

## MYŠI LUCHER V PLZNI – OHLÉDNUTÍ SE ZA 20 LETY VÝZKUMU MOZEČKOVÝCH DEGENERACÍ NA ÚSTAVU PATOLOGICKÉ FYZIOLOGIE

F. Vožeh<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Ústav patologické fyziologie, <sup>2</sup> Biomedicínské centrum, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova, Plzeň, Česká republika

V r. 1997 uplynulo 20 let od doby, kdy byl na Ústavu patologické fyziologie LF UK v Plzni zahájen soustavný výzkum mozečkových degenerací na animálních modelech. Mutantní myši Lurcher (+/Lc), se kterými náš výzkum započal, jsou jedním z animálních modelů přirozeně vzniklé cerebelární degenerace. Jde v podstatě o heterozygotní jedince, kde podstatou této poruchy je genovou mutací podmíněný zánik prakticky všech Purkyňových a podstatně části granulárních buněk v mozečkové kůře a významného počtu neuronů dolní olivy (1, 2). Dochází tak k úplnému funkčnímu vyřazení mozečkové kůry a tím i regulace veškerých nervových procesů, na které mozeček normálně významně působí. Při křížení heterozygotního jedince s jedincem zdravým, zhruba polovinu mláďat v hnízdě tvoří opět +/Lc a druhou pak zdraví jedinci typu wild (+/+) představující ideální kontroly. Zapojení našeho pracoviště do výzkumu za využití tohoto modelu počalo na Department of Physiology University College London (UCL) v letech 1995–96 a odtud jsme též myši Lurcher kmene C3H získali. Další vědecká spolupráce s řadou evropských laboratoří poté pokračovala naším zapojením do COST Programu EU v oblasti neurověd. V rámci této spolupráce jsme pak z University v Bruselu získali ještě Lurcher myši kmene B6CBA. Cílem našeho snažení bylo zjistit, do jaké míry je mozeček zapojen do vyšší nervové činnosti, neboli kognitivních a posléze i jiných funkcí a samozřejmě také i blíže poznat patogenetické mechanismy geneticky podmíněných cerebelárních degenerací i případné možnosti jejich ovlivnění. Primárním podnětem pro tento náš experimentální výzkum bylo zjištění, že mozeček obsahuje více neuronů, než kůra velkého mozku (3) a dále pak výše uvedený excelentní animální model myši Lurcher na pracovišti UCL. Že toto rozhodnutí o směřování výzkumu našeho pracoviště bylo správné, ukázaly i v té době další publikované práce. Ty postupně dokladovaly, že dráhy mozečku představují dvoustranná spojení prakticky se všemi významnými strukturami mozku (4, 5, 6). Navíc se skutečně začalo potvrdovat, že kromě tradiční úlohy v oblasti motoriky a rovnováhy se mozeček podílí též na kognitivních funkcích, utváření řeči, učení, paměti, ale i emocích (7, 8, 9). Ukázalo se tak, že v případě mozečku, stejně jako v jiných částech organismu nic není zbytečně a také, že enormní počet neuronů, který u člověka prokazatelně představuje 80 % všech nervových buněk mozku (10) a četná spojení cerebela s dalšími nervovými strukturami nejsou samoučelné, ale představují vysoce výkonný funkční potenciál.

