

Temat: Rola białek z rodziny BET w regulacji zależnych od komórek mikrogleju procesów neurodegeneracji

Cel badań

Prawidłowa regulacja funkcji komórek mikrogleju i ich interakcji z neuronami ma podstawowe znaczenie dla utrzymania homeostazy w ośrodkowym układzie nerwowym i dla utrzymania prawidłowego działania neuronów. W chorobach neurodegeneracyjnych wieku starczego, takich jak choroba Alzheimera i Parkinsona, nieprawidłowe działanie mikrogleju wywołane przez białka o zaburzonej konformacji, amyloid beta (A β) i alfa-synukleinę (α SYN), może przyczyniać się do uszkodzenia i degeneracji neuronów. Bardzo ważną rolę w regulacji aktywności mikrogleju mogą odgrywać białka z rodziny BET (ang. bromodomain and extraterminal domain). Białka te, poprzez wiązanie hiperacetylowanych regionów promotorowych i sekwencji wzmacniających w DNA, indukują wiązanie czynników transkrypcyjnych i w ten sposób regulują ekspresję wielu genów. Opublikowane ostatnio wyniki badań wskazują, że farmakologiczna inhibicja BET ma działanie immunosupresyjne. Nie zbadano jednak, jaką rolę odgrywają białka z rodziny BET w regulacji polaryzacji fenotypu mikrogleju (M1/M2) i w zależnych od mikrogleju procesach neurodegeneracji.

Celem naukowym projektu jest uzyskanie nowej wiedzy dotyczącej roli białek z rodziny BET w zależnych od mikrogleju procesach neurodegeneracji.

Hipotezy badawcze:

1. Białka z rodziny BET kontrolują fenotyp spoczynkowych komórek mikrogleju.
2. Białka z rodziny BET kontrolują fenotyp i aktywność mikrogleju aktywowanego przez A β .
3. Białka z rodziny BET kontrolują fenotyp i aktywność mikrogleju pobudzonego w efekcie prenatalnej aktywacji układu odpornościowego matki.
4. Farmakologiczna inhibicja białek z rodziny BET może zmniejszać uszkodzenia neuronów zależne od bezpośredniego i pośredniego działania mikrogleju.

Metoda badawcza

Model eksperymentalny *in vitro* umożliwi zbadanie bezpośredniego (kultury mieszane) i pośredniego (przez mediatory uwalniane do medium) wpływu mikrogleju na neurony. Badania będą prowadzone na unieśmiertelnionych liniach komórek mikrogleju i neuronów. Komórki mikrogleju będą stymulowane z wykorzystaniem różnych form A β (monomery, oligomery, fibryle). Udział białek BET będzie analizowany z zastosowaniem genetycznych (siRNA) i farmakologicznych (np. JQ1) metod inhibicji.

Model eksperymentalny *in vivo* – myszy model sporadycznej postaci AD indukowanej procesami zapalnymi. Podanie samicom kwasu poliinozyno-policytydylowego (PIC) w późnej fazie ciąży (ok. GD17) wywołuje u potomstwa długotrwałe przeprogramowanie (aktywację) układu immunologicznego prowadzące do hiperfosforylacji białka MAP tau, nasilonej amyloidogenezy i zaburzeń kognitywnych. W wieku ok. 12 miesięcy badany będzie wpływ długotrwałego (co najmniej 30 dni) podawania inhibitora białek BET.

Planowane jest zbadanie: ekspresji genów, aktywności czynników transkrypcyjnych, poziomu białek i ich modyfikacji potranslacyjnych, stresu oksydacyjnego, poziomu mediatorów zapalnych, aktywności fagocytarnej mikrogleju, zaburzeń synaptycznych i kognitywnych (testy behawioralne).