

Abstrakt

Ischemické poškození mozku patří mezi nejčastější příčiny úmrtí ve vyspělých zemích. Složitost procesů v průběhu této poruchy komplikuje možnou léčbu. V současnosti existuje pouze jediná léčba pomocí trombolytického aktivátoru plasminogenu, zatímco tisíce jiných látek neprošly klinickým testováním. Velké naděje se upínaly k terapii iktu pomocí neurálních kmenových buněk, které lze získat několika způsoby, nicméně se ukázalo, že nízká schopnost přežití a pouze zanedbatelné zlepšení spolu s velkými etickými problémy komplikuje využití této terapie. V dospělém mozku však existuje neurogeneze a gliogeneze, dva endogenní procesy, jejichž pochopení, by mohlo přispět k léčbě iktu. Právě proto je tato disertační práce zaměřená na procesy neurogeneze a gliogeneze po ischemickém poškození.

Dospělá neurogeneze a gliogeneze jsou procesy, při kterých jsou tvořeny neurony a gliové buňky z kmenových/progenitorových buněk. Oba tyto procesy jsou silně ovlivněny mozkových poškozením, avšak přispívají pouze zanedbatelně k následné regeneraci.

Cílem této práce bylo objasnit roli polydendrocytů v post-ischemické gliogenezi, která vede ke vzniku gliální jizvy. Dále jsme pomocí analýzy exprese genů na úrovni jedné buňky studovali heterogenitu gliálních buněk v okolí poranění. Dále jsme zkoumali neurogenní potenciál a zapojení do procesu post-ischemické regenerace buněk v dorsální části postranních komor – netypické oblasti dospělé neurogeneze. Pro splnění všech tří cílů jsme využívali transgenní kmeny myši, které nám umožňovaly označení a vizualizaci zkoumaných buněk. Následně jsme u těchto buněk analyzovali fenotyp a vlastnosti pomocí několika vzájemně se doplňujících metod.

Naše výsledky ukazují, že polydendrocyty jsou nejvíce se dělicí buňky v okolí ischemického poškození a že mají schopnost diferencovat v reaktivní astrocyty, které následně tvoří gliální jizvu. Analýzy genové exprese na úrovni jedné buňky prokázaly během post-ischemického období velkou heterogenitu reaktivních astrocytů, která je zřejmě způsobena různým původem těchto buněk. Ischemické poškození významně ovlivňuje buněčnou populaci v dorsální části postranních komor. Tyto buňky vykazují fenotyp neurálních kmenových buněk a tvoří větší počet neuroblastů v odpovědi na ischemii. Ukázalo se však, že tyto nově vzniklé neuroblasty nejsou schopny migrace a regenerace v místě ischemie.

Závěrem lze říci, že tato práce pomohla objasnit některé endogenní gliogenní a neurogenní procesy, jejichž pochopení je nutné pro vývoj budoucích terapií pro léčbu iktu.