proLékaře.cz | 1.6.2024

Některé aspekty imunitního systému v patogenezi Alzheimerovy choroby

Chmátalová Z., Skoumalová A.

Ústav lékařské chemie a klinické biochemie 2. LF UK a FN v Motole, Praha

SOUHRN

Alzheimerova choroba je závažné neurodegenerativní onemocnění a nejčastější příčina demence v populaci nad 60 let. Ukládání betaamyloidu a tvorba neurofibrilárních klubek v mozku předchází vznik demence o mnoho let. Neúspěch léčby omezující ukládání betaamyloidu vede k přehodnocování teorií o patofyziologii tohoto onemocnění. V této souvislosti se výzkum zaměřuje na roli zánětu jako spouštěcího momentu i doprovodného procesu neurodegenerace. V našem článku shrneme některé poznatky týkající se imunitních funkcí jednotlivých buněk mozku a jejich vztahu ke vzniku a rozvoji Alzheimerovy choroby ve světle hypotézy imunitní reakce.

KLÍČOVÁ SLOVA:

Alzheimerova choroba – imunitní odpověď – zánět – buňky mozku

ABSTRACT

Chmátalová Z., Skoumalová A.: Some aspects of the immune system in the pathogenesis of Alzehimer's disease

Alzheimer's disease is a severe neurodegenerative disorder and the most common cause of dementia in the population above 60 years of age. Beta-amyloid accumulation and neurofibrillary tangles formation in the brain precedes the development of Alzheimer's dementia by many years. As beta-amyloid accumulation inhibition failed as a treatment option, the theories on the Alzheimer's disease pathophysiology are being revised. In this context, research targets the role of inflammation as the possible trigger mechanism and accompanying process of neurodegeneration. This article summarizes some knowledge of the immune function of brain cells and its potential relation to Alzheimer's disease progression in the light of the immune reaction hypothesis.

KEYWORDS:

Alzheimer's disease – immune response – inflammation – brain cells

Epidemiol. Mikrobiol. Imunol., 65, 2016, č. 2, s. 79–84

ÚVOD

Alzheimerova choroba (ACH) je závažné neurodegenerativní onemocnění a nejčastější příčina demence v populaci nad 60 let. Je známo, že ukládání betaamyloidu a hyperfosforylovaného tau proteinu v mozku předchází vznik demence o mnoho let [27].

Tau protein je za fyziologických podmínek fosforylován pouze v malé míře a zajišťuje stabilizaci mikrotubulů. U ACH je tau protein v mozkové tkáni hyperfosforylován, čímž dochází k disociaci podpůrného komplexu tau – mikrotubuly. Hyperfosforylovaný tau protein agreguje a následně se ukládá intracelulárně. Tato intracelulární klubka hyperfosforylovaného tau proteinu a destabilizace mikrotubulů se mohou podílet na změnách axonálního transportu a oslabení synapsí, což vede ke zhoršení kognitivních funkcí [46].

Dosud upřednostňovaná amyloidní hypotéza pokládá za klíčový faktor patogeneze ACH tvorbu a hromadění patologické formy proteinu, tzv. amyloidu β (Aβ). Aβ vzniká sestřihem membránově vázaného proteinu tzv. prekurzoru Aβ. Tento protein může být alternativně degradován různými enzymy. V případě štěpení enzymem β-sekretázou a γ-sekretázou vzniká krátký peptid Aβ, který má tendenci se kumulovat v extracelulárním prostoru CNS a tvořit fibrilární amyloidní molekuly [32]. Selhání léčby zasahující do metabolismu Aβ vede v posledních letech k přehodnocování teorie o patofyziologii tohoto onemocnění [30]. V této souvislosti se výzkum zaměřuje na úlohu zánětu jako spouštěcího momentu i doprovodného procesu neurodegenerace [23, 74]. Je známo, že rozvoj ACH je kromě ukládání Aβ a hyperfosforylovaného tau proteinu doprovázen celou řadou patologických změn v mozkové tkáni, kterých se účastní buňky CNS a které jsou doprovázeny produkcí zánětlivých mediátorů a volných radikálů. Tyto procesy jsou velice komplexní, navzájem se potencují a i přes intenzivní výzkum dané problematiky není stále zcela jasné, co je primární příčinou rozvoje ACH.

Pochopení složitých patologických procesů odehrávajících se v mozku u ACH a jejich vzájemných vztahů je klíčem pro nalezení správné léčby této závažné neurodegenerativní choroby.

Centrální nervová soustava (CNS) patří mezi imunologicky privilegované tkáně. Má schopnost lokální tvorby

proLékaře.cz | 1.6.2024

protizánětlivých mediátorů [51, 14], konstitutivní exprese Fas ligandu [20], disponuje stálou pohotovostní zásobou „fakultativních“ makrofágů a mikroglie a astrocyty plní také nezastupitelnou imunologickou roli [23]. Z výše uvedeného je zřejmé, že CNS je pod permanentním a dokonale řízeným imunologickým dohledem. Pokud ale tento vysoce specializovaný systém na některé z úrovní selže, stává se pro mozkové buňky velmi nebezpečným a destruktivním.
V dalším textu se budeme zabývat jednotlivými buňkami CNS a to především jejich imunitními funkcemi a vztahem k možnému vzniku a progresi ACH.

