

Udział astrocytów w mechanizmie neuroprotekcji wywołanym przez nasilenie transmisji noradrenergicznej w mysim modelu progresywnego parkinsonizmu.

Choroba Parkinsona (PD) jest drugą co do częstości występowania chorobą neurodegeneracyjną, charakteryzującą się postępującą, nieuniknioną utratą **neuronów dopaminowych**, bezpośrednio odpowiedzialnych za obserwowane objawy kliniczne. Obecnie dostępne farmakoterapie PD opierają się wyłącznie na objawowym leczeniu choroby i nie są w stanie przywrócić funkcji neuronów ani zapobiec ich utracie. Niekorzystnym czynnikiem, znacznie obniżającym możliwości terapeutyczne jest fakt, iż utrata nerwów rozpoczyna się na długo przed pojawieniem się pierwszych objawów klinicznych, a późna diagnoza pozostawia bardzo niewiele możliwości leczenia, ponieważ większość neuronów już niestety uległa degeneracji. Chociaż zasadniczą cechą PD jest zwyrodnienie obszarów mózgu zwanych istotą czarną i polem brzuszным nakrywki (SN/VTA), ostatnio zaczęto dostrzegać, że neurodegeneracja w PD zachodzi w kolejnych etapach, a uszkodzenie w innych obszarach mózgu może poprzedzać w przebiegu klinicznym degenerację rejonu SN/VTA włączając np. **układ przekaźnictwa noradrenergicznego**, który może odpowiadać tzw. prodromalną fazę PD.

Istnieje wiele dowodów dotyczących integralności układu noradrenergicznego i dopaminowego w farmakologicznych i transgenicznym modelach PD u myszy. Dane te są zgodne z hipotezą, że **neurodegenerację noradrenergiczną można uznać za wczesną, przedobjawową fazę PD**. Wzmocnienie przekaźnictwa noradrenergicznego zaczęło być postrzegane jako potencjalna metoda neuroprotekcji (ochronnej dla neuronów) strategii kompensacji – przynajmniej do pewnego stopnia – utraty komórek dopaminowych. Efekt ten został ostatnio **potwierdzony w naszych badaniach z udziałem reboksetyny** (lek przeciwdepresyjny działający wysoce selektywnie poprzez układ noradrenergiczny). Mianowicie, w mysim modelu progresywnej choroby Parkinsona, zwierzęta traktowane reboksetyną ujawniły spowolnienie degeneracji neuronów SN w porównaniu z osobnikami traktowanymi solą fizjologiczną.

Powszechnie wiadomo, że nasz mózg składa się nie tylko z neuronów, ale także z **gleju**, które to komórki – wśród wielu pełnionych funkcji – są ważnym markerem procesów zapalnych. Pojawiają się coraz to nowe dowody, że procesy zapalne i aktywność gleju (m.in. zmiany w morfologii i funkcji **astrocytów**) związane ze zmniejszonym poziomem noradrenaliny w mózgu są wyraźnie obserwowane na wczesnych etapach neurodegeneracji. Dlatego celem projektu jest **weryfikacja zaproponowanych strategii zapobiegania neurodegeneracji poprzez aktywację astrocytów** w wyniku zastosowania leków, które podwyższają lub normalizują poziom noradrenaliny oraz agonistów działających poprzez różne receptory adrenergiczne.

Projekt został podzielony na dwie części: ewaluację *in vitro* leków działających przez układ noradrenergiczny i walidację *in vivo* hipotezy udziału astrocytów w mechanizmie noradrenergicznej neuroprotekcji. W ramach pierwszej części, wykorzystując reaktywny model astrocytów *in vitro*, zamierzamy sprawdzić, czy wybrane **związki noradrenergiczne** będą miały bezpośredni **wpływ na zmniejszenie reaktywności astrocytów i utrzymanie ich funkcji fizjologicznej**. W drugiej części projektu, aby zbadać **rolę astrocytów w przypuszczalnym mechanizmie działania neuroprotekcijnego obserwowanym po podaniu reboksetyny**, hipoteza zostanie zweryfikowana na naszym genetycznym modelu wiernie odzwierciedlającym progresję PD, w którym zwierzęta będą dodatkowo pozbawione astrocytów w regionie SN/VTA. Zostanie to osiągnięte poprzez zastosowanie **techniki edycji genów CRISPR/Cas9**, potężnej i stosunkowo prostej metodologii w inżynierii genetycznej, uznanej w 2015 roku za największy naukowy przełom w naukach przyrodniczych. Konstrukt CRISPR/Cas9 „usuwający” astrocyty z SN/VTA będzie dostarczany przez wstrzyknięcie do mózgu ultracienką igłą z użyciem zestawu do mikrooperacji chirurgicznych.

Zgłębienie zaproponowanego tematu dostarczy nowej wiedzy na temat procesu rozwoju PD i wpływu astrocytów na zwyrodnienie neuronów. Jak wspomniano wcześniej, sugeruje się, że jednym z markerów fazy prodromalnej PD jest obniżony poziom noradrenaliny w mózgu. Dlatego warto przeanalizować ten mechanizm w kontekście potencjalnych terapii neuroprotekcyjnych, które mogłyby być ukierunkowane na układ noradrenergiczny i opóźniać, a nawet zapobiegać objawom PD. Co więcej, jeśli hipoteza się sprawdzi, dostępne są już istniejące leki ukierunkowane na układ noradrenergiczny (np. leki przeciwdepresyjne), które można skutecznie wykorzystać w tym celu.