

ABSTRAKT

Spinocerebelární ataxie (SCA) jsou heterogenní skupinou onemocnění charakteristických dysfunkcí mozečku a narušením pohybu. Mnoho pacientů s SCA ale trpí i narušením paměti a psychickými obtížemi, včetně apatie, deprese a úzkosti. Tyto problémy dále pacientům zhoršují kvalitu života a mohou i akcelarovat postup onemocnění. Jejich příčiny, včetně případného kauzálního vlivu narušené funkce mozečku, však nejsou jasné. Tato práce si klade se cíl přispět k pochopení povahy těchto potíží u SCA, a to prostřednictvím studia relevantních myších modelů.

Práce tedy zahrnovala výzkum abnormalit chování a funkcí mozku u myši s čistě olivocerebelární degenerací (lurcher) a u knock-in myšního modelu spinocerebelární ataxie 1 (myši SCA1). Metodika zahrnovala komplexní behaviorální testování, histologické techniky, biochemické analýzy, imunofluorescenční zobrazování a měření mitochondriálního oxidativního metabolismu. Získaná data byla následně analyzována moderními statistickými přístupy se statistickými simulacemi.

Experimenty potvrdily kognitivní deficity u myši lurcher i SCA1. U myši SCA1 experimenty odhalily řadu abnormalit v chování, které dosud nebyly u zvířecích modelů SCA nikdy popsány, včetně snížené prepulzní inhibice, poškození kognitivní flexibility a vyšší míry chování připomínající depresivní a úzkostné prožívání. Naproti tomu myši lurcher vykazovaly v některých ohledech opačné chování, konkrétně absenci „depresivního“ chování. Abnormality chování u SCA1 myši se začaly objevovat překvapivě dříve než znatelná ataxie a jejich mozky vykazovaly hipokampální atrofii, která byla doprovázená snížením markerů neuroplasticity a dramaticky narušenou hipokampální neurogenezí. Je zajímavé, že hipokampální atrofie započala dříve než mozečková degenerace a přímo odrážela míru některých behaviorálních deficitů, konkrétně „depresivního“ chování a snížení kognitivní flexibility. Výsledky tak naznačují, že psychické problémy u SCA1 jsou biologického původu a jsou částečně nezávislé na poškození mozečku a ataxii. Terapeutické cílení na tyto problémy se tak může mít s léčbou cílenou na mozeček a ataxii.