BUNĚČNÝ SYSTÉM CNS A JEHO VZTAH K ACH

Mikroglie

Mikroglie se v souvislosti se zánětem v CNS považují za klíčové. V CNS plní mikroglie roli obranné imunokompetentní buňky a řídí imunitní odpověď CNS [64]. Ve své podstatě jsou mikroglie makrofágy schopnými promptní reakce na různé stresové stimuly. Exprimují na svém povrchu hlavní histokompatibilní komplex druhého typu (MHC II) a mohou produkovat prozánětlivé i protizánětlivé cytokiny, dále chemokiny, reaktivní formy kyslíku a některé proteiny komplementu jako například C1q, C3, C4 a C9 fragment [42, 66]. V závislosti na podmínkách, které vedly k aktivaci mikroglií, pak mohou mít mikroglie neuroprotektivní či naopak neurotoxický účinek [23, 60].
Amyloidní plaky i samotný Aβ působí na mikroglie jako chemoatraktans. To vede k jejich hromadění v okolí amyloidní patologické léze a spouští jejich aktivaci. Mikroglie na svém povrchu exprimují tzv. scavengerové receptory, díky nimž adherují na amyloidní struktury, následně začínají tvořit reaktivní sloučeniny kyslíku (ROS) [26] a dochází k imobilizaci buněk [18]. Dochází ke zvýšené povrchové expresi MHC II, produkci prozánětlivých cytokinů, jako je interleukin (IL)-1β, IL-6, tumor nekrotizující faktor α (TNF-α) a interferon γ (IFN-γ) [35, 59] a cytokinů negativně regulujících imunitní odpověď, jako je růstový transformující faktor β (TGF-β), IL-10, IL-12 a IL-18 [2,51]. Fagocytózou se mikroglie snaží odstranit nerozpustné fragmenty amyloidu, které se hromadí v mozkové tkáni. Současně dochází k tvorbě ROS i indukci NO syntázy. Oba tyto produkty jsou primárně určené pro usnadnění odstranění amyloidních lézí. Jejich vedlejším efektem může ale být poškození okolních buněk – neuronů, které je mnohdy závažnější než poškození samotným Aβ [70]. Zajímavé je, že charakteristické nakupení amyloidních plaků v určitých regionech CNS nemusí vycházet z přímého ukládání plaků v těchto oblastech, ale může být způsobené migrací mikroglií s fagocytovaným amyloidem. Mikroglie s pohlceným amyloidem se přesouvají do mozkových cév a komor ve snaze zbavit mozek amyloidu, ovšem jejich degradační kapacita není příliš velká a amyloid v nich zůstává uložen v nezměněné formě po řadu dní [64] nebo ho mikroglie nedokáží degradovat vůbec. Perzistující amyloid vyvolává morfologické a funkční změny mikroglií [38]. Na druhé straně je známo, že se mikroglie podílejí na degradaci amyloidu uvolněním inzulin degradujícího enzymu (IDE). Jedná se o malý proteolytický enzym, který se kromě štěpení amyloidu podílí i na štěpení inzulinu a glukagonu. Nedostatek či snížená aktivita IDE vede ke snížené degradaci amyloidu a zároveň k hyperinzulinémii a hyperglykémii, což jsou faktory, které mohou negativně ovlivnit progresi ACH zvýšenou tvorbou ROS a sekundárních reaktivních aldehydů [19, 31].
Na aktivaci mikroglií se může podílet i tau protein [44]. Bylo prokázáno, že existuje vztah mezi výskytem mikroglií a neurofibrilárních klubek v mozkové tkáni. Asociaci mezi aktivovanými mikrogliemi, které ve zvýšené míře exprimují IL-1, a neurofibrilárními klubky je možné sledovat v celém průběhu jejich tvorby a kumulace [52, 55]. *In-vitro* studie ukázaly, že produkce IL-1 vede k neuronální produkci tau-fosforylujícího enzymu MAPK-p38 a také samotné fosforylaci (aktivaci) tohoto enzymu [33], což se může významně odrazit na progresi tvorby neurofibrilárních klubek i samotného onemocnění. Pro roli mikroglií v patofyziologii ACH svědčí i studie *in-vivo* prokazující zvýšené vychytávání ligandu vážícího se na aktivovované mikroglie v mozku pacientů s ACH v porovnání s kontrolami [75]. Intenzita signálu navíc inverzně korelovala s kognitivním výkonem [17].

