

Białka z rodziny Bcl-2 oraz neurotrofiny jako istotny czynnik decydujący o przeżywalności neuronów obwodowych u zwierząt transgenicznych

STRESZCZENIE

Apoptoza jest uporządkowanym, czynnym procesem przebiegającym z aktywacją określonych genów, w wyniku którego komórka może wejść na drogę programowanej śmierci. Podczas embriogenezy, zaprogramowane szablony śmierci komórkowej w regresji struktur pierwotnych lub nieprawidłowych są niezbędne w prawidłowym kształtowaniu narządów i funkcjonowaniu układu nerwowego. Z kolei, nasilona śmiertelność komórek w dojrzałym układzie nerwowym może prowadzić do różnych chorób neurodegeneracyjnych. Z tych powodów rodzina białek Bcl-2 jest intensywnie badana w kontekście funkcjonowania układu nerwowego. Programowana śmierć komórki (PCD) pozwala eliminować komórki zbędne, przyczyniając się w ten sposób do utrzymania homeostazy w organizmie. Jako przykład można podać usuwanie z tkanek komórek starych, uszkodzonych lub nadliczbowych. Nieprawidłowa regulacja apoptozy charakterystyczna jest dla procesów nowotworowych, zmian zwyrodnieniowych i schorzeń autoimmunologicznych. Obecnie badania nad ekspresją genów białek pro- i antyapoptotycznych, z zastosowaniem technologii knock-out budzą wielkie nadzieje na leczenie pacjentów, dotkniętych zmianami neurodegeneracyjnymi. Aktualne odkrycia sugerują, że nie bez znaczenia pozostaje stosunek poziomów ekspresji genów białek Bcl-2 i Bax. Białka Bcl-2 poprzez regulację kaspazo-zależnej apoptozy w neuronach, zapobiegają szybkiej degeneracji wallerowskiej. Możliwość oddziaływania absencji genu bcl-2 na substancje i czynniki neurotroficzne może mieć przełożenie na proces regeneracji nerwów obwodowych.

WPROWADZENIE - KLASYFIKACJA USZKODZEŃ NERWÓW OBWODOWYCH

Urazy nerwów obwodowych są częstymi schorzeniami z szerokim zakresem grup objawów, klasyfikowane w zależności od nasilenia i zaangażowanych nerwów. Chociaż sam mechanizm urazów i późniejszej regeneracji jest dobrze poznany, brak jest niezawodnych metod leczenia zapewniających pełne przywrócenie funkcji [1].

Pierwsza klasyfikacja uszkodzeń obwodowych zakończeń nerwowych została przeprowadzona przez H.J. Seddona w 1943, który określił trzy podstawowe stopnie uszkodzenia nerwów obwodowych, a S. Sunderland w 1951 roku rozszerzył ją o dwie dodatkowe kategorie (Ryc. 1):

- I^o – nie dochodzi do uszkodzenia aksonu, a jedynie do zablokowania jego przewodnictwa na skutek niedokrwienia lub kompresji. Postać ta ustępuje szybko, zazwyczaj do kilku dni, pozwalając na pełny powrót funkcji nerwu. Nie wymaga leczenia chirurgicznego. Jest to odpowiednik neuropraksji wg H.J. Seddona.
- II^o – akson zostaje uszkodzony; jeśli czas zaburzenia unerwienia mięśnia nie przekracza 12 miesięcy, to możliwa jest samoistna regeneracja i przywrócenie funkcji. Odpowiada *axonotmesis* wg H.J. Seddona.
- III^o – w przypadku uszkodzenia, możliwa jest regeneracja nerwu, jednak jest to proces powolny, trwający około 1 miesiąca. Dochodzi do uszkodzenia aksonów i osłonek endoneuronalnych, przy zachowaniu unerwienia i nanerwienia. Nie wymaga leczenia chirurgicznego.
- IV^o – samoistna regeneracja nerwu nie jest możliwa, wymaga leczenia chirurgicznego. Uszkodzenie obejmuje akson i unerwienie.
- V^o – dochodzi do całkowitego uszkodzenia nerwu (np. przez przecięcie). Ponieważ samoistna regeneracja nie jest możliwa, niezbędna jest interwencja chirurgiczna. Jest odpowiednikiem *neurotmesis* wg H.J. Seddona [1,2].

