

## **Nowa rola receptora aktywowanego proliferatorami peroksysomów alfa w regulacji metabolizmu peptydów beta amyloidu i funkcji mitochondriów w zwierzęcym modelu choroby Alzheimera.**

Projekt koncentruje się na poszukiwaniu nowych strategii terapeutycznych z zastosowaniem agonistów receptora aktywowanego proliferatorami peroksysomów alfa (PPAR- $\alpha$ ) - fenofibratu i GW7647 oraz poznaniu molekularnych mechanizmów ich działania w modelach choroby Alzheimera (chA). Choroba ta prowadzi do nieodwracalnych zmian degeneracyjnych w mózgu i jest najcięższą i najczęstszą formą otępienia. Według World Alzheimer Report (2018), 50 milionów ludzi na całym świecie żyje z otępieniem w tym ponad 50% z chA. Przewiduje się, że liczba ta zostanie potrojona do 152 milionów w 2050 roku. Konsekwencje tej choroby dotyczą pacjentów i ich rodziny oraz stanowią poważny problem społeczny i ekonomiczny. Jedną z głównych charakterystycznych cech chA jest zmiana metabolizmu białka prekursorowego beta amyloidu (APP), która prowadzi do akumulacji i oligomeryzacji A $\beta$  i dysfunkcji mitochondriów. Organelle te są nie tylko głównym źródłem energii w komórkach ale również wolnych rodników i mogą brać udział w aktywacji stresu oksydacyjnego, który odgrywa istotne znaczenie w patogenezie/patomechanizmie chA. W stresie oksydacyjnym istotną protekcyjną rolę mogą odgrywać peroksysomy poprzez zestaw enzymów antyoksydacyjnych. Badania ostatniej dekady wykazały zaburzenia w przekazywaniu sygnału przez specyficzne jądrowe receptory aktywowane proliferatorami peroksysomów (ang. peroxisome proliferators –activated receptor PPAR). Do rodziny tych receptorów należy PPAR- $\alpha$ . Dotychczasowe badania wykazały że PPAR- $\alpha$  ma istotne znaczenie w regulacji metabolizmu lipidów (kwasów tłuszczowych, cholesterolu) i glukozy oraz stanu redoks. Ponadto opublikowane dane wykazują obniżony poziom PPAR- $\alpha$  oraz zmniejszoną ekspresję tych receptorów w mózgu w chA. Do chwili obecnej nie ma dostępnych danych lub są zaledwie pojedyncze prace na temat roli PPAR- $\alpha$  w regulacji metabolizmu APP/A $\beta$  i funkcji mitochondriów w zwierzęcym modelu chA.

Wobec powyższego podstawowym celem niniejszego projektu jest zbadanie i uzyskanie nowych danych dotyczących neuroprotekcyjnego działania agonistów receptora PPAR- $\alpha$  na poziomie transkrypcji genów i aktywności enzymów biorących udział w metabolizmie peptydów A $\beta$ . Ponadto celem jest zbadanie działania specyficznych agonistów PPAR- $\alpha$  (fenofibratu i GW7647) na dynamikę/funkcję mitochondriów w zwierzęcym modelu chA. Badana będzie odpowiedź na farmakologiczną aktywację receptora PPAR- $\alpha$  na poziomie molekularnym. W tym projekcie przeprowadzona zostanie analiza molekularna/biochemiczna w zwierzęcym modelu chA w celu zbadania znaczenia PPAR- $\alpha$  w wyniku pobudzenia specyficznymi agonistami. Badana będzie rola PPAR- $\alpha$  w różnych częściach mózgu (kora, hipokamp). Przeprowadzone zostaną analizy metabolizmu białka APP i A $\beta$ . Ponadto przeprowadzona będzie analiza ilościowa ekspresji genów, kodujących białka zaangażowane w funkcję i dynamikę mitochondriów oraz biorące udział w szlaku śmierci komórki. W badaniach wykorzystamy następujące metody molekularne/biochemiczne: analizę RT-PCR w czasie rzeczywistym (qPCR), analizę immunochemiczną poziomu białka (Western Blot, WB), aktywność enzymów i poziom wolnych rodników metodą spektrofotometryczną/fluorometryczną. Proces apoptozy przy zastosowaniu WB.

Choroba Alzheimera jest najważniejszym wyzwaniem obecnych czasów, który wymusza zasadność dalszych badań w celu lepszego poznania mechanizmów molekularnych odpowiedzialnych za procesy neurodegeneracji. Istnieje konieczność znalezienia skutecznych związków farmakologicznych, które byłyby w stanie przynajmniej złagodzić i spowolnić przebieg choroby oraz poprawić zdolności poznawcze. Głównym celem przedstawionego projektu badawczego jest zatem nie tylko poznanie nowych mechanizmów ale przede wszystkim zbadanie działania specyficznych agonistów PPAR- $\alpha$  (fenofibratu i GW7647). Oczekiwane wyniki mogą dostarczyć solidnych podstaw do kontynuowania badań w celu opracowania i udoskonalenia strategii terapeutycznych w AD.