Astrocyty

Astrocyty jsou nejhojněji zastoupené buňky CNS a mají podpůrnou funkci ve vztahu k neuronům. Interakce s neurony zahrnuje sekreci a recyklaci neurotransmiterů, udržování iontové rovnováhy a pH, regulaci energetického metabolismu, tlumení důsledků oxidačního stresu a synaptickou přestavbu [73]. Je dokázáno, že astrocyty zvyšují počet vyzrálých funkčních spojení neuronů a jsou nezbytné pro zachování synapsí *in-vitro* [57, 65]. Další významnou funkcí astrocytů je jejich podíl na tvorbě a udržení hematoencefalické bariéry. Astrocyty mohou podléhat proliferaci, morfologickým změnám a může u nich dojít ke zvýšení exprese kyselého fibrilárního proteinu. Tento proces se označuje jako astroglióza a doprovází řadu neurodegenerativních onemocnění. Na proces astrogliózy lze nahlížet jako na zhoubný proces vedoucí k zániku funkčních neuronů v důsledku vytvoření gliální jizvy, která má za úkol oddělit zdravou tkáň od tkáně poškozené nebo zanícené. Na druhou stranu je astroglióza doprovázena tvorbou růstových faktorů a neurotropinů a je možné, že může mít neuroprotektivní efekt [16, 58]. Astrocyty mají ještě další významnou úlohu. Podobně jako mikroglie i astrocyty rychle reagují na patologické podměty změnami ve své morfologii, antigenicitě a funkci. Důsledkem aktivace astrocytů může být jak destrukce, tak i ochrana nervové tkáně.
Astrocyty mohou produkovat řadu cytokinů, jako je IL-1, IL-6, IL-10, IFN-α a IFN-β, kolonie stimulující faktory, TNF-α a TGF-β nebo chemokiny jako například IL-8, monocytový chemoatraktivní protein-1 (MCP-1) nebo RANTES [13, 45]. Podobně jako mikroglie mohou produkovat velké množství prozánětlivých mediátorů, jako jsou prostaglandiny, leukotrieny, tromboxany, koagulační faktory, složky komplementu nebo proteázy a jejich inhibitory [64]. Na svém povrchu exprimují MHC II jako profesionální antigen prezentující buňky. Exprese je vyvolána a dále regulována pomocí neurotransmiterů, neuropeptidů a cytokinů, z nichž nejvýznamnější roli hraje IFN-γ. Astrocyty tedy spoluurčují typ a rozsáhlost imunitní a zánětlivé odpovědi CNS.
U modelů transgenních myší [49], stejně jako u pacientů s ACH, se reaktivní astrocyty nacházejí v těsném okolí

proLékaře.cz | 1.6.2024

amyloidních plaků. MCP-1 uvnitř plaků působí na astrocyty silně chemotakticky a indukuje expresi různých receptorů na jejich povrchu (membránově asociované proteoglykany nebo scavenger receptor-like receptory), což vede k akumulaci reaktivních astrocytů okolo plaků. Možným vysvětlením tohoto nahromadění astrocytů okolo plaků je proces astrogliózy a vytvoření ochranné gliální jizvy, která izoluje amyloidní plak od okolní tkáně [72]. Druhým vysvětlením nahromaděných astrocytů okolo plaků je jejich schopnost plaky degradovat. Astrocyty pohlcují amyloid v komplexu s ApoE [63] a následně ho enzymaticky degradují pomocí neprilyzinu, inzulin-degradujícího enzymu [19] nebo metaloproteinázy-9 [79]. Funkce či dysfunkce reaktivních astrocytů tedy může hrát významnou roli v závažnosti a rychlosti progrese ACH.
Aktivace astrocytů amyloidem vede také k produkci chemokinů, cytokinů a reaktivních sloučenin kyslíku a dusíku, které mohou zapříčinit neuronální poškození [56]. IL-1 a IL-6 stimulují produkci α_1-antichymotripsinu, proteinu akutní fáze. IL-1 podporuje zvýšenou produkci NO astrocyty, který přímo poškozuje nervové buňky [11, 25]. Navíc chemokiny produkované astrocyty působí jako chemoatraktans pro mikroglie, jejichž prozánětlivé mediátory prohlubují zánětlivou reakci a poškození buněk.

Oligodendrocyty
Oligodendrocyty vytváří myelinovou pochvu okolo axonů a plní v CNS především ochrannou funkci [73]. Myelin má unikátní složení, je bohatý na lipidy a obsahuje pouze velmi malé množství vody. To, spolu se strukturní jedinečností myelinu, umožňuje neuronům rychlé saltatorní vedení vzruchů po axonech, přesný přenos vzruchů na dlouhé vzdálenosti a efektivní využití prostoru [5].
U pacientů s ACH lze pozorovat určité abnormality a poškození myelinu v bílé hmotě [50] stejně jako demyelinizaci axonů po expozici neuronů amyloidu v šedé kůře mozkové [41]. Jantaratnotai et al. [28] ukázali, že injektováním nanomolárního množství amyloidu do corpus callosum dochází k proliferaci mikroglií s následným poškozením myelinu a ztrátě oligodendrocytů. Oligodendrocyty exprimují mRNA pro velké množství komplementových proteinů [24], a jsou proto považovány za primární příčinu vysokých hladin komplementových složek v oblastech zasažených patologickým procesem u ACH. Oligodendrocyty jsou navíc velmi náchylné k oxidačnímu poškození, protože obsahují velmi malé množství glutathionu oproti jejich vysokému obsahu železa [3, 29].

