

Przedmiotem badań w projekcie jest biologia wyspecjalizowanych komórek glejowych, zwanych oligodendrocytami. Oligodendrocyty zasiedlają ośrodkowy układ nerwowy, gdzie ich podstawową funkcją jest wytwarzanie osłonek mielinowych wokół długich wypustek neuronów. Powstałe włókna nerwowe tworzą tzw. istotę białą. Osłonki mielinowe umożliwiają prawidłowe i wydajne funkcjonowanie neuronów, ponieważ działają jak izolator elektryczny umożliwiający szybkie przewodzenie impulsów nerwowych, ale także stanowią dla nich ochronę mechaniczną i dostarczają niezbędnych składników odżywczych. Nieprawidłowe wytwarzanie lub utrzymanie struktury mieliny jest przyczyną wielu chorób neurodegeneracyjnych. Zaburzeniem, które dotyka istotę białą jeszcze na etapie jej rozwoju, jest niedotlenienie-niedokrwienie okołoporodowe. Może być ono wywołane ograniczeniem dopływu krwi do mózgu, towarzyszącym przedwczesnym lub skomplikowanym porodom. Zmniejszenie dostępu do tlenu oraz składników odżywczych przyczynia się do śmierci komórek neuralnych, ale też innych zmian, prowadzących do nieprawidłowego dojrzewania i funkcjonowania komórek oligodendrocytarnych. Skutkiem postępujących zmian jest rozwój encefalopatii niedotlenieniowo-niedokrwiennej, czyli przede wszystkim - zmniejszenie objętości istoty białej oraz zaburzenia struktury mieliny.

Celem pracy jest ocena wpływu czynników sygnalizacyjnych indukowanych w komórce obniżeniem poziomu dostępnego tlenu, na dojrzewanie oligodendrocytów. Dotychczasowe badania przeprowadzone na zwierzęcych oraz komórkowych modelach niedotlenienia-niedokrwienia okołoporodowego ujawniły zahamowanie dojrzewania oligodendrocytów lub istotne nieprawidłowości w jego przebiegu wskutek uszkodzenia, natomiast mechanizm odpowiedzialny z te zmiany nie został dotąd zidentyfikowany. Zakładamy, że czasowe zmniejszenie dostępu do tlenu w tkance nerwowej aktywuje szlak sygnalizacyjny, którego głównym efektozem jest tzw. czynnik indukowany hipoksją 1 (HIF-1). Aktywacja tego szlaku w komórkach będących progenitorami oligodendrocytów może wpływać na ich dojrzewanie. Chcemy zweryfikować tę hipotezę przeprowadzając doświadczenie, w którym komórki progenitorowe oligodendrocytów *in vitro* poddamy czasowemu ograniczeniu dostępu do tlenu i glukozy w pożywce hodowlanej. Dodatkowo, stosując odpowiednie czynniki chemiczne, wywołamy zahamowanie lub wzmożoną aktywację szlaku HIF-1. Z zastosowaniem wybranych technik biologii molekularnej analizowane będą wywołane w ten sposób zmiany na różnych etapach dojrzewania komórek, tj. w komórkach progenitorowych, niedojrzałych oligodendrocytach oraz oligodendrocytach zdolnych do wytwarzania mieliny.

Naszym zamiarem jest weryfikacja założenia o udziale szlaku HIF-1 w zaburzonym dojrzewaniu oligodendrocytów, towarzyszącym skutkom niedotlenienia-niedokrwienia okołoporodowego. Jediną dostępną metodą stosowaną obecnie w leczeniu dzieci dotkniętych tym zaburzeniem jest hipotermia, która, co prawda zmniejsza śmiertelność noworodków, ale nie ma istotnego wpływu na redukcję uszkodzenia istoty białej. Uzyskane wyniki mogą być pomocne przy poszukiwaniu nowych strategii terapeutycznych, skierowanych właśnie na oligodendrocyty i istotę białą, uszkodzone w wyniku okołoporodowego niedotlenienia-niedokrwienia.