

Abstrakt

Ztrátou sluchu trpí více než 10 % lidské populace, jeden z tisíce novorozenců se rodí s poškozeným sluchovým aparátem. K pochopení příčiny ztráty sluchu je třeba prozkoumat transkripční faktory ovlivňující vývoj orgánu sluchu, vnitřního ucha. ISLET1 je transkripční faktor ovlivňující vývoj vnitřního ucha. Exprese ISLET1 byla během embryonálního vývoje vnitřního ucha detekována v sensorické i neurální tkáni. Tato práce přispívá k objasnění funkční role ISLET1 ve vývoji vnitřního ucha prostřednictvím transgenního myšího modelu *Pax2-Isl1* vytvořeného vložením genu *Islet1* pod regulaci *Pax2* promotoru. Náš předpoklad byl, že navýšení exprese ISLET1 ovlivní vývoj sluchového i vestibulárního systému. Byly vytvořeny dvě transgenní linie *Pax2-Isl1/300* a *Pax2-Isl1/52*. Do genomu linie *Pax2-Isl1/300* byly vloženy dvě kopie transgenu *Pax2-Isl1* a do linie *Pax2-Isl1/52* byla vložena jedna kopie transgenu. U obou transgenních linií bylo zjištěno poškození sluchu u dospělých jedinců, u linie *Pax2-Isl1/300* dochází navíc k poškození rovnovážného systému, které se projevuje ve formě tzv. „circling behavior“. U obou linií byla diagnostikována zvýšená postnatální úmrtnost heterozygotně mutantních jedinců. U homozygotně mutantních jedinců linie *Pax2-Isl1/52* byl vývoj embrya letální v 10,5 dni embryonálního vývoje. U linie *Pax2-Isl1/300* nebylo možné získat homozygotně mutantní populaci. Vložení transgenu vedlo u obou linií embryí v 10,5 dni embryonálního vývoje k navýšení exprese ISLET1 ve ventrální části otického epitelu, sousedící se statoakustickým gangliem, a v mediální části otického váčku, oblasti domény exprese proteinu PAX2. Navýšení exprese ISLET1 bylo dále detekováno v gangliových buňkách inervujících kochleární trubici ve 13,5 dni embryonálního vývoje. Ve stejném věku nebylo zjištěno zvýšení exprese ISLET1 v sensorické oblasti formující se basální části kochleární trubice ani v sakulu vestibulárního systému. Bylo potvrzeno, že ISLET1 je transkripčním faktorem ovlivňujícím vývoj vnitřního ucha a že zvýšením exprese ISLET1 v embryonálním věku pomocí transgenu *Pax2-Isl1* dochází k ovlivnění fenotypu a funkčním změnám sensorických orgánů vnitřního ucha.

Klíčová slova

kochleární trubice, MyosinVIIa, otický váček, PAX2, sakulus, transgenní model *Pax2-Isl1*, transkripční faktor