

Temat: Modulacja poziomu zmutowanej huntingtyny przez genisteinę w mysim modelu choroby Huntingtona oraz jej efekty na rozwój psychomotoryczny zwierząt

Cel projektu:

Choroba Huntingtona (HD) jest genetyczną, postępującą chorobą neurodegeneracyjną, dziedziczną w sposób autosomalny dominujący. Spowodowana jest mutacją polegającą na ekspansji trójki nukleotydów CAG w 1 egzonie genu *IT15* kodującym białko huntingtynę (HTT). Liczba powtórzeń CAG przekraczająca 40 kopii jest przyczyną powstawania długiego ciągu reszt poliglutaminowych w sekwencji aminokwasowej tego białka co uniemożliwia jego prawidłowe fałdowanie. W konsekwencji zmutowana huntingtyna (mHTT) odkłada się w komórkach, głównie nerwowych i mięśniowych, w postaci nierozpuszczalnych, niemożliwych do usunięcia agregatów upośledzając prawidłowe ich funkcjonowanie. Prowadzi to do szeregu nieprawidłowości w rozwoju motorycznym oraz psychicznym. Choroba prowadzi do śmierci w ciągu 15-20 lat od rozpoznania.

Pomimo wielu podjętych prób, do tej pory nie udało się znaleźć skutecznego leku mogącego znieść skutki mutacji w genie *IT15*, a obecne leczenie polega tylko na łagodzeniu objawów. W związku z tym, poszukiwanie możliwości leczenia tej choroby ma duże znaczenie naukowe. Jedną z najbardziej obiecujących strategii terapeutycznych jest degradacja mHTT przez organella komórkowe nazywane lizosomami. Organella te charakteryzują się zdolnością do trawienia zużytych i źle funkcjonujących makrocząsteczek. Proces ten zachodzi stale na bardzo niskim poziomie w obrębie komórki dzięki czemu makrocząsteczki rozkładane są do pojedynczych monomerów, które ponownie mogą zostać użyte przez komórkę do budowy potrzebnych struktur lub w celach pozyskiwania energii. Odpowiednie nasilenie tego procesu prowadzi do usunięcia nieprawidłowej formy mHTT. Niestety wszystkie wykorzystane do tej pory związki będące induktorami tego procesu, były również przyczyną licznych skutków ubocznych. Cały czas trwają więc poszukiwania związku, który nie tylko indukowałby omawiany proces w komórkach, ale również był bezpieczny w długoterminowym stosowaniu, nie powodował efektów niepożądanych oraz przekraczał barierę krew-mózg co wydaje się sprawą pierwszorzędą w przypadku leczenia chorób dotykających ośrodkowy układ nerwowy.

Substancją, która spełniłaby wszystkie wyżej wymienione oczekiwania jest genisteina. Związek ten należy do grupy flawonoidów, którego największe stężenie można znaleźć w roślinach bobowatych, głównie w nasionach soi. Badania wstępne przeprowadzone na modelach komórkowych HD wykazały, że genisteina poprzez stymulację działania lizosomów obniża ilość mHTT prowadząc do wzrostu żywotności badanych komórek. Natomiast ze względu na mnogość procesów zachodzących w całym organizmie, których nie sposób odtworzyć w modelach komórkowych konieczne jest poznanie tego procesu i jego konsekwencji na poziomie całego organizmu.

Jakie badania realizowane będą w projekcie?

Badania prowadzone będą na mysim modelu HD, którym to myszom podawana będzie genisteina oraz woda (grupa kontrolna). Testy behawioralne obejmą ocenę zachowania myszy w nowym otoczeniu, ocenę koordynacji ruchowej, pomiar nasilenia lęku, siłę uchwytu myszy, pomiar zdolności do zapamiętywania, określenie ogólnej aktywności motorycznej myszy. Określony zostanie stopień degradacji mHTT oraz poziom markerów degradacji lizosomalnej w obrębie ośrodkowego układu nerwowego oraz tkanek mięśniowych.

Powody podjęcia danej tematyki

Niestety z powodu starzenia się społeczeństwa, częstość występowania chorób neurodegeneracyjnych znacząco wzrasta. Według danych światowej organizacji zdrowia liczba chorujących na nie osób przekroczy 115 milionów do 2050 roku, co daje wynik 3-krotnie wyższy niż w chwili obecnej. Brak leku na te choroby jest więc istotnym problemem który z upływem dekad będzie narastać. Choroba Huntingtona jest jedną z częściej występujących chorób neurodegeneracyjnych. Wyniki badań wskazują, że ze względu na bezpieczeństwo i efektywność działania genisteina może być potencjalnym lekiem na HD. Poznanie mechanizmów działania genisteiny w modelach opisywanej choroby jest niezwykle ważne i stanowi klucz efektywnego jej stosowania w przeszłości.