

Streszczenie popularno-naukowe

Udar to zespół objawów klinicznych spowodowany wylewem bądź zatrzymaniem dopływu krwi do mózgu, w wyniku którego następuje obumarcie znacznej liczby neuronów. W 2017 roku, udar stanowił drugą po chorobach serca przyczynę zgonów na świecie, dotykając około 6.2 miliona osób. Stan niedokrwienny może mieć różny obraz kliniczny, a jego rozległość i umiejscowienie zwykle determinuje stopień upośledzenia funkcji mózgu. U około 75% osób po przebytym udarze występuje ograniczenie zdolności ruchowych, umysłowych bądź zaburzenia emocjonalne. Z kolei u 30-50% pacjentów bardzo często rozwija się lekooporna depresja charakteryzująca się zaburzeniami snu, obniżeniem samooceny oraz wycofaniem społecznym. Projekt ten skupia się na neuropatii nerwu wzrokowego o podłożu niedokrwiennym, który jest mało poznanym rodzajem udaru istoty białej, skutkującym całkowitą utratą zdolności widzenia w wyniku nieodwracalnego uszkodzenia komórek siatkówki oka. Pomimo, że stan ten prowadzi zwykle do częściowej lub nawet całkowitej niepełnosprawności, molekularne podłoże mechanizmów odpowiedzialnych za dysfunkcje i śmierć neuronów nerwu wzrokowego pozostają nieznane. Do chwili obecnej nie istnieją w pełni skuteczne sposoby leczenia pozwalające na przywrócenie wzroku bądź przynajmniej zahamowanie jego utraty. Pomimo intensywnych badań, wciąż nie wiadomo co jest powodem ich śmierci w przypadku nawet krótkotrwałego epizodu niedokrwiennego oraz czemu tracą one zdolność do samoodnowy, nawet jeśli w pełni zostaje przywrócony przepływ krwi w mózgu. W kwestii tej badacze zgadzają się, że najbardziej prawdopodobną przyczyną tego zjawiska jest pozbawienie komórek nerwowych czynników troficznych dostarczanych poprzez krwioobieg lub utrata wrażliwości na stymulację przez te czynniki. Sprawia to, że w odpowiedzi na zmniejszony przepływ krwi neurony inicjują tzw. programowaną śmierć komórki. Jednym z najważniejszych białek pozwalających na przeżycie neuronów jest jądrowy czynnik aktywowanych limfocytów T – NFAT – (*ang. nuclear factor of activated T-cells*), który razem z jego aktywatorem i kilkoma inhibitorami wiązany jest w przestrzeni okołojądrowej przez wyspecjalizowane centrum sygnałowe zwane mAKAP α (*ang. A-kinase anchoring protein α*). Przypuszcza się, że takie węzły istnieją w każdej komórce nerwowej, w której odpowiadają one za integrację sygnałów i mogą regulować aktywność NFAT, a tym samym decydować o przeżyciu neuronów i utrzymaniu ich funkcjonalności po udarze. Proponowane przez nas badania zakładają weryfikację powyższej hipotezy w trzech wzajemnie uzupełniających się krokach. W pierwszym zadaniu badawczym planujemy poznać sposób, w jaki NFAT jest regulowany przez wielocząsteczkowe kompleksy sygnalizacyjne w hodowlach neuronów pierwotnych. Uzyskane dane pozwolą na poznanie mechanizmu lokalnej aktywacji NFAT przez sygnały zewnątrzkomórkowe i jej sprzężenie z kontrolą ekspresji genów, które chronią neurony przed śmiercią. W oparciu o te wyniki zamierzamy sprawdzić czy hamowanie aktywności NFAT jest wystarczające do zwiększenia potencjału regeneracyjnego komórek zwojowych siatkówki oka w modelu zwierzęcym. W tym celu wykorzystamy transgeniczne myszy pozbawione genu *Nfatc3* lub *Nfatc4* i zbadamy czy ingerencja w sygnały regulujące aktywność NFAT może łagodzić objawy udaru niedokrwiennego istoty białej. Na podstawie uzyskanych danych planujemy zastosować opartą na adenowirusach terapię genową, która pozwoli na ograniczenie uszkodzenia nerwu wzrokowego oraz zwieszenie przeżywalności neuronów. Używając tych nowych wirusów w terapii genowej zamierzamy odkryć, w jaki sposób zwiększyć wrażliwość neuronów na czynniki troficzne i wyzwolić ich potencjał regeneracyjny. Wyniki naszych badań to istotny krok w kierunku zrozumienia przyczyn chorób siatkówki oka oraz udaru istoty białej mózgu, co może skutkować opracowaniem nowych strategii terapeutycznych. W szerszym kontekście, nasze prace pomogą poznać molekularne mechanizmy leżące u podstaw neuropatologii udaru oraz ujawnić przedkliniczny potencjał modulatorów sygnalizacji NFAT w rozwoju nowych metod leczenia tego schorzenia.