

Choroba Parkinsona jest drugim po chorobie Alzheimera najczęstszym schorzeniem neurodegeneracyjnym i najczęściej występującą synukleinopatią, która dotyka ponad 10 milionów osób na całym świecie. Głównym podłożem molekularnym rozwoju choroby jest nadmierna akumulacja  $\alpha$ -synukleiny w obrębie dopaminergicznych neuronów śródmózgowia, która przyczynia się do postępującej utraty tychże komórek nerwowych. Spośród wszystkich form zagregowanej  $\alpha$ -synukleiny, oligomery są uważane za najważniejsze, ponieważ mogą wykazywać neurotoksyczne właściwości w różnorodnych mechanizmach, upośledzać funkcję synaptyczną, samoreplikować i szerzyć się z komórki do komórki w sposób podobny do prionów. Istnieje wiele dowodów na to, że stres siateczki śródplazmatycznej (ang. endoplasmic reticulum; ER) wywoływany przez oligomery ma szczególny udział w patogenezie choroby Parkinsona. Akumulacja nieprawidłowo sfałdowanej  $\alpha$ -synukleiny we wnętrzu siateczki indukuje warunki stresu ER, co prowadzi do aktywacji szlaku Adaptacyjnej Odpowiedzi na Stres (ang. Unfolded Protein Response; UPR). Według najnowszych danych literaturowych, główne białko szlaku UPR, kinaza PERK (ang. PKR-like ER kinase), odgrywa znaczącą rolę w patologii wywołanej przez  $\alpha$ -synukleinę, ponieważ w warunkach długotrwałego stresu ER może aktywować szlaki molekularne odpowiedzialne za indukcję apoptozy w neuronach dopaminergicznych.

Głównym celem niniejszego projektu jest zbadanie potencjalnej efektywności niskocząsteczkowych inhibitorów agregacji białek i szlaku UPR warunkowanego stresem ER wobec neurodegeneracji w chorobie Parkinsona. Anle138b jest nowym, potencjalnym lekiem, obecnie testowanym w I fazie badań klinicznych, który selektywnie rozbija oligomery  $\alpha$ -synukleiny. LDN-0060609 (LDN) jest wysoce specyficznym inhibitorem kinazy PERK, wyselekcjonowanym przez nasz zespół we współpracy z zespołem badaczy z Uniwersytetu Medycznego w Południowej Karolinie. Nasza hipoteza zakłada, że rozbiecie oligomerów  $\alpha$ -synukleiny z jednoczesnym załagodzeniem warunków stresu ER może znacząco zwiększyć poziom neuroprotekcji w przebiegu choroby Parkinsona. W takim wypadku, zarówno anle138b/LDN jak i inne cząsteczki o podobnej lub nawet bardziej specyficznej aktywności, po serii szeroko zakrojonych badań przedklinicznych i klinicznych, mogłyby zostać ostatecznie wdrożone do użytku klinicznego. Kombinacyjna terapia ukierunkowana specyficznie na dwa aspekty molekularne najważniejsze dla patogenyzy choroby Parkinsona może przyczynić się do rozwoju pierwszej strategii terapeutycznej modyfikującej przebieg tej, jak dotąd, nieuleczalnej choroby.

W naszych badaniach zamierzamy wykorzystać nowy model choroby Parkinsona, bazujący na organoidach 3D śródmózgowia ludzkiego wygenerowanych za pomocą indukowanych pluripotencjalnych komórek macierzystych, który będzie odzwierciedlał patofizjologię choroby Parkinsona w sposób bardziej dokładny niż szeroko stosowane hodowle komórkowe 2D czy też modele zwierzęce. W badaniu ocenimy cytotoksyczność każdego ze związków, określimy, w jaki sposób ich właściwości inhibicyjne wpływają na akumulację  $\alpha$ -synukleiny, poziom apoptozy, ocenimy wpływ inhibitorów na ekspresję specyficznych białek związanych z ER i szlakiem autofagosomalno-lizosomalnym, a także na akumulację sfingolipidów. Wierzimy, że otrzymane wyniki mogą znacząco poszerzyć obecny stan wiedzy i przyczynić się do postępu badań w obszarze choroby Parkinsona.