

ABSTRAKT

Tau protein je s mikrotubuly asociovaný protein, který se nachází v axonech neuronů. Je klíčovou molekulou podílející se významně na patogenezi Alzheimerovy nemoci (AN), která je nejčastější příčinou stařecké demence. Tau patří do skupiny tzv. přirozeně nesbalených proteinů postrádajících globulární strukturu a vysoce náchylných k post-translačním modifikacím. Za patologických podmínek je tau protein abnormálně modifikován a chybně sbalován, což v důsledku vede k jeho oligomerizaci a agregaci do párově helikálních filament, které jsou základní jednotkou neurofibrilárních klubek, histopatologických útvarů typických pro AN.

Současné léky používané v léčbě AN neurodegenerativní procesy pouze zpomalují a lék zcela zastavující vlastní rozvoj nemoci stále chybí. V současnosti je velmi slibným a rozvíjejícím se terapeutickým přístupem imunoterapie. Testována je také imunomodulace pomocí intravenózních imunoglobulinových preparátů (IVIG), které obsahují velké množství přirozených protilátek běžně se vyskytujících u zdravé populace. Objevení přirozeně se vyskytujících protilátek reaktivních s tau proteinem (nTau-Ab) v tělních tekutinách u pacientů s AD, zdravých kontrol, i jejich přítomnost v IVIG preparátech odstartovaly snahy lépe pochopit jejich úlohu u AN a jejich potenciální terapeutické využití. Vezme-li se v úvahu, že tau protein podléhá mnoha modifikacím a existuje v různých formách (oligomery, agregáty atd.), je nezbytné nejprve tyto protilátky lépe charakterizovat a definovat jejich zapojení v patogenezi AN.

Hlavním cílem projektu proto bylo tyto protilátky izolovat z plazmy pacientů s AD, zdravých kontrol a IVIG preparátů a porovnat jejich vlastnosti a reaktivitu. Byla u nich zjištěna různá míra rozdílů v distribuci IgG podtříd, aviditě a reaktivitě s několika formami tau proteinu.

Fosforylace je ve vztahu ke správné buněčné funkci a interakcím tau proteinu jeho nejvíce studovanou post-translační modifikací. Abnormální fosforylace úzce souvisí s poruchami v biologii tau proteinu, protože má za následek tvorbu toxických tau forem a agregátů. Dalším cílem projektu byla příprava fosforylovaného tau proteinu ve vysoké čistotě, aby se mohl následně využít v imunoanalytických metodách pro studium charakteru a účinku nTau-Ab. Pro tento účel byly připraveny magnetické částice s navázanými kinázami a optimalizovány podmínky pro postupnou fosforylaci tau vícero kinázami.

První část dizertační práce obsahuje rešerši recentních poznatků o biologii tau proteinu, enzimech podílejících se na jeho (hyper)fosforylaci nebo krácení a také o výskytu a významu přirozeně se vyskytujících tau-reaktivních protilátek. V druhé části práce jsou formou 4 odborných článků shrnuty výsledky a závěry vlastního výzkumu zaměřeného na charakterizaci a vlastnosti tau proteinu jako významného biomarkeru AN a také na průkaz a charakterizaci tau-reaktivních protilátek nacházejících se v lidské plazmě.