

Zvýšení regenerace axonů a neuroplasticity po poranění míchy:  
*Využití poznatků z vývoje centrálního nervového systému k léčbě jeho poranění*

## **ABSTRAKT**

V průběhu vývoje centrálního nervového systému (CNS) a krátce po něm, dochází k růstu a vedení axonů, a zároveň k jeho plasticitě a tvorbě synaptických zapojení, které u dospělých savců pečlivě určují jeho přesné uspořádání a funkci. V dospělosti je tento proces ukončen a jistým způsobem zakonzervován. Po poranění míchy (*spinal cord injury*, SCI) dospělého jedince tento komplexní a složitý systém není schopen reagovat na poranění stejným způsobem, jako v období vývoje. Způsob, jak přenést poznatky o vývojových procesech do terapií po SCI, není dobře znám, což představuje obtížnost při hledání účinných léčebných postupů. V této práci se snažíme zaplnit důležitou mezeru v chápání toho, jak by bylo možné využít vývojové strategie růstu a plasticity axonů při regeneraci axonů po SCI, a to konkrétně dvěma přístupy: (i) Redukce inhibičního prostředí, které se tvoří okolo léze a (ii) naopak využitím inhibičního prostředí ve prospěch regenerace, a to vynucením nadměrné exprese příslušné izoformy integrínu v senzoričných neuronech a umožnění růstu axonů po tomto prostředí. V této práci, pro cíl 1, jsme použili 4-methylumbeliferon (4-MU) ke snížení inhibičního prostředí vytvořeného kolem léze. Prvním krokem bylo posouzení možných nežádoucích účinků dlouhodobé léčby. Pomocí imunohistochemie, proteomiky, biomechaniky, qPCR, behaviorálních testů a komerčně dostupných testů krve a moči jsme nezjistili žádné nevrátne nežádoucí účinky. Naším dalším krokem bylo otestovat, zda 4-MU může hrát roli při léčbě chronického SCI. Léčba 4-MU redukovala jizvu v chronické fázi SCI. Každopádně, námi prezentovaná dávka nebyla dostatečně účinná k potlačení SCI indukované upregulace CS-GAG. Ke zlepšení funkčního zotavení po SCI bude nutná další úprava dávky. V cíli 2 této práce byla adhezivní molekula integrín společně se svým aktivátorem exprimována v senzoričných neuronech pomocí virového vektoru. V přítomnosti této adhezivní molekuly došlo k částečné obnově senzoričné dráhy. Mnoho axonů se regenerovalo z hrudní léze do mozkového kmene. Jedná se o vzdálenost 4-5 cm. Dohromady nám tyto výsledky pomáhají pochopit, jak by se vývojové mechanismy daly využít v regeneraci míchy po SCI.

### **Klíčová slova**

4-methylumbeliferon, extracelulární matrix, genová terapie, integrín, perineuronální síť, plasticita, regenerace, poranění míchy