

Stwardnienie zanikowe boczne (eng. Amyotrophic Lateral Sclerosis, ALS) jest śmiertelną chorobą neurodegeneracyjną powodującą śmierć pacjentów w ciągu czterech-pięciu lat od postawienia diagnozy. ALS występuje stosunkowo często: ponad 220.000 przypadków zdiagnozowano w 2015 roku, a prognozy zakładają wzrost ilości zachorowań do ponad 370.000 w 2040 roku. W ciągu ostatnich kilkudziesięciu lat ALS zdiagnozowano u wielu sławnych ludzi, przykładowo u: Lou Gehriga - słynnego amerykańskiego baseballisty, Stephena Hawkinga - światowej sławy fizyka, oraz Donalda Georgea Reviea - angielskiego piłkarza. Pomimo wielu lat intensywnych badań nadal brak skutecznej terapii na ALS, a jedyny lek zatwierdzony przez EU "Riluzol" przedłuża życie pacjentów o zaledwie 2-3 miesiące. Główną cechą ALS jest degeneracja komórek ruchowych rdzenia kręgowego zwanych motoneuronami. Motoneurony generują sygnały nerwowe, które po przekazaniu przez włókna nerwowe do mięśni powodują ich skurcz. W przypadku uszkodzenia motoneuronów, skurcze mięśniowe nie są możliwe, a w stadium końcowym choroby pacjenci umierają z powodu paraliżu mięśni oddechowych. Jednakże degeneracja motoneuronów nie jest jednakowa. W grupie motoneuronów, niektóre komórki są niszczone zaraz na początku choroby, natomiast inne są odporne i przetrwają do samego jej końca. Co powoduje tę różnicę, oraz w jaki sposób odporne komórki bronią się przed degeneracją? W przeciwieństwie do ogólnie uznawanej teorii toksycznej hiperaktywności sugerującej że aktywność motoneuronów jest potęgowana do szkodliwych poziomów, nasze badania wskazują, że motoneurony mają diametralnie przeciwną patofizjologię. Aktywność motoneuronów jest tak naprawdę osłabiona a nie wygórowana a zarówno wewnętrzna pobudliwość motoneuronów jak również poziom ich pobudzeń synaptycznych są obniżone. Ta ogólna redukcja aktywności wskazuje na załamanie normalnej regulacji aktywności zwanej homeostazą pomiędzy wewnętrzną pobudliwością motoneuronu a poziomem jego pobudzeń synaptycznych a fakt ten wydaje się być kluczowy w degeneracji komórki. Jednakże nadal nie wiemy co powoduje to załamanie homeostazy.

W naszym projekcie zamierzamy ustalić przyczynę wspomnianego załamania i sprawdzenie czy przywrócenie homeostazy opóźni progresję choroby. W tym celu ustalimy który z wewnątrzkomórkowych czynnościowo-zależnych szlaków metabolicznych jest uszkodzony w ALS. Po identyfikacji uszkodzonego szlaku przywrócimy jego aktywność przez wirusowe wprowadzenie odpowiednich genów i sprawdzimy w jaki sposób nasza manipulacja zmienia właściwości fizjologiczne motoneuronów i progresję choroby. Badania zostaną przeprowadzone na myszach modyfikowanych genetycznie posiadających zmutowany ludzki gen SOD1 wykazujących fenotyp zbliżony do ludzkiego ALS. Dzięki temu wyniki naszego projektu będą mogły być dalej wykorzystane w badaniach ALS u ludzi. W celu wykonania postawionych celów badawczych zastosujemy najnowsze techniki elektrofizjologiczne umożliwiające rejestrację pojedynczych motoneuronów in vivo u myszy, oraz innowacyjne wirusy umożliwiające modyfikację działania wewnątrzkomórkowych szlaków metabolicznych. Wszystkie procedury zostaną przeprowadzone zgodnie z zasadami 3R. Spodziewamy się, że wyniki naszych badań znacząco pogłębią naszą wiedzę w zakresie patofizjologii ALS i wytyczą nowe kierunki dla innowacyjnych terapii skupiających się na szlakach metabolicznych zidentyfikowanych w tym projekcie.