

Mechanizmy zależnej od uszkodzenia mitochondriów aktywacji układu immunologicznego w eksperymentalnych modelach choroby Parkinsona. Rola zaburzeń funkcji Parkiny.

Choroba Parkinsona (chP) jest rozpowszechnioną chorobą neurodegeneracyjną charakteryzującą się stopniową utratą neuronów dopaminergicznych i akumulacją w mózgu agregatów białka α -synukleiny (α -syn). Mimo wielu lat badań i identyfikacji ważnych aspektów patogenezy chP wciąż dostępne są tylko mało efektywne terapie objawowe. Powodowany przez α -syn stres wolnorodnikowy, akumulacja uszkodzonych mitochondriów i nieprawidłowa odpowiedź odpornościowa na obecność α -syn są elementami kluczowymi dla przebiegu choroby, potencjalnie stanowiącymi dogodnie punkty uchwytu dla terapii korygujących przebieg samej choroby. Postuluje się, że powolna śmierć neuronów dopaminergicznych może nie być efektem pojedynczego bodźca, a interakcji pomiędzy wymienionymi procesami. Mechanizm tych interakcji pozostaje jednak nie wyjaśniony. Dlatego nadrzędnym celem projektu jest zbadanie fundamentalnych mechanizmów postępującej degeneracji neuronów dopaminergicznych w chP. Badania prowadzone w Zakładzie Komórkowej Transdukcji Sygnału IMDiK PAN wykazały powodowany przez α -syn spadek poziomu białka parkiny, bezpośrednio powodujący zaburzenie procesu mitofagii, tj. zależnego od parkiny mechanizmu likwidacji uszkodzonych mitochondriów. Zakłada się, iż zależna od α -syn deregulacja parkiny pełni kluczową rolę w zaburzeniu funkcji mitochondriów, a uszkodzenie tych organelli wywołuje nieprawidłową reakcję zapalną gleju, doprowadzając do śmierci neuronów i neurodegeneracji w chP.

Zależne od α -syn zaburzenia mitochondrialne mogą wpływać na metabolizm energetyczny w neuronach dopaminergicznych, a jednocześnie cząsteczki sygnałowe uwalniane z uszkodzonych mitochondriów mogą aktywować procesy zapalne. Dotychczas wykazano, że α -syn aktywuje odpowiedź odpornościową w hodowlach mysiego mikrogleju, który wykazuje charakterystyczne zmiany metabolizmu energetycznego (*metabolic switching*). Powyższe obserwacje sugerują mechanizm prozapalnego i neurotoksycznego działania α -syn. **Projekt zakłada, iż utrata funkcji parkiny wywołana przez α -syn pełni kluczową rolę w zaburzeniu funkcji neuronalnych mitochondriów, a uszkodzone mitochondria wywołują nieprawidłową reakcję zapalną gleju, doprowadzając do śmierci neuronów.**

Hipoteza ta będzie badana w modelach doświadczalnych o wzrastającej złożoności, począwszy od izolowanych mitochondriów, poprzez hodowle pojedynczych typów komórek, neuronów i gleju oraz *in vivo* w mysim modelu chP opartym na podaniu oligomerów α -syn do prądkowia myszy C57BL/6J oraz myszy knock-out z inaktywacją genu kodującego parkinę (Park2^{-/-}) lub z nadekspresją parkiny (Park2^{oe}). Badania będą obejmowały:

- 1) analizę procesów odpowiedzi zapalnej oraz zaburzeń funkcji parkiny w mózgu po podaniu α -synukleiny do prądkowia;
- 2) badanie roli parkiny w regulacji odpowiedzi zapalnej w mózgu oraz w neurodegeneracji po podaniu α -synukleiny do prądkowia;
- 3) analizę wpływu nadekspresji parkiny na zmiany neuroanatomiczne i morfologiczne wywołane α -synukleiną;
- 4) badanie wpływu farmakologicznej modulacji układu immunologicznego (mitoflammation) na neurodegenerację i zaburzenia zachowania po podaniu α -synukleiny do prądkowia;

Badane będą związki farmakologicznie czynne, modulujące procesy zapalne i metabolizm energetyczny aktywowanych komórek odpornościowych, analizowana będzie ich zdolność do modulowania przeżycia neuronów, zaburzenia ultrastrukturalne mózgu i zmiany zachowania zwierząt. Proponowane badania dostarczą nowych informacji o mechanizmie regulacji i funkcjach parkiny, potencjalnie umożliwiając identyfikację nowych punktów uchwytu dla terapii modyfikujących przebieg choroby.