за относительно короткий промежуток времени, определить тяжесть и механизм повреждения, уточнить показания к дополнительным методам обследования, выявить прогрессирование патологического процесса и возможные осложнения, оценить эффективность лечения, прогнозировать исходы ЧМТ.



Вывод

ы:

- Помилуйте, сеньор, - возразил Санчо, - то, что там виднеется, вовсе не великаны, а ветряные мельницы; то же, что вы принимаете за их руки, - это крылья: они кружатся от ветра и приводят в движение мельничные жернова.
Мигель де Сервантес Сааведра.
«Хитроумный идальго Дон Кихот Ламанчский»



The image features three stylized trees in a row, each with a distinct autumn color: red on the left, yellow in the middle, and green on the right. They are set against a light blue sky with soft white clouds and a lush green grassy field. A semi-transparent white rectangular box with a black border is centered over the trees, containing the text.

***Спасибо за
внимание!***