

ABSTRAKT

Alzheimerova nemoc (AN) je neurologické onemocnění způsobené dvěma patologickými znaky; extracelulárními plaky amyloidního beta peptidu a intracelulárními neurofibrilárními shluky tvořených hyperfosforylovaným proteinem Tau.

Jelikož diabetes mellitus druhého typu (DM2T) je rizikovým faktorem pro rozvoj AN, byl v první části mé disertační práce zkoumán možný vztah mezi hyperfosforylací proteinu Tau a centrální inzulínovou rezistencí, a to v hipokampech fa/fa potkanů a MSG myši, zvířecích modelů pre-diabetu, který je vyvolán obezitou. U 8 měsíců starých fa/fa potkanů a 6 měsíců starých MSG myši docházelo ke snížené fosforylaci inzulínové signalizační kaskády, která vedla ke zvýšené aktivaci glykogensyntázy kinázy-3Beta (GSK-3 β), což je hlavní kináza způsobující hyperfosforylací proteinu Tau. Následně byla pozorována zvýšená fosforylace proteinu Tau na Ser396 a Thr231. Tento jev nebyl pozorován u 2 měsíců starých MSG myši.

Druhá část mé práce byla zaměřena na nové analogy potenciálně neuroprotektivního anorexigenního neuropeptidu, peptidu uvolňujícího prolaktin (PrRP), které byly navrženy na ÚOCHB AV ČR. Palmitoylace umožnila přechod PrRP přes hematoencefalickou bariéru, čímž byl umožněn jeho centrální anorexigenní účinek.

Ve třetí části byl zkoumán vliv 14denního subkutánního (SC) podávání liraglutidu, nejpoužívanější látky k léčbě DM2T s centrálním anorexigenním účinkem, a palmitovaného PrRP31 na aktivaci inzulínové signalizační kaskády a hyperfosforylací proteinu Tau v hipokampech 6 měsíců starých MSG myši. Obě látky zvýšily aktivaci inzulínové signalizační kaskády, a dále snížily hyperfosforylací proteinu Tau na Thr212, Thr231 a Ser396. Vliv 2měsíčního SC podávání palmitovaného PrRP31 byl také zkoumán na Thy-Tau22 myších, modelu AN-podobné Tau patologie, které exprimují lidský mutovaný protein Tau. Léčba vyústila ve sníženou fosforylací proteinu Tau na Thr231, Ser396 a Ser404.

Naše studie odhalily škodlivý vliv pre-diabetu na vývoj hyperfosforylace proteinu Tau, jednoho ze znaků AN, a její snížení po podání anorexigenních látek. Anorexigenní látky se tudíž jeví jako potenciální látky k léčbě neurodegenerativních onemocnění.

KLÍČOVÁ SLOVA:

Alzheimerova nemoc, inzulínová rezistence, obezita, glykogensyntáza kináza-3Beta, hyperfosforylace proteinu Tau, fa/fa potkani, MSG myši, Thy-Tau22 myši, peptid uvolňující prolaktin, liraglutid