dr n. o zdr. Michał Trzęsicki✉,

mgr Natalia Białoń,

dr n. o zdr. Damian Kuźma,

dr hab. n. o zdr. Dariusz Górka

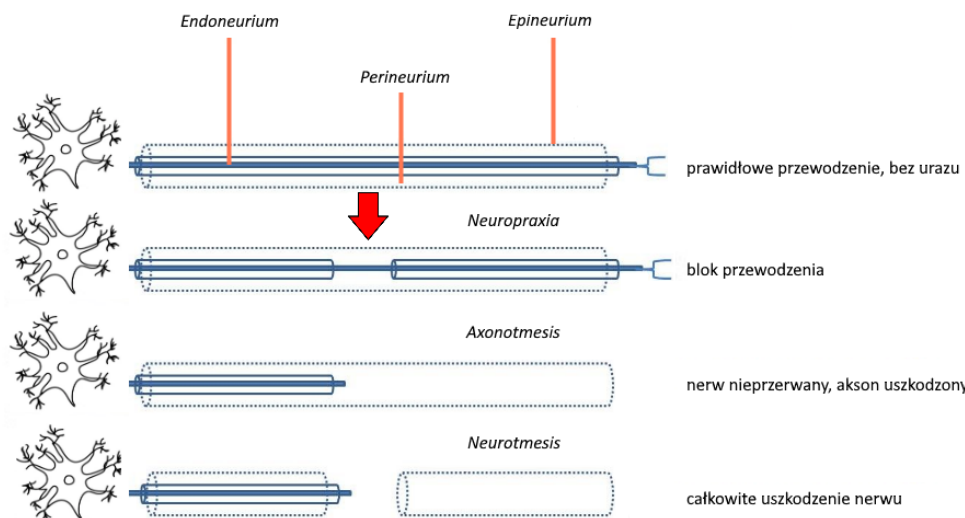
Zakład Medycyny Sportowej i Fizjologii Wyższej Szkoły Fizycznej, Wydział Nauk o Zdrowiu w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

https://doi.org/10.18388/pb.2021_460

✉autor korespondujący: mtrzesicki@sum.edu.pl

Słowa kluczowe: zwierzęta transgeniczne, neurotrofiny, białka Bcl-2, apoptoza

Wykaz skrótów: Bcl-2 – białka regulujące proces apoptozy; BDNF (ang. *brain derived neurotrophic factor*) – neurotroficzny czynnik pochodzenia mózgowego; bFGF (ang. *basic fibroblast growth factor*) – podstawowy czynnik wzrostu fibroblastów; DR (ang. *death receptors*) – receptory śmierci; ER (łac. *reticulum endoplasmaticum*) – retikulum endoplazmatyczne; GDNF (ang. *glial cell-line derived neurotrophic factor*) – czynnik neurotroficzny pochodzenia głojowego; NGF (ang. *nerve growth factor*) – czynnik wzrostu nerwów; NK (ang. *natural killer*) – komórki układu odpornościowego o właściwościach cytotoksycznych; TNF (ang. *tumor necrosis factor*) – czynnik martwicy nowotworu; UPR (ang. *unfolded protein response*) – odpowiedź komórek na nieprawidłowo sfałdowane białka



Rycina 1. Stopnie uszkodzenia nerwu wg H.J. Seddon'a (strzałka czerwona wskazuje często stosowany model uszkodzenia w badaniach nad regeneracją uszkodzonych nerwów obwodowych u zwierząt).

Uszkodzenia I^o, II^o oraz III^o wg S. Sunderlanda są kwalifikowane do leczenia zachowawczego. Jednak zarówno leczenie zachowawcze jak i operacyjne, stanowią tylko część całego procesu rekonwalescencji. Podstawową rolę odgrywa długa i kompleksowa rehabilitacja [2].

