

Podmínkou úspěšného vývoje regenerační terapie ztráty sluchu je detailní znalost funkce jednotlivých genů a faktorů uplatňujících se během vývoje sluchového systému. Mezi faktory důležité pro vyvolání procesů regenerace ve vnitřním uchu patří transkripční faktor Islet1 a mozkový neurotrofní faktor BDNF. V předkládané dizertační práci je studována role obou faktorů ve vývoji a funkci sluchového systému a také možnosti využití nanočástic jako možného bezpečného prostředku pro jejich cílené doručení do kochley.

U embryí transgenních myší se zvýšenou expresí Islet1 (s Pax2 promotorem) bylo pozorováno větší kochleovestibulární ganglion a indukoval se zrychlený růst a větvení nervových vláken u embryí. Funkční testy měření kmenových potenciálů a otoakustických emisí ukázaly, že u mladých transgenních myší byla sluchová funkce na úrovni kontrolních myší, ale byl pozorován brzký nástup sluchové ztráty způsobené stárnutím. Tato sluchová ztráta souvisela s degenerací zakončení eferentních kochleárních vláken mediálního olivokochleárního systému, která byla způsobena misexpresí Islet1 v zadním mozku. Tyto výsledky poprvé ukázaly, že poškození mediálního olivokochleárního systému může urychlit vznik sluchové ztráty během stárnutí bez ztráty vnějších vláskových buněk.

Úloha BDNF ve sluchovém systému byla studována na modelu mutantních myších s podmíněnou delecí BDNF v nižších oddílech sluchové dráhy. Měření odpovědi neuronů v colliculus inferior ukázalo, že u myší s delecí BDNF došlo k narušení kódování intenzitních a frekvenčních vlastností zvukových stimulů. Výsledky tak ukazují, že přítomnost BDNF v nižších částech sluchové dráhy je nezbytná pro správnou funkci celého sluchového systému při zpracování behaviorálně významných zvuků.

Důležitým předpokladem úspěšné regenerativní léčby je atraumatické a cílené dodání aktivní látky specificky do příslušné části vnitřního ucha. Testovali jsme 3 typy nanočástic (NP) jako možného prostředku doručení aktivní látky: liposomy, polymersomy a polylysiny. NP byly aplikovány u dospělých myší na membránu okrouhlého okénka a byla analyzována jejich distribuce ve vnitřním uchu. Všechny tři typy NP úspěšně pronikaly do vnitřního ucha a byly nalezeny ve spirálním gangliu, Cortiho orgánu i laterální stěně a to bez morfologického nebo funkčního poškození vnitřního ucha. Na příkladu NP plněných neurotoxickou látkou disulfiramem byla ukázána možnost využít liposomů a polymersomů jako nosičů aktivní látky, která vyvolá ve vnitřním uchu biologický efekt měřitelný funkčním testem.

Předkládaná práce přináší nové poznatky o funkci transkripčního faktoru Islet1 a mozkového neurotrofního faktoru BDNF ve sluchovém systému. Spolu s diskutovanými možnostmi cíleného doručení (targeted drug delivery) mohou výsledky přispět k vývoji regenerativní léčby sensorineurálních poruch sluchu.