

ბადურის რეგენერაციული პოტენციალის აღდგენა Müller-ის გლიურ უჯრედებში Prox1-ის უჯრედშორისი გადაცემის ბლოკირებით

წყარო: Lee EJ, Kim M, Park S, et al. Restoration of retinal regenerative potential of Müller glia by disrupting intercellular Prox1 transfer. Nature Communications. 2025;16:2928. DOI: 10.1038/s41467-025-58290-8

ბადურის დეგენერაციული დაავადებების დროს მხედველობის დაკარგვის ერთ-ერთი მთავარი მიზეზი დაზიანებული ნეირონების აღდგენის შეზღუდული უნარია. თევზებისა და ზოგიერთი სხვა ხერხემლიანისგან განსხვავებით, ძუძუმწოვართა ბადურა დაზიანების შემდეგ პრაქტიკულად ვერ ახერხებს დაკარგული ნეირონების რეგენერაციას. ამ განსხვავებაში მნიშვნელოვანი როლი Müller-ის გლიურ უჯრედებს (MG) ეკისრება - სპეციალიზებულ უჯრედებს, რომლებიც თევზებში დაზიანების შემდეგ შეიძლება გარდაიქმნას ბადურის პროგენიტორულ უჯრედებად და ახალი ნეირონების წყარო გახდეს. ძუძუმწოვრებში კი მათი რეგენერაციული პოტენციალი ძლიერ შეზღუდულია.

2025 წელს „Nature Communications“-ში გამოქვეყნებულმა კვლევამ აჩვენა, რომ ამ პროცესის ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი შემაფერხებელი შეიძლება იყოს ტრანსკრიფციული ფაქტორი „Prox1 (prospero-related homeobox 1)“. ავტორებმა აღმოაჩინეს, რომ თავის დაზიანებულ ბადურაში ტრანსკრიფციის ფაქტორი „Prox1“ Müller-ის გლიურ უჯრედებში გროვდება, მაშინ როცა რეგენერაციის მაღალი უნარის მქონე ზებრათევზის ბადურაში მსგავსი მატება არ აღინიშნება. განსაკუთრებით საინტერესო აღმოჩნდა ის, რომ თავის MG უჯრედები Prox1-ს თავად არ წარმოქმნიდნენ. აღნიშნული პროტეინი მათში მეზობელი ბადურის ნეირონებიდან უჯრედშორისი გადაცემის გზით ხვდებოდა. მკვლევრებმა სხვადასხვა ექსპერიმენტული მოდელის გამოყენებით აჩვენეს, რომ ბადურის დაზიანების შემდეგ Prox1-ის რაოდენობა Müller-ის გლიურ უჯრედებში მატულობდა, მიუხედავად იმისა, რომ Prox1-ის mRNA-ის ექსპრესია თავად ამ უჯრედებში არ იზრდებოდა. ეს მონაცემები მიუთითებდა, რომ ცილას ეგზოგენური წარმოშობა ჰქონდა. შემდგომმა კვლევამ აჩვენა, რომ Prox1-ის ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი წყარო ბადურის ბიპოლარული უჯრედებია. როდესაც ამ უჯრედებში Prox1-ის გამომუშავება გენეტიკურად შემცირდა, დაზიანებულ ბადურაში Müller-ის გლიური უჯრედების პროლიფერაციული აქტივობა გაიზარდა.

საპირისპირო ექსპერიმენტმაც იგივე კავშირი დაადასტურა: როდესაც Prox1 ხელოვნურად შეიყვანეს ზებრა თევზის დაზიანებულ ბადურაში, Müller-ის გლიური უჯრედებიდან წარმოქმნილი პროგენიტორული უჯრედების რაოდენობა შემცირდა და ნეირონების რეგენერაცია შეფერხდა. ამგვარად, მკვლევართა მონაცემებით, Prox1 მოქმედებს როგორც Müller-ის გლიის რეგენერაციული პროგრამის დამთრეფელი ფაქტორი.

Prox1-ის ბლოკირება და რეგენერაციული პასუხის აღდგენა

კვლევის შემდეგ ეტაპზე მეცნიერებმა სცადეს არა მხოლოდ Prox1-ის გენეტიკური შემცირება, არამედ მისი უჯრედშორისი გადაცემის უშუალოდ დაბლოკვაც. ამისთვის შეიქმნა Prox1-ის საწინააღმდეგო ანტისხეულის ფრაგმენტი, რომელიც უჯრედგარეთ არსებულ Prox1-ს აკავებდა და Müller-ის გლიურ უჯრედებში მის მოხვედრას უშლიდა ხელს. ანტისხეულის ხანგრძლივი მიწოდებისთვის ავტორებმა გამოიყენეს ადენოასოცირებული ვირუსული ვექტორი - AAV2-αProx1. თავის დაზიანებულ ბადურაში მისი შეყვანის შემდეგ Müller-ის გლიურ უჯრედებში Prox1-ის დაგროვება შემცირდა, ხოლო ამ უჯრედების პროლიფერაცია გაიზარდა. საკონტროლო ვექტორს მსგავსი ეფექტი არ ჰქონია.

ერთუჯრედიანმა RNA-სეკვენირებამ აჩვენა, რომ Prox1-ის შემცირების შემდეგ Müller-ის გლიური უჯრედები თანდათან იძენდნენ ბადურის პროგენიტორული უჯრედებისთვის (RPC) დამახასიათებელ მოლეკულურ

ნიშნებს. მათში იზრდებოდა უჯრედული ციკლისა და პროგენიტორული მდგომარეობის შესაბამისი გენების, მათ შორის **Cnd1**, **Notch1**, **Hes1** და **Hbegr**-ის ექსპრესია. ამ შედეგებმა დაადასტურა, რომ Prox1-ის გადაცემის შეზღუდვა მხოლოდ უჯრედების გამრავლებას კი არ იწვევს, არამედ Müller-ის გლიის რეალურ რეპროგრამირებასაც უწყობს ხელს.

