

WNIOSEK PROJEKTU DOKTORSKIEGO

Szkoła Doktorska Nauk Medycznych i Nauk o Zdrowiu

IMIĘ I NAZWISKO AUTORA PROJEKTU	Dr hab. n. med. Milena Świtońska
AFILIACJA AUTORA PROJEKTU (jednostka organizacyjna, telefon kontaktowy, adres e-mail)	Katedra Neurochirurgii i Neurologii Tel. 52 3655565 email: m.switonska@cm.umk.pl
DYSCYPLINA NAUKOWA, W RAMACH KTÓREJ PROJEKT BĘDZIE REALIZOWANY (zaznaczyć właściwą)	NAUKI FARMACEUTYCZNE/NAUKI MEDYCZNE/ <u>NAUKI O ZDROWIU</u>

CZĘŚĆ A:

OPIS PROJEKTU (w języku polskim – obligatoryjnie, w języku angielskim - obowiązkowo temat, pozostałe pkt. opcjonalnie jeśli projekt ma być dedykowany również dla kandydatów z zagranicy)

1. TEMAT PROJEKTU:

Analiza inflamasomu NLRP3 i profilu zapalnego u chorych z pourazowym uszkodzeniem rdzenia kręgowego w odcinku szyjnym w kontekście neurorehabilitacji.

2. CEL NAUKOWY PROJEKTU I ZNACZENIE PODJĘTEGO PROBLEMU BADAWCZEGO (max. 3000 znaków ze spacjami):

Uraz rdzenia kręgowego (URK) w odcinku szyjnym kręgosłupa skutkuje uruchomieniem kaskady zapalnej, co ma istotne znaczenie zarówno w generowaniu zmian destrukcyjnych w fazie ostrej jak i niesie poważne konsekwencje w fazie przewlekłej związanej z neuroregeneracją i usprawnianiem funkcjonalnym pacjenta. Uszkodzenie rdzenia (zmiażdżenie/przerwanie częściowe/przerwanie całkowite) prowadzi do uwalniania licznych cytokin zapalnych, w tym IL-1 β i IL-18. Aktualne badania wskazują, że kluczowe znaczenie w zainicjowaniu odpowiedzi zapalnej na uszkodzenie tkanek mają wielobiałkowe kompleksy – inflamasomy, w tym inflamasom NLRP3 (Mokhtari et al., 2023, Amo-Aparicio et al., 2022). Dotychczasowe badania, głównie o charakterze eksperymentalnym, wykazały pozytywny wpływ podania inhibitorów NLRP3 w bezpośredni obszar uszkodzenia rdzenia na hamowanie reakcji prozapalnych, poprzez złagodzenie prioptozy wywołanej inflamasomem NLRP3 (Wang et al., 2022, Liu et al., 2023). Przewlekły stan zapalny obniża wydolność krążeniowo-oddechową organizmu, a obraz funkcjonalny pacjentów po URK w zależności od ilości podejmowanego wysiłku fizycznego i

stopnia aktywności fizycznej jest bardzo zróżnicowany. Dodatkowo zaobserwowano w pojedynczych badaniach klinicznych związek pomiędzy osoczym stężeniem inflamasomu NLRP3 a występowaniem lęku i depresji u osób z URK, co ma istotne przełożenie na dobrostan pacjenta zarówno w sferze fizycznej, psychicznej i społecznej (Mokhtari, 2024).

Cele projektu : analiza stężenia inflamasomu NLRP3 i wybranych cytokin prozapalnych u pacjentów po URK w zależności od poziomu wydolności organizmu, poziomu lęku przed ruchem oraz sprawności funkcjonalnej.

