

Natalia Pieńkowska

Modyfikacja przedwczesnego starzenia się komórek *in vitro* i stresu oksydacyjnego w komórkowych modelach chorób neurodegeneracyjnych przez wybrane antyoksydanty

Streszczenie

W skład rozprawy doktorskiej wchodzi cztery prace oryginalne opublikowane w czasopiśmie: *Aging, International Journal of Molecular Sciences, Polimers* i *Acta Biochimica Polonica*. Dotyczą one badania wpływu substancji o potencjale antyoksydacyjnym na zmiany wywołane stresem oksydacyjnym zarówno w fibroblastach poddanych procesowi indukowanego przedwczesnego starzenia (publikacja nr 1) jak również w komórkowych modelach chorób neurodegeneracyjnych (publikacja nr 2 i 3). Ostatnia publikacja jest uzupełnieniem poprzednich i dotyczy oceny biokompatybilności stosowanych nanocząstek (publikacja nr 4).

Stres oksydacyjny indukowano przez stosowanie związków chemicznych działających prooksydacyjnie, takich jak nadtlenek wodoru (H_2O_2), 6-hydroksydopamina (6-OHDA), jak również poprzez agregację w komórkach neuroblastomy patologicznych form białek m.in. białka tau, odpowiedzialnego za występowanie wielu chorób o podłożu neurodegeneracyjnym.

Uzyskane wyniki świadczą, że wtórnie wytwarzane reaktywne formy tlenu nie są zaangażowane w przedwczesne starzenie komórek wywołane H_2O_2 . Zastosowane antyoksydanty wykazały nieznaczne działanie ochronne, spowodowane prawdopodobnie ich wpływem na mitochondria, które zależne było od typu badanego związku, jego stężenia, czasu inkubacji, ale również miejsca z którego pochodziły komórki (fibroblasty uszne, fibroblasty płucne).

Opublikowane wyniki wyjaśniają również mechanizm działania niskich stężeń 6-OHDA, powodujących wzrost poziomu zredukowanego glutationu (GSH) w komórkach. Jest to prawdopodobnie związane z odpowiedzią adaptacyjną komórek na stres oksydacyjny oraz zwiększoną aktywnością enzymów metabolizujących glutation (tj. *S*-transferaza glutationowa, ligaza γ -glutamylu-cysteinowa, reduktaza glutationowa, peroksydaza glutationowa) zależnych

od czynnika transkrypcyjnego Nrf2. Aktywacja genów w/w enzymów może zachodzić nie tylko pod wpływem 6-OHDA, ale także nitroksydów, takich jak 4-amino TEMPO (4-AT). Nitroksyd ten w znaczący sposób przyczynia się do obniżenia stresu oksydacyjnego w komórkach neuroblastomy. Efekt ten jest również obserwowany w przypadku stresu oksydacyjnego spowodowanego agregacją białka tau. Interesujące jest, że nitroksydy w odróżnieniu od innych antyoksydantów nie wykazują cytotoksyczności w stosunku do komórek ssaczych nawet w wysokich stężeniach. Problemem jest jednak ich niska masa cząsteczkowa, która przekłada się na krótki czas półtrwania i problemy z ich zastosowaniem terapeutycznym. Atrakcyjną alternatywą mogą być polimery amfifilowe z wbudowanymi nitroksydami, które wykazują silniejsze właściwości przeciwutleniające w porównaniu z wolnymi nitroksydami. Dodatkowo są bezpieczne w terapii ze względu na brak efektów hemolitycznych oraz cytotoksycznych w stosunku do komórek prawidłowych.