

## 2. SOUHRN:

V této práci jsme popsali důležité morfologické změny astrocytů způsobené Alzheimerovou chorobou (AD), které předcházejí typickým histopatologickým změnám v mozkové tkáni postižené AD. U 3xTg-AD myšičího modelu jsme v prefrontální kůře objevili atrofované GFAP-pozitivních astrocyty, jejichž povrch i objem byly významně menší. Současný pokles exprese glutamin-syntetázy (GS) u astrocytů postižených AD signalizoval porušení mechanismů glutamátové homeostázy. Takové změny pak mohou negativně ovlivňovat činnost nervových spojů a funkční stabilitu hlavních mozkových neurotransmiterů (glutamátu a GABA). Je známo, že gliální acidický fibrilární protein (GFAP) se účastní řady cytotkinetických dějů (migrace a proliferace), má zásadní vliv na růst neuritů, podílí se na tvorbě transportních proteinů pro glutamát a aspartát v gliových buňkách (GLAST a GLT-1) a na vzniku nových synapsí. Tudíž i sebemenší změny v morfologii astrocytů mohou vést k patologii mozkové funkce. V případě poškození GFAP-IR astrocytů může dojít k progresivní poruše nervového přenosu způsobené nekontrolovatelným vyléváním neurotransmiteru v okolí synaptické štěrbin, metabolickou nerovnováhou a ztrátou fyziologické bariéry okolních synapsí. To má za následek oboustranné porušení nervových spojů mezi postiženými oblastmi mozku zodpovědnými za paměť a emoce (entorhinální kůra, prefrontální kůra a hippokampus). Astrocyty zprostředkovávají ochranu mozku před nadměrným uvolňováním glutamátu pomocí glutamátových transportérů (GLT-1 a GLAST) a specifických enzymů (glutamin syntetázy, GS). Pokles hladiny GS pozorovaný v populaci atrofovaných astrocytů (nezávisle na hromadění A $\beta$ ) by mohl vysvětlovat sníženou dodávku glutaminu do neuronů; syntéza a metabolismus glutaminu závisí na GS a jeho nedostatek může vést k poruše glutamátové homeostázy a k narušení synaptického přenosu signálu. Mechanismy a regulační děje probíhající ve stárnoucím mozku nejsou ještě zcela známy. Sledováním exprese různých biochemických ukazatelů (GFAP, GS a S100 $\beta$ ) ve stárnoucích astrocytech jsme zjistili rozdílné změny v závislosti na testovaných oblastech mozku. Právě nové poznatky ohledně stárnutí glií by nám mohly pomoci zjistit, jak zmírnit účinek stárnutí na mozkové funkce. Schopnost mozku udržovat rovnováhu mezi odstraňováním a kompenzační přestavbou nervových spojů je klíčová a vyžaduje homeostatickou vyváženost.

Správná činnost mozku se odvíjí od dobře fungující, vysoce organizované sítě nervových okruhů, do kterých jsou rovnoměrně zapojeny jak neurony, tak glie. Výsledky této studie potvrzují ústřední roli astrocytů v udržování stability metabolických dějů mezi neurony a synapsemi. To je činí slibným terapeutickým cílem v prevenci i léčbě AD.