Znaczenie podjętego problemu badawczego:

Osoby bezpośrednio po zdarzeniu przerwania, naderwania czy stłuczenia rdzenia przechodzą standardową procedurę leczniczą skupioną na pierwotnej kontroli stanu zapalnego w ostrej fazie, odbarczeniu miejsca uszkodzenia, zapobieganiu uszkodzeniom wtórnym, a następnie leczeniu objawowym (Freyermuth-Trujillo, 2022). Pacjenci w fazie przewlekłej URK z wysokim poziomem kinezjofobii, a niskim poziomem sprawności fizycznej dość szybko ustalają plateau swoich możliwości fizycznych. Poprawa któregokolwiek z powyższych parametrów umożliwiłaby realizację maksymalnego potencjału funkcjonalnego i przybliżyłaby do samodzielności w życiu codziennym. Poznanie roli inflamasomu NLRP3 w procesie neurorehabilitacji chorych po URK może mieć, poza charakterem poznawczym, istotne znaczenie w opracowaniu w przyszłości nowych kierunków terapii związanych zingerencją w mechanizmy zapalne indukowane przez inflamasom NLRP3, jak również opracowanie indywidualnych programów rehabilitacji z optymalizacją stosowanych metod usprawniania.

Piśmiennictwo:

[1] Amo-Aparicio, J., Garcia-Garcia, J., Puigdomenech, M., Francos-Quijorna, I., Skouras, D. B., Dinarello, C. A., & Lopez-Vales, R. (2022). Inhibition of the NLRP3 inflammasome by OLT1177 induces functional protection and myelin preservation after spinal cord injury. *Experimental Neurology*, 347, 113889.

[2] Freyermuth-Trujillo, X., Segura-Urbe, J. J., Salgado-Ceballos, H., Orozco-Barrios, C. E., & Coyoy-Salgado, A. (2022). Inflammation: a target for treatment in spinal cord injury. *Cells*, 11(17), 2692.

[3] Liu, Z., Tu, K., Zou, P., Liao, C., Ding, R., Huang, Z., & Zhang, Z. (2023). Hesperetin ameliorates spinal cord injury by inhibiting NLRP3 inflammasome activation and pyroptosis through enhancing Nrf2 signaling. *International Immunopharmacology*, 118, 110103.

[4] Mokhtari, T., & Uludag, K. (2023). Role of NLRP3 Inflammasome in Post-Spinal-Cord-Injury Anxiety and Depression: Molecular Mechanisms and Therapeutic Implications. *ACS Chemical Neuroscience*, 15(1), 56-70.

- [5] Mokhtari, T, Uludag, K. Role of NLRP3 Inflammasome in Post-Spinal-Cord-Injury Anxiety and Depression: Molecular Mechanisms and Therapeutic Implications. ACS Chem Neurosci. 2024 Jan 3;15(1):56-70. doi: 10.1021/acchemneuro.3c00596. Epub 2023 Dec 18. PMID: 38109051.
- [6] Wang, C., Ma, H., Zhang, B., Hua, T., Wang, H., Wang, L., & Lu, X. (2022). Inhibition of IL1R1 or CASP4 attenuates spinal cord injury through ameliorating NLRP3 inflammasome-induced pyroptosis. Frontiers in Immunology, 13, 963582.

3. KONCEPCJA I PLAN BADAŃ Z UWZGLĘDNIENIEM METODYKI (max. 4000 znaków ze spacjami):

Koncepcja badań: Określenie zależności pomiędzy profilem zapalnym indukowanym inflamasomem NLRP3 a poziomem wydolności chorych po URK zbadanych za pomocą dostosowanych testów wydolnościowych, sprawnościowych, poziomu aktywności fizycznej oraz oceny psychologicznej pod kątem lęku przed ruchem.

Populacja badana:

Kryteria włączenia:

- pacjenci ze zdiagnozowanym urazem rdzenia kręgowego (całkowitym lub częściowym) na wysokości odcinka szyjnego od wysokości C4 do C6 włącznie
- świadoma zgoda na udział w badaniu

Kryteria wyłączenia:

- wiek pacjentów <18 r.ż. lub > 65 r.ż.
- stan po amputacji kończyn górnych i kończyn dolnych
- niewydolność serca w III i IV klasie NYHA
- toczący się w organizmie stan zapalny spowodowany infekcją dróg oddechowych, dróg moczowo-płciowych, dróg pokarmowych, zapaleń skóry itp.
- przeciwwskazania do przeprowadzenia prób wydolnościowych
- wystąpienie w trakcie próby wydolnościowej objawów silnej dysrefleksji autonomicznej

Grupy badane:

