

**„Wpływ fumaranu dimetylu na pamięć przestrzenną oraz neurogenezę w
szczurzym modelu choroby Alzheimera”
mgr Ewelina Kurowska-Rucińska**

Sporadyczna postać choroby Alzheimera (sAD) o późnym początku (objawy występują po 65 roku życia) dotyczy ok. 95% pacjentów z AD, nie jest dziedziczna i wiąże się głównie z czynnikami środowiskowymi. Do jednych z najwcześniejszych objawów AD należą zaburzenia orientacji i pamięci przestrzennej oraz deficyty związane z węchem, a zakłócenia procesu postnatalnej neurogenety w hipokampie i opuszce węchowej (OB) mogą stanowić główny mechanizm warunkujący powstanie tych nieprawidłowości. W badaniach nad mechanizmami patofizjologicznymi sAD oraz testowaniem nowych metod terapeutycznych powszechnie stosowany jest zwierzęcy model iniekcji streptozotocyny do komór bocznych mózgu (STZ-ICV), który odzwierciedla zmiany behawioralne i neurochemiczne występujące u pacjentów z AD. Obecnie istnieje tylko 6 zatwierdzonych leków w terapii AD, jednak żaden z nich nie jest w stanie skutecznie modyfikować przebiegu choroby lub zatrzymać jej rozwój. **Nadrzędnym celem mojej pracy była ocena skuteczności fumaranu dimetylu (DMF) w łagodzeniu zaburzeń pamięci przestrzennej i neurogenety w szczurzym modelu sAD wywołanym STZ-ICV.** DMF posiada właściwości antyoksydacyjne, przeciwzapalne i neuroprotektoryjne, a jego skuteczność potwierdzono w leczeniu innej choroby neurodegeneracyjnej – stwardnienia rozsianego. Zmiany związane ze starzeniem się stanowią jeden z głównych czynników ryzyka rozwoju AD, dlatego też **kolejnym celem niniejszej pracy była weryfikacja hipotezy o istotnym wpływie wieku zwierząt na działanie zarówno STZ, jak i DMF.**

Badania zostały przeprowadzone na młodych (n=28) i starych (n=28) samcach szczurów stada niekrewniaczego Wistar, podzielonych na 4 grupy doświadczalne: STZ (n=7) - poddanych STZ-ICV (3 mg/kg m.c.), STZ+DMF (n=7) – poddanych STZ-ICV i 26-dniowej terapii DMF (0,4% w paszy), Sham+DMF (n=7) – poddanych ICV buforu cytrynianowego i terapii DMF oraz Sham (n=7) – poddanych ICV buforu cytrynianowego. Procesy poznawcze o charakterze przestrzennym, w tym nabywanie i funkcjonowanie długotrwałej pamięci referencyjnej oraz wydajność krótkotrwałej pamięci roboczej zwierząt oceniano w teście labiryntu wodnego. Poziom wskaźników postnatalnej neurogenety w zakręcie zębatym hipokampa (DG) i OB obejmujących proliferację nowych komórek nerwowych (BrdU⁺), przeżywalność niedojrzałych neuronów (DCX⁺) oraz różnicowanie i przeżywalność nowopowstałych w trakcie doświadczenia niedojrzałych neuronów (BrdU+DCX⁺), oceniano z zastosowaniem metod immunohistochemicznych i mikroskopii fluorescencyjnej na skrawkach mózgow zwierząt uprzednio poddanych procedurom behawioralnym.

Wykazałam, że STZ-ICV spowodowała silne upośledzenie nabywania i funkcjonowania przestrzennej pamięci referencyjnej oraz roboczej. Neuronalne podłoże tych nieprawidłowości poznawczych mogą stanowić zaburzenia procesu postnatalnej neurogenety. Odnotowałam, że w DG i OB szczurów poddanych STZ-ICV dochodzi do deficytów proliferacji nowych komórek nerwowych oraz ograniczenia różnicowania i przeżywalności

niedojrzałych neuronów. Uzyskane wyniki wskazują, że terapia DMF znacząco złagodziła efekty indukowane ośrodkowym działaniem STZ w kontekście procesów poznawczych związanych z relacjami przestrzennymi. Terapia DMF przyczyniła się również do osłabienia zaburzeń postnatalnej neurogenezy wywołanych STZ-ICV w DG i OB. W niniejszej pracy wykazałam istotny wpływ wieku na działanie STZ – stare szczury poddane STZ-ICV charakteryzował większy poziom zaburzeń procesów związanych z orientacją i pamięcią przestrzenną oraz silniejsze zakłócenia postnatalnej neurogenezy. Terapia DMF okazała się skuteczna w ograniczeniu deficytów indukowanych STZ w obu grupach wiekowych szczurów, jednak otrzymane przeze mnie wyniki sugerują, że wiek może modyfikować potencjał terapeutyczny DMF – młode gryzonie charakteryzowały się istotnie wyższym poziomem badanych parametrów w DG i OB w porównaniu ze starymi szczurami poddanymi STZ-ICV i terapii DMF.

Wyniki niniejszej pracy świadczą o istotnej roli zaburzeń postnatalnej neurogenezy w modelu sAD indukowanym STZ-ICV, szczególnie w kontekście deficytów funkcji poznawczych – uczenia się i pamięci przestrzennej, które mogą stanowić wczesny marker diagnostyczny rozwoju AD u ludzi. Uzyskane przeze mnie wyniki mogą również przyczynić się do lepszego zrozumienia modyfikującego wpływu wieku na efekty indukowane STZ-ICV w zwierzęcym modelu sAD, a także na potencjał terapeutyczny DMF. Potwierdzona w niniejszej pracy skuteczność DMF w łagodzeniu zaburzeń poznawczych i zakłóceń postnatalnej neurogenezy może stanowić przesłankę do podjęcia prób klinicznych weryfikujących możliwości terapeutyczne DMF w ograniczaniu rozwoju AD i/lub opóźnianiu wystąpienia objawów tej choroby u pacjentów.