

Jak interakcja pomiędzy mikroglejem a astrocytami wpływa na funkcjonowanie neuronów w układzie dopaminergicznym. Analiza potencjalnego działania ochronnego substancji zmieniających fenotyp komórek glejowych.

Zmiany w funkcjonowaniu komórek glejowych mózgu (astrocytów i mikrogleju) regulujących stan zapalny oraz zaburzenia w metabolizmie komórkowym stanowią **wspólny mianownik wielu przewlekłych schorzeń i nagłych uszkodzeń centralnego układu nerwowego**, takich, jak choroba Parkinsona, Alzheimer, Huntingtona, epilepsja, stwardnienie zanikowe boczne, stwardnienie rozsiane, udar czy kontuzje. Proponowany projekt skupiać się będzie na badaniu komórek układu dopaminergicznego mózgu na przykładzie choroby Parkinsona, ale wyniki tych badań znajdą bardzo szerokie zastosowanie w przyszłości w leczeniu wielu innych schorzeń.

Działanie komórek astrocytów i mikrogleju jest ze sobą ściśle powiązane i bezpośrednio wpływa na aktywność i przeżywalność neuronów w mózgu. **Astrocyty** są podstawowym systemem wsparcia neuronów. Jako jedyne mogą magazynować zapasy energetyczne w postaci glikogenu, dostarczają neuronom substratów energetycznych w postaci mleczanu, chronią je produkując antyoksydanty i wydzielając czynniki wzrostu. W odpowiedzi na stres lub uszkodzenie astrocyty ulegają aktywacji i dostosowują swoje funkcje produkując czynniki przeżyciowe i regenerujące. Dlatego **długotrwale zaburzenie funkcjonowania astrocytów może negatywnie wpływać na funkcjonowanie neuronów**. Z kolei mikroglej **jest głównym wykonawcą stanu zapalnego w mózgu**. Aktywowany zabija patogeny, usuwa pozostałości umierających komórek i neutralizuje toksyczne agregaty białkowe a następnie wydziela czynniki troficzne zabezpieczające neurony. Równocześnie, aktywuje także astrocyty, aby zwiększyć ochronę tkanki. **Wzajemna interakcja astrocytów i mikrogleju jest podstawą ich prawidłowego funkcjonowania w układzie nerwowym**.

Ostatnimi czasy wykazano istnienie różnych form aktywowanego gleju, zarówno potencjalnie niebezpiecznego dla neuronów, jak i ochronnego. Zmiana formy aktywności astrocytów i mikrogleju wiąże się bezpośrednio ze zmianami w metabolizmie tych komórek. Istnienie różnych stanów aktywności gleju daje możliwość ich indukowania lub hamowania za pomocą leków, tak, aby były mniej szkodliwe a działały bardziej ochronnie.

Prowadzone dotychczas badania skupiały się na hodowlach odizolowanych typów komórek *in vitro* lub analizy homogenatów tkanek zawierających wszystkie rodzaje komórek równocześnie, nie pozwalając na rozdzielenie ich specyficznych funkcji zależnych od stanu ich aktywacji. W proponowanym projekcie chcemy pójść o krok naprzód i sprawdzić, które komórki i w jakiej formie aktywacji odpowiedzialne są za obserwowane efekty. Porównamy wpływ różnych podejść farmakologicznych tj. całkowitego zahamowania aktywności mikrogleju względem modulowania jego aktywności i subtelniejszą zmianę stanu jego aktywacji. Zbadamy, w jaki sposób takie nowe podejście wpłynie na interakcję z astrocytami i neuronami oraz sprawdzimy, które leki mają większy potencjał ochronny zarówno w stosunku do uszkodzenia komórek. Przeprowadzimy szczegółową, analizę zmian, w jakości i ilości białek produkowanych w poszczególnych podtypach komórek, aby określić mechanizmy leżące u podstaw zmian stanu aktywności, metabolizmu komórkowego z tym związanego, potencjalnego działania ochronnego a także wzajemnych interakcji komórkowych. Dodatkowo, sprawdzimy dwie grupy związków, które mogłyby również działać ochronnie na neurony i astrocyty. Zbadamy, czy ich działanie polega również na zmianie formy aktywacji komórek glejowych.

Poszerzenie wiedzy nt. funkcjonowania gleju i szczegółowych interakcji pomiędzy astrocytami, mikroglejem i neuronami może wiele wnieść przy tworzeniu nowych terapii. Substancje zmieniające stan aktywności gleju posiadają bardzo duży potencjał leczniczy nie tylko w chorobach układu nerwowego, ale również w okulistyce, astmie, nowotworach, cukrzycy i in. **Pojawiająca się w tej chwili możliwość, subtelniejszego farmakologicznego modulowania funkcji gleju, osłabiając endogenne działanie szkodliwe a wzmacniając ochronne jest bardzo obiecująca i stanowi aktualny światowy trend w poszukiwaniu nowych terapii chorób neurodegeneracyjnych.**