

Abstrakt

Neurodegenerativní onemocnění jsou rozsáhlou skupinou poruch centrální (CNS) a periferní nervové soustavy. Navzdory úsilí vědecké a lékařské komunity jsou však v mnoha případech příčiny vzniku těchto onemocnění neznámé a neexistuje pro ně efektivní léčba.

V poslední době je velká pozornost věnována gliovým buňkám jakožto důležitým hráčům při vzniku a průběhu neurodegenerativních onemocnění. Za normálních okolností glie udržují homeostázi CNS. Při jejím narušení však přecházejí do reaktivních stavů, které pozitivním či negativním způsobem ovlivňují patologické procesy. Reaktivní stavy jsou specifické pro dané onemocnění, přesto existují podobnosti spojující reaktivní stavy glií napříč patologiemi, což naznačuje existenci společných mechanismů pro zvládnutí narušení homeostáze v CNS.

Seqvenování RNA jednotlivých buněk (scRNA-seq) patří mezi moderní vysokokapacitní metody, které umožňují studium transkripčních profilů tisíců jednotlivých buněk. Tato technika tedy poskytuje informaci o zastoupení buněčných typů napříč různými vzorky a odhalí i malé buněčné populace s jedinečnými biologicky zajímavými transkripčními profily.

V této práci jsme využili scRNA-seq k prozkoumání buněčných populací a transkripčních profilů ve dvou neurodegenerativních poruchách s poměrně odlišnou etiologií – amyotrofické laterální skleróze (ALS) a Alexandrově chorobě (AxD). ALS představuje neurodegenerativní onemocnění s multifaktoriální příčinou. V tomto případě jsme použili zavedený myší model nesoucí mutaci SOD1(G93A), která způsobuje pouze zlomek případů ALS. Zabývali jsme se kontroverzní otázkou, a sice, do jaké míry je v tomto modelu ovlivněna mozková kůra. Zjistili jsme pouze omezené známky patologie v mozkové kůře u myši s mutací SOD1. Naše hloubková transkriptomická analýza tak ukázala, že tento dobře popsáný zvířecí model nemusí napodobovat všechny aspekty lidské patologie a pro zkoumání mozkové kůry v ALS by měl být použit jiný model.

Alexandrova choroba patří mezi vzácná onemocnění s dobře definovanou a specifickou příčinou – mutacemi v proteinu intermediálních filament GFAP, který je primárně exprimován astrocyty a radiálními gliemi ve vyvíjející se CNS. V tomto projektu jsme se zaměřili na modely odvozené z lidských indukovaných pluripotentních kmenových buněk (hiPSC) ve 2D kultuře a také v mozkových organoidech. S využitím transkripčního profilování jsme popsali zajímavý raný diferenciací fenotyp, který vede k redukci populace astrocytů a ke zvýšenému zastoupení buněk z jiných než neuroektodermálních vývojových linií. Odhalili jsme tak dosud neznámé účinky mutace GFAP na diferenciaci buněk, což nabízí nový náhled na patogenezi AxD, který by měl být zohledněn v budoucím výzkumu AxD a podobných onemocnění.

Tato práce ukazuje využití nejmodernějších metod transkriptomiky k podrobnému popisu neurodegenerativních onemocnění. Tyto metody pomáhají odhalit informace, které jsou potenciálně důležité pro výzkum neurodegenerace a mohou být využitelné při návrhu nových léčebných postupů.