

Opis badań

Cztery główne typy komórek występujące w mózgu to (a) neurony, które przenoszą informacje w postaci impulsów elektrycznych, (b) oligodendrocyty, które izolują wypustki neuronów zwane aksonami tłuszczową osłonką mielina, która umożliwia nieprzerwaną transdukcję sygnałów elektrycznych, (c) mikroglej, który zapewnia ochronę immunologiczną przeciwko potencjalnym infekcjom mózgu, oraz (d) astrocyty, które dostarczają składniki odżywcze neuronom, zapewniają ich poprawne funkcjonowanie, są zaangażowane w obronę immunologiczną oraz utrzymanie zdrowego mikrośrodowiska w mózgu. Te komórki, i tak naprawdę wszystkie komórki, mają cały szereg białek na powierzchni błony komórkowej zwanych receptorami, które są aktywowane poprzez specjalne cząsteczki. EBI2 jest jednym z takich receptorów, który ma ważne funkcje w biologii komórek immunologicznych, w których reguluje produkcję przeciwciał do walki z infekcjami. Każdy receptor posiada swój ligand, cząsteczkę, która go aktywuje kiedy jest z nim związana. Receptory i ich ligandy są jak zamki i klucze, tylko wybrane klucze pasują do wybranego zamka. Ligandem (kluczem) receptora EBI2 jest oksysterol $7\alpha,25\text{HC}$.

Naczynia krwionośne w mózgu mają inną budowę od pozostałych naczyń krwionośnych. Różnią się głównie tym, że w mózgu naczynia krwionośne są bardziej nieprzepuszczalne i tylko niektóre cząsteczki i komórki z krwi mogą przedostać się do mózgu poprzez tak zwaną barierę krew-mózg, która chroni mózg przed szkodliwymi substancjami, komórkami oraz mikroorganizmami. Bariera ta jest uszkodzona u ludzi ze stwardnieniem rozsianym i w konsekwencji komórki układu odpornościowego, które w normalnych warunkach nie mają dostępu do mózgu, przedostają się do środka i uszkadzają osłonkę mielinową stworzoną przez oligodendrocyty. Istniejące terapie stwardnienia rozsianego zapobiegają wejściu szkodliwych komórek z naczyń krwionośnych do mózgu poprzez barierę krew-mózg.

Cele projektu

Ten projekt ma na celu zbadanie czy receptor EBI2 (zamek) i oksysterol $7\alpha,25\text{HC}$ (klucz) są wytwarzane przez komórki budujące naczynia krwionośne w mózgu. Zbadamy czy receptor bądź jego ligand są zaangażowane w przechodzenie komórek immunologicznych z krwi do mózgu poprzez barierę krew-mózg. Przeprowadzimy badania, w których sprawdzimy czy są różnice w ilości receptora oraz oksysterolu w naczyniach krwionośnych osób chorych na stwardnienie rozsiane oraz czy płyny ustrojowe pobrane od osób ze stwardnieniem rozsianym wpływają na poziom białek w mysiej tkance mózgowej. Zbadamy również chorobotwórcze interakcje między białkami w płynach ustrojowych pobranych od osób chorych na stwardnienie rozsiane i porównamy je z płynami pobranymi od osób zdrowych.

Uzasadnienie wyboru tematu badań

Nasze dotychczasowe badania pokazały, że receptor EBI2 występuje na powierzchni błony komórkowej komórek mózgowych, które również tworzą naczynia krwionośne w mózgu, czyli astrocytów. Odkryliśmy również, że receptor EBI2 pełni ważną funkcję w obronie immunologicznej mózgu, przemieszczaniu się komórek, budowy mieliny i wielu innych. Co ważniejsze, badania zrobione przez nas i inne grupy badawcze sugerują, że receptor EBI2 oraz oksysterole są zaangażowane w procesy chorobowe stwardnienia rozsianego. Dla przykładu, w badaniach odkryto, że receptora EBI2 jest więcej w miejscach mózgu u osób ze stwardnieniem rozsianym, gdzie doszło do utraty mieliny. Inne badania pokazały, że więcej receptora występuje w limfocytach, które niszczą mielinę w stwardnieniu rozsianym u pacjentów przyjmujących jeden rodzaj terapii o nazwie natalizumab. Proponowane badania pozwolą nam dokładniej zbadać funkcjonowanie receptora EBI2 oraz oksysteroli w procesach chorobowych stwardnienia rozsianego.

Spodziewane wyniki badań

Spodziewamy się, że receptor EBI2 (zamek) występuje i oksysterole (klucz) są wytwarzane przez komórki tworzące naczynia krwionośne w mózgu. Stawiamy hipotezę, że receptor EBI2 oraz oksysterole są zaangażowane w przechodzenie komórek układu odpornościowego poprzez barierę krew-mózg do mózgu oraz, że zablokowanie receptora bądź obniżenie ilości oksysteroli w naczyniach krwionośnych zmniejszy ilość komórek układu odpornościowego dostających się do mózgu. Płyny ustrojowe pobrane od pacjentów ze stwardnieniem rozsianym zmienią białka obecne w mysiej tkance mózgowej. Oczekujemy również, że odkryjemy nowe interakcje między białkami w płynach ustrojowych pobranych od pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.

Znaczenie wyników badań

Potencjalne odkrycia z obecnego projektu są bardzo ważne ponieważ dostarczą nowych danych odnośnie roli receptora EBI2 w mózgu, w stwardnieniu rozsianym oraz potencjalnie przyczynią się do odkrycia nowych procesów chorobowych, markerów diagnostycznych oraz potencjalnie nowych terapii stwardnienia rozsianego.