

Souhrn:

Cirkadiánní systém hraje významnou roli ve fyziologii i patofyziologii člověka. Řídí veškeré procesy, které se v našem těle opakují s 24 hodinovou periodou. Jedná se o komplexní systém, který funguje od behaviorální úrovně až po úroveň molekulární. Tento systém je řízen z centrální struktury nacházející se v hypotalamu, ale jeho rytmické projevy můžeme sledovat i v jednotlivých tělních buňkách.

Narušení tohoto systému u člověka je často spojováno s rozvojem afektivních poruch či neurodegenerativních onemocnění. U pacientů s afektivními poruchami byly popsány fázové posuny cirkadiánních rytmů například v rytmu jejich pohybové aktivity i v dalších cirkadiánních parametrech. U neurodegenerativních onemocnění dochází především ke snižování amplitudy některých cirkadiánních rytmů. Terapeutické postupy zaměřené právě na stabilizaci a prohloubení cirkadiánních rytmů mají i pozitivní dlouhodobý vliv na průběh těchto onemocnění. Zajímavé také je, že studium genetické podstaty těchto onemocnění identifikovalo i polymorfismy v oblastech souvisejících s molekulárním mechanismem vnitřních hodin.

V rámci této práce jsem se snažila uchopit studium cirkadiánních rytmů člověka z několika různých úhlů. V první části práce jsem se pokusila identifikovat změny cirkadiánního systému člověka v průběhu raných stadií neurodegenerativních onemocnění. První studie sledovala pacienty s Alzheimerovou nemocí, u nichž jsme zjistili úbytek noční produkce melatoninu. V druhé studii jsme sledovali pacienty s poruchou chování v REM fázi spánku, která je spojována s pozdějším rozvojem Parkinsonovy nemoci. U těchto pacientů jsme popsali fázové zpoždění nárůstu melatoninu a vymizení rytmických oscilací některých hodinových genů.

V další části práce jsem sledovala schopnost cirkadiánního systému člověka vyrovnat se s podmínkami polárního dne, tedy v podmínkách bez přirozeného střídání světla a tmy, které slouží jako hlavní synchronizační signál pro naše vnitřní hodiny. Tato studie ukázala, že k rozpadu cirkadiánních rytmů nedochází, hodiny pravděpodobně k synchronizaci využívají synchronizační signály, jako je pravidelný příjem potravy nebo pevný denní režim. Vlivem polárního dne došlo k fázovému zpoždění rytmické tvorby melatoninu a pohybové aktivity. Expresí hodinových genů nebyla těmito podmínkami významně ovlivněna.

Ve třetí části práce jsem se zabývala studiem cirkadiánních rytmů pacientů s bipolární poruchou v buněčných kulturách a post mortem cirkadiánních oscilací

v předním cingulu u pacientů s unipolární depresí. Zvolený model *in vitro*, ve kterém jsem využívala transformované buněčné linie lymfocytů, se pro studium cirkadiálních oscilací ukázal jako nevhodný.

Celotranskriptomová cirkadiální analýza tkáně předního cingula získaná post-mortem od pacientů s unipolární depresí v porovnání se zdravými subjekty odhalila ztrátu rytmických oscilací klíčových hodinových genů v této struktuře. Tyto výsledky jsou v souladu s dřívějšími pracemi poukazujícími na narušenou funkci vnitřních hodin pacientů s unipolární depresí.

Klíčová slova:

Cirkadiální rytmy, bipolární afektivní porucha, unipolární deprese, Alzheimerova nemoc, porucha chování v REM spánku, hodinové geny