

Abstrakt

Alzheimerova choroba je chronické, progresivní, neurodegenerativní onemocnění. Patří mezi nejčastější typ demence a ve světě bývá statisticky pátou příčinou mortality. Nejčastějšími morfologickými markery jsou nesolubilní β amyloidní plaky, hyperfosforylované tau proteiny a tvorba neurofibrilárních klubek. Mezi projevy této choroby patří amyloidová angiopatie, narušení synaptického přenosu neuronů a následná apoptóza, zhoršení kognitivních funkcí a atrofie mozku. Ze studií vyplývá, že podávání mesenchymálních kmenových buněk (MSC) má imunomodulační účinky a může redukovat tvorbu a ukládání β amyloidu, což může vést ke zlepšení kognitivních funkcí. V preklinických studiích, které jsou prováděny na transgenních myších a často využívají xenotransplantátů, je používána imunosuprese, která může mít řadu vedlejších pozitivních i negativních efektů a ovlivnit tak výsledky experimentu. Předmětem diplomové práce bylo zjistit, jaký vliv má imunosuprese na experimentální terapii MSC v různých časových etapách progresu AD (model 3xTg). Do jaké míry a při jakých kombinacích ovlivní efekt podaných buněk, délku jejich přežívání, mortalitu experimentálních zvířat a změny na buněčné úrovni. Rovněž jsme posoudili, zdali je pro buněčnou terapii imunosuprese nezbytná. Naše výsledky ukázaly, že opakované podání MSC z Whartonova rosolu v kombinaci s imunosupresí nezvyšuje přežívání buněk v komorách hostitele, samotné buňky snížily tvorbu β amyloidních plaků u zvířat 9-12 měsíců starých a snížily výskyt TAU-5 proteinu u zvířat 13-15 měsíců starých. Tyto změny nevedly ke zlepšení paměti v Morrisově vodním bludišti. Dále jsme pozorovali vliv buněčné terapie i imunosuprese na expresi inhibičních synaptických markerů, zatímco celková synaptická denzita (PSD 95) a exprese excitačních synaptických markerů nebyla ovlivněna. Celková mortalita zvířat s imunosupresí byla 30-40 % a představuje pro transgenní zvířata zátěž, která není vyvážená lepšími výsledky.

Klíčová slova: Alzheimerova choroba, β amyloid, tau, mesenchymální kmenové buňky, imunosuprese, transgenní model, poruchy paměti