

**STRESZCZENIE POPULARNONAUKOWE**

W ramach projektu zamierzamy ustalić w jaki sposób polaryzacja rdzenia kręgowego wykonywana przy użyciu techniki przezrdzeniowej stymulacji prądem stałym (ang. trans-spinal direct current stimulation, tsDCS) modyfikuje pobudzenia synaptyczne motoneuronów i progresję choroby w mysim modelu stwardnienia zanikowego bocznego ALS. ALS jest śmiertelną chorobą neurodegeneracyjną dotykającą ponad 220.000 osób na całym świecie w roku 2015 i prognozowanym wzrostem występowania do 370.000 przypadków rocznie w roku 2040. Przez dekady wielu sławnych ludzi zostało zdiagnozowanych z ALS w tym Lou Gehrig – słynny amerykański baseballista, Stephen Hawking – światowej sławy fizyk czy Donald George Revie – profesjonalny piłkarz angielski. Pomimo wielu lat wytężonych badań, nadal nie wynaleziono skutecznego leku na ALS, a Riluzole - jedyny środek zatwierdzony przez FDA (ang. Food and Drug Administration) przedłuża życie pacjentów jedynie o 2 - 3 miesiące, przy prognozowanej długości życia od dwóch do pięciu lat od diagnozy. Najnowsze badania wskazują, że obniżenie poziomu pobudliwości synaptycznej motoneuronu jest jednym z kluczowych czynników prowadzących do jego degeneracji w ALS. Dlatego też zwiększenie poziomu tej pobudliwości może mieć pozytywny wpływ na spowolnienie procesu chorobowego. W naszym projekcie planujemy to uzyskać poprzez wykorzystanie nowoczesnej metody neuromodulacyjnej przezrdzeniowej stymulacji prądem stałym (tsDCS). Wyniki naszych badań wstępnych pokazują, że ta nowa, bezpieczna i tania technika powoduje długotrwałą zmianę pobudliwości sieci neuronalnych rdzenia kręgowego, co powoduje silniejsze pobudzenie synaptyczne motoneuronu. W ramach projektu zamierzamy przeprowadzić szereg eksperymentów, które pozwolą nam opisać natychmiastowe, przetrwałe i długotrwałe efekty tsDCS na pobudliwość synaptyczną motoneuronów w mysim modelu ALS (ang. SOD1 G93A mice). Ponieważ genetycznie zmodyfikowane myszy ze zmutowanym ludzkim genem SOD1 wykazują fenotyp silnie zbliżony do ludzkiej postaci ALS, wyniki naszych badań w przyszłości będą mogły posłużyć za podstawę zastosowania podobnych technik modyfikacji pobudliwości motoneuronów u ludzi. Planujemy przeprowadzić eksperymenty z wykorzystaniem metod elektrofizjologicznych w celu ustalenia wpływu tsDCS na generowanie postsynaptycznych potencjałów pobudzających w motoneuronie rdzenia kręgowego, metody histochemiczne posłużą nam do ustalenia wpływu długotrwałego tsDCS na pokrycia synaptycznymotoneuronu (zarówno ilość, jak i jakość synaps), natomiast testy funkcjonalne posłużą nam do określenia wpływu naszej interwencji na progresję choroby. Wszystkie procedury eksperymentalne zostały zaplanowane w oparciu o zasady 3R ze szczególnym uwzględnieniem zminimalizowania cierpienia i dyskomfortu zwierząt użytych w eksperymentach. W wyniku tego projektu spodziewamy się znacząco pogłębić naszą wiedzę na temat wpływu zewnętrznie aplikowanych pól elektrycznych na aktywację synaptyczną motoneuronu i progresję ALS. W przypadku gdy zastosowana interwencja okaże się skuteczna w opóźnieniu procesu chorobowego, te badania stworzą solidne podstawy do stosowania tsDCS jako bezpiecznego, skutecznego i taniego wsparcia w terapii ALS.