

Celem projektu jest badanie wpływu resveratrolu oraz AICAR, trening pływackiego a także połączenia tych możliwości terapeutycznych (terapia hybrydowa) na jakość i długość życia myszy będących modelem ludzkiej choroby- stwardnienia zanikowego bocznego. Celem projektu jest również poszukiwanie mechanizmu odpowiedzialnego za zmiany, które są widoczne w mięśniach szkieletowych oraz tkance nerwowej w grupie zwierząt poddanych terapii, która przyniesie najlepsze efekty.

Stwardnienie zanikowe boczne (ALS) jest nieuleczalną, przewlekłą chorobą neurodegeneracyjną charakteryzującą się selektywną śmiercią neuronów ruchowych w korze ruchowej, pniu mózgu i rdzeniu kręgowym, które kontrolują funkcję mięśni. Dotychczas jedynym lekiem stosowanym w tej jednostce chorobowej jest riluzol, jednak jego działanie terapeutyczne jest ograniczone. Wydłuża on przeżycie o kilka miesięcy nie wpływając na funkcję mięśni.

Dane ostatniej dekady sugerują, że w rozwój neurodegeneracji mogą być zaangażowane mitochondria mięśni szkieletowych. Jednakże badania poszukujące przyczyn rozwoju ALS, dotyczące włókien mięśniowych, nie przynoszą spójnych wyników. Z jednej strony nadekspresja SOD1G93A w mięśniach szkieletowych inicjuje śmierć neuronów ruchowych i wywołuje atrofię mięśni. Z drugiej strony, nie ma dowodów, że poprawa funkcji tylko mięśni szkieletowych zapewnienia trwale i/lub znaczące efekty ochronne przed degeneracją neuronów ruchowych i klinicznymi deficytami motorycznymi w ALS.

Nasze badania wykazały, że wraz z rozwojem ALS dochodzi do obniżenia ilości białka kaweoliny-1 i nagromadzenia cholesterolu (komponenty błon związanych z mitochondriami - MAMs) w mitochondriach mięśni szkieletowych myszy. Wykazaliśmy również, że trening pływacki przedłuża życie myszy ALS, a zmiany te są powiązane z modyfikacją składników MAMs w mięśniu szkieletowym (zwiększona ilość kaweoliny-1 i obniżone stężenie cholesterolu), oraz z poprawą bioenergetyki mitochondriów i łagodzeniem stresu oksydacyjnego.

Badania, w ramach tego projektu, zostaną przeprowadzone na mysim modelu ludzkiej choroby ALS (myszy: B6SJL-TgN[SOD1-G93A]1Gur) oraz zwierzętach będących kontrolą dla zwierząt ALS (B6SJL-Tg(SOD1)2Gur/J). W celu poszukiwania mechanizmów odpowiedzialnych za protekcyjne zmiany wykonane zostaną eksperymenty na liniach komórkowych: C2C12 (mysie mioblasty) oraz SH-SY5Y (ludzkie komórki nerwowe) które również będą modyfikowane genetycznie.

Dotychczasowe badania wykazują, że podaż resveratrolu i AICAR oraz zastosowanie treningu pływackiego u zwierząt, będących modelem ALS, wywołują pozytywne zmiany w tej nieuleczalnej chorobie, jednakże nie ma danych dotyczących połączenia tych trzech terapii. Pomimo, że mechanizm działania tych terapii jest podobny, wydaje się, że wspomniane trzy terapie mogą się wzajemnie uzupełniać, dzięki czemu mogą wywołać lepszy efekt terapeutyczny i stać się terapią o szerokim spektrum działania.

Poznanie mechanizmu(ów), związanych ze stresem oksydacyjnym, biogenezą mitochondriów oraz metabolizmem energetycznym, odpowiedzialnych za przedłużenie życia myszy ALS wydaje się niezwykle ważne, zarówno z punktu widzenia kwestii naukowych, jak i praktycznych. Badanie to może również zidentyfikować mechanizm(y) mitoprotekcji indukowanej przez modyfikacje składników MAMs, które mogą zapewnić nowe możliwości leczenia zarówno chorób neurodegeneracyjnych, jak również innych chorób związanych z dysfunkcją mitochondriów.