## MATERIÁL A METODIKY

Experimentálními objekty našeho ontogeneticky zaměřeného výzkumu mozečkových degenerací na animálních modelech zprvu byly, již v úvodu této práce uvedené +/Lc odvozené od dvou kmenů (C3H, B6CBA). Z dalších, obdobně přirozeně vzniklých mutantů pak ještě přibýly myši pcd (Purkinje cell degeneration). Z uměle, metodami genetického inženýrství, vzniklých přesných modelů humánních spinocerebelárních ataxií (SCA) jsme dále experimentovali s transgenními myšmi typu SCA1 a SCA 2. V našich laboratořích disponujeme celým arsenálem jak tradičních, tak i postupně modernizovaných metodických postupů, které slouží k vyšetření učení, paměti, motoriky i emocionálního chování. K významným nálezům pak přispělo i elektrofyziologické vyšetření mozku a poté i různé koncipovaná mikroskopická vyšetření. Již v počátcích našeho výzkumu jsme pro testování učení a paměti zvířat – prakticky od nejtělejšího věku až do dospělosti – využívali dvou metod pasivní avoidance. Pro zvířata ode dne narození (P0) až do P10 to byla varianta „Step trough“, pro starší a dospělá pak „Step down“. V testování prostorového učení a paměti stále používáme standardní metodiku Morrisova vodního bludiště s různými protokoly pokusů, protože (na rozdíl od obou předchozích metod) v plavání nehraje roli motorický hendikep, který se u postižených jedinců postupně vyvíjí. K vyšetření motorických funkcí nám slouží klasická metoda spočívající v udržení pokusné myši na otáčející se tyči – rotarod a pro detailnější posouzení chůze pak systém CatWalk (schopný najednou vyhodnotit až 14 parametrů) a DigiGait, což je nucený pohyb na běžícím pásu. Při studiu emocionálního chování používáme pro stanovení míry úzkosti metodu vysutého křížového bludiště – „elevated plus maze“ a pro vyšetření vzrušivosti pak speciální přístrojový systém schopný změřit stupeň úlekové reakce – startle response a ohodnotit tzv. prepulsní inhibici. Jak již uvedeno, řadu cenných výsledků jsme získali i použitím elektrofyziologických postupů (např. registrace EMG, EEG, dlouhodobé hipokampální potenciace – LTP, eyeblink conditioning – podmiňování mrkacího reflexu). Ovlivňování mozečkových degenerací neurotransplantacemi (embryonální mozečkové tkáň nebo kmenových buněk) či lokálním podáváním přesně definovaných látek jsme prováděli stereotakticky. Řada experimentů pak byla doplněna vyšetřením mikroskopickým za použití normálního světelného, ale i fluorescenčního a také laserového konfokálního fluorescenčního mikroskopu.

## VÝSLEDKY

Z prvních zde prezentovaných významných výsledků stojí za zmínku zjištění, získaná ještě na Department of Physiology UCL, že již v časném postnatálním období je u +/Lc vyšší citlivost neuronů dolní olivy vůči neurotoxinu 3-acetylpyridinu, a to ještě dříve, než tyto též začnou sekundárně (po zániku Purkyňových buněk) degenerovat (11). Dále se v našich prvních pokusech prováděných již na našem pracovišti záhy dařilo prokázat a postupně potvrzovat, jak metodami pasivní avoidance, tak i zejména v Morrisově vodním bludišti, že mozeček se skutečně významně podílí na kognitivních funkcích (12, 13, 14, 15, 16). Zajímavé nálezy se týkaly i vývoje motorických funkcí. Jednoznačně se zde

ukázalo, že i přes neurologický hendikep jsou mutantní myši schopny, do značné míry, se učit a průběžným tréninkem se, oproti netrénovaným jedincům, v pohybových dovednostech významně zlepšovat (17). Další nálezy, které jsme zde získali, a pokládáme je za velmi významné, je skutečnost, že nucená motorická aktivita měla pozitivní dopad i na kognitivní funkce a to platilo jak pro +/Lc, tak i +/+. Navíc se u trénovaných zvířat obou skupin oddálily i negativní dopady stárnutí (18, 19, 20)!

Z dalších zajímavých výsledků získaných u myší Lurcher je třeba zmínit, že navzdory zcela stejnému postižení a přes shodnou fenotypickou symptomatologii i histologii mozečku (21, 22), se v řadě pokusů ukázaly rozdíly kmenové, patrné nejen u +/Lc kmenů C3H a B6CBA, ale také u +/+. Tak tomu bylo zejména v prostorové orientaci a učení, ale částečně i ve vývoji motoriky. Zatímco v Morrisově bludišti byly jednoznačně lepší jedinci kmene B6CBA, ve většině motorických testů takové rozdíly nebyly a v některých lépe uspěly myši C3H (23).

