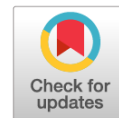


DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623381>

Когнитивные нарушения и изменения настроения у мышей трансгенной линии SCA2-58Q

К.С. Маринина^{1*}, И.Б. Безпрозванный^{1,2}, П.А. Егорова¹¹ Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, Санкт-Петербург, Российская Федерация;² Юго-западный медицинский центр университета Техаса, Даллас, США

АННОТАЦИЯ

Мозжечок в классическом представлении в первую очередь является отделом, ответственным за моторику и координацию движений. Однако в последние годы всё больше исследований подтверждают вовлечение мозжечка в процессы познания, обучения и контроля эмоционального состояния. Пациенты с повреждениями этого отдела демонстрируют дефицит вербальной коммуникации, нарушения речи, исполнительных функций и памяти, а также различные аффективные расстройства [1]. Среди нейродегенеративных заболеваний с последовательным разрушением мозжечка, пожалуй, наиболее известны различные виды спиноцереbellарных атаксий (СЦА). СЦА2 — это аутосомно-доминантное нейродегенеративное заболевание, относящееся к полиглутаминовым заболеваниям, вызываемое значительным увеличением длины повторов триплета CAG, кодирующего аминокислотный остаток глутамина, в гене белка атаксин-2. Мутантный белок атаксин-2 не способен выполнять свои молекулярные функции, нарушает кальциевый гомеостаз и активность клеток, что приводит к массовой гибели в первую очередь нейронов Пуркинье коры мозжечка [2]. В своём исследовании мы использовали мышей трансгенной линии SCA2-58Q, имеющих ген-вставку мутантного человеческого атаксина-2, которая экспрессируется под контролем L7/psp2 промотора, высокоспецифичного для клеток Пуркинье коры мозжечка. Данная модель позволяет нам исследовать непосредственное участие клеток Пуркинье в формировании когнитивных и аффективных симптомов при СЦА2. Нашей командой были проведены поведенческие тесты на определение тревожного поведения: трёхэтапный тест «открытое поле», тест «угнетение пищевого поведения в ответ на новизну» и тест «светло-тёмный выбор». Для оценки распознавательной и контекстной памяти, а также ассоциативного обучения, применялись тесты «распознавание нового объекта» и «условно-рефлекторное замирание». Для проверки уровня пространственного обучения и памяти мы провели тест «водный лабиринт Мориса». Уровень депрессии и ангедонии измеряли с помощью тестов: «вынужденное плавание», «подвешивание за хвост» и «предпочтение сахарозы». По итогам проведенных экспериментов у мышей со СЦА2 в возрасте 7–8 месяцев были определены снижение уровня здоровой тревожности, нарушения пространственной памяти и повышенный уровень депрессии относительно их однопомётников дикого типа. Как было определено в предыдущих исследованиях, снижение моторики начинает развиваться у мышей SCA2-58Q в возрасте 8–10 месяцев, согласно результатам теста «прогулка по перекладине» [3, 4]. В заключение можно предположить, что нарушения когнитивных функций и изменения настроения предшествуют основным — моторным — симптомам заболевания при спиноцереbellарной атаксии второго типа. На данный момент в медицине не существует болезнь-модифицирующей стратегии лечения СЦА2, и пациентам могут предоставить лишь поддерживающую терапию и индивидуальное симптоматическое лечение. Таким образом, наши исследования позволяют дополнить картину заболевания и сделать шаг к оптимизации диагностики и подбору более эффективной терапии СЦА2.

Ключевые слова: спиноцереbellарная атаксия второго типа; мозжечок; когнитивные нарушения; расстройства настроения; трансгенные мыши; поведенческие тесты.

Как цитировать:

Маринина К.С., Безпрозванный И.Б., Егорова П.А. Когнитивные нарушения и изменения настроения у мышей трансгенной линии SCA2-58Q // Гены и клетки. 2023. Т. 18, № 4. С. 622–624. DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623381>

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа поддержана грантом РФФИ № 22-75-10030.

Рукопись получена: 11.05.2023

Рукопись одобрена: 26.11.2023

Опубликована online: 20.01.2024

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Schmahmann J.D. The cerebellum and cognition // *Neuroscience Letters*. 2019. Vol. 688. P. 62–75. doi: 10.1016/j.neulet.2018.07.005
2. Egorova P.A., Bezprozvanny I.B. Molecular Mechanisms and Therapeutics for Spinocerebellar Ataxia Type 2 // *Neurotherapeutics*. 2019. Vol. 16, N 4. P. 1050–1073. doi: 10.1007/s13311-019-00777-6
3. Egorova P.A., Gavrilova A.V., Bezprozvanny I.B. In vivo analysis of the climbing fiber-Purkinje cell circuit in SCA2-58Q transgenic mouse model // *Cerebellum*. 2018. Vol. 17, N 5. P. 590–600. doi: 10.1007/s12311-018-0951-4
4. Liu J., Tang T.-S., Tu H., et al. Neurobiology of Disease Deranged Calcium Signaling and Neurodegeneration in Spinocerebellar Ataxia Type 2 // *Journal of Neuroscience*. 2009. Vol. 29, N 29. P. 9148–9162. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0660-09.2009

