lek. Piotr Rodak
[redacted]
mail piotr.rodak@sum.edu.pl

Streszczenie rozprawy doktorskiej w języku polskim

„Interakcja między selektywnymi modulatorami receptora estrogenowego (SERM) a szlakiem FasR/FasL w modelu niedokrwienia siatkówki u gryzoni poddanych owariekotmii”

Niedobór estrogenów w okresie menopauzy stanowi istotny czynnik ryzyka rozwoju chorób neurodegeneracyjnych siatkówki, w tym neuropatii nerwu wzrokowego oraz retinopatii niedokrwiennych. Celem niniejszej rozprawy była ocena wpływu niedoboru estrogenów indukowanego zabiegiem owariektomii na funkcjonowanie i przeżywalność neuronów siatkówki oraz określenie neuroprotekcyjnego działania modulatorów receptorów estrogenowych i inhibitora szlaku FasR/FasL w modelach niedokrwienia siatkówki. Badanie zostało podzielone na dwie części. W pierwszej części oceniano wpływ chirurgicznie indukowanej menopauzy na funkcję i przeżywalność komórek zwojowych siatkówki w zwierzęcym modelu zmiażdżenia nerwu wzrokowego. Analizy elektrofizjologiczne i histologiczne wykazały, że niedobór estrogenów prowadzi do zaburzeń funkcji siatkówki, utraty interneuronów oraz zwiększonej aktywacji mikrogleju. Dodatkowo wykazano, że menopauza chirurgiczna zwiększa podatność komórek zwojowych siatkówki na uszkodzenie neurodegeneracyjne. Druga część pracy obejmowała ocenę działania neuroprotekcyjnego 17β estradiolu, raloksyfenu oraz inhibitora szlaku FasR/FasL (KP 7 6) w modelach ostrego i przewlekłego niedokrwienia siatkówki. Wykazano, że zarówno modulacja receptorów estrogenowych, jak i hamowanie szlaku FasR/FasL wywierają działanie antyapoptotyczne, jednak największą skuteczność neuroprotekcyjną uzyskano przy zastosowaniu terapii skojarzonej. Połączenie raloksyfenu z antagonistą receptora Fas zwiększało przeżywalność komórek zwojowych siatkówki oraz pozwalało na zachowanie ich funkcji zarówno u zwierząt poddanych owariektomii, jak i w grupach kontrolnych. Uzyskane wyniki wskazują, że niedobór estrogenów nasila podatność neuronów siatkówki na uszkodzenie niedokrwienne, natomiast jednoczesna modulacja sygnalizacji estrogenowej oraz szlaku apoptotycznego FasR/FasL może stanowić obiecującą strategię terapeutyczną w chorobach neurodegeneracyjnych siatkówki związanych ze starzeniem i menopauzą.