

Abstrakt

Choroby neurodegeneracyjne, w tym choroba Alzheimera i inne postacie demencji, oraz choroba Parkinsona i choroba Huntingtona, są nieuleczalnymi schorzeniami prowadzącymi do postępującej degeneracji i śmierci komórek nerwowych. Choroby neurodegeneracyjne silnie wiążą się z wiekiem, a wzrost liczby ludzi starszych w populacji światowej skutkuje zwiększeniem liczby przypadków tych schorzeń, co ma negatywny wpływ na jednostki, społeczeństwo i stanowi istotne obciążenie ekonomiczne dla państw.

Głównym celem moich badań jest lepsze zrozumienie przyczyn i mechanizmów rozwoju tych schorzeń neurologicznych na poziomie pojedynczej komórki, aby wspomóc projektowanie ukierunkowanych terapii farmakologicznych.

Badania patologiczne ujawniły, że mózg osoby dotkniętej chorobą neurodegeneracyjną zawiera zdegradowane komórki nerwowe z agregatami uszkodzonych białek charakterystycznych dla każdej z tych chorób, a ich akumulacja koreluje z postępowaniem choroby. Zdolność utrzymania zdrowego proteomu komórkowego poprzez usuwanie toksycznych osadów białkowych okazuje się kluczowa dla zdrowia i przeżycia komórki, zwłaszcza dla podatnych na uszkodzenia, długowiecznych komórek nerwowych. Te toksyczne agregaty białkowe obserwuje się nie tylko w cytozolu komórek nerwowych, ale także wewnątrz jądra komórkowego. Co więcej, najnowsze badania pokazały, że komunikacja między jądrem a cytozolem jest zaburzona już we wczesnych stadiach chorób neurodegeneracyjnych. Jednak mechanizm i wpływ zaobserwowanego fenotypu na rozwój tych chorób nie są jeszcze jasne, głównie z powodu naszego ograniczonego zrozumienia podstawowych mechanizmów zarządzania kontrolą jakości białek jądrowych w komórkach ssaków.

W komórkach ssaków za usuwanie nieprawidłowych białek odpowiedzialny jest głównie układ ubikwityna proteasom (ang. *the ubiquitin-proteasome system*), który jest obecny zarówno w cytozolu, jak i w jądrze komórkowym. Funkcja tej specyficznej lokalizacji, sposób jej osiągania oraz regulacja specyficzności substratowej są słabo zrozumiane. Mamy ograniczoną wiedzę, które białka biorą udział w systemie degradacji białek jądrowych, jak komórki regulują jego funkcję, czy jak jest on powiązany ze swoim odpowiednikiem cytozolowym. Ponadto nie jest jasne, w jaki sposób funkcjonowanie systemu degradacji białek jądrowych i jego komunikacja z siecią cytozolowej kontroli jakości białek jest zakłócone we wczesnych stadiach chorób neurodegeneracyjnych.

Tak więc istnieje pilna potrzeba głębszego zrozumienia mechanizmów regulujących jakość i systemy degradacji białek jądrowych u ssaków, aby rozszerzyć nasze zrozumienie całkowitej sieci homeostazy białek w komórkach, oraz jak ten proces jest zmieniony w stanie chorobowym, i ostatecznie jak możemy potencjalnie manipulować tym procesem dla korzyści terapeutycznych.

W tym kontekście, w ramach proponowanego projektu, moim celem jest zidentyfikowanie i scharakteryzowanie mechanizmów regulujących jakość białek jądrowych u ssaków oraz zdefiniowanie mechanizmów komunikacji pomiędzy systemami degradacji białek w cytozolu i jądrze komórkowym w kontekście chorób neurodegeneracyjnych. Ponadto, w moich badaniach będę dążyć do zrozumienia, w jaki sposób te procesy są zmienione w neurodegeneracji i jakie są możliwe mechanizmy. Proponowane badania poszerzą naszą podstawową wiedzę nie tylko na temat kontroli jakości białek jądrowych, ale także poprawią nasze zrozumienie całkowitej sieci homeostazy białek w komórkach i jej wpływu na neurodegenerację. Moje badania mają potencjał dostarczenia nowej perspektywy na mechanizmy leżące u podstaw rozwoju ludzkich chorób neurodegeneracyjnych i pomocy w zdefiniowaniu nowatorskich strategii terapeutycznych w przyszłości.