Rozdíly dané kmenovou příslušností se poté podařilo prokázat i při sledování excitability a vnímání bolesti. Zde u +/Lc obou kmenů byla excitabilita vyšší nežli u +/+, ale jak zdravá, tak i defektní zvířata kmene C3H vykazovaly vyšší excitabilitu ve srovnání s jedinci B6CBA. Poněkud jinak tomu však bylo s vnímáním bolesti, kde u „tail flick“ testu zvířata kmene B6CBA měla významně nižší práh ve srovnání s myšmi C3H, zatímco rozdíly mezi zdravými a postiženými zvířaty obou kmenů statisticky významné nebyly. U „plantar“ testu naopak nebyly žádné signifikantní kmenové rozdíly, avšak v rámci kmene C3H měly +/Lc významně nižší práh bolesti, než jedinci +/+ (24).

Kmenové rozdíly jsme poté také pozorovali při farmakologickém ovlivnění mediátorových systémů, kde např. antagonist D1 dopaminového receptoru SCH 23390, zhoršil schopnost prostorového učení u obou typů myší (+/Lc i +/+) kmene B6CBA, zatímco stejný efekt se u C3H zvířat projevil pouze u +/+ (25, 26). Pokud jde o dopaminergní systém, rozdíly mezi +Lc a +/+ obou kmenů jsme našli i v oblasti distribuce D1 a D2 receptorů. Zde +/Lc kmene B6CBA vykazovaly významně vyšší densitu obou těchto receptorů v hipokampu, zatímco u zvířat C3H byl zvýšený počet pouze u D1 receptorů. U +/Lc kmene B6CBA D1 receptory měly menší densitu v mozečku, zatímco D2 receptory postiženy nebyly. Ve striatu byla densita obou typů receptorů u myší +/Lc srovnatelná s výsledky u +/+ obou kmenů (27). Ovlivněním dostupnosti plynného mediátoru –oxidu dusnatého (NO) jsme poté v elektrofyziologicky zaměřených experimentech sledovali hipokampální LTP. Také zde jsme získali zajímavé výsledky, včetně kmenových rozdílů. Zde byl u dospělých zvířat obou typů i kmenů (+/Lc, +/+; C3H, B6CBA) sledován vliv podání L-argininu (L-arg) – substrátu pro syntézu NO a nitro-L-argininu (nL-arg) – inhibitoru NO syntázy (NOS) s následujícím efektem. U zvířat +/+ kmene C3H podání inhibitoru NOS signifikantně zvýšilo amplitudu potenciálů LTP, zatímco vyšší dostupnost NO (po podání L-arg) způsobilo jejich významné zvýšení. U +/Lc stejného kmene byl též efekt patrný pouze po podání inhibitoru NOS, když zvýšení dostupnosti NO (po L-arg) zůstalo bez odezvy. U zvířat kmene B6CBA byly výsledky více méně obdobné jako u jedinců C3H avšak s tím rozdílem, že podání L-arg vyvolalo u +/+ zvířat paradoxně snížení potenciálů LTP (28). V dalších našich sledováních různých funkčních a morfologických konsekvencí mozečkové degenerace u +/Lc byla podstatná ta zjištění, získaná ve spolupráci s histologií,

že tento neurodegenerativní proces má dopad i na imunitní a endokrinní funkce, což potvrdilo koncepci o jednotě psycho-neuroendokrino-imunitního systému. Byly zde pozorovány významné změny jak na imunokompetentních (thymus, slezina, mízní uzliny) tak i na endokrinních (kůra i dřev nadledvin) orgánech. Vesměs se jednalo o změny ve smyslu regrese se znaky funkčního oslabení a také i zde s mírnými kmenovými rozdíly (29, 30). Jak se poté i v recentních pracích potvrdilo, u +/Lc byly prokázány abnormality ve stresové reakci, nepochybně spojené s poruchami regulací v ose HPA (hypotalamus–hypofýza–nadledviny) (31, 32). Jak již uvedeno výše, náš výzkum mozečkových degenerací započal na zahraničním pracovišti a mezinárodní spolupráce v řešení této problematiky pokračovala i poté a je tomu stejně i nadále. Příkladem jsou výsledky ze dvou posledních oblastí našeho výzkumu, jehož přehled je hlavním cílem této práce. Tou první jsou výsledky získané především ve spolupráci s kolegy z Univerzity ve španělské Seville, týkající se podílu mozečku na excitabilitě a zejména účasti jeho jader při podmiňování mrkacího reflexu (eyeblink conditioning). Také zde byly některé rozdíly mezi +/Lc a +/+ zejména v reflexní odpovědi na elektrickou stimulaci, coby nepodmíněného podnětu, i když dopad léze nucleus interpositus mozečku, jehož účast je na podmiňování tohoto reflexu nepochybná, byl u obou typů zvířat srovnatelný. U +/Lc však byly nalezeny některé elektrofyziologicky registrované projevy kompenzace chybějících neuronů v mozečkové kůře (33, 34).

