

## Streszczenie Popularnonaukowe

Choroba Parkinsona (PD) jest nieuleczalną chorobą neurodegeneracyjną, która dotyka wszystkie grupy wiekowe, ale najbardziej rozpowszechniona jest u osób starszych - cierpi na nią ponad 1% populacji w wieku powyżej 60 lat. Według szacunków Organizacji Narodów Zjednoczonych w 2050 roku będzie 2,1 miliarda osób starszych niż 60 lat, co przekłada się na 21 milionów osób starszych niż 60 lat cierpiących na PD. Główną przyczyną PD jest nagromadzenie i agregacja białka zwanego alfa-synukleina (alfa-Syn) w komórkach mózgu osób dotkniętych chorobą. Istnieje wiele dowodów na to, że obniżenie poziomu białka alfa-Syn może przynieść korzyści pacjentom z PD, a kilka badań klinicznych skupia się obecnie na obniżeniu poziomu alfa-Syn przy użyciu eksperymentalnych odczynników medycznych lub szczepionek.

Wykazano, że jeden komórkowy RNA (miRNA-7/miR-7) negatywnie reguluje produkcję alfa-Syn (kodowanej przez gen *SCNA*). miR hamuje tworzenie białka poprzez wiązanie się z matrycowym RNA (mRNA), które koduje białka. Wiążąc się z mRNA *SCNA*, miR-7 blokuje produkcję alfa-Syn, utrzymując jej prawidłowy poziom u zdrowych osób. Wykazano, że poziom miR-7, jak również innych miR, takich jak miR-153, które również negatywnie wpływają na produkcję alfa-Syn, są zmniejszone w PD, umożliwiając nadprodukcję i akumulację alfa-Syn.

My i inni badacze pokazaliśmy, że białko HuR jest naturalnym inhibitorem produkcji miR-7 w ludzkich komórkach nienerwowych. Natomiast niski poziom miR-7 wskazuje na wysoki poziom alpha-Syn. HuR bezpośrednio wiąże się i stabilizuje mRNA *SCNA*, co dalsze zwiększa poziom alpha-Syn w ludzkich komórkach. Co ciekawe, aktywność i poziom HuR są zwiększone w chorobach nieuleczalnych u ludzi, takich jak PD czy choroby nowotworowe. Ponadto wiadomo, że HuR indukuje białko TNF-alfa, które jest odpowiedzialne za przyczynianie się do stanów zapalnych i degeneracji neuronów. Zatem stawiam hipotezę, że celowanie w interakcje RNA HuR może przyczynić się do obniżenia poziomu alpha-Syn i TNF-alfa w ludzkich komórkach nerwowych i może być wykorzystane w przyszłej terapii PD. Stawiam również hipotezę, że nicien *C. elegans* jest doskonałym modelem organizmu do badania tych zjawisk, ponieważ posiada jedyne bliskie homologia HuR, *exc-7*, i wykazuje fenotyp PD, gdy jest zmuszony do produkcji ludzkiego alpha-Syn.

Ostatecznie, nasze wstępne dane pokazują, że produkcja miR-153, która negatywnie reguluje ekspresję białka alpha-Syn, jest blokowana w hodowlanych ludzkich komórkach nerwowych. Zatem stawiam hipotezę, że miR-153 jest regulowana przez naturalny inhibitor i że zwiększenie produkcji lub blokowanie interakcji tego inhibitora z miR-153 doprowadzi do synergistycznego i/lub addytywnego efektu hamowania produkcji alpha-Syn i łagodzenia objawów PD.

Projekt ma na celu przetestowanie tych hipotez przy użyciu zaawansowanych metod molekularnych, biologii komórki, organizmu modelowego oraz multidyscyplinarnego, międzynarodowego zespołu ekspertów. Zrozumienie i interwencja w sieci regulacyjne RNA zaangażowane w etiologię PD może zapewnić nowe drogi terapii PD i innych chorób związanych z zaburzeniami ekspresji genów i metabolizmu RNA.