

Celem projektu jest zbadanie, czy wybrane betaksantyny katecholowe (catBx) mogą być czynnikiem przeciwdziałającym chorobie Parkinsona (PD). Naturalne barwniki betaksantynowe, obecne w niektórych roślinach należących do większości rodzin *Caryophyllales* (w klasyfikacji biologicznej: rząd roślin kwiatowych obejmujący kaktusy, goździki, szarłaty i buraki), są szeroko stosowane w przemyśle jako dodatki spożywcze. Betaksantyny występują głównie w owocach, kwiatach i korzeniach roślin. Głównym źródłem występującym obecnie w naturze jest bardzo dobrze znany burak ćwikłowy (*Beta vulgaris* L.), który oprócz betaksantyn zawiera w korzeniach najprostszą glikozylowaną betacyjaninę (betaninę) w dużych ilościach (do 0,5-1%). Jest to niezwykle istotny fakt, ponieważ betanina może być dogodnym substratem do jej chemicznej transformacji do wielu betaksantyn ze względu na łatwy dostęp do tego barwnika. Powinno to ułatwić wykorzystywanie betaksantyn i ich pochodnych jako preparatów prozdrowotnych.

Niestety, pomimo potencjału naukowego betaksantyn, systematyczne badania nad ich aktywnością są wciąż fragmentaryczne. Wynika to z ich stosunkowo wysokiej reaktywności i skłonności do rozkładu, które przez wiele dekad zniechęcały naukowców do badań nad tymi niezwykle interesującymi związkami. Ponadto, badania nad betaksantynami wymagały dość żmudnych procesów izolacji czystych barwników w celu przeprowadzenia jednoznacznych eksperymentów wskazujących, który związek spośród bogatych mieszanin wielu indywiduów aktywnych jest rzeczywiście aktywny biologicznie. Jednak ich reaktywność jest bardzo ważną właściwością w układach biologicznych, ponieważ umożliwia im reagowanie z wieloma niepożądanymi związkami.

Dotychczas betaksantynom przypisywano działanie neutralizujące wolne rodniki i powiązane z nimi reaktywne formy tlenu i azotu, które powstają w nadmiarze w wielu stanach zapalnych. Reaktywne formy tlenu i azotu odpowiedzialne za przewlekły stan zapalny wywołany czynnikami biologicznymi, chemicznymi i fizycznymi są powiązane ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na nowotwory u ludzi, a także na niektóre inne choroby, takie jak miażdżyca.

W projekcie planuje się syntezę wysokoaktywnej grupy katecholowych betaksantyn na bazie naturalnej betaniny pochodzącej z ekstraktów z korzenia buraka ćwikłowego, a następnie wyizolowanie i poddanie ich badaniom pod kątem profilu toksyczności, a także przeprowadzenie eksperymentów *in vitro* i *in vivo* w wybranych modelach choroby Parkinsona w celu oceny zdolności hamowania mechanizmów przyczyniających się do patologii PD. Proponowane badania będą pierwszymi, które rygorystycznie przetestują oczyszczone barwniki catBx w zaawansowanych modelach PD *in vitro*, w tym na ludzkich neuronach, oraz w ustalonych modelach PD *in vivo*, poprzedzonych kompleksowymi badaniami ich rozprowadzania w tkankach. Współpraca naszej doświadczonej „betalainowej” grupy chemicznej Politechniki Krakowskiej (PK) z partnerem projektu – Zakładem Biochemii Mózgu Instytutu Farmakologii im. Jana Maja PAN (IF PAN), wiodącej polskiej instytucji badań neurofarmakologicznych, znacznie zwiększy szansę na osiągnięcie celu projektu, opartego na wybranych zaawansowanych i zwalidowanych modelach PD w IF PAN.

Poprzedzone badaniami *in vitro*, przeprowadzone zostaną eksperymenty na wybranych genetycznych mysich modelach neurodegeneracji dopaminergicznej, jako głównych modelach *in vivo*, w których postępująca dysfunkcja i utrata neuronów dopaminergicznych są indukowane w sposób czasowo kontrolowany. Modele te rejestrują stopniową degenerację polegającą na zaniku neuronów w drogach łączących korę mózgową z istotą czarną i prążkowiem (częścią kresomózgowia) trwającą kilka miesięcy, co pozwala na ocenę zarówno neuroprotekcynowego, jak i potencjalnego działania przeciw-Parkinsonowego w warunkach długotrwałego dawkowania badanego związku.

Co ważne, modele te zostały zweryfikowane pod kątem wrażliwości zarówno na interwencje neuroprotekcynowe, jak i leczenie L-DOPA. Barwniki catBx będą podawane doustnie w dawkach dostosowanych do wyników ich rozprowadzania w tkankach, począwszy od momentu wystąpienia dysfunkcji dopaminergicznej. Mierzone będą efekty działania catBx obejmujące zachowanie motoryczne zwierząt, a także ocenę *ex vivo* markerów dopaminergicznych i neurozapalnych oraz poziomów neuroprzekaźników prążkowiego. Pozostałe modele *in vivo* zostaną wybrane na podstawie dominującego mechanizmu działania, wynikającego z wcześniej wykonanych eksperymentów *in vitro*. Wszystkie te zaawansowane modele są opracowane i rutynowo stosowane w MIP PAN.