Poslední významnou a již více, než 10 let trvající aktivitou je snaha ovlivnit různé typy mozečkových degenerací neurotransplantacemi. Naše působení v této oblasti bylo zahájeno na Department of Neuroscience and Rita Levi Montalcini Centre for Brain Repair, University of Turin, odkud jsme, z laboratoře profesora Rossiho, přenesli postupy transplantace embryonální mozečkové tkáně na naše pracoviště. Do mozečků postižených myší i zdravých jedinců byl zaveden transplantát buď jako solidní částička embryonální tkáně anebo jako suspence embryonálních či kmenových i dalších buněk. Takto byly ovlivňovány nejen myši kmenů B6CBA a C3H, ale také pcd a SCA2 (35, 36, 37, 38). Byla sledována doba přežití transplantátu, jeho morfologie i funkční dopady (39, 40, 41, 42).

## DISKUSE A ZÁVĚRY

I přes určitou problematicnost přenosu experimentálních nálezů do humánní medicíny je třeba uvést, že některá experimentální zjištění na člověka aplikovat lze. V první řadě je vhodné zdůraznit, že i v případě již existujícího neurologického defektu lze jeho dopady pozitivně ovlivnit. Příkladem je v našem přehledu zmíněná (nucená) pohybová aktivita, která významně zlepšila nejen motorické dovednosti, ale i kognitivní funkce. A co je neméně významné, netýkalo se to pouze postižených jedinců, ale i stejným způsobem ovlivňovaných kontrol. Prokazatelně se také podařilo značnou měrou oddálit i negativní dopady stárnutí a to v oblasti motoriky i kognice a to jak u postižených, tak i kontrolních zdravých myší. Přeneseno na člověka, tyto experimentální nálezy jednoznačně potvrzují enormní význam rehabilitace v případě většiny neurologických defektů ať již vrozených či získaných a co je povzbuzující, s pozitivním dopadem pohybovou aktivitou zlepšené motoriky i na kognitivní funkce a psychickou kondici jako celek. Problémem zůstává

prevence rozvoje vrozených, v našem případě mozečkových degenerací. Jisté možnosti má jistě farmakoterapie, ale bez naděje na úspěch nejsou ani výše zmíněné neurotransplantace. I přes některá prokazatelná zlepšení, nelze zatím tyto doporučit jako léčebnou metodu, protože efekt je zatím ne vždy přesvědčivý a mnohdy je to pravděpodobně více vlivem stimulace tvorby endogenních či transplantátem dodaných např. růstových faktorů (43). A problémem také zůstává ta skutečnost (i když ne u všech použitých modelů stejně), že neurodegenerací postižená tkáň mozečku se nechová příliš přátelsky k transplantovanému štěpu oproti příznivěji se chovající zdravé tkáni. Přesto však neurotransplantace, které u jiných neurodegenerací (např. Parkinsonovy choroby) přinášejí slibnější výsledky, tak i v případě lidských spinocerebelárních ataxií zůstávají významnou terapeutickou nadějí.

Studie byla financována z Národního programu udržitelnosti I (NPU I) č. LO1503 poskytovaného Ministerstvem *školy*, mládeže a tělovýchovy a Programem rozvoje vědních oborů Univerzity Karlovy (Progres – project Q 39).