Neurony
Neurony byly dlouhou dobu považovány za pouhé terče poškození aktivovaným komplementem bez možnosti vlastní ochrany. Bylo ale prokázáno, že i neurony samy o sobě mohou sehrát důležitou roli v zánětlivém procesu a neurodegeneraci. Neurony pacientů s ACH obsahují zvýšené množství mRNA pro komplementové proteiny klasické cesty oproti neuronům kontrolních dobrovolníků [53, 66]. Dále byla pozorována zvýšená exprese pentraxinů, C-reaktivního proteinu, amyloidu P [77], IL-1 [21] a TNF-α [48,51]. Produkce těchto prozánětlivých mediátorů může zpustit nebo prohloubit zánětlivou reakci vedoucí k poškození a případné smrti neuronů.
K poškození neuronů může vést i produkce prostanoidů cyklooxygenázou 2. Jedná se o inducibilní enzym, jehož exprese v mozkové tkáni je řízena synaptickou aktivitou [78] a lze na ni tedy pohlížet jako na fyziologický děj v některých podtřídách neuronů nebo dochází k indukci exprese tohoto proteinu v přítomnosti prozánětlivých mediátorů. V podmínkách zánětu pak tvořící se prostanoidy prohlubují zánětlivou reakci a tím možné poškození přítomných buněk. Dalším inducibilním enzymem reagujícím na prozánětlivé mediátory je NO syntáza [22]. Dlouhodobá stimulace tohoto enzymu může vést ke zvýšené produkci peroxynitritu. Peroxynitrit stejně jako NO produkovaný ve zvýšené míře gliálními a neuronálními buňkami mohou narušovat funkci neuronů a vést k buněčné smrti [8]. Na druhé straně neurony produkují velké množství molekul, které je mají chránit před poškozením zánětlivým procesem. Exprimují molekuly CD22 [43] a CD200 [69] a velmi důležitý protein CD59 [75,71], který inhibuje cytolýzu zprostředkovanou C fragmentem komplementového proteinu C5b-9. U ACH jsou ale některé z těchto ochranných mechanismů nedostatečné nebo zcela nefunkční. Dochází proto k silnému poškození neuronů zánětlivým procesem vyvolaným depozity amyloidu v jejich okolí [1, 71].

SYSTÉM KOMPLEMENTU A JEHO VZTAH K ACH

Komplementový systém je nedílnou součástí imunitního systému a je tvořen celou řadou proteinů a proteáz. Po aktivaci komplementu dochází ke kaskádovitým reakcím vedoucím k vytvoření devítisložkového efektorového komplexu, tzv. membránového lytického komplexu. Jsou známy dvě různé cesty aktivace komplementu, a to cesta klasická a alternativní. Přímý vztah k rozvoji a progresi ACH má klasická i alternativní cesta aktivace komplementu. Bylo prokázáno, že jak Aβ, tak i tau protein mohou aktivovat klasickou cestu, alternativní aktivace komplementové kaskády je zprostředkována fibrilární formou Aβ [1, 34, 54, 61]. Kromě Aβ a tau proteinu mohou působit jako aktivátory klasické cesty komplementu i C-reaktivní protein, sérový amyloid P a Hagemanův faktor, které se nacházejí v okolí senilních plaků [39].
V průběhu klasické cesty aktivace komplementu dochází k vazbě C1q fragmentu na aktivující molekulu a poté k proteolytickému štěpení C2 a C4 fragmentu. Vzniklý C2aC4b komplex působí jako C3-konvertáza a po rozštěpení C3 fragmentů vzniká C5-konvertáza. Rozštěpené fragmenty C5b vytvoří komplex se složkami C6, C7, C8 a několika C9 za vzniku membránového komplexu, který zprostředkuje lytický rozpad dané buňky. Jelikož nežádoucí či nadměrná aktivace komplementu může vést k rozsáhlému poškození buněk, je komplementová kaskáda kontrolována plazmatickými a membránovými inhibitory. Klasická cesta aktivace je kontrolována již na počátku C1-inhibitorem, který blokuje aktivaci fragmentu C1. Molekula CD55 neboli DAF protein inaktivuje C3-konvertázu a protein CD59 blokuje závěrečnou fázi tvorby lytického komplexu.
V souvislosti s ACH byla zjištěna zvýšená aktivace komplementu a také nadprodukce mRNA pro jeho jednotlivé složky [9, 39]. Dále bylo prokázáno, že inhibitory komplementové kaskády jako C1-inhibitor nebo CD59 efektivně neblokují nadměrnou aktivaci komplementu u pacientů s ACH [76] a navíc mohou být hladiny CD59 i významně snížené [47]. Membránový lytický komplex pak není efektivně blokován a dochází k nevratnému poškození i plně funkčních neuronů.

proLékaře.cz | 1.6.2024

Na druhou stranu nelze opomenout studie, které prokázaly, že komplement může mít i neuroprotektivní účinek [7]. Inhibice komplementu u ACH myších modelů vedla k vyšší míře tvorby amyloidních plaků a rychlejší neurodegeneraci [37].

DYNAMIKA ZÁNĚTLIVÝCH PROCESŮ V ROZVOJI ACH

V preklinické a prodromální fázi ACH dochází nejprve k aktivaci mikroglií jako reakci na ukládání amyloidu a obzvláště v mozkové kůře se začínají tvořit komplexy mikroglie-amyloid. Aktivované mikroglie produkují reaktivní sloučeniny a radikály, které mají usnadnit odstranění amyloidu. Aktivace mikroglií předchází neuronálnímu poškození i patologickým procesům vyvolaným hyperfosforylací tau proteinu [67,44]. Kromě mikroglií se v těsném okolí amyloidu začínají objevovat i aktivované astrocyty. Mikroglie i astrocyty postupně produkují kromě reaktivních sloučenin i prozánětlivé a protizánětlivé cytokiny, a udržují tak zánětlivou reakci ve fyziologické rovnováze. V prodromálním stadiu rozvoje ACH dochází kromě benefitního zánětlivého procesu, který má napomoci odstranění kumulujícího se amyloidu, i k reparativním procesům. Tyto reparativní procesy mají eliminovat případné trvalé poškození mozkové tkáně volnými radikály a mají zajistit plnou obnovu její funkčnosti. Bylo prokázáno, že dochází ke zvýšené expresi genů kódujících buněčnou proliferaci a diferenciaci, dále pak genů pro adhezivní molekuly a enzymů účastnících se syntézy prostaglandinů [6].

