

POPULARNONAUKOWE STRESZCZENIE PROJEKTU

Udar mózgu, to po zawale serca i chorobach nowotworowych najczęstsza przyczyna śmierci. Schorzenie to stanowi również najczęstsza przyczynę długotrwałej niepełnosprawności i kalectwa wśród osób dorosłych. W ogromnej większości przypadków, przyczyną wystąpienia tej choroby jest zatrzymanie dopływu krwi do mózgu, w obrębie jednej lub kilku tętnic zaopatrujących ten narząd w krew. Niestety, właściwie dostępną jest tylko jedna terapia udaru mózgu- podanie tkankowego aktywatora plazminogenu rTPA, czyli substancji umożliwiającej usunięcie skrzepu blokującego przepływ krwi w mózgu. Niestety, tylko niewielka grupa pacjentów kwalifikuje się do tej terapii, gdyż lek można podać najpóźniej 4,5 godziny od zatrzymania przepływu krwi w mózgu. Istnieje zatem ogromna potrzeba poszukiwania nowych metod leczenia udaru mózgu, które pozwoliłyby na wdrożenie skutecznych terapii. Ogromne nadzieje budzi niedawno odkryte zjawisko, polegające na wytworzeniu pewnej tolerancji mózgu na niedokrwienie. Dowiedziono, że ta tolerancja mózgu na zahamowanie przepływu krwi, może zostać wywołana różnymi drogami. Poddanie mózgu działaniu szkodliwego bodźca o niewielkim nasileniu, takiego jak np. krótkotrwałe niedokrwienie, działanie niskiej, bądź wysokiej temperatury lub podanie niewielkiej dawki toksycznej dla mózgu substancji powoduje, że narząd ten nabywa pewną tolerancję na udar niedokrwienny. Jak dotąd odkryto wiele substancji, które mogą indukować wytworzenie takiego zjawiska, są nimi np. niektóre antybiotyki. W ostatnich latach uwagę naukowców poszukujących leków ograniczających skutki udaru niedokrwiennego mózgu, skupiła znana od lat substancja – siarkowodór - H₂S. Okazuje się, że ten drobno cząsteczkowy gaz, kojarzony raczej z procesami psucia się m.in. białkowych produktów spożywczych, jest również ważną substancją transmisji sygnałów w mózgu. Dowiedziono, że w udarze niedokrwiennym tego narządu u zwierząt, poziom H₂S znacząco zmniejsza się. Wykazano również, że temu zjawisku towarzyszy śmierć dużej liczby komórek nerwowych w mózgu. Uzupełnienie ilości H₂S, poprzez podawanie tego gazu zwierzętom przed wywołaniem udaru niedokrwiennego znacząco zmniejszało stopień niedowładu kończyn oraz liczbę martwych komórek w mózgu. Dokładny sposób działania H₂S w niedokrwieniu mózgu nie został do końca poznany. H₂S prawdopodobnie zwiększa przeżywalność komórek, przede wszystkim ze względu na swoje przeciwutleniające właściwości. Związek ten, ponadto hamuje rozpad wewnętrznych elementów komórki, poprzez stabilizowanie budujących je błon biologicznych. Ponadto H₂S hamuje produkcję toksycznych białek przez komórki mózgu, aktywowane w udarze niedokrwiennym. Te zachęcające doniesienia naukowe sugerują potencjalne możliwości wywołania tolerancji mózgu na niedokrwienie przez H₂S oraz działanie terapeutyczne tego związku. Trudno jednak wyobrazić sobie w praktyce lekarskiej stosowanie H₂S w formie bezpośrednich inhalacji. Istnieje natomiast szereg substancji, które podane do organizmu, mogą dostarczać H₂S poprzez uwalnianie cząsteczek tego gazu. Wiele przetestowanych dotychczas substancji o takich własnościach jak siarczki sodu, są niestabilne i ulegają rozkładowi już we krwi po podaniu ich dożylnie, co uniemożliwia ich potencjalne zastosowanie w terapii udaru mózgu. W ostatnim czasie duże zainteresowanie środowisk naukowych wzbudził związek AP39. Zaletą tej substancji, jest jej trwałość we krwi, zdolność przenikania do mózgu i uwalniania w tym miejscu docelowym H₂S. W ramach zaplanowanego projektu badawczego przewidujemy ocenę działania związku AP39, jako substancji potencjalnie leczniczej w udarze niedokrwiennym mózgu. Związek będzie podawany zwierzętom doświadczalnym przed wywołaniem udaru niedokrwiennego, w celu sprawdzenia, czy pod jego wpływem rozwija się tolerancja mózgu na niedokrwienie. Ponadto sprawdzone zostanie, czy podanie AP39 po wywołaniu udaru niedokrwiennego mózgu, ogranicza uszkodzenie tkanki nerwowej. W szczególności planujemy przeprowadzenie analiz mających na celu poznanie mechanizmu działania AP39 w tym schorzeniu. Zbadamy tkankę nerwową zwierząt, u których wywołany zostanie udar niedokrwienny mózgu, pod kątem występowania cech wskazujących na trwałość naczyń krwionośnych, jak również świadczących o przeżywalności bądź śmierci komórek mózgu. Uzyskane wyniki badań pozwolą na lepsze poznanie profilaktycznego oraz terapeutycznego potencjału związku AP39 w udarze niedokrwiennym mózgu, co może w przyszłości przyczynić się do wdrożenia jego zastosowania, jako terapii tego schorzenia.