ROLA BIAŁEK BCL-2 W REGENERACJI USZKODZONYCH NERWÓW

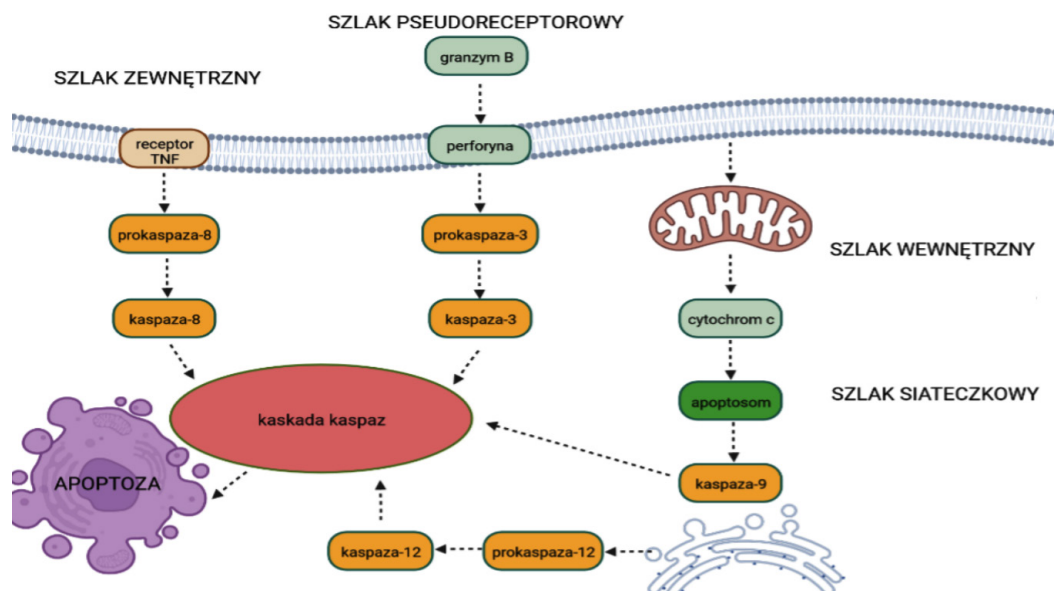
W obu odcinkach przeciętego nerwu obwodowego zachodzi wiele zmian morfologicznych i metabolicznych. Zaliczyć do nich można produkcję całkowicie nowych lub zmodyfikowanych białek powstałych na skutek wbudowywania dodatkowych aminokwasów, jak i tworzenie się agregatów białkowych. Chociaż rodzina białek Bcl-2 została opisana kilkanaście lat temu, to wciąż zaskakuje ona swoją złożonością strukturalną, funkcjonalną oraz różnorodno-

ścią. Szereg badań wykazał, że białka Bcl-2 są kluczowymi regulatorami apoptozy, a nieprawidłowości w ich ekspresji wiążą się z wieloma chorobami, w tym nowotworami, zaburzeniami neurodegeneracyjnymi, niedokrwieniem i chorobami autoimmunologicznymi [3-5]. Rodzina Bcl-2 wpływa także na inne procesy komórkowe poza apoptozą, które są niezależne od jej regulacji.

PRZEBIEG PROCESU APOPTOZY

Proces apoptozy może być indukowany przez kilka biochemicznych szlaków sygnałnych [6] (Ryc. 2):

- a) szlak zewnętrzny, w którym ligandy (np. cytokiny Fas-L, TNF) po związaniu z receptorami śmierci (DR), poprzez białka adapterowe uruchamiają szlak prowadzący do aktywacji kaskady kaspaz;



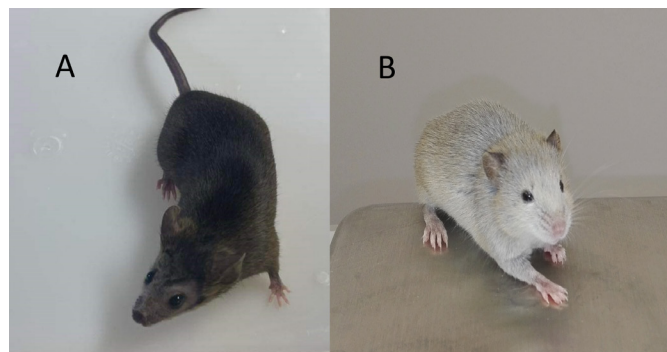
Rycina 2. Szlaki apoptozy (na podstawie [7]).

- b) szlak wewnętrzny (mitochondrialny), w którym decyzyjną rolę o życiu i śmierci komórki pełnią mitochondria, z których jest uwalniany cytochrom c i inne białka zaangażowane w przebieg apoptozy; ten szlak prowadzi także do aktywacji kaskady kaspaz;
- c) szlak sfingomielinowo-ceramidowy, który jest uruchamiany m.in. po związaniu zewnątrzkomórkowych ligandów z odpowiednimi receptorami błonowymi, w którym wtórnym przekaźnikiem jest ceramid;
- d) szlak indukowany stresem retikulum endoplazmatycznego (ER) spowodowanym nagromadzeniem w świetle ER białek o błędnej modyfikacji i niewłaściwie zwiniętych, które nie są eksportowane z ER; oraz utratą homeostazy jonów Ca^{2+} . Sensorem/przekaźnikiem sygnału w odpowiedzi na nieprawidłowo sfałdowane białka (UPR) jest zazwyczaj transbłonowe białko IRE1 α , które przenosi sygnał stresu do cytoplazmy i jądra;
- e) szlak pseudoreceptorowy, który opisano w cytotoksycznych limfocytach T (CTL) oraz w komórkach układu odpornościowego o właściwościach cytotoksycznych (NK), stanowiących istotny element układu immunologicznego człowieka; w jego przebieg są zaangażowane m.in. perforyna oraz granzym B.

