

Choroba Parkinsona (chP) jest rozpowszechnioną chorobą neurodegeneracyjną charakteryzującą się stopniową utratą neuronów dopaminergicznych i akumulacją w mózgu agregaty białka α -synukleiny (α -syn). Mimo wielu lat badań i identyfikacji ważnych aspektów patogenezы chP wciąż dostępne są tylko mało efektywne terapie objawowe. Powodowany przez α -syn stres wolnorodnikowy, akumulacja uszkodzonych mitochondriów i nieprawidłowa odpowiedź odpornościowa na ich obecność są elementami kluczowymi dla przebiegu choroby, potencjalnie stanowiącymi dogodne punkty uchwytu dla terapii korygujących przebieg samej choroby. Postuluje się, że powolna śmierć neuronów dopaminergicznych może być efektem nie pojedynczego bodźca, a interakcji pomiędzy wymienionymi procesami. Mechanizm tych interakcji pozostaje jednak nie wyjaśniony.

Dlatego ośrodki badawcze z Polski i z Niemiec połączyły wysiłki w celu zbadania fundamentalnych mechanizmów postępującej degeneracji neuronów dopaminergicznych w chP. Nasze ostatnie badania wykazały powodowany przez α -syn spadek poziomu białka parkiny, bezpośrednio powodujący zaburzenie procesu mitofagii (zależnego od parkiny mechanizmu likwidacji uszkodzonych mitochondriów), prawdopodobnie wzmacniając toksyczne działanie α -syn. Spowodowane przez α -syn zaburzenia mitochondrialne mogą zaburzać metabolizm energetyczny w neuronach dopaminergicznych, a jednocześnie cząsteczki sygnałowe uwalniane z uszkodzonych mitochondriów mogą aktywować procesy zapalne. Dotychczas wykazaliśmy, że α -syn aktywuje odpowiedź odpornościową w hodowlach mysiego mikrogleju, który wykazuje charakterystyczne zmiany metabolizmu energetycznego (*metabolic switching*). Powyższe obserwacje sugerują mechanizm prozapalnego i neurotoksycznego działania α -syn. **Postulujemy, iż utrata funkcji parkiny wywołana przez α -syn pełni kluczową rolę w zaburzeniu funkcji neuronalnych mitochondriów, a uszkodzone mitochondria wywołują nieprawidłową reakcję zapalną gleju, doprowadzając do śmierci neuronów.** Hipoteza ta będzie badana w modelach doświadczalnych o wzrastającej złożoności, począwszy od izolowanych mitochondriów, poprzez hodowle pojedynczych typów komórek, ko-kultury ludzkich neuronów i gleju, w mysich skrawkach organotypowych, oraz *in vivo* (genetycznie modyfikowane myszy o obniżonym lub podwyższonym poziomie parkiny, którym podawana będzie domózgowo α -syn). Będziemy analizować molekularne/biochemiczne aspekty uszkodzenia mitochondriów, stres wolnorodnikowy, produkcję cząsteczek sygnałowych, prozapalnych oraz regulację odpowiedzi immunologicznej gleju. Przetestujemy związki farmakologicznie czynne, modulujące procesy zapalne i metabolizm energetyczny aktywowanych komórek odpornościowych, sprawdzając ich zdolność do modulowania przeżycia neuronów, zaburzenia ultrastrukturalne mózgu i zmiany zachowania zwierząt. Proponowane badania dostarczą nowych informacji o mechanizmie regulacji i funkcjach parkiny, potencjalnie umożliwiając identyfikację nowych punktów uchwytu dla terapii modyfikujących przebieg choroby.