

Homocysteina (Hcy) jest obiektem intensywnych badań w kontekście patofizjologii człowieka. Podwyższony poziom Hcy w osoczu zwany hiperhomocysteinemią (HHcy), spowodowany jest wadami genetycznymi w metabolizmie Hcy oraz czynnikami środowiskowymi, takimi jak między innymi: wysokobiałkowa dieta, brak ruchu, palenie tytoniu bądź niedobory witamin. HHcy prowadzi do zmian patologicznych w wielu organach i przedwczesnej śmierci z powodu komplikacji w układzie krwionośnym.

Badania kliniczne wskazały, że HHcy jest również czynnikiem ryzyka w chorobie Alzheimer'a (AD) u ludzi, a w modelach mysich jest powiązana z zaburzeniami poznawczymi i amyloidozą. Zastosowanie suplementacji witaminami z grupy B, które obniżają poziom Hcy znacząco poprawia czynności poznawcze u ludzi i spowalnia tempo zaniku mózgu, jak również ma pozytywny wpływ na funkcjonowanie mózgu w mysich modelach AD. Białka zmodyfikowane przez jeden z metabolitów Hcy mają właściwości autoimmunogeniczne i amyloidalne, a autoprzeciwciała przeciw tym białkom są związane z udarem mózgu. Badania naszego zespołu wykazały, że HHcy w mózgach myszy ma wpływ na białka specyficzne mózgu, białka odpowiedzi na stres oksydacyjny jak i te, powiązane z jego plastycznością.

Główna hipoteza tego projektu zakłada, że HHcy promuje chroniczny stan zapalny w mózgu będący oznaką starzenia się oraz obniża autofagię, proces, w którym usuwane są zniszczone bądź нефunkcyjne białka lub zbędne elementy komórki. Wzmocnienie tych procesów w HHcy może powodować neurodegenerację i upośledzenie funkcji poznawczych.

W celu weryfikacji tej hipotezy zrealizujemy następujące cele szczegółowe:

1. Identyfikacja zmian w proteomie mózgu (hipokamp, kora, mózdzek) w stanie HHcy wywołanej dietą wysokometioninową i homocysteinową.
2. Zbadanie wpływu HHcy na starzenie się myszy.
3. Wyjaśnienie mechanizmów wpływu HHcy na autofagię w mózgu.
4. Określenie wpływu HHcy na funkcje poznawcze starzejących się myszy.

Realizacja projektu umożliwi jednocześnie całościowe badania zmian proteomu mózgu myszy, jak również analizę poszczególnych procesów takich jak indukcja stanu zapalnego, odpowiedź immunologiczna oraz autofagia w procesie starzenia i w HHcy. Jednocześnie dzięki zastosowaniu testów behawioralnych, gdzie przetestujemy w jaki sposób HHcy wpłynie na zapamiętywanie i uczenie się myszy, będziemy mogli połączyć konkretne zmiany zaobserwowane na poziomie białek w mózgu spowodowane HHcy z obserwowanymi odchyleniami funkcji poznawczych analizowanych myszy.

Poza wyjaśnieniem podstawowych aspektów wpływu Hcy na zmiany w proteomie mózgu, wyniki badań uzyskane podczas realizacji tego projektu, pozwolą na określenie szlaków i mechanizmów leżących u podstaw związku HHcy z AD i innymi chorobami neurodegeneracyjnymi.