

Abstrakt

Vláknité struktury tvořené proteinem tau byly doposud prokázány jako nejvhodnější histopatologický ukazatel nástupu a rozvoje Alzheimerovy nemoci (AN). Tau protein byl zpočátku považován za intracelulární protein regulující výstavbu mikrotubul. Nejnovější nálezy však prokázaly sekreci tau do extracelulárního prostoru. Ukazuje se, že pravděpodobně, jak intracelulární, tak i extracelulární formy tau přispívají k neurodegeneraci. V poslední době se uvažuje o rozpustných agregátech tau (oligomerech) jako o příčině šíření patologie AN a dalších tauopatií. Kromě toho byly u pacientů trpících AN prokázány i změny v regulaci imunitního systému a projevy autoimunitních poruch. Proto jsme se zaměřili na roli různých extracelulárních variant proteinu tau a anti-tau protilátek ve vztahu k AN.

Nejprve jsme studovali výskyt a charakter přirozeně se vyskytujících plasmatických anti-tau protilátek. Zjistili jsme, že anti-tau protilátky izolované z produktu intravenozních IgG (IVIG, Flebogamma) a z plazmy kognitivně zdravých starých lidí vykazují reaktivitu s patologickými agregáty (oligomery) tau proteinu. Naproti tomu protilátky z plazmy pacientů s AN reagovaly především s nízkomolekulárními (monomerními) formami proteinu tau. Anti-tau protilátky od kognitivně zdravých seniorů a z IVIG navíc silně reagovaly se zkrácenou formou tau (155-421). Z literatury i našich experimentů vyplývá, že zkrácené formy tau podléhají snadno agregaci a tvoří reaktivní oligomery. Výše uvedené koreluje s hypotézou „peripheral sink“, která uvádí, že protilátky v krvi mohou podpořit vyplavování a odstranění agregovaných a zkrácených forem tau proteinu z mozku, aniž by prošly přes hematoencefalickou bariéru.

Následně jsme detekovali samotné oligomery tau proteinu v krevním séru. Pomocí námi vyvinuté metody ELISA jsme zjistili, že se vyskytují tau oligomery v krevním séru zdravých starších lidí, kde se tyto hladiny navíc zvyšují s věkem. Oproti tomu jsme zjistili snížené hladiny tau oligomerů u pacientů s mírnou kognitivní poruchou. Snížené hladiny tau oligomerů mohou souviset se zvýšenou hladinou sérových anti-tau protilátek detekovaných u stejné skupiny lidí anebo také s narušeným vyplavováním tau proteinu z intersticia do krve a následným hromaděním tau agregátů v mozku. Kromě kvantitativního měření jsme pomocí Western blot techniky ohodnotili tau oligomery v krevním séru i kvalitativně. V séru pacientů s AN jsme našli stabilní vysokomolekulární tau oligomery, kdežto u zdravých starších lidí jsme anti-tau oligomerní protilátkou pozorovali výskyt i nízkomolekulárních oligomerů tau proteinu, které pravděpodobně vznikly disociací nestabilních vysokomolekulárních tau oligomerů.

Tyto nálezy nás vedou k hypotéze, že extracelulární tau může být cíleně odváděn do krevního řečiště, kde je dále degradován. U AN mohou tyto mechanismy selhávat a umožnit

tak agregování tau a následné šíření patologie.