

**„Terapia obniżenia wydajności syntezy substratu z zastosowaniem flawonoidów w mysim modelu mukopolisacharydozy typu I”
mgr Magdalena Węsierska**

Mukopolisacharydozy (MPS) to grupa rzadkich, wrodzonych wad metabolizmu, o uwarunkowaniach genetycznych, w której dochodzi do ograniczenia lub całkowitego braku aktywności jednej z lizosomalnych hydrolaz uczestniczącej w procesie degradacji glikozoaminoglikanów (GAG). Te zaburzenia katabolizmu makrocząsteczek powodują postępującą akumulację GAG w lizosomach, co zwykle prowadzi do niewydolności wielonarządowej i przedwczesnej śmierci. Szerokie spektrum objawów klinicznych prezentowane jest w przebiegu MPS I. Najostrzejsza postać kliniczna, znana jako zespół Hurler, charakteryzuje się m.in. upośledzeniem funkcji neurokognitywnych, powiększeniem wątroby i śledziony, a także zaburzeniami funkcjonowania układu krążenia i oddechowego. Obecnie dostępne procedury terapeutyczne obejmują przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych i enzymatyczną terapię zastępczą. Chociaż te metody leczenia mogą łagodzić objawy choroby, nie są skuteczne w terapii zaburzeń neurologicznych. Alternatywne metody opierają się na zastosowaniu niskocząsteczkowych związków, zdolnych do infiltracji bariery krew-mózg. Do grupy tych związków należy genisteina lub inne flawonoidy wykorzystywane w terapii obniżania wydajności procesu syntezy substratu (SRT). W niniejszej pracy scharakteryzowałam dwuskładnikowe mieszaniny genisteiny, kemferolu, biochaniny A pod względem cytotoksyczności, wpływu na aktywność metaboliczną fibroblastów mysich, właściwości antyproliferacyjnych, efektywności obniżania wydajności procesu syntezy GAG oraz rodzaju interakcji zachodzących między składnikami mieszanin. Kolejny etap badań przeprowadziłam z wykorzystaniem mysiego modelu MPS I. Oceniłam potencjał terapeutyczny wybranych mieszanin genisteiny z kemferolem w SRT, a także bezpieczeństwo stosowania i skuteczność działania biochaniny A jako czynnika aktywnego. Wykazałam, że zastosowanie dwuskładnikowej mieszaniny flawonoidów nie zawsze prowadzi do większego efektu biologicznego niż pojedynczy związek. Dowiodłam, iż synergia między genisteiną i kemferolem wzmacnia efekt terapeutyczny, jednocześnie umożliwiając zmniejszenie dawek poszczególnych czynników aktywnych oraz minimalizowanie skutków ubocznych. Zastosowanie mieszanin tych flawonoidów zwiększa szanse na osiągnięcie efektu terapeutycznego w tkankach niewrażliwych na terapię pojedynczymi związkami. Jednak wpływ mieszanin na procesy biologiczne zależy od proporcji czynników aktywnych i może powodować również efekty niepożądane. Uzyskane przeze mnie wyniki stanowią podstawę do dalszych badań, które pozwolą dostosować skład i formułę mieszanin flawonoidów w celu opracowania skutecznego preparatu do terapii obniżania wydajności procesu syntezy glikozoaminoglikanów.