

MOZEČEK – OD J. E. PURKYNĚ PO DNEŠEK

F. Vožeh^{1,2}

¹ Ústav patologické fyziologie LF UK v Plzni, ² Laboratoř neurodegenerativních poruch, Biomedicinské centrum Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova v Praze, Alej Svobody 1655/76, 323 00 Plzeň

Jan Evangelista Purkyně byl nejvýznamnější osobností české fyziologie světového významu, který přinesl mnoho nových poznatků jak do biologických, tak fyziologických, ale i biomedicínských věd. Mezi mnoha systémy, kterým věnoval pozornost, to byl především nervový systém a zde zejména mozeček. J. E. Purkyně byl první vědec, který popsal největší nervové buňky v mozku, *de facto* v mozečku a posléze je i vlastnoručně nakreslil. Mezinárodní odborné veřejnosti je poté představil na památné přednášce v r. 1837. Zde ve svých nákresech také přesně znázornil 3 vrstvy mozečkové kůry, když ony velké buňky tvořící prostřední z nich nazval „gangliovými tělísky“ (1). Později S. R. y Cajal, jedna z největších osobností bádajících v nervovém systému, doporučil ve svém monumentálním díle (2) nazvat tyto velké neurony jménem toho, kdo je jako první objevil a popsal. Nejvýznamnější tehdejší neurovědci to akceptovali a od té doby Purkyňovy buňky představují jeden z nejcitovanějších termínů v neurovědní literatuře a jméno Purkyně je (kromě jiného) neodmyslitelně spojeno s mozečkem.

Na základě dalších experimentů se zvířaty více druhů díky J. E. Purkyně (3, 1, 4), a později i jeho následovníkům (5, 6, 7, 8, 9, 10, 11), byl poté mozečku právem přičten jeho podíl v řízení a precizaci motoriky. Navzdory těmto významným objevům pak mozeček po určitý čas vzdoroval dalšímu poznání, přestože vědcům připravoval další překvapení. To první přišlo počátkem 90. let minulého století, kdy bylo zjištěno, že kůra cerebela obsahuje více neuronů, než kortex velkého mozku (12). Posléze bylo postupně dokladováno, že mozeček má i dvoustranná spojení prakticky se všemi významnými strukturami mozku (13, 14, 15). Nakonec se záhy začalo potvrzovat, že tak jako jinde v těle nic není zbytečné, také zde enormní počet neuronů a četné spoje cerebela nejsou samoučelné, ale představují vysoce funkční potenciál. Výsledkem bylo poznání, že vedle tradiční úlohy (regulace svalového tonu, udržování rovnováhy, koordinace pohybů), se mozeček také podílí na vyšších nervových funkcích, včetně kognitivních a na emocích (16).

FUNKČNÍ A MORFOLOGICKÉ CHARAKTERISTIKY MOZEČKU

Mozeček je část mozku velmi dobře známá i lidem, kteří nejsou vzděláni v biologických a biomedicínských vědách. Je to především díky jeho nádherné textuře, která připomíná biblický strom života (latinsky arbor vitae), ale i proto, že Purkyňovy buňky se svými keříčkovitými dendrity náleží k nejkrásnějším výtvarům živé přírody vůbec.

Jako součást zadního mozku (rombencefala), je mozeček uložen v zadní jámě lební za pontem a prodlouženou míchou. Povrch mozečku je tvořen červem (vermis), paravermálními zónami a hemisférami. Z funkčně-morfologického pohledu se mozeček skládá ze tří laloků.

Prvním je lalok flokulonodulární (archicerebellum, vestibulocerebellum), nejmenší a fylogeneticky nejstarší část mozečku. Je situován na jeho spodině a dostává aferentaci z vestibulárního nervu a příslušných jader. Je odpovědný za rovnováhu a stoj. Fylogeneticky mladší částí mozečku je přední lalok (paleocerebellum, spinocerebellum), který představuje 1/3 mozečkových hemisfér. Aferentace do něho přichází z páteřní míchy a činí tak spinocerebellum odpovědným za svalový tonus. Největším lalokem je zadní, který je zároveň fylogeneticky nejmladší částí mozečku (neocerebellum, pontocerebellum). Aferentace přichází z neokortexu a z toho plyne, že neocerebellum je odpovědné za koordinaci pohybů, motorické stereotypy, ale také za participaci na vyšších nervových funkcích. Dvojstranné spojení mozečku s mozkovým kmenem a dalšími částmi CNS zajišťují 3 páry stvolů (pedunculi cerebellares inferiores, medii a superiores), když spodní obsahují jak aferentní, tak eferentní vlákna, zatímco střední vedou pouze aferentní spoje přicházející z jader pontu a horní potom hlavně eferentní dráhy z hlubokých mozečkových jader (17).

Mozečková kůra je tvořena šedou hmotou, která je hustě poskládána do záhybů tak, že povrch tvoří příčné, do hloubky fissurami od sebe oddělené lístkovité proužky zvané folia cerebelli. Ty na sagitálních řezech připomínají zmíněný strom života, jehož sídlo – podle dávných představ – mělo být právě v této struktuře. Toto uspořádání je důvodem, proč 85 % povrchu mozečku je skryto, třebaže plocha mozečkové kůry si nezadá s kortexem velkého mozku. Mozečková kůra je tvořena třemi vrstvami, které směrem od povrchu představují: vrstvu molekulární, vrstvu Purkyňových buněk a nejhlubší pak vrstvu buněk granulárních (17). Aferentní vstupy do mozečku přicházejí cestou mechových a šplhavých vláken (mossy fibres, climbing fibers). Oba tyto systémy jsou glutamatergní (excitatorní), zatímco synapse mezi cerebelárními kortikálními interneurony na straně jedné a Purkyňovými nebo granulárními buňkami na straně druhé, jsou GABAergní (inhibiční). GABAergní je také výstup z Purkyňových buněk do cerebelárních jader. Takovéto zapojení je důvodem toho, že funkční efekt mozečku na ostatní části CNS je inhibiční (18).

Vnitřek centrální části mozečku pod povrchovou šedí je tvořen bílou hmotou – dření (medulla) kterou představují nervová vlákna. Uvnitř mozečkových hemisfér jsou, obklopeny bílou hmotou, 4 páry mozečkových jader. Od středu laterálním směrem jsou to: nucleus fastigii, nc. globosus, nc. emboliformis a největší z nich, nc. dentatus. Aferentace do mozečkových jader přichází z Purkyňových buněk (jejich axony představují jediný výstup z mozečkové kůry) a dále ještě z mimomozečkových center (vlákna pontocerebelární,

spinocerebelární, olivocerebelární a z retikulárních jader). Výstupy z mozečkových jader směřují do mozkového kmene (z nc. fastigii skrze dolní pedunkly), zatímco eferentní vlákna z ostatních jader opouští mozeček cestou pedunklů horních, a končí v mozkovém kmeni a v talamu (19).

Třebaže mozeček člověka tvoří pouze 1/10 objemu celého mozku, poslední výzkumy ukázaly, že množství neuronů této struktury představuje 80 % všech mozkových nervových buněk. Kromě člověka stejný poměr mozkových neuronů platí též pro aguti a kombu, zatímco u myši mozeček obsahuje 60 %, u potkana, morčete a makaka pak 70 % všech neuronů mozku (20). Právě s ohledem na tak vysoký funkční potenciál proto tolik nepřekvapuje již výše uvedené zjištění, že vedle tradiční role při udržování rovnováhy, regulace postoje a svalového tonu i koordinace pohybů, se mozeček podílí na kognitivních funkcích, utváření řeči, učení, paměti, ale i emocích (21). To je pak podstatou nové koncepce cerebela v jejímž rámci lze shrnout, že mozeček dostává senzorické a předzvěstní stimuly, které zahrnují i signály ze svalových receptorů, kloubů a šlach (propriocepce). Tyto pak integruje s motorickými povely, což vede k precizní kontrole pohybů a patřičné modulaci kognitivně-emocionálních aktivit.

CEREBELÁRNÍ PORUCHY, METODY VYŠETŘENÍ A VÝZKUMU MOZEČKU

Postižení mozečku zahrnují hlavně poruchy motoriky, ale také mentální a behaviorální abnormality. Patří sem:

Inhibiční cerebelární syndrom coby důsledek destrukce této struktury (úrazy, krvácením, ischemií, nádory, zánětem, intoxikacemi a vrozenými neurodegenerativními chorobami) je charakterizován:

- zvýšenou svalovou pasivitou a slabostí, intenčním třesem a ataxií,
- asynergií a hypermetrií pohybů (nedostatečná koordinace pohybů a přestřelování při snaze o dosažení cíle),
- adiadochokinezi (neschopnost provádět rychlé alternativní pohyby),
- poruchou řeči (pomalá, inkohrentní, nezřetelná).

Mentální a behaviorální abnormality, které se vyskytují u lidských mozečkových poruch, jsou známé jako *kognitivně afektivní syndrom*, který je typický:

- deficitem při tvorbě slov,
- sníženou schopností plánování a abstrakce,
- poruchou pracovní paměti,
- alterací osobnosti s otupělými emocemi a nepřiměřeným chováním (22).

Výzkumy z posledních let také ukazují na možné patogenetické souvislosti mozečku se schizofrenií (nálezy malého vermis a asymetrie hemisfér u postižených osob) a autismem (23, 24).

Méně časté jsou mozečkové poruchy typu tzv. *iritačního mozečkového syndromu*, který představuje abnormality ve smyslu patologické stimulace a je charakterizován:

- svalovou hypertonií,
- klidovým třesem,
- flexním držetím těla,
- hypokinesou.

Tyto symptomy připomínají hypertonicko-hypokinetický syndrom typický pro parkinsonismus s postižením mimovolní hybnosti. Pro úplnost pak je na tomto místě ještě vhodné připomenout, že jednostranné mozečkové léze mají za následek funkční poruchy na ipsilaterální straně (25, 26), na rozdíl od defektů velkého mozku, kde se motorické dysfunkce vyskytují kontralaterálně (důsledek překřížení volní motorické dráhy).

Z výše uvedeného je zřejmé, že postupně získávané poznatky, tvořící podklad pro novou koncepci cerebela jsou výsledkem nezměrného úsilí vědců jak v klinickém, tak i experimentálním výzkumu, využívajících klasické postupy i nově zavedené metody, včetně použití moderních přístrojů jak v laboratořích, tak i v medicínské praxi.