- grupa badana n=50 pacjenci po urazie rdzenia kręgowego na poziomie C3/C4; C4/C5 lub C5/C6, >6 tygodni od uszkodzenia, bez przeciwwskazań do przeprowadzenia próby wysiłkowej
- grupa kontrolna n=50; osoby zdrowe o zbliżonym profilu biopsychospołecznym (wiek, płeć, brak przeciwwskazań do przeprowadzenia próby wysiłkowej, brak chorób towarzyszących)

Pierwszym etapem projektu będzie wybór uczestników badania przyjętych w Poradni Neurologicznej Szpitala Uniwersyteckiego nr 2 w Bydgoszczy pod kątem spełnienia kryteriów włączenia i wyłączenia, uzyskanie świadomej zgody, wypełnienie kwestionariuszy badawczych,

w tym kwestionariusza osobowego, kwestionariusza aktywności fizycznej wg Baecke'a, skali Kinezyfobii Tampa, skali AIS, skali lęku i depresji HADS oraz skali DepressionAnxietyStressScales (DASS).

Kolejnym etapem badania będzie uzyskanie od badanych próbki krwi w ilości ok. 7 ml celem oceny profilu zapalnego za pomocą metody immunoenzymatycznej ELISA- NLRP3, oksytocyna, kortyzol, IL-18, IL-6, IL-10, IL 1B. Ponadto we krwi będą oznaczane następujące parametry: morfologia, CRP, OB., fibrynogen. Badania laboratoryjne będą wykonywane w Zakładzie Diagnostyki Laboratoryjnej Szpitala Uniwersyteckiego nr 2 w Bydgoszczy oraz w Katedrze Patofizjologii CM UMK. Krew będzie pobierana jednorazowo.

Kolejnym etapem będzie konsultacja psychologiczna pod kątem zaburzeń lękowych, depresji, poziomu aktywności i uczestnictwa w życiu społecznym. Badanie psychologiczne będzie wykonywane przez psychologa w Poradni Psychologicznej Szpitala Uniwersyteckiego nr 2 w Bydgoszczy.

Następnym etapem będzie badanie fizjoterapeutyczne składające się z wywiadu oraz diagnostyki fizjoterapeutycznej. W oparciu o kwestionariusz ASIA zostaną zbadane: funkcje ruchowe (zakres ruchu i siła) mięśni kluczowych dla każdego segmentu ruchowego, czucie - wrażliwość poszczególnych dermatomów poprzez lekki dotyk oraz ułucie igłą punktów dla nich kluczowych, określenie poziomu neurologicznego – najniżej położonego segmentu, gdzie czynność ruchowa i sensoryczna jest zachowana po obu stronach ciała oraz określenie czy uraz jest kompletny, czy częściowy. Ponadto zostanie przeprowadzone: badanie palpacyjne kręgosłupa oraz test fałdu Kiblera oceniające czucie, tkliwość, bolesność miejscową oraz mobilność powięziową tkanek, ocena blizn pooperacyjnych – ich ruchomości, mobilności, zrostów oraz rozejścia, ocena siły mięśniowej kończyn górnych w skali Lovetta i testem MRC (MedicalResearchCouncil), ocena czucia głębokiego – napięcia mięśni, ruchu wstawie oraz kątownego ustawienia za pomocą testów funkcjonalnych: testu lustrzanego oraz testów kompresji stawowej,

Następnie zostanie przeprowadzona próba wysiłkowa osób badanych, dostosowana do poziomu funkcjonalnego pacjentaz wykorzystaniem ergometru wiosłarskiego/wyciągu treningowego

4. SPODZIEWANE ZNACZENIE WYNIKÓW BADAŃ Z OKREŚLENIEM WPLYWU NA ROZWÓJ DYSCYPLINY (max. 1500 znaków ze spacjami):

Wyniki pracy mogą mieć znaczenie w zakresie poznania roli ścieżki zapalnej indukowanej NLRP3 w neurorehabilitacji pacjentów po URK, identyfikacji ich potencjału wydolnościowego i sprawności

funkcjonalnej, a także doborze odpowiednich technik i metod usprawniania. Uzyskane wyniki pozwoliłyby na opracowanie skuteczniejszych programów neurorehabilitacji pacjentów po urazie rdzenia kręgowego w odcinku szyjnym z uwzględnieniem terapii lęku przed ruchem.

