

Periferní markery oxidačního stresu u Alzheimerovy choroby

Skoumalová A.

Ústav lékařské chemie a biochemie 2. LF UK v Praze

SOUHRN

Alzheimerova choroba (ACH) se řadí mezi závažná neurodegenerativní onemocnění provázená oxidačním stresem. Produkty radikálových reakcí mohou difundovat z primárních míst a být detekovány v cerebrospinální tekutině (CSF) či krvi. Tyto produkty představují potenciální biochemické markery pro diagnostiku ACH. Nejvíce pozornosti je zaměřeno na analýzu CSF, protože odráží patologické změny v mozkové tkáni u ACH. V CSF byly potvrzeny zvýšené hladiny oxidačních produktů lipidů i proteinů. Hladiny vitaminů jsou sniženy, nicméně existují i práce, které nenašly rozdíly oproti kontrolám. Některé studie se zaměřily na detekci produktů oxidačního stresu v krvi u ACH, ale výsledky nejsou konzistentní. Část prací ukazuje na nárůst oxidačních produktů a snížené hladiny antioxidantů v plazmě. Nicméně jiné práce tyto výsledky nepotvrdily. Z hlediska hledání diagnostického biomarkeru pro ACH má význam se zaměřit na specifické produkty peroxidace lipidů, tzv. lipofuscinoidní pigmenty (LFP), v erythrocytech. Na základě fluorescenčních analýz LFP je možné najít specifický produkt v krvi u ACH.

Klíčová slova: Alzheimerova choroba, oxidační stres, biomarkery

SUMMARY

Skoumalová A.: Peripheral markers of oxidative stress in Alzheimer's disease

Alzheimer's disease (AD) is a serious neurodegenerative disorder accompanied by oxidative stress. Products of free radical reactions diffuse from primary sites and can be detected in cerebrospinal fluid (CSF) and blood. Such products represent potential biochemical markers for diagnosis of AD. Most studies are focused on CSF since its composition reflects pathological changes in the brain in AD. Increased levels of lipid and protein oxidative products have been found in CSF. Levels of vitamins were reduced in CSF. However, there are studies which show no difference between AD and controls. There is research on free radical products in blood in AD but results are not consistent. Several studies show increased oxidative products and reduced antioxidant in plasma. Nevertheless, others did not confirm it. Considering the investigation of a diagnostic biomarker for AD, specific end-products of lipid peroxidation, so called lipofuscin-like pigments (LFP), in erythrocytes represent an important possibility. A specific product in blood in AD can be found by means of fluorescence analyses of LFP.

Key words: Alzheimer's disease, oxidative stress, biomarkers

Úvod

Alzheimerova choroba (ACH) představuje závažné neurodegenerativní onemocnění mozku charakterizované progresivním poklesem kognitivních funkcí, změnami nálady, chování a sociální přizpůsobivosti. Celosvětově představuje velký sociální, ekonomický a zdravotní problém. Odhaduje se, že v roce 2050 bude trpět touto chorobou 80 milionů lidí. Histologicky je charakterizována zánikem neuronů a synapsí. Dále jsou v mozkové tkáni přítomny amyloidní plaky a v pozdějších stádiích nemoci také neurofibrilární tangly jako důsledek hyperfosforylace tau proteinu.

Důležitou úlohu v patogenezi ACH hraje peptid amyloid β ($A\beta$). Vzniká z membránově vázaného prekurzoru $A\beta$ (APP), který je štěpen β -sekretázou a následně γ -sekretázou obsahující katalytickou podjednotku presenilin. Mutace genů APP a presenilinů způsobují nadprodukcí a agregaci zvláště toxického peptidu $A\beta_{42}$. U sporadických forem AD není zcela jasné, co přispívá k tvorbě patologického $A\beta$, ale určitý faktor zde představuje lipidové složení membrán, které ovlivňuje intramembránovou proteolýzu APP. Poslední dobou se udává, že toxické jsou oligomery $A\beta$, spíše než senilní plaky.

