

Abstrakt

Neurony a senzorické buňky, které jsou hlavními funkčními buňkami vnitřního ucha, vznikají ze společné embryonální epiteliální neurosenzorické domény. K pochopení patofyziologie ztráty sluchu je klíčové identifikovat geny, které se podílí na specifikaci a diferenciaci senzorických buněk a neuronů ze společného prekursoru. Některé z těchto faktorů jsou nezbytné nejen pro vnitřní ucho, ale také pro vývoj dalších smyslů, jako jsou zrakový a čichový systém.

Cílem této práce bylo popsat důležitost jednoho z těchto faktorů, transkripčního faktoru SOX2, ve vývoji vnitřního ucha za použití myšního modelu s různými podmíněnými delecemi genu *Sox2*. Gen *Sox2* byl deletován pomocí rekombinačního systému *cre-loxP*.

V myší linii *Isl1-cre, Sox2 CKO* vznikalo pouze malé množství vláskových buněk v některých orgánech vnitřního ucha (utríkulus, sakulus a báze kochley), zatímco ve zbývajících orgánech se vláskové buňky nediferencovaly vůbec (kristy a apex kochley). Časně se diferencující neurony vestibulárního ganglia a neurony inervující bázi kochley krátce po vzniku apopticky zanikly v důsledku chybějících neurotrofických faktorů produkovaných senzorickými buňkami. Naopak pozdně vznikající neurony v apexu kochley se u tohoto mutantu vůbec netvořily.

Delece *Sox2* u *Foxg1-cre, Sox2 CKO* způsobila vznik velmi redukovaného vnitřního ucha bez senzorických buněk. Počáteční vznik vestibulárního ganglia s periferními a centrálními neurálními projekcemi nebyl mutací ovlivněn, kdežto spirální ganglion bylo tvořeno pouze několika málo neurony s krátkou životností. Téměř normální vznik raně se vyvíjejících neuronů u tohoto mutantu ukazuje, že SOX2 není nezbytný pro časnou neurogenezi. Časný vývoj sluchové plakody probíhal při absenci SOX2 normálně, ale naopak, vývoj oční čočky a čichového systému byl zastaven.

Delece *Sox2* v neuronech vnitřního ucha pomocí *Neurod1-cre* u *Neurod1-cre, Sox2 CKO* myši neměla vliv na vývoj orgánů vnitřního ucha ani na sluchové funkce, což naznačuje, že transkripční faktor SOX2 není nezbytný pro vývoj neuronů vnitřního ucha.