

## Abstrakt

Poranění míchy je závažné trauma a navzdory intenzivnímu výzkumu stále neexistuje účinná léčba pro pacienty. Cílem této dizertační práce je studium nových možností terapie míšního poranění na zvířecích modelech. Zaměřili jsme se na využití přírodních materiálů, kmenových buněk, genovou terapii a možnost kombinace těchto přístupů.

Byl zkoumán efekt materiálů na bázi extracelulární matrix (ECM) připravených decelularizací prasečí míchy a prasečího močového měchýře na regeneraci tkáně po akutní hemisekci míchy. Dalším testovaným materiálem byl hydrogel na bázi kyseliny hyaluronové modifikovaný RGD adhesivním peptidem aplikovaný do léze po akutní a subakutní míšní hemisekci. Ukázali jsme, že oba typy biomateriálů pozitivně ovlivnily regeneraci míšní tkáně tím, že umožnily přemostění léze a podpořily vrůstání axonů. ECM hydrogely navíc podporovaly vrůstání cév do místa poškození. Kombinace hydrogelů s mesenchymálními kmenovými buňkami izolovanými z lidského pupečníku (hWJ-MSCs) měla synergický efekt, ale vzhledem k tomu, že do hydrogelů bylo možné inkorporovat pouze omezené množství buněk, nebyl tento efekt spojený se zlepšením motorických schopností. Limitací testovaných hydrogelů na bázi ECM je rychlá degradace materiálu, která neumožní plnohodnotnou obnovu poškozené tkáně.

Další část práce je zaměřena na intratekální transplantaci hWJ-MSCs do balónkové kompresní léze. Prokázali jsme, že efekt buněk závisí na použité dávce, přičemž 1,5 milionu transplantovaných hWJ-MSCs v jedné dávce nebo ve třech dávkách po 0,5 milionu je minimální počet hWJ-MSCs, který se projeví zlepšením behaviorálních a histologických parametrů, jako je vrůstání axonů a redukce gliové jizvy. Avšak pouze opakovaná aplikace 1,5 milionu hWJ-MSCs vedla k signifikantnímu zlepšení v náročnějším behaviorálním testu, který vyžaduje koordinaci pohybů.

Jako další možný terapeutický přístup byla zvolena transfekce neurálních buněk. Ukázali jsme, že genová terapie vektory pro  $\alpha 9$  integrinovou podjednotku a pro aktivátor integrinů kindlin 1 kombinovaná s implantací biomateriálu modifikovaného specifickým adhezivním peptidem by mohla být dalším možným přístupem, jak podpořit vrůstání axonů do místa poškození.