

1. CEL PROJEKTU

Choroba Alzheimera (AD) jest postępującą i nieodwracalną chorobą neurodegeneracyjną, która prowadzi do śmierci. AD stanowi główną przyczynę demencji u osób starszych, wywierając duży wpływ społeczno-ekonomiczny na ludność całego świata. Obecnie AD dotyka około 44 milionów osób, a przewiduje się, że do 2050 roku ta liczba ulegnie potrojeniu. Szacuje się, że prawie 10% osób w wieku powyżej 65 lat jest dotkniętych AD. Przy globalnym koszcie wynoszącym ponad 600 miliardów dolarów, pilnie potrzebne jest nowe podejście terapeutyczne. W przeciwieństwie do rodzinnej (dziedzicznej) postaci AD, której symptomy występują stosunkowo wcześnie, sporadyczna postać AD charakteryzuje się późnymi objawami i stanowi ponad 95% wszystkich przypadków. W przebiegu AD szlaki sygnałowe receptorów estrogenowych (ERs), pełniących kluczową rolę w neuroprotekcji, ulegają zaburzeniu. Jądrowe (klasyczne) ERs regulują większość efektów hormonalnych w tkankach obwodowych, zaś niejądrowe (błonowe) ERs umożliwiają szybką regulację estrogenowych szlaków sygnałowych w obrębie całego mózgu. Co ciekawe, w ostatnich latach niejądrowe ERs zaczęły być postrzegane jako potencjalne cele terapeutyczne do wywoływania neuroprotekcji, unikając przy tym szkodliwych, hormonalnych skutków ubocznych. Obecny projekt proponuje nowatorskie podejście terapeutyczne wobec sporadycznej AD, które polega na selektywnej aktywacji niejądrowych ERs za pomocą nowo zaprojektowanego Pathway Preferential Estrogen-1 (PaPE-1). Przewiduje się, że PaPE-1 będzie selektywnie aktywował szlaki sygnałowe niejądrowych ERs bez wywoływania niekorzystnych skutków hormonalnych za pośrednictwem jądrowych ERs. Podstawowa hipoteza badawcza zakłada, że: **A.** Selektywny aktywator niejądrowych ERs, tj. PaPE-1, ma właściwości neuroprotektoryjne i wywołuje neuroprotekcję w mysich i ludzkich modelach sporadycznej AD. **B.** Mechanizm neuroprotekcji polega na stymulacji szlaków sygnałowych zależnych od niejądrowych ERs, czemu towarzyszy hamowanie neurotoksyczności i procesów zapalnych w mózgu, a także normalizacja statusu epigenetycznego komórek nerwowych oraz poprawa funkcji pamięciowych i poznawczych.

2. BADANIA, KTÓRE MAJĄ ZOSTAĆ WYKONANE

Neuroprotektoryjne właściwości PaPE-1 zostaną oszacowane w modelach sporadycznej AD; mysich (*in vitro* i *in vivo*) i ludzkim (*in vitro*). Aby uwzględnić aspekt kliniczny, związek będzie podawany dopiero po zainicjowaniu uszkodzenia. Efekty działania PaPE-1 zostaną zbadane w kontekście neurotoksyczności, procesów zapalnych mózgu, szlaków sygnałowych zależnych od PaPE-1, modyfikacji epigenetycznych i/ lub deficytów pamięci i funkcji poznawczych.

3. POWODY PODJĘCIA TEMATYKI BADAWCZEJ

We wspólnym raporcie Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) i organizacji Alzheimer's Disease International (ADI) wezwano rządy i decydentów do uznania leczenia demencji za priorytet dla zachowania zdrowia publicznego. W roku 2010 liczba osób żyjących z demencją była szacowana na 35,6 mln. Ta liczba ma ulegać podwojeniu co 20 lat osiągając w roku 2030 - 65,7 mln, a w roku 2050 - 115,4 mln przypadków. Obecnie nie ma leku, który zatrzymuje postęp AD. Zatem nowe terapie są pilnie potrzebne. Pomimo wysokich kosztów ekonomicznych związanych z AD, nadal nie w pełni wiadomo jak postępuje choroba. Konieczne jest więc nowe podejście do leczenia tej patologii. Metaanaliza transkryptomu wskazała na kluczową rolę niedoboru hormonów płciowych w zależnym od AD zwyrodnieniu neuronów hipokampa. Jednak stosowanie estrogenów jako substancji neuroprotektoryjnych ma liczne ograniczenia związane m.in. ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia raka piersi i choroby zakrzepowo-zatorowej. Z najnowszych badań wynika, że niejądrowe ERs, które są zaangażowane w liczne procesy komórkowe w mózgu ssaków, uczestniczą w neuroprotektoryjnych efektach działania estradiolu i fitoestrogenów, a także wywierają korzystny wpływ na tkanki obwodowe. Mimo iż nowo zaprojektowany PaPE-1 aktywuje w sposób selektywny niejądrowe ERs i ma bezpieczny profil farmakologiczny, nie podjęto prób wykorzystania PaPE-1 do ochrony komórek nerwowych i całego mózgu przed przez AD. Nie wykazano również, jaki jest związek między szlakami sygnałowymi niejądrowych ERs a rozwojem AD.

4. NAJWAŻNIEJSZE SPODZIEWANE EFEKTY

Fundamentalne znaczenie proponowanych badań polegałoby na wykazaniu, że selektywna aktywacja niejądrowych ERs prowadzi do neuroprotekcji w mysich i ludzkich modelach sporadycznej AD. Przełom technologiczny tego projektu opiera się na terapii, która w sposób selektywny aktywuje niezbędne dla neuroprotekcji szlaki sygnałowe, a równocześnie nie powoduje poważnych skutków ubocznych. Unikalne właściwości PaPE-1, jakimi są wysoka selektywność i bezpieczny profil farmakologiczny, dają szansę na skuteczne wykorzystanie PaPE-1 w terapii AD. Z tego względu zbadanie mechanizmów molekularnych, za pośrednictwem których PaPE-1 reguluje procesy związane z AD, mogłoby stanowić niezbędną przedkliniczną walidację, a w dalszej perspektywie przyczynić się do opracowania nowatorskiej, wieloczynnikowej terapii AD nakierowanej na niejądrowe ERs.