

Rola szlaku Fas/FasL w procesach neurodegeneracyjnych wywołanych zakażeniem wirusem opryszczki typu 1 (HSV-1)

Otępienie to utrata funkcji poznawczych - myślenia, zapamiętywania i rozumowania - oraz zdolności behawioralnych w takim stopniu, że zaburza codzienne życie i w stopniu zaburzającym codzienne funkcjonowanie danej osoby. Choroba Alzheimera (AD) to najczęstsza postać otępienia, nieuleczalna i postępująca choroba neurodegeneracyjna, prowadząca do śmierci pacjenta, stanowi jedno z najczęstszych schorzeń wieku późnego. AD wywołuje szereg czynników genetycznych i środowiskowych, wywołujących stan zapalny mózgu, śmierć neuronów oraz postępującą demencję.

Charakterystyczne cechy patologiczne choroby Alzheimera to akumulacja płytek/depozytów amyloidowych złożonych z białka beta-amyloidu oraz wewnątrzkomórkowych splotów neurofibrilarnych (NFT) składających się z nieprawidłowo ufosforylowanego białka tau. Dodatkowo, stwierdza się obecność ognisk zapalnych, związanych z produkcją wolnych rodników tlenowych oraz cytokin i chemokin prozapalnych, co dalej prowadzi do zaniku tkanki nerwowej.

Hipoteza patogenu AD stwierdza, że patogeny działają jako wyzwalacze, oddziałując z czynnikami genetycznymi w celu zainicjowania akumulacji i /lub tworzenia beta-amyloidu, hiperfosforylowanych białek tau i stanu zapalnego w mózgu z AD. Wirus opryszczki pospolitej (HSV) powoduje zakażenie dotykające około 60% do 95% dorosłych na całym świecie. HSV-1 jest związany głównie z infekcjami jamy ustnej, gardła, twarzy, oczu i ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Wirus ustala stan latencji w zwojach nerwu twarzowego, a osoby zakażone mogą spodziewać się kilku (zwykle czterech lub pięciu) objawowych nawrotów opryszczki w ciągu roku. Niektóre osoby wykazują zakażenie bezobjawowe. Istnieje wiele badań potwierdzających koncepcję, że HSV-1 dostaje się do mózgu w stanach supresji układu odpornościowego i ustanawia tam stan latencji, w szczególności w późniejszym okresie życia. Podczas zdarzeń, takich jak immunosupresja, inne silne infekcje czy chroniczny stres, wirus reaktywuje się, powodując zlokalizowane uszkodzenia i stany zapalne (w efekcie łagodny typ zapalenia mózgu). Powtarzające się reaktywacje prowadzą do kumulacji uszkodzeń, tworzenia się płytek amyloidowych i splotów neurofibrilarnych, a ostatecznie do AD.

Receptor Fas/CD95 jest członkiem nadrodziny TNFR, która odgrywa ważną rolę w regulacji długości życia komórki, ale także w proliferacji, zwłóknieniu i zapaleniu. Zależny od receptora szlak apoptotyczny Fas/FasL może uczestniczyć zarówno w bezpośredniej eliminacji zakażenia HSV, ale także w złożonej regulacji lokalnej odpowiedzi neurozapalnej i nasileniu swoistej odpowiedzi przeciwwirusowej.

Celem tego projektu jest zbadanie i wyjaśnienie roli apoptotycznych i nieapoptotycznych szlaków Fas/FasL w zapaleniu indukowanym przez HSV-1 oraz jego możliwej roli w rozwoju patologii mózgu, takich jak choroba Alzheimera.

Projekt planuje wykorzystanie dwóch modeli: (i) modelu in vitro hodowli glejowych oraz (ii) mysiego modelu zakażenia HSV-1 za pomocą wysoce wirulentnego szczepu wywołującego zapalenie mózgu u ludzi, zastosowanego na szczepach myszy pozbawionych ekspresji Fas lub FasL. Obecność procesów neurodegeneracyjnych będzie sprawdzana zarówno w okresie zakażenia pierwotnego (do 8 dni), jak i u myszy zakażonych latentnie, u których planuje się indukcję reaktywacji za pomocą stresu termicznego. Dodatkowo, planuje się przeprowadzenie testów behawioralnych, pozwalających a ocenę pogorszenia się funkcji poznawczych.

Koszty ekonomiczne AD są znaczące dla systemu opieki zdrowotnej, biorąc pod uwagę zasoby wykorzystywane do zapobiegania, diagnozowania, leczenia i leczenia demencji. Koszty otępienia ponoszone przez społeczeństwo wykraczają poza te bezpośrednie koszty, ponieważ choroba dotyka osoby, rodziny i opiekunów zarówno ekonomicznie, jak i pod względem jakości życia. Do chwili obecnej żaden lek nie może skutecznie leczyć AD. Obecne sposoby leczenia koncentrują się na pomocy ludziom w utrzymaniu funkcji umysłowych i spowolnieniu niektórych procesów otępiennych, takich jak utrata pamięci. Dlatego istnieje ciągła potrzeba opracowania terapii ukierunkowanych na określone mechanizmy molekularne i komórkowe, aby można było zatrzymać rzeczywiste przyczyny choroby.