Anna Olechnowicz - Analiza transkryptomiczna wybranych narządów myszy w zwierzęcym modelu choroby Huntingtona

Choroba Huntingtona (HD) jest postępującym, ogólnoustrojowym schorzeniem neurodegeneracyjnym, mającym swoje podłoże molekularne w mutacji egzonu 1 genu huntingtyny (*HTT*) w postaci wydłużenia sekwencji powtórzeń CAG. Powstała w wyniku tej mutacji zmutowana forma białka HTT (mHTT) ulega zaburzonej degradacji, sprzyjając tworzeniu wewnątrzkomórkowych agregatów akumulujących się w jądrze komórkowym, które prowadzą do deregulacji podstawowych procesów biologicznych. Kluczowym narzędziem w badaniach nad patogenezą HD są transgeniczne modele mysie, wśród których najlepiej scharakteryzowanymi są R6/1 i R6/2. Badania z ich wykorzystaniem wykazały, że agregaty mHTT występują nie tylko w komórkach ośrodkowego układu nerwowego, lecz także w tkankach narządów obwodowych, w tym w nadnerczach oraz mięśniach prążkowanych. Wskazuje to, że akumulacja mHTT może prowadzić do narządowo zależnych zmian w ekspresji genów, skutkujących deregulacją procesów metabolicznych, endokrynnych i strukturalnych, odzwierciedlając wielonarządowy charakter choroby. Pomimo dostępnych danych dotyczących zmian hormonalnych i ekspresji wybranych genów, dotychczas nie istniały kompleksowe analizy transkryptomiczne nadnerczy oraz wybranych mięśni prążkowanych, umożliwiające pełną ocenę molekularnych konsekwencji obecności mHTT w tkankach obwodowych.

Mimo rosnącej ilości wniosków z literatury przedmiotu mechanizmy molekularne leżące u podstaw dysfunkcji narządów obwodowych w HD nadal pozostają niewystarczająco scharakteryzowane. Kompleksowe analizy dotyczące zmian transkryptomicznych mogą pozwolić na precyzyjne określenie profilu zaburzeń indukowanych przez mHTT zarówno w nadnerczach, jak i mięśniówce podskórnej, co ma kluczowe znaczenie dla zrozumienia wielonarządowego charakteru choroby. Głównym celem badań była charakterystyka zmian transkryptomicznych w nadnerczach i mięśniówce podskórnej myszy R6/1 i R6/2 w stadium pełnej manifestacji objawów HD. Dokonano szczegółowej analizy profilu transkryptomicznego nadnerczy i mięśniówki podskórnej myszy R6/2 oraz oceny zmian ekspresji genów nadnerczy myszy R6/1. Z wykorzystaniem narzędzi bioinformatycznych oraz publicznych repozytoriów danych określono procesy biologiczne powiązane z deregulowanymi genami oraz narządowo swoisty kontekst obserwowanych zmian. Określenie poziomu ekspresji endogennego genu *Htt* oraz genów z nim funkcjonalnie powiązanych pozwoliło określić jej znaczenie w regulowaniu profili transkryptomicznych badanych tkanek, natomiast analiza genów o zaburzonej ekspresji stworzyła podstawy do identyfikacji potencjalnych markerów o znaczeniu prognostycznym i predykcyjnym.

Uzyskane wyniki potwierdzają, że obecność mHTT prowadzi do głębokiej i narządowo swoistej deregulacji profilu transkryptomicznego w tkankach obwodowych mysich modeli HD. Profile ekspresji zarówno w nadnerczach, jak i w mięśniówce podskórnej modelu R6/2 charakteryzowały się wyraźną dominacją genów o obniżonej ekspresji przy jednoczesnej obecności pojedynczych transkryptów o podwyższonej ekspresji. W nadnerczach myszy R6/1 wykazano istotne statystycznie obniżenie ekspresji genów zaangażowanych w biosyntezę katecholamin, podczas gdy ekspresja genów steroidogenezy pozostawała na poziomie porównywalnym z grupą kontrolną. Zmiany transkryptomiczne obserwowane zarówno w nadnerczach, jak i mięśniówce podskórnej obejmowały procesy kluczowe dla zachowania prawidłowej funkcji tych tkanek, jak również ujawniły szlaki dotychczas niescharakteryzowane w kontekście HD. Porównanie uzyskanych wyników z danymi pochodzącymi z publicznych repozytoriów potwierdziło narządowo swoisty charakter zmian zachodzących w nadnerczach R6/2. Stabilność ekspresji endogennej *Htt* zarówno u myszy R6/2, jak i u osobników kontrolnych dodatkowo wzmacnia wniosek, że obserwowane zaburzenia w ekspresji genów wynikają bezpośrednio z działania egzogennej m*HTT*. Zidentyfikowane geny, kluczowe dla utrzymania integralności tkanki oraz podstawowych funkcji biologicznych, mogą zatem stanowić obiecujące potencjalne markery prognostyczne lub progresji choroby HD.

Przeprowadzone badania kompleksowo ukazują wpływ mHTT na profil transkryptomiczny tkanek obwodowych mysich modeli HD, w istotny sposób wypełniając dotychczasową lukę poznawczą na tym polu. Uzyskane wyniki jednoznacznie potwierdzają ogólnoustrojowy charakter HD, wykraczający poza ramy patologii ośrodkowego układu nerwowego. Zidentyfikowane zmiany molekularne tworzą także podstawy do projektowania bardziej ukierunkowanych strategii badawczych. W konsekwencji uzyskane dane mogą stanowić punkt odniesienia dla przyszłych analiz o charakterze translacyjnym oraz sprzyjać rozwojowi nowych podejść prognostycznych i oceniających progresję choroby HD.

Anna Olechnowicz