MUTANTY BCL-2 I ICH WYKORZYSTANIE W BADANIACH UKŁADU NERWOWEGO

Zwierzęta transgeniczne w ciągu ostatnich 20 lat stały się ważnym narzędziem badawczym w naukach biologicznych i medycznych. Mysie modele są szeroko stosowane jako doskonałe narzędzie w badaniach mechanizmów powiązanych z powstawaniem wielu chorób. Wykorzystuje się je w opracowywaniu nowych terapii czy w celu zwiększenia skuteczności już istniejących. Myszy pozbawione genu *bcl-2* w okresie życia płodowego rozwijają się prawidłowo, bez zaburzeń w procesie embriogenezy. Istotne różnice w wyglądzie mutantów w porównaniu z myszami szczepu „dzikiego” (wild-type) zaznaczają się dopiero po urodzeniu (Ryc. 3). Mutanty cechują się opóźnieniem wzrostu oraz wczesną śmiertelnością – żyją znacznie krócej (do 19 tygodni), ze względu na upośledzenie różnicowania komórek nerkowych oraz nasiloną apoptozę, prowadzącą do powstania policystycznych nerek [8]. Zwierzęta są drobniejsze, mają mniejsze uszy i białosiwą futro (defekt w syntezie melaniny) [9].

Mutanty *Bcl-2* wykorzystuje się w badaniach w obrębie ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego, jako że rodzina białek *Bcl-2* pełni istotną rolę w regulacji programowanej śmierci komórki [10]. Co ciekawe, zauważono korelację między czynnikiem BDNF, a ekspresją białek *Bcl-2*. Wykorzystując myszy model z delecją BDNF, stwierdzono zwiększoną ekspresję białek Bax (białko należące do rodziny białek *Bcl-2*, przyspieszające proces apoptozy) oraz zmniejszoną ekspresję białek *Bcl-2* [11]. BDNF cechuje się właściwościami antyapoptotycznymi, regulując wzrost i przeżycie komórek nerwowych [11,12]. Przeżycie komórek nerwowych po urazie jest zatem procesem skomplikowa-

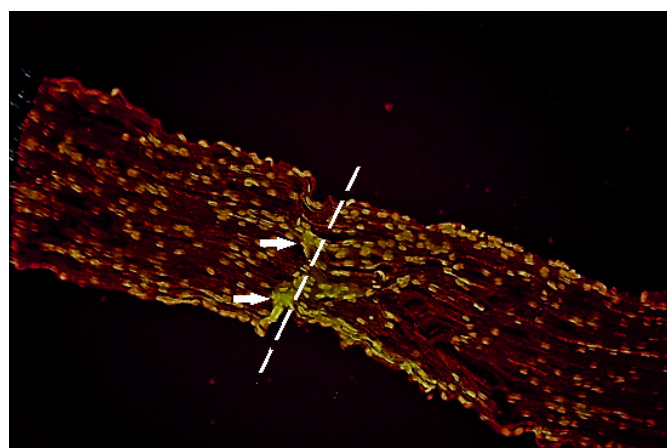


Rycina 3. Fotografia przedstawia różnicowany fenotyp myszy dzikich *Bcl-2*^{+/+} (A) oraz homozygotycznych mutantów *Bcl-2*^{-/-} (B). Linia myszy: 129S1/SvImJ-*Bcl2*^{tm1Mpin}/J (Jackson Laboratory, Bar Harbor, USA). Ze względu na wprowadzone modyfikacje genetyczne badanych zwierząt, niezbędna jest ich genotypizacja, celem potwierdzenia obecności wprowadzonych mutacji. Genotypy wszystkich badanych myszy potwierdza się za pomocą reakcji PCR. DNA do reakcji PCR izoluje się z krwi pobranej z końcówki ogona myszy (źródło: materiały własne).

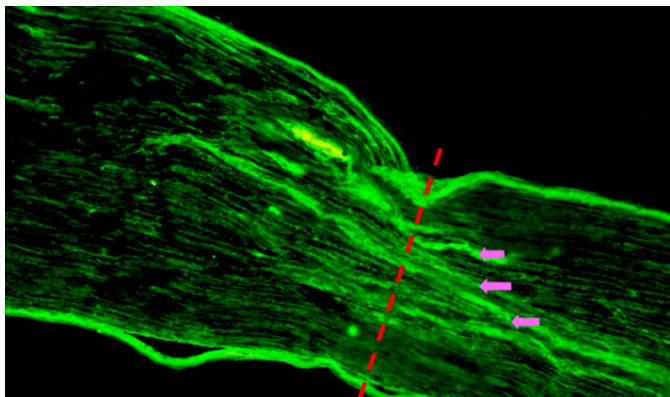
nym, zależnym od wielu czynników. Zastosowanie białek z rodziny *Bcl-2*, może okazać się więc obiecującą perspektywą w leczeniu schorzeń neurologicznych czy chorób neurodegeneracyjnych [13].