Přestože je stále nejasné, co je prvotní příčinou rozvoje ACH, jsou patologické změny v mozku doprovázeny oxidačním stresem. Přítomnost oxidačního stresu u ACH je široce zdokumentována zvýšenými hladinami produktů radikálového napadení proteinů, lipidů i DNA v mozkové tkáni [1].

Celá řada studií se zabývá hledáním biochemického markeru v krvi pro diagnostiku ACH. Kandidáty jsou např. $A\beta$, tau protein nebo zánětlivé markery [2]. Vzhledem k potvrzené účasti oxidačního stresu na patologii ACH představují produkty radikálových reakcí detekované v cerebrospinální tekutině (CSF) nebo krvi také možnost. Tento souhrnný článek se zabývá problematikou přítomnosti markerů radikálového poškození v tělních tekutinách a jejich potenciálního významu pro diagnostiku ACH.

Oxidační stres u Alzheimerovy choroby

I přes potvrzenou účast oxidačního stresu na patogenezi ACH není stále jasné, zda je nadprodukce volných radikálů primární příčinou rozvoje ACH či představuje průvodní znak patologických změn.

V mozku můžeme najít několik významných zdrojů volných radikálů. Mezi nejdůležitější patří mitochondrie,

kteře se zde nacházejí ve vysokém množství. Mitochondrie jsou odpovědné za životně důležité buněčné funkce zahrnující tvorbu ATP, homeostázu vápníku a apoptózu. Dysfunkce mitochondrií, jako např. snížené aktivity enzymů dýchacího řetězce, vedou k nadprodukcii volných radikálů a představují jeden z nejčasnějších a prominentních projevů ACH. V současné době existuje celá řada studií potvrzujících centrální postavení mitochondrií a jejich poruch v rozvoji ACH [3].

Kromě mitochondrií můžeme v mozku najít další zdroje volných radikálů. Patří mezi ně enzym NADPH oxidáza, který po aktivaci generuje superoxid a peroxid vodíku. Je lokalizován v membránách mikroglíí, které kumulují v blízkosti senilních plaků u ACH [4].

Dalším možným zdrojem oxidačního stresu u ACH je glykoxidace. Větší množství pokročilých glykačních produktů (advanced glycation end-products, AGE) bylo pozorováno v mozkové tkáni i v CSF u pacientů s ACH [5]. Důležité je také zjištění, že u ACH je zvýšené množství receptorů pro AGE (RAGE), a že tyto receptory jsou lokalizovány v membránách mikroglíí [6]. Zapojení RAGE vede k aktivaci NADPH oxidázy.

Potenciálně významný radikál pro mozek je NO. Je specificky syntetizován neuronální NO syntázou, jejíž aktivita je u ACH zvýšená [7]. Toxicita molekuly NO je dána především jejím produktem peroxynitrem, který vzniká reakcí NO a superoxidu.

A β je také zdrojem volných radikálů. Pomocí elektronové paramagnetické rezonance bylo zjištěno, že A β přímo generuje volné radikály, za což je odpovědný metionin v pozici 35 [8]. A β váže redox aktivní ionty přechodných kovů. Tyto ionty hrají důležitou katalytickou úlohu v produkci volných radikálů. Fe²⁺ je zahrnuto v tvorbě hydroxylového radikálu, jednoho z nejsilnějších oxidantů schopného iniciovat peroxidaci mastných kyselin. Koncentrace Fe²⁺ v mozku u ACH je zvýšena [9]. Další možnost produkce volných radikálů přes A β je aktivace RAGE. Kromě AGE mohou tyto receptory vázat také fibrilární materiál. U ACH je RAGE up-regulace pozorována v neuronech, mikroglíích a ve stěnách mozkových cév v endotelích i v myocytech [10]. Ukládání A β dále aktivuje mikroglie, které následně zvýší tvorbu reaktivních sloučenin a přispívají k prohloubení oxidačního poškození tkáně.

