

Neurodegeneracja oznacza stopniowe zanikanie struktury lub funkcji komórek tworzących układ nerwowy, nazywanych neuronami. Płasawica Huntingtona (HD) jest chorobą neurodegeneracyjną i dziedziczną, która jest spowodowana nagromadzeniem zmutowanej wersji białka huntingtyna (mHTT). Do głównych objawów HD należą nieskoordynowane i zaburzone ruchy ciała. Mogą one wystąpić już w wieku 30 lat. Niestety medycyna nie dysponuje jeszcze skuteczną metodą leczenia HD, dlatego jest potrzeba wynalezienia nowych markerów i celów terapeutycznych w tej chorobie. HD charakteryzuje się obumieraniem średnich neuronów kolczastych (MSNs) w prążkowie, strukturze mózgu odpowiedzialnej za funkcje motoryczne, która jako pierwsza ulega neurodegeneracji. Obecnie naukowcy poszukają przyczyn tej choroby. Jedną z hipotez głosi, że podobnie jak w innych zaburzeniach neurodegeneracyjnych, wśród powodów znajdują się zaburzenia w sygnalizacji jonów wapnia ( $\text{Ca}^{2+}$ ) w komórkach nerwowych. W modelach badawczych HD zakłócenia równowagi (homeostazy)  $\text{Ca}^{2+}$  zostały zaobserwowane w MSNs, zarówno przez nas jak i innych naukowców. To zjawisko może być spowodowane powstawaniem agregatów mHTT w neuronach w prążkowie, które hamują działanie różnych białek zaangażowanych w ekspresję genów, homeostazę wapniową i molekularne ścieżki sygnalizacyjne. Jedną z nich jest pojemnościowy napływ jonów wapnia (SOCE). Wpływ jonów  $\text{Ca}^{2+}$  z siateczki śródplazmatycznej (ER) zachodzi poprzez aktywowanie pewnych receptorów, czyli białek odpowiedzialnych w komórce za odbieranie bodźców z otoczenia. Białka STIM to „czujniki” poziomu jonów  $\text{Ca}^{2+}$  w ER. Kiedy poziom ulega obniżeniu, oddziałują z kanałami molekularnymi w błonie komórkowej o nazwie Orai, powodując ich otwarcie. Wspomniany mechanizm SOCE doprowadza do wyrównania zawartości  $\text{Ca}^{2+}$  poprzez napływ do przestrzeni ER.

We wcześniejszych naszych badaniach, w prążkowie z mysiego transgenicznego modelu HD – (zwanego YAC128), zaobserwowaliśmy podwyższenie ilości białka huntingtin-associated protein 1 (HAP1), które oddziałuje ze wspomnianą wcześniej mHTT. W neuronach MSN u tych myszy wykazaliśmy, że aktywność receptora IP3R1 oraz procesu SOCE jest znacznie zwiększona przez formę A białka HAP1 (HAP1A). Wykazaliśmy w naszych badaniach wstępnych, że HAP1A wywołuje tak zwaną „unfolded protein response” (UPR). Jest to reakcja komórki prowadząca do ochrony przed stresem, który występuje przy nagromadzeniu nieprawidłowo sfałdowanych białek w ER, czyli tak zwanego stresu komórkowego w ER. Nadmiernie podniesiony poziom UPR jest związany z wieloma chorobami neurodegeneracyjnymi, takimi jak nie tylko HD, ale również choroba Alzheimera lub Parkinsona. Świat nauki spekuluje, iż zahamowanie tego procesu może stanowić odpowiedź na zagadnienie poszukiwania nowych metod leczenia tych schorzeń. Celem niniejszego projektu jest zbadanie tych mechanizmów w HD.

W szczególności, mamy na celu sprawdzenie, czy włączenie UPR poprzez zaburzenie sygnalizacji wapniowej, jest kluczowe do wywołania śmierci komórkowej w neuronach HD. Nasze eksperymenty będą przeprowadzane w hodowlach neuronów MSNs z myszy YAC128 i w neuronach wyprowadzonych z fibroblastów od pacjentów z HD w różnych stadiach rozwoju tej choroby. W pierwszej kolejności planujemy zahamować podwyższone sygnały  $\text{Ca}^{2+}$  i zbadać ich wpływ na aktywację UPR w mysim modelu HD. Następnie zbadamy, czy zahamowanie UPR przeciwdziała śmierci neuronów. Powyższe wyniki zostaną potwierdzone w modelu ludzkim, neuronach MSNs od pacjentów z HD. Mamy nadzieję, iż projekt ten dostarczy dowody na istnienie powiązania pomiędzy podwyższonym poziomem sygnalizacji wapniowej, UPR i patologiami w komunikacji komórek układu nerwowego. W badaniach zostanie zastosowany szereg innowacyjnych metod z dziedziny biochemii oraz biologii molekularnej i komórkowej.

Podsumowując, proponowane badania poszerzą wiedzę na temat mechanizmów odpowiedzialnych za proces neurodegeneracji w HD. Dysfunkcja sygnalizacji  $\text{Ca}^{2+}$  może wywoływać aktywację UPR, a w konsekwencji śmierć neuronów. Wyniki eksperymentów uzyskane w mysim oraz ludzkim modelu HD pomogą w zrozumieniu przyczyn neurodegeneracji u pacjentów cierpiących na tę chorobę. Dzięki temu realizacja projektu przyczyni się to odkrycia nowych potencjalnych celów terapeutycznych, a zatem do wynalezienia nowych leków w HD.