

STRESZCZENIE POPULARNONAUKOWE

Analiza przestrzenna efektów L-DOPA na ekspresję genów w korze przedczołowej w mysim modelu choroby Parkinsona

Anna Aleksandra Radlicka, Department of Molecular Neuropharmacology,
Maj Institute of Pharmacology, Polish Academy of Sciences, Krakow, Poland

Choroba Parkinsona (chP) jest drugą najczęściej występującą chorobą neurodegeneracyjną na świecie, w której przebiegu następuje utrata neuronów dopaminergicznych w śródmózgowiu. Choroba ta wpływa także na inne struktury układu nerwowego, w konsekwencji prowadząc do wykształcenia objawów ruchowych i pozaruchowych. Diagnoza kliniczna chP opiera się głównie na rozpoznaniu dolegliwości ruchowych (sztywności mięśni, drżenia spoczynkowego, spowolnienia ruchowego), natomiast to objawy pozaruchowe pojawiają się wcześniej, w fazie wczesnego rozwoju schorzenia, i znacząco wpływają na jakość życia pacjentów. Wśród objawów pozaruchowych wymienia się m.in. zaburzenia snu i nastroju, upośledzenie węchu, objawy ze strony układu pokarmowego, halucynacje oraz otępienie i dysfunkcje poznawcze. Leczenie chP opiera się przede wszystkim na stosowaniu związków oddziałujących na układ dopaminergiczny, w tym L-DOPA, stanowiącej prekursor dopaminy i będącej jednym z najpowszechniej stosowanych leków w farmakoterapii chP. Podczas gdy L-DOPA łagodzi objawy ruchowe, badania wykazują jej zróżnicowany wpływ na dysfunkcje poznawcze, gdzie wskutek leczenia niektóre domeny kognitywne ulegają poprawie, inne natomiast pogorszeniu.

Otępienie dotyka 30% pacjentów z chP a łagodne upośledzenie funkcji poznawczych kolejnych 26% chorych bez demencji. Dysfunkcje poznawcze u pacjentów z chP obejmują takie obszary jak pamięć, procesy uwagowe i funkcje wykonawcze. Wiele prac wskazuje na znaczącą rolę kory przedczołowej mózgu w powstawaniu tych zaburzeń. Badania te obejmują głównie techniki obrazowania mózgu, a danych na temat mechanizmów komórkowych lub molekularnych leżących u podstaw upośledzenia funkcji poznawczych w przebiegu chP jest stosunkowo niewiele. Prace opisujące różnice w ekspresji genów w korze przedczołowej opierają się głównie na analizie materiału pochodzącego od leczonych osób z chP, oraz zdrowych, dlatego rozdzielenie efektu choroby i wpływu L-DOPA na procesy transkrypcji w tkance jest niemożliwe. Ponadto, zastosowane techniki nie pozwalały na analizę różnic przestrzennych poszczególnych domen anatomicznych i funkcjonalnych w próbkach.

Niniejszy projekt ma na celu zbadanie z dużą rozdzielczością różnic przestrzennych w ekspresji genów w korze przedczołowej w dwóch grupach myszy z postępującą degeneracją neuronów dopaminergicznych: w grupie poddanej traktowaniu L-DOPA oraz grupie, której podawano sól fizjologiczną. Spodziewamy się, że wpływ L-DOPA na poszczególne obszary kory przedczołowej w mysim modelu chP jest zróżnicowany, co zaobserwujemy jako różnice w poziomie ekspresji genów w poszczególnych obszarach anatomicznych, takich jak warstwy komórek kory. Listy genów o zróżnicowanym poziomie ekspresji będą poddane dalszej analizie w celu powiązania ich zmian ze ścieżkami sygnałowymi i procesami biologicznymi, w których uczestniczą ich produkty.

Projekt ten pozwoli na szczegółowe poznanie wpływu L-DOPA na korę przedczołową na poziomie molekularnym w kontekście chP. Wiedza ta może w przyszłości przyczynić się do lepszego zrozumienia mechanizmów samej choroby, jak i działania L-DOPA wobec powstałych dysfunkcji poznawczych w przebiegu chP.