Klinické a neuro-zobrazující postupy

Klinické lékařské vyšetření cerebelárních funkcí se provádí převážně u osob podezřelých z požití alkoholu, jako doplňující k odběru krve na stanovení jeho hladiny a/nebo coby předběžné neurologické vyšetření před dalšími diagnostickými procedurami. Vyšetření zahrnuje hodnocení stoje, chůze se zavřenými očima, koordinace a přesnosti pohybů, kvalitu řeči a posouzení písma. V dalším – ve spolupráci s psychology – se posuzuje slovní produkce, kde zejména u osob s poraněním cerebela dochází k poruchám v generování slov a vykonávání úkonů, vyžadujících předběžné plánování. Také se vyskytuje dysgrafie a agramatismus (27, 28, 29).

Velmi výrazného pokroku v diagnostice i výzkumu cerebelárních poruch bylo dosaženo zavedením moderních funkčně-zobrazovacích metod jako je PET (pozitronová emisní tomografie) a využití magnetické rezonance (MRI). Použitím těchto postupů byla např. prokázána účast nc. dentatus mozečku v úkolech spojených s testováním schopnosti plánování a učení u zdravých osob (30, 31, 32).

EXPERIMENTÁLNÍ VÝZKUM NA ZVÍŘATECH

Experimenty na zvířatech hrají v neurovědním výzkumu nezastupitelnou roli. Zejména využití animálních modelů cerebelárních poruch přineslo neocenitelné poznatky o fyziologii a patofyziologii mozečku (33, 34, 35). V první řadě byla potvrzena účast mozečku v různých typech učení paměti a učení (36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45). Také byla osvětlena řada patogenetických mechanismů cerebelárních poruch včetně možností jejich ovlivnění jak neinvazivními postupy (nucená motorická aktivita, obohacené prostředí, farmakologicky), ale též invazivními (transplantace embryonální mozečkové tkáně anebo kmenových buněk). To vše bylo možné ještě díky baterii sofistikovaných behaviorálních testů,

elektrofyzilogických stimulačních i registračních postupů a také využitím jak klasických neuro-histologických procedur, tak i moderních imunofluorescenčních metod (46, 47).

Zde je možné výzkumně využít dvou skupin modelů různých mozečkových dysfunkcí známých z lidské neuropatologie:

1. myší modely vzniklé jako důsledek přirozeně vzniklých mutací v genomu jedinců, kteří byli následně mezi sebou kříženi a chováni za účelem experimentálního výzkumu.
2. myší modely, které byly vyvinuty metodami a speciálními postupy genetického inženýrství jako transgenní zvířata, se kterými musí být zacházeno striktně podle regulí stanovujících způsoby manipulace s geneticky modifikovanými organismy (GMO).

1. PŘIROZENĚ VZNIKLÉ ANIMÁLNÍ MODEL Y

Mutantní myši Lurcher

Myši Lurcher představují první popsané mutantní jedince první skupiny (48), postupně odvozené od 4 kmenů myši (DBA, C57B6, C3H, CBA). Zvířata jsou postižena olivocerebelární degenerací v důsledku semidominantní spontánní mutace Grid2Lc genu pro delta 2 glutamátový receptor, lokalizovaný na 6. chromosomu (49, 50). Heterozygotní jedinci (+/Lc) vykazují téměř kompletní postnatální úbytek Purkyňových buněk a signifikantně snížený počet granulárních buněk a neuronů dolní olivy (NDO) v průběhu 3 měsíců po narození. Zánik Purkyňových buněk je typem excitotoxické apoptózy (51, 52), která je dopadem zmíněné vrozené mutace. Nicméně, některé rysy zanikajících neuronů svědčí pro nekrotickou příčinu smrti (53, 54) a také autophagii (55). To znamená, že na smrti Purkyňových buněk u myši Lurcher se podílí více mechanismů (56, 57). Degenerace granulárních buněk a NDO je následkem ztráty cíle jejich axonů (Purkyňovy buňky) podobně, jak popsáno níže, jako úbytek interneuronů mozečku (Golgiho, hvězdicovitých a košíčkových buněk) (58). Homozygotní myši Lurcher umírají krátce po narození z důvodu masivní ztráty neuronů mozkového kmene v průběhu pozdní embryogeneze. Homozygotní jedinci wild typu (+/+) (tvoří zhruba polovinu mláďat hnízda sdíleného s postiženými heterozygoty) jsou zcela zdraví a slouží jako ideální kontroly. Postižení hlubokých mozečkových jader myši Lurcher je relativně mírné (59, 60). Funkčně vykazují mutanti Lurcher řadu neurologických postižení. Vedle ataxie, která je víceméně typickým symptomem všech ataxických cerebelárních myši, tyto myši projevují vyšší stupeň excitability, sníženou schopnost učení a paměti, silnější reakci na stres a horší mateřské chování (61, 62, 63, 64, 65, 66). V dalším myši Lurcher prokázaly nižší rezistenci NDO vůči neurotoxinu 3-acetylpyridinu, a to ještě před započatím degenerace Purkyňových buněk (67). Navíc u nich také byly popsány změny v klasickém podmiňování mrkacího reflexu (68, 69). Nicméně, mutanti Lurcher jsou schopni určité úrovně učení, a to jak v kognitivních, tak i motorických testech. To bylo prokázáno jak u prostorové paměti testované v Morrisově vodním bludišti, tak i v testech motoriky, kde nastalo signifikantní zlepšení u trénovaných jedinců (37, 38, 40, 41). Kromě toho byl zjištěn pozitivní efekt nucené motorické aktivity a to nejen v motorických dovednostech, ale pokud jde o kognitivní funkce obecně, a co je nejvíce pozoruhodné, byl významně snížen negativní dopad věku na tyto funkce (39, 46).

Pcd (Purkinje cell degeneration) myši

Pcd myši mutanti jsou blízké myšim Lurcher a jsou charakteristické v tomto případě autosomálně recesivní mutací lokalizovanou na chromosomu 13, jejímž důsledkem je nedostatek cytosolového proteinu 1 (CCP1) (70, 71). Z toho důvodu viditelně postižené pcd myši jsou homozygoti. Vykazují téměř kompletní zánik Purkyňových buněk již ke konci 1. postnatálního měsíce (PM 1), jejichž smrt nese rysy jak apoptózy, tak i autofagie (72, 73, 74). Zvířata dále trpí progresivním úbytkem 90 % granulárních buněk (v rozmezí PM 3 – 20) z důvodu ztráty cíle jejich axonů – Purkyňových buněk (75, 76). Pravděpodobně v důsledku zániku aferentace z Purkyňových buněk do hlubokých mozečkových jader, dochází i zde k jejich 20% redukci (PM 10) (77). Ve stejném stáří (PM 10) je také patrný signifikantní pokles (téměř 50 %) počtu NDO, zde také jako důsledek ztráty cíle jejich axonů – Purkyňových buněk. Vedle těchto defektů, jsou pcd myši postiženy ještě i degenerací retinálních fotoreceptorů (78, 79, 80), mitrálních neuronů čichových bulbů a neuronů některých talamických jader (81). Navíc je zde defektní spermatogeneze, která je příčinou časté sterility pcd samců (82). Myši pcd dále charakterizuje subtilní habitus a chatrné zdraví. Funkčně vykazují horší výsledky po umístění na otáčející se tyči (rotarodu), v „coat-hanger“ testu a na pevném břevně (83). V Morrisově vodním bludišti jsou neschopny úspěšné navigace ke skryté podlážce v porovnání s dosažením viditelného cíle, kde jsou úspěšnější (84). Pcd myši jsou také horší v klasickém podmiňování mrkacího reflexu ve srovnání s kontrolami (85), zatímco v „trace eye-blink conditioning“ variantě mezi nimi rozdíly nebyly (86). Tyto výsledky svědčí o tom, že nervové okruhy pro „trace conditioning“ variantu obcházejí kůru mozečku a jsou odlišné od těch, které se účastní klasického mrkacího podmiňování.

Staggerer myši

Staggerer myši jsou, podobně jako pcd jedinci, postiženy autosomálně recesivní mutací (Rorag) genu na chromosomu 9 (87). Typickým znakem u nich je potácivá chůze, svalová hypotonie s třesem a menší velikost těla. Vedle významného úbytku Purkyňových buněk (koncem PM 1 jich chybí 60–90 % dle oblasti) tak ty, které přežívají, mají opožděný růst dendritických trnů, menší soma i dendrity. Degenerací jsou však také postiženy granulární buňky (nad 90 %) a NDO (asi 60 %) (88, 89, 90). Pokud jde o hluboká jádra mozečku, tak navzdory 30% redukci jejich objemu, počet neuronů v nich zůstává nezměněn (91, 92).

Hot-foot myši

Hot foot myši jsou opět charakterizovány autosomálně recesivní mutací genu pro delta 2 glutamátový receptor (Grid 2ho). Ten je lokalizovaný na chromosomu 6 a je identický s oním u myši Lurcher (93). Postižení jedinci vykazují defektní presynaptickou inervaci Purkyňových buněk (důsledek ektopických trnů) a parciální úbytek granulárních buněk. Patrná u nich je ataxie s typicky neuspořádanými pohyby zadních končetin, které připomínají chůzi po horké podlážce (hot plate) (94). Hot-foot myši dále charakterizují špatné výkony na otáčivé tyči (rotarod) v „coat-hanger“ testu i v Morrisově vodním bludišti. Nicméně, určitého pokroku v učení v testech rotarod a coat-hanger jsou schopny (95, 96).

Nervous myši

Nervous myši představují opět důsledek autosomálně recesivní mutace (nr) genu na chromosomu 8 (97, 98), s následnou těžkou degenerací Purkyňových buněk a NDO. Purkyňovy buňky vykazují abnormálně okrouhlé mitochondrie (99) a až 90 % jich podléhá nekrotické degeneraci. Asi 10 % Purkyňových buněk přežívá. NDO, z důvodu retrogradní degenerace po zániku Purkyňových buněk, zaniká 1/3. Nervous myši vykazují typickou ataxii, hyperaktivitu a slabý výkon v testech: pevné břevno, coat-hanger a rotarod. V Morrisově vodním bludišti, jsou slabé ve variantě se skrytou podlázkou avšak ne v případě s viditelnou. Nervous myši také trpí retinální degenerací, která je v časném postnatálním období značně promptní, posléze zpomaluje až do PM 17, kdy fotoreceptory sítnice téměř kompletně chybí (100, 101).

