

Choroba Huntingtona (HD) jest nieuleczalną genetyczną chorobą neurodegeneracyjną, a jej objawy obejmują zaburzenia ruchowe, zaburzenia funkcji poznawczych oraz zmiany osobowości pacjenta, podobnie jak w chorobie Alzheimera. Przyczyną choroby jest mutacja skutkująca nieprawidłową liczbą powtórzeń trojki nukleotydów CAG w DNA genu *HTT*. W wyniku tej mutacji powstaje wadliwe, toksyczne białko huntingtyna. Im więcej trojek CAG znajduje się w genie, tym choroba ma cięższy przebieg i zaczyna się we wcześniejszym wieku. Zwykle choroba występuje w wieku dorosłym, ale bardzo znacznie zwiększona liczba trojek CAG wywołuje postać młodzieńczą choroby Huntingtona, która może objawić się nawet u młodszych dzieci. Istnienie postaci młodzieńczej, a także wyniki badań w modelowych myszach, wskazują, że istotną częścią choroby Huntingtona są procesy zaburzające prawidłowy rozwój ludzkiego mózgu. Huntingtyna jest bardzo ważna dla rozwoju mózgu, a jej całkowity brak skutkuje śmiercią mysich zarodków.

W związku z tym, w ramach projektu zbadana zostanie domniemana rola obniżonego poziomu huntingtyny podczas rozwoju mózgu w HD. Nie tylko brak, ale też niższa ekspresja huntingtyny podczas rozwoju prowadzi w modelach mysich do defektów mózgu i neurologicznej choroby podobnej do HD. Kiedy analizujemy ekspresję huntingtyny w danych z pojedynczych komórek, staje się jasne, że wysokie poziomy huntingtyny występują w prawie wszystkich komórkach glutaminergicznych, a niskie poziomy w komórkach GABAergicznych, co jest zaskakujące, ponieważ komórki GABAergiczne są od początku dotknięte neuropatologią w HD. Obecnie nie ma wiedzy, na poziomie rozdzielczości jednokomórkowej, na temat ekspresji huntingtyny podczas rozwoju zarodkowego mózgu dotkniętego HD. Nie wiadomo, w jaki sposób poziom ekspresji huntingtyny wiąże się z dysfunkcją, różnicowaniem i interakcją pomiędzy kluczową grupą komórek w rozwijającym się oraz dorosłym mózgu HD. Zastosowanie terapeutyczne: *HTT* i jej prawidłowe połączenie ze zdegenerowanymi grupami komórek w HD miałyby ogromny wpływ na potencjalne terapie. Na przykład: umożliwiłoby to opracowanie selektywnych terapii przeciwko komórkom najbardziej dotkniętym i/lub zawierającym odpowiedni poziom ekspresji zmutowanej *HTT*; pozwoliłoby na zachowanie komórek, w których *HTT* nie musi być eliminowana (wyciszana) (na przykład ogólnie niska ekspresja *HTT*) i/lub gdzie wyciszenie *HTT* jest szkodliwe dla funkcjonowania komórki. Wreszcie, nie jest jasne, czy wyciszenie zmutowanej huntingtyny, jako terapia u dzieci, jest bezpieczne z powodu rozwojowej roli *HTT*.

Celem projektu jest sprawdzenie, czy niski poziom *HTT* jest kluczowym czynnikiem w rozwoju choroby Huntingtona i młodzieńczej postaci choroby Huntingtona. Ustalimy, czy zmniejszenie poziomu całkowitej huntingtyny podczas rozwoju embrionalnego mózgu HD przyczynia się do różnicowania, migracji i innych wad danej populacji komórek i czy wpływa to na ogólną architekturę mózgu w rozwijającym się zarodku. Podniesimy poziom normalnej *HTT* i ustalimy, czy możemy przywrócić lub zmodyfikować te zmiany w danych grupach komórek lub w całym mózgu.

Aby osiągnąć ten cel, przeanalizujemy każdą komórkę z osobna w uzyskanych organoidach 3D, aby zidentyfikować niedobory populacji komórek podczas wczesnego i zaawansowanego formowania mózgu w młodzieńczej formie HD. W przeszłości takie badania nie były możliwe ze względu na oczywisty brak ludzkiej tkanki embrionalnej z HD. Wyprodukujemy agregaty komórkowe, powszechnie zwane "mini-mózgami w probówce" Takie sztuczne kawałki tkanki przypominają, bowiem bardzo wczesny etap formowania mózgu i mogą odzwierciedlać choroby związane z rozwojem mózgu.

Mamy nadzieję, że dzięki temu projektowi zidentyfikujemy procesy rozwojowe zmienione w chorobie Huntingtona oraz mechanizmy tych zmian, co pozwoli nam lepiej zrozumieć tę chorobę i inne choroby związane z rozwojem mózgu, takie jak autyzm.

Badania nad chorobami neurodegeneracyjnymi i nad ich wpływem na budowę mózgu człowieka są niezmiernie ważne dla poznania ogólnych mechanizmów chorób neurologicznych. Tradycyjnie uznaje się, że choroby te występują w zaawansowanym wieku. Jednak to przekonanie wkrótce może się zmienić. Odpowiednim przykładem ilustrującym taką zmianę spojrzenia na choroby neurodegeneracyjne mogą być badania, które pokazują zaburzenie pamięci u zdrowych trzylatków z grupy ryzyka genetycznego choroby Alzheimera. Dzieci te miały również mniejsze części mózgu odpowiedzialne za pamięć (hipokamp) niż dzieci niebędące w grupie ryzyka. Zatem, czy powinniśmy rozpocząć leczenie choroby neurodegeneracyjnej zaraz po urodzeniu lub wcześniej?