

Ludzki mózg chroniony jest przez wyspecjalizowaną i zarazem wysoce zorganizowaną aparaturę odpowiedzialną za usuwanie patogenów - układ odpornościowy. Mimo obecności immunologicznego arsenału, niektóre wirusy potrafią przedostać się do wnętrza mózgu i wyrządzić w nim szkody. Jednym z takich wirusów jest ludzki herpeswirus typu 1 (HHV-1), który większość ludzi kojarzy z opryszczką. Osoby, które choć raz uległy zakażeniu, stają się dożywotnimi nosicielami i gospodarzami wirusa. Oznacza to, że choć opracowano metody leczenia objawów opryszczki, usunięcie jej przyczyny pozostaje jak dotąd poza zasięgiem możliwości. Wirus skutecznie ukrywa się w zwojach układu nerwowego nosiciela, gdzie przyjmuje uśpioną (tzw. latentną) postać i może ulegać reaktywacji. Zdarza się, że HHV-1 może zakazić centralny układ nerwowy (CUN) i wywołać zagrażającą życiu chorobę znaną jako herpeswirusowe zapalenie mózgu. Większość pacjentów po chorobie doświadcza poważnych następstw neurologicznych. Literatura naukowa wskazuje, że podczas reaktywacji wirusa może dochodzić do jego wysiewu do wybranych regionów mózgu, gdzie może on utrzymywać się w stanie utajenia przez całe życie gospodarza, nie wywołując przy tym wyraźnych objawów klinicznych. Ponadto, coraz więcej badań wskazuje na możliwy związek obecności HHV-1 w mózgu z występowaniem chorób neurodegeneracyjnych, np. choroby Alzheimera.

Niniejszy projekt badawczy proponuje innowacyjne podejście do regulacji odpowiedzi komórkowej na zakażenie HHV-1: aktywację receptorów GLP-1 (GLP-1R) w astrocytach. GLP-1R zlokalizowane są m.in. w neuronach podwzgórza, co umożliwia regulację szlaków metabolicznych. Coraz więcej dowodów wskazuje, że GLP-1R występują również w innych obszarach mózgu, i nie tylko w neuronach, a ich stymulacja może korzystanie wpływać na funkcjonowanie układu nerwowego: łagodzenie stanu zapalnego, ochronę przed uszkodzeniami, przeżywalność komórek nerwowych w warunkach stresu i podczas procesów neurodegeneracyjnych. Astrocyty należą do rodzaju komórek glejowych (z gr. *glia* – klej), będących strukturalnym spoiwem mózgu, a także odgrywających kluczową rolę w utrzymaniu jego homeostazy, czyli stanu równowagi elektrochemicznej, metabolicznej i immunologicznej, niezbędnej dla prawidłowego funkcjonowania neuronów i dobrego zdrowia gospodarza. Inaczej mówiąc, dobra kondycja neuronów jest ściśle uzależniona od sprawnych astrocytów, które zapewniają im niezbędne wsparcie. W ostatnich latach obecność GLP-1R została potwierdzona także w astrocytach, co otwiera nowe możliwości regulowania procesów w nich zachodzących, na przykład w kontekście zakażeń CUN. Podczas zakażenia astrocytów HHV-1 może dochodzić do zaburzenia ich funkcji, co skutkuje nasileniem odpowiedzi zapalnej i może prowadzić do uszkodzenia neuronów. Główne pytanie, na które chcemy odpowiedzieć, brzmi: **czy aktywacja receptorów GLP-1 w astrocytach może ograniczyć szkodliwy wpływ HHV-1 na te komórki oraz pośrednio chronić neurony przed konsekwencjami zakażenia?**

Aby to zbadać, wykorzystamy pierwotne astrocyty uzyskane od myszy, które będą traktowane aktywatorami, czyli agonistami GLP-1R, a następnie zakażane wysoce zjadliwym szczepem HHV-1. Do szczegółowej charakterystyki odpowiedzi komórkowej zastosujemy nowoczesne techniki laboratoryjne takie jak mikroskopia konfokalna, analiza ekspresji genów w czasie rzeczywistym oraz testy metaboliczne. Pozwoli to ocenić wpływ aktywacji GLP-1R na cykl replikacyjny wirusa, poziom odpowiedzi przeciwwirusowej i przeżywalność komórek. W szczególności sprawdzimy, czy pobudzenie GLP-1R może:

- zakłócać proces wnikania wirusa i jego namnażanie się w astrocytach,
- zwiększyć zdolność astrocytów do przetrwania zakażenia i ograniczyć poziom stresu komórkowego,
- wpłynąć na poziom odpowiedzi zapalnej astrocytów,
- wpłynąć na astrocytarne wydzielanie metabolitów wspomagających funkcjonowanie neuronów

Będzie to pierwsze na świecie badanie stymulacji receptorów GLP-1 w kontekście wirusowego zakażenia mózgu. Projekt ten może otworzyć drzwi do nowego podejścia terapeutycznego podczas zakażenia HHV-1, koncentrującego się na ochronie komórek mózgu poprzez regulację ich funkcjonowania dzięki pobudzeniu GLP-1R. Ponadto zbadamy, na który etap cyklu replikacyjnego wirusa wpływają agoniści GLP-1R, dostarczając kluczowych informacji do lepszego zrozumienia mechanizmów namnażania się HHV-1 w astrocytach. W dłuższej perspektywie badania te mogą otworzyć nowe możliwości wspierania funkcjonowania komórek mózgu, nie tylko w przebiegu zakażenia HHV-1, ale również w chorobach neurologicznych, którym towarzyszy stan zapalny i/lub zaburzenia metaboliczne. Lepsze poznanie mechanizmów odpowiedzi astrocytów na zakażenie HHV-1 może przyczynić się do opracowania nowych terapii mających na celu ochronę mózgu przed uszkodzeniami wirusowymi.