

## **Długotrwały trening interwałowy o wzmożonej intensywności (HIIT) moduluje stan zapalny poprzez zmianę ekspresji specyficznych mikroRNA w surowicy u pacjentów z idiopatyczną chorobą Parkinsona.**

Idiopatyczna postać choroby Parkinsona, drugą po chorobie Alzheimera, jest najczęściej występującą chorobą neurodegeneracyjną. Utrata ponad 50% neuronów dopaminergicznych w substancji czarnej prążkowiec wywołuje objawy takie jak bradykineza, drżenie spoczynkowe, spowolnienie ruchu i mowy. Etiologia tej choroby wciąż nie jest dokładnie poznana. Jedną z hipotez postuluje, że za zwiększoną neurodegenerację neuronów odpowiada wzrost stresu oksydacyjnego w mózgu. Na zwiększone stężenie wolnych rodników w mózgu może mieć wpływ wiele czynników, jednak jeden z nich może odgrywać ważną rolę w chorobie Parkinsona. Na skutek mutacji w genie kodującym białko  $\alpha$ -synukleiny bądź zaburzeń epigenetycznych może dojść do akumulacji tego białka, co prowadzi do powstania złogów w mózgu zwanych ciałami Lewy'ego. Uwalnianie  $\alpha$ -synukleiny z obumarłych neuronów powoduje aktywację mikrogleju, a co za tym idzie, pobudzenie do produkcji cytokin prozapalnych. Długotrwałe aktywowanie mikrogleju negatywnie wpływa na astrocyty powodując ich aktywację i produkcję, nie tylko czynników prozapalnych ale również wolnych rodników. Długotrwałe pobudzenie obu rodzajów neuronów powoduje uszkodzenie bariery krew-mózg a także pobudzenie obwodowego układu immunologicznego. Wiele badań wskazuje na pozytywny efekt wzmożonej aktywności fizycznej na obniżenie się stanu zapalnego w mózgu jak i poza nim oraz na status stresu oksydacyjnego. Badania z ostatnich kilku lat dowodzą że nawet 8 tygodniowy interwałowy wysiłek fizyczny pozytywnie oddziałuje na napięcie mięśni szkieletowych czy stan kliniczny pacjentów z chorobą Parkinsona. Kolejnym czynnikiem na który wpływ ma aktywność fizyczna jest ekspresja małych niekodujących miRNA. Te małe cząsteczki postranskrypcyjnie regulują ekspresję wielu genów w tym cytokin prozapalnych. Zmiany pod wpływem treningu oraz uwolnienie nadmiaru miRNA z mięśni szkieletowych może pozytywnie wpływać na regulację genów w innych komórkach. Wiadomo, że we krwi miRNA są one transportowane za pomocą egzosomów i mogą dotrzeć do każdej komórki organizmu, a także dzięki ich zdolności do przechodzenia przez barierę krew-mózg mogą pozytywnie wpływać na regulację ekspresji w mózgu. Głównym celem badania jest sprawdzenie czy długotrwały trening interwałowy o wzmożonej aktywności moduluje stan zapalny poprzez zmianę ekspresji specyficznych miRNA w surowicy u pacjentów z chorobą Parkinsona. Na szczegółowe cele projektu będą się składać: 1. Zbadanie czy długotrwały trening interwałowy o wzmożonej aktywności ma wpływ na czynniki związane ze stanem zapalnym i stresem oksydacyjnym w surowicy u osób z chorobą Parkinsona. 2. Zbadanie czy długotrwały trening interwałowy o wzmożonej aktywności wpływa na zmianę ekspresji wybranych miRNA zaangażowanych w regulację stanu zapalnego. Grupę badaną będzie stanowiło 40 osób ze zdiagnozowaną chorobą Parkinsona w stadium średniozaawansowanym (skala H&Y 1-2). Chorzy pacjenci zostaną podzieleni na dwie grupy: trenującą (TR-PD) i nietrenującą (NTR-PD) jako grupę kontrolną. 20 osób zdrowych w zbliżonym wieku bez chorób neurologicznych będzie stanowiło dodatkową grupę kontrolną. Grupa TR-PD będzie przez 12 tygodni trenowała na cyklometrze 3 razy w tygodniu przez 1 godzinę. Badania krwi będą wykonane przed treningiem, w krótkim czasie po treningu oraz 3 miesiące po zakończeniu treningu. Zbadanie wpływu 12-to tygodniowego wzmożonego treningu pozwoliłoby ocenić czy zachodzą zmiany w ilości cytokin zapalnych oraz białek GFAP i S100beta jako markerów stanu zapalnego w mózgu a także zbadanie jego wpływu na status mechanizmów ochrony komórki przed wolnymi rodnikami (CAT, SOD, GHS). Dodatkowym czynnikiem który mógłby przynieść odpowiedź na temat mechanizmu potencjalnego obniżenia stanu zapalnego jest analiza ekspresji miRNA związanych z regulacją wyżej wymienionych czynników. Wiedza na temat wpływu tego rodzaju wysiłku fizycznego na pacjentów z chorobą Parkinsona pozwoliłaby na szybsze wprowadzenie regularnej aktywności fizycznej jako rehabilitacji wspomagającej leczenie farmakologiczne. Obecnie standardowe leczenie preparatami L-dopy, nie wpływa na cofnięcie się zmian a jedynie na złagodzenie objawów choroby. Pacjenci nie przyjmują również leków przeciwzapalnych, przez co nie ma farmakologicznego wpływu na obniżenie się tych zaburzeń w organizmie. Wyniki uzyskane w trakcie trwania projektu mogą się przyczynić do szybszego wprowadzenia interwałowego wysiłku fizycznego w formie rehabilitacji, co pomogłoby obniżyć koszty leczenia, ryzyka efektów ubocznych po zażyciu leków a także na prawdopodobne poprawienie stanu klinicznego pacjentów a nie jedynie złagodzenie objawów.