

Znalezienie czynników ryzyka chorób neurodegeneracyjnych, w tym choroby Alzheimer'a (AD), oraz wyjaśnienie w jaki sposób dochodzi do rozwoju tych chorób, mają szczególne znaczenie dla zdrowia publicznego w naszym, starzejącym się społeczeństwie.

Podwyższony poziom homocysteiny (Hcy), zwany hiperhomocysteinemią (HHcy), oraz obniżona aktywność paraoksonazy1 (Pon1), enzymu przenoszonego we krwiobiegu na lipoproteinie o wysokiej gęstości (HDL – 'dobry cholesterol'), który deaktywuje toksyczny metabolit tiolakton-Hcy (HTL), są czynnikami ryzyka w AD. HTL łączy się z lizynami w białkach, powodując ich uszkodzenie w procesie zwanym *N*-homocysteinylacją. Białka zawierające Hcy powstałe w tym procesie mają upośledzoną funkcję i tworzą agregaty, które powodują śmierć komórki. Stan HHcy charakteryzuje się podwyższonym poziomem HTL i obniżoną aktywnością procesu autofagii, odpowiedzialnego za usuwanie uszkodzonych składników komórki, co promuje nagromadzenie się toksycznych agregatów białek i w ten sposób może przyczyniać się do rozwoju AD. Niniejszy projekt koncentruje się na patofizjologicznych konsekwencjach upośledzonej detoksyfikacji HTL w mysich modelach AD i HHcy.

Główna hipoteza obecnego projektu zakłada, że Pon1 chroni przed rozwojem AD poprzez hydrolityczną deaktywację HTL, co obniża kumulację toksycznych agregatów białkowych w mózgu.

W celu weryfikacji tej hipotezy zrealizujemy następujące cele szczegółowe:

1. Badania roli Pon1 w rozwoju AD (kumulacja agregatów amyloidu w mózgu) oraz w funkcjach poznawczych mózgu poprzez testy behawioralne na mysim modelu AD (5xFAD) z wyłączonym genem Pon1 w warunkach HHcy i kontrolnych

2. Wyjaśnienie mechanizmów poprzez które HHcy i niska aktywność Pon1 upośledzają zdolności poznawcze i powodują rozwój AD u tych myszy, badając następujące procesy biologiczne: stres siateczki śródplazmatycznej, odpowiedź niesfaldowanych białek, apoptozę; stan zapalny; epigenetyczną regulację szlaku sygnałowego mTOR oraz autofagii.

Projekt ten wyjaśni mechanistyczne powiązania między HHcy, Pon1 i patofizjologią AD, zapewniając w ten sposób nowy wgląd w przyczyny, zapobieganie i leczenie chorób neurodegeneracyjnych. Zrozumienie roli HHcy i niskiej aktywności Pon1 w rozwoju zaburzeń poznawczych i choroby Alzheimer'a ma istotne znaczenie dla zdrowia publicznego.