Vzhledem k vysokému podílu nenasycených mastných kyselin (PUFA) v mozku je tato tkáň velice citlivá k napadení volnými radikály a při jejich zvýšené tvorbě je spuštěn řetězový proces peroxidace lipidů. Aldehydy vznikající v procesu peroxidace lipidů, např. malondialdehyd (MDA) či 4-hydroxynonenal (4-HNE), reagují s nukleofilními řetězci proteinů, fosfolipidů a DNA a dochází ke kumulaci oxidačních produktů.

Meziprodukty radikálových reakcí mohou difundovat z míst primárního vzniku, atakovat další biomolekuly, a tímto způsobem rozšiřovat oxidační stres na celý organismus. Z tohoto hlediska není patologický stav spojený s oxidačním stresem ohraničený pouze na jeden orgán.

Za fyziologického stavu je hematoencefalická bariéra (HEB) prostupná pouze pro malé molekuly rozpustné v tucích. Endotelové buňky v kapilárách jsou vzájemně

spojeny těsnými kontakty a neumožňují transport větších a hydrofilních molekul. K jejich transportu přes HEB slouží různé typy přenašečů. Nicméně meziprodukty peroxidace mozkových lipidů jsou malé lipofilní látky. Mohou tedy přejít přes HEB a být detekovány např. v krvi. Navíc u ACH k tomu přispívá i fakt, že HEB je zvýšeně propustná v důsledku patologických změn v mozku [11].

Celá řada prací se zabývá stanovením produktů oxidačního stresu v tělních tekutinách u ACH, ale výsledky nejsou jednoznačné.

Markery oxidačního stresu v cerebrospinální tekutině

Nejvíce zkoumanou biologickou tekutinou z hlediska hledání markeru u ACH je CSF. Jelikož zde probíhá volná výměna látek s mozkovou tkání, odráží složení CSF metabolické změny v mozku.

Jak již bylo zmíněno, mozková tkáň obsahuje vysoký podíl PUFA, mezi které patří například kyselina arachidonová. Při nadprodukcii volných radikálů dochází k neenzymatické peroxidaci kyseliny arachidonové a tvorbě tzv. izoprostanů, prostorových izomerů prostaglandinů. Izoprostany mohou vznikat z kyseliny arachidonové esterifikací s fosfolipidy a následnou hydrolyzou vedoucí k uvolnění F2-izoprostanů. Stanovení F2-izoprostanů je významným ukazatelem oxidačního stresu *in vivo*. U ACH byly detekovány zvýšené hladiny F2-izoprostanů v CSF [12]. V komorové CSF množství F2-izoprostanů negativně koreluje s hmotností mozku [12].

Mezi další sloučeniny strukturálně podobné izoprostanům patří F4-izoprostany, produkty radikálové peroxidace kyseliny dokosahexaenové, významné PUFA hojně se vyskytující v mozku. Kyselina dokosahexaenová je díky 6 dvojným vazbám ještě více náchylná k radikálovému napadení než kyselina arachidonová, proto je detekce jejích peroxidálních produktů významná z hlediska oxidačního stresu v mozku. Hladiny F4-izoprostanů jsou signifikantně vyšší v CSF u ACH v porovnání se stejně starými kontrolami [13]. Aldehydy vznikající během peroxidace lipidů byly také analyzovány v CSF. Koncentrace 4-HNE byla signifikantně zvýšená u ACH [14].

