

## Popularnonaukowe streszczenie projektu

Ze względu na skalę zjawiska, zarówno choroba Alzheimera (chA), jak i otyłość wywołująca ogólnoustrojowy stan zapalny, stanowią poważny problem współczesnej medycyny oraz społeczny. Podobieństwo czynników rozwoju obu chorób, ich patofizjologii, biochemii oraz wielu szlaków przekazywania informacji komórkowej, a także synergizm ścieżek sygnalizacyjnych na poziomie molekularnym potwierdzają ten związek. Realizacja niniejszego projektu pozwoli pogłębić naszą wiedzę na temat współwystępowania obu tych zaburzeń oraz wpływu popularnie stosowanej niezdrowej, źle zbilansowanej diety zachodniej, prowadzącej do otyłości i rozwoju zespołu metabolicznego na rozwój chorób neurodegeneracyjnych ośrodkowego układu nerwowego, tj. chA. Wyniki uzyskane w trakcie realizacji proponowanego projektu pozwolą ocenić czy opisany powyżej typ diety może zostać zakwalifikowany jako czynnik ryzyka rozwoju chA, bądź przyspieszenia występowania charakterystycznych dla tej choroby zmian neuropatologicznych w mózgu. Ponadto, projekt ten umożliwi zidentyfikowanie neuropatologicznych mechanizmów molekularnych zachodzących we wczesnych, przed-symptomatycznych etapach chA zaistniałych pod wpływem czynników obwodowych, tj. niezdrowej diety oraz wywołanego w jej efekcie ogólnoustrojowego stanu zapalnego, a co za tym idzie pozwoli potwierdzić systemowy charakter chA, która do niedawna uważana była za lokalną patologię mózgu. Ponadto, wyniki uzyskane w ramach projektu w przyszłości mogą umożliwić wprowadzenie nowych metod przeciwdziałania rozwojowi choroby poprzez zastosowanie odpowiednio zbilansowanej diety.

Celem niniejszego projektu jest zweryfikowanie nowej, wcześniej nie zbadanej hipotezy czy długoterminowa konsumpcja diety typu zachodniego (WD, ang. *Western diet*), charakteryzująca się spożyciem produktów wysoce przetworzonych z niezbilansowanym składem, w tym zwiększoną zawartością tłuszczów, głównie nasyconych kwasów tłuszczowych, cholesterolu oraz zaburzoną proporcją węglowodanów prostych do złożonych, może być uważana za czynnik ryzyka przyspieszenia bądź zintensyfikowania patogenezy choroby Alzheimera.

W celu odpowiedzi na postawione pytanie przebadany zostanie wpływ wyżej opisanej diety zachodniej oraz zaindukowanego przez nią ogólnoustrojowego stanu zapalnego na stan zapalny mózgu. W projekcie jako pierwsi sprawdzimy czy dieta może zmodyfikować/przyspieszyć sekwencje molekularnych zmian zachodzących w mózgu we wczesnych etapach rozwoju chA. Przebadany zostanie wpływ diety zachodniej na stan aktywacji dwóch głównych populacji komórek układu odpornościowego, mikrogleju oraz napływających do mózgu makrofagów oraz zostanie sprawdzone czy zaistniałe zmiany wpływają na ścieżkę sygnałową pomiędzy tymi komórkami a neuronami. Analiza zostanie przeprowadzona w tkance mózgowej pochodzącej od transgenicznych myszy noszących ludzki zmutowany gen białka prekursorowego amyloidu (APP<sup>swE</sup>) długoterminowo karmionych pożywieniem odzwierciedlającym cechy diety typu zachodniego. Wykorzystany model zwierzęcy jest modelem rodzinnej formy chA, w której szczegółowo scharakteryzowany przebieg patogenezy związany jest z wystąpieniem mutacji w genie kodującym białko APP. W celu ustalenia sekwencji zdarzeń i wpływu zastosowanych czynników na czas pojawiania się w mózgu zmian neuropatologicznych, badania zostaną przeprowadzone w 3 grupach wiekowych myszy APP<sup>swE</sup>: 4-, 8- i 12-miesięcznych. 4- i 8-miesięczne grupy odzwierciedlają wczesne etapy rozwoju choroby przed wystąpieniem charakterystycznych zmian neuropatologicznych w postaci amyloidowych płytek starczych. Natomiast grupa 12-miesięcznych myszy APP<sup>swE</sup> stanowi grupę, u której charakterystyczna dla tego modelu zwierzęcego patologia chA jest już w pełni rozwinięta. Uzyskane wyniki pozwolą określić czy dieta typu zachodniego powinna zostać uznana za czynnik ryzyka przyczyniający się do rozwoju chorób neurodegeneracyjnych, oraz pozwoli ocenić w jaki sposób wpływa na procesy związane z rozwijającą się patologią ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu choroby Alzheimera.