V průběhu progrese demence ACH typu se již uplatňuje zejména zánětlivý proces a postupně dochází k aktivaci všech typů mozkových buněk. Mozek se snaží lokální zánětlivou reakcí o izolaci a odstranění patologických depozit amyloidu. Reparační mechanismy, stejně jako produkce protizánětlivých cytokinů, jsou utlumeny. Jednotlivé buňky produkují především prozánětlivé mediátory, cytokiny a také složky komplementu. Buňky CNS mají schopnost produkovat jednotlivé složky komplementu, ale pouze neurony mají v omezené míře schopnost produkovat jeho inhibitory. Produkce inhibitorů se již však nezvyšuje, nebo je dokonce snížena, a není tak možné zabránit masivní destrukci nervových buněk [47, 71, 76].

Kromě vzájemné potenciace aktivovaných mozkových buněk a lytické aktivity komplementu se při rozvoji demence při ACH v patofyziologii uplatňuje zánětem poškozená mozková tkáň v okolí amyloidu. V důsledku zánětu a poškození radikály totiž dochází ke změně antigenicity nervové tkáně, k zahájení imunitní odpovědi a silnému prohloubení a rozšíření zánětlivého procesu. Tato silná imunitní odpověď může mít za následek další funkční poškození mozku. Navíc aktivace velkého počtu mikroglií a astrocytů může vést k porušení celkové antioxidační rovnováhy a k přímému poškození mozkové tkáně vzdálené od ohniska zánětu volnými radikály a reaktivními sloučeninami [23, 40].

MODULACE IMUNITNÍ ODPOVĚDI JAKO TERAPEUTICKÝ CÍL

Vzhledem k těsnému spojení aktivace imunitní odpovědi a patogeneze ACH se stal imunitní systém mozkové tkáně a jeho modulace lákavým a nadějným terapeutickým cílem. Existuje celá řada nesteroidních protizánětlivých preparátů, jako například prednison, hydroxychlorochinon, simvastatin, atorvastatin, rosiglitason či aspirin. Bohužel u žádné z těchto látek nebyl prokázán terapeutický účinek a významné zlepšení kognitivních funkcí u pacientů v prodromální fázi ACH [40]. V rámci nedávné klinické studie byly testovány preparáty celecoxib a naproxen. Ačkoliv musela být studie předčasně ukončena kvůli zvýšenému riziku kardiovaskulárních komplikací u některých skupin léčených celecoxibem, u naproxenu byl pozorován mírný protektivní účinek u asymptomatických pacientů v prodromální fázi ACH [10].

Byla provedena i studie na testování účinnosti intravenózně podávaného imunoglobulinu IVIg pacientům v prodromální fázi ACH. Předpokladem pro úspěšnost této léčby bylo, že směs IVIg obsahuje protilátky proti Aβ, které by mohly snižovat míru tvorby amyloidních plaků [15] a navíc vykazuje silný protizánětlivý účinek [4]. I přes nadějné výsledky v preklinickém testování na myších modelech ACH [36, 62] se bohužel ani tato možnost neukázala jako efektivní v léčbě pacientů s ACH. Předpokládá se, že neúspěšnost podávání IVIg pro zlepšení kognice u pacientů v prodromální fázi ACH byla způsobena pozdním zahájením terapie [68].

ZÁVĚR

Výsledky dosavadních výzkumů ukazují na významnou roli zánětu v patofyziologii ACH ve všech stadiích onemocnění. Stávající informace zatím nedovolují jednoznačně určit, zda je zánět prvotním impulzem k ukládání Aβ a hyperfosforylovaného tau proteinu, či zda je spíše důsledkem negativně pozměněného metabolismu.

Z dosavadních údajů se zdá, že všechny dosud popsané systémy účastnící se vzniku a rozvoje ACH se vzájemně komplexně ovlivňují a doplňují a že imunitní reakce v CNS může v určitých situacích působit neuroprotektivně a v jiných situacích výrazně patologicky. Ačkoliv doposud navrhované strategie léčebných prostředků u ACH zasahujících do imunitního systému selhaly, nebo jsou výsledky provedených studií nejednoznačné, velkou měrou přispěly k hlubšímu pochopení patologických procesů při vzniku a rozvoji ACH. Stejně tak vymezily nepopiratelnou úlohu zánětlivého procesu a pozměněné imunitní odpovědi v mozkové tkáni při zhoršování kognitivního výkonu, a proto i budoucí testovaná léčiva budou pravděpodobně obsahovat protizánětlivé složky.

