

### **Cel projektu i jego znaczenie**

Stwardnienie rozsiane to autoimmunologiczna, neurodegeneracyjna choroba mózgu i rdzenia kręgowego. Jest główną przyczyną nieurazowej niepełnosprawności neurologicznej młodych dorosłych na świecie. W stwardnieniu rozsianym osłonki lipidowe (mielina) neuronów są atakowane i niszczone przez układ odpornościowy. Utrata mieliny prowadzi do degeneracji aksonów i śmierci komórek nerwowych. W ostatnich latach nastąpił wzrost liczby terapii modyfikujących przebieg choroby w najczęstszej, rzutowo-remisyjnej, postaci stwardnienia rozsianego, jest ich już prawie 30. Terapie modyfikujące przebieg choroby nie leczą stwardnienia rozsianego, ale znacznie spowalniają postęp choroby i poprawiają jakość życia chorych. Terapie te wpływają na układ odpornościowy w celu zmniejszenia liczby i nasilenia rzutów (tymczasowych zaostrzeń choroby), ale mają bardzo ograniczony wpływ na naprawę mieliny (remielinizację) lub ochronę komórek nerwowych. Aktualnie nie ma terapii zwiększających remielinizację lub neuroprotekcyjnych.

### **Powody podjęcia tematu badawczego**

Zidentyfikowaliśmy receptor o nazwie EBI2, który wpływa na mielinizację u myszy. Nasze dotychczasowe badania wykazały, że (i) receptor EBI2 odgrywa rolę w prawidłowym rozwoju mieliny u myszy, (ii) jest niezbędny do remielinizacji (odbudowy mieliny) w warunkach patofizjologicznych w skrawkach mózgu myszy oraz (iii) jest potrzebny do prawidłowego przebiegu procesu remielinizacji u myszy w modelu zwierzęcym stwardnienia rozsianego. Celem projektu jest pogłębienie wiedzy o roli receptora EBI2 w remielinizacji oraz zbadanie czy naturalny ligand receptora EBI2, oksysterol 7 $\alpha$ ,25OHC, przyspiesza bądź zwiększa remielinizację w mysim modelu stwardnienia rozsianego, modelu kuprizonowym. Ostatecznym celem tego projektu jest znalezienie pierwszej terapii remielinizacyjnej.

### **Opis badań**

Aby osiągnąć nasze cele, przeprowadzimy model zwierzęcy, w którym dochodzi do demielinizacji (usunięcia mieliny) w mózgu myszy w skutek spożycia toksycznej substancji, kuprizonu. Następnie będziemy podawać myszom cząsteczkę aktywującą receptor EBI2, oksysterol 7 $\alpha$ ,25OHC, i porównamy poziom remielinizacji (odbudowy mieliny) u tych myszy z myszami nieleczonymi. Zbadamy również mechanizmy molekularne i komórkowe, które regulują remielinizację za pośrednictwem EBI2/7 $\alpha$ ,25OHC w komórkach ośrodkowego układu nerwowego (oligodendrocytach, astrocytach i mikrogleju) oraz w skrawkach mózgu myszy. To pozwoli nam lepiej zrozumieć procesy związane z remielinizacją.

### **Oczekiwane rezultaty**

Spodziewamy się, że myszom, którym podawany będzie oksysterol 7 $\alpha$ ,25OHC w mysim modelu stwardnienia rozsianego dojdzie do skuteczniejszej remielinizacji niż u myszy nieleczonych. Aktywacja EBI2 za pomocą 7 $\alpha$ ,25OHC wywoła specyficzne mechanizmy molekularne w komórkach ośrodkowego układu nerwowego i skrawkach mózgu, i mechanizmy te będą modulowane ligandem EBI2.

### **Wpływ badań**

Pomyślne zakończenie tego projektu przybliży powstanie pierwszej terapii remielinizacyjnej dla ludzi.