

Abstrakt

Identifikace a pochopení funkce transkripčních faktorů zapojených v komplexní síti regulující vývoj neurosenzorických buněk vnitřního ucha je klíčovým bodem pro pochopení patofyziologie ztráty sluchu a rozvoj nových terapeutických nástrojů pro neurosenzorickou regenerační terapii a prevenci. Cílem předložené práce bylo objasnit funkci transkripčního faktoru NEUROD1 ve vývoji vnitřního ucha a senzoričských neuronů. Pomocí rekombinačního systému Cre-loxP byl vytvořen unikátní myší model s tkáňově specifickou delecí *Neurod1* v NEUROD1-Cre exprimujících buňkách (*Neurod1ST*). Ve vnitřním uchu byl *Neurod1* eliminován pouze v neuronech, což umožnilo zhodnotit sekundární účinky *Neurod1* delece na vývoj senzoričského epitelu. Ukázali jsme, že časný vývoj vnitřního ucha ani formace statoakustického ganglia nebyla delecí *Neurod1* významně ovlivněna. Primární důsledek *Neurod1* delece se projevil zvýšeným odumíráním neuronů v důsledku apoptózy, což vedlo k defektům během formace spirálního ganglia a růstu kochleární inervace. Spirální a vestibulární ganglia byly u mutantů menší a na jejich rozmezí se nacházelo množství neuronů, což ukazuje na jejich narušenou migraci a segregaci. Senzorický epitel kochley byl zkrácen pravděpodobně v důsledku sníženého množství neuronů uvnitř spirálního ganglia. Rovněž jsme zaznamenali signifikantní zmenšení senzoričského epitelu všech vestibulárních orgánů. Molekulární analýzy ukázaly sníženou expresi vybraných genů, kódující transkripční faktory, signální molekuly, a receptory, které hrají důležitou úlohu během vývoje vnitřního ucha a neuronů. Dosažené výsledky potvrzují důležitost transkripčního faktoru NEUROD1 pro správnou formaci spirálního ganglia, migraci a přežívání neuronů a také tvorbu kochleární inervace.

Klíčová slova: neurony, vnitřní ucho, bHLH transkripční faktor NEUROD1, Cre-loxP systém, myší model