

Postęp w medycynie i zmiany społeczne doprowadziły do demograficznego starzenia się społeczeństwa. Wraz ze wzrostem średniej długości życia ludzi, obserwuje się wzrost populacji osób dotkniętych przez choroby neurodegeneracyjne takie jak choroba Parkinsona (chP). Zaburzenie to spowodowane jest utratą komórek produkujących dopaminę w istocie czarnej wskutek działania stresu oksydacyjnego, czy zaburzenia wytwarzania energii w neuronach. Cechą charakterystyczną chP jest patologiczne nagromadzenie się białka, alfa-synukleiny pod postacią ciał Lewy'ego. Nieprawidłowe formy tego białka mogą wydostawać się do przestrzeni zewnątrzkomórkowej i przenikać do sąsiadujących neuronów, inicjując w nich procesy chorobowe. Poza tym obecna w przestrzeni zewnątrzkomórkowej alfa-synukleina może wchodzić w bezpośrednią interakcję z obecnymi na powierzchni komórek białkami receptorowymi, powodując zaburzenia ich funkcjonowania i aktywację procesów prowadzących do śmierci komórek. Pośród różnych receptorów z którymi wiąże się alfa-synukleina na szczególną uwagę zasługują receptory purynergiczne P2X7, których naturalnymi agonistami są zewnątrzkomórkowe nukleotydy. Pod wpływem działania alfa-synukleiny, dochodzi do nadmiernego pobudzenia tych receptorów, co prowadzi do zwiększonej produkcji wolnych rodników i uszkodzenia mikro- i makromolekuł, w tym mitochondriów. Mitochondria są głównymi dostarczycielami energii poprzez wytwarzanie ATP. Jednak te ważne organelle są niezwykle podatne na toksyczne działanie wolnych rodników, które powodują ich uszkodzenia, które mogą z czasem kumulować się i odgrywać znaczącą rolę w procesie neurodegeneracji. Dysfunkcyjne mitochondria mogą być naprawiane w procesie zwanym odpowiedzią na niesfałdowane białka mitochondrialne mt(UPR), gdzie poszczególne wadliwe komponenty białkowe są zastępowane prawidłowymi. Gdy ten proces jest niewystarczający, mitochondria są w całości usuwane w procesie mitofagii. Jednak uważa się, że w chP oba te procesy są zaburzone, w rezultacie dochodzi do stopniowego nagromadzenia się uszkodzonych mitochondriów w komórce. Niedobory mitochondrialne są również kompensowane poprzez pozyskiwanie energii z metabolizmu glukozy w procesie glikolizy, ale w komórkach nerwowych proces ten jest znacznie ograniczony. Ostatnie dane wskazują, że patologiczne działanie receptora P2X7 może odbywać się zarówno poprzez deregulację procesu glikolizy jak i przez zaburzenie degradacji uszkodzonych mitochondriów, jednakże podobne badania nie były prowadzone w kontekście chP.

W związku z tym sugerujemy, że zmiany w funkcji receptora purynergicznego P2X7 odgrywają kluczową rolę w zaburzeniach metabolicznych związanych z neurotoksycznością synukleiny w chP. W naszym projekcie w szczególności skupimy się na określeniu roli receptora P2X7 w stresie oksydacyjnym, zaburzeniach mitochondrialnych mechanizmów kontroli jakości i metabolizmu glukozy wywołanymi przez zewnątrzkomórkową synukleinę. Ostatecznie ustalimy, czy zahamowanie receptora P2X7 w mózgu myszy zapobiega nieprawidłowościom morfologicznym i behawioralnym. Nasza hipoteza badawcza będzie testowana na modelach toksyczności alfa-synukleiny o rosnącej złożoności, począwszy od izolowanych mitochondriów, komórek hodowanych w warunkach *in vitro*, poprzez analizę przyżyciową zmian morfologicznych i metabolicznych w mózgu (badania rezonansem magnetycznym) i wreszcie w oparciu o obserwację zachowania modelowych zwierząt, co jest bezsprzecznym atutem tego projektu.

Uważamy, że uzyskane wyniki mogą nie tylko doprowadzić do weryfikacji przyjętych poglądów na temat patomechanizmów chP, ale także rozszerzyć wcześniejsze badania o zdefiniowanie nowych molekularnych aspektów choroby, w których receptor P2X7 odgrywa kluczową rolę. Co więcej, końcowym wynikiem tego projektu jest zweryfikowanie, czy zahamowanie receptora P2X7 może być nowym punktem uchwytu dla terapii chP. Informacje dotyczące działania antagonistów tego receptora mogą się okazać przydatne także poza obszarem chP ze względu na prowadzone obecnie próby kliniczne z zastosowaniem tych związków w terapii innych chorób neurodegeneracyjnych.