

NfL – lehké řetězce neurofilament – nový marker v neurologii. Specifika u onemocnění ledvin

Stanisławska M, Roman M, Nowicki M. The Plasma Neurofilament Light Chain, Brain-Derived Neurotrophic Factor, and Risk of Depression in Chronic Hemodialysis Patients.

Biomedicines 2024;12:103.

KLÍČOVÁ SLOVA: hemodialýza – hemodialyzační léčba – chronické onemocnění ledvin – lehké řetězce neurofilament

Článek se zabývá vysokou prevalencí deprese u nemocných léčených hemodialýzou (čtvrtina až polovina dlouhodobě dialyzovaných nemocných) a vzhledem k její souvislosti s mortalitou zdůrazňuje nezbytnost pochopení mechanismů deprese a včasnou léčbu. Klade si za cíl zjistit, zda by nějakou informaci mohly v tomto ohledu poskytnout plazmatické lehké řetězce neurofilament (neurofilament light chain, NfL) a mozkový neurotrofický faktor (brain-derived neurotrophic factor, BDNF). BDNF se nachází v různých oblastech mozku a je zde zapojen do řady aktivit. NfL je neuronální cytoplazmatický protein, jehož koncentrace se zvyšuje v likvoru a v krvi následkem axonálního poškození u řady neurologických poruch.

Do studie bylo zahrnuto 82 nemocných léčených hemodialýzou alespoň čtyřikrát týdně (květen 2021 – listopad 2022) a nemocní byli sledováni po dobu 19 měsíců. Vstupné byly ve vzorcích krve před dialýzou kromě NfL a BDNF měřeny také základní laboratorní parametry jako hemoglobin, mo-

čovina (před dialýzou i po dialýze), kyselina močová, kalcium, fosfor, intaktní parathormon a C-reaktivní protein (CRP) jako marker zánětu (Pozn.: Pacienti s hodnotou CRP vyšší než 15 mg/l byli ze studie vyloučeni.). Pro měření koncentrace NfL byl použit kit ELISA (enzyme linked immunosorbent assay) Fisher Scientific, USA, se senzitivitou 6,2 pg/ml. Riziko deprese bylo určeno na základě skóre BDI (Beck Depression Inventory), podle něhož mělo 18,3 % nemocných známky počínající deprese. Nižší skóre BDI souviselo s delší dobou dialyzačního léčení. V průběhu sledování 31,7 % nemocných zemřelo, přičemž nemocní s vyšším skóre BDI vykazovali signifikantně nižší přežití. Skóre BDI korelovalo s CRP a negativně s procentuálním poklesem koncentrace urey (urea reduction ratio, URR). Studie neprokázala souvislost mezi koncentrací NfL v plazmě a BDNF a rizikem deprese dle BDI.

Autoři studie uzavírají, že NfL ani BDNF nejsou vhodným markerem deprese u nemocných léčených dialýzou, a podtrhují roli mikrozářetku.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Marta Kalousová, Ph.D.

Předložená práce a další podobné týkající se NfL u různých neuropsychiatrických patologií u nemocných s onemocněním ledvin¹⁻³ ukazují na zájem o tento nový neurologický parametr také u nefrologických nemocných. Uvedená práce bohužel stran NfL obsahuje nejasnosti a nepřesnosti. První otázkou je, zda se jednalo o sérové, nebo plazmatické koncentrace. V textu je uvedeno, že krev byla odebrána do zkumavek s kyselinou etylendiaminotetraoctovou (EDTA) a získána plazma, ale v tabulce výsledků je serum neurofilament light chain. Není tedy

jasné, zda hodnota NfL nebyla stanovena současně s rutinní biochemií, která byla stanovena v séru. Pro měření koncentrace NfL byla použita metoda ELISA, přitom pro analýzu krve (sérum, plazma) jsou vzhledem k nízkým koncentracím doporučovány a preferovány metody s vyšší citlivostí než ELISA. Další nejasnosti budí výsledná hodnota NfL – v tabulce je medián 1 462,7, jednotky ale nejsou uvedeny. Koncentrace NfL v séru/plazmě u zdravých osob a u neurologických nemocných bývá většinou v jednotkách či desítkách ng/l.