ROLA NEUROTROFICZNYCH CZYNNIKÓW W REGENERACJI UKŁADU NERWOWEGO

Badania nad rolą neurotrofin w obrębie układu nerwowego mają swój początek w roku 1952, po odkryciu ich przez Ritę Levi-Montalcini [14]. Czynniki neurotroficzne, określane również białkami, wykazują istotną rolę w rozwoju i funkcji tkanki nerwowej, regulując jej przeżycie (Ryc. 4). Utrzymują homeostazę ośrodkowego układu nerwowego, uczestniczą w procesie neurogenezy, synaptogenezy, a także warunkują wzrost aksonów i tworzą rozgałęzienia dendrytyczne, wykazując właściwości neuroprotekcyjne [15]. Czynniki neurotroficzne podzielono na trzy główne rodziny, w których pierwsza obejmuje „modelowe” neurotrofiny, do których należą: NGF, BDNF, NT-3, NT-4. Druga rodzina białek obejmuje neurotroficzne czynniki po-



Rycina 4. Fotografia przedstawia nałożone zdjęcia (barwienie metodą DAPI oraz ekspresja BDNF – widoczna w kolorze czerwonym) z mikroskopu fluorescencyjnego. Linia przerywana wskazuje miejsce uszkodzenia nerwu klipsem nacyniowym. W części proksymalnej (po lewej od miejsca uszkodzenia) widoczna jest większa liczba wyznakowanych jąder komórkowych oznaczona strzałkami (źródło: materiały własne).



Rycina 5. Fotografia przedstawia poprzeczny przekrój uszkodzonego nerwu kulszowego. Linia przerywana wskazuje miejsce uszkodzenia nerwu klipsem naczyniowym. Strzałkami zaznaczono aktywne komórki Schwanna wybarwione na kolor zielony oraz kierunek odrostu aksonalnego (źródło: materiały własne).

chodzenia gębowego. Do trzeciej grupy wlicza się cytokiny neuropoetyczne [15,16].

Istotne właściwości terapeutyczne przypisywane są czynnikowi NGF, który u pacjentów z jaskrą, makulopatią siatkówki, glejakami nerwu wzrokowego, a także podawany miejscowo na ludzkie odleżyny skóry, przyspiesza procesy regeneracji [17]. Czynniki neurotroficzne odgrywają także rolę w regeneracji nerwu kulszowego (Ryc. 5). Badania Li i wsp. [18] potwierdziły, że czynnik wzrostu nerwów odgrywa istotną rolę w odbudowie i regeneracji obwodowych włókien nerwowych, jednocześnie promując regenerację aksonów. Wykorzystując szczurzy model z uszkodzeniem nerwu kulszowego po zmiążdżeniu, podano egzogenny wolny roztwór NGF. Wykazano, że NGF aktywuje autofagię w odróżnicowanych komórkach Schwanna, przyspiesza regenerację aksonów i mielinę [18]. Wyniki badań Carvalho i wsp. [19] wykazały także korzystny wpływ neurotroficznych czynników w regeneracji nerwu kulszowego. Wykorzystując sztuczne przewody nerwowe wykonane z fibryny, o właściwościach uwalniających czynniki neurotroficzne, zaobserwowano skuteczną regenerację nerwu po urazie. Wprowadzono NGF i czynnik neurotroficzny z rodziny komórek gębowych. Stężenie oceniono techniką ELISA, a bioaktywność czynników neurotroficznych oceniono *in vitro* przy użyciu pierwotnych zwojów korzeni grzbietowych. GDNF wszczepiony w ubytek nerwu kulszowego po urazie wyzwalał procesy regeneracji, wykazując znaczne działania neuroprotektoryjne w porównaniu do autoprzeszczepów [19]. Li i wsp. [20] opracowali innowacyjny, termoczuły hydrożel, który dostarczano szczurom z cukrzycą po uszkodzeniu nerwu kulszowego. Hydrożel podany był razem z bFGF i NGF. Jego wykorzystanie w terapii, skutecznie ułatwiło proliferację komórek Schwanna, co doprowadziło do wzrostu ekspresji białek strukturalnych, zwiększonej regeneracji aksonów, remielinizacji, a także poprawy funkcji motorycznych [20].

