

Pracownia Biologii Molekularnej

Barbara Zablocka, Małgorzata Beręsewicz

Temat: Różna wrażliwość mózgu myszokoczka mongolskiego na uszkodzenie ischemiczno-reperfuzyjne. Udział czynnika transkrypcyjnego NRF2 w endogennej neuroprotekcji.

Powyższy projekt osadzony jest w tematyce badań patologii niedokrwiennej mózgu i dotyczy molekularnych mechanizmów rozprzestrzeniania się sygnału ischemiczno/ reperfuzyjnego (I/R) w komórce. Obecnie, korzystając ze zwierzęcego modelu niedokrwienia u myszokoczka mongolskiego, koncentrujemy się na poznaniu mechanizmów prowadzących do poischemicznej eliminacji neuronów oraz endogennej neuroprotekcji. W modelu tym, krótkotrwałe podwiązanie tętnic szyjnych i następująca reperfuzja skutkują selektywną śmiercią neuronów w regionie CA1 hipokampa, natomiast żywotność neuronów w regionie CA2-4, DG pozostaje zachowana. Pomimo wielu lat badań, kwestia różnej wrażliwości regionów hipokampa wciąż pozostaje niewyjaśniona. Panuje jednak przekonanie, że: (i) ta różna wrażliwość na I/R wynika z różnic w ścieżkach przekazywania sygnału indukowanych przez I/R w obu regionach, oraz (ii) że poznanie mechanizmu tych różnic da podstawę do opracowania klinicznie użytecznych metod neuroprotekcji u pacjentów z udarem. Stąd ogólnym celem projektu jest poznanie mechanizmów odpowiedzialnych za różną wrażliwość regionów hipokampa a w szczególności mechanizmów adaptacyjnych odpowiedzialnych za przeżycie regionu CA2-4, DG.

NRF2 (nuclear factor for erythroid-derived 2) to czynnik transkrypcyjny, który poprzez aktywację mechanizmów adaptacyjnych w komórkach umożliwia im przeżycie w niesprzyjających warunkach. Reguluje on ekspresję genów zaangażowanych w procesy antyoksydacyjne, przeciwzapalne i protekcyjne, jak również regulujące metabolizm komórki i bioenergetykę mitochondriów. W związku z tym, że procesy takie jak stres oksydacyjny, stan zapalny, zaburzenia w metabolizmie komórki i funkcjonowaniu mitochondriów są nierozłącznymi elementami patogenezy zarówno niedokrwienia mózgu jak i wielu innych chorób neurodegeneracyjnych zakładamy, że NRF2 może być czynnikiem zaangażowanym w endogenną neuroprotekcję regionu CA2-4, DG hipokampa. Jak wynika z naszych wstępnych badań metabolomicznych, już w mózgu kontrolnym regiony CA1 i CA2-4, DG różnią się obecnością i ilością cząsteczek związanych z metabolizmem aminokwasów, glukozy i kwasów tłuszczowych co może mieć przełożenie na różną wrażliwość tych regionów na I/R. Wymienione procesy mogą być regulowane przez NRF2 ale czy obserwowane przez nas różnice pomiędzy CA1 i CA2-4, DG są konsekwencją różnej aktywacji NRF2? Na te i inne pytania będziemy szukać odpowiedzi by wykazać potencjalną rolę czynnika transkrypcyjnego NRF2 w naturalnie występującej mniejszej wrażliwości regionu CA2-4, DG hipokampa na stres ischemiczno-reperfuzyjny.