Neurofilamenta jsou součástí cytoskeletu neuronů a nacházejí se především v axonech. Jedná se o typ IV intermediárních filament. Skládají se ze čtyř podjednotek – polypeptidových řetězců. Tři podjednotky jsou tvořeny neurofilamenty o různé molekulové hmotnosti – NfL (neurofilament light chain, lehké řetězce neurofilament), které jsou převažujícím typem, NfM (neurofilament medium chain, střední řetězce neurofilament) a NfH (neurofilament heavy chain, těžké řetězce neurofilament), a dále je součástí α -internexin v centrálním nervovém systému nebo periferin v periferním nervovém systému. Prekurzory jsou vimentin a nestin. NfL jsou nejvíce zastoupeným řetězcem a nespecifickým biomarkerem, který odráží poškození neuronů bez ohledu na vyvolávající příčinu (zánět, neurodegenerace, trauma, ischemie). U chronických neurologických onemocnění, jako je roztroušená skleróza, Alzheimerova demence, frontotemporální demence, Parkinsonova choroba, amyotrofická laterální skleróza, a u akutních neurologických stavů, jako jsou poranění mozku nebo cévní mozkové příhody, spojených s poškozením neuronů se koncentrace NfL zvyšují v mozkomíšním moku i v krvi. Jejich zvýšení v krvi je podstatně menší než v likvoru a je měřitelné při použití vysoce citlivých metod (vyšetření v séru, plazmě). NfL je stabilním markerem při delším skladování a je odolný i vůči opakovanému rozmražení. Hodnoty NfL mohou být přínosné v diferenciální diagnostice některých neurologických onemocnění, v monitorování průběhu a aktivity onemocnění, dále mohou poskytnout i prognostickou informaci a přispět při rozhodování o způsobu vedení léčby u roztroušené sklerózy.^{4,5}

Stanovení NfL je od roku 2024 v České republice hrazeno pojišťovnou u vybraných neurologických diagnóz. Stanovení v mozkomíšním moku i v krvi je vázáno na specializovaná pracoviště a má frekvenční i indikační omezení.^{6,7} V likvoru je stanovení možné dvakrát za rok, a to u následujících diagnóz: Alzheimerova choroba F00 a G30+, amyotrofická laterální skleróza G12.2, demence u jiných onemocnění zařazených jinde (např. Pickova choroba, Huntingtonova choroba) F02, jiná encefalitida, myelitida a encefalomyelitida G04.8, Parkinsonova choroba G20, frontotemporální demence G31, roztroušená skleróza G35, neuromyelitis optica G36.0. Stano-

vení v likvoru je imunochemické (ELISA) a koncentrace závisí na věku: < 30 let: < 380 ng/l, 30–40 let: < 560 ng/l, 40–60 let: < 890 ng/l, > 60 let: < 1 850 ng/l. V séru je stanovení možné čtyřikrát ročně, ale pouze u omezeného spektra diagnóz: jiná encefalitida, myelitida a encefalomyelitida G04.8, roztroušená skleróza G35 a neuromyelitis optica G36.0. Stanovení je rovněž imunochemické, ovšem s využitím metod s vysokou citlivostí a koncentrace závisí na věku a indexu tělesné hmotnosti (BMI). Koncentrace u zdravých osob a různých typů onemocnění pro metodu Simoa (single molecule array) jsou k dispozici např. na <https://mybiomarkers.shinyapps.io/Neurofilament/> (u zdravých v jednotkách ng/l, příp. nižší desítky dle věku).⁸ Výsledky je potřeba hodnotit individuálně v souvislosti s klinickým stavem.

