

Pomimo znaczącego postępu w neonatologii oraz opiece medycznej nad kobietami w ciąży, niedotlenienie okołoporodowe- zwane również asfiksją neonatalną -wciąż stanowi jedną z najczęstszych przyczyn uszkodzeń mózgu u noworodków. Na skutek przejściowego niedokrwienia organizmu następuje niedotlenienie tkanek oraz niedobór czynników odżywczych, niezbędnych do prawidłowego funkcjonowania komórek neuralnych. Zachwianie równowagi biochemicznej w mikrośrodowisku tkankowym zapoczątkowuje w komórkach szereg zmian metabolicznych, prowadzących do zaburzeń w ich funkcjonowaniu, a często także do śmierci komórki. Jest to szczególnie niebezpieczne w przypadku rozwijającego się układu nerwowego i prowadzi zwykle do rozwoju zaburzeń neurologicznych u dzieci dotkniętych epizodem asfiksji neonatalnej. Do najczęściej spotykanych zaburzeń należy upośledzenie funkcji lokomotorycznych, poznawczych oraz intelektualnych. Obserwowane objawy wynikają ze zmian patofizjologicznych w ośrodkowym układzie nerwowym, wywołanych urazem hipoksyjno-niedokrwinnym. Należą do nich między innymi zaburzenia istoty białej mózgu, związane z nieprawidłową mielinizacją włókien nerwowych. Mielina, wytwarzana przez wysoce wyspecjalizowane komórki neuralne-oligodendrocyty-zapewnia szybkie i wydajne przewodzenie impulsów nerwowych. Oligodendrocyty należą jednak do komórek szczególnie wrażliwych na uraz hipoksyjno-niedokrwienno. Nawet tymczasowy niedobór tlenu i czynników odżywczych prowadzi do zaburzeń w dojrzewaniu komórek, na skutek czego nie osiągają one zdolności do wytwarzania osłonki mielinowej.

Jednym z głównych mechanizmów zaangażowanych w proces prawidłowego dojrzewania oligodendrocytów jest autofagia, polegająca na wydajnym usuwaniu metabolitów i organelli komórkowych przez tak zwane autofagosomy. Jest to unikalny rodzaj pęcherzyków wewnątrzkomórkowych, ułatwiających degradację i recykling wybranych komponentów komórkowych i zapewniających w ten sposób m.in. prawidłowy przebieg procesów metabolicznych. Oligodendrocyty są komórkami o wysokim zapotrzebowaniu energetycznym i niezwykle aktywnym metabolizmie, związanym z koniecznością syntezy wielu składników białkowych i lipidowych unikalnej błony, jaką stanowi mielina. Przypuszczalnie uraz hipoksyjno-niedokrwienno wpływa na przebieg procesu autofagii w komórkach oligodendrocytarnych, przyczyniając się do nieprawidłowości w ich dojrzewaniu i w konsekwencji braku zdolności do mielinizacji włókien nerwowych. Jak dotąd brak jest jednak jakichkolwiek badań dotyczących opisanego zagadnienia.

Celem niniejszego projektu jest zatem zbadanie wpływu okresowego niedoboru glukozy i tlenu na przebieg procesu autofagii w neonatalnych oligodendrocytach. **Eksperci z zespołów badawczych z Polski i ze Szwajcarii zaplanowali wspólne badania oparte na przeprowadzeniu eksperymentów *in vitro*, *ex vivo* oraz *in vivo*, w celu przeanalizowania badanych zjawisk na poziomie komórkowym, tkankowym oraz w wybranych rejonach mózgu.** Przy zastosowaniu innowacyjnych metod biologii molekularnej, zbadane zostaną wewnątrzkomórkowe ścieżki przekazywania sygnałów, zaangażowane w mechanizmy autofagii na jej poszczególnych etapach. Poznanie mechanizmów uruchamianych w oligodendrocytach w odpowiedzi na uszkodzenie hipoksyjno-niedokrwienne, związane z asfiksją okołoporodową, pozwoli na poszukiwanie nowych, skutecznych terapii mających na celu zapobieganie skutkom przebytego urazu.

Jak dotąd jedyną metodą stosowaną po wystąpieniu asfiksji okołoporodowej pozostaje umiarkowana hipotermia, która jednak-jak wykazały ostatnie badania kliniczne -cehuje się niską skutecznością. Z tego względu pilne staje się poszukiwanie nowych możliwości terapeutycznych do zastosowania w neonatologii. **Nowatorskie badania realizowane w ramach niniejszego projektu naukowego w ramach współpracy bilateralnej pozwolą na poznanie wewnątrzkomórkowych mechanizmów prowadzących do zmian patofizjologicznych w tkance nerwowej oraz potencjalnie przyczynią się do określenia nowych celów terapeutycznych.**