

## Abstrakt

Autoimunitní zadní uveitida (APU) je zánětlivé onemocnění cévnatky, zadního segmentu uvey. Avšak, vzhledem k těsné blízkosti sítnice, často postihuje i přilehlou tkáň sítnice, což může v konečném důsledku vést k poruše zraku. Navzdory pokrokům ve výzkumu nejsou současné léčebné postupy pro APU schopny toto onemocnění zcela vyléčit nebo poskytnout strategie pro regeneraci sítnice. Neurotrofiny, včetně mozkového neurotrofického faktoru (BDNF), hrají klíčovou roli ve vývoji, růstu a regeneraci nervového systému a také regulují činnost imunitního systému. BDNF navíc zvyšuje expresi induktivního nervového růstového faktoru VGF (neakronymický termín), který se rovněž podílí na modulaci nervových a imunitních funkcí.

Cílem této disertační práce bylo prozkoumat duální účinky BDNF a VGF, konkrétně jejich zapojení do neuroprotektivních a imunomodulačních mechanismů, které mohou řídit patogenezi APU, použitím myšního modelu experimentální autoimunitní uveoretinity (EAU) a očního podání BDNF a TLQP-21, peptidu odvozeného od VGF. Studie rovněž zkoumala neuroprotektivní a imunomodulační účinky BDNF a TLQP-21 na Müllеровы buňky (MCs) in vitro. Dále tato práce zkoumala schopnost vysoce kontrastní vizuální stimulace (VS) přirozeně indukovat expresi BDNF a VGF v sítnici a MCs u zdravých a uveitických myší a potenciálně i retrogradní axonální transport BDNF ze zrakových oblastí mozku do sítnice.

Výsledky této studie ukázaly, že vysoce kontrastní VS v optomotorickém bubnu zvyšuje mRNA a proteinovou expresi BDNF v neuronech sítnice a MCs, avšak expresi VGF zvyšuje pouze na úrovni mRNA ve zdravé i uveitické sítnici. Dále vysoce kontrastní stimulace pulzním světlem a také BDNF zlepšily neuroprotektivní vlastnosti MCs in vitro potlačením zánětlivé reaktivní gliózy a indukci jejich dediferenciace na nervové progenitorové buňky, což poukazuje na potenciální terapeutický mechanismus v regeneraci sítnice. Při podrobnější analýze jsme odhalili, že VS zvýšila nejen expresi BDNF v sítnici, ale také indukovala expresi BDNF v neuronech a astrocytech *superior colliculus*, odkud byl BDNF retrogradně transportován do sítnice.

Navíc oční podání exogenního BDNF myším s EAU ve formě očních kapek přineslo podobné výsledky jako experimenty in vitro na MCs. BDNF významně snížil reaktivní gliózu v sítnici a podpořil neurogenní vlastnosti MCs tím, že stimuloval jejich proliferaci a dediferenciaci

v nervové progenitory. Současně jsme pozorovali proliferaci neuronů sítnice ve vrstvě gangliových buněk a vnitřní jaderné vrstvě sítnice a zlepšení klinických příznaků EAU.

Podávání MC in vitro rovněž podpořilo neurodiferenciaci MCs a inhibovalo jejich prozánětlivé vlastnosti podobně jako BDNF. Podobně topická oční aplikace TLQP-21 u EAU myši vykazovala částečné protektivní účinky, což se projevilo mírným zlepšením klinických projevů EAU, snížením reaktivní gliózy a snížením exprese prozánětlivých mediátorů v sítnici. Kromě toho TLQP-21 také podpořil dediferenciaci MCs a podpořil proliferaci neuronů sítnice u myši s EAU. Avšak vzhledem k tomu, že podávání BDNF u myši s EAU neovlivnilo expresi VGF v sítnici, lze předpokládat, že příznivé účinky BDNF nebyly zprostředkovány TLQP-21, peptidem odvozeným od prekurzorové molekuly VGF.

Naše výsledky naznačují, že BDNF a VGF hrají v sítnici významnou neuroprotektivní a imunomodulační roli. Zvýšení aktivity BDNF nebo VGF, ať už endogenně pomocí VS nebo exogenním podáním, má slibný terapeutický potenciál v léčbě neurodegenerativních a neuroinflamačních stavů sítnice, jako je APU.