V průběhu radikálových reakcí jsou napadeny i proteiny. Může docházet jednak ke štěpení peptidové vazby vedoucí ke vzniku karbonylových derivátů nebo k reakcím s aminokyselinovými zbytky (např. vznik 3-nitrotyrozinu). Výsledky analýz 3-nitrotyrozinu v CSF u ACH dokládají jeho zvýšené hladiny [15]. Množství 3-nitrotyrozinu v CSF negativně koreluje s tzv. mini-mental testem (test hodnotící kognitivní funkce pacientů) [15]. Stanovení glykoxidačních produktů může také sloužit jako průkaz oxidačního stresu v organismu. Byly prokázány zvýšené hladiny AGE v CSF u pacientů s ACH [16].

V souvislosti s oxidačním stresem byly analyzovány hladiny některých antioxidantů, např. vitaminů, které by měly být sniženy. Vitamin E je nejvýznamnějším anti-

Table 1. Summary of peripheral markers of oxidative stress in Alzheimer's disease

	Oxidative stress markers in CSF	Oxidative stress markers in blood
Lipid peroxidation	Isoprostanes ↑ [12, 13] 4-HNE ↑ [14]	Isoprostanes ↑ [24] Isoprostanes = [25] MDA ↑ [20, 23] MDA = [21] HNE ↑ [22, 23]
Protein oxidation	3-nitrotyrosine ↑ [15] AGE ↑ [16]	Protein carbonyls ↑ [20, 24, 26] Protein carbonyls = [21]
Antioxidants	Vitamin E ↓ [17] Vitamin E = [18] Vitamin C = [19]	Vitamin E ↓ [17, 21, 27] Vitamin E = [28] Vitamin C ↓ [21, 27] Vitamin C = [19] Total plasma antioxidant capacity ↓ [29] Glutathione ↓ [26] Superoxide dismutase ↓ [30]

Increased levels compared to controls ↑

Reduced levels compared to controls ↓

Similar levels with controls =

oxidantem chránícím před peroxidacemi PUFA. Z tohoto hlediska je velice důležitý pro ochranu mozku před volnými radikály. Výsledky analýz vitamínu E v CSF však nejsou konzistentní. Jeho hladiny byly nalezeny jak snížené [17], tak stejné [18] v porovnání s kontrolami. Mezi další vitamíny s antioxidačním účinkem patří vitamin C. Nicméně jeho koncentrace v CSF u ACH se neliší od kontrol [19].

Markery oxidačního stresu v krvi

I když změny ve složení CSF nejlépe vypovídají o patologických procesech v mozkové tkáni, je odběr CSF spojen s invazivním zákrokem, a proto není úplně vhodný pro diagnostiku. Z hlediska hledání diagnostického markeru je proto mnohem výhodnější se zaměřit na krev. Přibližně 500 ml CSF se absorbuje do plazmy každý den, proto se dá očekávat, že některé produkty patologických procesů v mozku mohou být detekovány v krvi. Na druhou stranu je zřejmé, že výsledky analýz markerů oxidačního stresu v plazmě budou pozměněny v případě přítomnosti dalších onemocnění provázených oxidačním stresem.

Produkty peroxidace mozkových lipidů mohou difundovat z místa primárních radikálových reakcí a dostat se do krve. Některé práce zjistily zvýšené hladiny MDA v plazmě, popř. séru u ACH [např. 20], nicméně v jiných studiích se to nepotvrdilo [21]. V plazmě u ACH byl nárůst množství 4-HNE v porovnání s kontrolami [22]. Zvýšené hladiny MDA a 4-HNE byly potvrzeny ve fibroblastech a lymfoblastech u familiární ACH [23]. Několik studií prokázalo, že hladiny izoprostanů jsou zvýšené v plazmě u pacientů s ACH [např. 24]. Naopak jiné práce nenašly rozdíly oproti kontrolám [např. 25].

Také proteiny v krevní plazmě mohou být sekundárně modifikovány radikálovými sloučeninami difundujícími z mozku. To potvrzuje celá řada prací dokumentujících zvýšené hladiny karbonylových proteinů v plazmě u ACH [např. 20, 24, 26]. Další analýza však tyto rozdíly nepotvrdila [21].

