

POWODY PODJĘCIA TEMATYKI BADAWCZEJ

Wg ustaleń WHO, każdego roku 15 milionów ludzi na całym świecie doświadcza udaru mózgu. Z kolei niedobór tlenu w trakcie porodu jest najczęstszą przyczyną śmierci płodów i noworodków. Co roku 1 milion dzieci umiera z powodu niedotlenienia, a ok. 25% z tych które przeżyły, wykazuje trwałe deficyty neurologiczne. Pomimo licznych badań eksperymentalnych i klinicznych, tromboliza i hipotermia skutecznie leczą tylko niewielką liczbę osób cierpiących z powodu udaru czy asfiksji okołoporodowej. Nie ma strategii o szerokim oknie terapeutycznym, która skutecznie leczy udar mózgu i asfiksję okołoporodową u większości pacjentów. Leki o szerokim oknie terapeutycznym, których spektrum działania obejmuje złożone procesy towarzyszące niedotlenieniu/niedokrwieniu mózgu i reperfuzji są pilnie potrzebne. Obecnie uważa się, że szlaki sygnałowe receptorów estrogenowych (ER) odgrywają kluczową rolę w neuroprotekcji, a ich upośledzenie może predysponować do udaru mózgu i/lub perinatalnej asfiksji. Najnowsze badania sugerują, że błonowe niejądrowe ER mogą mieć istotny udział w neuroprotekcji bez wywoływania hormonalnych skutków ubocznych charakterystycznych dla klasycznych, jądrowych ER. Aby skutecznie i bezpiecznie aktywować błonowe ER, proponujemy zastosowanie nowo zsyntetyzowanego związku chemicznego tj. Pathway Preferential Estrogen-1 (PaPE-1), który aktywuje błonową frakcję ER, tj. mER α i mER β . Zakładamy, że PaPE-1 będzie selektywnie aktywował szlaki sygnałowe niejądrowych ER, bez wywoływania niekorzystnych efektów hormonalnych za pośrednictwem jądrowych ER. Unikalne właściwości PaPE-1 polegające na wysokiej selektywności i bezpiecznym profilu farmakologicznym stwarzają perspektywę skutecznego leczenia udaru mózgu i asfiksji okołoporodowej. W celu uwzględnienia aspektu klinicznego i poszerzenia okna terapeutycznego, neuroprotektoryjne właściwości PaPE-1 będą testowane pourazowo tj. w paradygmacie post-treatment'u.

CEL PROJEKTU

Proponowane badania stanowią nowe podejście terapeutyczne wobec udaru mózgu i asfiksji okołoporodowej, które opiera się na selektywnej aktywacji błonowych ER za pomocą PaPE-1. Hipoteza badawcza zakłada, że: **I.** Pourazowe podanie PaPE-1 wywołuje efekt neuroprotektoryjny w mysich i ludzkich modelach udaru mózgu i asfiksji okołoporodowej. **II.** Mechanizm neuroprotekcji polega na stymulacji szlaków sygnałowych błonowych ER, czemu towarzyszy hamowanie neurotoksyczności i zależnych od mikrogleju procesów zapalnych mózgu, przywrócenie integralności śródbłonna, a także normalizacja statusu epigenetycznego komórek nerwowych oraz przywrócenie upośledzonych w wyniku niedotlenienia/niedokrwienia funkcji lokomotorycznych i poznawczych.

OPIS BADAŃ

Efekty działania PaPE-1 będą badane w kontekście neurotoksyczności (w odniesieniu do nekrozy, apoptozy i ferroptozy), zależnych od mikrogleju procesów zapalnych mózgu, integralności komórek śródbłonna, szlaków sygnałowych zależnych od PaPE-1, profilowania mikroRNA i modyfikacji epigenetycznych, zwłaszcza metylacji DNA, a także deficytów lokomotorycznych i poznawczych. Aspekt translacyjny i rozwojowy zostanie uwzględniony dzięki zastosowaniu mysich i ludzkich modeli udaru mózgu i asfiksji okołoporodowej *in vitro* i/lub *in vivo*. Aspekt kliniczny uwzględnimy poprzez zastosowanie PaPE-1 pourazowo, tj. nie wcześniej niż 6 godzin po zainicjowaniu uszkodzenia niedotlenieniowo-niedokrwiennego.

NAJWAŻNIEJSZE SPODZIEWANE EFEKTY

Unikalne połączenie modeli *in vitro* i *in vivo*, w tym pierwotnych neuronów mysich, ludzkich neuronów pobudzających pochodzących z iPSC, ludzkich komórek mikrogleju i komórek śródbłonna, a także modeli zwierzęcych asfiksji okołoporodowej i udaru mózgu zapewni odpowiednią platformę do identyfikacji potencjału neuroprotektoryjnego i mechanizmów działania PaPE-1 w paradygmacie pourazowym. Aby uwzględnić aspekt 'medycyny celowanej', tj. stratyfikacji pacjentów przewidzianych do leczenia, względnie profilaktyki udaru mózgu i asfiksji okołoporodowej, ocenimy podatność mikrogleju i komórek śródbłonna na proponowaną terapię, a także ustalimy w jakim stopniu płeć i wiek wpływają na skuteczność terapii. Szczególna wartość projektu polega na zaproponowaniu terapii, która w sposób selektywny aktywuje szlaki sygnałowe niezbędne dla neuroprotekcji, posiada szerokie okno terapeutyczne, a także nie wywołuje poważnych efektów niepożądanych.