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

* К.С. Маринина; адрес: Российская Федерация, 195251, Санкт-Петербург, ул. Политехническая, д. 29; e-mail: ks.marinina@bk.ru

DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623381>

Cognitive decline and affective alterations in SCA2-58Q mice

K.S. Marinina¹*, I.B. Bezprozvanny^{1,2}, P.A. Egorova¹¹ Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University, Saint Petersburg, Russian Federation;² University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, USA

ABSTRACT

The cerebellum is traditionally recognized as a brain region dedicated to motor control and movement coordination. Yet, the growing body of research has recently highlighted the cerebellar role in cognitive processes, learning, and emotional states. Patients with damage to this particular region of the brain exhibit deficiencies in verbal communication, impaired speech, executive functions, and memory, along with various affective disorders [1]. In the field of neurodegeneration research, the cerebellum is primarily recognized for its role in the onset of spinocerebellar ataxias (SCAs). SCA2 is an autosomal dominant polyglutamine-related neurological disorder resulting from a notable escalation in the number of CAG triplet repeats that encode the amino acid glutamine in the ATXN2 gene. The mutated protein ataxin-2 fails to perform its molecular functions, disrupting calcium homeostasis and cellular activity, ultimately resulting in widespread Purkinje neuron death in the cerebellar cortex [2]. In our research, we used SCA2-58Q transgenic mice that express the mutant human ataxin-2 gene under the action of the Purkinje-specific promoter (PCP2/L7). Each of these tests were aimed at evaluating specific aspects of the mice's behavior. This model enabled to investigate the direct involvement of Purkinje cells in the cognitive and affective symptoms associated with SCA2. Our team conducted three behavioral tests to determine the anxiolytic behavior: the open field test, the novelty suppressed feeding test, and the light-dark place preference test. The novel object recognition and fear conditioning tests were used to assess recognition and contextual memory, respectively. The Morris water maze test was conducted to evaluate spatial learning and memory. The researchers assessed depression and anhedonia levels using the forced swimming, tail suspension, and sucrose preference tests. The study revealed anxiety, spatial memory impairment, and affective decline in 7–8-month-old SCA2 mice. Previous results of the beam walk test [3, 4] indicated a delay in motor skill development in SCA2-58Q mice, which began at 8–10 months of age. This indicates that cognitive decline and affective changes occur before the primary motor impairment in spinocerebellar ataxia type 2. Currently, there is no disease-modifying treatment for SCA2, and patients are typically given supportive therapy and treatment for individual symptoms. In conclusion, our research provides a more comprehensive clinical picture and takes a step towards optimizing the diagnosis and selecting more effective therapy options for SCA2.

Keywords: spinocerebellar ataxia type 2; cerebellum; cognitive disorders; mood alterations; transgenic mice; behavioral tests.

To cite this article:

Marinina KS, Bezprozvanny IB, Egorova PA. Cognitive decline and affective alterations in SCA2-58Q mice. *Genes & Cells*. 2023;18(4):622–624. DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623381>

ADDITIONAL INFORMATION

Funding sources. This work was supported by the RSF, grant No. 22-75-10030.

REFERENCES

1. Schmahmann JD. The cerebellum and cognition. *Neuroscience Letters*. 2019;688:62–75. doi: 10.1016/j.neulet.2018.07.005
2. Egorova PA, Bezprozvanny IB. Molecular Mechanisms and Therapeutics for Spinocerebellar Ataxia Type 2. *Neurotherapeutics*. 2019;16(4):1050–1073. doi: 10.1007/s13311-019-00777-6
3. Egorova PA, Gavrilova AV, Bezprozvanny IB. In vivo analysis of the climbing fiber-Purkinje cell circuit in SCA2-58Q transgenic mouse model. *Cerebellum*. 2018;17(5):590–600. doi: 10.1007/s12311-018-0951-4
4. Liu J, Tang TS, Tu H, et al. Neurobiology of Disease Deranged Calcium Signaling and Neurodegeneration in Spinocerebellar Ataxia Type 2. *Journal of Neuroscience*. 2009;29(29):9148–9162. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0660-09.2009

AUTHORS' CONTACT INFO

* K.S. Marinina; address: 29 Polytechnic street, 195251 Saint Petersburg, Russian Federation; e-mail: ks.marinina@bk.ru

Received: 11.05.2023

Accepted: 26.11.2023

Published online: 20.01.2024