

ROLA ARGINAZY 2 W FUNKCJONOWANIU PRĄŻKOWIA ORAZ W PATOGENEZIE CHOROBY HUNTINGTONA

Każda komórka wchodząca w skład organizmu, do prawidłowego funkcjonowania wymaga specyficznego dla siebie zestawu związków chemicznych. Większość spośród tych związków produkowana jest przez same komórki, poprzez serię przekształceń chemicznych zorganizowanych w ścieżki metaboliczne, których przebieg kontrolowany jest przez specyficzne enzymy. Zaburzenia w metabolizmie powodowane przez czynniki wewnętrzne (np. mutacje genetyczne) czy też zewnętrzne (np. narażenie na toksyczne substancje) mogą wpływać na funkcjonowanie komórek i przyczyniać się w istotnym stopniu do rozwoju różnorodnych chorób. Pomimo, że zmiany metaboliczne towarzyszą praktycznie każdej chorobie, to ich wpływ na rozwój tych chorób jest często nierozpoznany.

Zaburzenia w metabolizmie argininy, aminokwasu, który może uczestniczyć w produkcji energii, komórkowym przekazywaniu sygnału czy transmisji sygnałów nerwowych są wielokrotnie opisywane w chorobie Huntingtona, wrodzonym i nieuleczalnym schorzeniu mózgu. Choroba Huntingtona objawia się postępującym upośledzeniem ruchowym, zaburzeniami emocjonalnymi oraz deficytami pamięci. Symptomy te są skutkiem postępującej utraty komórek nerwowych w mózgu, szczególnie w prążkowie, strukturze leżącej pod korą mózgową, i będącej regionem najsilniej upośledzonym w przebiegu choroby Huntingtona. Wykazano, że poziom argininy jest podwyższony, natomiast poziom jej produktu, ornityny - obniżony u pacjentów cierpiących na chorobę Huntingtona oraz w eksperymentalnych modelach tego schorzenia. Udowodniono również, że zwiększona zawartość argininy w diecie może przyspieszać objawy w mysim modelu choroby Huntingtona, co sugeruje bezpośredni udział argininy w mechanizmach rozwoju tego schorzenia.

Moje niedawne badania z użyciem mysich modeli choroby Huntingtona wskazują na upośledzenie w prążkowie arginazy, enzymu odpowiedzialnego za przekształcanie argininy do ornityny. Deficyt arginazy zauważalny był już na wczesnym etapie rozwoju choroby, jeszcze przed pojawieniem się objawów neurologicznych w tym modelu, po czym pogłębiał się wraz z rozwojem choroby. Funkcja arginazy jest dobrze opisana w innych tkankach, w szczególności w wątrobie, gdzie enzym ten uczestniczy w usuwaniu amoniaku z organizmu, jednak jej dokładna rola w mózgu jest nieznana, pomimo, że wykazano, że neurony w których eksperymentalnie zwiększono zawartość arginazy zyskują znaczącą odporność na różnorodne czynniki wywołujące śmierć lub uszkodzenie komórki. Lokalizacja arginazy w mózgu również nie jest dokładnie poznana, jednak moje wstępne badania wskazują, że enzym ten obecny jest w zaledwie kilku, ściśle określonych regionach, przy czym jego największą zawartością charakteryzuje się prążkowie. Taka zdefiniowana lokalizacja arginazy wskazuje zatem, że odgrywa ona specyficzną rolę w funkcjonowaniu komórek w prążkowie i w innych wybranych regionach mózgu, i że upośledzenie tego enzymu w prążkowie, na wczesnym etapie choroby Huntingtona, może, poprzez zmiany w lokalnym metabolizmie argininy, skutkować zaburzeniami funkcjonowania komórek prążkowie, przyczyniając się do postępu choroby.

Nadrzędnym celem mojego projektu jest wyjaśnienie sposobu w jaki arginaza reguluje wybrane procesy zachodzące w mózgu i w jaki sposób jej ubytek może przyczyniać się do rozwoju choroby Huntingtona. W tym celu zamierzam użyć mysich, genetycznych modeli choroby Huntingtona oraz ubytku arginazy do zbadania jak enzym ten i jego nieobecność wpływa na mózg na poziomie molekularnym, komórkowym i tkankowym. Badania przeprowadzone w ramach mojego projektu pozwolą odpowiedzieć na następujące pytania:

- jaka jest dokładna lokalizacja arginazy w prążkowie i jaka jest rola kontrolowanego przez arginazę metabolizmu argininy w funkcjonowaniu tego regionu mózgu?
- jakie zmiany zachodzą w arginazie w przebiegu choroby Huntingtona?
- jakie są konsekwencje upośledzenia arginazy dla rozwoju choroby Huntingtona?

Precyzyjne określenie lokalizacji i funkcji arginazy w prążkowie w warunkach fizjologicznych i w chorobie Huntingtona pozwoli zidentyfikować nowe, dotychczas niepoznane właściwości wybranych typów komórek mózgowych, pomagając lepiej zrozumieć molekularne podstawy funkcjonowania mózgu, a także poszerzy naszą wiedzę dotyczącą mechanizmów zaangażowanych w rozwój choroby Huntingtona, co może przyczynić się do rozwoju potencjalnych, nowych strategii terapeutycznych przeciwko tej chorobie i innym schorzeniom mózgu.