

Projekt 1.14. Czy transfer genów kodujących receptory DREADD do wybranych motoneuronów w przeciętym rdzeniu kręgowym może przywrócić funkcje ruchowe? Zmiany synaptyczne i receptorowe w motoneuronach wywołane aktywacją chemogenetyczną.

Promotor: prof. dr hab. Małgorzata Skup

Pracownia: Grupa Neurobiologii Naprawczej

WWW: <http://www.nencki.edu.pl/grupa-neurobiologii-naprawczej>

Opis: Badania służą lepszemu poznaniu zdolności komórek nerwowych rdzenia kręgowego i ich połączeń nerwowo-mięśniowych do zmian plastycznych. Zmiany te, odpowiednio modulowane, mogą służyć poprawie funkcji po uszkodzeniach rdzenia kręgowego. Grupy motoneuronów (MN) zawiadujące lokomocją, pobudzające skurcz odmiennych funkcjonalnie mięśni tylnych kończyn, są upośledzone w różnym stopniu po uszkodzeniu. Modyfikowane więc będą wybrane grupy komórek. Badania będą prowadzone na dorosłych szczurach. Zastosujemy domięśniowy transfer genów kodujących zmutowane receptory muskarynowe hM3Dq (DREADD), z użyciem wektorów AAV. Receptory będą selektywnie aktywowane N-tlenkiem klozapiny (CNO) lub agonistami DREADD. Ustalony zostanie wzór aktywacji optymalny do wywołania zmian funkcjonalnych, które będą oceniane na podstawie analizy kinematyki chodu i elektromiografii (EMG). Aby uzyskać materiał z MN do analizy ekspresji genów, zastosujemy mikrodysekcję laserową, a następnie qRT-PCR. Wzór rozmieszczenia

i struktura zakończeń synaptycznych oraz receptorów błonowych będą badane przy użyciu immunofluorescencji, mikroskopii konfokalnej i elektronowej.

Cel: Rozwiązanie problemu terapii eksperymentalnych po uszkodzeniach rdzenia kręgowego - niekontrolowanej stymulacji całego układu zachowanych neuronów. Paradygmaty aktywacji prowadzą do umiarkowanej poprawy funkcji motorycznych, nie przywracając równowagi funkcjonalnej między różnymi grupami MN. Bezpośrednim celem jest zbadanie, czy wzbogacenie wybranych grup α -MN kontrolujących mięśnie tylnej kończyny w receptory, które zwiększą ich receptywność, usprawni lokomocję po przecięciu rdzenia kręgowego.