

„Efekty *in vivo*, zaangażowane ścieżki przekazywania sygnału i mechanizm działania agonisty receptora greliny na patologiczną agregację alfa-synukleiny”.

Choroba Parkinsona jest drugą najczęstszą chorobą neurodegeneracyjną dotykającą ponad 10 milionów ludzi na całym świecie. Przyczyny choroby Parkinsona nie są znane, wiadomo jednak że najważniejszym czynnikiem ryzyka jest podeszły wiek.

Najbardziej widocznymi (choć nie jedynymi) objawami choroby Parkinsona są zaburzenia motoryczne których przyczyną jest śmierć komórek dopaminergicznych w mózgu. Jak dotąd nie odkryto żadnych klinicznie sprawdzonych sposobów na ochronę komórek dopaminergicznych przed degeneracją, a dostępne terapie choroby Parkinsona jedynie łagodzą objawy nie spowalniając rozwoju choroby.

Charakterystycznym zjawiskiem występującym w chorobie Parkinsona jest występowanie w mózgu ciał Lewiego – wewnątrzkomórkowych złogów białek, głównie jednego – alfa-synukleiny - które zamiast wykonywać swoją normalną funkcję zlepią się i akumulują w ciele komórki. Ciała Lewiego wydają się rozprzestrzeniać w mózgach osób cierpiących na chorobę Parkinsona wraz z rozwojem choroby. Skłoniło to niektórych badaczy do wysnucia hipotezy że alfa-synukleina – główny składnik ciał Lewiego – może mieć właściwości podobne do białek prionowych, a więc białek które mogą stać się czynnikami infekcyjnymi gdy przyjmą niewłaściwą konformację. Białko takie może przemieszczać się pomiędzy neuronami i „psuć” dobrze funkcjonujące białka zmieniając je w konformacyjne kopie formy patologicznej.

Na początku kontrowersyjna, obecnie hipoteza prionowych właściwości alfa-synukleiny staje się coraz szerzej akceptowana, w dużej mierze dzięki rozwojowi nowego modelu choroby Parkinsona opartego na indukcji transformacji alfa-synukleiny w formę prionową, poprzez podanie specjalnie spreparowanych włókienek zagregowanej alfa-synukleiny.

W niniejszym projekcie, przy pomocy tego nowatorskiego modelu, zamierzam badać w jaki sposób aktywacja farmakologiczna receptora greliny występującego w znacznej ilości na neuronach dopaminergicznych, może chronić neurony dopaminowe przed akumulacją patologicznego białka. W tym celu posłużę najnowszymi technikami biologii molekularnej, takimi jak system CRISPR/Cas9, profilowaniem ekspresji genów oraz zaawansowanymi technikami mikroskopowymi, a badania będą przeprowadzone zarówno w hodowlach neuronalnych jak i *in vivo*.