

*Tytuł projektu:* Adaptacja metabolizmu tlenowego do niedoboru koenzymu Q w mózgu; wpływ statyn

Statyny, najczęściej przepisywane leki na świecie, obniżają poziom cholesterolu i skutecznie zmniejszają ryzyko poważnych zaburzeń sercowo-naczyniowych poprzez blokowanie kluczowego enzymu w szlaku mewalonianu, który jest odpowiedzialny za biosyntezę koenzymu Q (Q).

Mitochondrialny Q (mQ) jest nieodzowny w prawidłowym funkcjonowaniu łańcucha transportu elektronów i produkcji energii przez mitochondria. mQ uczestniczy także w produkcji reaktywnych form tlenu (ROS) przez łańcuch oddechowy. Z drugiej strony, Q jest silnym wewnątrzkomórkowym przeciwutleniaczem obecnym we wszystkich błonach w komórce. Znaczące obniżenie poziomu mQ może prowadzić do zmniejszenia aktywności mitochondriów i stopniowego rozwoju różnych zaburzeń metabolicznych. Metabolizm tlenowy, którego mitochondria i mQ są kluczowymi elementami, zaspokaja wysokie zapotrzebowanie mózgu na energię. Nieprawidłowe działanie mózgu może być związane z dysfunkcją mitochondriów, w tym ze zwiększonym wytwarzaniem mitochondrialnych ROS (mROS).

Stawiamy hipotezę, że statyny wpływają na bioenergetyczne funkcjonowanie mitochondriów w mózgu, prowadząc do odpowiedzi metabolicznej związanej z obniżeniem poziomu mQ. Zbadamy, czy ta odpowiedź jest związana z hamowaniem łańcucha oddechowego i zwiększoną produkcją mROS, szczególnie w mózgach starszych zwierząt z już fizjologicznie obniżonym poziomem mQ.

Celem projektu jest wyjaśnienie wpływu hydrofobowych statyn przekraczających barierę krew-mózg, zastosowanych w stężeniach fizjologicznych, na metabolizm tlenowy komórek mózgu w powiązaniu ze zmianami funkcji mitochondriów. Będziemy badać wpływ popularnych leków obniżających poziom cholesterolu, symwastatyny i atorwastatyny, na metabolizm tlenowy na poziomie komórkowym i mitochondrialnym. Proponujemy wielopoziomowe podejście do badania wpływu statyn na mózg, tj. na poziomie (i) traktowanych statynami astrocytów i izolowanych z nich mitochondriów, (ii) izolowanych mitochondriów kory mózgowej szczura bezpośrednio traktowanych statynami oraz (iii) komórek kory mózgowej szczura i ich mitochondriów pochodzących od zwierząt traktowanych statynami. W badaniach na zwierzętach porównamy wywołane statynami zmiany w aktywności bioenergetycznej mitochondriów z mózgowi młodych (3-miesięcznych) i starszych (12-miesięcznych) samców szczurów, które różnią się fizjologicznie ilością Q i mQ.

Brak badań łączących terapię statynami i adaptację mitochondriów (dysfunkcję?) komórek mózgowych, w obliczu tak powszechnego we współczesnych czasach leczenia statynami, przemawia za podjęciem planowanych badań. Jednym z ważnych powodów, dla których należy skupić się na wpływie statyn na działanie mitochondriów w mózgu, jest zasadnicza rola homeostazy Q w tym wysoce zależnym od energii organie. Co ważne, mózg ma znacznie niższy poziom komórkowego Q i mQ w porównaniu do innych narządów o wysokich wymaganiach energetycznych, a zatem jest bardziej podatny na wywołany przez statyny niedobór tego ważnego przeciwutleniacza i nośnika elektronów. Wywołane statynami zmiany w homeostazie Q prowadzące do dysfunkcji mitochondriów i stresu oksydacyjnego mogą powodować stany patofizjologiczne, szczególnie w starszych organizmach. Terapia przeciwutleniaczem (Q10) może złagodzić te zaburzenia w mózgu związane z nadmierną produkcją mROS. Dlatego ważne jest wyjaśnienie wpływu statyn na bioenergetyczne funkcjonowanie mitochondriów w mózgu, które prowadzi do odpowiedzi metabolicznej związanej z obniżeniem poziomu mQ. Nasze badania odpowiedzą, w jaki sposób komórki mózgowe traktowane statyną radzą sobie ze stresem oksydacyjnym oraz jak ważne w tym zjawisku są mQ i mitochondrialne systemy rozpraszające energię.

Ponieważ statyny są szeroko stosowanymi lekami, wiedza na temat ich potencjalnych skutków ubocznych może do prowadzić do polepszenia terapii. Ponieważ mitochondria są potencjalnym miejscem interwencji farmakologicznej, mającej na celu szeroko rozumianą ochronę komórek w warunkach stresu oksydacyjnego, badania te mogą być pomocne w dłuższej perspektywie w weryfikacji lub uzupełnieniu istniejących terapii statynami i innych terapii związanych z poziomem Q.