

Pl sawica Huntingtona (HD) zaliczana jest do schorzeń neurodegeneracyjnych układu nerwowego. W Polsce występuje z częstością 1 na 15 tys. osób. Nazwa choroby pochodzi od amerykańskiego lekarza George'a Huntingtona, który jako pierwszy dokładnie opisał ją w 1872 r. Pl sawica Huntingtona ujawnia się na ogół u osób w wieku 35 – 50 lat. Istnieje jednak młodzieńcza odmiana (postać Westphala), która występuje u osób młodszych poniżej 20 r. Średni czas przebiegu od momentu rozpoznania wynosi około 15 – 20 lat. Przyczyną pl sawicy Huntingtona jest mutacja w genie kodującym białko huntingtynę, na chromosomie 4. Choroba dziedziczona jest w sposób autosomalny dominujący, co oznacza, że statystycznie połowa potomstwa chorego na pl sawicę odziedziczy zmutowany gen. Nieprawidłowe białko gromadzi się nie tylko w komórkach nerwowych, ale również – jak wykazują badania, w mięśniach szkieletowych oraz sercu. Przypuszcza się, że szkodliwie zmutowanej huntingtynie wiążą się z dysfunkcją mitochondriów, jednak dokładny mechanizm patogenezy pl sawicy Huntingtona wciąż nie jest znany.

Liczne badania epidemiologiczne oraz eksperymentalne, wykazały na towarzyszące zmianom neurodegeneracyjnym, patologię układu mięśniowego oraz sercowo-naczyniowego, zarówno u pacjentów z pl sawicą Huntingtona jak i u mysich modeli do wiadczalnych tego schorzenia. Za główną przyczynę zaobserwowanych zmian uznawane jest pogorszenie wydolności i efektywności procesu utleniania w mitochondriach. Liczne badania wykazały zaburzenia funkcjonowania czynnika PGC-1 alfa odpowiedzialnego za regulację przemian lipidów i tworzenia mitochondriów w mięśniach zarówno mysich modeli HD jak i u pacjentów. Dane te sugerują, że farmakologiczna bądź metaboliczna (agoniści receptorów współdziałających z PGC-1 alfa lub zwiększenie stężenia lipidów w osoczu) aktywacja PGC-1 alfa może odgrywać kluczową rolę w poprawie metabolizmu energetycznego oraz funkcji serca i mięśni szkieletowych dotkniętych HD. Ponadto nasze ostatnie badania wykazały znaczące zmiany metabolizmu energetycznego serca mysich modeli HD, obejmujące obniżenie zużycia substratów oraz jeszcze większe uzależnienie przemian energetycznych od spalania kwasów tłuszczowych. Jest to najprawdopodobniej wynikiem zaburzenia regulacji związanej z PGC-1 alfa.

Zmiany te przy braku skoordynowanego zwiększonego zaopatrzenia w substraty oraz aktywacji wszystkich mechanizmów zapewniających ich optymalne zużycie mogą przyczyniać się do zaburzenia funkcji mechanicznej. Najprostszym sposobem na odwrócenie tych zaburzeń może być zwiększenie zaopatrzenia w lipidy na drodze zmian genetycznych lub interwencji metabolicznych. Zaproponowane badania przyczynią się nie tylko do dokładniejszego poznania metabolizmu lipidów w pl sawicy Huntingtona lecz również do zaproponowania metabolicznych lub farmakologicznych interwencji które mogą przyczynić się do poprawy klinicznej tych chorych.

Projekt ten, po raz pierwszy, podejmuje próby określenia wpływu aktywacji metabolizmu lipidów (zastosowanie diety wysokotłuszczowej oraz farmakologicznej aktywacji agonistami receptorów PPAR), na wydolność wysiłkową, funkcje oraz metabolizm mięśni szkieletowych i serca mysiego modelu pl sawicy Huntingtona (R6/2). Ponadto, w związku z wcześniejszymi przesłankami projekt ma na celu zbadanie jak deficyt ApoE będzie wpływał na metaboliczne i czynnościowe zaburzenia w tym schorzeniu. Aby spełnić zamierzone cele, zostanie opracowany nowy model genetyczny: myszy ApoE^{-/-}/R6/2, charakteryzujący się występowaniem pl sawicy Huntingtona i hiperlipidemią. Wydaje się, że atrofia mięśni szkieletowych oraz kardiomiopatia obserwowana w HD, stanowi mogącą istotną część patogenezy tego schorzenia. Dlatego też, tak istotne stają się, zarówno badania przedkliniczne oraz kliniczne, mające na celu określenie mechanizmów związanych z miopatią w HD. Uzyskane wyniki badań mogą znacząco przyczynić się do poszerzenia wiedzy, rozwoju diagnostyki oraz terapii nie tylko patologii układu mięśniowego oraz sercowo-naczyniowego, ale także stanowić główny problem medyczny, postępującej neurodegeneracji.