PODSUMOWANIE

Ostatnie eksperymenty wykazały, że wysiłek fizyczny wpływa na wzrost liczby neurotrofin (np. BDNF) [21-23] oraz że neurotrofiny te wymagane są do równomiernego

kontrolowania poziomów regeneracji aksonów nerwów obwodowych [24]. Ich wzmożona ekspresja lub hamowanie może promować lub osłabiać ból i regenerację, w zależności od tego, czy ćwiczenie aktywuje sygnalizację neurotrofinową i pobudza neurony na poziomie obwodowym lub centralnym [25]. Duże znaczenie odgrywa tutaj aktywność fizyczna i jej rodzaj [26-28]. Chociaż ćwiczenia terapeutyczne dosyć dawno stały się powszechną praktyką w rehabilitacji zmian urazowych obwodowego układu nerwowego, dopiero w ostatnich latach wykazano, że mają one rzeczywisty wpływ na neurobiologiczne mechanizmy regeneracji nerwów obwodowych.

Udowodniono że poziom BDNF w układzie nerwowym zależy od aktywności neuronów. BDNF zwiększa aktywność neuroprzekaźnika wydzielanego z pobudzonego neuronu, a więc poprawia skuteczność jego działania na komórkę docelową. Jest to możliwe, gdyż związaną się BDNF z receptorem TrkB uruchamia odpowiednie procesy wewnątrzkomórkowe, które mogą w końcowym efekcie przynieść poważne zmiany neuroplastyczne, takie jak zwiększenie się powierzchni synaps i polepszenie skuteczności przekazu sygnałów poprzez zwiększenie liczby rozgałęzień aksonalnych. W ten sposób poprawia się sprawność sieci neuronalnych [29]. Neurotrofiny, które uwalniane są do przestrzeni pozakomórkowej, są niezbędne do inicjacji wzrostu neuronów. Dlatego białka te określa się jako tzw. czynnik wzrostu. Uwalniane neurotrofiny rozpoznawane są przez specyficzne cząsteczki receptorowe znajdujące się na błonach neuronów, co w końcu prowadzi do rozrostu neurytów w kierunku miejsc uwalniania neurotrofin. Pierwszą odkrytą i dotąd najlepiej poznaną neurotrofiną jest NGF. Z badań wynika, że może ona pełnić ważną rolę w stymulowaniu wzrostu nerwowego przez bezpośrednie kierowanie stożkiem wzrostu neurytów do właściwych miejsc docelowych oraz przez zwiększanie prawdopodobieństwa przeżycia tych neuronów [30].

Warto jednak zaznaczyć, że urazy nerwów obwodowych często prowadzą do śmierci komórek nerwowych. Zmiany w ekspresji genów rodziny Bcl-2 w neuronach po uszkodzeniu ciągłości nerwu potwierdzają ich znaczenie. Stężenie białka Bcl-2 może się zwiększać w zależności od miejsca i rodzaju urazu. Nadekspresja Bcl-2 lub Bcl-XL w neuronach działa neuroprotektoryjnie w wielu modelach eksperymentalnych. Podobnie, myszy z deficytem Bax wykazują znaczącą ochronę przed utratą neuronów indukowaną przez aksoctomię [31].

Przekonanie, że aktywność fizyczna stymuluje kluczowe procesy neurobiologiczne leżące u podstaw regeneracji nerwów jest coraz powszechniejsze. Wsteczne znakowanie motoneuronów [32], bezpośrednia wizualizacja aksonów metodą fluorescencyjną [33] oraz liczenie włókien nerwowych w poprzecznych przekrojach nerwu obwodowego [34] w połączeniu z wynikami badań neurofizjologicznych oraz behawioralnych, popierają pogląd, że ćwiczenia fizyczne wspomagają regenerację nerwów i poprawę czynnościową w modelach doświadczalnych uszkodzenia nerwów obwodowych [34,35].

Na odzysk funkcjonalny w zakresie uszkodzonego nerwu kulszowego u zwierząt laboratoryjnych może wpływać zatem wiele czynników, decydując jednocześnie o jego jakości. Zaliczyć tu można czas rozpoczęcia ćwiczeń po urazie, a także rodzaj treningu. Różne badania wskazują, że białka z rodziny Bcl-2 oraz czynniki neurotroficzne mogą stanowić obiecującą perspektywę w terapii farmakologicznej urazów nerwów obwodowych.