Weaver myši

Weaver myši jsou postiženy autosomální semidominantní mutací genu na chromosomu 2, kódujícího G-protein (102). Výsledkem této mutace je poškození jak cerebelárních, tak i mimocerebelárních struktur. Na rozdíl od výše popsaných modelů cerebelárních poruch, v tomto případě jsou to především granulární buňky, které apoptoticky zanikají, zatímco Purkyňovy buňky jsou relativně nepostižené (103, 104). Weaver homozygoti vykazují 72 % a heterozygoti až 86 % normálního počtu Purkyňových buněk, když NDO jsou v obou případech v podstatě intaktní (105). Na druhé straně, homozygotní mutanty Weaver charakterizuje 23–25% pokles počtu neuronů hlubokých mozečkových jader (106). Vedle mozečku jsou zde však ještě postiženy dopaminergní neurony v substantia nigra, spolu s poklesem koncentrace dopaminu v nucleus caudatus a ve striatu (107). Další morfologické změny v podobě ztluštění vrstvy pyramidových buněk byly popsány v hipokampu Weaver myši. Z funkčního hlediska mutanti Weaver vykazují špatný výkon v prostorovém učení v Morrisově vodním bludišti, mají nižší explorační aktivitu a také si špatně vedou v testech pevné břevno a pohyb na mřížce. Podobně jako některé další „cerebelární“ myši (např. pcd), také homozygotní jedinci Weaver jsou sterilní z důvodu zániku zárodečných buněk varlat.

Reeler myši

Reeler mice jsou nositelkami autosomálně recesivní mutace genu na 5. chromosomu a kódujícího protein reelin extracelulární matrix, který je důležitý pro migraci nervových buněk (108). Důsledkem této mutace je abnormální migrace neuronů v průběhu vývoje mozku (109). Atypické lokalizace ektopických buněk jsou proto vedle cerebela (110, 111), také v některých dalších mozkových strukturách (hipokampus, neokortex, dolní oliva, čichové bulby, colliculus superior, substantia nigra (112, 113, 114). U homozygotních Reeler myši, je redukována velikost cerebela (115), ale též snížený počet Purkyňových buněk na méně, než polovinu normálního počtu, avšak pouze kolem přibližně 5 % z nich má typickou lokalizaci. Asi 10 % Purkyňových buněk je uvnitř granulární vrstvy, zatímco některé granulární buňky jsou lokalizovány uvnitř vrstvy molekulární (116, 117). Také komplex dolní olivy je redukován ve své velikosti o 22,6 %. Navzdory těmto abnormálním, specifita cerebelárních spojů je ve většině zachována (118). Funkčně Reeler myši

charakterizují špatné výkony v testech: aktivní avoidance, prostorové učení ve vodním Morrisově bludišti, pevné břevno, coat-hanger a rotarod (119). U myši Reeler byl též popsán nižší stupeň neurogeneze spolu s inklinací k ischemickému poškození mozku a epilepsií (120, 121). Se zřetelem na zvláštní behaviorální abnormality, považují někteří autoři heterozygotní Reeler myši za model schizofrenie (122, 123).

Scrambler myši

Scrambler myši jsou postiženy spontánní autosomálně recesivní mutací příslušného genu na chromosomu 4 (124). Důsledkem je redukováná velikost mozečku, která je u homozygotních jedinců patrná již od PM 1. Počet Purkyňových buněk je snížen, pouze 5 % zbývajících má normální lokalizaci a množství granulárních buněk je nižší o 80 %. Navzdory tomu je však aferentní systém mozečku zachován (125). Homozygotní Scrambler myši vykazují ataxii a celotělový třes již od druhého postnatálního týdne. Z funkčního hlediska mají slabé výsledky v testech: rotarod, pevné břevno, a coat hanger. Také v prostorovém učení v Morrisově vodním bludišti špatně navigují jak ve variantě se skrytou, tak i s vynořenou podlázkou (126, 127).

Toppler myši

Myši Toppler jsou pod vlivem autosomálně recesivní mutace specifického genu na chromosomu 8. Dramatický úbytek Purkyňových buněk s typickými abnormalitami jejich dendritických kmenů jsou patrné již od 2. postnatálního týdne. Vedle postižení Purkyňových buněk je zde přítomna i degenerace Bergmannovy glie a oba tyto procesy spolu evidentně funkčně souvisejí. Mutanti Toppler projevují závažnou ataxii, která se navíc zhoršuje s věkem a vede k významně zkrácené době dožití (8–12 měsíců). Představují tak užitečný model pro sledování vývojových interakcí mezi Purkyňovými buňkami a Bergmannovou glií (128).

Mutantní myši Pogo

Pogo myši představují přirozeně vzniklé mutanty, odvozené od inbredního kmene Korejské divoké myši. Tato autosomálně recesivní mutace postihuje gen taktéž umístěný na chromosomu 8. Myši mají projevy ataxie a těžko udržují stoj. Dále je zde charakteristická vratká chůze s tendencí k pádům, což je patrné již od 2. postnatálního týdne a trvá nadále po celý život a to již bez další progresu. Morfologicky Pogo myši vykazují významný úbytek Purkyňových buněk, které mají ektopické trny, vycházející z jejich primárních dendritů (129). Navíc paralelní vlákna mají mnohem rozsáhlejší varikozity, než jsou u kontrol a některá vlákna vytvářejí synaptické kontakty až se 4 dendritickými trny Purkyňových buněk. Tyto mnohočetné synapse byly zjištěny jak ve vermis mozečku, tak i v hemisférách. Kromě toho granulární buňky mají často zvláštně hutná, avšak vakuolizovaná jádra, když stejné nálezy u kontrolních zvířat nejsou. Uvedené morfologické nálezy svědčí o tom, že u Pogo myši dochází mezi Purkyňovými buňkami a aferentními mozečkovými spoji k masivním synaptickým abnormalitám (130).

2. TRANSGENNÍ ANIMÁLNÍ MODELY

Zvířata této skupiny představují především transgenní myši, které vznikly jako ty samé typy dědičně podmíněných neurodegenerací u lidí a jejichž podstatou jsou opakující se tripletů CAG (CAG repeats) v genetické informaci. Vedle Huntingtonovy nemoci, dentatorubro-palidoluyisianské atrofie, spinální a bulbární svalové atrofie, Niemannovy – Pickovy nemoci a Friedreichovy ataxie sem patří také 7 typů spinocerebelárních ataxií (SCA 1, 2, 3, 6, 7, 17, 23) z více, než čtyř desítek zatím popsáných lidských forem těchto postižení (131, 132). Takto různě expandované tripletů kódují v příslušných genech délku polyglutaminových traktů polyQ) zmutovaných proteinů. Závažnost a míra postižení závisí na počtu CAG repeatů. Takto, přesnou genetickou manipulací vyvinutá transgenní zvířata tak představují mnohem přesnější modely výše uvedených lidských onemocnění.

Myši modely lidských dědičných mozečkových ataxií

SCA1

Spinocerebelární ataxie typu 1 (SCA1) představuje jednu z autosomálně dominantně dědičných ataxií a je příčinou asi 3–16 % všech těchto onemocnění. Vedle příznaků ataxie je SCA1 spojena s těžkostmi mluvení, polykání, poruchami kognitivních funkcí a zvýšenými reflexy. Onemocnění se objevuje zpravidla uprostřed 30. let věku a progreduje rychleji, než ostatní subtypy (133). Je způsobena prodlouženými CAG repeaty v genu pro ataxin-1, což rezultuje v expanzi polyQ traktu proteinu ataxin-1. Normální délka je mezi 6–35 repeaty, zatímco u postižených lidí je tento počet 39–83 (134). Z důvodu porozumět patofyziologii této nemoci byly vyvinuty transgenní myši exprimující lidský SCA1 gen jak s normálním, tak i expandovaným CAG traktem. Oba typy transgenů byly stabilní a schopné přenosu od rodičů na potomstvo. Bylo tak možné získat 6 transgenních linií zvířat jak pro normální myši, tak i pro ty s expandovaným CAG traktem. Zatímco jedinci všech 6 transgenních linií exprimujících neexpandované lidské alely měli Purkyňovy buňky normální, u transgenních zvířat v 5 ze 6 linií s expandovanou SCA1 alelou (nesoucí 82 CAG repeatů), se vyvinula degenerace Purkyňových buněk s typickou ataxií (135). Je zde patrný významný úbytek Purkyňových buněk s tím, že u přežívajících jsou abnormality dendritických kmenů. Bergmannova glie proliferuje, a molekulární vrstva je zeslabená s přítomnou gliózou a ektopickými Purkyňovými buňkami. Podobné změny jsou i v granulární vrstvě, což dohromady dává typický obraz mozečkové kůry SCA 1 myši. Z funkčního hlediska ataxie charakteristická krátkými kroky nastupuje v PM 3, zatímco horší výkon na rotarodu je pozorovatelný již v průběhu PM 2. Závažné poruchy chůze se objevují následně a to až v PM 12 (136). Cenná data získaná studiem těchto zvířat přispěla k objasnění řady důležitých patogenetických mechanismů SCA 1. Příkladem je role nukleární lokalizace patologického proteinu ataxin 1 (137), jeho degradace proteázami (138), stejně jako efekt expandovaného ataxinu-1 v downregulaci genů účastných v signální transdukcii a kalciové homeostáze, které předchází manifestní patologii (139).