LITERATURA

1. Akiyama H, Barger S, Barnum S, Bradt B, Bauer J, Cole GM, Cooper NR et al. Inflammation and Alzheimer´s disease. Neurobiol Aging, 2000;21:383–421.
2. Aloisi F. Imune function of microgli. Glia, 2001;36:165–179.
3. Andersen KJ. Oxidative stress in neurodegeneration: cause or consequence? Nat Rev Neurocsi, 2004;5:18–25.
4. Baerenwaldt A, Biburger M, Nimmerjahn F. Mechanisms of action of intravenous immunoglobulins. Expert Rev Clin Immunol, 2010;6(3):425–434.
5. Baumann N, Pham-Dinh D. Biology of Oligodendrocyte and Myelin in the mammalian nervous systém. Physiol. Rew, 2001;81:871–927.
6. Blalock EM, Geddes JW, Chen KC et al. Incipient Alzheimer's disease:

proLékaře.cz | 1.6.2024

microarray corelation analyses reveal major transcriptional and tumor suppressor response. Proc Natl Acad Sci USA, 2004;101:2173–2178.
7. Bohlson SS, Fraser DA, Tenner AJ. Complement proteins C1q and MBL are pattern recognition molecules that signal immediate and long-term protective immune functions, Molecular Immunology, 2007; 44:33–43.
8. Boje KM, Arora PK. Microglial-produced nitric oxide and reactive nitrogen oxides mediate neuronal cell death. Brain Research, 1992; 587(2): 250–256.
9. Bonifati DM, Kishore U. Role of complement in neurodegeneration and neuroinflammation. Molecular Immunology, 2007; 44(5):999–1010.
10. Breitner JC, Baker LD, Montine TJ, Meinert CL, Lyketsos CG, Ashe KH, et al. Extended results of the Alzheimer's disease anti-inflammatory prevention trial. Alzheimer's & dementia. Alzheim Dement J Alzheimer's Assoc., 2011;7(4):402–411.
11. Butterfield DA, Reed TT, Perluigi M, et al. Elevated levels of 3-nitrotyrosine in brain from subjects with amnestic mild cognitive impairment: implications for the role of nitration in the progression of Alzheimer's disease. Brain Res, 2007;1148:243–48.
12. Cagnin A, Brooks DJ, Kennedy AM et al. In-vivo measurement of activated microglia in dementi. Lancet, 2001;358:461–467.
13. Carrero I, Gonzalo MR, Martin B, Sanz-Anquela JM, Arevalo-Serrano J, Gonzalo-Ruiz A. Oligomers of β-amyloid protein (Aβ1-42) induce the activation of cyclooxygenase-2 in astrocytes via an interaction with interleukin-1β, tumour necrosis factor-α, and a nuclear factor κ-B mechanism in the rat brain. Experimental Neurology, 2012;236:215–227.
14. Cserr HF, Knopf PM. Cervical lymphatics, the blood-brain barrier and the imunoreactivity of the brain: a new review. Immunol Today, 1992;13:507–512.
15. Dodel RC, Du Y, Depboylu C, Hampel H, Frolich L, Haag A, et al. Intravenous immunoglobulins containing antibodies against beta--amyloid for the treatment of Alzheimer's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2004;75(10):1472–1474.
16. Dong Y, Benveniste EN. Immune function of astrocytes. Glia, 2001; 36: 180–190.
17. Edison P, Archer HA, Gerhard A, et al. Microglia, amyloid, and cognition in Alzheimer's disease: An 11C (R)PK11195-PET and 11C PIB-PET study. Neurobiol Dis, 2008;32:412–419.
18. El Khouri J, Hickman SE, Thomas CA, et al. Scavenger receptor--mediated adhesion of microglia to beta-amyloid fibrils. Nature, 1996;382:716–719.
19. Farris W, Mansourian S, Chang Y, et al. Insulin-degrading enzyme regulates the levels of insulin, amyloid β-protein, and the β-amyloid precursor protein intracellular domain in vivo. Proc Natl Acad Sci USA, 2003;100:4162–4167.
20. Flügel A, Schwaiger FW, Neumann H, et al. Neuronal FasL induces cell death of encephalitogenic T lymphocytes. Brain Pathol, 2000;10:353–364.
21. Friedman FJ. Cytokines regulate expression of the Type 1 interleukin-1 receptor in rat hippocampal neurons and glia. Exp Neurol, 2001;168:23–31.
22. Heneka MT, Wiesinger H, Dumitrescu-Ozimek L, Riederer P, Feinstein DL, Klockgether T. Neuronal and glial coexpression of argininosuccinate synthetase and inducible nitric oxide synthase in Alzheimer disease. J Neuropathol Exp Neurol, 2001;60(9):906–916.
23. Heneka NT, Carson M, El Khoury J, et al. Neuroinflammation in Alzheimer´s disease. Lancet Neurol, 2015;14:388–405.
24. Hosokawa M, Klegeris A, Maquire J, et al. Expression of complement messenger RNAs and proteins by human oligodendroglial cells. Glia, 2003;42:417–423.
