

Udar mózgu jest drugą najczęściej występującą przyczyną śmierci na świecie i szóstą powodującą niepełnosprawność. Pomimo wysokorozwiniętej technologii medycznej, 60% ludzi dotkniętych udarem umiera lub rozwija się u nich permanentna niepełnosprawność spowodowana utratą wzroku, mowy czy paraliżem. Znaczące koszty społeczne i ekonomiczne opieki nad niepełnosprawnymi pacjentami powodują, że ich zapobieganie i odpowiednie leczenie są tak istotne. Większość ludzi, którzy stracili wzrok po udarze (jest to około jednej trzeciej chorych) nie odzyskują pełnej sprawności. Dlatego też, tak ważne jest tworzenie i rozwijanie strategii pozwalających chorym odzyskanie wzroku i powrót do pełnego zdrowia. Powszechnie wiadomo, że udar niedokrwienny dotkliwie dotyka istotę szarą mózgu, lecz równie mocno uszkadza istotę białą. Przyczyną ślepoty jest uszkodzenie nerwu wzrokowego – łącznika między okiem a mózgiem. Udar w istocie białej oraz inne choroby jak, neuropatia nerwu wzrokowego o podłożu niedokrwiennym, powodują trwałą ślepotę przez uszkodzenie i śmierć komórek zwojowych siatkówki – RGC (retinal ganglion cell). RGC są neuronami oka, które przekazują informacje wizualne z siatkówki poprzez nerw wzrokowy do mózgu. Projekt, skupia się na regulacji odpowiednich genów w oku tak aby przez ich kontrolę wpływać na ochronę neuronów podczas udaru. Będziemy badać w jaki sposób czynnik transkrypcyjny MEF2 (myocyte enhancer factor 2) wraz z ko-represorem - deacetylazami HDACIIa 4/5/7/9 (associated class IIa histone deacetylases) oddziałuje na ekspresję genów niezbędnych w procesach neuroprotekcji i potencjalnie również neuroregeneracji komórek RGC. Główna hipoteza wniosku, opiera się na naszych badaniach, w których wykazaliśmy, że aktywne czynniki transkrypcyjne MEF2 zmniejszają szansę przetrwania komórek RGC w następstwie uszkodzenia aksonu. Stąd nasze założenie, poparte najnowszymi badaniami, zakłada że hamowanie aktywności transkrypcyjnej MEF2 lub wzmocnienie działania deacetylaz HDAC IIa, będzie miało efekt ochronny dla komórek neuronalnych. U myszy sprawdzimy czy delecja genów Mef2 jest ma pozytywny efekt w neuropatii nerwu wzrokowego o podłożu niedokrwiennym. Mocną stroną, tego wniosku jest powiązanie badań nad transdukcją sygnału *in vitro* oraz badań funkcjonalnych *in vivo* – neuronalnych kultur pierwotnych i mysiego modelu udaru istoty białej. W projekcie będą testowane nowe terapie genowe, które mogą okazać się nadzieją dla pacjentów zagrożonych utratą wzroku w wyniku udaru. Co ważne, pomimo że nasze badania skupiają się na oku, poznane mechanizmy i potencjalna terapia genowa będą również przydatne w leczeniu udaru innych części mózgu. Używając zarówno modeli *in vitro* jak i *in vivo*, zakładamy, że nasz projekt pozwoli na odkrycie nowych mechanizmów neuronalnych, które będą podstawą do opracowania nowoczesnych terapii w leczeniu szkodliwych następstw udaru mózgu.