V krvi byly dále studovány změny v koncentracích antioxidantů v souvislosti s ACH. Mnoho prací potvrzuje snížené hladiny vitamínu E, C a A v plazmě či séru [např. 21, 27]. Tyto rozdíly nebyly způsobeny dietou či suplementací. Snížená koncentrace vitamínu E v plazmě u ACH pozitivně koreluje se sníženým množstvím v CSF [17]. Některé studie nicméně nenašly rozdíly v hladinách vitamínu E [28] nebo C [19] v plazmě.

V plazmě a erythrocytech byly sledovány i změny dalších antioxidantů v souvislosti s ACH. Celková antioxidační kapacita plazmy je snižena u pacientů s ACH [29]. Dále byl zjištěn snížený poměr redukováného a oxidovaného glutationu, snížená aktivita glutation peroxidázy [26] a superoxid dismutázy [30] v erythrocytech u ACH, ve druhém případě pouze u žen.

Specifické produkty peroxidace lipidů v erythrocytech

Z výše uvedeného vyplývá, že i když převažují studie potvrzující zvýšené hladiny markerů oxidačního stresu a snížené množství antioxidantů v krvi u pacientů s ACH, některé výsledky nejsou konzistentní. Jeden z možných důvodů této diskrepance může být fakt, že některé další choroby (např. diabetes, kardiovaskulární choroby, nádorová onemocnění) jsou také provázené oxidačním stresem a mohou ovlivňovat výsledky. Tedy přítomnost markerů oxidačního stresu v krvi nemusí být specifická pro ACH. Při hledání diagnostického markeru ACH je proto potřeba se zaměřit na specifické produkty. Takovými látkami mohou být fluorescenční koncové produkty peroxidace lipidů.

Vzhledem k tomu, že mozková tkáň má specifické lipidové složení s vysokým podílem vysoce nenasycených PUFA (např. kyseliny docosahexaenové), vznikají zde také specifické meziprodukty lipidové peroxidace. Mezi identifikované produkty peroxidace kyseliny docosahexaenové patří C16 a C20 hydroperoxy a aldehydy 4-hydroxy-2-hexenal a 4-oxo-2-hexenal [31]. Analýzy těchto a dalších produktů jsou komplikované, protože

se vzrůstajícím počtem uhlíků a dvojných vazeb PUFA roste počet možných vznikajících peroxidů lipidů a nenasycených aldehydů, které dále reagují a tvoří adukty s proteiny a fosfolipidy. Slibnou možností pro identifikaci těchto koncových produktů představují fluorescenční analýzy. Měření fluorescence patří k metodám, které stanovují koncové produkty peroxidace lipidů. Tyto produkty fluoreskují a na základě podobnosti jejich fluorescenčních vlastností s lipofuscinem se nazývají lipofuscinoidní pigmenty (LFP) [32]. LFP představují směs mnoha neznámých látek, nicméně aplikací speciálních fluorescenčních technik, jako jsou trojrozměrná a synchronní spektra, můžeme sledovat jak kvalitativní, tak i kvantitativní změny ve složení LFP související s účinky volných radikálů. Fluorescenční spektra LFP jsou charakteristická pro jednotlivé patologické stavy. Přítomnost zvýšených hladin LFP byla prokázána v mozcích psů se senilní demencí Alzheimerova typu [33].

