

Streszczenie popularnonaukowe

Choroba Parkinsona (PD) to złożone schorzenie, które dotyka miliony ludzi na całym świecie, powodując trudności z ruchem, równowagą i codziennymi czynnościami. Chorobę tę powoduje stopniowe obumieranie wraz z wiekiem specjalnych komórek nerwowych mózgu zwanych neuronami, które produkują cząsteczkę sygnałową - dopaminę, niezbędną do prawidłowego funkcjonowania mózgu. Powód dlaczego te komórki produkujące dopaminę w chorobie Parkinsona giną wraz z wiekiem i jaka jest rola starzenia w tym procesie, pozostaje zagadką. Niniejszy projekt ma na celu zrozumienie kluczowego elementu tej układanki: roli komórek odpornościowych mózgu, zwanych mikroglejem, które ulegają zmianom w miarę starzenia. Zwykle mikroglej pomaga utrzymać mózg w zdrowiu, usuwając odpady i chroniąc neurony. Jednak wraz z wiekiem mikroglej może stać się nadaktywny, uwalniając szkodliwe substancje, które mogą uszkadzać pobliskie neurony i pogarszać przebieg chorób, takich jak choroba Parkinsona.

W celu zbadania tego procesu zastosujemy fascynujący nowy model badawczy: organoidy mózgowe hodowane w laboratorium. Są to maleńkie, trójwymiarowe modele ludzkiego mózgu tworzone z komórek macierzystych (tzw. indukowanych pluripotencjalnych komórek macierzystych, iPSC), które mogą różnicować się w każdy typ komórek w ludzkim organizmie i mają unikalną zdolność do samoorganizacji w struktury 3D. Takie komórki uzyskuje się poprzez „cofnięcie” zróżnicowanych komórek dorosłych tkanek do ich pierwotnego stadium. Używając komórek od pacjentów z chorobą Parkinsona (np. fibroblastów skóry), w tym od osób z określoną mutacją genetyczną związaną z tą chorobą, możemy najpierw uzyskać iPSC od tego pacjenta, a następnie stworzyć realistyczne modele śródmózgowia – obszaru najbardziej dotkniętego w chorobie Parkinsona. Bezpośrednio łącząc organoidy śródmózgowia z komórkami starzejącego się mikrogleju, dążymy do odtworzenia interakcji zachodzących w prawdziwym mózgu ludzi cierpiących na chorobę Parkinsona.

W projekcie wykorzystamy linie komórkowe iPSC pochodzące zarówno od zdrowych dawców (linie kontrolne), jak i od pacjentów z chorobą Parkinsona (linie niosące mutację SNCA-A53T), aby różnicować je w mikroglej, oraz równolegle stworzyć z nich organoidy śródmózgowia.

Linie komórkowe mikrogleju będą chemicznie stymulowane lub modyfikowane genetycznie (w celu wywołania nadekspresji progeryny – czynnika związanego ze starzeniem) w celu wywołania w komórkach procesu starzenia i uzyskania starzejącego się mikrogleju. Następnym krokiem eksperymentalnym będzie wprowadzenie starzejących się i kontrolnych linii mikrogleju do organoidów śródmózgowia oraz analiza ich wpływu na postęp patologii choroby Parkinsona. W tym celu będziemy oceniać w organoidach zawierających mikroglej proces degeneracji neuronów produkujących dopaminę, kluczowego neuroprzekaźnika związanego z patologią PD.

Nasze badania szukają odpowiedzi na fundamentalne pytania: jak starzenie wpływa na komórki mikrogleju i w jaki sposób te zmiany oddziałują z toksycznymi białkami gromadzącymi się w chorobie Parkinsona? Czy możemy znaleźć sposoby zapobiegania szkodliwemu działaniu mikrogleju? Będziemy szukać nowych potencjalnych terapii, np. leków, które mogłyby eliminować szkodliwe komórki lub łagodzić ich nadaktywną reakcję, chroniąc neurony przed uszkodzeniem.

Projekt ten ma potencjał, by zrewolucjonizować nasze rozumienie rozwoju i postępu choroby Parkinsona. Może utorować drogę do nowych terapii ukierunkowanych na stan zapalny mózgu, dając nadzieję na spowolnienie lub nawet zatrzymanie choroby. Wykorzystując najnowocześniejsze modele laboratoryjne, które przypominają strukturę ludzkiego mózgu, staramy się „budować mosty” między podstawową nauką a praktycznymi rozwiązaniami dla pacjentów i ich rodzin.