

ABSTRAKT

Neurologické poruchy postihují více než 14 % světové populace a společně s traumatickým poškozením mozku a míchy představují významnou zdravotní a socioekonomickou zátěž. Výskyt dědičných a idiopatických neurodegenerativních poruch a akutních poškození CNS navíc zaznamenává globální nárůst a neurovědecká komunita je proto stavěna před množstvím nezodpovězených otázek. To je důvodem, proč lze pokládat výzkum poruch CNS za klíčový. Vzhledem k tomu, že zvířecí modely nemocí a traumatických poškození CNS mají nepostradatelnou úlohu v projekci výsledků základního výzkumu do klinické praxe, tato práce je zaměřena na vytvoření nových zvířecích modelů a jejich využití v preklinickém výzkumu. Vytvořili a charakterizovali jsme transgenní model miniaturního prasete pro Huntingtonovu chorobu, jenž je doposud jediným prasečím modelem a představuje velice hodnotný subjekt pro dlouhodobé testování bezpečnosti léčby. Dále jsme zkrížili již charakterizovaný myší model Huntingtonovy choroby s myším modelem *gad* postrádajícím expresi UCHL1 s výsledky, které potvrzují teorii o “ochranné” funkci agregátů mutovaného huntingtinu a vedou k předpokladu, že funkce UCHL1 v ubiquitin proteazomového systému mohou být v Huntingtonově chorobě narušené. Traumatické poškození a amyotrofická laterální skleróza (ALS) jsou dvěma nejzávažnějšími a nejčastějšími poruchami míchy u lidí. K experimentům s transplantací lidských nervových kmenových buněk byly využity dva potkaní modely, transgenní model s ALS (SOD1^{G93A}) a model akutního poškození míchy způsobeného kompresí. Intraspinální transplantace u imunosuprimovaných SOD1 ALS transgenních potkanů vedla k lokální ochraně α -motoneuronů a dále k výraznému zlepšení motorických a senzorických funkcí imunosuprimovaných potkanů s akutním poškozením míchy. Početné xenogenní transplantační experimenty vedly k vývoji nových pelet s imunosupresivou, které jsou nyní již komerčně dostupné a zajišťují řízené uvolňování léčiva až po dobu tří měsíců, přičemž způsob podání je velice efektivní, minimálně invazivní a umožňuje udržení stabilní hladiny v krvi. Naše práce vedla ke vzniku jednoho z prvních velkých zvířecích modelů Huntingtonovy choroby, odhalila u tohoto onemocnění úlohu UCHL1 a rovněž terapeutický potenciál nervových kmenových buněk v léčbě poruch a poškození míchy. Výsledky této práce již byly úspěšně aplikovány v experimentálních podmínkách a též v klinické praxi. Pevně věříme, že naše práce bude dále stimulovat translační výzkum poruch CNS.