25. Chao CC, Hu S, Sheng WH, et al. Cytokine-stimulated astrocytes damage human neurons via a nitric oxide mechanism. Glia, 1996;16:276–284.
26. Choi SH, Aid S, Kim HW, Jackson SH, Bosetti F. Inhibition of NADPH oxidase promotes alternative and anti-infl ammatory microglial activation during neuroinfl ammation. J Neurochem, 2012;120:292–301.
27. Jack CR Jr., Jagust WJ, Knopman DS. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. Lancet Neurol, 2010;9:119–128.
28. Jantaratnotai N, Ryu JK, Kim SU, et al. Amyloid β peptide-induced corpus callosum damage and glial activation in vivo. Neuroreport, 2003;14:1429–1433.
29. Juurlink BH. Response of glial cells to ischemia: Roles of reactive oxygen species and glutathione. Neurosci Biobehav Rev, 1997;21:151–166.
30. Krstic D, Knuesel I. The airbag problem-a potential culprit for bench-to-bedside translational efforts: relevance for Alzheimer's disease. Acta Neuropathol Commun, 2013;1:62.
31. Lee CYD, Landreth GE. The role of microglia in amyloid clearance from the AD brain. J Neural Transm, 2010;117:949–960.
32. Lemere CA, Masliah E. Can Alzheimer disease be prevented by amyloid-β immunotherapy? Nat Rev Neurol, 2010;6:108–119.
33. Li Y, Liu L., Barger SW, Griffin WST. Interleukin- 1 mediates pathological effects of microglia on tau phosphorylation and on synaptophysin synthesis in cortical neurons through a p38-mapk pathway. J Neurosci, 2003; 23(5):1605–1611.
34. Loeffler DA. Significance of Complement Activation in Alzheimer's Disease. US Neurology, 2008;4(2):52–55.
35. Lue LF, Rydel L, Brigham EF, et al. Inflammatory repertoire of Alzheimer´s disease and nondemented elderly microglia in vitro. Glia, 2001;35:72–79.
36. Magga J, Puli L, Pihlaja R, Kanninen K, Neulamaa S, Malm T, et al. Human intravenous immunoglobulin provides protection against Aβ toxicity by multiple mechanisms in a mouse model of Alzheimer's disease. J Neuroinflammation, 2010;7:90.
37. Maier M, Peng Y, Jiang L, Seabrook TJ, Carroll MC, Lemere CA. Complement C3 deficiency leads to accelerated amyloid β plaque deposition and neurodegeneration and modulation of the microglia/macrophage phenotype in amyloid precursor protein transgenic mice. J Neurosci, 2008; 28(25):6333–6341.
38. Majumdar A, Chung H, Dolios G, et al. Degradation of fibrillar forms of Alzheimer´s amyloid β-peptide by macrophages. Neurolbiol Aging, 2008;29:707–715.
39. McGeer PL, McGeer EG. Local neuroinflamation and the progression of Alzheimer´s disease. Journal of NeuroVirology, 2002; 8:529–538.
40. Meraz-Ríos MA, Toral-Ríos D, Franco-Bocanegra D, Villeda-Hernandéz J, Campos-Pena V. Inflammatory process in Alzeimer´s disease. Front Integr Neurosci, 2013;7:1–15.
41. Mitew S, Kirkcaldie MT, Halliday GM, et al. Focal demyelination in Alzheimer´s disease and transgenic mouse models. Acta Neuropathol, 2010;119:567–577.
42. Moore AH, O´Banion MK. Neuroinflammation and anti-inflammatory therapy for Alzheimer´s disease. Adv Drug Delivery Rev, 2002;54:1627–1656.
43. Mott RT, Ait-Ghezala G, Town T, et al. Neuronal expression of CD22: Novel mechanism for inhibiting microglial proinflammatory cytokine production. Glia, 2004;46:369–379.
44. Mrak RE. Microglia in Alzheimer Brain: A Neuropathological Perspective. Int J Alzheimers Dis, 2012;2012:165021. doi:10.1155/2012/165021.
45. Patel NS, Paris D, Mathura V, Quadros AN, Crawford FC, Mullan MJ. Inflammatory cytokine levels correlate with amyloid load in transgenic mouse models of Alzheimer's disease. J Neuroinfl ammation, 2005; 2:9.
46. Pimplikar SW. Neuroinflammation in Alzheimer´s Disease: from Pathogenesis to a Therapeutic Target. J Clin Immunol, 2014;34(1):64–69.
47. Price J, Kemper C, Atkinson J, Morris J. Activation of complement cascade, and lack of regulatory proteins, on plaques and tangles in aging and early Alzheimer´s disease. Neurobiol Aging, 2002;23:223.
48. Renauld EA, Spengler RN. Tumor necrosis factor expressed by primary hipocampal neurons SH-SY5Y cells is regulated by alpha(2)--adrenergic receptor activation. J Neurosci Res, 2002;67:264–274.

