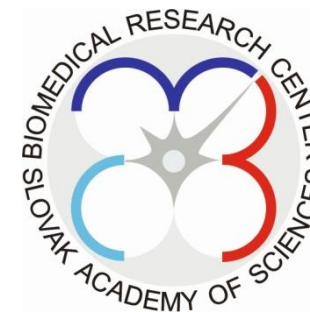


# Téma: Farmakologicky indukovaná modulácia zápalovej odpovede a oxidatívneho stresu v akútnom štádiu po traumatickom poranení miechy

Školiteľ: **RNDr. Nadežda Lukáčová, DrSc. (lukacova@saske.sk)**

Konzultantka: **RNDr. Katarína Bimbová, PhD. (bimbova@saske.sk)**

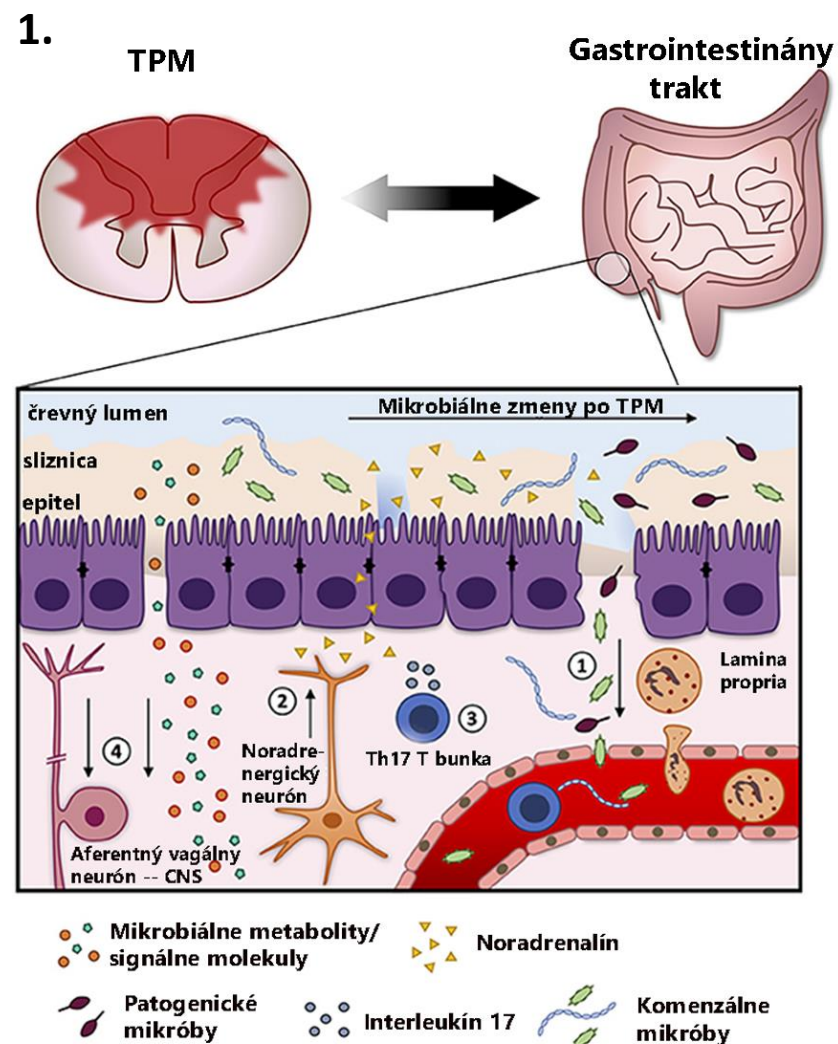
Školiace pracovisko: **Neurobiologický ústav BMC SAV Košice**



