

Najczęstszą postacią patologicznie przyspieszonego zaniku funkcji poznawczych jest choroba Alzheimera (AD). Cechami patomorfologicznymi AD są blaszki zewnątrzkomórkowe zawierające beta amyloid ($A\beta$) i wewnątrzkomórkowe sploty neurofibrylarne (NFT) złożone z nadmiernie ufosforylowanego białka tau. Funkcjonalne znaczenie blaszek amyloidowych i NFT w uszkodzeniach neuronów w przebiegu AD nie zostało jeszcze w pełni wyjaśnione, a próby farmakoterapii opartych na eliminacji tych złogów przynoszą umiarkowane efekty lecznicze.

Ostatnio, jako cel farmakoterapii, szczególne zainteresowanie budzi bariera krew-mózg (ang. blood brain barrier, BBB), gdyż jej dysfunkcja została potwierdzona w mózgu pacjentów z AD. Co ważne, uszkodzenie BBB poprzedza rozwój objawów klinicznych u pacjentów z AD i jest silnie powiązane z postępem demencji. Rola BBB w utrzymaniu homeostazy jest niezaprzeczalna. Wiadomo, że ogranicza ona transport dużych cząsteczek i komórek odpornościowych z krwi do mózgu. W przeciwnym kierunku, systemy transportu BBB usuwają z mózgu cząsteczki neurotoksyczne i „odpady metaboliczne”. W przypadku uszkodzenia BBB limfocyty, makrofagi i białka osocza w niekontrolowany sposób infiltrują mózg, wywołując nadmierną aktywację komórek glijowych, a w konsekwencji zaostrzają procesy neurozapalne, promując neurodegenerację. Kluczowe znaczenie dla szczelności BBB mają połączenia ścisłe (ang. tight junctions, TJs), między komórkami śródbłonna mikronaczyniowego mózgu (BMEC). Ich tworzenie i prawidłowe utrzymanie regulowane jest poprzez komunikację między BMEC, a innymi komórkami mózgowymi, takimi jak perycyty, astrocyty, mikroglej, oligodendrocyty, a także pośrednio z neuronami poprzez uwalnianie czynników rozpuszczalnych. Profil uwalnianych mediatorów przez te komórki determinuje zatem funkcję i integralność BBB. W warunkach przedłużonego neurozapalenia, komórki te uwalniają jednak także substancje szkodliwe dla BBB. Zatem dysfunkcję BBB determinować może składnik pozakomórkowy, w tym mediatory stanu zapalnego pochodzące z otaczających BBB komórek oraz składnik komórkowy np. receptory na powierzchni komórek, których aktywacja poprzez szlaki wewnątrzkomórkowego przekazu sygnału reguluje integralność BBB.

Nasza hipoteza zakłada, że obie składowe mogą silnie wpływać na dysfunkcję BBB w zależnych od wieku patologich mózgu, takich jak AD. Dlatego proponujemy nową strategię przywracania prawidłowej czynności BBB poprzez specyficzną dla wygaszania procesów zapalnych aktywację receptora FPR2 obecnego na komórkach tworzących BBB, ograniczając w ten sposób długotrwałe uwalnianie mediatorów prozapalnych. Podejście takie jest nowatorskie i nie było jeszcze celem badań. Co więcej, w badaniach zostaną wykorzystane nowo zsyntetyzowane związki - agoniści receptora FPR2, których wpływ na parametry BBB nie był jak dotychczas badany. W projekcie ich przydatność oceniona zostanie w badaniach *in vitro* oraz *in vivo*. Wykorzystamy hodowle BMEC oraz pierwotne hodowle astrocytów, które uzyskiwane będą od myszy kontrolnych (WT, C57BL/6J) oraz transgenicznych APP^{NL/NL} knock-in (KI), zweryfikowane jako zwierzęcy model AD. W następnym etapie zastosowanie hodowli BMEC stymulowanych kondycjonowanym medium z hodowli astrocytów oraz ko-kultur pozwoli nam zbadać rolę interakcji między komórkami także za pośrednictwem czynników rozpuszczalnych w utrzymaniu prawidłowej integralności BBB po prowokacji immunologicznej.

Ten szeroki wachlarz badań pozwoli na wybór najbardziej obiecujących związków, które podawane będą chronicznie zwierzętom APP^{NL/NL} w prodromalnej fazie AD. Oceniona zostanie ich przydatność w modulacji właściwości BBB w różnych obszarach mózgu oraz panelu mediatorów uwalnianych przez tworzące ją komórki, parametrów neurodegeneracji, a także obwodowej odpowiedzi immunologicznej (surowica i śledziona) po ogólnoustrojowej prowokacji immunologicznej. Zbadamy także ich wpływ na parametry behawioralne i kognitywne.

Nasz projekt skupia się na znalezieniu nowych punktów uchwytu potencjalnych leków dla terapii neurodegeneracyjnych chorób mózgu i dlatego ma potencjalną wartość translacyjną. Co więcej, proponowana innowacyjna i wysoce obiecująca strategia wykorzystana może być w celu spowolnienia procesów neurodegeneracyjnych. Podejście to opiera się na oryginalnej hipotezie i wstępnych wynikach naszej międzynarodowej współpracy. Zastosowanie najnowocześniejszych metod, wysoce zaawansowanych modeli *in vitro* i *in vivo* oraz bogate doświadczenie naszych badaczy dają pewność, że uzyskane wyniki znacząco poszerzą wiedzę na temat molekularnych mechanizmów funkcjonowania BBB w warunkach patologicznych. Tym samym, przewidujemy, że wyniki naszego podejścia nie tylko przyczynią się do poszerzenia podstawowej wiedzy na temat skuteczności i mechanizmu działania unikalnych związków na właściwości BBB, ale także otworzą nowe perspektywy w leczeniu AD i innych chorób neurodegeneracyjnych.