

Choroba Huntingtona (HD) jest chorobą genetyczną, dziedziczoną z 50% prawdopodobieństwem. Powodem jej wystąpienia jest mutacja w DNA osoby chorej, polegająca na zwielokrotnieniu pewnego określonego fragmentu DNA w obrębie genu kodującego białko – huntingtin. Mutacja ta polega na obecności większej liczby powtórzeń trzech nukleotydów (C, A, G) kodujących aminokwas zwany glutaminą, w genie huntingtyny. U zdrowych osób występujących po sobie resztki glutaminy w białku jest maksymalnie 35, natomiast zwiększenie liczby kopii CAG zwiększa ryzyko zachorowania na HD. Choroba ta zazwyczaj dotyka osoby w wieku średnim, natomiast osoby, które posiadają wyjątkowo długie fragmenty poliglutaminowe (powyżej 80 powtórzeń) mogą zachorować już w wieku młodym, a nawet dziecięcym. Oznacza to, że liczba powtórzeń CAG w obrębie zmutowanego genu, koreluje z wiekiem pojawienia się choroby. Nie jest to jednak idealny wyznacznik, ponieważ nawet w obrębie jednej rodziny osoby z taką samą długością zwielokrotnionych fragmentów mogą zachorować w bardzo różnym wieku. Dodatkowo niemożliwe jest wnioskowanie na tej podstawie dokładnego przebiegu choroby co do zdecydowanie ograniczania możliwości uycia liczby powtórzeń CAG jako biomarkera choroby (wskaźnika przebiegu choroby).

Opisana wcześniej mutacja powoduje utworzenie nieprawidłowo zbudowanego białka – zmutowanej huntingtyny. Takie białko nie może zostać usunięte przez komórki i dochodzi do jego agregacji, prowadzącej do utraty neuronów. Do tej pory przyczyna selektywnej utraty komórek nerwowych nie jest wyjaśniona. Dobrym tropem w rozwinięciu tej zagadki jest skupienie się na specyficznych cechach komórek objętych chorobą np. wysokie zapotrzebowanie energetyczne komórek nerwowych. Neurony mają do wykonania wiele zadań w bardzo krótkich odstępach czasu więc potrzebują zdecydowanie więcej „paliwa” niż inne rodzaje komórek. „Paliwo” w postaci cząsteczek ATP dostarczane jest przez organella zawierające swoje własne DNA, zwane mitochondriami. Dlatego te komórki nerwowe posiadają dużą ilość mitochondriów i są niezwykle wrażliwe na jakiegokolwiek nieprawidłowości w ich funkcjonowaniu. Istnieje hipoteza, że nieprawidłowo zbudowana huntingtyna powoduje nieprawidłowości w pracy mitochondriów i właśnie to przyczynia się do utraty neuronów. Nie jest to jedynie bezpodstawną tezę, ponieważ udowodniono, że huntingtyna ma bezpośredni kontakt z tymi organellami. Istnieje również wiele innych doniesień świadczących o pośrednim lub bezpośrednim udziale mitochondriów w patogenezie choroby.

W chorobie Huntingtona pierwsze zmiany w mózgu są widoczne nawet kilka lat przed wystąpieniem pierwszych objawów zewnętrznych, ponieważ te zaczynają być dostrzegalne dopiero po utracie znacznej puli komórek nerwowych w mózgu. Neurony, które zostały już utracone, nigdy nie zostaną odtworzone, a zmiany spowodowane ich utratą nie będą mogły być cofnięte. Dlatego też odpowiednio szybka reakcja na postępujące zmiany jest najlepszym podejściem w projektowaniu terapii.

Niestety ocena postępujących zmian w komórkach nerwowych mózgu jest bardzo trudnym zadaniem. Pozyskanie komórek do analizy od chorych osób jest praktycznie niemożliwym do wykonania. Obserwowanie początkowych zmian w mózgu bezpośrednio u pacjentów jest natomiast niezwykle trudne pod względem metodologicznym, ponieważ pozwala na obserwacje jedynie daleko posuniętych zmian i uniemożliwia ich wczesne rozpoznanie. Co więc pozostaje? Wielu naukowców twierdzi, że choroby w których dochodzi do utraty neuronów (choroby neurodegeneracyjne) do których należy choroba Huntingtona, nie są jedynie chorobami układu nerwowego, a zaburzenia komórkowe obejmują również tkanki peryferyczne. Wiele nieprawidłowości zaobserwowano w mięśniach czy w trobaczkach, które również charakteryzują się dużym zapotrzebowaniem energetycznym. Pozyskanie ich w celu diagnostyki nie jest jednak łatwym zadaniem. Najlepszym materiałem do badań pod względem dostępnym jest oczywiście krew, jednak komórki krwi narażone są na działanie leków jakie przyjmują pacjenci, co może zaburzać otrzymywane wyniki i nie przedstawia pełnego obrazu choroby.

Dlatego też, w naszym projekcie postanowiliśmy poddać analizie komórki skóry – fibroblasty. Ich pobranie nie jest uciążliwe i nie stanowi żadnego ryzyka dla pacjenta. Komórki te nie są obciążone działaniami leków, a dane literaturowe oraz nasze dotychczasowe wyniki sugerują, że fibroblasty pobrane od pacjentów posiadają wiele wspólnych dysfunkcji jak komórki nerwowe. Niniejszy projekt zakłada przeprowadzenie szeregu analiz dotyczących oceny pracy mitochondriów w komórkach pozyskanych od chorych. Jak zostało wspomniane wcześniej mitochondria odgrywają ważną rolę w przebiegu choroby Huntingtona, a dokładne poznanie nieprawidłowości w ich działaniu jest niezwykle istotne w zrozumieniu podłoża molekularnego samego niszczenia neuronów. Oznaczmy jaki poziom DNA zawierają mitochondria, jak wyglądają te organella oraz jak wykonują swoją pracę (między innymi sprawdzimy poziom ATP). Wszystkie te elementy złożą się na pełny profil funkcjonowania mitochondriów w komórkach peryferycznych u chorych na HD. W analizie wykorzystane zostaną komórki od osób na różnych etapach choroby, zarówno pacjentów jeszcze przedobjawowych jak i tych z bardzo zaawansowaną chorobą. Wyniki analiz porównywane będą do wyników uzyskanych na komórkach pobranych od zdrowych osób. Przeprowadzona zostanie również korelacja zaobserwowanych zmian ze stopniem zaawansowania choroby. Na tym etapie szczegółowe dane jakie udało nam się zgromadzić na temat stanu poszczególnych pacjentów oraz przeprowadzenie zaawansowanych testów statystycznych umożliwi dokładną analizę uzyskanych wyników.

Po raz pierwszy scharakteryzowane zostaną zmiany w funkcjonowaniu mitochondriów u osób na różnych etapach choroby (również u pacjentów przedobjawowych). Wykorzystanie materiału w postaci łatwo dostępnych komórek skóry pozwoli na charakterystykę dysfunkcji mitochondrialnych w tkankach obwodowych i być może w przyszłości posłuży jako podwalina do poszukiwania biomarkerów choroby. Realizacja niniejszego projektu przyczyni się również do lepszego zrozumienia roli mitochondriów w utracie komórek nerwowych w procesie neurodegeneracji w HD.