

## ABSTRAKT

Huntingtonova choroba (HD - Huntington's disease) je dědičné neurodegenerativní onemocnění způsobené mutací v genu huntingtin, který kóduje stejnojmenný protein. Mutovaný huntingtin se podílí na mnoha patologických interakcích a ovlivňuje řadu buněčných mechanismů včetně imunitního systému, který by mohl sloužit jako modifikátor neuropatologie onemocnění. Buňky monocyto-makrofágové linie exprimují cytokiny, jejichž produkce se mění v závislosti na aktivaci buňky. Přítomnost mutovaného proteinu huntingtin v těchto buňkách způsobuje jejich hyper-responsivitu na imunitní podněty, což vede ke změnám v produkci cytokinů. Tyto rozdíly jsou patrné již několik let před nástupem symptomů. Změny hladin určitých cytokinů by tedy mohly sloužit jako vhodné biomarkery pro sledování nástupu a progresu onemocnění.

Součástí patogeneze HD je zánět v centrální nervové soustavě. Zánětlivé změny v periferních tkáních by mohly reflektovat zánětlivé procesy v centrální nervové soustavě. Vhodným modelovým organismem pro studium vlivu mHtt (mutovaného huntingtinu) na imunitní systém by mohlo být TgHD miniprase. Tento model umožňuje sledovat pomalou progresi onemocnění. U těchto miniprasat byly nalezeny změny v produkci cytokinů v cerebrospinální tekutině a sekretomu mikroglíí. Vzhledem k obtížné izolaci těchto tělních vzorků se nabízí otázka, zda se budou zánětlivé procesy nalezené v centrální nervové soustavě těchto miniprasat odrážet v periférii, s ohledem na méně invazivní izolaci periferních tkání a tekutin.

V periferních tkáních jsme pomocí vysoce citlivé kvantitativní proteomické analýzy Luminex xMAP detekovali několik změn v produkci cytokinů (zejména IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , IL-4, IFN $\alpha$ ). Tyto cytokiny by se mohly stát slibnými biomarkery HD. V současné době neexistuje na onemocnění lék, dostupná léčba je zaměřena pouze na symptomy choroby. Podrobná charakterizace transgenních HD miniprasat je nutná k nalezení vhodného terapeutického přístupu a případné možnosti léčby Huntingtonovy choroby.

### **Klíčová slova:**

Huntingtonova choroba, huntingtin, monocyty, makrofágy, cytokiny