proLékaře.cz | 1.6.2024

49. Rodríguez JJ, Olabarria M, Chvatal A, et al. Astroglia in dementia and Alzheimer´s disease. Cell Death Digger, 2009;16:378–385.
50. Roth AD, Ramirez G, Alarcon R, et al. Oligodendrocytes damage in Alzheimer´s disease: β amyloid toxicyty and inflammation. Biol Res, 2005;38:381–387.
51. Rubio-Perez JM, Morillas-Ruiz JM. A review: Inflammatory Process in Alzheimer´smDisease, Role of Cytokines. The Scientific World Journal, 2012;2012:756357. doi:10.1100/2012/756357.
52. Sheffield LG, Marquis JG Berman NEJ. Regional distribution of cortical microglia parallels that of neurofibrillary tangles in alzheimer's disease. Neurosci Lett, 2000;285(3):165–168.
53. Shen Y, Li R, McGeer EG, et al. Neuronal expression of mRNAs for complement proteins of the classical pathway in Alzheimer disease. Brain res 1997; 769: 391–395.
54. Shen Y, Lue L, Yang L, Roher A, Kuo Y, Strohmeyer R, et al. Complement activation by neurofibrillary tangles in Alzheimer´s disease. Neurosci Lett, 2001;305:165–168.
55. Sheng JG, Mrak RE, Griffin WST. Glial-neuronal interactions in Alzheimer disease: progressive association of il-1α+ microglia and s100β+ astrocytes with neurofibrillary tangle stages. J Neuropath Exp Neurol, 1997;56(3):285–290.
56. Smits HA, Rijsmus A, Van Loon JH, et al. Amyloid-beta-induced chemokine production in primary human macrophages and astrocytes. J Neuroimmunol, 2002;127:160–168.
57. Sofroniew MV, Vinters HV. Astrocytes: biology and pathology. Acta Neuropathol, 2010;119:7–35.
58. Sofroniew MV. Molecular dissection of reactive astrogliosis and glial scar formation. Trends Neurosci, 2009;32:638–647.
59. Stewart CR, Stuart LM, Wilkinson K, et al. CD36 ligands promote sterile infl ammation through assembly of a Toll-like receptor 4 and 6 heterodimer. Nat Immunol, 2010;11:155–161.
60. Streit WJ, Walter SA, Pennel NA. Reactive microgliosis. Prog Neurobiol, 1999;57:563–581.
61. Strohmeyer R, Shen Y, Rogers J. Detection of complement alternative pathway mRNA and proteins in the Alzheimer´s disease brain. Brain Res Mol Brain Res, 2000;81:7–18.
62. Sudduth TL, Greenstein A, Wilcock DM. Intracranial injection of Gammagard, a human IVIg, modulates the inflammatory response of the brain and lowers Aβ in APP/PS1 mice along a different time course than anti-Aβ antibodies. J Neurosci, 2013;33(23):9684–9692.
63. Thal DR. The role of astrocytes in amyloid β-protein toxicity and clearance. Exp Neurol, 2012;236:1–5.
64. Tuppo EE, Arias HR. The role of inflamation in Alzheimer´s disease. Int J Biochem Cell Biol, 2005;13:289–305.
65. Ullian EM, Sapperstein SK, Christopherson KS, et al. Control of synapse number by glia. Science, 2001;291:657–661.
66. Veerhuis R, Nielsen HM, Tenner AJ. Complement in the brain. Mol Immunol, 2011;48:1592–1603.
67. Vehmas AK, Kawas CH, Stewart WF, et al. Immune reactive cells in senile plaque and cognitive decline in Alzheimer´s disease. Neurobiol Aging, 2003;24:321–331.
68. Vellas B, Carrillo MC, Sampaio C, Brashear HR, Siemers E, Hampel H, et al. Designing drug trials for Alzheimer's disease: what we have learned from the release of the phase III antibody trials: a report from the EU/US/CTAD Task Force. Alzheim Dement J Alzheimer's Assoc, 2013;9(4):438–444.
69. Walker DG, Dalsing-Hernandez JE, Campbell NA, et al. Decreased expression of CD200 and CD200 receptor in Alzheimer´s disease: A potential mechanism leading to chronic inflammation. Exp Neurol, 2009;215:5–19.
70. Weldon DT, Rogers SD, Ghilardi JR, et al. Fibrillar beta-amyloid induces microglial phagocytosis, expression of inducible nitric oxide synthase, and loss of select population of neurons in the rat CNS in vivo. J Neurosci, 1998;18:2161–2173.
71. Woodruff TM, Ager RR, Tenner AJ, Noakes PG, Taylor SM. The role of the complement system and the activation fragment C5a in the central nervous system. Neuromolecular Med, 2010;12:179–192.
72. Wyss-Coray T, Loike JD, Brionne TC, et al. Adult mouse astrocytes degrade amyloid-β in vitro and in situ. Nat Med, 2003;9:453–457.
73. Wyss-Coray T, Rogers J. Inflammation in Alzheimer disease – A bref review of the basic science and clinical literature. Cold Spring Harb Perspect Med, 2012;2:1–23.
74. Wyss-Coray T. Inflammation in Alzheimer disease: driving force, bystander or beneficial response? Nat Med, 2006;12:1005–1015.
75. Yang LB, Meri S, Rogers J, et al. Deficiency of complement defense protein CD59 may contribute to neurodegeneration in Alzheimer´s disease. J Neurosci, 2000;20:7505–7509.
76. Yasojima K, McGeer EG, McGeer PL. Complement regulators C1 inhibitor and CD59 do not significantly inhibit complement activation in Alzheimer disease. Brain Res, 1999;833: 297–301.
77. Yasojima K, Schwab C, McGeer EG, et al. Human neurons generate C-reactive protein and amyloid P: upregulation in Alzheimer´s disease. Brain Res, 2000;887:80–89.
78. Yermakova A, O'Banion MK. Cyclooxygenases in the central nervous system: implications for treatment of neurological disorders. Curr Pharm Des, 2000; 6(17):1755–1776.
79. Yin KJ, Cirrito JR, Yan P, et al. Matrix metalloproteinases expressed by astrocytes mediate extracellular amyloid-beta peptide catabolism. J Neurosci, 2006; 26:10939–10948.

Poděkování
Ráda bych poděkovala MUDr. M. Vyhnálkovi, Ph.D., z Neurologické kliniky FN Motol za cenné rady a připomínky k textu.

Do redakce došlo dne 29. 6. 2015.

Adresa pro korespondenci:
Mgr. Zuzana Chmátalová
Ústav lékařské chemie a klinické biochemie
2. LF UK a FN v Motole
Plzeňská 221
156 06 Praha 5
e-mail: zuzana.chmatalova@seznam.cz