

Choroba Parkinsona (ChP) jest wyniszczającą, neurodegeneracyjną chorobą objawiającą się spowolnieniem ruchu, drżeniem, sztywnością i wieloma innymi objawami, które mają duży wpływ na jakość życia. Obecnie dostępne terapie pomagają radzić sobie z objawami przez pewien czas, ale nie jesteśmy w stanie ani wyleczyć tej choroby, ani jej zapobiec. Zatem, poszukiwanie przyczynowego leczenia jest priorytetem, ale nadal nie przynosi rezultatów. W mózgach pacjentów widoczna jest postępująca utrata tzw. neuronów dopaminergicznych, czyli neuronów wydzielających dopaminę w obszarze mózgu zwanym istotą czarną. Cechą charakterystyczną przeżywających neuronów jest nagromadzenie białka - fosforylowanej  $\alpha$ -synukleiny. Znalezienie przyczyny tej akumulacji i jej dokładnego mechanizmu może doprowadzić do opracowania leczenia przyczynowego. W trakcie naszych badań stwierdziliśmy, że delecja specyficznego genu NFE2L1 w układzie nerwowym myszy spowodowała postępującą degenerację neuronów i całego układu nerwowego oraz, co najważniejsze, nagromadzenie fosforylowanej  $\alpha$ -synukleiny.

NFE2L1 jest genem ważnym dla wielu procesów komórkowych, w tym obrony antyoksydacyjnej, metabolizmu i, co jest szczególnie ważne w proponowanym badaniu, regulacji proteasomu. Proteasom to kompleks białkowy odpowiedzialny za usuwanie uszkodzonych lub nieprawidłowo sfałdowanych białek. Usuwa również białka, które spełniły swoją rolę i nie są już potrzebne – dzięki czemu proteasom jest sposobem na regulację ilości białek przez komórki. Układ obejmujący proteasom, zwany układem ubikwityna-proteasom (UPS), jest często zaburzony w chorobach neurodegeneracyjnych, w tym w ChP. NFE2L1 stymuluje ekspresję genów kodujących składniki proteasomu, przez co z kolei kontroluje pojawienie się proteasomu. Wiele wysiłku wkłada się w znalezienie sposobu regulowania UPS w celu opracowania leczenia zapobiegawczego lub leczniczego. Jednak nadal brakuje niezawodnego sposobu manipulowania UPS w komórkach neuronalnych. Użycie NFE2L1 jako celu może być sposobem na osiągnięcie tego.

Gdy badano pośmiertnie mózgi pacjentów z chorobą Parkinsona, ilość NFE2L1 w istocie czarnej była niższa w porównaniu z kontrolą, co sprawia, że jego znaczenie jest bardziej widoczne. Niemniej jednak nadal nie rozumiemy dokładnej roli, jaką NFE2L1 odgrywa w neuronach i konkretnie neuronach dopaminergicznych, ani nie wiemy, jak go stymulować w komórkach neuronalnych.

Szereg badań skupiło się na potencjalnej neuroprotektynowej roli NFE2L2, członka rodziny NFE2L1, z którym dzieli wiele funkcji. Jednak różnice po delecji tych genów u myszy są uderzające i prowadzą do przekonania, że geny te odgrywają uzupełniające się role.

Pełne odkrycie tych ról w odniesieniu do neuronów dopaminergicznych może oznaczać lepsze zrozumienie funkcjonowania UPS, reakcji na stres i rozwoju neurodegeneracji. Aktywacja NFE2L1 i/lub członków jego rodziny może być sposobem na opracowaniu przyczynowego leczenia PD, czego bardzo potrzebujemy. W prezentowanym projekcie proponujemy poznanie funkcji NFE2L1 w neuronach dopaminergicznych poprzez delecję tego genu u zarodków myszy, wyprowadzenie z nich embrionalnych komórek macierzystych i przeprowadzenie na nich różnicowania do neuronów dopaminergicznych. Powtórzymy ten proces na innych ustalonych neuronalnych liniach komórkowych. Przeanalizujemy efekt delecji i porównamy go z efektem delecji dwóch innych członków rodziny NFE2L: NFE2L2 i NFE2L3. W drugiej części projektu będziemy szukać substancji z potencjalną zdolnością do aktywacji NFE2L1 w celu zaproponowania możliwych leków do leczenia lub profilaktyki PD. Następnie przetestujemy te substancje na modelu muchy we współpracy z Instytutem Technologicznym w Kioto. Wszystko to pomoże odkryć znaczenie funkcji NFE2L1-3 w neuronach dopaminergicznych i mechanizmów rządzących rozwojem PD oraz pomoże w rozwoju leczenia przyczynowego.