

Epigenetyczny mechanizm deregulacji szlaku sygnałowego mTOR i procesu autofagii w nowych mysich modelach choroby Alzheimerera

Mgr Łukasz Witucki

Streszczenie

Hiperhomocysteinemia to patologiczny stan organizmu w którym dochodzi do akumulacji homocysteiny we krwi. Hiperhomocysteinemia wynika z niedoboru kwasu foliowego i witamin B₆, B₁₂, lub mutacji w genach kodujących enzymy metabolizujące homocysteinę. Homocysteina jest metabolizowana do cyklicznego tioestru - tiolaktonu homocysteiny szczególnie w organizmach z defektami genetycznymi występującymi w enzymach metabolizmu homocysteiny lub niedoborem witamin z grupy B. Tiolakton homocysteiny jest wysoce reaktywny i poprzez modyfikacje ε-aminowej grupy lizyny w reakcji zwanej *N*-homocysteinylacją wpływa na strukturę i zaburzenie funkcji modyfikowanego białka.

Wykazano, że hiperhomocysteinemia jest ryzykiem wielu chorób w tym chorób neurodegeneracyjnych. Choroba Alzheimerera jest główną przyczyną otępienia umysłowego u osób starszych. Główne przyczyny rozwoju tej choroby to akumulacja amyloidu beta oraz fosforylowanego białka tau. Jednocześnie u chorych wykazano aktywację szlaku sygnałowego mTOR, który hamuje proces autofagii. W procesie autofagii usuwane są uszkodzone organelle komórkowe oraz białka w tym nagromadzony amyloid beta i fosforylowany tau. Molekularny mechanizm aktywacji mTOR oraz zahamowania autofagii nie został w pełni poznany.

Badania wskazują, że w mózgach osób cierpiących na chorobę Alzheimerera poziom homocysteiny jest podwyższony oraz obniżona jest aktywność enzymów hydrolizujących tiolakton homocysteiny - paraoksonazy 1 oraz hydrolazy bleomycyny. Dodatkowo wykazano, że hiperhomocysteinemia prowadzi do aktywacji mTOR oraz zahamowania autofagii. Pomimo licznych badań mechanizm działania hiperhomocysteinemii na rozwój choroby Alzheimerera nie został w pełni poznany.

Celem niniejszej rozprawy doktorskiej była analiza wpływu defektów genetycznych w metabolizmie tiolaktonu homocysteiny na chorobę Alzheimerera poprzez epigenetyczny mechanizm regulacji ekspresji *mTOR* oraz procesu autofagii w nowych mysich modelach choroby Alzheimerera.