

## **MicroRNA we krwi jako biomarkery choroby Alzheimera: podpis molekularny dla spersonalizowanej terapii**

Choroba Alzheimera (ang. Alzheimer's disease, AD) to postępujący z wiekiem proces degeneracji i utraty neuronów mózgu, stanowiący najpowszechniejszą przyczynę otępień u osób w starszym wieku. Na AD w Polsce cierpi obecnie ponad 250 tysięcy osób, a liczba pacjentów na świecie sięga 47 milionów. Specjaliści alarmują, iż w związku ze wzrostem średniej długości życia, w niedalekiej przyszłości AD może stanowić największy kryzys zdrowotny świata.

W większości przypadków AD powstaje sporadycznie, a przyczyny powstania są złożone i nie w pełni wyjaśnione. Skutkuje to brakiem metod prewencji oraz leków eliminujących przyczyny AD. Od 1996 r. dostępne są natomiast leki działające objawowo na AD. Zanim jednak wystąpią objawy takie jak zaburzenia pamięci, choroba przez wiele lat rozwija się bezobjawowo. Brakuje obecnie biomarkerów identyfikujących złożone szlaki przyczyniające się do rozwoju patologii i odpowiadających za różne podtypy choroby, zwłaszcza w początkowej fazie AD. Jest to szczególnie widoczne w świetle niepowodzenia dotychczasowych prób klinicznych nowych terapii na AD, przeprowadzonych albo w zbyt późnych stadiach AD, albo w grupach pacjentów z różnymi podtypami choroby i w różnych jej stadiach. Zatem postęp w prewencji i terapii AD wymaga identyfikacji biomarkerów odpowiednich do wykrywania wczesnych, złożonych mechanizmów chorobowych i wskazywania przyszłych zindywidualizowanych terapii. Pożądane jest też, aby takie biomarkery występowały w łatwo dostępnych tkankach diagnostycznych, takich jak krew.

Podjęliśmy niniejszy projekt, aby odpowiedzieć na te potrzeby. Punktem wyjścia proponowanych badań jest nasze niedawno opublikowane i opatentowane odkrycie zmiany poziomu 6 różnych cząsteczek microRNA (miRNA) w osoczu krwi pacjentów we wczesnym stadium AD w porównaniu do grupy kontrolnej (zgłoszenie patentowe PCT/IB2016/052440). Cząsteczki miRNA to niedawno poznana grupa molekuł uczestniczących w regulacji wielu niezwykle istotnych procesów komórkowych. Dwa miRNA naszego panelu w osoczu krwi, które wydają się być najbardziej znaczącymi wskaźnikami wczesnego stadium AD to hsa-miR-483-5p i hsa-miR-200a-3p. Bardzo niewiele wiadomo o komórkowych funkcjach tych dwóch miRNA i ich roli w patologii AD. Dlatego bezpośrednim celem proponowanych badań jest wyjaśnienie roli w patogenezie AD tych dwóch miRNA. Wykorzystując narzędzia bioinformatyczne zidentyfikowaliśmy potencjalnie regulowane przez te miRNA molekuly i procesy komórkowe. Zastosujemy metody biochemii, biologii molekularnej i komórkowej, aby zweryfikować te przypuszczenia.

Proponowane badania są innowacyjne i pionierskie. Projekt zmierza do zbadania nieznanych dotąd mechanizmów w patologii AD, w których uczestniczą dwie cząsteczki miRNA (hsa-miR-483-5p i hsa-miR-200a-3p). Wyniki projektu wskażą, czy te miRNA mogłyby być dalej badane pod kątem zastosowań terapeutycznych. Co więcej, propozycja niniejszego projektu opiera się na naszej oryginalnej, pionierskiej hipotezie, że podpis molekularny miRNA we krwi odzwierciedla złożone patomechanizmy AD, a zatem, że miRNA są bardziej odpowiednie dla wczesnego wykrywania tej wieloczynnikowej choroby niż jakiegokolwiek inne istniejące testy. Projekt wyjaśni, czy wzrost poziomu tych miRNA w osoczu krwi sygnalizuje aktywację określonych czynników molekularnych przyczyniających się do rozwoju choroby i może zatem umożliwić rozpoznanie specyficznego podtypu choroby. Takie rozpoznanie byłoby podstawą dla dobrania odpowiedniej prewencji czy spersonalizowanej terapii. Przyszły test z krwi oparty na wykorzystaniu badanych miRNA jako biomarkerów AD byłby nieinwazyjny i bardziej dostępny w warunkach klinicznych niż jakiegokolwiek istniejące testy na AD, takie jak testy płynu mózgowo-rdzeniowego lub techniki obrazowania mózgu (PET, MRI, CT). Taki test oparty na nieinwazyjnej metodologii może zrewolucjonizować przyszłą diagnostykę AD, umożliwiając podjęcie prewencji lub zindywidualizowanej terapii.