

MyRIAD: Wykorzystanie mikroRNA i informatycznych narzędzi dla diagnozy i leczenia choroby Alzheimera i demencji

Zaburzenia neurodegeneracyjne są związane z przyczynami genetycznymi, które objawiają się zmianami w podstawowych mechanizmach komórkowych i zmianami w ekspresji określonych genów, co skutkuje fenotypem od łagodnego do bardzo ciężkiego. Wyniki badań sugerują, że geny z patogennymi wariantami, związanymi z neurodegeneracją o wczesnym początku, są rozregulowane w chorobach neurodegeneracyjnych, takich jak choroba Alzheimera (AD). Pojawienie się podejść omicznych uwydatniło wiele nowych ścieżek prawdopodobnie zaangażowanych w AD, jednak brakuje podejść funkcjonalnych. Istnieje pilna potrzeba lepszego zrozumienia mechanizmów leżących u podstaw AD i spektrum niezdiagnozowanych chorób neurodegeneracyjnych.

Wczesne wykrycie jest kluczowym czynnikiem dla modyfikacji przebiegu choroby. Obecnie ostateczna diagnoza często wymaga analizy tkanki mózgowej *post-mortem*. Chociaż dostępnych jest wiele biomarkerów (np. markery PET, MRI, CSF), ich użyteczność jest ograniczona kosztami, ograniczoną akceptacją pacjentów lub słabą skalowalnością. Krążące we krwi i wzbogacone w zewnątrzkomórkowych pęcherzykach (EV) mikroRNA, małe niekodujące RNA, mają obiecujący potencjał jako diagnostyczne i prognostyczne nieinwazyjne biomarkery AD i innych chorób neurodegeneracyjnych. Jednym z najwcześniejszych zdarzeń podczas inicjacji choroby w komórkach jest brak równowagi redoks, a u pacjentów z AD wykryto produkty uboczne utleniania RNA. Nasze dane potwierdzają utlenianie mikroRNA, nowo odkryte zjawisko, w neurodegeneracji i ich potencjał jako specyficznych biomarkerów wczesnej patologii.

Projekt ten przyczyni się do pogłębienia obecnej wiedzy na temat AD i chorób neurodegeneracyjnych poprzez odkrycie i walidację nowych biomarkerów oraz celów terapeutycznych. Podejście oparte na biologii systemowej, z wykorzystaniem istniejących i wygenerowanych w ramach projektu zbiorów danych omicznych z różnych etapów neurodegeneracji w AD, umożliwi opracowanie modelu neurodegeneracji *in silico*, który zostanie poddany dalszej walidacji w progenitorach ludzkich neuronów. Za pomocą podejść opartych na RNA (miR i ASO) zademonstrujemy funkcjonalny efekt modulowania nowo zaproponowanych genów kandydatów (m.in. gen V-ATPazy) w ścieżkach związanych z neurodegeneracją.

W ramach niniejszego projektu ICHB PAN kieruje realizacją WP4: Wykorzystanie potencjału podejść RNA do walidacji nowych genów kandydatów w neurodegeneracji i przetestowanie w liniach komórkowych terapii RNA w celu złagodzenia neurodegeneracji w AD i innych schorzeniach

Zadania szczegółowe realizowane przez ICHB PAN:

1. Projektowanie nowych podejść opartych na oligonukleotydach dla wybranych celów terapeutycznych związanych z neurodegeneracją
2. Walidacja skuteczności podejść terapeutycznych w zaawansowanych hodowlach komórek neuronalnych
3. Identyfikacja pożądanych i niespecyficznych efektów badanych oligonukleotydów w neuronalnych liniach komórkowych pochodzących od pacjentów