## SOUHRN

Mutantní myši Lurcher jsou jedním ze zvířecích modelů přirozeně vzniklé mozečkové degenerace. Podstatou této poruchy je genová mutace, která způsobuje prakticky vyhytnutí všech Purkyňových buněk a podstatné části granulárních buněk v mozečkové kůře a významného počtu neuronů dolní olivy. To vede k úplnému funkčnímu vyřazení mozečkové kůry a tím i regulaci všech nervových procesů, na které mozeček normálně působí. Zapojení našeho pracoviště do výzkumu využívajícího tento model začalo na katedře fyziologie University College London v letech 1995–1996, kde jsme také získali mutanty Lurcher kmene C3H. Další vědecká spolupráce s řadou evropských laboratoří pokračovala naším zapojením do programu COST Evropské unie v oblasti neurověd. V rámci této spolupráce jsme z univerzity v Bruselu ještě obdrželi myši Lurcher kmene B6CBA.

Cílem našeho úsilí bylo nejprve zjistit, do jaké míry je mozeček zapojen do vyšších nervových funkcí, tj. kognitivních aj. V ontogeneticky zaměřeném výzkumu jsme používali celý arzenál metodických postupů pro zkoumání učení, paměti, motorických funkcí a emočního chování. K významným nálezům přispělo také elektrofyziologické vyšetření mozku a následně různě koncipované mikroskopické techniky. Výsledky jasně ukázaly, že mozeček hraje významnou roli i v kognitivní funkcích a že i přes neurologické postižení se postižená zvířata mohou do určité míry učit a tréninkem zlepšit i své motorické dovednosti. Velmi důležité bylo zjištění, že neurodegenerativní proces také ovlivňuje imunitní a endokrinní funkce, což potvrdilo koncepci o jednotě psycho-neuroendokrinního-imunitního systému. Navzdory problematickému přenosu některých experimentálních nálezů do humánní medicíny je třeba zdůraznit, že určité poznatky lze na člověka aplikovat. Za prvé, že neurodefekty a jejich dopady mohou být pozitivně ovlivněny a dále, že (nucená) fyzická aktivita zlepšuje nejen motorické dovednosti, ale také učení a paměť. Navíc oddaluje známky stárnutí!

*LURCHER mice in PILSEN – looking back over the twenty years  
of the cerebellar degeneration research at the Department of Pathophysiology*

SUMMARY

Lurcher mutant mice are one animal model of naturally occurring cerebellar degeneration. The essence of this disorder is the gene mutation that causes virtually the extinction all Purkinje cells and substantial portions of granular cells in the cerebral cortex and a significant number of inferior olive neurons. This leads to complete functional elimination of the cerebral cortex and regulation of all the nerve processes the cerebellum normally performs. The involvement of our laboratory in research using this model began at the Department of Physiology University College London in 1995–96 where we also obtained Lurcher mice of the C3H strain. Further scientific cooperation with a number of European laboratories continued with our involvement in the COST Program of the EU in Neuroscience. As part of this collaboration, we also received Lurcher mice of the B6CBA strain from the University of Brussels. The aim of our effort was first to identify the extent to which the cerebellum is involved in higher nervous activity, i.e. cognitive and other functions. In ontogenetically focused research, we used the whole array of methodological procedures to examine learning, memory, motor functions and emotional behavior. Electrophysiological examination of the brain also contributed to significant findings, followed by variously conceived microscopic procedures. The results clearly demonstrated that the cerebellum plays a significant role in cognitive function and also that, despite the neurological impairment, the affected animals are able to learn to some extent and improve their motor skills with training. The finding that the neurodegenerative process also affected immune and endocrine functions was very important, confirming the concept of unity of the psycho-neuroendocrine-immune system. Despite the problematic transfer of some experimental findings to human medicine, it must be emphasized that some findings can be applied to humans. The fact is that neurodefects and their impact may be positively affected and that (forced) physical activity improves not only motor skills, but also learning and memory. Additionally, these processes notably delayed the signs of aging.