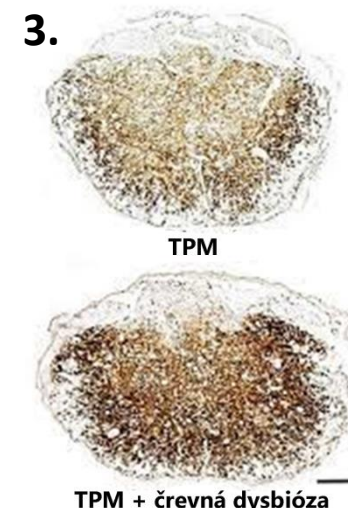
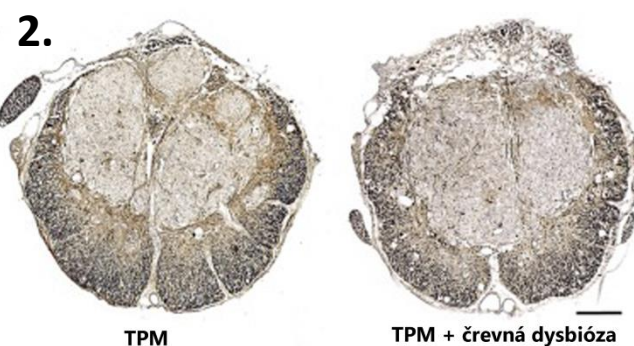
**Traumatické poranenie miechy (TPM)** vyvoláva robustnú zápalovú odpoveď, ktorá zahŕňa aktiváciu rezidentných buniek (mikroglia, astrocyty), influx buniek imunitného systému z krvného obehu do miesta lézie (makrofágy, neutrofily) a výrazné zvýšenie expresie NADPH oxidázy (NOX). Rezidentné a imunitné bunky uvoľňujú pro-zápalové cytokíny, vrátane interleukínov (IL-1 $\beta$ , IL-6) a tumor nekrotizujúceho faktora  $\alpha$  (TNF  $\alpha$ ), ktoré sa výrazne podieľajú na šírení zápalu, čo vedie k rozvratu mikroprostredia a k následnému odumieraniu nervových buniek. Reaktívna astroglióza je charakterizovaná výraznými morfológickými, molekulárnymi a funkčnými zmenami v astrocytoch, ku ktorým dochádza v priebehu niekoľkých hodín po TPM, a ktoré pretrvávajú dlhodobo po poranení. Astroglióza taktiež predstavuje obranný mechanizmus, ktorý minimalizuje a opravuje počiatočné poškodenie, avšak v konečnom dôsledku má škodlivé účinky. Súčasné štúdie ukazujú, že astrocyty a makrofágy medzi sebou navzájom interagujú, a že aktivácia mikroglie klasickými zápalovými mediátormi počas rôznych neurologických ochorení môže konvertovať astrocyty na neurotoxický A1 fenotyp (4). Makrofágy v prostredí lézie existujú v stave tzv. dynamickej rovnováhy; to či sa diferencujú na bunky, ktoré zhoršujú poškodenie tkaniva (M1) alebo podporujú regeneráciu CNS (M2) zjavne závisí od signálov v mikroprostredí lézie.

Najnovšie štúdie ukazujú, že trauma miechy spôsobuje závažné narušenie komunikácie medzi nervovým a imunitným systémom, a gastrointestinálnym traktom. Keď dôjde k poraneniu miechy, axóny zostupujúce z oblastí mozgu/mozgového kmeňa, ktoré kontrolujú sympatické neuróny v mieche sú poškodené, alebo dochádza k ich degenerácii. Následná strata normálneho sympatického tonusu, ktorý udržiava funkcie v organizme, vedie k chronickej dysfunkcii imunitného systému a k črevnej dysbióze. Metabolity a cytokíny produkované mikroorganizmami a bunkami v dysbiotickom čreve sa dostávajú do krvného obehu alebo aktivujú n. vagus. Dysbióza taktiež zväčšuje intraspinálnu zápalovú odpoveď a zhoršuje obnovu neurologických funkcií.

Naším cieľom je zistiť, či manipulácia črevnej mikroflóry pomocou probiotík a/alebo nového protizápalového liečiva siponimod ovplyvní aktiváciu špecifických signálnych dráh a reguláciu M1/M2 polarizácie, ktorá povedie k zvýšeniu expresie génov pre M2 v mieste lézie. Predpokladáme, že aplikácia liečby, ktorá inhibuje formovanie A1 reaktívnych astrocytov indukovaných neurozápalovou M1 mikroglia v akútnom/subakútnom štádiu po TPM môže predstavovať sľubnú stratégiu pre regeneráciu traumou poraneného tkaniva.



1. Patologické zmeny v črevnej mikroflóre po poškodení miechy. Súčasťou systémovej odpovede organizmu na TPM sú zápalové zmeny v čreve, ktoré prispievajú k zníženiu črevných funkcií, zvýšeniu priepustnosti epitelu a črevnej dysbióze.



Črevná dysbióza spôsobuje nadmerné šírenie zápalu (2) a zväčšenie miesta lézie (3) po traumatickom poranení miechy.