Dalším významným aspektem pro hodnocení NfL je funkce ledvin. U nemocných léčených hemodialýzou byly popsány v průměru o 30 % vyšší koncentrace NfL ve srovnání se zdravými kontrolami (metoda imunomagnetické redukce).² Vlivem funkce ledvin se zabývali a prokázali ho také Zhang a spol. (2023)⁹ – 645 účastníků studie – a Ladang a spol. (2022)¹⁰ – kohorta 409 seniorů. Obě práce používaly k měření metodu Simoa (Quanterix, USA) s limitem kvantifikace 0,316 pg/ml. Ladang a spol. prokázali signifikantní pozitivní asociaci s cystatinem C a negativní asociaci s odhadovanou glomerulární filtrací (eGFR). Ve skupině nemocných s eGFR < 1 ml/s/1,73 m² byl medián hodnot NfL 1,5krát vyšší než u osob s normální funkcí ledvin (eGFR > 1 ml/s/1,73 m²). Autoři navrhli také referenční meze pro starší nemocné v závislosti na glomerulární filtraci a poukazují na to, že funkce ledvin má podstatně větší vliv na koncentrace NfL než věk. Zároveň se snaží nabídnout i vysvětlení: NfL je protein o molekulové hmotnosti 62 000, který by tedy neměl být filtrován. Je otázkou, zda NfL nemůže být fragmentován v průběhu poškození nervové tkáně nebo během dalšího metabolismu, menší fragmenty by pak mohly být za fyziologických okolností v ledvinách filtrovány. V úvahu by pak připadalo, že protilátky proti NfL by mohly rozpoznávat i tyto fragmenty.¹⁰ Můžeme tedy shrnout, že koncentrace NfL v krvi jsou zřejmě ovlivněny funkcí ledvin, což je potřeba zohlednit při hodnocení výsledků. Jsou ovšem zapotřebí další studie, aby se tato problematika podrobněji prozkoumala.

LITERATURA

- Hou YC, Huang CL, Lu CL, et al. The Role of Plasma Neurofilament Light Protein for Assessing Cognitive Impairment in Patients With End-Stage Renal Disease. *Front Aging Neurosci* 2021;13:657794.
- Chen JB, Chang CC, Moi SH, Li LC. A Profile of Nanoparticle-Based Plasma Neurodegenerative Biomarkers for Cognitive Function Among Patients Undergoing Hemodialysis. *Int J Gen Med* 2022;15:6115–6125.
- Al-Hakeim HK, Twaij BAA, Al-Naqeeb TH, et al. Neuronal damage and inflammatory biomarkers are associated with the affective and chronic fatigue-like symptoms due to end-stage renal disease. *J Affect Disord* 2024;347:220–229.
- Fialová L, Nosková L, Kalousová M, et al. Analytické a preanalytické aspekty stanovení lehkých řetězců neurofilament v biologických tekutinách. *Cesk a Slov Neurol N* 2022;85:11–16.
- Yuan A, Nixon RA. Neurofilament Proteins as Biomarkers to Monitor Neurological Diseases and the Efficacy of Therapies. *Front Neurosci* 2021;15:689938.
- Registrační list – 81759. Stanovení lehkých řetězců neurofilament (NfL) v mozkomíšním moku. Online. In: Seznam zdravotních výkonů. Dostupné z: <https://szv.mzcr.cz/Vykon/Detail/81759/>. [citováno 2025-03-25].
- Registrační list – 81760. Stanovení lehkých řetězců neurofilament (NfL) v séru/plazmě. Online. In: Seznam zdravotních výkonů. Dostupné z: <https://szv.mzcr.cz/Vykon/Detail/81760/>. [citováno 2025-03-25].
- NfL interface for physicians. Online. Dostupné z: <https://mybiomarkers.shinyapps.io/Neurofilament/>. [citováno 2025-03-25].
- Zhang B, Zhang C, Wang Y, et al.; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Effect of renal function on the diagnostic performance of plasma biomarkers for Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci* 2023;15:1150510.
- Ladang A, Kovacs S, Lengel L, et al. Neurofilament light chain concentration in an aging population. *Aging Clin Exp Res* 2022;34:331–339.