

Zrozumieć stwardnienie guzowate (TSC)

Zespół stwardnienia guzowatego (TSC) to choroba genetyczna atakująca wiele układów w organizmie. Dziedziczny się w sposób autosomalny dominujący, co oznacza, że do wywołania choroby wystarczy pojedyncza kopia zmutowanego genu. Cechą charakterystyczną TSC jest rozwój łagodnych nowotworów, przy czym narządami najczęściej nimi dotkniętymi jest centralny układ nerwowy, nerki i skóra.

Wpływ na mózg, objawy

Jednym z najbardziej znaczących i wyniszczających aspektów TSC są nieprawidłowe rozrosty i zmiany w połączeniach w mózgu. Zmiany te często prowadzą do szeregu problemów neurologicznych, w tym epilepsji, opóźnienia w rozwoju, upośledzenia funkcji poznawczych, zaburzeń ze spektrum autyzmu, problemów behawioralnych i wodogłowa.

Obecnie dostępne leczenie

Obecnie leczenie TSC koncentruje się przede wszystkim na leczeniu objawów. Może ono obejmować leki przeciwpadaczkowe kontrolujące napady, chirurgiczne usuwanie guzów i wczesną interwencję, taką jak terapia zajęciowa, fizyczna lub logopedyczna. Chociaż interwencje te są niewątpliwie pomocne, nie zajmują się podstawową przyczyną choroby i nie są skuteczne w przypadku wielu objawów TSC.

Obiecujące nowe podejście: inhibitory mTOR

W ostatnim czasie wprowadzono do kliniki inhibitory mTOR, takie jak everolimus. Leki te działają poprzez przywrócenie równowagi metabolicznej w dotkniętych mutacją komórkach, potencjalnie łagodząc objawy TSC. Jednakże ich skuteczność w leczeniu problemów neuropsychiatrycznych związanych z TSC okazała się ograniczona. Co jednak ważne, badania kliniczne, w których podawano lek, były prowadzone na pacjentach na późnych etapach rozwoju mózgu.

Znaczenie wczesnej interwencji

Badania sugerują, że podawanie inhibitorów mTOR w krytycznych okresach rozwoju mózgu może przynieść korzystniejsze wyniki. Zrozumienie zmian w rozwoju mózgu powodowanych przez TSC ma kluczowe znaczenie dla identyfikacji momentów krytycznych dla skutecznego leczenia. Wczesne wykrycie jest tu niezbędne, a co ważne możliwe, o czym świadczą przypadki, w których diagnozę postawiono jeszcze przed urodzeniem.

Cele badawcze

Naszym celem jest określenie optymalnego okresu rozwojowego podawania inhibitorów mTOR w celu skutecznego rozwiązania problemów neuropsychiatrycznych związanych z TSC. Badania nad zmianami rozwojowymi w TSC są konieczne dla poprawy leczenia, a co za tym idzie jakości życia osób dotkniętych tym złożonym zaburzeniem.

Identyfikacja krytycznych okresów rozwojowych w zespole stwardnienia guzowatego (TSC): nasze podejście badawcze

Aby określić najlepszy moment podawania inhibitorów mTOR w leczeniu problemów neuropsychiatrycznych związanych z TSC, planujemy:

- Śledzenie zmian w ekspresji genów:** Będziemy monitorować zmiany rozwojowe w ekspresji genów związanych z funkcjonowaniem synaps, kluczowych do tworzenia właściwych połączeń w mózgu podczas jego rozwoju. Użyjemy synaptoneurosomów w mysich modelach TSC, określając, kiedy pojawiają się zmiany w ekspresji genów synaptycznych.
- Ocenę skuteczności wczesnego leczenia:** Opierając się na wynikach Zadania 1, zbadamy, czy wczesne leczenie everolimusem, inhibitorem mTOR, w ustalonym oknie czasowym może odwrócić zmiany w ekspresji genów obserwowane w TSC.
- Badanie plastyczności synaptycznej:** Ocenimy, czy wczesne leczenie everolimusem może przywrócić plastyczność synaptyczną zarówno na poziomie strukturalnym, jak i funkcjonalnym. Zbadamy także potencjał leczenia w zakresie przywracania funkcjonalnej łączności między wzgórzem a korą, kluczowego do przetwarzania bodźców somatosensorycznych takich jak dotyk, które jest zaburzone u pacjentów z TSC.

Zaproponowane podejście pozwoli lepiej zrozumieć krytyczne okresy rozwojowe w TSC i zaprojektować strategie terapeutyczne dla osób dotkniętych tą chorobą.