SCA2

SCA2 typ autosomálně dominantní spinocerebelární ataxie představuje asi 6 až 18 % všech onemocnění tohoto druhu. Vedle progresivní ataxie je SCA2 charakteristická dysartrií, postojovým třesem, pomalými očními sakádami, hyporeflexií horních končetin, dysfunkcemi vegetativního původu, poruchami spánku, parézami okohybných svalů, demencí a parkinsonismem (140). Může se objevit v širokém věkovém rozmezí od 2 až do 65 let, přičemž průběh onemocnění, které vznikne před 20. rokem života má mnohem agresivnější průběh, než formy pozdější. SCA2 je podmíněna delšími repeaty CAG zde kódujícími protein ataxin-2. Normální ataxin-2 jich obvykle obsahuje 22 až 23, zatímco u pacientů postižených SCA2 představuje počet repeatů 32–77. SCA2 transgenní myši vygenerované v několika liniích se liší délkou segmentů CAG repeatů a tím i závažností příznaků této poruchy. Zvířata, která mají 58 CAG repeatů jsou charakteristická zhruba 50% úbytkem Purkyňových buněk v PM 6. Myši všech 3 vzniklých linií SCA2 vykazovaly kratší délku kroku ke konci PM 4. Další zajímavé nálezy byly u transgenních jedinců 2 linií, kteří se ve stáří 6 týdnů ve výsledcích testu rotarod nelišili od kontrol wild typu, zatímco SCA2 homozygoti a heterozygoti propadali v témže testu v PM 4 a heterozygoti v PM 6. Z výše uvedeného je evidentní, že závažnější příznaky postižení jsou přítomny u myší z linií s prolongovanými polyQ trakty. Toto je ve shodě s nálezy u lidských pacientů, kdy v případech prodloužených CAG repeatů se objevují závažnější příznaky postižení dříve a naopak. Výzkum prováděný na transgenních SCA2 zvířat pak přinesl ještě zjištění, že nukleární lokalizace inkluzí tvořených ataxinem-2 není nezbytná pro vývoj této nemoci. V dalším pak se ukázalo, že prevencí glutamátem indukované smrti Purkyňových buněk může být podání dantrolenu. Tento stabilizátor kalciových iontů užitý v dlouhodobé léčbě SCA2 myší také zmínil motorický deficit a úbytek Purkyňových buněk. Uvedená pozorování tak potvrdila signální roli kalcia v patogenezi SCA2 (141).

SCA3

SCA3 typ spinocerebelární ataxie je známější jako Machadova-Josephova nemoc. Je charakteristická progresivní mozečkovou ataxií, areflexií, svalovými atrofiemi, parkinsonskými příznaky, dystonií, a spasticitou (142). Navíc jsou zde přítomna i některá jemnější postižení jako externí progresivní oftalmoplegie. Počátek nemoci varíruje v rozmezí 5–75 let života, přičemž představuje asi jen 1 % ze všech případů SCA. V normálních alelách délka CAG trinukleotidových repeatů kolísá mezi 12 až 44, u SCA3 pacientů pak mezi 52 – 86. SCA3 transgenní myši byly vygenerovány s polyQ trakty 64, 67, 72, 76 a 84 repeatů (143). Závažnost příznaků nemoci také zde závisí na počtu CAG repeatů. Proto také transgenní myši exprimující ataxin-3 s expandovaným polyglutaminovým traktem a 79 repeaty jsou vedle chůze o široké základně postiženy i třesem, sníženou aktivitou a progredující ataxií počínaje PM 5–6 navzdory tomu, že úbytek neuronů mozečku je pouze mírný (144, 145). Tyto nálezy svědčí o tom, že pokles cerebelárních funkcí je více závislý na downregulaci exprese proteinů a dysfunkci neuronů, než na úbytku Purkyňových buněk. I zde výsledky výzkumu na SCA3 myších přispěly k porozumění dalších patogenetických mechanismů této nemoci. Jde především o poukázání na roli alterovaných napětově aktivovaných draslíkových kanálů (146), kalcium dependentních proteáz

kalpainového typu (147) i na disrupci vývoje dendritů a signální funkce metabotropního glutamátového receptoru Purkyňových buněk mutovaným proteinem ataxin-3 (148).

SCA6

Spinocerebelární ataxie typu 6 (SCA6) je charakteristická expanzí CAG polyQ repeatů v CACNA1A genu kódujícího alfa 1A napěťově závislý kalciový kanál CaV2.1 (149). Představuje nejfrekventněji se vyskytující typ ze všech SCA (5–18 %). Nemoc je provázena pomalu progredující ataxií, dysartrií, intencním tremorem, specifickým typem pohledem provokovaného nystagmu, dysfagií, polohovou závratí a deficitem jak v senzorických, tak i motorických pyramidových i extrapyramidových aktivitách (150). Zatímco alely zdravých jedinců obsahují 4–18 polyQ repeatů, u nemocných lidí je toto číslo 20–33. SCA6 vygenerované transgenní myši, které mají polyQ trakt s 84 repeaty se vyznačují progresivními motorickými abnormalitami a agregáty patologického proteinu CACNA1A. Homozygotní zvířata vykazují hypoaktivitu a horší výkony na zrychlujícím se rotarodu (151). Heterozygoti se vizuálně neliší od zvířete wild typu až do PM 20, přestože v PM 19 jsou horší v rotarod testu. Nicméně, i přes motorické dysfunkce žádný úbytek Purkyňových buněk ani další morfologické změny těchto neuronů nebyly do PM 20 zjištěny. Ze strany patofyziologických mechanismů, pozorování u SCA6 myši s 28 nebo 84 polyQ repeaty svědčí o tom, že vlastnosti iontového kanálu CaV2.1 nehrají žádnou roli v SCA6 patologii, která se jeví spíše jako důsledek zvýšené akumulace zmutovaných kanálů (152).

SCA7

Spinocerebelární ataxie typu 7 (SCA7) je neurodegenerativní choroba zapříčiněná expanzí CAG repeatů v genu kódujícím ataxin-7. Za situace, kdy normální počet repeatů je 7–19, tak patologická alela obsahuje od 37 do více, než 400 CAG tripletů. SCA7, která se objevuje již v dětském věku, je charakterizována progresivní ataxií, makulární nebo retinální degenerací se ztrátou vidění, s pomalými sakádami, oftalmoplegií, dysfagií, a poškozením somatosenzorických a neuropsychických funkcí (153). Mezi SCA, je jedinou, která je poznamenána těžkou ataxií a zároveň slepotou. Vyvinuté transgenní myši s 90 polyQ repeaty mají nukleární inkluze zmutovaného proteinu ataxin-7 jak v Purkyňových buňkách, tak ve fotoreceptorech a vykazují jednak motorické abnormality, ale i poškození zraku. Nicméně, jsou zde velké rozdíly ve spektru nálezů, právě v závislosti na délce polyQ traktu. Například myši s 266 CAG repeaty jsou postiženy infantilní formou SCA7 charakterizovanou ataxií, zrakovým defektem, ale vykazují i abnormální krátkodobou synaptickou potenciaci a také jsou typické předčasnou smrtí (154). Na druhé straně, myši s 92 polyQ repeaty a expresí ataxinu-7 ve všech neuronech CNS, s výjimkou Purkyňových buněk, trpí těžkou degenerací právě těchto neuronů, ataxickou chůzí a typickými nukleárními agregáty ataxinu-7, které korelují s viditelnými symptomy včetně předčasné smrti (155). A naopak, transgenní myši s 52 CAG repeaty jsou postiženy ataxií, bez významného úbytku Purkyňových buněk. Všechny tyto nálezy svědčí o tom, že degenerace Purkyňových buněk u SCA7 je buněčně-autonomní avšak také, že v patogenezi této nemoci hrají roli ještě i další faktory, např. změny v genové expresi s dopadem na glutamatergní přenos, signální transdukcii, tvorbu myelinu, axonální transport, neuronální diferenciaci a gliální

funkci (156). Tato hypotéza byla potvrzena pozorováním, kdy potlačení zmutovaného genu (o 50 %), jeden měsíc po vzniku ataxie, oddálilo poruchy motoriky, zredukovalo agregáty patologického proteinu, ataxinu-7, v Purkyňových buňkách a zabránilo úbytku synapsí mezi nimi a šplhavými vlákny (157).

SCA17

Spinocerebelární ataxie SCA17 je degenerativní porucha s pozdním nástupem, která je způsobena expanzí polyQ repeatů v proteinu TBP (TATA-box-binding protein). Nemoc je charakterizována progresivní ataxií, křečemi, kognitivními poruchami i neuropsychickými příznaky. Jsou zde dále přítomny pyramidové i extrapyramidové příznaky jako spasticita, dystonie, chorea a projevy Parkinsonovy nemoci. Zatímco zdraví lidé mají 23–43 CAG polyQ repeatů, pacienti postižené touto chorobou charakterizuje polyQ trakt s 45–63 repeaty. Nemoc se vyskytuje velmi zřídka (pod 1 % všech SCA) (158). Přesto byly vyvinuty 2 myší modely tohoto typu (159, 160) a navíc, jako u jediného typu SCA ještě i potkanní model. Právě ten se ukázal jako velmi výhodný a podobně jako myši typu SCA17 i tito potkani vykazují těžké neurologické defekty včetně ataxie, poruchy posturálních reflexů, v raných stadiích i hyperaktivitu, která je později vystřídána hypoaktivitou, úbytkem tělesné hmotnosti a předčasnou smrtí. Neuropatologické nálezy ukazují úbytek neuronů především v cerebelu, degeneraci Purkyňových, košíčkovitých a hvězdicovitých buněk, a změny v morfologii dendritů. Navíc, jak ve světelném, tak i v elektronovém mikroskopu byla zjištěna TBP-pozitivní nukleární imunoreaktivita a torpédovité axony. Zde se také ukázalo, že některé podstatné charakteristiky SCA17 byly lépe vyjádřeny u TBP potkanů, než u modelů myších. Potkanní model byl také poprvé použit k vyšetření PET a DTI (diffusion tensor imaging), když PET byla poté s úspěchem použita též u lidských pacientů s SCA17. Také výsledky s použitím DTI potvrdily užitečnost této metody jako potenciálního biomarkeru u SCA 17 pacientů. (161).

