

Paweł Pawelczak

Właściwości przeciwstarzeniowe 4-N-furfurylocytozyny w modelach komórkowym, drożdżowym i mysim

Starzenie się jest powszechnym procesem znacząco wpływającym na jakość życia organizmów, prowadząc do stopniowej utraty sprawności i zwiększenia ryzyka rozwoju chorób związanych z wiekiem. Stale rosnąca populacja osób w podeszłym wieku, stanowi więc jedno z większych wyzwań współczesnego społeczeństwa, co podkreśliła Organizacja Narodów Zjednoczonych ogłaszając lata 2020-2030 Dekadą Zdrowego Starzenia.

Celem niniejszej rozprawy doktorskiej było scharakteryzowanie właściwości przeciwstarzeniowych 4-N-furfurylocytozyny (FC), nowego związku będącego pochodną cytozyny z podstawionym furfurałem w pozycji N4. W tym celu zastosowano trzy uznane modele w badaniach nad starzeniem – prawidłowe ludzkie fibroblasty, jednokomórkowy organizm prosty, jakim są drożdże *Saccharomyces cerevisiae* oraz organizm złożony, czyli myszy *Mus musculus*.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, że FC nie jest związkiem toksycznym i nie eliminuje komórek starzejących się, jednak mityguje cechy starzenia komórkowego, poprzez obniżenie poziomu uszkodzeń DNA i poziomu wewnątrzkomórkowych reaktywnych form tlenu, poprawę jakości mitochondriów i aktywację proteasomu. Pozwoliło to sklasyfikować FC jako związek o działaniu senomorficznym. Właściwości przeciwstarzeniowe potwierdzono w modelu drożdżowym, w przypadku którego zaobserwowano wydłużenie chronologicznej długości życia drożdży hodowanych w obecności FC, co związane było z zahamowaniem aktywności szlaku sygnałowego TORC1-Sch9 i modulacją metabolizmu komórkowego. Myszy suplementowane FC wykazywały wyższą sprawność lokomotoryczną oraz niższy poziom markerów stresu oksydacyjnego w tkankach, a ponadto odznaczały się niższym poziomem tkanki tłuszczowej, a wyższym masy mięśniowej, niż myszy kontrolne. Na tej podstawie stwierdzono, że FC poprawia ogólny stan zdrowia starych myszy, w szczególności wpływając na zahamowanie postępu sarkopenii.

Podsumowując, przedstawione badania stanowią pierwszy, szeroki opis aktywności biologicznej 4-N-furfurylocytozyny, ze szczególnym uwzględnieniem jej przeciwstarzeniowych właściwości, ukazujący potencjał aplikacyjny tego związku.