

Paweł M. Świtoński

Identyfikacja zmian w dynamice chromatyny komórek Purkiniego jako nowych czynników wrażliwości neuronów w ataksjach rdzeniowo-mózdkowych

Streszczenie

Ataksje rdzeniowo-mózdkowe (ang. spinocerebellar ataxias, SCA) to grupa dziedzicznych chorób mózgu, które powodują zaburzenia ruchowe, problemy z utrzymaniem równowagi i trudności w mówieniu. Choroby te charakteryzują się stopniową utratą szczególnego typu komórek nerwowych zwanych komórkami Purkiniego. Są to duże i złożone neurony zlokalizowane w mózdku - części mózgu odpowiedzialnej za koordynację ruchową. Pomimo wielu lat badań, naukowcy wciąż nie do końca rozumieją, dlaczego komórki Purkiniego są szczególnie wrażliwe w przebiegu ataksji.

Moja praca naukowa koncentruje się na badaniu pierwotnych przyczyn degeneracji komórek Purkiniego w jednej z postaci tej choroby, ataksji rdzeniowo-mózdkowej typu 7 (SCA7), z wykorzystaniem najnowocześniejszych technologii do analizy pojedynczych komórek. Dotychczasowe wyniki pokazują, że w komórkach tych dochodzi do powszechnego zachwiania aktywności genów, w tym utraty kluczowych markerów tożsamości komórkowej, znanych jako geny związane z zebrin-II. Co istotne, problem ten wydaje się być wspólny dla różnych typów SCA, co sugeruje istnienie wspólnych mechanizmów patogenezy. W przypadku SCA7 zaobserwowaliśmy również, że jądra komórek Purkiniego ulegają zmniejszeniu i zaczynają tworzyć nietypowe skupiska, tzw. kondensaty. Struktury te mogą zakłócać prawidłowe włączanie i wyłączenie genów, prawdopodobnie z powodu zmian w organizacji i dostępności do DNA - procesu znanego jako regulacja chromatyny.

Na podstawie tych obserwacji zakładam, że zmiany w upakowaniu DNA w komórkach Purkiniego mogą uruchamiać reakcję łańcuchową, która prowadzi do zaburzeń ekspresji genów i w konsekwencji do ich degeneracji. Aby przetestować tę hipotezę, w projekcie tym zbadam, jak struktura chromatyny zmienia się w trakcie rozwoju SCA7 oraz innych typach ataksji (SCA1 i SCA3).

Wykorzystam zaawansowane narzędzia, takie jak spektrometria mas, nowoczesne techniki obrazowania oraz metody sekwencjonowania, aby przeanalizować zmiany w upakowaniu DNA. Zbadam również, jak powstają nietypowe kondensaty i w jaki sposób zakłócają one regulację genów. Przyjrę się także, jak zmienia się trójwymiarowa struktura genomu i czy ewentualne zmiany prowadzą do zwiększonej niestabilności genetycznej. Na koniec sprawdzę, czy te same zaburzenia występują również w ludzkich komórkach Purkiniego uzyskanych z indukowanych pluripotencjalnych komórek macierzystych pacjentów oraz w tkance mózdku pochodzącej od osób ze SCA7.

Identyfikując najwcześniejsze zdarzenia molekularne, które czynią komórki Purkiniego podatnymi na uszkodzenia, moje badania stworzą fundamenty do opracowania nowych strategii, które mogłyby spowolnić, a być może nawet zapobiec postępowi ataksji rdzeniowo-mózdkowej i pokrewnych chorób neurodegeneracyjnych.