

Jaskra należy do grupy przewlekłych chorób oczu. W trakcie długotrwałego procesu nerw wzrokowy ulega stopniowemu uszkodzeniu spowodowanemu umieraniem komórek, które go budują. Najczęściej jest to spowodowane podwyższeniem ciśnienia wewnątrz oka. Podstawowym sposobem leczenia jaskry jest zmniejszenie ciśnienia wewnątrzgałkowego. Jednak, obecne podejście do leczenia jaskry nie bierze pod uwagę procesów molekularnych występujących w tkankach oka.

Celem prezentowanego projektu jest zbadanie udziału stresu retikulum endoplazmatycznego (ER) na rozwój jaskry oraz zastosowanie niskocząsteczkowych inhibitorów kinazy PERK w celu jego obniżenia. Autorzy uważają, że szlak odpowiedzi na nieprawidłowo fałdowane białka zależy od kinazy PERK jest ważnym czynnikiem prowadzącym do rozwoju jaskry. Zaobserwowano bowiem zwiększenie stresu ER w tkankach oka, a dokładnie w sieci beleczkowania (TM) w kącie przesączania co może prowadzić do wzrostu ciśnienia wewnątrzgałkowego, natomiast zmniejszenie stresu ER może spowalniać rozwój jaskry poprzez obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego. Ponadto, opisano wysoki poziom stresu ER w tkankach oka pobranych od pacjentów z jaskrą. Odnotowano również znacznie zwiększone poziomy białka CHOP będącego wyznacznikiem stresu ER. Wskazuje to, że stres ER w tkankach oka objętych jaskrą utrzymuje się na stale wysokim poziomie. Chociaż dokładne mechanizmy związane z rozwojem jaskry są słabo poznane, podwyższone ciśnienie w oku, jest głównym czynnikiem ryzyka i pozostaje głównym celem leczenia.

Dlatego też w projekcie podejmiemy się próby wykorzystania niskocząsteczkowych substancji hamujących aktywność kinazy PERK do obniżenia ciśnienia wewnątrz oka. Co więcej poprzez podawanie tych samych inhibitorów w miejscu nerwu wzrokowego może dodatkowo chronić astrocyty i inne komórki budujące przed obumieraniem prowadzącym do utraty wzroku. Chcąc dokładnie ocenić wpływ obniżania stresu ER na rozwój jaskry zbadamy wpływ 5 wybranych w badaniach wstępnych inhibitorów. W pierwszym etapie wykorzystamy komórki dwóch linii komórkowych pochodzące z kąta przesączania (HTM) i tarczy nerwu wzrokowego (HA-r) czyli dwóch najbardziej zaangażowanych w jaskrę regionów oka. Analizie poddamy poziom stresu ER a także zdolność inhibitorów do obniżania apoptozy komórek, której stres ER jest przyczyną. W drugim etapie przystąpimy do badań na zwierzętach. Będziemy w stanie pokazać jak kompletne usunięcie genu PERK wpływa na rozwój jaskry. Jeżeli potwierdzimy, że w przypadku braku aktywności PERK rozwój jaskry będzie spowolniony lub zatrzymany świadczyć to będzie o zasadności wykorzystania testowanych inhibitorów do ewentualnej terapii. Ich potencjał terapeutyczny sprawdzimy poprzez podawanie ich zwierzętom u których wywołwana będzie jaskra. Równolegle będziemy prowadzić prace zmierzające do podniesienia efektywności działania inhibitorów w organizmie poprzez zmianę niektórych grup chemicznych w cząsteczce, a następnie poddamy je testom.

Uważamy, że dzięki realizacji proponowanego projektu w znacznym stopniu poszerzymy wiedzę o przyczynach i przebiegu jaskry pierwotnej otwartego kąta. Dodatkowo rezultaty projektu mogą w dużym stopniu przyczynić się do opracowania nowych terapii w leczeniu jaskry biorących pod uwagę stres ER i sygnalizację szlaku PERK.