

Projekt 1.11. 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. Zawiadujące lokomocją grupy motoneuronów (MN), które pobudzają skurcz odmiennych funkcjonalnie mięśni tylnych kończyn, są upośledzone po uszkodzeniu w różnym stopniu; modyfikowana więc będzie receptywność tych MN, których unerwienie uległo długotrwałemu osłabieniu. Badania będą prowadzone na dorosłych szczurach. Zastosujemy domięśniowy transfer genów kodujących zmutowane receptory muskarynowe hM3Dq (DREADD), z użyciem wektorów AAV. Receptory będą selektywnie aktywowane agonistami DREADD. Ustalimy wzór aktywacji optymalny do wywołania zmian funkcjonalnych, ocenianych 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.