Specifické meziproducty peroxidace mozkových lipidů mohou difundovat do krve a atakovat membrány erytrocytů. Vzhledem k nízké metabolické aktivitě erytrocytů je omezena jejich možnost nahradit poškozené proteiny a lipidy. Erytrocyty s délkou života okolo 120 dní nemají zvýšené hladiny LFP během normálního stárnutí. Když však byly vystaveny experimentálními podmínkám vedoucím k extrémní tvorbě volných radikálů, kumulují LFP [34]. V erytrocytech psů se senilní demencí Alzheimerova typu byla zjištěna přítomnost specifických LFP, zatímco u stejně starých zvířat prokázány nebyly [33]. Erytrocyty pacientů s ACH byly analyzovány pomocí speciálních fluorescenčních měření a byl zde detekován specifický fluorescenční produkt, který nebyl přítomný u kontrol [35]. Další výzkum je třeba zaměřit na analýzu těchto fluorescenčních produktů pomocí hmotnostní spektroskopie za účelem identifikace této látky a také na určení, zda je dostatečně specifická pro ACH.

Závěr

Celá řada prací nasvědčuje tomu, že u pacientů s ACH můžeme v krvi či CSF detekovat produkty oxidačního stresu. Hromadění těchto látek je pravděpodobně důsledkem probíhajících radikálových reakcí v mozku, které doprovází patologii ACH. Další konsekvence těchto dějů je snížené množství antioxidantů v krvi. Nicméně je potřeba provést další studie a porovnat hladiny těchto markerů oxidačního stresu s jinými chorobami provázenými oxidačním stresem.

Další možností je zaměřit se na specifické produkty detekovatelné v krvi, které souvisejí s patobiochemií v mozkové tkáni provázející ACH. LFP představují slibnou cestu, protože pomocí fluorescenčních analýz je možno najít specifické chemické sloučeniny související s patologií ACH. Hledání specifického biochemického markeru oxidačního stresu u ACH má velký význam, protože by mohl být využit pro diagnostiku a případné sledování úspěšnosti terapie. Vzhledem k tomu, že zatím nebyl nalezen dostatečně spolehlivý biochemický diagnostický marker pro ACH, má výzkum zaměřený tímto směrem smysl.

Literatura:

1. **Pratico, D.** Evidence of oxidative stress in Alzheimer's disease brain and antioxidant therapy. *Ann. NY Acad. Sci.*, 2008, 1147, p. 70–78.
2. **Teunissen, C. E., de Vente, J., Steinbusch, H. W., De Bruijn, C.** Biochemical markers related to Alzheimer's dementia in serum and cerebrospinal fluid. *Neurobiol. Aging*, 2002, 23, p. 485–508.
3. **Santos, R. X., Correia, S. C., Wang, X., et al.** Alzheimer's disease: diverse aspects of mitochondrial malfunctioning. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.*, 2010, 3, p. 570–581.
4. **Carpenter, A. F., Carpenter, P. W., Markesbery, W. R.** Morphometric analysis of microglia in Alzheimer's disease. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 1993, 52, p. 601–608.
