

Głównym celem projektu jest zbadanie właściwości migracyjnych i zdolności do mielinizacji progenitorów glejowych (GRPs) z nadekspresją neureguliny-1.

Demielinizacja jest procesem patologicznym występującym w przebiegu wielu chorób takich jak stwardnienie rozsiane (SM) czy leukodystrofie. Choroby o podłożu demielinizacyjnym są jedną z najczęstszych przyczyn śmierci związanej z patologiami układu nerwowego. Zjawisko demielinizacji polega na zniszczeniu osłony mielinowej, odpowiedzialnej za przewodzenie impulsu nerwowego wzdłuż aksonu. Konsekwencją uszkodzenia mieliny jest postępująca degeneracja neuronów. Za wytwarzanie mieliny odpowiedzialne są komórki zwane oligodendrocytami, wchodzącymi w skład komórek gleju. Komórki te mają za zadanie wytwarzanie mieliny o określonym składzie i grubości, a także za zapewnienie składników odżywczych neuronom. Neurony i komórki gleju ściśle ze sobą współdziałają, a zaburzenie interakcji między nimi doprowadzić może do uszkodzenia osłonki mielinowej i w konsekwencji do degeneracji komórek nerwowych. W ostatnich latach badania chorób demielinizacyjnych ukierunkowane są na terapię z udziałem komórek macierzystych. Stosuje się różne typy komórek, takich jak mezenchymalne czy neuralne komórki macierzyste, jednakże ich działanie w dużej mierze dotyczy wydzielania czynników stymulujących endogenne procesy naprawcze. Ostatnie doniesienia literaturowe sugerują istotny wpływ komórek glejowych na procesy degeneracji neuronów. Dlatego wartą uwagi koncepcją jest wymiana dysfunkcyjnego gleju na funkcjonalne, zdolne do utworzenia odpowiednich relacji z neuronami oligodendrocyty i astrocyty. Komórki te można pozyskać z progenitorów glejowych (GRPs) pochodzących z różnych źródeł: embrionalnych, płodowych oraz z tkanek dorosłych osobników. Na potrzeby naszych badań proponujemy izolację GRPs z płodów myszy; metodę opracowaną w naszym zespole. Badania wstępne prowadzone przez naszą grupę udokumentowały potencjał mielinizacyjny progenitorów glejowych izolowanych z płodów psa. Komórki te przedłużały życie przeszczepionym myszom shiverer – pozbawionym głównego białka mieliny. Badania innych autorów pracujących na tym samym modelu wykazały, że alogeniczne GRPs izolowane z płodów myszy, nie przemieszczały się na znaczne odległości i nie przedłużały życia myszom. Dlatego, w szerszym kontekście tych badań istotnym aspektem wydaje się być wzmocnienie właściwości migracyjnych, mielinizacyjnych oraz przeżywalności progenitorów glejowych. Efekt ten chcielibyśmy osiągnąć poprzez zwiększenie ekspresji neureguliny-1 (NRG-1) w GRPs. Neuregulina-1 jest mitogenem działającym stymulująco na migrację i dojrzewanie progenitorów gleju w okresie rozwojowym. Białko to ma także pozytywny wpływ na procesy mielinizacji oraz przeżywanie oligodendrocytów i komórek Schwana. Długotrwałe zwiększenie ekspresji neureguliny-1 w GRPs planujemy osiągnąć przez zastosowanie wektorów lentiwirusowych stymulujących komórkę do produkcji NRG-1. Zmodyfikowane GRPs (nrg-GRPs) zostaną scharakteryzowane pod kątem obecności białek typowych dla progenitorów gleju. GRPs wytwarzające NRG-1 będą także badane w kierunku zdolności do migracji i mielinizacji zarówno *in vitro* jak i *in vivo*. Badania *in vitro* będą obejmowały hodowle GRPs i śledzenie ich migracji a także współ-hodowlę GRPs z neuronami. W badaniach *in vivo* komórki nrg-GRPs i komórki niemodyfikowane (m-GRPs) przeszczepione będą domózgowo u myszy shiverer – myszy pozbawionych mieliny. Następnie porównane zostaną właściwości migracyjne i mielinizacyjne przeszczepionych komórek z udziałem obrazowania w rezonansie magnetycznym, mikroskopii elektronowej i konfokalnej. W projekcie ocenimy także czy modyfikowane komórki są w stanie przedłużyć życie myszom po przeszczepie.

W wyniku procesów demielinizacyjnych układ nerwowy nie jest w stanie poprawnie funkcjonować i skutkuje wystąpieniem chorób neurodegeneracyjnych. Stąd wydaje się, iż interesującym zagadnieniem jest wyjaśnienie mechanizmów odpowiedzialnych za procesy mielinizacji lub remielinizacji. W naszym zespole udokumentowaliśmy zdolności mielinizacyjne progenitorów gleju, niemniej ważnym pytaniem pozostaje, czy jesteśmy w stanie zwiększyć potencjał GRPs do odbudowy zniszczonej mieliny i tym samym poprawić właściwości funkcjonalnych komórek po ich przeszczepie.