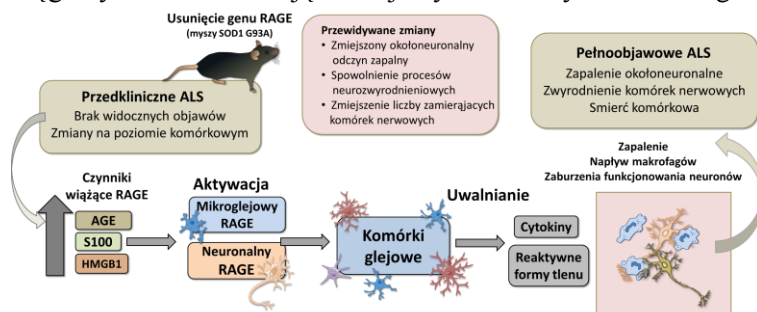


Rola RAGE, receptora końcowych produktów zaawansowanej glikacji, w postępującym zwyrodnieniu neuronów ruchowych rdzenia kręgowego w dziedzicznej postaci Stwardnienia Zanikowego Boczne w mysim modelu tej choroby

RAGE (receptor końcowych produktów zaawansowanej glikacji) to wszechstronne białko receptorowe obecne przede wszystkim na powierzchni komórek układu odpornościowego, nerwowego oraz komórek nabłonka. RAGE został odkryty na początku lat 90tych jako białko receptorowe wiążące produkty zaawansowanej glikacji. Produkty zaawansowanej glikacji (Advanced Glycation End Products, AGE) to związki powstające fizjologiczne w starzejących się komórkach. Pozaustrojowo związki te można znaleźć w żywności poddanej obróbce termicznej (smażenie, pieczenie, grillowanie). Nasilone wytwarzanie tych związków obserwuje się również w wielu procesach chorobowych takich jak - cukrzyca, miażdżyca, niewydolność nerek oraz przy wielu chorobach neurozwyrodnieniowych m.in: choroba Alzheimera, Parkinsona czy Stwardnienie Zanikowe Boczne (Amyotrophic Lateral Sclerosis, ALS). Produkty zaawansowanej glikacji modyfikują strukturę chemiczną wielu kluczowych dla prawidłowego funkcjonowania białek komórkowych upośledzając ich funkcję i, w skrajnych przypadkach, doprowadzając do śmierci komórkowej. Badania wykazały, iż w tkance nerwowej wiązanie między RAGE a AGE nasila odczyn zapalny w zaatakowanej chorobą tkance, spowalniając procesy regeneracyjne oraz pogłębiając zapalenie powodując upośledzenie funkcjonowania komórek nerwowych.

W naszym projekcie planujemy określić rolę RAGE w mało poznanym Stwardnieniu Zanikowym Boczne - szybko postępującej, nieuleczalnej chorobie komórek ruchowych rdzenia kręgowego. Towarzyszące chorobie upośledzenie nerwów obwodowych prowadzi do osłabienia, powolnego zaniku i paraliżu mięśni szkieletowych i kończy się śmiercią od trzech do pięciu lat od rozpoznania choroby. Corocznie w Europie odnotowuje się 15 tys. nowych przypadków tego schorzenia. Do tej pory, mimo intensywnych wysiłków badawczych nie udało się ustalić spójnego obrazu przyczyn tej choroby. Obecnie uważa się, iż zmiany neurodegeneracyjne zachodzące w rdzeniu kręgowym przy ALS powstają na skutek kilku nakładających się na siebie procesów takich jak: stres komórkowych, defekty mitochondrialne, procesy neurozapalne, zaburzenia transportu aksonalnego oraz powstawanie złogów zmutowanych białek (agregaty białkowe). Jednym z proponowanych czynników, uważanym za możliwe ogniwo łączące poszczególne procesy zachodzące w ALS jest białko RAGE.

W niniejszym projekcie, opierając się na wynikach naszych wcześniejszych badań oraz dostępnej wiedzy, postulujemy, iż zachodzące w zaatakowanych komórkach nerwowych patologiczne procesy komórkowe pobudzają wytwarzanie czynników aktywujących RAGE. Aktywowany RAGE pobudza komórki glejowe do wytwarzania czynników zapalnych, wywołując okołoneuronalny odczyn zapalny oraz przyczyniając się do pogłębienia zmian zwyrodnieniowych i przedwczesnej śmierci komórek ruchowych rdzenia kręgowego. Zakładamy, iż usunięcie genu RAGE zmniejszy ilość patologicznych procesów zachodzących w neuronach ruchowych, spowalniając przebieg zmian patologicznych w rdzeniu kręgowym i redukując objawy choroby u transgenicznych myszy z ALS (Ryc. 1).



Celem naszego projektu jest odkrycie ogólnych mechanizmów regulujących procesy zapalne wywołane działaniem RAGE, które obserwowane są w ALS. Wierzymy, że wyniki naszych badań znajdą zastosowanie w badaniach klinicznych, zastępując inżynieryjne usuwanie genu RAGE zastosowaniem terapii farmakologicznej z użyciem środków przeciwzapalnych, przyczyniając się do złagodzenia objawów choroby oraz poprawy jakości życia pacjentów z ALS.