

PRZEDMIOT BADAŃ: Choroba Alzheimera (AD) jest najczęstszym rodzajem demencji objawiającej się pogorszeniem pamięci i zaburzeniami funkcji poznawczych. AD dotyka prawie 50 milionów ludzi, a przewiduje się, że do 2050 r. ta liczba ulegnie potrojeniu. Obecne terapie przeciwko AD mają na celu zwiększenie transmisji cholinergicznej (inhibitory acetylocholinesterazy) i zahamowanie nadmiernej aktywacji pobudzającej neurotransmisji glutaminianergicznej (memantyna). Jednak te terapie zapewniają jedynie umiarkowane złagodzenie objawów choroby, bez wpływu na jej progresję. Ze względu na brak skutecznej terapii i wywołane przez AD problemy społeczno-ekonomiczne, istnieje pilna potrzeba opracowania nowych i skutecznych terapii. Wiele badań wskazuje, że dysregulacja receptora aktywowanego przez proliferatory peroksosomów typu gamma (PPAR γ) w mózгах osób z AD może przyczyniać się do wystąpienia i postępu choroby. Mimo, iż podstawową funkcją receptora PPAR γ jest utrzymanie homeostazy lipidów i wrażliwość na insulinę, w ośrodkowym układzie nerwowym ten receptor reguluje ekspresję genów związanych z proliferacją i różnicowaniem komórek, metabolizmem i procesami zapalnymi. Wykazano, że agoniści PPAR γ , tiazolidinediony (TZD), działają neuroprotekcynie, ale równocześnie są hepatotoksyczne, kardiotoksyczne i rakotwórcze, co doprowadziło do ich częściowego wycofania z rynku farmaceutycznego. Postulujemy, że selektywne modulatory receptora PPAR γ (SPPAR γ M), które transaktywują ekspresję genów zależnych od PPAR γ jako częściowi agoniści, mogą być bezpieczną alternatywą dla stosowanych do tej pory pełnych agonistów. Interesującym kandydatem do badań eksperymentalnych jest nowy SPPAR γ M wyizolowany z *Amorpha fruticosa* - **amorfrutyna B**. Dowiedziano, że amorfrutyna B w sposób selektywny aktywuje geny kontrolowane przez PPAR γ , bez niepożądanych skutków ubocznych typowych dla TZD. Z tego względu proponujemy innowacyjne podejście terapeutyczne wobec sporadycznej postaci AD, jakim jest selektywna modulacja PPAR γ z użyciem nowego SPPAR γ M - amorfrutyny B. Hipotezy badawcze zakładają, że: **A.** Selektywna modulacja PPAR γ przez amorfrutynę B wywołuje działanie neuroprotekcynie w mysich i ludzkich modelach sporadycznej postaci AD. **B.** Mechanizm neuroprotekcji związany jest z normalizacją szlaku sygnałowego PPAR γ , czemu towarzyszy hamowanie neurotoksyczności (w odniesieniu do apoptozy, autofagii, stresu oksydacyjnego/nitrozacyjnego) i zależnych od mikrogleju procesów zapalnych, a także przywrócenie integralności śródbłonna i normalizacja profilu ekspresji miRNA/lncRNA.

CEL PROJEKTU: Celem proponowanych badań jest identyfikacja neuroprotekcynnych właściwości amorfrutyny B i jej mechanizmów działania, co będzie podstawą nowej, opartej na selektywnej modulacji PPAR γ terapii wobec sporadycznej postaci AD. Projekt zakłada testowanie nowego SPPAR γ M, amorfrutyny B, która będzie stosowana jako terapia pourazowa w mysich i ludzkich modelach sporadycznej postaci AD. Badania zakładają sprawdzenie skuteczności substancji w odniesieniu do apoptozy, autofagii, stresu oksydacyjnego/nitrozacyjnego oraz stanu zapalnego. W badaniach wykorzystane zostaną najnowocześniejsze technologie do profilowania miRNA i lncRNA, co niewątpliwie przyspieszy opracowanie nowoczesnej terapii.

POWODY PODJĘCIA TEMATYKI BADAWCZEJ: AD jest główną przyczyną demencji wśród osób w wieku 65 lat lub starszych, a liczba osób żyjących z kliniczną postacią AD dramatycznie wzrasta. Obecnie wielu naukowców akceptuje hipotezę, w myśl której wystąpienie AD ma związek z zaburzeniami metabolicznymi i niedokrwieniem mózgu. Oddziaływanie na zależny od insuliny szlak sygnałowy w mózgu za pomocą leków przeciwcukrzycowych może stanowić nowe podejście terapeutyczne interesujące szczególnie w odniesieniu do projektowania nowych leków wobec AD. Pojawiające się dowody wskazują, że PPAR γ , kluczowy regulator metabolizmu glukozy i lipidów, ma zdolność do wywoływania neuroprotekcji w modelach AD. Pomimo wielu pozytywnych efektów TZD w badaniach eksperymentalnych, badania kliniczne dowiodły, że TZD wywołują wiele poważnych skutków ubocznych, co przyczyniło się do częściowego wycofania tych leków. W odróżnieniu od pełnych agonistów PPAR γ z grupy TZD stosowanych m.in. jako leki przeciwcukrzycowe, znana od niedawna amorfrutyna B ma właściwości SPPAR γ M, tj. częściowego agonisty PPAR γ . Co więcej, amorfrutyna B nie wywołuje poważnych skutków ubocznych w tym hepatotoksyczności typowej dla TZD. Jednak nie podjęto do tej pory żadnych prób wykorzystania amorfrutyny B w celu ochrony komórek nerwowych przed uszkodzeniem zależnym od AD.

NAJWAŻNIEJSZE OCZEKIWANE WYNIKI: Ze względu na brak skutecznej terapii, AD stanowi poważny problem medyczny na całym świecie. Nasza nowatorska terapia pourazowa będzie koncentrować się na selektywnym oddziaływaniu na szlak sygnałowy PPAR γ , który ulega dysregulacji w przebiegu AD. Zastosowanie amorfrutyny B może być podstawą innowacyjnego, bezpiecznego i skutecznego leczenia AD. Naszym zdaniem przełomowe odkrycie polegałoby na dostarczeniu dowodów, że selektywna modulacja PPAR γ przez amorfrutynę B chroni neurony mózgu myszy i człowieka, nie wywołuje poważnych skutków ubocznych i jest skuteczna, gdy jest stosowana długo po wywołaniu uszkodzenia przez A β /AD. Uwzględniając podejście medycyny precyzyjnej/spersonalizowanej, oprócz efektów zależnych od płci, oceniona zostanie również podatność mikrogleju i komórek śródbłonna na terapię. Spodziewamy się, że proponowana wnikliwa i wielokierunkowa charakterystyka efektów i mechanizmów działania amorfrutyny B wskaże na silny potencjał terapeutyczny tej substancji pozycjonując ją wśród najbardziej obiecujących leków przeciwko AD.