

Tytuł projektu. Indukcja spadku odporności mechanicznej kości udowej pod wpływem steroidowych i niesteroidowych leków przeciwzapalnych oraz próba przeciwdziałania demineralizacji kości poprzez zastosowanie modyfikowanych miRNA

Stosowanie leków przeciwzapalnych takich jak aspiryna, ketoprofen, ibuprofen, diklofenak stało się powszechne do zwalczania stanów zapalnych i dolegliwości bólowych. Zwykle większą uwagę zwraca się na negatywne skutki leczenia niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi w obrębie przewodu pokarmowego, a pomija skutki uboczne dla układu kostno-szkieletowego. Stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych hamuje podziały komórek kości, zmniejsza potencjał kości do gojenia złamań i uszkodzeń pooperacyjnych. Steroidowe leki przeciwzapalne takie jak prednizon, prednizolon, metyloprednizolon, betametazon i deksametazon działają na komórki kości cofając mineralizację i powodując objawy zbliżone do osteoporozy. Powszechne stosowanie leków przeciwzapalnych związane jest z poważnymi konsekwencjami i pogorszeniem stanu układu kostnego toteż poszukuje się stale sposobów przeciwdziałania tym skutkom.

W projekcie postawiono za cel zbadanie na zwierzętach nowej strategii rehabilitacji, która mogłaby być skuteczna u pacjentów cierpiących z powodu skutków ubocznych leczenia środkami przeciwzapalnymi, ale także pacjentów z osteoporozą i innymi chorobami zmniejszającymi wytrzymałość mechaniczną kości.

Do badań będą wykorzystywane myszy laboratoryjne, którym będzie podany niesterydowy (diklofenak) lub sterydowy (metyloprednizolon) lek przeciwzapalny w ciągu 4 tygodni. Po tym czasie, zwierzęta zostaną uśpione. Kości udowe myszy będą poddane badaniu wytrzymałościowemu metodą mechanicznej analizy dynamicznej (DMA) i obrazowania metodą mikrotomografii komputerowej (μ -CT) i z wykorzystaniem mikroskopii sił atomowych (AFM). Badane będą także niektóre parametry biochemiczne wskazujące na stan kości. W projekcie planuje się wykorzystać modyfikowane cząsteczki krótkich RNA, które zostaną zaprojektowane tak, trafią do wybranych komórek w tkance kostnej. Krótkie RNA będą wprowadzane do krwiobiegu myszy laboratoryjnych, którym przez 4 tygodnie podawano diklofenak lub metyloprednizolon. Części z tych myszy zostaną stworzone warunki umożliwiające aktywność ruchową, która będzie monitorowana. Po upływie 4 tygodni zmierzona zostanie wytrzymałość kości udowej zwierząt metodą DMA. Badanie ujawni jak zmienia się stopień jej mineralizacji w grupie zwierząt przyjmujących osłonowo krótkie RNA i w grupie bez tych cząsteczek RNA ale mającej dostęp do większej aktywności ruchowej. Porównywany będzie wpływ krótkich RNA i aktywności ruchowej na regenerację kości osłabionej lekami przeciwzapalnymi.

Nowatorskość planowanego podejścia polega na zastosowaniu zmodyfikowanego krótkiego RNA do wywołania podniesienia odporności mechanicznej kości. Ponadto na selekcji nowych krótkich RNA jako czynników przeciwdziałających osteoporozie indukowanej lekami.

Znaczenie wyników dla medycyny dotyczy leczenia degeneracyjnych chorób kośćca i poszerzenia możliwości wspomagania rehabilitacji i skutków terapii lekami przeciwzapalnymi. Projekt przyczyni się do opracowania środka przeciwdziałającego osłabieniu kości pojawiającego się w osteoporozie i jako skutek leczenia chorób nowotworowych. Przetestowana zostanie nowa metoda kierowania miRNA do komórek kości jako sposób selektywnej terapii niektórych chorób układowych, nowotworowych i spowodowanych defektami genetycznymi.