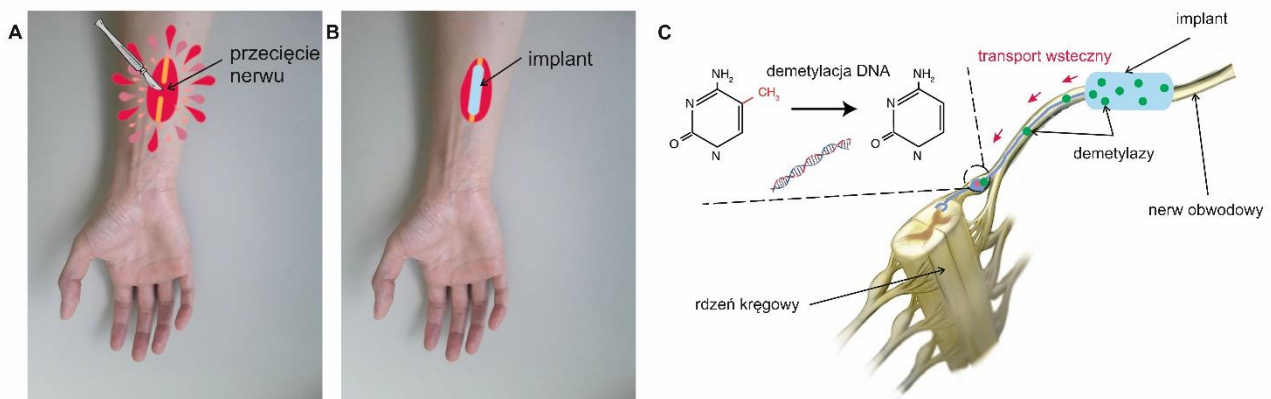


Wszczepialne biomateriały wspomagające naprawę tkanek cieszą się coraz większym zainteresowaniem badaczy zajmujących się medycyną regeneracyjną. Struktura biomateriałów może zostać wyposażona we wskazówki dla komórek, które sprzyjają ich regeneracji. Najnowsze badania koncentrują się na strukturalnych i mechanicznych właściwościach biomateriałów wywołujących zmiany epigenetyczne. Znaczniki epigenetyczne mogą prowadzić do wyraźnych zmian w ekspresji genów, które są spowodowane przebudową chromatyny oraz aktywacją lub inaktywacją określonych grup genów. Takie zmiany modulują zestaw funkcji komórki, w tym proliferację, różnicowanie i przeprogramowanie. Dotąd słabo zbadano możliwość dostarczenia egzogennych cząsteczek zdolnych do przebudowy chromatyny wywołując aktywację lub inaktywację wybranych genów.

Liczba pacjentów cierpiących z powodu uszkodzeń nerwów obwodowych z roku na rok wzrasta. Jako główną przyczynę uszkodzeń nerwów obwodowych wskazuje się urazy powstałe w wyniku wypadków komunikacyjnych. Według danych Światowej Organizacji Zdrowia rocznie od 20 do 50 milionów osób doznaje obrażeń w wyniku kolizji lub wypadku. Całkowite odzyskanie utraconych funkcji sensorycznych i motorycznych jest rzadko osiąganym ze względu na złożoną budowę anatomiczną i funkcje biochemiczne ludzkiego ciała. Jak dotąd, wiele metod zostało opracowanych i zastosowanych z różnym stopniem sukcesu. Standardowymi metodami leczenia urazów nerwów obwodowych są: zszywanie nerwu „koniec do końca”, przeszczep autogeniczny i przeszczep allogeniczny. Pomimo wielu zalet, metody te mają także poważne wady, takie jak: tworzenie naprężenia między odcinkami zszytych nerwów, potrzeba wykonania ponownego zabiegu wraz z poświęceniem zdrowego nerwu dawcy, a także konieczność toksycznej dla organizmu immunosupresji. W ciągu ostatnich dwóch dekad badania koncentrowały się na zastąpieniu tych tradycyjnych sposobów leczenia przez metody wykorzystujące osiągnięcia inżynierii biomedycznej. Najbardziej obiecującym kierunkiem dla badaczy zajmujących się inżynierią tkankową i medycyną regeneracyjną jest projektowanie implantów nerwowych, które będą wspomagać odzyskiwanie prawidłowych funkcji przez nerwy obwodowe (rysunek 1A i B). Ostatnie postępy w biologii molekularnej i neurobiologii pomagają w odkryciu skutecznych narzędzi do regeneracji komórek nerwowych.



Rycina 1. (A) Uszkodzenie nerwu obwodowego przez przerwanie jej ciągłości anatomicznej i funkcjonalnej i (B) wszczepienie implantu nerwowego w celu połączenia kikutów nerwów. (C) Schematyczna koncepcja terapii, która zostanie opracowana w ramach prezentowanego projektu. Implantacja implantu nerwowego zawierającego demetylasy w celu połączenia kikutów nerwowych. Demetazy są uwalniane z implantu nerwowego i transportowane wstecznie do jądra komórkowego. Ekspresja genów proregeneracyjnych jest indukowana przez demetylację DNA.

W prezentowanym projekcie opracujemy implant nerwowy zdolny do uwalniania cząsteczek, które indukują zmiany w ekspresji genów, w tym krytycznych dla regeneracji neuronów (rysunek 1C). Ostatnie badania wskazują, że demetylacja DNA jest podstawowym mechanizmem przeprogramowywania stanu komórkowego dojrzałych neuronów ssaków w celu umożliwienia wzrostu aksonów. Ponieważ metylacja DNA jest promowana przez dioksygenazę metylocytozyny (Ten-eleven translocation methylcytosine dioxygenases), zbadamy zdolność tych enzymów do demetylacji genomu jądrowego. Ponadto pomiar kinetyki wzrostu aksonów wskaże stężenie demetylaz indukujące optymalną regenerację nerwów.

W celu zrozumienia molekularnych i komórkowych mechanizmów zaangażowanych w metylację DNA, sprzyjających skutecznej regeneracji aksonów obwodowych, przeprowadzimy kompleksowe badania zmian we wzorcach ekspresji genów po wprowadzeniu do hodowanych komórek nerwowych *in vitro* i modelu zwierzęcego *in vivo* przewodników prowadzących nerwy, zawierających demetylazę. W dłuższej perspektywie czasowej wyniki projektu pomogą wskazać drogę do opracowania nowych metod terapeutycznych umożliwiających odzyskanie utraconych funkcji czuciowych i ruchowych po przecięciu nerwów obwodowych.