5. **Shuvaev, V. V., Laffont, I., Serot, J. M., et al.** Increased protein glycation in cerebrospinal fluid of Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging*, 2001, 22, p. 397–402.
6. **Schmidt, A. M., Yan, S. D., Yan, S. F., Stern, D. M.** The multiligand receptor RAGE as a progression factor amplifying immune and inflammatory responses. *J. Clin. Invest.*, 2001, 108, p. 949–955.
7. **Law, A., Gauthier, S., Quirion, R.** Say NO to Alzheimer's disease: putative links between nitric oxide and dementia of the Alzheimer's type. *Brain Research Reviews*, 2001, 35, p. 73–96.
8. **Varadarajan, S., Yatin, S., Aksenova, M., Butterfield, D. A.** Review: Alzheimer's β -peptide-associated free radical oxidative stress and neurotoxicity. *J. Struct. Biol.*, 2000, 130, p. 184–208.
9. **Cornett, C. R., Markesbery, W. R., Ehmann, W. D.** Imbalances of trace elements related to oxidative damage in Alzheimer's disease brain. *Neurotoxicity*, 1998, 19, p. 339–345.
10. **Yan, S. D., Zhu, H., Fu, J., et al.** Amyloid- β peptide-receptor for advanced glycation endproduct interaction elicits neuronal expression of macrophage-colony stimulating factor: a proinflammatory pathway in Alzheimer disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1997, 94, p. 5296–5301.
11. **Farrall, A. J., Wardlaw, J. M.** Blood-brain barrier: ageing and microvascular disease-systematic review and meta-analysis. *Neurobiol. Aging*, 2009, 30, p. 337–52.
12. **Montine, T. J., Markesbery, W. R., Morrow, J. D., Roberts, L. J. 2nd** Cerebrospinal fluid F2-izoprostanol levels are increased in Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.*, 1998, 44, p. 410–3.
13. **Roberts, L. J. 2nd, Montine, T. J., Markesbery, W. R., et al.** Formation of izoprostanol-like compounds (neuroprostanols) in vivo from docosahexaenoic acid. *J. Biol. Chem.*, 1998, 273, p. 13605–12.
14. **Lovell, M. A., Ehmann, W. D., Mattson, M. P., Markesbery, W. R.** Elevated 4-hydroxynonenal in ventricular fluid in Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging*, 1997, 18, p. 457–61.
15. **Ahmed, N., Ahmed, U., Thornalley, P. J., Hager, K., Fleischer, G., Münch, G.** Protein glycation, oxidation and nitration adduct residues and free adducts of cerebrospinal fluid in Alzheimer's disease and link to cognitive impairment. *J. Neurochem.*, 2005, 92, p. 255–263.
16. **Shuvaev, V. V., Laffont, I., Serot, J. M., Fujii, J., Taniuchi, N., Siest, G.** Increased protein glycation in cerebrospinal fluid of Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging*, 2001, 22, p. 397–402.
17. **Jiménez-Jiménez, F. J., de Bustos, F., Molina, J. A., et al.** Cerebrospinal fluid levels of alpha-tocopherol (vitamin E) in Alzheimer's disease. *J. Neural. Transm.*, 1997, 104, p. 703–10.

