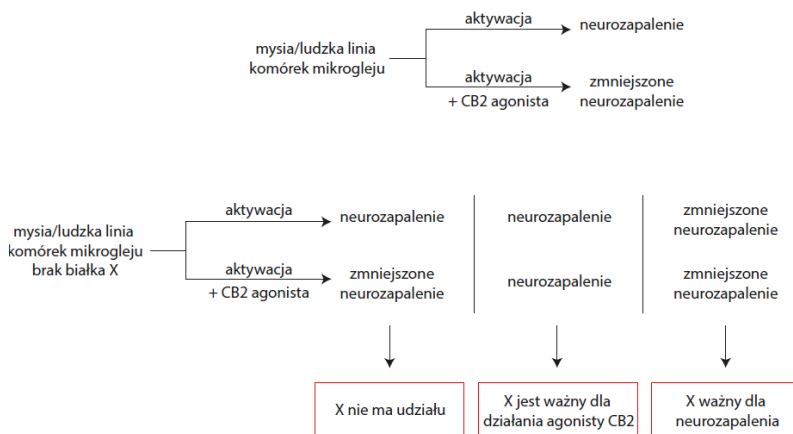


Cel projektu

Jedną z najbardziej uderzających cech wspólnych dla różnych chorób neurodegeneracyjnych, w tym choroby Parkinsona, choroby Alzheimer, stwardnienia rozsianego i przewlekłego bólu, jest **neurozapalenie pochodzące od mikrogleju**. Mikroglej to rodzaj nie-neuronalnych komórek, które odgrywają rolę rezydentnych komórek odpornościowych ośrodkowego układu nerwowego (OUN). W normalnych warunkach mikroglej monitoruje środowisko i oddziałuje z bodźcami fizjologicznymi pełniącymi różne funkcje, które przyczyniają się do utrzymania homeostazy OUN, podczas gdy podczas przewlekłej aktywacji komórki mikrogleju ulegają pyroptozie (formie regulowanej prozapalnej śmierci komórkowej), powodując rozległą i przedłużoną odpowiedź zapalną. W naszych badaniach skupimy się na głównym kompleksie związanym z pyroptozą - **inflamasomie NLRP3**, który stanowi potencjalny cel w wyżej wymienionych chorobach, którym obecnie brakuje skutecznych metod leczenia. Zaproponowano kilka obiecujących strategii hamowania neurozapalenia pochodzącego od mikrogleju, z których jedna opiera się na **modulacji farmakologicznej receptora kannabinoidowego typu 2 (CB2)**, o którym wiadomo, że jest związany zarówno z łagodzeniem stanu zapalnego, jak i ma właściwości neuroprotektoryjne. Mechanizm i szlak molekularny prowadzący do obserwowanych efektów aktywacji receptora CB2 wciąż pozostaje niejasny. W naszym projekcie postulujemy, że **neuroprotektoryjna funkcja stymulacji receptora CB2 może być zaangażowana w tłumienie aktywacji inflamasomu NLRP3 w pyroptozie pochodzącej z mikrogleju w OUN**.

Plan badań



Nasze badania będą jednocześnie przeprowadzane w mysich, jak i ludzkich komórkach mikrogleju w celu porównania wyników u obu gatunków i dostarczenia danych, które będą miały większe szanse na zastosowanie w potencjalnym leczeniu klinicznym. Aby udowodnić naszą hipotezę, przygotujemy mikroglejowe linie komórkowe, w których brak będzie ekspresji enzymów

szlaku inflamasomu NLRP3 i sprawdzimy, czy ich brak wpływa na wielkość odpowiedzi immunologicznej oraz czy są one konieczne do obniżenia odpowiedzi immunologicznej po aktywacji receptora CB2. Zarys badań przedstawiono na rycinie.

Oczekiwane rezultaty

Chociaż wiedza na temat szlaku inflamasomu NLRP3 jest szeroko badana w ostatniej dekadzie, wciąż nie jest w pełni wyjaśniona zależność między składnikami, szczególnie w neurozapaleniu pochodzącego od mikrogleju. Nasze badania nad liniami komórek mikrogleju, pozbawionymi ekspresji enzymów tego szlaku, dostarczą nowych szczegółów o mechanizmach działających w tej ścieżce komórkowej prowadzącej do pyroptozy.

W prezentowanym badaniu proponujemy nowe podejście do modulacji farmakologicznej szlaku inflamasomu NLRP3 w komórkach mikrogleju. Uważamy, że przeciwzapalne działanie receptora CB2 jest bezpośrednio / lub pośrednio zależne od aktywności enzymów zaangażowanych w pyroptozę za pośrednictwem inflamasomu NLRP3. Nasze badania, ustanawiające te połączenia, pozwolą po raz pierwszy określić pełną ścieżkę molekularną aktywacji receptora CB2 o działaniu przeciwzapalnym w mikrogleju.

Wyniki proponowanego projektu mogą doprowadzić do opracowania zupełnie nowej gałęzi badań farmakologicznych łączących układ receptorów kannabinoidowych z aktywnością enzymów pyroptotycznych w neurodegeneracji pochodzącej z mikrogleju.