

ИССЛЕДОВАНИЕ РОЛИ GDNF В ВОССТАНОВЛЕНИИ НИГРОСТРИАРНОЙ ДОФАМИНЭРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ НА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Баженова Наталья Сергеевна

Полипептид «глиальный нейротрофический фактор» (GDNF) был выделен в 1993 году из дофаминергических нейронов крысы и является эффективным фактором защиты и поддержания активности различных клеточных популяций в центральной и периферической нервной системе, включая сами дофаминергические нейроны. В Институте биологии гена РАН были получены генетические конструкции, содержащие новую модификацию гена GDNF. Было показано, что продукты данных модификаций гена GDNF активно выделяются из трансфицированных клеток, и стимулирует рост нервных отростков нейронов спинального ганглия сильнее, чем обычный GDNF.

Целью настоящей работы была проверка гипотезы о возможном протекторном эффекте GDNF-продуцирующих трансгенных клеток, введенных непосредственно в стриатум, на мышинной модели паркинсонизма. Мышам линии C57Bl/6 в возрасте 2,5-3 мес. вводили билатерально в стриатум (область хвостатого ядра/скорлупы) через внутримозговые канюли трансгенные эмбриональные стволовые клетки линии HEK293, продуцирующие GDNF, в дозе 100-200 тыс. клеток в 2 мкл р-ра Хенкса. Клетки были трансфицированы с помощью плазмидной конструкции, включающей модифицированный ген GDNF (без Pre- и Pro- областей), ген устойчивости к гентамицину и ген зеленого флуоресцентного белка (GFP), как маркера введения. Контрольным животным вводили те же клетки HEK293, содержащие только трансгенный GFP-маркер. Через 3 дня животным вводили подкожно 40 мг/кг нейротоксина МФТП, избирательно разрушающего дофаминергическую систему. После окончания поведенческой фазы эксперимента животных забивали для последующего иммуногистохимического анализа головного мозга на тирозингидроксилазу (TH) содержащие нейроны. Предварительно нами было показано снижение количества TH-позитивных нейронов в компактной части черной субстанции под действием токсина МФТП. Обнаружено, что предварительное введение GDNF-продуцирующих клеток в стриатум (область проекции дофаминергических нейронов) невиллирует негативные эффекты токсина. Сделан вывод, что трансплантация клеток HEK293, содержащих трансгенный белок GDNF, в стриатум мышей с экспериментальной нейродегенерацией оказывает протекторный эффект на гистохимические показатели.