LITERATURA

1. Phillips R. J. S.: "Lurcher", a new gene in linkage group XI of the house mouse. *J. Genet.* 57, 1960: 35–42. –
2. Caddy K. W., Biscou T. J.: Structural and quantitative studies on the normal C3H and Lurcher mutant mouse. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 287, 1979: 167–201. –
3. Glickstein M.: The cerebellum and motor learning. *Cur. Opin. Neurobiol.* 2, 1992: 802–806. –
4. Schmähmann J. D.: From movement to thought: anatomic substrates of the cerebellar contribution to cognitive processing. *Hum. Brain Mapp* 4, 1996: 174–98. –
5. Schmähmann J. D., Pandya D. N.: The cerebellar system. *Int. Rev. Neurobiol.* 41, 1997: 31–60. –
6. Middleton F. A., Strik P. L.: Cerebellar projections to the prefrontal cortex of the primate. *J. Neurosci.* 21, 2001: 700–712. –
7. Schmähmann J. D., Sherman J. C.: Cerebellar cognitive affective syndrome. *Int. Rev. Neurobiol.* 41, 1997: 433–440. –
8. Buckner R. L.: The cerebellum and cognitive function: 25 years of insight from anatomy and neuroimaging. *Neuron* 80, 2013: 807–815. –
9. Dennis J., Schutter L. G.: Human cerebellum in motivation and emotion. In: 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: 1499–1521, development of cortical layers and metabolic mapping by the deoxyglucose method. *J. Neurochem.* 34, 1980: 835–844. – 10. Herculano-Houzel S.: Coordinated scaling of cortical and cerebellar numbers of neurons. *Frontiers in Neuroanatomy* 4, 2010: 1–8. – 11. 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 (2–3), 1997: 139–42. – 12. Vožeh F., Caddy K. W. T., Mysliveček J. et al.: Some characteristics of early learning in cerebellar degeneration model. *Studia Psychologica* 39, 4, 1997: 279–281. – 13. Vožeh F., Caddy K. W. T., Mysliveček J.: Některé morfologické a funkční charakteristiky animálního modelu mozečkové degenerace. *Čs. Fyziol.* 47, 1998: 74–78. – 14. Vožeh F., Cendelín J., Motáňová A.: The development of different types of learning in cerebellar degeneration model. *Homeostasis* 39, 1999: 248–250. – 15. Vožeh F., Cendelín J., Štenglová V. et al.: Development of spatial learning in a model of olivocerebellar degeneration. *Homeostasis* 41 (1–2), 2001: 64–66. – 16. Cendelín J., Vožeh F.: Comparison of some neural functions in two different strains of Lurcher mutant mice. *Acta Physiol. Hungarica* 89 (1–3), 2002: 189. – 17. Křížková A., Vožeh F.: Development of early motor learning and topical motor skills in a model of cerebellar degeneration. *Behav. Brain Res.* 150 (1–2), 2004: 65–72. – 18. Cendelín J., Korelusová I., Vožeh F.: Preliminary study of the effect of repeated motor training on spatial learning ability in adult Lurcher mutant mice. *Prague Med. Report* 108, 1, 2007: 49–56. – 19. Cendelín 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. – 20. Markvartová V., Cendelín J., Vožeh F.: Changes of motor abilities during ontogenetic development in Lurcher mutant mice. *Neurosci.* 168 (3), 2010: 646–51. – 21. Purkartová Z., Vožeh F.: Cerebellar degeneration in Lurcher mice under confocal laser scanning microscope. *Microsc. Res. Tech.* 76 (5), 2013: 545–51. – 22. Kolínko Y., Cendelín J., Králíčková M. et al.: Smaller absolute quantities but greater relative densities of microvessels are associated with cerebellar degeneration in Lurcher mice. *Front Neuroanat.* 10, 2016: 35. – 23. Cendelín J., Tůma J., Korelusová I. et al.: The effect of genetic background on behavioral manifestation of Grid2(Lc) mutation. *Behav. Brain Res.