

Kepák T.¹, Mazánek P.¹, Pilát M.², Vlčková I.¹, Kozák L.³, Jarkovský J.⁴

1) *Klinika dětské onkologie LF MU a FN Brno*

2) *Oddělení dětské psychiatrie a psychologie FN Brno*

3) *Centrum molekulární biologie a genové terapie – Interní hematologická klinika LF MU v Brně a FN Brno*

4) *Centrum biostatistiky a analýz LF a PŘF MU*

tkepak@fnbrno.cz

Východiska

Negativní následky chemoterapie a radioterapie v oblasti kognitivních funkcí postihují zejména paměť, koncentraci a exekutivní funkce. Dobře známá je negativní role radioterapie a intenzivní chemoterapie s následnou transplantací krvetvorných buněk v ovlivnění neurokognitivních funkcí po onkologické léčbě, a to zvláště u dětí předškolního věku. Méně známá je dosud oblast geneticky podmíněné individuální variability v následcích antineoplastické terapie. Polymorfismus genu pro apolipoprotein E (Apo E), který je klíčovým regulačním proteinem v metabolismu cholesterolu a lipoproteinů, by mohl být jedním z faktorů, které nežádoucí neurokognitivní následky léčby ovlivňují. Negativní efekt přítomnosti alely E4 (jejíž četnost v populaci je přibližně 17%) byl již prokázán u nemocných s Alzheimerovou chorobou, u nemocných po úrazech CNS a po koronárních bypasech. Studie od dospělých nemocných (s maligními lymfomy a karcinomem prsu) naznačují roli polymorfismu Apo E i v neurobehaviorální odpovědi na protinádorovou léčbu. Role polymorfismu genu pro apolipoprotein E u dětí s nádorovými onemocněními zatím není známa a je předmětem výzkumu.

Metody

V rámci výzkumného projektu byla od roku 2005 analýza pro určení genotypů ApoE provedena u více než 200 dětí léčených na Klinice dětské onkologie FN Brno a LF MU chemoterapií pro nádorové onemocnění. Ze vzorku periferní krve byla izolována DNA a metodou PCR/RFLP byla provedena přímá analýza genotypů e2, e3 a e4 v genu pro lidský apolipoprotein. Neurokognitivní funkce byly v průběhu léčby a po jejím ukončení hodnoceny pomocí standardní baterie psychologických testů, a to v následujících oblastech: intelekt, paměť, pozornost, exekutivní funkce, grafomotorika. Dále byly sledovány možné intervenující faktory (např. míra depresivity, osobnostní charakteristiky, rodinné prostředí) a relevantní klinická data (zejména neurologické potíže v průběhu léčby, resp. po jejím ukončení – poruchy vědomí, stavy zmatenosti apod.).

Z hodnocení byly vyloučeny děti s primární či sekundární malignitou CNS a děti s akutní leukémií, součástí jejichž léčby je podání intrathekálních cytostatik a/nebo radioterapie na CNS. Do analýzy jsme také nezahrnuli děti s anamnézou specifických poruch učení.

Výsledky

U 65 dětí a mladistvých jsme máme k dispozici vyšetření neurokognitivních funkcí před zahájením chemoterapie a s odstupem po ukončení léčby. U dalších dětí je longitudinální prospektivní studie založena. Dosavadní data ukazují, že změny v oblasti neurokognitivních funkcí u dětí léčených chemoterapií jsou multifaktoriálně podmíněny. Z našich dat nemůžeme roli polymorfismu apolipoproteinu E v střednědobém ovlivnění neurokognitivních funkcí potvrdit. K přesnému určení role ApoE u této populační skupiny však bude potřeba delší sledování a větší kohorta pacientů.

Práce je částečně podpořena grantem GAČR č. 406/07/1384.

Literatura

1. Ahles TA, Saykin AJ, Noll WW, Furstenberg CT, Guerin S, Cole B, Mott LA: The relationship of APOE genotype to neuropsychological performance in long-term cancer survivors treated with standard dose chemotherapy. *Psychooncology*, 12(6), 612-9, 2003
2. Blackman JA, Worley G, Strittmatter WJ: Apolipoprotein E and brain injury: implications for children. *Dev Med Child Neurol.*, 47(1):64-70, 2005.

3. Saykin AJ, Ahles TA, McDonald BC: Mechanisms of chemotherapy-induced cognitive disorders: Neuropsychological, pathophysiological, and neuroimaging perspectives. *Seminars in Clinical Neuropsychiatry*, 8, 201-216, 2003.
4. Schatz J, Kramer JH, Ablin A, Matthay KK: Processing speed, working memory, and IQ: A developmental model of cognitive deficits following cranial radiation therapy. *Neuropsychology*, 14, 189-200, 2000.