

IDENTYFIKACJE NOWYCH MODULATORÓW CHOROBY HUNTINGTONA: INTERAKCJE NEURO-GLEJOWE W WIELOWYMIAROWYM MODELU KOMÓRKOWYM WYPROWADZONYM OD PACJENTÓW

Choroby neurodegeneracyjne (NDDs), w tym choroba Alzheimera, choroba Parkinsona, choroba Huntingtona (HD) i stwardnienie zanikowe boczne są wyniszczającymi, związanymi z wiekiem zaburzeniami wynikającymi ze śmierci komórek nerwowych. Częstość występowania przypadków NDDs stale rośnie w starzejącej się populacji, co stanowi coraz większe obciążenie społeczno-ekonomiczne. Pomimo znacznych wysiłków i szeroko zakrojonych badań w tej dziedzinie, nie zaproponowano żadnych skutecznych terapii, a NDDs są w dużej mierze nieuleczalne. Niepowodzenia te są częściowo spowodowane brakiem wiarygodnych modeli, zapewniających przełożenie wyników badań na aspekty kliniczne. W związku z tym, do identyfikacji nowych strategii terapeutycznych niezbędny jest rozwój modeli obejmujących właściwy kontekst genetyczny. Takie podejście jest szczególnie trudne w przypadku NDDs, ponieważ fenotypy komórkowe są wynikiem kumulacji predyspozycji genetycznych i starzenia. Niedawno wprowadzone modele bezpośredniego przeprogramowania komórek somatycznych uzyskanych od pacjentów w komórki nerwowe dają niespotykaną dotąd możliwość zbadania molekularnych mechanizmów NDDs *in vitro*.

Odkładanie się białek podatnych na nieprawidłowe fałdowanie jest jedną z głównych cech charakterystycznych wspólnych dla wielu NDDs. W komórkach istnieje zaawansowany system kontroli jakości białek (PQC), który chroni je przed akumulacją szkodliwych białek. Wiele dowodów wskazuje na deregulację tego systemu w NDDs. We wcześniejszych badaniach wykazaliśmy, że wydłużenie procesów pierwszej linii obrony przed stresem komórkowym chroni komórki przed szkodliwymi konsekwencjami akumulacji nieprawidłowo sfałdowanych białek. Z kolei farmakologiczne wydłużenie tych procesów zapobiegało rozwojowi różnych chorób związanych z nieprawidłowym fałdowaniem białek u myszy. Co ważne, zastosowana strategia była skuteczna w zapobieganiu różnym NDDs, co wskazuje na szerokie zastosowanie ogólnych podejść ukierunkowanych na PQC.

W moim zespole skupiamy się na HD, czyli najczęściej występującej monogenicznej NDDs. Ostatnie badania doprowadziły do identyfikacji nowych czynników genetycznych, które korelują z patologią HD, ujawniając również geny zaangażowane w PQC. Specyficzne zmiany zaobserwowano także w komórkach towarzyszących neuronom, czyli astrocytach, których rola w patologii HD pozostaje w dużej mierze niezbadana. Uważamy te geny za potencjalne modyfikatory choroby, tj. takie geny, które albo pogarszają, albo łagodzą cechy patologiczne. W niniejszym projekcie zbadamy wpływ manipulacji tych genów w neuronach i astrocytach odróżnicowanych z komórek pochodzących od pacjentów, w celu zidentyfikowania nowych, skutecznych modulatorów patologii HD. Następnie zbadamy znaczenie wybranych genów w kontekście interakcji neuroglejowych w mieszanych kulturach 3D oraz *in vivo*. Ponadto, zbadamy mechanizmy molekularne zaangażowane w funkcję wybranych kandydatów.

Podsumowując, realizacja tego projektu przyczyni się do lepszego zrozumienia mechanizmów molekularnych leżących u podstaw patologii HD zarówno w neuronach, jak i astrocytach. Spodziewamy się, że nasze badania doprowadzą do odkrycia czynników o potencjale terapeutycznych w HD i innych NDDs.