

Streszczenie popularno-naukowe

Udar to zespół objawów klinicznych spowodowany wylewem bądź zatrzymaniem dopływu krwi do mózgu, w wyniku którego następuje obumarcie znacznej liczby neuronów. Do chwili obecnej nie istnieją w pełni skuteczne sposoby leczenia pozwalające zahamować obumieranie uszkodzonych neuronów bądź przyspieszać ich regenerację. Pomimo intensywnych badań, wciąż nie wiadomo co jest powodem ich śmierci nawet w przypadku krótkotrwałego epizodu niedokrwienego oraz czemu tracą one zdolność do samoodnowy, jeśli w pełni zostaje przywrócony przepływ krwi w mózgu. W kwestii tej badacze zgadzają się, że najbardziej prawdopodobną przyczyną tego zjawiska jest pozbawienie komórek nerwowych czynników troficznych dostarczanych poprzez krwioobieg lub utrata wrażliwości na stymulację przez te czynniki. Sprawia to, że w odpowiedzi na zmniejszony przepływ krwi neurony inicjują tzw. programowaną śmierć komórki. Bardzo duże nadzieje wiąże się z najnowszymi odkryciami wskazującymi na pro-regeneracyjny oraz zwiększający przeżywalność efekt działania cyklicznego AMP (cAMP), będącego wszechobecnym wtórnym przekaźnikiem informacji w komórce. W toku badań wykazano, że aktywacja sygnalizacji cyklicznego AMP odwracała negatywne skutki czasowej utraty transmisji synaptycznej. Każdy neuron posiada specjalne węzły komunikacyjne, dzięki którym sygnały te mogą być prawidłowo rozprowadzane po całej komórce. Przypuszcza się, że te wysoce wyspecjalizowane centra zwane skrótowo AKAP (z ang. A-kinase anchoring proteins) mogą służyć jako potencjalne miejsca wzmocnienia działania cAMP, zwiększając przeżywalność neuronów i utrzymanie ich funkcjonalności po udarze. Proponowane przez nas badania zakładają weryfikację tej hipotezy. Wykorzystując komórki zwojowe siatkówki jako system modelowy, planujemy wykorzystać małe interferujące RNA oraz obrazowanie przyżyciowe neuronów oparte o technikę FRET, aby określić sposób w jaki wytwarzanie cAMP przez różne enzymy komórkowe może wspomagać rozrost neurytów, oraz jaka jest w tym procesie rola AKAP zlokalizowanych w przestrzeni okołojądrowej. W następnej kolejności nastąpi selektywne hamowanie kaskad sygnalizacyjnych zależnych od cAMP celem stwierdzenia ich roli w procesie neuroregeneracji. Na podstawie danych in vitro, planujemy rozszerzyć nasze badania o zwierzęcy model neuropatii niedokrwiennej nerwu wzrokowego oraz zastosować opartą na adenowirusach terapię genową, aby zwiększyć przeżywalność i potencjał regeneracyjny neuronów. W toku prowadzonych badań skonstruowaliśmy adenowirusa kierowanego do komórek, które ulegają uszkodzeniu w wyniku udaru istoty białej nerwu wzrokowego. Wirus ten, przenoszący sygnał o hamowaniu degradacji cAMP w przestrzeni okołojądrowej, okazał się niezwykle skuteczny w regeneracji aksonów in vivo, co daje nadzieję na przynajmniej częściowe przywrócenie wzroku u osób z neuropatią nerwu wzrokowego. Używając tych nowych wirusów dla terapii genowej zamierzamy odkryć, w jaki sposób zwiększyć wrażliwość neuronów na czynniki troficzne i wyzwolić ich potencjał regeneracyjny. Byłby to istotny krok w zrozumieniu molekularnych mechanizmów leżących u podstaw neuropatologii udaru, który powinien także ujawnić przedkliniczny potencjał modulatorów sygnalizacji cAMP jako celów dla nowych strategii terapeutycznych.