

Choroba Alzheimera jest najczęstszą wieloczynnikową chorobą neurodegeneracyjną związaną z demencją u osób starszych i stanowi jeden z głównych problemów zdrowia publicznego w społeczeństwach uprzemysłowionych. Choroba ta dotyka dziesiątki milionów osób na całym świecie i charakteryzuje się odkładaniem toksycznych białek, znanych jako β -amyloid ($A\beta$) i fosfo- (p-)Tau, w miąższu mózgu i mózgowych naczyniach krwionośnych, co powoduje utratę neuronów i upośledzenie funkcji poznawczych. Identyfikacja czynników ryzyka choroby Alzheimera, oraz wyjaśnienie w jaki sposób dochodzi do jej rozwoju, ma szczególne znaczenie dla polityki zdrowia publicznego w naszym społeczeństwie.

Wcześniejsze badania wykazały, że podwyższony poziom homocysteiny (Hcy), jak również obniżona aktywność białka zwanego hydrolazą bleomycyny (BLMH), które usuwa z tkanek organizmu toksyczną substancję zwaną tiolaktonem homocysteiny (HTL), wywołują neuropatyczne zmiany białek w mózgu i są czynnikami ryzyka choroby Alzheimera. HTL jest również niezależnym czynnikiem ryzyka choroby sercowo-naczyniowej, która ma znaczący udział w chorobie Alzheimera. HTL jest toksyczny ponieważ reaguje chemicznie z białkami i uszkadza ich strukturę. Uszkodzone przez HTL białka tworzą złogi, które powodują śmierć komórek i w ten sposób mogą przyczyniać się do rozwoju choroby Alzheimera. Nasze wstępne badania wykazały, że deficyt *Blmh* i podwyższony poziom HTL powodują aktywację sygnalizacji mTOR, inhibicję procesu usuwania uszkodzonych białek (autofagii), co prowadzi do akumulacji złogów amyloidalnych $A\beta$ w neuronach. Niniejszy projekt opiera się na tych odkryciach, aby zbadać w modelach mysich choroby Alzheimera mechanizmy, poprzez które niedobór BLMH może wpływać na rozwój tej choroby.

Ogólnym celem obecnego projektu jest przetestowanie hipotezy, że BLMH pełni funkcję neuroochronną w mózgu ze względu na jego zdolność do detoksykacji HTL i zapobiegania akumulacji toksycznych agregatów białkowych. W celu weryfikacji tej hipotezy zrealizujemy następujące cele szczegółowe:

- (1) Zbadanie wpływu deficytu *Blmh* na funkcje poznawcze i rozwój cech choroby Alzheimera, używając myszy model (*3xTg-AD*) z wyłączonym genem *Blmh* w warunkach dietetycznie podwyższonego poziomu Hcy i kontrolnych poprzez pomiary (1a) sprawności poznawczej i (1b) akumulacji złogów $A\beta$ i pTau w mózgu;
- (2) Wyjaśnienie mechanizmów, dzięki którym niedobór *Blmh* może przyspieszyć rozwój choroby Alzheimera, używając myszy model (*3xTg-AD*) z wyłączonym genem *Blmh* w warunkach dietetycznie podwyższonego poziomu Hcy i kontrolnych, jak również zmieniając poziomy Hcy i HTL w mysich komórkach nerwiaka niedojrzałego (N2A-APP_{Swe}) w celu zbadania: (2a) stresu retikulum endoplazmatycznego, odpowiedzi na rozwinięte białka i apoptozę; (2b) stanu zapalnego i aktywacji odpowiedzi immunologicznej; (2c) epigenetycznej regulacji sygnalizacji mTOR i autofagii.

Projekt ten wyjaśni mechanistyczne powiązania między *Blmh*, Hcy, sygnalizacją mTOR, autofagią, stanem zapalnym, a strukturalnymi (akumulacja $A\beta$ i p-Tau)/funkcjonalnymi (deficyt poznawczy) aspektami patofizjologii choroby Alzheimera, zapewniając w ten sposób nowy wgląd w przyczyny, profilaktykę i leczenie tej choroby.