

Stwardnienie rozsiane (multiple sclerosis, SM) to przewlekła choroba w przebiegu której, w następstwie procesu zapalnego, dochodzi do demielinizacji aksonów i obumierania komórek nerwowych. SM ma najczęściej przebieg wielofazowy, z okresami zaostrzeń i remisji. Wyróżnia się cztery postaci kliniczne ustalane na podstawie przebiegu schorzenia. Obecnie utrudnione jest rozpoznanie postaci klinicznej SM na początku choroby, choć ma to duży wpływ na diagnozę i rokowanie. Stwardnienie rozsiane jest jedną z najczęstszych przyczyn niepełnosprawności w młodym wieku. Szacunkowo na świecie choruje około 2,5 mln osób, z czego 40 tys. w Polsce. Etiologia tej choroby nie jest wyjaśniona.

Celem tego projektu jest ustanowienie korelacji genotyp-fenotyp w dziedzinie reakcji na oksydacyjne uszkodzenia DNA oraz wytypowanie na tej podstawie wyznaczników stwardnienia rozsianego. Ustalenie takiej korelacji pozwoli na rozpoznanie postaci klinicznej SM już na wczesnym etapie choroby, co umożliwi uzyskanie lepszych efektów leczenia. Elementem patogenezы SM łączącym proces zapalny z demielinizacją jest uszkodzenie DNA komórek wywołane stresem oksydacyjnym. Wolne rodniki tlenowe uwalniane przez makrofagi i komórki mikrogleju w trakcie odpowiedzi zapalnej uszkadzają DNA oligodendrocytów oraz neurocytów. Sugeruje się, że pacjenci z SM z obniżoną zdolnością mechanizmów do naprawy uszkodzeń oksydacyjnych DNA wykazują gorszy przebieg choroby. Projekt zakłada badanie mechanizmów naprawy DNA u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Jeden z potencjalnych celów terapeutycznych to zmniejszenie stresu oksydacyjnego, mający spowolnić lub zahamować procesy neurodegeneracyjne, a w konsekwencji postęp choroby.

Pierwszym etapem projektu będzie ocena poziomu podstawowych uszkodzeń DNA, uszkodzeń indukowanych nadtlaniem wodoru oraz oksydacyjnych uszkodzeń endogennych w limfocytach pacjentów z rozpoznaniem SM oraz grupy kontrolnej wraz z kinetyką ich naprawy. Następnie zostaną zbadane poziomy ekspresji i polimorfizmy genów kodujących białka odpowiedzialne za naprawę DNA. Istotne w kontekście leczenia wydaje się uchwycenie związku pomiędzy działaniem systemu naprawy przez wycinanie zasad azotowych (BER), a przebiegiem SM, co może pomóc we wczesnym prognozowaniu postaci klinicznej. Wszystkie otrzymane wyniki zostaną skorelowane z postacią kliniczną SM, wiekiem wystąpienia choroby, stopniem nasilenia objawów i czasem ich ustępowania.

Dzięki realizacji proponowanego projektu w znacznym stopniu zostanie poszerzona wiedza o przyczynach i przebiegu stwardnienia rozsianego. Rezultaty pracy, pozwalające na lepsze poznanie molekularnego podłoża choroby, mogą przyczynić się do wczesnej diagnostyki postaci klinicznej SM i wprowadzenia skuteczniejszych strategii terapeutycznych.