SCA23

Typ SCA 23 spinocerebelární ataxie je extrémně zřídka se vyskytující a relativně v pozdním věku nastupující neurodegenerativní onemocnění charakterizované postupující ataxií patrnou na chůzi i horních končetinách, s dalšími variabilními příznaky včetně periferní neuropatie a dysartrie (162). V literatuře byla nemoc popsána u jedné holandské rodiny jako pozdně vznikající autosomálně dominantní spinocerebelární ataxie, která postihla celkem 13 jejích členů ve 3 generacích. Pouze 1 pacient s nemocí trvající 23 roků však byl upoután na pojízdné křeslo. Vyšetření MRI ukázalo, že pacient měl těžkou mozečkovou atrofií s deficitem paměti, počínajícím kolem 50. roku života. Postmortem nálezy u jiného pacienta ukázaly atrofií postihující frontotemporální oblasti mozku, cerebelární vermis, pons, dentatis nuclea i páteřní míchu. Vermis mozečku byl dále postižen úbytkem neuronů patrným také v dolní olivě, nikoliv však v pontu. Navíc zde bylo zjištěno zeslabení cerebelopontinní dráhy a demyelinizace zadních a postranních provazců páteřní míchy. Vyšetření chromosomů ukázalo na postižení oblasti 20p12.3-p13 s mutací v genu pro prodynorphin (PDYN), jako příčinu nemoci (163). Jak se dále zjistilo, prodynorphin knock-out myši jsou citlivější k noxiózním podnětům, avšak vykazují normální odpovědi na běžné stimuly

(164); navíc zmutované dynorfinové proteiny zvyšují neopioidní excitační aktivity, které mohou podmiňovat vývoj SCA23. Nicméně, z hlediska fenotypické podobnosti k lidským SCA23 tyto myši dosud testovány nebyly.

ZÁVĚRY

Jak je z výše uvedeného zřejmé, nová koncepce cerebela – včetně dalších detailních poznatků o fyziologii a patofyziologii mozečku i jeho poruchách – by nebyla možná bez nových klinických i výzkumných metod a sofistikovaných postupů zahrnujících též použití experimentálních zvířat výše v přehledu zmíněných. Především jak přirozeně vzniklé, tak metodami genetického inženýrství vyvinuté animální modely mozečkových poruch tvořily základ tohoto významného pokroku ve výzkumu cerebela. Zejména studie vzniklé využitím tzv. cerebelárních mutantů přinesly neocenitelné informace o mozečkových funkcích a dysfunkcích, včetně doprovodných příznaků, ale též o jejich patogenezi a cílené terapii. V neposlední řadě však byly také stanoveny i limity případné nekritické aplikace těchto poznatků na člověka.

Třebaže manifestace základních příznaků cerebelárních dysfunkcí je u většiny myších modelů mozečkových degenerací podobná, jsou zde některé znaky, kterými se od sebe liší. Navíc, některé mutace mají extracerebelární dopady, které jsou však integrální součástí jednotlivých fenotypů (např. degenerativní postižení čichového bulbu, sítnice a talamu u *pcd* myší). Dále jsou zde samozřejmě i druhové rozdíly v anatomii, metabolismu, chování aj. mezi myší a člověkem. Zde zejména spontánně vzniklé myší mutace nejsou obvykle identické s poruchami u člověka, a tudíž lze tyto situace chápat pouze jako podobné příbuzným lidským onemocněním. Na druhé straně, transgenní myši nesoucí lidské patologické alely mohou být pokládány za skutečné modely specifických lidských onemocnění.

Nicméně, také u transgenních myší dopady mutace se mohou lišit od lidských mutací, vzniklých přirozenou cestou. Transgeny totiž mohou být pod vlivem různých promotorů a jejich exprese se liší od těch, které jsou patrné u postižených lidí, zejména pokud jde o intenzitu projevu předmětných buněčných elementů. Transgeny obvykle nenahrazují myší alely *wild* typu, jestliže tyto nejsou eliminovány (*knock-out* myši). V těchto případech má myš obojí, tj. jak patologické, tak i plně exprimované normální genové produkty. Např. když autosomálně dominantní ataxie se vyskytuje u člověka většinou v podobě heterozygotních jedinců, tak myši mohou být studovány jako homozygoti. Jak experimenty ukázaly, tyto homozygotní myši vykazují vážnější patologické fenotypické znaky, než jedinci heterozygotní. To svěčí o tom, že uvedené typy nemocí lze přesněji studovat za situace, že jsou podmíněny semidominantně. Navzdory těmto limitujícím faktorům, jsou cerebelární mutantní myši cenným nástrojem pro výzkum, jehož cílem je lepší porozumění patogentickým mechanismům mozečkových degenerací a nalezení skutečně efektivní léčby lidských pacientů. Proto tyto myší modely budou i nadále sloužit jako nezastupitelný prostředek v preklinických studiích zkoumajících cílené terapeutické postupy vhodné pro úspěšné použití v humánní medicíně.

Za této situace nezbyvá, než našemu neurovědnímu výzkumu popřát, aby jeho protagonisté v úkolech, které si stanovili, uspěli alespoň tak, jako J. E. Purkyně ve své době.

Studie byla financována z Národního programu udržitelnosti I (NPU I) č. LO1503 poskytovaného Ministerstvem školství, mládeže a tělovýchovy a Programem rozvoje vědních oborů Karlovy Univerzity (Projekt P36).

SOUHRN

Jméno Jana Evangelisty Purkyněho a mozeček patří neoddělitelně k sobě. On to byl, kdo první uviděl a popsal největší nervové buňky v mozku, de facto v mozečku. Nejvýznamnější badatelé v problematice mozku posléze, jako projev nejvyššího uznání, rozhodli pojmenovat tyto neurony jeho jménem, tedy Purkyňovými buňkami. Jak na základě pokusů J. E. Purkyně, tak jeho následovníků byla mozečku následně přiznána účast v řízení a precizaci motoriky. Navzdory těmto významným objevům, za relativně dlouhou dobu, přesněji v uplynulých dvou dekadách, museli vědci zcela přehodnotit tradiční koncepci mozečku, a zformulovat postupně novou. To započalo počátkem 90. let minulého století, kdy bylo zjištěno, že mozečková kůra obsahuje více neuronů, než kortex velkého mozku. Krátce nato přicházely nové nálezy svědčící o tom, že tak enormní množství cerebelárních neuronů není samoučelné, ale že má dopad na ostatní funkce celého mozku. Ukázalo se totiž, že vedle jeho tradiční role ve zpřesňování a kontrole motorických dovedností se mozeček podílí na vyšších nervových funkcích, včetně kognitivních. Tyto nové poznatky byly získány díky zavedení moderních vyšetřovacích metod do klinické praxe, ale také novými experimentálními postupy v neurovědním výzkumu za využití animálních modelů mozečkových dysfunkcí popsanych v této práci.

The cerebellum – from J. E. Purkyně to the present day

SUMMARY

The name of Jan Evangelista Purkyně and the cerebellum belong inseparably together. He was the first who saw and described the largest nerve cells in the brain, de facto in the cerebellum. The most distinguished researchers of the nervous system then showed him the highest recognition by naming these neurons as Purkinje cells. Through experiments by J. E. Purkyně and his followers properly functionally was attributed to the cerebellum share in precision of motor skills. Despite ongoing and fruitful research, after a relatively long time, especially in the last two decades, scientists had to constantly replenish and re-evaluate the traditional conception of the cerebellum and formulate a new one. It started in the early 1990s, when it was found that cerebellar cortex contains more neurons than the cerebral cortex. Shortly thereafter it was gradually revealed that such enormous numbers of neural cells are not without an impact on brain functions and that the cerebellum, except

its traditional role in the motor skills, also participates in higher nervous activity. These new findings were obtained thanks to the introduction of modern methods of examination into the clinical praxis, and experimental procedures in neuroscience research using animal models of cerebellar disorders described in this work.

LITERATURA

1. Druga R.: Purkyňovy buňky mozečku. Jan Evangelista Purkyně, život a dílo. E. Trávníčková (ed), Avicenum, Praha 1986: 255–261. – 2. y Cajal S. R.: Histologie du système nerveux de l'homme et des vertébrés. T. II. Ed. A Maloine, Paris, 1911: 1–993. – 3. Valentin G.: Über den Verlauf und die letzten Enden der Nerven. Nova Acta Acad Leop Carol, 18, 1836: 51–240. – 4. Rokyta R.: J. E. Purkyně a jeho objevy v oblasti nervového systému. Živa 2011: 227–228. – 5. Friede R. L.: The relationship of body size, nerve cell size, axon length, and glial density in the cerebellum. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 49, 1963: 187–193. – 6. Eccles J. C., Ito M., Szentagothai J.: The cerebellum as a neuronal machine. Springer, Berlin, Germany, 1967. – 7. Szentagothai J.: Structure-functional considerations of the cerebellar neuron network. Proc. IEEE 56, 1968: 960–968. – 8. Ito M.: Neurophysiological basis of the cerebellar motor control system. Int. J. Neurol. 7, 1970: 162–176. – 9. Ito M.: Neural design of the cerebellar motor system. Brain Res. 40, 1972: 81–84. – 10. Ito M.: The cerebellum and neural control. New York, 1984. – 11. Palay S. L., Chan-Palay V.: Cerebellar cortex: cytology and organization. Springer, 1974. – 12. Glickstein M.: The cerebellum and motor learning. Cur. Opin. Neurobiol. 2, 1992: 802–806. – 13. Schmahmann J. D.: From movement to thought: anatomic substrates of the cerebellar contribution to cognitive processing. Hum. Brain Mapp. 4, 1996: 174–98. – 14. Schmahmann J. D., Pandya D. N.: The cerebellar system. Int. Rev. Neurobiol. 41, 1997: 31–60. – 15. Middleton F. A., Strick P. L.: Cerebellar projections to the prefrontal cortex of the primate. J. Neurosci. 21: 2001: 700–712. – 16. Buckner R. L.: The Cerebellum and Cognitive Function: 25 Years of Insight from Anatomy and Neuroimaging. Neuron 80, 2013: 807–815. – 17. Kandel E. R., Schwartz J. H., Jessel T. M.: Principles of neural science. 4th ed. McGraw-Hi, New York, 2000. – 18. Danbolt N. C., Holmseth S., Skár A. et al.: Glutamate uptake and transporters. Excitotoxicity in Neurological Disease – New Therapeutic Challenge. C Ferrarese M. F., Beal. Kluwer Academic Publishers: Boston Dordrecht London, 2004: 27–49. – 19. 4. Barr M. L., Kiernan J. A.: The cerebellum. The human nervous system, Fifth Edition, J B Lippincott Company, Philadelphia 1988: 160–177. – 20. Herculano-Houzel S.: Coordinated scaling of cortical and cerebellar numbers of neurons. Frontiers in Neuroanatomy 4: 1–8, 2010. – 21. Dennis J., Schutter L. G.: Human Cerebellum in Motivation and Emotion. Manto M., Gruol D. L., Schmahmann J. D., Koibuchi N., Rossi F., editors. Handbook of the Cerebellum and Cerebellar Disorders, New York: Springer Science + Business Media; 2013: 1499–1521. – 22. Schmahmann J. D., Sherman J. C.: Cerebellar cognitive affective syndrome. Int. Rev. Neurobiol. 41, 1997: 433–440. – 23. Andreasen N. C., Pierson R.: The role of the cerebellum in schizophrenia. Biol. Psychiatry 64, 2008: 81–8. – 24. Fatemi S. H., Aldinger K. A., Ashwood P. et al.: Consensus paper: pathological role of the cerebellum in autism. Cerebellum 11, 2012: 777–807. – 25. Záhlava J.: Mozeček. Patologická fyziologie nervového systému. J. Mysliveček (ed), Charles University Prague 1994: 150–155. – 26. Kishore A., Meunier S., Popa T.: Cerebellar influence on motor cortex plasticity: behavioral implications for Parkinson's disease. Front Neurol. 5, 2014: 1–8. – 27. Fiez J. A., Petersen S. E., Cheney M. K.: Impaired non-motor learning and error detection associated with cerebellar damage. Brain 115, 1992: 155–178. – 28. Leggio M. G., Tedesco A. M., Chiricozzi F. R.: Cognitive sequencing impairment in patients with focal or atrophic cerebellar damage. Brain 131, 2008: 1332–43. – 29. Silveri M. C., Leggio M. G., Molinari M.: The cerebellum contributes to linguistic production. A case of agrammatic speech following a right cerebellar lesion. Neurology 44, 1994: 2047–2050. – 30. Kim S. G., Ugrubil K., Strick P. L.: Activation of a cerebellar output nucleus during cognitive processing. Science 265, 1994: 949–951. – 31. Van Mier H. I., Tempel L. W., Perimutter J. S. et al.: Changes in brain activity during motor learning measured with PET: effects of hand of performance and practice. J. Neurophysiol. 80, 1998: 2177–99. – 32. Sharma P., Mazumfar B., Chatterjee P.: Cerebellar hypermetabolism on ¹⁸F-FDG PET/CT with normal MRI in a case of paraneoplastic cerebellar degeneration with negative antibodies. Rev. Esp. Med. Nucl. Imagen. Mol. 34, 2015: 79–80, 2015. – 33. Manto M., Marmolino D.: Animal models of human cerebellar

