

Choroby demielinizacyjne stanowią poważny problem kliniczny na całym świecie, wpływając nie tylko na jakość życia pacjentów, ale także na ich funkcjonowanie społeczne i zawodowe. Najczęstszą i najlepiej poznaną chorobą demielinizacyjną jest stwardnienie rozsiane, które dotyka około 2,8 miliona osób na świecie. Częstość występowania stwardnienia rozsianego jest wyraźnie wyższa u kobiet, chorują one dwukrotnie lub trzykrotnie częściej niż mężczyźni. Rynek leków na stwardnienie rozsiane osiągnął w 2023 roku wartość 23,5 miliarda dolarów, a prognozy wskazują na dalszy wzrost. Schorzenia te charakteryzują się procesami zapalnymi i zwyrodnieniowymi prowadzącymi do uszkodzenia mieliny, której obecność jest niezbędna do prawidłowego przewodzenia impulsów nerwowych. Prowadzi to do szeregu objawów neurologicznych, w tym zaburzeń widzenia, osłabienia mięśni kończyn, trudności w koordynacji ruchowej, a w zaawansowanych stadiach paraliż. Proces demielinizacji wiąże się również ze śmiercią oligodendrocytów, komórek odpowiedzialnych za jej wytwarzanie oraz ich prekursorów.

Jedną z przyczyn demielinizacji jest przewlekły stan zapalny, wywołany nadaktywnością układu immunologicznego. Z tego powodu główną strategią terapeutyczną pozostaje immunosupresja, hamowanie działania układu odpornościowego w celu ograniczenia dalszych uszkodzeń. Dostępne obecnie leki immunosupresyjne wykazują zmienną skuteczność, a leki te wiążą się z istotnym ryzykiem działań niepożądanych, od łagodnych objawów, takich jak wysypki czy dolegliwości przypominające grypę, po ciężkie powikłania, w tym zwiększoną podatność na infekcje, rozwój chorób autoimmunologicznych i uszkodzenia wątroby.

Obecnie nie istnieje zatwierdzona farmakoterapia umożliwiająca skuteczną odbudowę uszkodzonych struktur nerwowych. Choć w niektórych przypadkach dochodzi do spontanicznej remielinizacji, zwłaszcza we wczesnych etapach choroby i po ustąpieniu objawów, proces ten z czasem ulega osłabieniu. Każdy kolejny nawrót choroby ogranicza zdolności regeneracyjne, co prowadzi do postępującej niepełnosprawności neurologicznej. Dodatkowo, badania wykazały zaburzoną neurogenezę, proces powstawania nowych komórek nerwowych z neuronalnych komórek macierzystych, u pacjentów przewlekłe cierpiących na choroby demielinizacyjne. Pacjenci ci często wykazują objawy zaburzeń poznawczych, m.in. problemy z pamięcią, obniżona zdolność koncentracji oraz spowolnione przetwarzanie informacji.

W związku z tym, poszukiwanie nowych substancji, które mogłyby pobudzać regenerację komórek, stanowi istotny kierunek badań nad nowymi formami farmakoterapii w leczeniu chorób demielinizacyjnych. Coraz większą uwagę poświęca się strategiom opartym na dwóch głównych podejściach: neuroprotekcji, czyli ochronie oligodendrocytów, ich prekursorów oraz osłonek mielinowych przed dalszym uszkodzeniem, oraz stymulacji remielinizacji poprzez aktywację komórek do różnicowania się w dojrzałe oligodendrocyty i neurony, wspierając tym samym procesy naprawcze w uszkodzonych obszarach. Badania nad tymi podejściami obejmują zarówno poszukiwanie nowych leków oraz terapii komórkowych.

Badania ostatnich lat wskazują receptor histaminowy H₃ (H₃R), jako nowy cel terapii chorób ośrodkowego układu nerwowego. Dotychczas jedynie nieliczne badania zajmowały się wpływem ligandów H₃R na komórki prekursorowe oligodendrocytów, dojrzałe oligodendrocyty oraz neuronalne komórki macierzyste. Pitolisant (Wakix® i Ozawade®) to pierwszy antagonist/odwrotny agonista H₃R dopuszczony do obrotu. Jest obecnie stosowany w leczeniu osób dorosłych cierpiących na narkolepsję oraz bezdech senny. W naszych badaniach wstępnych po raz pierwszy wykazaliśmy, że pitolisant zwiększa różnicowanie neuronalnych komórek macierzystych w kierunku oligodendrocytów w warunkach *in vitro*.

Nasz projekt zakłada wykorzystanie modelu demielinizacji indukowanej kuprizonem, aby zbadać wpływ pitolisantu na oligodendrogenezę oraz neurogenezę *in vivo* u samców i samic myszy. Ponadto, planujemy badania *in vitro* na pierwotnych hodowlach neuronalnych komórek macierzystych, prekursorów oligodendrocytów oraz dojrzałych oligodendrocytów, które pozwolą dokładniej wyjaśnić mechanizmy działania pitolisantu w modelu demielinizacji wywołanej stanem zapalnym.

Mamy nadzieję, że wyniki naszych badań przyczynią się do opracowania nowych strategii terapii chorób demielinizacyjnych opartych na jednoczesnej ochronie komórek przed degeneracją oraz pobudzania ich różnicowania w celu regeneracji uszkodzonych obszarów.