PIŚMIENICTWO

- Menorca RM, Fussell TS, Elfar JC (2015) Peripheral Nerve Trauma: Mechanisms of Injury and Recovery. *Hand Clin* 317–330.
- Sunderland S. *Nerve Injuries and Their Repair* (1991) A Critical Appraisal. New York: Churchill Livingstone
- Siddiqui WA, Ahad A, Ahsan H (2015) The mystery of BCL2 family: Bcl-2 proteins and apoptosis: an update. *Arch Toxicol* 89(3): 289-317
- Ashkenazi A, Fairbrother WJ, Levenson JD, Souers AJ (2017) From basic apoptosis discoveries to advanced selective BCL-2 family inhibitors. *Nat Rev Drug Discov* 16(4): 273-284
- Choudhury S (2019) A comparative analysis of BCL-2 family. *Bioinformatics* 15(4): 299-306
- Godlewski M, Kobylińska A (2016) Programmed cell death – strategy for maintenance cellular organisms homeostasis. *Postepy Hig Med Dosw* 70: 1732-2693
- Stępień A, Izdebska M, Grzanka A (2007) Rodzaje śmierci komórki. *Postepy Hig Med Dosw* 61: 420-428
- Sochalska M, Tuzlak S, Egle A, Villunger A (2015) Lessons from gain- and loss-of-function models of pro-survival Bcl-2 family proteins: implications for targeted therapy. *FEBS J* 282: 834-849
- Weis DJ, Sorenson CM, Shutter JR, Korsmeyer SJ (1993) Bcl-2-deficient mice demonstrate fulminant lymphoid apoptosis, polycystic kidneys, and hypopigmented hair. *Cell* 75(2): 229-40
- Dziedziczko V, Białecka M, Machoy-Mokrzyńska A, Klodowska-Duda G, Chlubek D (2009) Rola estrogenów w chorobie Parkinsona. *Postepy Hig Med Dosw* 63: 627-633
- Zhao DY, Zhang WX, Qi QQ, Long X, Li X, Yu YB, Zuo XL (2018) Brain-derived neurotrophic factor modulates intestinal barrier by inhibiting intestinal epithelial cells apoptosis in mice. *Physiol Res* 67(3):475-485
- Kazana W, Zabłocka A (2020) Czynniki neurotroficzne pochodzenia mózgowego jako potencjalne narzędzie terapeutyczne w leczeniu schorzeń układu nerwowego. *Postepy Hig Med Dosw* 74: 517-531
- Rizwan S.A, Jayne M.N, Kevin A.R (2004) Bcl-2 family regulation of neuronal development and neurodegeneration. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res* 1644: 189-203
- Cohen S, Levi-Montalcini R, Hamburger V (1954) A Nerve growth-stimulating factor isolated from sarcom as 37 and 180. *Proc Natl Acad Sci USA* 40(10): 1014-8
- Machaliński B, Banaszak-Łazewski P, Dąbkowska E, i wsp. (2012) Rola czynników neurotroficznych w procesach regeneracji układu nerwowego. *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 46(6): 579-590
- Pius-Sadowska E, Machaliński B (2014) Rola osi neurotrofiny/receptoru neurotrofinowe w regulacji homeostazy tkanki nerwowej. *Post Biol Kom* 41(2): 285-314
- Rocco ML, Soligo M, Manni L, Aloe L (2018) Nerve Growth Factor: Early Studies and Recent Clinical Trials. *Curr Neuropharmacol* 16(10): 1455-1465
- Li R, Li D, Wu C, Ye L, Wu Y, Yuan Y, Yang S, Xie L, Mao Y, Jiang T, Li Y, Wang J, Zhang H, Li X, Xiao J (2020) Nerve growth factor activates autophagy in Schwann cells to enhance myelin debris clearance and to expedite nerve regeneration. *Theranostics* 10(4):1649-1677
- Carvalho CR, Chang W, Silva-Correia J, Reis RL, Oliveira JM, Kohn J (2021) Engineering Silk Fibroin-Based Nerve Conduit with Neurotrophic Factors for Proximal Protection after Peripheral Nerve Injury. *Adv Healthc Mater* 10(2): e2000753
- Li R, Li Y, Wu Y, Zhao Y, Chen H, Yuan Y, Xu K, Zhang H, Lu Y, Wang J, Li X, Jia X, Xiao J (2018) Heparin-Poloxamer Thermosensitive Hydrogel Loaded with bFGF and NGF Enhances Peripheral Nerve Regeneration in Diabetic Rats. *Biomaterials* 168: 24-37
- Murawska-Ciałowicz E, Wiatr M, Ciałowicz M, Gomes de Assis G, Borowicz W, Rocha-Rodrigues S, Paprocka-Borowicz M, Marques A (2021) BDNF Impact on Biological Markers of Depression-Role of Physical Exercise and Training. *Int J Environ Res Public Health* 18(14): 7553
- Speck AE, Schamne MG, S Aguiar A Jr, Cunha RA, Prediger RD (2019) Treadmill Exercise Attenuates L-DOPA-Induced Dyskinesia and Increases Striatal Levels of Glial Cell-Derived Neurotrophic Factor (GDNF) in Hemiparkinsonian Mice. *Mol Neurobiol* 56(4): 2944-2951
- Chung JY, Kim MW, Im W, Hwang IK, Bang MS, Kim M (2017) Expression of Neurotrophin-3 and trkC following Focal Cerebral Ischemia in Adult Rat Brain with Treadmill Exercise *Biomed Res Int* 2017: 9248542
- English AW, Meador W, Carrasco DI (2005) Neurotrophin-4/5 is required for the early growth of regenerating axons in peripheral nerves. *Eur J Neurosci* 21: 2624–2634
- Arbat-Plana A, Cobianchi S, Herrando-Grabulosa M, Navarro X, Udina E (2017) Endogenous modulation of TrkB signaling by treadmill exercise after peripheral nerve injury. *Neuroscience* 340: 188-200
- O'Neill P, Lindsay SL, Pantiru A, Guimond S, Fagoe N, Verhaagen J, Turnbull JE, Riddell JS, Barnett SC (2017) Sulfatase-mediated manipulation of the astrocyte-Schwann cell interface. *Glia* 65(1): 19-33
- Arbat-Plana A, Cobianchi S, Herrando-Grabulosa M, Navarro X, Udina E (2017). Endogenous modulation of TrkB signaling by treadmill exercise after peripheral nerve injury. *Neuroscience* 340: 188-200
- Håkansson K, Ledreux A, Daffner K, Terjestam Y, Bergman P, Carlsson R, Kivipelto M, Winblad B, Granholm AC, Mohammed AK (2017) BDNF Responses in Healthy Older Persons to 35 Minutes of Physical Exercise, Cognitive Training, and Mindfulness: Associations with Working Memory Function. *J Alzheimers Dis* 55(2): 645-657
- Murawska-Ciałowicz E, de Assis GG, Clemente FM, Feito Y, Stastny P, Zula-wa-Jagiełło J, Bibrowicz B, Wolański P (2021) Effect of four different forms of high intensity training on BDNF response to Wingate and Graded Exercise Test. *Sci Rep* 11(1): 8599
- Isaev NK, Stelmashook EV, Genrikhs EE. Role of Nerve Growth Factor in Plasticity of Forebrain Cholinergic Neurons (2017) *Biochemistry (Mosc)* 82(3): 291-300
- Song SH, Jee YS, Ko IG, Lee SW, Sim YJ, Kim DY, Lee SJ, Cho YS (2018) Treadmill exercise and wheel exercise improve motor function by suppressing apoptotic neuronal cell death in brain inflammation rats. *J Exerc Rehabil* 14(6): 911-919
- English AW, Cucoranu D, Mulligan A, Sabatier M (2009) Treadmill training enhances axon regeneration in injured mouse peripheral nerves without increased loss of topographic specificity. *J Com Neurol* 517(2): 245-55
- Sabatier MJ, English AW (2015) Pathways Mediating Activity-Induced Enhancement of Recovery From Peripheral Nerve Injury. *Exerc Sport Sci Rev* 43(3): 163-71
- Sabatier MJ, To BN, Rose S, Nicolini J, English, AW (2012) Chondroitinase ABC reduces time to muscle reinnervation and improves functional recovery after sciatic nerve transection in rats. *J Neurophysiol* 107(3): 747-57
- Homs J, Ariza L, Pagès G, et al (2011) Comparative study of peripheral neuropathy and nerve regeneration in NOD and ICR diabetic mice. *J Peripher Nerv Syst* 16(3): 213-27