18. **Tohgi, H., Abe, T., Nakanishi, M., Hamato, F., Sasaki, K., Takahashi, S.** Concentrations of alpha-tocopherol and its quinone derivative in cerebrospinal fluid from patients with vascular dementia of the Binswanger type and Alzheimer type dementia. *Neurosci. Lett.*, 1994, 174, p. 73-6.
19. **Paraskevas, G. P., Kapaki, E., Libitaki, G., Zournas, C., Segditsa, I., Papageorgiou, C.** Ascorbate in healthy subjects, amyotrophic lateral sclerosis and Alzheimer's disease. *Acta Neurol. Scand.*, 1997, 96, p. 88-90.
20. **Greilberger, J., Koidl, C., Greilberger, M., et al.** Malondialdehyde, carbonyl proteins and albumin-disulphide as useful oxidative markers in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Free Radic. Res.*, 2008, 42, p. 633-8.
21. **Polidori, M. C., Mattioli, P., Aldred, S., et al.** Plasma antioxidant status, immunoglobulin G oxidation and lipid peroxidation in demented patients: relevance to Alzheimer disease and vascular dementia. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.*, 2004, 18, p. 265-70.
22. **Selley, M. L., Close, D. R., Stern, S. E.** The effect of increased concentrations of homocysteine on the concentration of (E)-4-hydroxy-2-nonenal in the plasma and cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging*, 2002, 23, p. 383-8.
23. **Cecchi, C., Fiorillo, C., Sorbi, S., et al.** Oxidative stress and reduced antioxidant defenses in peripheral cells from familial Alzheimer's patients. *Free Radic. Biol. Med.*, 2002, 15, p. 1372-9.
24. **Sinem, F., Dildar, K., Gökhan, E., Melda, B., Orhan, Y., Filiz, M.** The serum protein and lipid oxidation marker levels in Alzheimer's disease and effects of cholinesterase inhibitors and antipsychotic drugs therapy. *Curr. Alzheimer Res.*, 2010, 7, p. 463-9.
25. **Montine, T. J., Quinn, J., Kaye, J., Morrow, J. D.** F(2)-izoprostanas as biomarkers of late-onset Alzheimer's disease. *J. Mol. Neurosci.*, 2007, 33, p. 114-9.
26. **Bermejo, P., Martín-Aragón, S., Benedí, J., et al.** Peripheral levels of glutathione and protein oxidation as markers in the development of Alzheimer's disease from Mild Cognitive Impairment. *Free Radic. Res.*, 2008, 42, p. 162-70.
27. **Foy, C. J., Passmore, A. P., Vahidassr, M. D., Young, I. S., Lawson, J. T.** Plasma chain-breaking antioxidants in Alzheimer's disease, vascular dementia and Parkinson's disease. *QJM*, 1999, 92, p. 39-45.
28. **Ahlskog, J. E., Uitti, R. J., Low, P. A., et al.** No evidence for systemic oxidant stress in Parkinson's or Alzheimer's disease. *Mov. Disord.*, 1995, 10, p. 566-73.
29. **Repetto, M. G., Reides, C. G., Evelson, P., Kohan, S., de Lustig, E. S., Llesuy, S. F.** Peripheral markers of oxidative stress in probable Alzheimer patients. *Eur. J. Clin. Invest.*, 1999, 29, p. 643-9.
30. **Grünblatt, E., Schlösser, R., Fischer, P., et al.** Oxidative stress related markers in the „VITA“ and the centenarian projects. *Neurobiol. Aging*, 2005, 26, p.429-38.
31. **Long, E. K., Picklo, M. J. Sr.** Trans-4-hydroxy-2-hexenal, a product of n-3 fatty acid peroxidation: make some room HNE. *Free. Radic. Biol. Med.*, 2010, 49 p. 1-8.
32. **Chio, K. S., Tappel, A. L.** Synthesis and characterization of the fluorescent products derived from malonaldehyde and amino acids. *Biochemistry*, 1969, 8, p. 2821-2826.
33. **Skoumalová, A., Rofina, J., Schwippelová, Z., Gruys, E., Wilhelm, J.** The role of free radicals in canine counterpart of senile dementia of the Alzheimer type. *Exp. Gerontol.*, 2003, 38, p. 711-719.
34. **Wilhelm, J., Herget, J.** Hypoxia induces free radical damage to rat erythrocytes and spleen: analysis of the fluorescent end-products of lipid peroxidation. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 1999, 31, p. 671-681.
35. **Skoumalová, A., Ivica, J., Šantorová, P., Topinková, E., Wilhelm, J.** The lipid peroxidation products as possible markers of Alzheimer's disease in blood. *Exp. Gerontol.*, 2011, 46, p. 38-42.

Tato práce byla podporována grantem GAČR 220 032.

Do redakce došlo 30. 8. 2011

Adresa pro korespondenci:

MUDr. Alice Skoumalová, Ph.D.

Ústav lékařské chemie a biochemie 2. LF UK

Plzeňská 221/130

Praha 150 06

e-mail: alice.skoumalova@lfmotol.cuni.cz

Zaujalo nás

Významné ocenění prof. MUDr. Ondřeje Topolčana, CSc.

Prof. MUDr. Ondřej Topolčan, CSc., vedoucí úseku imunoanalýzy Oddělení nukleární medicíny Fakultní nemocnice v Plzni a člen ČSKB, obdržel v průběhu AACC Annual Meeting v Atlantě v červenci t. r. významné ocenění za celoživotní přínos klinické a diagnostické imunologii. Cena nese název Carl R. Jolliff Award podle

význačné osobnosti v klinické imunologii a je udělována Divizí klinické a diagnostické imunologie (Clinical & Diagnostic Immunology Division, CDID) Americké asociace klinické chemie (American Association for Clinical Chemistry, AACC).

Blahopřejeme!