

# **„Ocena fenotypowa myszy niosących mutację punktową genu alfa-II spektryny jako modelu zwierzęcego dla zespołu ataktycznych spektrynopatii neuronalnych”**

## **Streszczenie**

W ostatnim czasie identyfikuje się coraz więcej przypadków neuropatii  $\alpha$ -II spektrynozależnych. Początkowo mutacje w genie *SPTANI* kodującym  $\alpha$ -II spektrynę wiązano z występowaniem ciężkich zespołów spazmów niemowlęcych, wśród których można wymienić wczesne niemowlęce encefalopatie padaczkowe i zespół West'a. Obecnie, do zespołów tych dołączyły dziedziczne neuropatie ruchowe (paraplegie spastyczne lub ataksje). W ogromnej większości przypadków spektrynopatie pozostają odporne na zastosowane leczenie farmakologiczne. Patomechanizmy związane z mutacjami spektryn leżące u podstaw spazmów niemowlęcych są wciąż słabo poznane ze względu na brak zwierzęcych modeli badawczych.

Od chwili zidentyfikowania białek spektryn minęło ponad pół wieku i poza przypisaną im kanoniczną rolę budowy cytoszkieletu odkryto, iż spektryny biorą udział w takich procesach jak: rozwój układu nerwowego (mielinizacja, kształtowanie aksonów i dendrytów, synaptogeneza), przekazywanie sygnałów przez zewnętrzną błonę komórkową, wewnątrzkomórkowy transport białek i pęcherzyków, fagocytoza, kształtowanie odpowiedzi immunologicznej, regulacja cyklu komórkowego, angiogeneza.

Dotychczas uzyskano jedynie kilka modeli zwierzęcych użytecznych w badaniach funkcji  $\alpha$ -II spektryny, jednak tylko u dwóch z tych modeli, posiadających nokaut genowy  $\alpha$ -II spektryny w obwodowym lub centralnym układzie nerwowym, zaobserwowano występowanie uogólnionych drgawek i napadów spastycznych. Zwierzęta te ze względu na krótki czas życia, wynoszący poniżej jednego miesiąca, nie pozwalają na kompleksową ocenę roli  $\alpha$ -II spektryny w patogenezie spektrynopatii w wieku dojrzałym.

Celem pracy doktorskiej był opis fenotypowy myszy Spna2R1098Q, posiadającej mutację punktową genu  $\alpha$ -II spektryny, jako modelu dla wielu spektrynozależnych ataksji mózdkowych, który mógłby posłużyć do badań nad mechanizmami odpowiedzialnymi za spektrynozależne neuropatie przez cały okres życia osobniczego i dodatkowo pozwoliłby testować nowe terapie tych schorzeń. Co ciekawe, myszy Spna2R1098Q są jedynym modelem zwierzęcym, który przejawia fenotyp napadów spazmów oraz zaburzeń motorycznych i pamięciowych, należących do spektrum objawów klinicznych pacjentów

cierpiących na neuropatie spektrynozależne. Badania przeprowadzone w ramach projektu doktorskiego pozwoliły na scharakteryzowanie modelu myszy i wykazanie występowania deficytów motorycznych i pamięciowych. Potwierdzono, iż zaburzenia w  $\alpha$ -II spektrynie prowadzą do wtórej utraty  $\beta$ -III spektryny. Stwierdzono także negatywny wpływ mutacji Spna2R1098Q  $\alpha$ -II spektryny na cechy morfometryczne, w tym na wielkość śledzion. Nie zaobserwowano różnic w funkcji układu odporności wrodzonej i nabytej myszy Spna2R1098Q pomimo odnotowanego spadku liczby leukocytów i limfocytów we krwi obwodowej.