Bcl-2-proteins and neurotrophins as important factors for the survival of peripheral neurons in transgenic animals

Michał Trześicki✉, Natalia Białoń, Damian Kuźma, Dariusz Górka

Department of Sports Medicine and Physiology of Physical Exercise, Faculty of Health Sciences in Katowice, Medical University of Silesia in Katowice

✉corresponding author: mtrzesicki@sum.edu.pl

Keywords: transgenic animals, neurotrophins, Bcl-2 proteins, apoptosis

ABSTRACT

Apoptosis is an orderly, active process with the activation of certain genes that allows the cell to follow the path of programmed death. During embryogenesis, programmed cell death templates are essential for the proper formation of organs and the functioning of the nervous system in the regression of primary or abnormal structures. Increased cell mortality in the mature nervous system can lead to various neurodegenerative diseases. For these reasons, the Bcl-2 protein family is being studied intensively in connection with the function of the nervous system. Programmed cell death (PCD) makes it possible to eliminate superfluous cells and thus contribute to the maintenance of homeostasis in the body. Malregulation of apoptosis is characteristic of tumour processes, degenerative changes and autoimmune diseases. Research into gene expression of pro- and anti-apoptotic proteins using knock-out technology is currently raising great hopes for the treatment of patients affected by neurodegenerative changes.

