

W dzisiejszych, coraz dłużej żyjących społeczeństwach, choroby neurodegeneracyjne stanowią rosnący problem. Choroby te prowadzą do wystąpienia różnorodnych objawów ze strony układu nerwowego, negatywnie wpływając na funkcje poznawcze i zdolności ruchowe pacjentów, tym samym utrudniając im codzienne, samodzielne funkcjonowanie. Niestety, w chwili obecnej nasza wiedza dotycząca tych chorób jest wciąż ograniczona, nie dysponujemy też skutecznymi metodami ich leczenia. Jednym z istotnych aspektów wpływających na rozwój tych chorób jest tzw. dysregulacja epigenetyczna, wpływająca na zmiany aktywności naszych genów (ekspresję) poprzez modyfikacje strukturalne i chemiczne DNA, ale bez zmiany jego sekwencji.

Jedną z chorób neurodegeneracyjnych jest ataksja rdzeniowo-mózdkowa typu 7 (SCA7), która jest związana z nieprawidłowym funkcjonowaniem białka ATXN7, będącego częścią kompleksu białkowego odpowiedzialnego za remodelowanie struktury DNA. W schorzeniu tym dysfunkcji ulega głównie grupa dużych neuronów mózdku, tzw. komórek Purkiniego (PC). Komórki te tworzą w mózdku charakterystyczny wzór naprzemiennie układających się prążków komórek pozytywnych i negatywnych pod względem ekspresji białka "Zebrin-II", stąd też często nazywanych wzorem "zebrowym". W wyniku naszych ostatnich badań odkryliśmy, że utrata tego wzoru jest cechą charakterystyczną ataksji.

Celem tego projektu jest zbadanie zmian w regulacji epigenetycznej komórek Purkiniego, które przyczyniają się do ich degeneracji, ze szczególnym uwzględnieniem populacji komórek negatywnych i pozytywnych pod względem ekspresji Zebrin-II. Aby to osiągnąć, przeprowadzę analizę komórek Purkiniego pozyskanych z genetycznie zmodyfikowanych myszy dotkniętych SCA7, zarówno na wczesnym, jak i późnym etapie choroby i porównując je z myszami zdrowymi. Wykorzystam ostatnio opracowane technologie i nowoczesne metody obróbki danych pozwalające na jednoczesną analizę kilku modyfikacji epigenetycznych w pojedynczych komórkach neuronalnych. Dzięki temu podejściu stworzę szczegółową mapę epigenetyczną komórek Purkiniego w zdrowiu i chorobie. Poprzez połączenie tych informacji z publicznie dostępnymi danymi dotyczącymi kilku chorób neurodegeneracyjnych, możliwe będzie zidentyfikowanie nowych markerów i mechanizmów wpływających na degenerację komórek Purkiniego oraz ich podgrup. Dodatkowo, przeprowadzę wstępne eksperymenty mające potwierdzić znaczenie zidentyfikowanych markerów, zarówno dla SCA7 jak i innych chorób neurodegeneracyjnych.

Realizacja tego projektu pozwoli nam na lepsze poznanie procesów prowadzących do śmierci komórek Purkiniego w SCA7 oraz innych chorobach neurodegeneracyjnych. Identyfikacja nowych markerów chorobowych oraz mechanizmów leżących u podstaw SCA7 będzie istotnym krokiem przybliżającym nas do opracowania skutecznych terapii dla tych wyniszczających chorób.