

ABSTRAKT

Alzheimerova choroba (AD) je progresivní mozková porucha charakterizovaná extracelulárními beta amyloidními (A β) plaky, intracelulárními neurofibrilárními kluby tvořenými hyperfosforylovaným proteinem Tau a zánětem. Vzhledem k tomu, že obezita a diabetes mellitus 2. typu (T2DM) byly stanoveny jako rizikové faktory pro rozvoj neurologických poruch, anorexigenní a antidiabetické peptidy, jako je peptid uvolňující prolaktin (PrRP), se zdají být potenciálními neuroprotektivními látkami.

V první části práce byly studovány molekulární mechanismy účinku přirozeného PrRP31 a jeho lipidovaného analogu palm¹¹-PrRP31 v buněčné linii lidského neuroblastomu SH-SY5Y. Oba peptidy významně aktivovaly signální dráhy typické pro insulin podporující přežití a růst buněk. Kromě toho PrRP31 a palm¹¹-PrRP31 zvýšily životaschopnost buněk a potlačily apoptózu v buňkách SH-SY5Y stresovaných methylglyoxalem.

Druhá část práce byla zaměřena na neuroprotektivní a protizánětlivé účinky v mozku APP/PS1 myši, modelu A β patologie, po subkutánním podávání palm¹¹-PrRP31 po dobu 2 měsíců. Palm¹¹-PrRP31 významně snížil množství A β plaků a mikrogliózu v hipokampech, kortexech a mozečku. Kromě toho palm¹¹-PrRP31 zvýšil synaptogenezi a zmírnil centrální zánět a apoptózu v hipokampu myši APP/PS1.

Ve třetí části práce byl sledován potenciální vztah mezi insulinovou rezistencí a AD v mozcích a periférii myši APP/PS1 krmených dietou s vysokým obsahem tuků (HFD), modelu spojujícím obezitu a patologii podobnou AD. HFD zhoršila A β patologii v hipokampech a významně ovlivnila jak centrální, tak periferní zánět. Kromě toho se u myši na HFD vyvinula výrazná periferní inzulinová rezistence vedoucí k centrální inzulinové rezistenci. Studie odhalila škodlivý vliv zánětu souvisejícího s obezitou a prediabetem na rozvoj A β patologie a zánětu v mozku a potvrdila periferní a centrální zánět a inzulinovou rezistenci jako potenciální mediátory mozkové dysfunkce u AD.

Závěrem je možné konstatovat, že PrRP a jeho analog palm¹¹-PrRP31 potlačují patologii podobnou AD, díky snižování zánětu v periférii i v mozku, aktivaci insulinové signální kaskády, tvorbě nových synapsí, redukci Abeta plaků a snižování hyperfosforylace proteinu Tau.

KLÍČOVÁ SLOVA

Alzheimerova choroba, obezita, zánět, centrální zánět, APP/PS1 myši, A β plaky, Tau, inzulinová rezistence, buňky SH-SY5Y, peptid uvolňující prolaktin