ataxias: a cornerstone for the therapies of the twenty-first century. *Cerebellum* 8, 2009: 137–54. – 34. Akita K., Arai S.: The ataxic Syrian hamster: an animal model homologous to the ped mutant mouse? *Cerebellum* 8: 2009: 202–10. – 35. Ebner T. J., Chen G.: Tottering mouse. Manto M., Gruol D. L., Schmähmann J. D., Koibuchi N., Rossi F., editors. *Handbook of the Cerebellum and Cerebellar Disorders*. New York: Springer Science + Business Media 2013: 1521–1540. – 36. Bickford P.: Motor learning deficits in aged rats are correlated with loss of cerebellar noradrenergic function. *Brain Res.* 620, 1993: 133–8. – 37. Lalonde R., Joyal C. C., Coté C. et al.: Simultaneous visual discrimination learning in Lurcher mutant mice. *Brain Res.* 618, 1993: 19–23. – 38. Lalonde R.: Pharmacotherapy in animals with hereditary cerebellar disease. Pandalai S. G. (Eds). *Recent research development in neurochemistry*, Vol. 1 Trivadrutt: Res. Singpost 1996: 55–88. – 39. Cendelin J., Korelusová I., Vožeh F.: The effect of repeated rotarod training on motor skills and spatial learning ability in Lurcher mutant mice. *Behav. Brain Res.* 189, 2008: 65–74. – 40. Hilber P., Caston J.: Motor skills and motor learning in Lurcher mutant mice during aging. *Neurosci.* 102, 2001: 615–623. – 41. Křížková A., Vožeh F.: Development of early motor learning and topical motor skills in a model of cerebella degeneration. *Behav. Brain Res.* 150, 2004: 65–72. – 42. Thullier F., Lalonde R., Cousin X.: Neurobehavioral evaluation of lurcher mutant mice during ontogeny. *Dev. Brain Res.* 100, 1997: 22–28. – 43. Vožeh F., Caddy K. W. T., Mysliveček J. et al.: Some characteristics of early learning in cerebellar degeneration model. *Studia Psychol.* 39, 1997: 279–281. – 44. Vožeh F., Cendelin J., Motáňová A.: The development of different types of learning in cerebellar degeneration model. *Homeostasis* 39, 1999: 248–250. – 45. Vožeh F., Cendelin J., Štenglová V.: The development of spatial learning in a model of olivocerebellar degeneration. *Homeostasis* 41, 2001: 64–66. – 46. Cendelin J., Vožeh F.: Lurcher mouse. Manto M., Gruol D. L., Schmähmann J. D., Koibuchi N., Rossi F., editors. *Handbook of the Cerebellum and Cerebellar Disorders*. New York: Springer Science + Business Media 2013: 1499–1520. – 47. Purkartová Z., Vožeh F.: Cerebellar degeneration in Lurcher mice under confocal laser scanning microscope. *Microsc. Res. Tech.* 76, 2013: 545–551. – 48. Phillips R. J. S.: “Lurcher”, a new gene in linkage group XI of the house mouse. *J. Genet.* 57, 1960: 35–42. – 49. Zuo J., De Jager P. L., Takahashi K. J. et al.: Neurodegeneration in Lurcher mice caused by mutation of $\delta 2$ glutamate receptor gene. *Nature* 388, 1997: 769–773. – 50. De Jager P. L., Zuo J., Cook S. A. et al.: A new allele of the lurcher gene, lurcher J. *Mamm Genome* 8, 1997: 647–650. – 51. Norman D. J., Feng L., Cheng S. S. et al.: The lurcher gene induces apoptotic death in cerebellar Purkinje cells. *Development* 121, 1995: 1183–1193. – 52. Selimi F., Doughty M., Delhaye-Bouchaud N. et al.: Target-related and intrinsic neuronal death in Lurcher mutant mice are both mediated by caspase-3 activation. *J. Neurosci.* 20, 2000: 992–1000. – 53. Dumesnil-Bousez N., Sotelo C.: Early development of the Lurcher cerebellum Purkinje cell alterations and impairment of synaptogenesis. *J. Neurocytol.* 21, 1992: 506–529. – 54. Dusart I., Guenet J. L., Sotelo C.: Purkinje cell death: differences between developmental cell death and neurodegenerative death in mutant mice. *Cerebellum* 5, 2006: 163–173. – 55. Wang Q. J., Ding Y., Kohtz D. S. et al.: Induction of autophagy in axonal dystrophy and degeneration. *J. Neurosci.* 26, 2006: 8057–8068. – 56. Nishiyama J., Yuzaki M.: Excitotoxicity and autophagy: lurcher may not be a model of “autophagic cell death”. *Autophagy* 6, 2010: 568–570. – 57. Zanjani H. S., Lohof A. M., McFarland R. et al.: Enhanced survival of wild-type and Lurcher Purkinje cells in vitro following inhibition of conventional PKCs or stress-activated MAP kinase pathways. *Cerebellum* 1, 2013: 377–389. – 58. Zanjani S. H., Selimi F., Vogel M. V. V. et al.: Survival of interneurons and parallel fiber synapses in a cerebellar cortex deprived of Purkinje cells: studies in the double mutant mouse *Grid2Lc^{-/-}; Bax^{-/-}*. *J. Comp. Neurol.* 497, 2006: 622–635. – 59. Heckroth J. A.: A quantitative morphological analysis of the cerebellar nuclei in normal and lurcher mutant mice. I. Morphology and cell number. *J. Comp. Neurol.* 343, 1994: 73–182. – 60. Sultan F., König T., Möck M. et al.: Quantitative organization of neurotransmitters in the deep cerebellar nuclei of the Lurcher mutant. *J. Comp. Neurol.* 452, 2002: 311–323. – 61. Lalonde R., Lamame Y., Smith A. M.: Does the mutant mouse Lurcher have deficits in spatially oriented behaviours? *Brain Res.* 455, 1988: 24–30, 1988. – 62. Lalonde R., Thifault S.: Absence of an association between motor coordination and spatial orientation in lurcher mutant mice. *Behav. Genet.* 24, 1994: 497–501. – 63. Frederic F., Chautard T., Brochard R. et al.: Enhanced endocrine response to novel environment stress and endotoxin in Lurcher mutant mice. *Neuroendocrinology* 66, 1997: 341–347. – 64. Tüma J., Cendelin J., Vožeh F.: Maternal infanticide and low maternal ability in cerebellar mutants Lurcher. *Neuro. Endocrinol. Lett.* 34, 2013: 101–106. – 65. Caston J., Chianale C., Delhaye-Bouchaud N. et al.: Role of the cerebellum in exploration behavior. *Brain Res.* 808, 1998: 232–237. – 66. Hilber P., Lorivel T., Delarue C. et al.: Stress and anxious-related behaviors in

