

Zaburzenia neurorozwojowe co roku odnotowywane są wśród dzieci przedwcześnie urodzonych lub dotkniętych asfiksją okołoporodową. Według ostatniego raportu WHO (styczeń 2022), corocznie blisko 2 miliony dzieci na świecie umiera w ciągu pierwszego miesiąca życia. Wczesniactwo oraz asfiksja neonatalna wskazane zostały jako główne przyczyny zachorowalności i śmiertelności wśród noworodków. Co więcej, raporty medyczne wskazują, że ciężarne kobiety, które przebyły COVID-19, są częściej predystynowane do przedwczesnego lub skomplikowanego porodu, często skutkującego uszkodzeniami mózgu noworodka. Ponieważ uszkodzenie (przede wszystkim niedokrwienie i niedotlenienie) dotyczy formującego się ośrodkowego układu nerwowego (OUN), często obserwowane są długofalowe następstwa w postaci zaburzeń neurologicznych, takich jak m.in. porażenie mózgowie, niepełnosprawność intelektualna, zaburzenia motoryczne czy niedowłady kończyn, prowadzące do znaczącego obniżenia jakości życia i wymagające długotrwałej rehabilitacji.

Niestety obecnie brak jest jakiegokolwiek dostępnej terapii ograniczającej rozwój uszkodzeń OUN, związanych z masywnym obumieraniem neuronów i komórek glejowych w mózgu, rozprzestrzenianiem się stanu zapalnego tkanki nerwowej i zaburzeniami neurorozwojowymi, taki mi jak np. wadliwe formowanie się istoty białej mózgu, wywołane nieprawidłową budową osłonki mielinowej wytwarzanej przez oligodendrocyty. W tej sytuacji nagłą potrzebą jest poszukiwanie nowych, innowacyjnych strategii terapeutycznych zapobiegających skutkom okołoporodowych uszkodzeń mózgu. Jedną z podstawowych cech opracowywanej terapii powinno być działanie immunomodulacyjne, mające na celu przeciwdziałanie lokalnie toczącemu się procesowi zapalnemu i stworzenie mikrośrodowiska tkankowego sprzyjającego uruchomieniu naturalnych endogennych procesów naprawczych prowadzących do regeneracji uszkodzonej tkanki nerwowej i kompensujących powstałe uszkodzenia.

Niniejszy projekt odnosi się do postawionych wyzwań i opiera się na pozyskaniu ludzkich mezenchymalnych komórek macierzystych (MSCs) w Galarety Whartona sznura pępowinowego, które następnie różnicowane zostaną w kierunku komórek oligodendrocytarnych przy wykorzystaniu czynników biomimetycznych, w warunkach normkosji fizjologicznej, odzwierciedlającej warunki panujące *in situ* w tkance nerwowej. MSCs cechują się unikalnymi właściwościami parakrynnymi, wydzielając szereg cennych czynników o działaniu zarówno przeciwzapalnym, jak i troficznym. Tkanka nerwowa, ze względu na swoje funkcje, przede wszystkim przewodzenie impulsów nerwowych przez neurony, charakteryzuje się unikalnym zapotrzebowaniem metabolicznym. W warunkach fizjologicznych zarówno czynniki energetyczne, jak i neurotrofiny dostarczane są przez wyspecjalizowane komórki glejowe, do których zaliczają się oligodendrocyty wytwarzające wokół neuronów otoczkę mielinową, zapewniającą szybkie, skokowe przewodzenie impulsów nerwowych. Jak wykazały nasze wieloletnie badania dotyczące biologii oligodendrocytów, komórki te oprócz czynników troficznych działających neuroprotekcynie, wydzielają także czynnik przeciwzapalne, takie jak. np. interleukina 10 (IL-10). Na tej podstawie dotychczasowego doświadczenia w pracy badawczej zarówno nad komórkami macierzystymi, jak i oligodendrocytami sformułowaliśmy **hipotezę badawczą, która zakłada, że wygenerowanie komórek progenitorowych oligodendrocytów z MSCs Galarety Whartona pozwoli na pozyskanie komórek o wysokim potencjale wydzielniczym, odpowiadającym potrzebom tkanki nerwowej i w ten sposób cechujących się unikalnym potencjałem immunomodulacyjnym i neuroregeneracyjnym.**

Aktywność parakrynną komórek, w postaci tzw. sekretomu, zostanie zbadana przy zastosowaniu zaawansowanych metod biochemicznych i biologii molekularnej. Wyizolowane zostaną pęcherzyki zewnątrzkomórkowe (w tym egzosomy) i przy zastosowaniu modeli procesów zapalnych i niedotlenienia-niedokrwienia *in vitro* oraz *ex vivo* z wykorzystaniem hodowli szczurzych neuronów i komórek glejowych oraz skrawków organotypowych tkanki nerwowej potwierdzony zostanie potencjał przeciwzapalny i neuroregeneracyjny badanego sekretomu. W ten sposób poszerzona zostanie wiedza podstawowa dotycząca wzajemnych oddziaływań między komórkami tworzącymi tkankę nerwową, a otrzymane wyniki o charakterze translacyjnym mogą stać się podstawą nowatorskiej terapii do zastosowań klinicznych w najbliższej przyszłości.