

dr n. med. Wioletta Rozpędek-Kamińska

Rozprawa doktorska: „**Inhibitory zależnej od stresu ER kinazy PERK jako potencjalne nowe podejście do terapii choroby Alzheimera**”



Rozprawa doktorska **dr n. med. Wioletty Rozpędek-Kamińskiej** pt. „Inhibitory zależnej od stresu ER kinazy PERK jako potencjalne nowe podejście do terapii choroby Alzheimera” została poświęcona kompleksowej analizie niskocząsteczkowych związków, które w przyszłości mogą stanowić innowacyjną terapię stosowaną w leczeniu choroby Alzheimera. Promotorem niniejszej rozprawy doktorskiej był **prof. dr hab. n. med. Ireneusz Majsterek**, Kierownik Katedry Chemii i Biochemii Medycznej oraz Zakładu Chemii i Biochemii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

Badania w ramach pracy doktorskiej powstawały w ramach współpracy międzynarodowej z **dr hab. n. med. Dariuszem Pytlem** z Wydziału Biochemii i Biologii Molekularnej Uniwersytetu Medycznego w Południowej Karolinie w Stanach Zjednoczonych. Praca doktorska była realizowana w **Zakładzie Chemii i Biochemii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi**, w którym prowadzone są prace badawcze, rozwojowe, w tym badania eksperymentalne zarówno w modelach *in vitro*, jak i *in vivo* ukierunkowane na ich praktyczne wykorzystanie w innowacyjnych gałęziach gospodarki. Prowadzone prace badawcze mają charakter wysoce aplikacyjny, co umożliwia ich komercjalizację i transfer do sektora przedsiębiorstw.

Choroba Alzheimera to choroba zwyrodnieniowa mózgu, która w wyniku odkładania się w tkance mózgowej błędnie sfałdowanych białek prowadzi do jego nieodwracalnego uszkodzenia. Stanowi ona najczęstszą przyczynę zespołu otępiennego oraz odpowiada za około 50% jego przypadków. Najważniejszy czynnik ryzyka wystąpienia choroby Alzheimera stanowi zaawansowany wiek. W związku z powyższym rozprawa doktorska pt. „Inhibitory zależnej od stresu ER kinazy PERK jako potencjalne nowe podejście do terapii choroby Alzheimera” bezpośrednio dotyczy problemu, z którym zmagają się cała światowa populacja, a przede wszystkim populacje starzejące się, do których należy województwo łódzkie. Pomimo licznych badań naukowych prowadzonych na całym świecie dotychczas nie udało się opracować skutecznej **terapii przeciwko chorobie Alzheimera**, a obecnie stosowane leczenie ma jedynie charakter objawowy polegający wyłącznie na łagodzeniu skutków choroby, natomiast nie likwiduje przyczyn procesu chorobowego. Dokładne poznanie mechanizmów warunkujących inicjację procesu chorobowego oraz progresję choroby Alzheimera stanowi ogromne wyzwanie dla współczesnej nauki i medycyny. Pomimo zaawansowanych badań wiele z nich nie zostało dotychczas dokładnie scharakteryzowanych.

Zatem kompleksowa charakterystyka zmian na podłożu molekularnym towarzyszących chorobie Alzheimera, która stanowiła jeden z celi naukowych rozprawy doktorskiej, może odegrać kluczową rolę w opracowaniu **innowacyjnej strategii terapeutycznej**, która będzie opierała się na inhibicji procesów neurodegeneracyjnych już na poziomie molekularnym.

Najnowsze dane literaturowe, jak również wyniki uzyskane w ramach rozprawy doktorskiej dr n. med. Wioletty Rozpędek-Kamińskiej pt. „Inhibitory zależnej od stresu ER kinazy PERK jako potencjalne nowe podejście do terapii choroby Alzheimera” dowodzą, iż przyczynę inicjacji procesu chorobowego w chorobie Alzheimera może stanowić nadmierna aktywacja szlaku sygnałowego adaptacyjnej odpowiedzi na stres zależnego od **kinazy PERK** w wyniku aktywacji **stresu retikulum endoplazmatycznego** wywołanego gromadzeniem się błędnie sfałdowanych białek w postaci **amyloidu β** . Przedłużające się warunki stresowe prowadzą do nasilonej ekspresji białek pro-apoptotycznych, co staje się bezpośrednią przyczyną śmierci komórek tkanki nerwowej mózgu towarzyszącej chorobie Alzheimera.

Badania w ramach rozprawy doktorskiej pt. „Inhibitory zależnej od stresu ER kinazy PERK jako potencjalne nowe podejście do terapii choroby Alzheimera” rozpoczęto od wyselekcjonowania na podstawie dokowania komputerowego, z bazy związków zawartych w bibliotece *The Laboratory for Drug Discovery in Neurodegeneration*, 80 000 potencjalnych **inhibitorów kinazy PERK**. Następnie za pomocą zaawansowanych metod badawczych (test time-resolved fluorescence energy transfer; radiometryczny test kinazowy), wyłoniono trzy inhibitory kinazy PERK o największych właściwościach inhibicyjnych, które zostały włączone do dalszych badań eksperymentalnych. Następnie w toku badań w komórkowym modelu *in vitro* wyłoniono niskocząsteczkowy inhibitor o największej specyficzności w stosunku do kinazy PERK charakteryzujący się brakiem cytotoksyczności. Ponadto w wyniku traktowania komórek wyselekcjonowanym inhibitorem PERK nie stwierdzono indukcji ich śmierci na drodze apoptozy, jak również wpływu badanego inhibitora na progresję ich cyklu komórkowego.

Województwo łódzkie stanowi obecnie jeden z najstarszych demograficznie regionów. Według szacunków Głównego Urzędu Statystycznego sytuacja ta będzie stawała się coraz bardziej dynamiczna, a w 2030 roku w województwie łódzkim mieszkańcy w wieku powyżej 60 lat będą stanowili aż 30,9% całkowitej liczby mieszkańców województwa. Wprowadzenie na rynek farmaceutyczny leku skierowanego przeciwko postępującym zmianom neurodegeneracyjnym w mózgu towarzyszącym chorobie Alzheimera pozwoli na zmniejszenie liczby osób wymagających leczenia, rehabilitacji i stałej opieki, co znacząco zredukuje koszty opieki medycznej ponoszone na leczenie osób cierpiących na chorobę Alzheimera. Wdrożenie **leczenia choroby Alzheimera** opartego na **inhibicji kinazy PERK** ma szansę stać się innowacją, punktem zwrotnym w medycynie na arenie międzynarodowej.