

Możliwości regeneracji aksonów po urazach obwodowego układu nerwowego są znacznie większe u dorosłych osobników niż w okresie okołourodzeniowym. W krytycznym okresie rozwoju w ciągu pierwszych pięciu dni życia wiele motoneuronów ginie po urazie ich aksonów. Rozwijające się motoneurony są bardzo wrażliwe na zerwanie połączenia z unerwianymi przez nie mięśniami, które są źródłem czynników troficznych niezbędnych do prawidłowego ich funkcjonowania. Ta szczególna wrażliwość neuronów na uszkodzenie nerwu zanika podczas pierwszego tygodnia życia. W przypadku noworodków szczurzych uszkodzenie aksonów w ciągu pierwszych trzech dni po urodzeniu powoduje, że większość neuronów obumiera, podczas gdy cała pula neuronów zostaje zachowana i ponownie unerwia mięśnie, jeśli do urazu dochodzi piątego dnia po urodzeniu.

Mechanizmy odpowiedzialne za upośledzenie procesów regeneracji nerwów obwodowych w okresie rozwoju osobniczego pozostają nieznane. W proponowanym projekcie zweryfikujemy hipotezę zakładającą, że przeszczep odpowiednio zmodyfikowanego nerwu kulszowego spowoduje poprawę regeneracji uszkodzonych aksonów, obniży śmiertelność neuronów ruchowych i umożliwi odbudowę funkcji ruchowych utraconych w wyniku urazu nerwu obwodowego. Zamierzamy zbadać rolę doświadczalnie wytypowanego szlaku przekazywania sygnałów komórkowych, Wnt/ β -catenina, aktywnego w bardziej dojrzałym nerwie, a więc potencjalnie sprzyjającego regeneracji. Poprzez wzmocnienie aktywacji szlaku Wnt w nerwach młodszych zwierząt zbadamy czy tego rodzaju strategia umożliwi uzyskanie poprawy funkcjonalnej porównywalnej z tą, jaką obserwujemy po przeszczepie bardziej dojrzałego nerwu. Ponadto zweryfikujemy hipotezę, że mechanizmy te są uniwersalne poprzez badania *in vitro* z zastosowaniem ludzkich komórek Schwanna i neuronów.

Podejmując próbę modyfikowania złożonych aspektów mikrośrodowiska uszkodzonego nerwu kulszowego u szczurzych noworodków w celu poprawy regeneracji aksonów, rzucamy wyzwanie dogmatowi, że nerwy nowonarodzonych zwierząt nie są w stanie zapewnić wsparcia dla regenerujących aksonów.

Ponadto, celem badań będzie zidentyfikowanie specyfiki zmian w poziomie ekspresji genów w komórkach motoneuronów na wczesnym etapie ich reakcji po uszkodzeniu nerwu w obecności lub przy braku sygnałów pro-regeneracyjnych pochodzących od zmodyfikowanego przeszczepu.

W przedstawionym projekcie wykorzystane zostaną zarówno tradycyjne metody neuroanatomiczne i neurofizjologiczne jak również nowoczesne wielkoskalowe techniki biologii molekularnej. Wyjaśnienie, czy istnieją realne możliwości modulowania wybranych cech mikrośrodowiska uszkodzonego nerwu skutkujące regeneracją aksonów i odbudową połączeń nerwowo-mięśniowych, a ostatecznie odtworzeniem funkcji ruchowych będzie mieć istotne znaczenie dla wprowadzenia skutecznej i bezpiecznej strategii naprawczej u pacjentów z uszkodzeniami nerwów obwodowych.