

POPULARNONAUKOWE STRESZCZENIE PROJEKTU (W JĘZYKU POLSKIM)

Stwardnienie zanikowe boczne (ALS) to śmiertelna postępująca choroba neurodegeneracyjna, objawiająca się destrukcją motoneuronów w korze ruchowej, pniu mózgu i rdzeniu kręgowym, które kontrolują każde działanie mięśni, na którą jak dotąd nie znaleziono skutecznego lekarstwa. Fenotypowa charakterystyka tej choroby obejmuje utratę napięcia mięśniowego, niedowład, atrofię mięśni i spastyczność. Terapia lekiem o nazwie riluzole skutkuje przedłużeniem życia tylko o około 3 miesiące. Badania dowiodły, że przyczyny choroby ALS należy szukać także poza układem nerwowym, w tym mięśniach szkieletowych, które obok mózgu stały się materiałem badawczym w naszych eksperymentach. Terapią, która może przynieść w przebiegu tej choroby korzyści polegające na poprawie długości i jakości życia osób chorych jest terapia w wodzie, którą w prezentowanym projekcie nazywać będziemy także treningiem pływackim.

Celem naszych badań będzie wyjaśnienie molekularnego mechanizmu ochronnego wpływu treningu pływackiego na atrofię mięśni szkieletowych i przebieg stwardnienia zanikowego bocznego.

W ostatnio opublikowanych badaniach pokazaliśmy, że trening pływacki u myszy z ALS przedłuża ich życie, zmniejsza stres oksydacyjny i poprawia bioenergetykę mięśni. Wykazaliśmy także, że trening pływacki odwraca negatywne zmiany w strukturach utworzonych przez błony mitochondrialne i retikulum endoplazmatyczne (MAM / MERCs) w mięśniach szkieletowych u myszy ALS. Rozpad tych struktur wiąże się z rozwojem choroby. Odkryliśmy ponadto, że trening w wodzie redukuje spadki masy ciała i masy mięśni oraz obniża ekspresję białek szlaku sygnałowego insulina/AKT, odpowiedzialnego za proteolizę białek mięśniowych. Należy tu jednak podkreślić, że trening w wodzie w opisywanych badaniach u myszy chorych na ALS był aplikowany jeszcze przed pojawieniem się pierwszych objawów choroby.

W niniejszym projekcie chcielibyśmy sprawdzić, czy wywoła on podobne efekty, gdy zostanie on wprowadzony później tj. po pojawieniu się objawów choroby. Ma to, w naszej opinii, istotne znaczenie, gdyż w sposób bardziej realny oddaje rzeczywistą sytuację osób chorych na ALS.

Pragniemy, zatem sprawdzić, czy trening w wodzie u myszy chorych: 1) wydłuży ich życie, 2) poprawi zdolności motoryczne tych zwierząt, a przede wszystkim 3) ograniczy atrofię mięśni, której rozwój przyczynia się do śmierci chorych na ALS.

Poszukując molekularnego mechanizmu odpowiedzialnego za potencjalne ochronne działanie treningu, pragniemy sprawdzić, czy redukcji zaniku mięśni u chorych myszy towarzyszyć będą zmiany w ekspresji białek odpowiedzialnych za proteolizę białek mięśniowych oraz związanych ze zjawiskiem atrofii mięśni, białek szlaków sygnałowych zależnych od mitochondriów tj. procesów mitofagii, dynamiki mitochondriów, PGC1- α , AMPK. Pragniemy także określić rolę zmian w natężeniu stresu oksydacyjnego oraz bioenergetyki mitochondriów w tym zjawisku. Naszą intencją jest także zbadanie czy trening w wodzie spowoduje redukcją stanu zapalnego, stresu oksydacyjnego w mózgu myszy oraz przytłumi transformację fenotypu mikrogleju z M2, który ma charakter neuroprotekcyny w M1, określanej, jako toksyczny. Równolegle pragniemy zidentyfikować charakter zmian w poziomie witaminy D i jej metabolitach wraz z postępującą chorobą, jak również sprawdzić, jaką rolę w tym procesie ograła trening w wodzie. Tę część eksperymentów pragniemy przeprowadzić na modelu mysim choroby ALS, czyli myszach transgenicznym B6SJLTg (SOD1-G93A) 1Gur/J mice, wykazujących ekspresję zmutowanego ludzkiego genu SOD1 G93A (hSOD1^{G93A}) oraz na myszach littermates, które będą użyte jako grupa kontrolna. Trening w wodzie rozpocznie się po pojawieniu się pierwszych objawów choroby, określonych na podstawie testów oceny klinicznej oraz testu motorycznego (Rotarod). W projekcie posłużymy się standardowymi metodami biologii molekularnej, zaś wizualizację przeprowadzimy w oparciu o badania z wykorzystaniem mikroskopii elektronowej.

Na hodowlach kultur komórkowych przeprowadzimy badania, których celem będzie wyjaśnienie zależności pomiędzy procesem atrofii a poszczególnymi szlakami sygnałowymi wymienionymi wyżej oraz zjawiskiem modyfikacji struktur MAMs/MERCs, widocznej w przebiegu choroby ALS. Celem naszych badań będzie także zbadanie, czy komórki zawierające zmutowany gen ludzkiej SOD1, eksportują na zewnątrz komórek pęcherzyki zewnątrzkomórkowe (EVs) bogate w żelazo związane z ferrytyną oraz określenie na ile te EVs są toksyczne dla innych komórek.

Wyjaśnienie tych zjawisk pomoże zrozumieć mechanizmy leżące u podstaw zarówno atrofii mięśni w ALS, jak również ochronnego działania treningu w wodzie w przebiegu tej choroby. Uzyskane wyniki mogą stać się platformą, z której mogliby skorzystać inni badacze, poszukujący recepty na poprawę zdrowia ludzi chorych na tę śmiertelną chorobę. Jednocześnie badania te pozwolą na określenie, czy trening w wodzie będzie mógł stać się w przyszłości wraz z terapią lekami częścią tzw. terapii hybrydowej, polegającej na jednoczesnym zmniejszaniu zaników komórek mięśniowych (rola treningu) oraz leczeniu tej choroby.