

Stwardnienie rozsiane to przewlekła choroba ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Najczęściej diagnozowana jest u osób w wieku 20-40 lat. Choroba zmniejsza naturalny czas przeżycia średnio o 6-7 lat, co jest wynikiem zmian neurologicznych, ograniczonej aktywności i unieruchomienia. Szacuje się, że częstość występowania SM w Polsce wynosi od 45 do 92 na 100 000 mieszkańców, a każdego roku odnotowuje się około 2000 nowych przypadków.

Pomimo wielu badań, etiologia SM nie jest w pełni poznana. Dane epidemiologiczne wskazują, że czynniki immunologiczne, genetyczne i środowiskowe odgrywają rolę w rozwoju SM. SM charakteryzuje się nie tylko demielinizacją wywołaną stanem zapalnym, ale także procesami neurodegeneracyjnymi. Niektóre dane wskazują, że uszkodzenia neuronów mogą pojawić się przed utratą mieliny, co sugeruje, że neurodegeneracja może być niezależna od demielinizacji i może wystąpić przed lub równoległe z demielinizacją. Wiele badań wskazuje, że niedobór czynników neuroprotektynowych, w tym neurotrofin, sirtuin i białek szoku cieplnego może odgrywać ważną rolę w patogenezie SM. Białka HSP pełnią rolę białek opiekuńczych, które pomagają w prawidłowym fałdowaniu nowo syntetyzowanych białek. Wykazano, że HSP odgrywają rolę neuroprotektynową, zapobiegając agregacji nieprawidłowo sfałdowanych białek, ale również indukując mechanizmy antyapoptotyczne. SIRT stymulują ekspresję genów odpowiedzialnych za metabolizm energetyczny i mechanizmy przeżycia komórek. Dodatkowo, SIRT1 selektywnie wycisza geny zaangażowane w apoptozę i procesy zapalne. Dlatego, sirtuiny odgrywają ważną rolę w mechanizmach, które prowadzą do zwiększenia żywotności komórek. W OUN neurotrofiny odgrywają ochronną rolę wobec określonej populacji neuronów. Ułatwiają również transmisję synaptyczną i plastyczność, które są kluczowe dla procesów pamięci i regeneracji. U pacjentów z SM deficyt neurotrofin może skutkować zmniejszoną ochroną OUN, co w konsekwencji może prowadzić do zwiększenia atrofii, która jest główną determinantą niepełnosprawności pacjentów z SM.

W ostatnich latach wiele badań skupiło się na roli mikroRNA (miRNA) w patogenezie wielu chorób, w tym chorób neurodegeneracyjnych. miRNA są klasą endogennych, małych, niekodujących RNA, które są głównymi regulatorami posttranskrypcyjnej ekspresji genów. W OUN regulują ekspresję genów zarówno w stanach fizjologicznych, jak i chorobowych. W stwardnieniu rozsianym zaobserwowano zmiany profilu miRNA w OUN i układzie immunologicznym, co skutkuje zmianami w poziomie ekspresji genów zaangażowanych w tę chorobę. Jednakże, brak jest danych na temat roli miRNA w regulacji poziomu ekspresji białek o właściwościach neuroprotektynowych, w tym neurotrofin, białek szoku cieplnego i sirtuin w rozwoju stwardnienia rozsianego. Co więcej, żadne badania nie uwzględniają zmian w szlaku obróbki miRNA.

W proponowanym projekcie chcielibyśmy zbadać szlak obróbki mikroRNA jako potencjalny molekularny mechanizm zaangażowany w rozwój stwardnienia rozsianego. Postulujemy, że zakłócenia w szlaku obróbki miRNA mogą powodować wzrost lub spadek ekspresji miRNA, co w konsekwencji może prowadzić do zmian w ekspresji genów kontrolowanych przez określone miRNA a kodujących białka zaangażowane w neuroprotekcję w SM.

Dlatego też celem prezentowanego projektu jest:

- Analiza związku wariantów polimorficznych genów kodujących białka szlaku obróbki miRNA, które mogą powodować zmianę poziomu tych białek.
- Ocena poziomu ekspresji miRNA i jego wpływu na poziom ekspresji (mRNA oraz białek) wybranych neurotrofin (BDNF, NGF, NT-3), białek szoku cieplnego (HSP70, HSP27) i sirtuiny SIRT1 w grupie pacjentów MS i grupie kontrolnej.
- Ocena poziomu dojrzałych miRNA za pomocą transfekcji prekursorowymi Pre-miR miRNA w nieizogennej pluripotentnej linii komórkowej stwardnienia rozsianego (ESi051-A) oraz w pluripotentnej linii komórek macierzystych (IPS) (ATCC® ACS 1019TM), stanowiącej kontrolę.
- Ocena poziomu dojrzałych miRNA za pomocą transfekcji prekursorowymi Pre-miR miRNA w limfocytach pacjentów z SM oraz osób z grupy kontrolnej
- Stworzenie sieci wzajemnych zależności między badanymi czynnikami i korelacja otrzymanych wyników z ryzykiem wystąpienia stwardnienia rozsianego w populacji polskiej.

Analiza poziomu miRNA i wynikających z tego zmian w poziomie ekspresji mRNA/białek o właściwościach neuroprotektynowych może przyczynić się do lepszego zrozumienia etiologii stwardnienia rozsianego, jak również do projektowania nowych alternatywnych metod diagnozowania i leczenia stwardnienia rozsianego.