

POPULARNONAUKOWE STRESZCZENIE PROJEKTU

Podstawowym celem prowadzonych badań jest zbadanie mechanizmów neuroprotektynowego działania specyficznych agonistów mGluR2/3 w modelu eksperymentalnym okołoporodowego uszkodzenia mózgu.

Okołoporodowa hipoksja-ischemia (H-I) uważana jest za fundamentalny problem neonatologii. Konsekwencją przebytej H-I jest w różnym stopniu nasilona encefalopatia niedotlenieniowo-niedokrwienna (ENN). Statystyki pokazują, że w krajach wysoko rozwiniętych ENN stwierdza się u 2-4 na 1000 żywo urodzonych, donoszonych noworodków. W ciężkiej postaci, na skutek znacznych zaburzeń w rozwoju bądź śmierci mózgowej, dochodzi do zgonu dziecka. Terapia noworodków z uszkodzeniem mózgu jest do tej pory mało skuteczna i jest potrzeba poszukiwania nowych metod terapeutycznych.

Dotychczasowe obserwacje przebiegu procesów neurodegeneracyjnych i towarzyszących im zmian w morfologii komórek nerwowych wskazują, że patomechanizmy wielu jednostek chorobowych obejmują, jako wspólny wtórny element, nadmierne lub długotrwałe pobudzenie receptorów dla kwasu glutaminowego, zwane ekscytotoksycznością (Salińska i wsp., 2005). Ekscytotoksyczność jest istotną komponentą procesów neurodegeneracyjnych zachodzących po niedokrwieniu/niedotlenieniu mózgu. W czasie intensywnych poszukiwań nowych związków neuroprotektynowych i w nawiązaniu do braku skutecznej farmakoterapii asfiksji okołoporodowej, przedmiotem uwagi badaczy stali się agoniści receptorów metabotropowych dla glutaminianu grupy II (mGluR2/3). Wykazano, że aktywacja receptorów mGluR2/3 hamuje uwalnianie glutaminianu, a także powoduje pobudzenie komórek gleju gwiaździstego do produkcji czynników troficznych, dzięki czemu skutkuje działaniem neuroprotektynowym. W oparciu o te informacje zakładamy, że aktywacja tych receptorów może prowadzić do zahamowania procesów uszkadzających neurony- takich jak apoptoza, oraz stymulować procesy naprawcze po niedokrwieniu mózgu.

Dlatego planujemy zbadać neuroprotektynowe działanie dwóch specyficznych agonistów – LY 379268 (mGluR2) oraz NAAG (mGluR2/3) w zwierzęcym modelu niedotlenienia okołoporodowego.

Nasze badania będą prowadzone na ustalonym, szeroko stosowanym na świecie, modelu hipoksyjno-ischemicznego uszkodzenia mózgu indukowanego u siedmiodniowych szczurów będącego odpowiednikiem asfiksji okołoporodowej u ludzi (Rice'a i wsp. (1981). W modelu tym blokowany jest dopływ krwi do jednej z półkul mózgowych (ischemia), po czym zwierzę poddaje się hipoksji. Powoduje to jednostronne uszkodzenie mózgu (półkuli ipsilateralnej), półkula przeciwna (kontralateralna) będzie półkulą kontrolną.

Aby ocenić neuroprotektynowy wpływ badanych związków przedmiotem naszej uwagi będzie prześledzenie wpływu agonistów LY 379268 oraz NAAG podawanych dootrzewnowo (5mg/kg masy ciała) przed (24 godz. lub 1 godz.) lub po (1 godz. lub 6 godz.) hipoksji-ischemii na stopień uszkodzenia mózgu (ocena morfologiczna, barwienie fioletem krezyłu). Przeprowadzimy też badanie wpływu agonistów mGluR2/3 na poziom czynników neurotroficznych tj. BDNF, GDNF, TGF-beta, i ocenę wpływu badanych agonistów na aktywność enzymów związanych z apoptozą (kaspaza 3 i 9, AIF, cytochrom C, endonukleaza G, Apaf-1, Smac/DIABLO, Omi/HtrA2), a także na poziom HIF1-alfa. W ostatnim etapie zbadamy wpływ agonistów mGluR2/3 na zmiany behawioralne osesków szczurzych po epizodzie hipoksyjno-ischemicznym (test otwartego pola (Open Field). Realizacja proponowanego projektu będzie miała znaczenie poznawcze. Otrzymane wyniki pomogą poznać mechanizm neuroprotektynowego działania agonistów mGluR2/3 w eksperymentalnym uszkodzeniu mózgu we wczesnym okresie postnatalnym. Otrzymanie pozytywnych wyników może przyczynić się do wypracowania nowych schematów terapeutycznych w asfiksji okołoporodowej.