

Choroby niedokrwienne siatkówki i nerwu wzrokowego są jedną z wiodących przyczyn upośledzenia widzenia lub utraty wzroku na świecie. Niedokrwienie jest zarazem istotnym mechanizmem prowadzącym do rozwoju chorób siatkówki oka, takich jak retinopatia cukrzycowa, jaskra, zator tętnicy środkowej siatkówki czy zakrzep żyły środkowej siatkówki. Niedokrwienie rozwija się na skutek niewystarczającego w stosunku do zapotrzebowania przepływu krwi do siatkówki. Na poziomie komórkowym, uszkodzenie siatkówki na tle niedokrwienia polega przede wszystkim na uruchomieniu niszczącej kaskady reakcji, na czele której pojawia się tzw. stres oksydacyjny związany z obniżoną dostępnością tlenu do komórek. W odpowiedzi na ten proces, w komórkach pojawiają się reaktywne formy tlenu, które mogą powodować uszkodzenia białek i innych elementów komórkowych i jednocześnie stymulować śmierć komórki poprzez aktywację programowanej śmierci, tzw. apoptozy. Obecnie brak jest dostępnych i skutecznych terapii neuroprotekcyjnych, czyli takich które chronią komórki nerwowe, w tym właśnie komórki zwojowe, dwubiegunowe czy amakrynowe siatkówki, przed obumarciem i które można by z powodzeniem stosować w chorobach naczyniowych siatkówki. Stąd tak istotną sprawą jest poszukiwanie substancji o działaniu neuroprotekcyjnym i neuroregeneracyjnym, czyli takim, które dodatkowo naprawia już dokonane uszkodzenia i stymuluje komórki do odnawiania się.

Celem naszego projektu jest ocena neuroprotekcyjnych właściwości Escitalopramu, leku z grupy inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (tzw. SSRI) w modelu niedokrwienia siatkówki u myszy. Escitalopram należy do grupy leków psychiatrycznych, stosowanych z powodzeniem w leczeniu m.in. depresji czy zaburzeń lękowych. W bardzo wielu badaniach naukowych opisuje się działanie antyoksydacyjne (czyli zapobiegające tworzeniu się reaktywnych form tlenu) i neuroprotekcyjne leków z tej właśnie grupy. Ponadto leki te ograniczają uszkodzenie komórek nerwowych w wyniku działania stresu oksydacyjnego i dodatkowo pobudzają wydzielanie naturalnych substancji neuroprotekcyjnych w naszym organizmie, np. BDNF (neurotroficzny czynnik pochodzenia mózgowego). Na podstawie przeprowadzonego przez nas badania pilotażowego, wysnuiliśmy także hipotezę, że Escitalopram powoduje obniżenie aktywności metabolicznej siatkówki i tym samym zapotrzebowanie siatkówki na tlen, co sprawia, że neurony siatkówki stają się mniej podatne na uszkodzenie w wyniku niedokrwienia. Można powiedzieć, iż Escitalopram w pewien sposób przygotowuje komórki siatkówki na moment, w którym tlen będzie mniej dostępny. Co więcej, podejrzewamy, że Escitalopram wpływa na zawartość białek synaptycznych oraz przewodność synaps ograniczając tym samym rozprzestrzenianie się sygnałów apoptotycznych pomiędzy komórkami w warunkach niedokrwienia. Szczególne znaczenie wydają się tutaj mieć synapsy elektryczne i związane z nimi białka koneksyny. Właściwe doświadczenia zostaną wykonane na myszach, którym doustnie będzie podawany Escitalopram przez 12 tygodni. Po tym okresie zwierzęta poddane zostaną zabiegowi indukcji niedokrwienia siatkówki poprzez podwyższenie ciśnienia wewnątrzgałkowego do poziomu upośledzającego przepływ krwi w siatkówce oka. W tym etapie badania oceniać będziemy wpływ leczenia Escitalopramem na przeżywalność i na funkcję komórek zwojowych siatkówki oraz interneuronów siatkówki, ekspresję BDNF i białek synaptycznych. Planowane są również dwa dodatkowe etapy badania, mające na celu ocenę, w jakim mechanizmie działa Escitalopram. W tym celu przeprowadzimy analogiczne doświadczenia z wykorzystaniem myszy transgenicznych, pozbawionych ekspresji BDNF celem oceny udziału tego białka w efekcie neuroprotekcyjnym.

Oczekujemy, że w naszym badaniu potwierdzimy pozytywny wpływ działania Escitalopramu w modelu niedokrwienia siatkówki oraz uzyskamy neuroprotekcyjny efekt pod postacią poprawy przeżywalności komórek zwojowych i interneuronów siatkówki.