შედეგები პიგმენტური რეტინიტის მოდელებში

კვლევის ერთ-ერთი ყველაზე მნიშვნელოვანი ნაწილი მიღებული ეფექტის შეფასება იყო **პიგმენტური რეტინიტის (RP)** ექსპერიმენტულ მოდელებში. მკვლევრებმა პირველ რიგში შეისწავლეს ადამიანის ქსოვილი. 79 წლის პიგმენტური რეტინიტის მქონე დონორის ბადურაში PROX1 Müller-ის გლიურ უჯრედებში მომატებული იყო, მაშინ როცა 83 წლის ჯანმრთელი დონორის ბადურაში მსგავსი დაგროვება არ გამოვლენილა. თუმცა ეს დაკვირვება ძალიან შეზღუდული რაოდენობის ადამიანის ნიმუშს ეფუძნება და დამოუკიდებლად კლინიკური დასკვნის გაკეთების საშუალებას არ იძლევა. ადრეული დაწყების პიგმენტური რეტინიტის თავის მოდელში AAV2-αProx1-ის გამოყენებამ ხელი შეუწყო ახალი ფოტორეცეპტორული უჯრედების წარმოქმნას. Müller-ის გლიური ხაზიდან წარმოშობილი ახალი უჯრედების ნაწილმა ბადურის ნეირონებისთვის დამახასიათებელი მარკერები შეიძინა. მკურნალობის შემდეგ გარკვეული დროით გაუმჯობესდა როგორც ფოტორეცეპტორების ფუნქცია, ისე მხედველობის სიმახვილე. თუმცა დაავადების სწრაფი პროგრესირების გამო ეს ეფექტი ხანგრძლივი არ ყოფილა. მოგვიანებით მხედველობა კვლავ გაუარესდა.

უფრო ნელა პროგრესირებადი, გვიანდელი პიგმენტური რეტინიტის მოდელში შედეგები უფრო თვალსაჩინო იყო. Prox1-ის საწინააღმდეგო ვირუსული თერაპიის შემდეგ გაიზარდა ბადურის გარეთა ბირთვული შრის სისქე და გამოვლინდა ახლად წარმოქმნილი ფოტორეცეპტორები. მკურნალობამ ხელი შეუწყო მხედველობის სიმახვილის შენარჩუნებას, ხოლო ექვსი თვის ასაკში მკურნალობის დაწყების შემთხვევაში თავგებში მხედველობის გაუმჯობესებაც დაფიქსირდა. ეფექტი ამ შემთხვევაშიც მუდმივი არ ყოფილა. ავტორები ამას ნაწილობრივ AAV ვექტორში გამოყენებული პრომოტორის დროთა განმავლობაში ჩახშობას და, შესაბამისად, anti-Prox1-ის ექსპრესიის შემცირებას უკავშირებენ. მათი აზრით, ვექტორისა და პრომოტორის შემდგომმა ოპტიმიზაციამ შესაძლოა თერაპიული ეფექტის ხანგრძლივობა გაზარდოს.

რას ნიშნავს ეს აღმოჩენა?

კვლევა გვთავაზობს ახლებურ ხედვას იმაზე, თუ რატომ კარგავს ძუძუმწოვართა Müller-ის გლია ბუნებრივ რეგენერაციულ უნარს. ავტორების მონაცემებით, დაზიანებულ ბადურაში მეზობელი ნეირონიდან Müller-ის გლიურ უჯრედებში გადაცემული Prox1 ერთგვარი მოლეკულური „ბარიერის“ როლს ასრულებს და მათ პროგენიტორულ მდგომარეობაში დაბრუნებას ზღუდავს. ამ ბარიერის შემცირებამ თავგებში შესაძლებელი გახადა Müller-ის გლიის ნაწილობრივი რეპროგრამირება, ახალი ბადურის ნეირონების წარმოქმნა და ექსპერიმენტულ პიგმენტურ რეტინიტში მხედველობის დაკარგვის შეფერხება.

ამასთან, Prox1-ის ბლოკირება სრულად ვერ აღადგენს იმ რეგენერაციულ შესაძლებლობას, რომელიც ზებრა თევზ აქვს. ავტორები აღნიშნავენ, რომ თავის ბადურაში წარმოქმნილი პროგენიტორული უჯრედების რაოდენობა მნიშვნელოვნად ნაკლები იყო, ვიდრე თევზში. სავარაუდოდ, სრულფასოვანი რეგენერაციისთვის საჭიროა სხვა მოლეკულური გზების დამატებითი მოდულაციაც, მათ შორის **Notch**-ის, **Yap/Taz**-ისა და სხვა რეგენერაციული მექანიზმების.

ამიტომ კვლევის შედეგები ჯერ პრეკლინიკურ ეტაპზეა და anti-Prox1-ის მიდგომა ადამიანებში მხედველობის აღდგენის დადასტურებულ მკურნალობად არ უნდა განიხილებოდეს. მიუხედავად ამისა, ნაშრომი აჩვენებს, რომ Müller-ის გლიის საკუთარი რეგენერაციული პოტენციალის ხელახლა გააქტიურება შესაძლოა მომავალში ბადურის დეგენერაციული დაავადებების მკურნალობის ერთ-ერთ მნიშვნელოვან მიმართულებად იქცეს.