

Regeneracja uszkodzonego rdzenia kręgowego jest jednym z najtrudniejszych, nierozwiązanych zadań w medycynie. W przypadku ciężkiego uszkodzenia rdzenia kręgowego, które powoduje głębokie upośledzenie funkcji, jej spontaniczne odzyskiwanie jest bardzo ograniczone. Większość urazów rdzenia kręgowego wynika z przyczyn takich jak wypadki drogowe, upadki lub przemoc. Intensywność ruchu samochodowego stale się zwiększa a osoby dotknięte uszkodzeniami rdzenia są dwa do pięciu razy bardziej narażone na przedwczesną śmierć niż osoby bez uszkodzenia rdzenia kręgowego. Dlatego ciężki uraz rdzenia należy traktować nie tylko jako osobistą tragedię, ale też jako znaczne, najczęściej długotrwałe obciążenie finansowe, indywidualne i społeczne.

Niewątpliwy postęp w badaniach doprowadził do obiecujących prób kombinowanych terapii wykorzystujących stymulację elektryczną i farmakoterapię, które jednak ujawniły również ich ograniczenia i podtrzymały potrzebę dalszych poszukiwań skutecznych podejść, pobudzających czynność zarówno układu nerwowego jak i mięśni. Jednym z najbardziej obiecujących podejść w próbach leczenia uszkodzonego rdzenia kręgowego jest wykorzystanie potencjału neurotrofin - niskocząsteczkowych białek które promują przeżycie neuronów. Mimo eksperymentów, które koncentrowały się na podawaniu tych substancji po uszkodzeniach rdzenia, żadna z prób nie doprowadziła jeszcze do zastosowań klinicznych. Ogólną przyczyną niepowodzeń jest to, że nasza wiedza na temat mechanizmów ich działania oraz mechanizmów regeneracji i reorganizacji neuronów jest nadal bardzo niepełna. Każdy eksperyment, który przyczynia się do zaawansowanego zrozumienia tych procesów, ma tu zasadnicze znaczenie.

Celem projektu jest dostarczenie wglądu w strukturę i zmiany molekularne związane z funkcjonowaniem synaps obwodowych w mięśniach tylnych kończyn, po przecięciu rdzenia kręgowego (SCI) i eksperymentalnej terapii neurotroficznym czynnikiem pochodzenia mózgowego (BDNF).

Doświadczenia przeprowadzone z użyciem modelu SCI ujawniły, że wczesna poprawa funkcji lokomotorycznych u gryzoni może zostać osiągnięta w warunkach zwiększonej podaży BDNF. Te same badania dowiodły, że poprawa nie jest trwała, gdyż po kilku tygodniach pojawiają się symptomy nadreaktywności funkcjonalnej. Celem projektu jest zatem zbadanie i wyjaśnienie mechanizmu wczesnego, pozytywnego wpływu BDNF na układ czuciowo-ruchowy kończyny tylnej szczura po SCI, z naciskiem na połączenia nerwowo-mięśniowe i zmiany, które mogą powodować rozwój niepożądanego nadpobudliwości w późniejszym czasie.

W zaproponowanych doświadczeniach szczury będą poddawane całkowitemu przecięciu rdzenia kręgowego w dolnym odcinku piersiowym. Zwiększenie poziomu BDNF będzie wywoływane przez dordzeniowe podanie bezpiecznego wektora wirusowego AAV, niosącego transgen BDNF. Cele projektu zostaną osiągnięte za pomocą nowatorskiej, bardzo czułej metody obrazowania lokalnej ekspresji genu w połączeniu z lokalizacją białek, oraz za pomocą obrazowania ultrastruktury synaps z użyciem mikroskopu elektronowego. Zbadane zostaną receptory neuroprzekazników i ich cząsteczki pomocnicze, receptory BDNF, symptomy czynności wydzielniczej około-złączowych komórek Schwanna i składowe miocytów. Uzyskane dane pogłębią wiedzę i pozwolą na uzyskanie pełniejszego obrazu tego, w jaki sposób BDNF podawany dordzeniowo, wpływa na obwodową maszynę synaptyczną po urazie. Taka wiedza będzie cenna dla rozwoju terapii poprawiających funkcje ruchowe u ludzi z urazami rdzenia, ale też z innymi schorzeniami wiążącymi się z zaburzeniem czynności rdzenia kręgowego i atrofią mięśni.