

POPULARNONAUKOWE STRESZCZENIE PROJEKTU

Wszyscy z nas chcieliby żyć długo, zdrowo i szczęśliwie. Niestety, nie zawsze jest to możliwe i – paradoksalnie – najpoważniejszym z zadań jakie stoi przed współczesną medycyną jest nie tyle samo przedłużenie życia ludzkiego, co sprawienie aby trwało ono we względnie dobrym zdrowiu do ostatnich dni. Jednym z największych zagrożeń dla dobrej kondycji umysłowej, fizycznej i psychicznej w podeszłym wieku, są choroby związane z nieodwracalną utratą komórek nerwowych – **choroby neurodegeneracyjne**. Należy do nich **choroba Parkinsona** przejawiająca się drżeniem kończyn, zaburzeniami w chodzeniu i utrzymaniu postawy, sztywnością mięśni. Postępuje ona latami w sposób utajony, a pierwsze objawy występują dopiero wówczas, gdy znaczna większość (ok. 80%) komórek nerwowych odpowiadających za te funkcje życiowe jest już nieodwracalnie utracona i nawet poprawna, szybka diagnoza na tym etapie nie daje wielkiego pola manewru na leczenie. Nie znamy przyczyny choroby Parkinsona, a w niewielkim procencie przypadków wywołanych przez rozmaite mutacje genetyczne uczeni wciąż spierają się co do jej dokładnego przebiegu na poziomie mechanizmów wewnątrzkomórkowych. Stąd wszystkie współcześnie stosowane sposoby leczenia farmakologicznego choroby Parkinsona polegają wyłącznie na leczeniu objawowym i nie są w stanie zahamować jej postępu.

Komórki nerwowe (neurony) komunikują się między sobą m.in. poprzez przekazywanie sygnałów w postaci substancji chemicznych zwanych neuroprzekaźnikami. Neurony, które degenerują w chorobie Parkinsona należą do to tzw. **układu dopaminowego**, składającego się z komórek wytwarzających dopaminę. Dopamina to ważny neuroprzekaźnik w mózgu, którego niedobór jest bezpośrednio związany z objawami choroby. Niemniej jednak wiadomo, że neurodegeneracja w chorobie Parkinsona dotyka także inne układy neuroprzekaźnictwa, w tym komórki wytwarzające inny neuroprzekaźnik: noradrenalinę (komórki **układu noradrenergicznego**). Ponieważ nie są one odpowiedzialne za symptomy bezpośrednio kojarzone z chorobą Parkinsona, problem ten przez wiele lat był traktowany jako efekt uboczny. Niedawno, w badaniach przeprowadzonych na materiale pobranym z mózgów osób zmarłych na chorobę Parkinsona wykazano, że neurodegeneracja układu noradrenergicznego może przewyższać a nawet poprzedzać neurodegenerację układu dopaminowego. Pojawiła się hipoteza, iż noradrenalina może mieć właściwości ochronne dla komórek dopaminowych, które w warunkach jej braku są bardziej podatne na wszelkie szkodliwe wpływy środowiska. Badania przeprowadzone na zwierzętach wydają się potwierdzać słuszność tej hipotezy – myszy pozbawione noradrenaliny reagują znacznie mocniej na neurotoksyny wywołujące chorobę Parkinsona i odwrotnie – myszy z podwyższonym poziomem tego neuroprzekaźnika są bardziej odporne na ich działanie.

Celem niniejszego projektu jest zgłębienie tego zjawiska na modelu, który odzwierciedlałby powyższe założenia. Wprowadzając specjalny konstrukt genetyczny wywołamy najpierw **postępującą w czasie degenerację komórek układu noradrenergicznego**, a później będziemy sprawdzać w kolejnych miesiącach, co dzieje się z układem dopaminowym. Nasz model będzie wykonany w tzw. **systemie warunkowej/indukowanej ekspresji genów**, co oznacza że miejsce usunięcia komórek (wyłącznie układ noradrenergiczny w mózgu) będzie determinowane sposobem stworzenia konstrukt genetycznego a jego uruchomienie będzie możliwe dopiero po podaniu specjalnej substancji wyzwalającej, w dowolnym momencie wybranym przez eksperymentatora. W ten sposób otrzymamy model maksymalnie zbliżony do choroby ludzkiej, gdzie do utraty neuronów dochodzi dopiero w dorosłym etapie życia.

Wstępne badania wykazały, iż rzeczywiście myszy z utratą komórek noradrenergicznych po kilku tygodniach zaczynają wykazywać pewne **zmiany w funkcjonowaniu układu dopaminowego**, jednakże pilotażowy model był obarczony jeszcze wieloma niedoskonałościami uniemożliwiającymi przeprowadzenie dokładnych analiz. Dogłębne scharakteryzowanie zmian jakie zachodzą spontanicznie w układzie dopaminowym (bezpośrednio nie dotkniętym przez wprowadzoną mutację) w warunkach degeneracji noradrenergicznej obejmie zarówno badania sprawności motorycznej zwierząt, wzajemnych zależności pomiędzy oba układami, jak i poszukiwanie procesów odpowiedzialnych za zmiany neurodegeneracyjne na poziomie wewnątrzkomórkowym za pomocą zawansowanych metod biologii molekularnej.

Zaobserwowane mechanizmy poprzedzające degenerację układu dopaminowego mogą mieć potencjalne znaczenie dla wczesnej diagnostyki, a także stać się punktami uchwytu farmakoterapii wprowadzanej już w początkowym okresie choroby, zanim nastąpi utrata neuronów i związane z nią objawy. Będzie to miało istotne znaczenie dla przyszłego projektowania bardziej skutecznych leków, co znajdzie pośrednie przełożenie na koszty opieki zdrowotnej, szczególnie w społeczeństwach wysokorozwiniętych gdzie obserwuje się znaczący wzrost zachorowań na choroby neurodegeneracyjne, powiązany ze ogólnym starzeniem się populacji.