

Cel prowadzonych badań/hipoteza badawcza: Jaskra to najczęstsza neuropatia nerwu wzrokowego, prowadząca do ograniczenia pola widzenia. Prawdopodobieństwo występowania tej choroby rośnie z wiekiem. Najważniejszym czynnikiem wywołującym zmiany w przebiegu jaskry jest podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe. Na chwilę obecną podstawową metodą leczenia jaskry jest obniżanie ciśnienia wewnątrzgałkowego. Nieleczona jaskra prowadzi ostatecznie do nieodwracalnej utraty widzenia. Jednak pomimo obecności na rynku skutecznych leków oraz procedur chirurgicznych prowadzących do spadku ciśnienia wewnątrzgałkowego, często obserwuje się progresję zmian jaskrowych oraz postępującą utratę widzenia u wielu leczonych pacjentów. Mechanizmy zmian patofizjologicznych towarzyszących jaskrze są poznane w niewielkim stopniu, toteż uważamy, że konieczne jest podjęcie badań, które mogą zasadniczo rozszerzyć istniejący stan wiedzy oraz wpłynąć na projektowanie i skuteczność metod terapeutycznych, wspomagających dotychczasowe postępowanie lecznicze. Proponujemy badania mające na celu stymulowanie procesów prowadzących do neuroprotekcji nerwu wzrokowego i do podtrzymania prawidłowej aktywności komórek siatkówki oraz komórek nerwowych kory wzrokowej.

Zamierzamy sprawdzić efektywność oraz efekty uboczne działania czynnika troficznego jakim jest BDNF (czynnik troficzny pochodzenia mózgowego) na poziomie siatkówki oraz na wyższych piętrach układu wzrokowego oraz sprawdzić skuteczność terapii genowej prowadzącej do wzrostu ekspresji BDNF w siatkówce. Perspektywy zastosowania terapii genowej z użyciem BDNF w leczeniu jaskry są obiecujące. Liczne badania prowadzone na zwierzętach dowiodły, że BDNF wykazuje działanie neuroprotektoryjne na komórki siatkówki. Podczas realizacji tego projektu zamierzamy poznać mechanizmy patofizjologicznych zmian jaskrowych w pierwszorzędowej korze wzrokowej oraz zdobyć wiedzę na temat wpływu podwyższonego poziomu BDNF na morfologię siatkówkowych komórek zwojowych, czyli tych komórek, które przekazują informację wzrokową do mózgu, rozwój ich drzew dendrytycznych oraz funkcjonowanie komórek nerwowych na wyższych piętrach układu wzrokowego.

Metoda badawcza/metodyka: W celu podwyższenia poziomu BDNF w siatkówce zastosujemy rekombinowany wektor adenowirusowy (AAV) będący nośnikiem dla BDNF (AAV-BDNF) wprowadzając go do komory ciała szklonego oka szczura. Dzięki temu zbadamy pozytywne jak i negatywne skutki zwiększonego poziomu BDNF w strukturach układu wzrokowego, w szczególności wpływ tej neurotrofiny na przeżywalność komórek zwojowych siatkówki i aktywność neuronalną na poziomie kory wzrokowej i struktur podkorowych. Dotychczasowe doświadczenia z terapią genową w leczeniu jaskry wydają się być obiecujące, jednak istnieją badania pokazujące, że niektóre serotypy AAV mogą powodować również reakcje niepożądane takie jak gliozę komórek astrocytarnych, dysfunkcja sieci GABAergicznej oraz rozrost drzew dendrytycznych. Nadmierny rozrost drzew dendrytycznych może prowadzić do spadku rozdzielczości przestrzennej i pogorszenia ostrości wzroku. Nasze badania przeprowadzimy na zwierzęcym modelu jaskry opracowanym przez badaczy ze Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, który wykorzystamy do badań zmian patofizjologicznych i wpływu BDNF w siatkówce i na wyższych piętrach układu wzrokowego za pomocą barwień komórek zwojowych siatkówki oraz techniki obrazowania optycznego i badań elektrofizjologicznych rejestrując wzrokowe potencjały wywołane.

Wpływ spodziewanych rezultatów na rozwój nauki, cywilizacji, społeczeństwa: Spodziewamy się, że rezultaty naszych badań będą ważnym krokiem w rozwoju bezpiecznej terapii genowej w leczeniu jaskry, jak również innych neurodegeneracyjnych chorób siatkówki. Proponowany przez nas projekt powinien dać odpowiedź na pytanie czy wewnątrzgałkowe podanie rekombinowanego wektora adenowirusowego będącego nośnikiem dla BDNF jest skuteczną metodą prowadzącą do wzrostu poziomu BDNF w siatkówce, a także, czy jest to bezpieczny sposób neuroprotekcji komórek zwojowych siatkówki u osób z jaskrą chroniący ostatecznie przed utratą widzenia. Nasze badania mogą również pomóc w wyjaśnieniu mechanizmów patofizjologicznych zmian w przebiegu jaskry na wyższych piętrach układu wzrokowego. Zrozumienie tych mechanizmów jest kluczowe w opracowaniu skutecznej ochrony przed nieodwracalną utratą widzenia u pacjentów z jaskrą.