

ABSTRAKT

Huntingtonova choroba (HCH) je devastující neurodegenerativní onemocnění, projevující se poruchami motorických i kognitivních funkcí, a také osobnostními změnami. Obrovské úsilí najít léčbu této nemoci přineslo na scénu několik slibných léčebných procedur. Každý z perspektivních terapeutických přístupů však musí být prozkoumán z hlediska bezpečnosti, snášenlivosti a účinnosti. Myši a potkaní modely byly velmi užitečné při zkoumání patologických mechanismů HCH, ale v předklinickém testování nejsou dostačující.

Proto, aby se překlenula biologická vzdálenost mezi hlodavci a lidmi, zaměřili jsme se na vytvoření transgenního miniaturního prasete s HCH. Transgenní miniaturní prase kódující prvních 548 aminokyselin lidského mutovaného huntingtinu (TgHD) pod kontrolou lidského promotoru pro huntingtin vzniklo po lentivirové transdukci prasečích jednobuněčných embryí. V současné době je k dispozici šest generací miniprasat exprimujících jednu kopii N-terminální části lidského mutovaného proteinu huntingtin (mtHtt) s prodlouženou repeticí 124 glutaminů.

Čím více model simuluje příznaky nemoci, tím lepší je pro translační výzkum, protože účinnost léčby lze vyhodnotit přesněji. Druhým cílem proto bylo demonstrovat v našem modelu fenotyp HCH. V důsledku exprese mtHtt byla pozorována testikulární degenerace, která předcházela nástupu klinických příznaků. V mozcích transgenních zvířat byla detekována kontinuální akumulace fragmentů mtHtt závislá na věku. Kromě toho, v mozkových tkáních transgenních prasat byly odhaleny další molekulární změny, které jsou charakteristické pro mozek pacientů s HCH, včetně ztráty neuronů, aktivované mikroglie a demyelinizace. Nově vyvinuté testy pro zkoumání kognitivních schopností a chování v stresových situacích prokázaly pokles v jejich provedení. Navíc byla pozorována porucha chůze a zvýšená fyzická aktivita transgenních prasat. Projevování klinických příznaků ve věku 6-7.9 let je výsledkem mírné, ale věkem postupující degenerace mozku.

Díky pomalému rozvoji onemocnění je TgHD miniprase vhodným modelem pro zkoumání preklinického stadia nemoci, a také pro dlouhodobý výzkum zaměřený na nalezení terapie pro HCH. Metody a výsledky získané v této studii budou použity pro dlouhodobé experimenty hodnotící účinnost genové terapie pro snížení hladiny exprese mutovaného huntingtinu.