

ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΜΟΝΤΕΛΟΥ ΑΠΟ ΔΕΡΜΑΤΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΝΟΣΟ ΠΑΡΚΙΝΣΟΝ ΓΙΑ ΤΗ ΔΟΚΙΜΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ

Γ. Κουρούπη,¹ Ε. Ταουφίκ¹, Λ. Στεφανής², Ε. Masliah³, Ρ. Μάτσα¹

¹Εργαστήριο Κυτταρικής και Μοριακής Νευροβιολογίας, Ελληνικό Ινστιτούτο Παστέρ, Αθήνα,

²Κέντρο Βασικής Έρευνας, Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών της Ακαδημίας Αθηνών, Αθήνα,

³Department of Neurosciences, University of California, San Diego, La Jolla, CA, USA

ΣΚΟΠΟΣ: Η νόσος Πάρκινσον είναι η δεύτερη σε συχνότητα νευροεκφυλιστική ασθένεια με αδιευκρίνηστη αιτιολογία. Σκοπός μας ήταν η ανάπτυξη κυτταρικού μοντέλου από ασθενείς με κληρονομική μορφή της πάθησης για τη μελέτη της παθογένειας της νόσου και τον προσδιορισμό νέων θεραπευτικών οδών.

ΥΛΙΚΟ: Στην παρούσα εργασία κατασκευάστηκαν επαγόμενα πολυδύναμα βλαστικά κύτταρα (iPSCs) από ινοβλάστες δύο ασθενών με νόσο Πάρκινσον που φέρουν την αυτοσωμική επικρατή μεταλλαγή G209A (p.A53T) στο γονίδιο της α-συνουκλείνης (αSyn), η οποία προκαλεί οικογενή νόσο πρώιμης έναρξης με κινητικά και μη κινητικά συμπτώματα. Τα iPSC κύτταρα στη συνέχεια διαφοροποιήθηκαν σε νευρώνες.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Οι νευρώνες των ασθενών εμφανίζουν νευροεκφύλιση και φέρουν νευροπαθολογικά χαρακτηριστικά παρόμοια με εκείνα που έχουν παρατηρηθεί μετά θάνατον στον εγκέφαλο των ασθενών με p.A53T αSyn, όπως πρωτεϊνικά συσσωματώματα και δυστροφικούς νευρίτες. Με τη χρήση μικρών μορίων που αναστέλλουν τη δημιουργία συσσωματωμάτων α-συνουκλείνης επιτεύχθηκε αναστροφή του παθολογικού φαινοτύπου. Επιπλέον, στους νευρώνες των ασθενών παρατηρήθηκε μειωμένη συναπτική συνδεσιμότητα και διαπιστώθηκε απορρύθμιση της έκφρασης γονιδίων που εμπλέκονται στη συναπτική λειτουργία και σηματοδότηση, πολλά από τα οποία έχουν συσχετισθεί με νευροαναπτυξιακές ασθένειες όπως η σχιζοφρένεια, ο αυτισμός και η διπολική διαταραχή.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Το κυτταρικό μοντέλο της νόσου Πάρκινσον που αναπτύχθηκε αποτελεί πολύτιμο εργαλείο για τη διασαφήνιση των μηχανισμών της νόσου και προσφέρεται ως πλατφόρμα για τη δοκιμή νέων ή την επανατοποθέτηση γνωστών φαρμάκων.

Με την υποστήριξη των Προγραμμάτων 2272 ΑΡΙΣΤΕΙΑ και 09SYN-21-969 ΣΥΝΕΡΓΑΣΙΑ της ΓΓΕΤ, PTR 417 και 523 του Γαλλικού Ινστιτούτου Παστέρ, χορηγίες του Εμπειρικού Ιδρύματος, Fondation Santé και του Ιδρύματος Σταύρος Νιάρχος.