

Zgłębienie procesów neurodegeneracyjnych z wykorzystaniem bezpośredniego profilowania selektywnie wrażliwych neuronów

Choroby neurodegeneracyjne dotyczą coraz większą liczbę ludzi we współczesnych, coraz dłużej żyjących społeczeństwach. Schorzenia te, zarówno te szerzej znane (choroba Parkinsona czy Alzheimer), jak i te mniej rozpoznawalne (np. ataksje rdzeniowo-mózdkowe), prowadzą do rozwoju szeregu symptomów które negatywnie wpływają na sprawność poznawczą i ruchową pacjentów. Choroby te są w chwili obecnej nieuleczalne. Wciąż niewyjaśnioną zagadką związaną z chorobami neurodegeneracyjnymi jest zjawisko selektywnej wrażliwości neuronalnej – sytuacja, w której tylko określone typy komórek nerwowych ulegają postępującemu osłabieniu i w efekcie śmierci. Dla przykładu, w ataksji rdzeniowo-mózdkowej typu 7 (SCA7) są to tzw. neurony Purkiniego (PC) znajdujące się w korze mózdku.

Naukowcy badający mechanizmy molekularne chorób neurodegeneracyjnych często w całości przyglądają się tkance mózgowej, która zawiera nie tylko dotknięte chorobą neurony, ale także wszystkie inne populacje komórek obecne w mózgu. Takie podejście wynika z faktu, że udział wrażliwych neuronów jest niski i nie da się ich łatwo oddzielić od pozostałych, nie ulegających degeneracji komórek. W konsekwencji informacja pochodząca od tych neuronów jest maskowana przez inne komórki obecne w tkance.

Celem tego projektu jest ustalenie, jakie mechanizmy molekularne regulują selektywną wrażliwość neuronów Purkiniego w przebiegu choroby neurodegeneracyjnej. Jako model badawczy wykorzystam genetycznie zmodyfikowane myszy dotknięte SCA7. W mózdkach tych zwierząt dochodzi do selektywnego zwyrodnienia neuronów PC. Dzięki niedawno opracowanym technikom badawczym, oznakuję i wyizoluję z myszy SCA7 tylko jądra komórkowe neuronów PC. Następnie, stosując metody głębokiego sekwencjonowania, zidentyfikuję geny ulegające zaburzonej ekspresji w badanych jądrach komórkowych. Wykorzystam również innowacyjną technikę sekwencjonowania pojedynczych komórek, która daje możliwość profilowania tysięcy komórek w jednym eksperymencie. Dzięki tej metodzie określę które geny wykazujące nieprawidłową ekspresję i regulację w komórkach PC i innych typach komórek mózdku. Dzięki zastosowaniu analizy bioinformatycznej zidentyfikowane zostaną procesy i szlaki komórkowe, których zakłócenia są charakterystyczne tylko dla neuronów PC. Na koniec przyjrę się pewnym zaburzeniom molekularnym, które pojawiają się w przebiegu SCA7. Zaburzenia te, którą niedawno odkryliśmy w mózdkach myszy i pacjentów SCA7, związane są ze zwiększonym uszkodzeniem DNA i wadliwą ekspresją genów regulujących jony wapnia. Zweryfikuję, czy te zmiany dotyczą również zwyrodnienia charakteryzującego neurony PC.

Realizacja tego projektu przybliży nas do odpowiedzi na pytanie dlaczego choroby neurodegeneracyjne “wybierają na cel” tylko określone grupy neuronów. Pytanie to, które od dekad nurtuje naukowców jest o tyle istotne, że zrozumienie odpowiedzialnych za to mechanizmów mogłoby doprowadzić do rozwoju terapii chroniących te wrażliwe komórki.