

Ze względu na niski wskaźnik urodzeń i rosnącą średnią długość życia, mieszkańcy Europy stanowią szybko starzejącą się populację. Obecnie 16% Europejczyków ma ponad 65 lat, a oczekuje się, że liczba ta osiągnie 25% do 2030 roku. Starzenie się społeczeństw krajów rozwiniętych powoduje, że każdego roku wzrasta liczba osób dotkniętych chorobami neurodegeneracyjnymi. Choroby te dotyczą nie tylko pacjentów, ale także ich towarzyszy i opiekunów i generują wysokie koszty zarówno dla jednostek, jak i społeczeństwa, a także nakładają rosnącą presję finansową i zwiększają obciążenie pracą w systemach opieki zdrowotnej. Oznacza to, że choroby neurodegeneracyjne związane z wiekiem są jednym z głównych wyzwań medycznych i społecznych, przed którymi stoją społeczeństwa państw Unii Europejskiej, w tym Polski. Choroby cywilizacyjne, związane ze stylem życia obecnych społeczeństw, są również szeroko rozpowszechnionym problemem, mającym ogromny wpływ na zdrowie publiczne. Jedną z takich chorób jest cukrzyca typu 2 (T2DM). W ciągu ostatnich 4 dekad częstość występowania T2DM dramatycznie wzrosła w krajach o wszystkich poziomach dochodów, ze 108 milionów w 1980 roku do 422 milionów w 2014 roku (Światowa Organizacja Zdrowia). Każdego roku około 2 milionów zgonów przypisuje się cukrzycy i chorobom nerek spowodowanym cukrzycą. W Stanach Zjednoczonych 96 milionów osób w wieku 18 lat lub starszych (38% dorosłej populacji USA) ma stan przed-cukrzycowy (szacunki na lata 2017-2020, National Diabetes Statistics Report). Światowa Organizacja Zdrowia uznała cukrzycę za globalną epidemię.

Cukrzyca typu 2 i choroby neurodegeneracyjne mają pokrewną etiologię. W obu przypadkach choroba ma związek z łączeniem się białek w rozrastające się stopniowo skupiska (oligomery), które następnie odkładają się w postaci złogów amyloidowych. Obecnie nie ma skutecznej metody zapobiegania rozwojowi lub leczenia chorób amyloidogennych. Postęp, jaki dokonał się w ostatnich latach, jako nową metodę terapeutyczną wprowadził ukierunkowaną degradację białek (TPD), która umożliwia kontrolowane usuwanie białka powodującego chorobę poprzez kierowanie go na ścieżkę degradacji proteolitycznej. W ciągu ostatnich 5 lat TPD znacznie się rozwinęła, pokazując, iż dziesiątki różnych białek mogą być substratami w tym mechanizmie. Niemniej jednak, związki zwane PROTAC, zdolne do wysyłania docelowych białek na szlak degradacji, zostały dotychczas opracowane tylko dla 3 z 49 białek o właściwościach agregacyjnych związanych ze stanami patologicznymi. PROTAC są to konstrukty składające się z elementu rozpoznającego białko docelowe oraz elementu, który umożliwia dołączenie do tego białka znacznika będącego sygnałem dla systemu proteolitycznego, by takie białko poddać degradacji. Celem naszego projektu jest opracowanie skutecznych metod kontrolowanego usuwania dwóch wybranych białek: ludzkiego polipeptydu amyloidu wysepek (hIAPP/ amyliny) i ludzkiego osoczowego białka amyloidu A (hSAA), przy użyciu podejścia PROTAC i ukierunkowanej degradacji białek.

Amylina jest hormonem wydzielanym wraz z insuliną przez komórki β trzustki. Insulinooporność, która często rozwija się w stanach przedcukrzycowych spowodowanych m.in. otyłością, powoduje nadekspresję insuliny, której towarzyszy nadprodukcja amyliny. Nadmierne wydzielanie SAA przez hepatocyty jest wyzwalane przez stany zapalne i stanowi szczególnie poważny problem w chorobach przewlekłych, takich jak reumatoidalne zapalenie stawów, rak czy cukrzyca. Zarówno amylina, jak i SAA mają skłonność do agregacji, a gdy wydzielane są w nadmiarze, tworzą stopniowo coraz większe oligomery, które następnie odkładają się w postaci amyloidów. Agregacja amyliny występuje głównie w komórkach trzustki, ale także w innych narządach, w tym w sercu, nerkach i mózgu, gdzie amyлина może dotrzeć z krwią. Podobnie, agregaty SAA znaleziono nie tylko w wątrobie, ale także w narządach dostępnych dla krwi, takich jak śledziona, serce i nerki. Ostatnie badania wskazują, że amyлина współagreguje z peptydem $A\beta$ i jest obecna w złogach amyloidu wykrywanych u osób z chorobą Alzheimera. Podobnie, SAA zostało znalezione w płynie mózgowo-rdzeniowym, a także w złogach amyloidowych i splątkach neurofibrylarnych w mózgu osób z chorobą Alzheimera. Odkrycia te łączą amylinę i SAA z neurodegeneracją i sugerują ich rolę jako zarodków agregacyjnych dla innych białek. Selektywne i skuteczne usuwanie wydzielanej w nadmiarze amyliny mogłoby zmniejszyć ryzyko rozwoju choroby Alzheimera, a także ograniczyć plagę cukrzycy typu 2, która rozwija się z powodu śmierci komórek β trzustki, w odpowiedzi na gromadzenie się oligomerycznej amyliny. Selektywne usuwanie nadmiaru SAA może stanowić sposób na kontrolowanie zarówno agregacji tego białka, jak i wywoływanych przez nie neurozapaleń, które pogarszają stan mózgu pacjentów z chorobą Alzheimera.