* 271, 2014: 218–27. – 24. Vožeh F., Cendelín J., Yamamoto A. et al.: CNS excitability and pain perception in two strains of mice afflicted with the same type of cerebellar degeneration (Lurcher mutants). *Homeostasis* 41, 2001: 196–199. – 25. Cendelín J., Vožeh F.: Ovlivnění D1 dopaminového receptoru v procesu prostorového učení u mutantních myší typu Lurcher. *Physiol. Res.* 50 (5), 2001: 5. – 26. Vožeh F., Barcal J., Cendelín J. et al.: Contribution to the development of cognitive functions in model of olivocerebellar degeneration. *Čs. Fyziol.* 51, 2002: 3. – 27. Mysliveček J., Cendelín J., Korelusová I. et al.: Changes of dopamine receptors in mice with olivocerebellar degeneration. *Prague Med. Report* 108, 2007: 57–66. – 28. Barcal J., Vožeh F., Žalud V.: Hippocampal electrical activity in two strains of Lurcher mutant mice. *Homeostasis* 41, 5, 2001: 200–202. – 29. Beranová M., Mandáková P., Šíma P. et al.: Morphology of adrenal gland and lymph organ is impaired in neurodeficient Lurcher mutant mice. *Acta Vet.* 71, 2002: 23–28. – 30. Vožeh F., †Slípková J., Králíčková M.: Myši Lurcher – model nejen mozečkové degenerace, ale i neuroendokrino-imunitních konsekvencí. *Srovnávací morfologie, Abstrakta sympozia konané na počest prof. MUDr. RNDr. Jaroslava Slípkovy, DrSc. leden 2014:* 39–42. – 31. Hilber P., Lorivel T., Delarue C. et al.: Stress and anxious-related behaviors in Lurcher mutant mice. *Brain Res.* 1003 (1–2), 2004: 108–12. – 32. Tůma J., Kolínko Y., Jelínková D. et al.: Impaired spatial performance in cerebellar-deficient Lurcher mice is not associated with their abnormal stress response. *Neurobiol. Learn. Mem.* 140, 2017: 62–70. – 33. Porras-Garcia E., Cendelín 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 (4), 2005: 979–88. – 34. Porras-Garcia E., Sánchez-Campusano R., Martínez-Vargas D. et al.: *J. Neurophysiol.* 104 (1), 2010: 346–65. – 35. Cendelín J., Korelusová I., Vožeh F.: A preliminary study of solid embryonic cerebellar graft survival in adult B6CBA Lurcher mutant and wild type mice. *Anat. Rec. (Hoboken)*, 292 (12), 2009: 1986–92. – 36. Houdek Z., Cendelín J., Kulda V. et al.: Comparison of P19-derived neuroprogenitor and naive cell survival after intracerebellar application into B6CBA mice. *Folia Biol. (Praha)* 57 (4), 2011: 162–9. – 37. Houdek Z., Cendelín J., Kulda V. et al.: Intracerebellar application of P19-derived neuroprogenitor and naive stem cells to Lurcher mutant and wild type B6CBA mice. *Med. Sci. Monit.* 18 (5), 2012: 74–180. – 38. Cendelín J.: From mice to men lessons from mutant ataxic mice. *Cerebellum Ataxias* 1, 2014: 4. – 39. Cendelín J., Babuška V., Korelusová I. et al.: Long-term survival of solid embryonic cerebellar grafts in Lurcher mice. *Neurosci. Lett.* 515 (1), 2012: 23–7. – 40. Purkartová Z., Tůma J., Pešta M. et al.: Morphological analysis of embryonic cerebellar grafts in SCA2 mice. *Neurosci. Lett.* 558, 2014: 154–8. – 41. Babuška V., Houdek Z., Tůma J. et al.: Transplantation of embryonic cerebellar grafts improves gait parameters in ataxic

Lurcher mice. *Cerebellum* 14 (6), 2015: 632–41. – 42. Cendelín J.: Neurotransplantation and stem cell therapy for cerebellar degenerations. *Cerebellum* 15 (1), 2016: 48–50. – 43. Cendelín J., Mitoma H., Manto M.: Neurotransplantation therapy and cerebellar reserve. *CNS Neurol. Dis. Drug Targets*. 2017.

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