

ABSTRAKT

Huntingtonova choroba (HD) je dědičné neurodegenerativní onemocnění. I přes to, že již známe příčinu vzniku tohoto onemocnění, již je produkce mutantní formy nestabilního proteinu huntingtinu (mhtt), obsahujícího 40 a více repeticí trinukleotidu CAG, efektivní terapie doposud neexistuje. Proto při studiu patogeneze tohoto letálního onemocnění mají nezastupitelnou roli *in vivo* modely. Doposud však neexistuje model, který by napodobil průběh neurodegenerativního procesu (NDP), který se rozvíjí především ve striatu mozku pacientů s HD. Existují dva základní typy modelů HD s použitím hlodavců jako experimentálních zvířat – neurotoxická léze a geneticky modifikovaná zvířata.

Hlavním cílem naší studie tedy byla podrobná morfologická charakteristika rozvoje NDP typu HD ve striatu mozku potkanů, přičemž byla porovnávána progrese tohoto procesu v lézi navozené intrastriatovou injekcí kyseliny chinolinové (QA) a u potkanů transgenních pro HD. Porovnávali jsme skupiny potkanů (samců) s přežitím 3, 6-7, 14 dní, 1, 3, 6, 9 a 12 měsíců po QA lézi a tgHD potkany s přežitím 2, 6, 12, 18, 22-24 měsíců a u obou skupin i stejně stará kontrolní (intaktní) zvířata.

Základním morfologickým znakem NDP fenotypu HD je předčasný zánik striatových neuronů, vedoucí k progredující atrofii striata, kompenzované dilatací postranních mozkových komor, provázený rozvojem reparativní astrogliózy. Intrastriatální injekce QA navozuje v mozku potkana progresivní NDP, tj. velmi rychlý zánik většiny striatových neuronů a rozvoj výrazné průvodní reaktivní gliózy s přítomností hypertrofických GFAP⁺ reaktivních astrocytů (typických i pro NDP u člověka) v akutní fázi procesu (za 3-28 dní po QA lézi). Tyto reaktivní astrocyty vykazují re-expresi intermediálních filament, typických pro nezralé gliové elementy (nestin, vimentin). Tento jev naznačuje, že reaktivní astrocyty vykazují některé atributy adultních kmenových buněk nasměrovaných na gliogenezi. V chronické fázi (za 3-12 měsíců po lézi) sice progrese NDP pomalu pokračuje, ale masivní zánik striatových neuronů je již ukončen a důsledkem toho je, že (na rozdíl od průběhu HD u lidí) reaktivní astroglióza je dokonce na ústupu.

Průběh NDP v mozku tgHD potkanů je sice progresivní, jeho průběh je však poněkud atypický, protože striatové neurony degenerují jen pomalu, takže výraznější změny se objevují teprve u zvířat starých 1 rok. Především dochází ke zmenšování neuronů, méně k jejich zániku. Degenerace neuronů je (stejně jako v lidském HD mozku) selektivní. Typická je i postupná akumulace polyglutaminových agregátů (mhtt) v jádrech striatových neuronů u tgHD potkanů. Velmi pozvolný rozvoj NDP nemůže vyvolat výraznou reaktivní astrogliózu, takže také nikdy nejsou přítomny hypertrofické ani nestin⁺ nebo vimentin⁺ reaktivní astrocyty. Na progresi NDP ve striatu mají podíl i věkové změny.

Z uvedeného vyplývá i naše doporučení, že v současnosti považujeme za nejvhodnější při řešení této problematiky kombinaci nálezů s použitím obou zmíněných typů modelů.