

1. CEL PROJEKTU

Według Światowej Organizacji Zdrowia każdego roku 15 milionów ludzi doświadcza udaru mózgu. Spośród nich 5 milionów umiera, a kolejne 5 milionów jest trwale niepełnosprawnych. Dotychczasowe terapie, z wyjątkiem terapii anty-trombolitycznych i hipotermii, nie przyniosły oczekiwanej poprawy, co dowodzi że nowe metody leczenia niedotlenienia i niedokrwienia mózgu są pilnie potrzebne. Coraz więcej dowodów wskazuje, że aktywowane ligandem czynniki transkrypcyjne, takie jak receptor węglowodorów aromatycznych (AhR) i receptor aktywowany przez proliferatory peroksosomów typu γ (PPAR γ), mogą stanowić atrakcyjne punkty uchwytu dla leków stosowanych w terapii chorób układu nerwowego, z chorobą Alzheimera i udarem łącznie. W obecnym projekcie zamierzamy zidentyfikować mechanizmy neuroprotekcijnego działania nowych ligandów receptorów AhR i PPAR γ w eksperymentalnych modelach udaru mózgu, takich jak hipoksja (niedotlenienie), niedobór tlenu i glukozy (OGD), zamartwica/asfiksja okołoporodowa oraz udar wywołany fototrombozą. Szczególna uwaga zostanie skierowana na osiągnięcie synergicznego efektu neuroprotekcijnego przez GNF351 i L312. Podstawowa hipoteza badawcza zakłada, że nowe ligandy receptorów AhR i PPAR γ posiadają właściwości neuroprotekcyjne oraz wywołują synergiczny efekt neuroprotekcyny w eksperymentalnych modelach udaru mózgu *in vitro* i *in vivo*. Mechanizm neuroprotekcji wywołanej przez GNF351 i L312 będzie związany z upośledzeniem ekspresji i aktywności receptora AhR oraz stymulacją szlaków receptora PPAR γ , czemu będzie towarzyszyła normalizacja statusu epigenetycznego komórek nerwowych.

2. BADANIA REALIZOWANE W PROJEKCIE

Proponowane badania są oryginalne i adekwatne do wyzwań współczesnej biologii i medycyny. Aby uwzględnić aspekt translacyjny i rozwojowy, planujemy przeprowadzić eksperymenty zarówno *in vitro* - na pierwotnych hodowlach embrionalnych komórek nerwowych myszy, jak i *in vivo* - na 7-dniowych oseskach i dorosłych gryzoniach. Neuroprotekcyny potencjał ligandów AhR i PPAR γ będzie szacowany w odniesieniu do efektów wywołanych przez hipoksję, OGD, zamartwicę/asfiksję okołoporodową czy fototrombozę, takich jak nekroza/neurotoksyczność, apoptoza i autofagia. Aby uwzględnić aspekt kliniczny, związki będą podawane do 12 godzin od zainicjowania epizodu hipoksyjno-ischemicznego. W badaniach zostaną wykorzystane qPCR, testy ELISA, western blot i odpowiednie mikromacierze, a także barwienia immunofluorescencyjne i mikroskopia konfokalna.

3. POWODY PODJĘCIA TEMATYKI BADAWCZEJ

Według Światowej Organizacji Zdrowia, udar mózgu jest drugą najczęstszą przyczyną zgonów oraz częstą przyczyną niepełnosprawności, co dowodzi, że jest to poważny problem społeczny. Wysoka śmiertelność i niski odsetek wyleczeń wśród pacjentów po udarze wynika z braku leków o szerokim oknie terapeutycznym. Ze względu na różnorodną etiologię i przebieg udaru mózgu, skuteczna terapia powinna dążyć do uzyskania synergicznego efektu neuroprotekcijnego. Udarowi towarzyszy wzrost aktywności i ekspresji receptora AhR oraz zaburzenie szlaków receptora PPAR γ . Pomimo tej wiedzy, niewiele wiadomo na temat neuroprotekcijnego potencjału antagonistów receptora AhR podczas hipoksji i ischemii. Nie podjęto również prób łączenia neuroprotekcyjnych właściwości antagonistów receptora AhR i agonistów receptora PPAR γ w celu ochrony komórek nerwowych i całego mózgu przed uszkodzeniem hipoksyjno-ischemicznym. W tym kontekście, przełomem będzie wykazanie, że połączenie neuroprotekcijnego potencjału ligandów receptora AhR, tj. GNF351 czy DIM z neuroprotekcynnym potencjałem ligandów receptora PPAR γ , tj. L312 czy amorfrutyna B stanie się podstawą do projektowania nowych leków, które będą skutecznie leczyć udary mózgu.