Lurcher mutant mice. *Brain Res.* 1003, 2004: 108–112, 2004. – 67. Caddy K. W., Vožeh F.: The effect of 3-acetylpyridine on inferior olivary neuron degeneration in Lurcher mutant and wild-type mice. *Eur. J. Pharmacol.* 330, 1997: 139–142. – 68. Poras-Garcia E., Cendelin J., Dominguez-Del-Toro E. et al.: Purkinje cell loss affects differentially the execution, acquisition and prepulse inhibition of skeletal and facial motor responses in Lurcher mice. *Eur. J. Neurosci.* 21, 2005: 979–988. – 69. Poras-Garcia E., Sanchez-Campusano R., Martinez-Vargas D. et al.: Behavioral characteristics, associative learning capabilities, and dynamic association mapping in an animal model of cerebellar degeneration. *J. Neurophysiol.* 104, 2010: 346–365. – 70. Mullen R. J., Eicher E. M., Sidman R. L.: Purkinje cell degeneration, a new neurological mutation in the mouse. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 73, 1976: 208–212. – 71. Fernandez-Gonzalez A., La Spada A. R., Treadaway J. et al.: Purkinje cell degeneration (pcd) phenotypes caused by mutations in the axotomy-induced gene, *Nna1*. *Science* 295, 2002: 1904–1906. – 72. Kyuhou S., Kato N., Gemba H.: Emergence of endoplasmic reticulum stress and activated microglia in Purkinje cell degeneration mice. *Neurosci. Lett.* 396, 2006: 91–96. – 73. Chakrabarti L., Eng J., Ivanov N. et al.: Autophagy activation and enhanced mitophagy characterize the Purkinje cells of pcd mice prior to neuronal death. *Mol. Brain* 2, 2009: 24. – 74. Berezniuk I., Fricker L. D.: A defect in cytosolic carboxypeptidase 1 (*Nna1*) causes autophagy in Purkinje cell degeneration mouse brain. *Autophagy* 6, 2010: 558–559. – 75. Ghetti B., Norton J., Triarhou L. C.: Nerve cell atrophy and loss in the inferior olivary complex of “Purkinje cell degeneration” mutant mice. *J. Comp. Neurol.* 260, 1987: 409–422. – 76. Triarhou L. C.: Biological clues on neuronal degeneration based on theoretical fits of decay patterns: towards a mathematical neuropathology. *Folia Neuropathol.* 48, 2010: 3–10. – 77. Triarhou L. C., Norton J., Ghetti B.: Anterograde transsynaptic degeneration in the deep cerebellar nuclei of Purkinje cell degeneration (pcd) mutant mice. *Exp. Brain Res.* 66: 1987: 577–588. – 78. Blanks J. C., Mullen R. J., Lavail M. M.: Retinal degeneration in the pcd cerebellar mutant mouse. II. Electron microscopic analysis. *J. Comp. Neurol.* 212, 1982: 231–246. – 79. Blanks J. C., Spee C.: Retinal degeneration in the pcd/pcd mutant mouse accumulation of spherules in the interphotoreceptor space. *Exp. Eye Res.* 54, 1992: 637–644. – 80. Lavail M. M., Blanks J. C., Mullen R. J.: Retinal degeneration in the pcd cerebellar mutant mouse. I. Light microscopic and autoradiographic analysis. *J. Comp. Neurol.* 212, 1982: 217–230. – 81. O’Gorman S., Sidman R. L.: Degeneration of thalamic neurons in “Purkinje cell degeneration” mutant mice. I. Distribution of neuron loss. *J. Comp. Neurol.* 234, 1985: 277–297. – 82. Kim N., Xiao R., Choi H. et al.: Abnormal sperm development in *pcd(3J)/–* mice: the importance of *Agtppb1* in spermatogenesis. *Mol. Cells* 31, 2011: 39–48. – 83. Le Marec N., Lalonde R.: Sensorimotor learning and retention during equilibrium tests in Purkinje cell degeneration mutant mice. *Brain Res.* 768, 1997: 310–316. – 84. Goodlett R. C., Hamre K. M., West J. R.: Dissociation of spatial navigation and visual guidance in Purkinje cell degeneration (pcd) mutant mice. *Behav. Brain Res.* 47, 1992: 129–141. – 85. Chen L., Bao S., Lockard J. M. et al.: Impaired classical eyeblink conditioning in cerebellar – lesioned and Purkinje cell degeneration (pcd) mutant mice. *J. Neurosci.* 6, 1996: 2829–2838. – 86. Brown K. L., Agelan A., Woodruff-Pak D. S.: Unimpaired trace classical eyeblink conditioning in Purkinje cell degeneration (pcd) mutant mice. *Neurobiol. Learn. Mem.* 93, 2010: 303–311. – 87. Hamilton B. A., Frankel W. N., Kerrebrock A. W. et al.: Disruption of the nuclear hormone receptor RORalpha in staggerer mice. *Nature* 379, 1996: 736–739. – 88. Herrup K., Mullen R. J.: Regional variation and absence of large neurons in the cerebellum of the staggerer mouse. *Brain Res.* 172, 1979: 1–12. – 89. Landis D. M., Sidman R. L.: Electron microscopic analysis of postnatal histogenesis in the cerebellar cortex of staggerer mutant mice. *J. Comp. Neurol.* 179, 1978: 831–863. – 90. Blatt G. J., Eisenman L. M.: A qualitative and quantitative light microscopic study of the inferior olivary complex of normal, reeler, and weaver mutant mice. *J. Comp. Neurol.* 232, 1985: 117–128. – 91. Roffler-Tarlov S., Sidman R. L.: Concentrations of glutamic acid in cerebellar cortex and deep nuclei of normal mice and Weaver, Staggerer and nervous mutants. *Brain Res.* 142, 1978: 269–283. – 92. Roffler-Tarlov S., Herrup K.: Quantitative examination of the deep cerebellar nuclei in the staggerer mutant mouse. *Brain Res.* 215, 1981: 49–59, 1981. 93. Lalouette A., Guenet J. L., Vrzi S.: Hotfoot mouse mutations affect the delta 2 glutamate receptor gene and are allelic to lurcher. *Genomics* 50, 1998: 9–13. – 94. Guastavino J. M., Sotelo C., Domez-Kinselle I.: Hot-foot murine mutation: Behavioral effects and neuroanatomical alteration. *Brain Res.* 523, 1990: 199–210. – 95. Lalonde R., Bensoula A. N., Filali M.: Rotorod sensorimotor learning in cerebellar mutant mice. *Neurosci. Res.* 22, 1995: 423–426. – 96. Lalonde R., Hayzoun K., Selimi F., et al.: Motor coordination in mice with hotfoot, Lurcher, and double mutations of the *Grid2* gene encoding the delta-2 excitatory amino acid receptor. *Physiol. Behav.* 80, 2003: 333–339. – 97. Campbell D. B., Hess E. J.: Chromosomal localization of the neurological mouse

mutations tottering (tg), Purkinje cell degeneration (pcd), and nervous (nr). *Brain Res. Mol. Brain Res.* 37, 1996: 79–84. – 98. – De Jager P. L., Harvey D., Polydorides A. D. et al.: A high-resolution genetic map of the nervous locus on mouse chromosome 8. *Genomics* 48, 1998: 346–353. – 99. Landis S. C.: Ultrastructural changes in the mitochondria of cerebellar Purkinje cells of nervous mutant mice. *J. Cell Biol.* 57, 1973: 782–797. – 100. Mullen R. J., Lavail M.: Two types of retinal degeneration in cerebellar mutant mice. *Nature* 258, 1975: 528–530. – 101. Lavail M. M., White M. P., Gorrin G. M. et al.: Retinal degeneration in the nervous mutant mouse. I. Light microscopic cytopathology and changes in the interphotoreceptor matrix. *J. Comp. Neurol.* 333, 1993: 168–181. – 102. Patil N., Cox D. R., Bhat D. et al.: A potassium channel mutation in weaver mice implicates membrane excitability in granule cell differentiation. *Nat. Genet.* 11, 1995: 126–129. – 103. Migheli A., Attanasio A., Lee W. H. et al.: Detection of apoptosis in weaver cerebellum by electron microscopic in situ end-labeling of fragmented DNA. *Neurosci. Lett.* 199, 1995: 53–56. – 104. Wullner U., Loschmann P. A., Weller M. et al.: Apoptotic cell death in the cerebellum of mutant weaver and lurcher mice. *Neurosci. Lett.* 200, 1995: 109–112. – 105. Blatt G. J., Eisenman L. M.: A qualitative and quantitative light microscopic study of the inferior olivary complex in the adult staggerer mutant mouse. *J. Neurogenet.* 2, 1985: 51–66. – 106. Maricich S. M., Soha J., Trenkner E. et al.: Failed cell migration and death of purkinje cells and deep nuclear neurons in the weaver cerebellum. *Neurosci.* 17, 1997: 3675–3683. – 107. Roffler-Tarlov S., Graybiel A. M.: Weaver mutation has differential effects on dopamine-containing innervation of the limbic and nonlimbic striatum. *Nature* 307, 1984: 62–66. – 108. D'Arcangelo G., Miao G. G., Chen S. C. et al.: A protein related to extracellular matrix proteins deleted in the mouse mutant reeler. *Nature* 374, 1995: 719–723. – 109. Becker M. C., Bar I., Huy-Thu T.: A high resolution genetic map of mouse chromosome 5 encompassing the reeler (rl) locus. *Genomics* 23, 1994: 685–690. – 110. Hamburg M.: Analysis of the postnatal developmental effects of „reeler“, a neurological mutation in mice. A study in developmental genetics. *Dev. Biol.* 8, 1963: 165–185. – 111. Terashima T., Inoue K., Inoue Y. et al.: Distribution and morphology of corticospinal tract neurons in reeler mouse cortex by the retrograde HRP method. *J. Comp.* 218, 1983: 314–326. – 112. Mikoshiba K., Kohsaka S., Takamatsu K. et al.: Morphological and biochemical studies on the cerebral cortex from reeler mutant mice. *J. Neurochem.* 34, 1980: 835–44. – 113. Wyss J. M., Stanfield B. B., Cowan W. M.: Structural abnormalities in the olfactory bulb of the Reeler mouse. *Brain Res.* 188, 1980: 566–571. – 114. Kang W. Y., Kim S. S., Cho S. K. et al.: Migratory defect of mesencephalic dopaminergic neurons in developing reeler mice. *Anat. Cell Biol.* 43, 2010: 241–251. – 115. Mariani J., Crepel F., Mikoshiba K. et al.: Anatomical mutant mouse. *Philos Trans R Soc Lond B Biol. Sci.* 281, 1977: 1–28. – 116. Terashima T., Inoue K., Inoue Y. et al.: Observations on mutant mouse. *Brain Res.* 350, 1985: 103–112. – 117. Heckroth J. A. I., Goldowitz D., Eisenman L. M.: Purkinje cell reduction in the reeler mutant mouse: a quantitative immunohistochemical study. *J. Comp. Neurol.* 279, 1989: 546–555. – 118. Mariani J., Crepel F., Mikoshiba K. et al.: Anatomical mutant mouse. *Philos Trans R Soc Lond B Biol. Sci.* 281, 1977: 1–28. – 119. Lalonde R., Hayzoun K., Derer M. et al.: Neurobehavioral evaluation activity. *Neurosci. Res.* 49, 2004: 297–305. – 120. Patrylo P. R., Browning R. A., Cranick S.: Reeler homozygous mice exhibit enhanced susceptibility to epileptiform activity. *Epilepsia* 47, 2006: 257–266. – 121. Won S. J., Kim S. H., Xie L. et al.: Reelin-deficient mice show impaired neurogenesis and increased stroke size. *Exp. Neurol.* 198, 2006: 250–259. – 122. Costa E. I., Davis J., Pesold C. et al.: The heterozygote reeler mouse as a model for the development of a new generation of antipsychotics. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2, 2002: 56–62. – 123. Schmitt A., Turck C. W., Pilz P. K. et al.: Proteomic similarities between heterozygous reeler mice and schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 74, 2013: e5–e10. – 124. Sweet H. O., Bronson R. T., Johnson K. R. et al.: Scrambler, a new neurological mutation of the mouse with abnormalities of neuronal migration. *Mamm Genome* 7, 1996: 798–802. – 125. Goldowitz D., Cushing R. C., Laywelle E. et al.: Cerebellar disorganization characteristic of reeler in scrambler mutant mice despite presence of reelin. *J. Neurosci.* 17, 1997: 8767–8777. – 126. Jacquelin C., Strazielle C., Lalonde R.: Spontaneous alternation and spatial learning in *Dab1scm* (scrambler) mutant mice. *Brain Res. Bull.* 87, 2012: 383–386. – 127. Jacquelin C., Lalonde R., Jantzen-Ossola C. et al.: Neurobehavioral performances and brain regional metabolism in *Dab1 (scm)* (scrambler) mutant mice. *Behav. Brain Res.* 252, 2013: 92–100. – 128. Duchala C. S., Shick H. E., Garcia J. et al.: The toppler mouse: a novel mutant exhibiting loss of Purkinje cells. *J. Comp. Neurol.* 476, 2004: 113–29. – 129. Lee N. S., Jeong Y. G.: Pogo: a novel spontaneous ataxic mutant mouse. *Cerebellum* 8, 2009: 155–62. – 130. Lee K. Y., Kim J. S., Kim S. H. et al.: Altered Purkinje cell responses and calmodulin expression in the spontaneously ataxic mouse, Pogo. *Eur. J. Neurosci.* 33, 2011: 1493–1503. – 131. Yamada M., Sato T.,

