

Choroba Parkinsona jest drugim co do częstości zaburzeniem neurodegeneracyjnym, dotyczącym około 6,1 miliona ludzi na całym świecie i jedną z głównych przyczyn niepełnosprawności. Objawy obejmują spowolnienie ruchowe, drżenie i sztywność, a także depresję i osłabienie funkcji poznawczych. Chociaż istnieją opcje leczenia, z biegiem czasu tracą one skuteczność i powodują mnóstwo skutków ubocznych. W mózgu pacjentów charakterystyczna jest utrata neuronów w rejonie zwanym istotą czarną. Region ten składa się z bardzo specyficznego typu neuronów - wydzielających neuroprzebieżnik dopaminę. Przyczyna ich utraty jest nieznana, jednak w przeżywających neuronach gromadzi się białko zwane alfa-synukleina. Dokładna rola alfa-synukleiny w rozwoju choroby, a także przyczyny jej pojawienia się są przedmiotem dziesięcioleci badań bez ostatecznych wniosków.

Gen NFE2L1 koduje czynnik odpowiedzialny za różnorodne funkcje komórkowe, m.i.n. za usuwanie źle uformowanych i niepotrzebnych białek. Odkryliśmy, że dezaktywacja tego genu w układzie nerwowym powoduje gromadzenie się alfa-synukleiny, a następnie neurodegenerację. Brakuje jednak bezpośrednich dowodów na udział genu NFE2L1 w rozwoju choroby Parkinsona.

W tym projekcie chcemy zbadać ten możliwy udział a także odpowiedzialny mechanizm. Dezaktywujemy gen w neuronach wydzielających dopaminę i będziemy obserwować wpływ na zachowanie myszy. Pojawienie się objawów związanych z Parkinsonem potwierdzi, że dysfunkcja NFE2L1 może być przyczyną choroby Parkinsona.

Będziemy również badać, jak zachodzi akumulacja alfa-synukleiny. Ośrodkowy układ nerwowy zostanie zbadany pod mikroskopem, ze szczególnym uwzględnieniem istoty czarnej. Po wyodrębnieniu neuronów wydzielających dopaminę przeprowadzimy analizy, aby dowiedzieć się, jak inaktywacja NFE2L1 wpływa na funkcje innych genów.

Tego typu analizy przeprowadzimy również na modelu rozwoju neuronalnego in vitro. Komórki P19 zostaną umieszczone w specjalnych warunkach, aby spowodować ich różnicowanie w neurony. Komórki, w których dezaktywowaliśmy NFE2L1, zostaną porównane z komórkami nienaruszonymi. Sprawdzimy liczbę wyprodukowanych neuronów, ich wzrost i inne parametry.

Ten projekt pozwoli lepiej zrozumieć rozwój choroby Parkinsona, dostarczając brakujące elementy układanki. Akumulacja alfa-synukleiny jest od dawna uznawana cechą definiującą tę chorobę, ale mechanizm jej powstawania pozostaje nieuchwytny. Nasze badania mogą pomóc w ujawnieniu tej tajemnicy. W ten sposób możemy utorować drogę do stworzenia leczenia i zapobiegania.