Tsuji S. et al.: CAG repeat disorder models and human neuropathology: similarities and differences. *Acta Neuropathol.* 115, 2008: 71–86. – 132. Cendelin J.: From mice to men: lessons from mutant ataxic mice. *Cerebellum Ataxias* 1, 4, 2014: 1–21. – 133. Manto M. U.: The wide spectrum of spinocerebellar ataxias (SCAs). *Cerebellum* 4, 2005: 2–6. – 134. Taroni F., Chiapparini L., Mariotti C.: Autosomal dominant spinocerebellar ataxias and episodic ataxias. *Handbook of the Cerebellum and Cerebellar Disorders*. 1st edition. Edited by Manto M., Gruol D. L., Schmammann J. D., Koibuchi N., Rossi F. New York: Springer Science+Business Media. 2013: 2193–2267. – 135. Burrighe E. N., Clark H. B., Servadio A. et al.: SCA1 transgenic mice: a model for neurodegeneration caused by an expanded CAG trinucleotide repeat. *Cell* 82, 1995: 937–948. – 136. Clark H. B., Burrighe E. N., Yunis W. S. et al.: Purkinje cell expression of a mutant allele of SCA1 in transgenic mice leads to disparate effects on motor behaviors, followed by a progressive cerebellar dysfunction and histological alterations. *J. Neurosci.* 17, 1997: 7385–7395. – 137. Klement I. A., Skinner P. J., Kaytor M. D. et al.: Ataxin-1 nuclear localization and aggregation: role in polyglutamine-induced disease in SCA1 transgenic mice. *Cell* 95, 1998: 41–53. – 138. Cummings C. J., Reinstein E., Sun Y. et al.: Mutation of the E3-AP ubiquitin ligase reduces nuclear inclusion frequency while accelerating polyglutamine-induced pathology in SCA1 mice. *Neuron* 24, 1999: 879–892. – 139. Lin X., Antalffy B., Kang D. et al.: Polyglutamine expansion down-regulates specific neuronal genes before pathological changes in SCA1. *Nat. Neurosci.* 3, 2000: 157–163. – 140. Huynh D. P., Figueroa K., Hoang N. et al.: Nuclear localization or inclusion body formation of ataxin-2 are not necessary for SCA2 pathogenesis in mouse or human. 26, 2000: 44–50. – 141. Liu J., Tang T. S., Tu H. et al.: Deranged calcium signaling and neurodegeneration in spinocerebellar ataxia type 2. *J. Neurosci.* 29, 2009: 9148–9162. – 142. Bettencourt C., Santos O. S. C., Kay T. et al.: Analysis of segregation patterns in Machado-Joseph disease pedigrees. *J. Hum. Genet.* 53, 2008: 920–923. – 143. – Cemal C. K., Carroli C. J., Lawrence L. et al.: YAC transgenic mice carrying pathological alleles of the MJD1 locus exhibit a mild and slowly progressive cerebellar deficit. *Hum. Mol. Genet.* 11, 2002: 1075–1094. – 144. Chou A. H., Yeh T. H., Ouyang P. et al.: Polyglutamine-expanded ataxin-3 causes cerebellar dysfunction of SCA3 transgenic mice by inducing transcriptional dysregulation. *Neurobiol. Dis.* 31, 2008: 89–101. – 145. Chou A. H., Chen S. Y., Yeh T. H. et al.: HDAC inhibitor sodium butyrate reverses transcriptional downregulation and ameliorates ataxic symptoms in a transgenic mouse model of SCA3. *Neurobiol. Dis.* 41, 2011: 481–488. – 146. Hubener J., Weber J. J., Richter C. et al.: Calpain-mediated ataxin-3 cleavage in the molecular pathogenesis of spinocerebellar ataxia type 3 (SCA3). *Hum. Mol. Genet.* 22, 2013: 508–518. – 147. Shakkottai V. G., Do Carmo Costa M., Dell’orco J. M. et al.: Early changes in cerebellar physiology accompany motor dysfunction in the polyglutamine disease spinocerebellar ataxia type 3. *J. Neurosci.* 31, 2011: 13002–13014. – 148. Konno A., Shuvaev A. N., Miyake K. et al.: Mutant ataxin-3 with an abnormally expanded polyglutamine chain disrupts dendritic development and metabotropic glutamate receptor signaling in mouse cerebellar Purkinje cells. *Cerebellum* 13, 2014: 9–41. – 149. Zhuchenko O., Bailey J., Bonnen P. et al.: Autosomal dominant cerebellar ataxia (SCA6) associated with small polyglutamine expansions in the alpha 1A-voltage-dependent calcium channel. *Nat. Genet.* 15, 1997: 62–69. – 150. Stevanin G., Durr A., David G. et al.: Clinical and molecular features of spinocerebellar ataxia type 6. *Neurology* 49, 1997: 1243–1246. – 151. Watase K., Barrett C. F., Miyazaki T. et al.: Spinocerebellar ataxia type 6 knockin mice develop a progressive neuronal dysfunction with age-dependent accumulation of mutant CaV2.1 channels. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 105, 2008: 11987–11992. – 152. Saegusa H., Wakamori M., Matsuda Y. et al.: Properties of human CaV2.1 channel with a spinocerebellar ataxia type 6 mutation expressed in Purkinje cells. *Mol. Cell Neurosci.* 34, 2007: 261–270. – 153. David G., Durr A., Stevanin G. et al.: Molecular and clinical correlations in autosomal dominant cerebellar ataxia with progressive macular dystrophy (SCA7). *Hum. Mol. Genet.* 7, 1998: 165–170. – 33. – 154. Yoo S. Y., Pennesi M. E., Weeber E. J. et al.: SCA7 knockin mice model human SCA7 and reveal gradual accumulation of mutant ataxin-7 in neurons and abnormalities in short-term plasticity. *Neuron* 37, 2003: 383–401. – 155. Garden G. A., Libby R. T., Fu Y. H. et al.: Polyglutamine-expanded ataxin-7 promotes non-cell-autonomous Purkinje cell degeneration and displays proteolytic cleavage in ataxic transgenic mice. *J. Neurosci.* 22, 2002: 4897–4905. – 156. Chou A. H., Chen C. Y., Chen S. Y. et al.: Polyglutamine-expanded ataxin-7 causes cerebellar dysfunction by inducing transcriptional dysregulation. *Neurochem. Int.* 56, 2010: 329–339. – 157. Furrer S. A., Waldherr S. M., Mohanachandran M. S. et al.: Reduction of mutant ataxin-7 expression restores motor function and prevents cerebellar synaptic reorganization in a conditional mouse model of SCA7. *Hum. Mol. Genet.* 22, 2013: 890–903. – 158. Lasek K., Lencer R., Gaser C. et al.: Morphological basis for the spectrum of clinical deficits in

spinocerebellar ataxia 17 (SCA17). *Brain* 129, 2006: 2341–2352. – 159. Friedman M. J., Shah A. G., Fang Z. H. et al.: Polyglutamine domain modulates the TBP-TFIIB jnteraction: implications for its normal function and neurodegeneration. *Nat. Neurosci.* 10, 2007: 1509–1528. – 160. Chang Y. C., Lin C. Y., Hsu C. M. et al.: Neuroprotective effects of granulocytecology stimulating factor in a novel transgenic mouse model of SCA17. *J. Neurochem.* 118, 2011: 288–303. – 161. Kelp A., Koeppen A. H., Petrasch-Parwez E. et al.: The novel Transgenic Rat Model for Spinocerebellar Ataxia Type 17 Recapitulates Neuropathological Changes and Supplies In Vivo Imaging Biomarkers. *J. Neurosci.* 33, 2013: 9068–9081. – 162. Bakalkin G., Watanabe H., Jezierska J. et al.: Prodynorphin mutations cause the neurodegenerative disorder spinocerebellar ataxia type 23. *Am. J. Hum. Genet.* 87, 2010: 593–6035. – 163. Verbeek D. S., van de Warrenburg B. P., Wesseling P. et al.: Mapping of the SCA23 locus involved in autosomal dominant cerebellar ataxia to chromosome region 20p13–12.3. *Brain* 127, 2004: 2551–2557. – 164. Wang Z., Gardell L. R., Ossipov M. H.: Pronociceptive actions of dynorphin maintain chronic neuropathic pain. *J. Neurosci.* 21, 2001: 1779–1786.

Adresa autora: F. V., Alej Svobody 1655/76, 323 00 Plzeň