

Nazwa projektu	Data umowy/ rozpoczęcia	Data zakończenia	Podsumowanie wyników/korzyści dla pacjentów	Publikacje	Follow-up
<b>”Użycie flawonoidów w leczeniu mukopolisacharydoz”</b>	09.01.2017	Planowana na 31.12.2022	Przeprowadzone badania wykazały zróżnicowaną efektywność różnych flawonoidów w obniżaniu poziomu GAG w komórkach MPS III. Wśród flawonoidów najefektywniejsza a zarazem powodująca najmniejsze efekty niepożądane okazała się genisteina. Dodatkowo, dokładnie przeanalizowane zostały dane literaturowe, co doprowadziło do ważnego wniosku, że flawonoidy mają duży potencjał terapeutyczny w chorobie Sanfilippo (jak również w wielu innych chorobach neurodegeneracyjnych), natomiast pozostającym do rozwiązania problem jest stosunkowo niewielka biodostępność tych związków. Zwiększenie tego parametru może w znaczący sposób poprawić efekty terapeutyczne u pacjentów, które mogłyby być wtedy porównywalne do tych, które obserwuje się w doświadczeniach na modelach komórkowych i zwierzęcych. Jest to tym istotniejsze, że flawonoidy mają właściwości nie tylko skutkujące obniżeniem wydajności syntezy GAG, ale także aktywności antyoksydacyjne, a z kolei stres oksydacyjny jest jednym z kluczowych procesów wzmagających patomechanizmy MPS III.	[1], [3], [4], [5], [7].	Dalsze prace nad zwiększeniem biodostępności flawonoidów oraz poznaniem szczegółów mechanizmów ich działania w celu zastosowania w terapii pacjentów z MPS III.
<b>”Zmiany w cytoszkielecie w komórkach MPS III oraz autofagia i zahamowanie syntezy glikozoaminoglikanów w leczeniu choroby Sanfilippo”</b>	21.07.2017	Trwa	Wyniki przeprowadzonych badań wskazały, że w komórkach MPS III występują istotne zmiany w budowie cytoszkieletu, w szczególności mikrotubul. Widoczne są także modulacje biochemiczne, polegające na istotnych zmianach w poziomie alfa- i beta-tubuliny, co prawdopodobnie skutkuje zaburzeniami strukturalno-funkcjonalnymi cytoszkieletu tubulinowego. Badania efektywności ekspresji genów kodujących białka związane funkcjonalnie z mikrotubulami wskazały na istotne różnice w komórkach MPS III w porównaniu z komórkami kontrolnymi. Badania nad mechanizmami autofagii wykazały zaburzenia tego procesu w komórkach MPS III, co również związane jest ze zmienioną ekspresją genów kodujących białka niezbędne w tym procesie. W związku z tym, pobudzenie autofagii przy użyciu substancji chemicznych może być potencjalnie skuteczną strategią terapeutyczną w przypadku MPS, w szczególności dla tych pacjentów, u których stwierdza się obecność resztkowej aktywności deficytowego enzymu lizosomalnego. Jeśli połączyć to jednocześnie ze zmniejszeniem efektywności syntezy GAG, można zaproponować nowe podejście terapeutyczne dla MPS III.	[1], [4].  W przygotowaniu oryginalne artykuły dotyczące: (a) zmian w cytoszkielecie; (b) zaburzeń autofagii w komórkach MPS III.	Wyniki badań sugerują, że w celu stworzenia skutecznej metody terapeutycznej dla MPS III, najprawdopodobniej konieczne jest połączenie dwu lub więcej podejść terapeutycznych. Samo obniżenie poziomu GAG może nie wystarczyć w poprawie wszystkich zaburzeń komórkowych, które zostały wcześniej wywołane przez pośrednie skutki nagromadzenia się tych substancji.
<b>”CoQ10 w chorobie Sanfilippo”</b>	21.06.2018	Trwa	W komórkach pochodzących od pacjentów z MPS III obserwuje się obniżony poziom CoQ10. Jednocześnie, oprócz spichrzenia GAG, w komórkach tych wykazać można istotnie zwiększone parametry stresu oksydacyjnego. Co ciekawe, suplementacja CoQ10 w hodowlach komórkowych skutkuje nie tylko obniżeniem parametrów stresu oksydacyjnego, ale także – dość niespodziewania – częściowym (ale istotnym) obniżeniem poziomu akumulacji GAG w komórkach. Jest to istotna informacja z punktu widzenia terapii MPS III, jako że suplementacja CoQ10 u pacjentów może być szczególnie wskazana ze względu na złożone, pozytywne działanie biochemiczne. Podawanie CoQ10 pacjentom nie tylko zlikwiduje jego niedobór w organizmie, ale przede wszystkim może powodować redukcję ilości reaktywnych form tlenu, a także zmniejszenie spichrzenia GAG.	[3], [4].  Artykuł oryginalny będzie przygotowany po uzyskaniu dodatkowych wyników badań.	Ze względu na zaobserwowane zmniejszonego poziomu GAG w komórkach MPS III po suplementacji CoQ10, przeprowadzane są badania nad określeniem aktywności deficytowych enzymów w komórkach, a także nad określeniem efektywności ekspresji genów kodujących te enzymy.

Nazwa projektu	Data umowy/ rozpoczęcia	Data zakończenia	Podsumowanie wyników/korzyści dla pacjentów	Publikacje	Follow-up
<b>“Wpływ eksperymentalnej terapii z użyciem kurkuminy, kapsaicyny i resweratrolu na zmiany behawioralne, poziom GAG oraz obwodowe i ośrodkowe procesy zapalne w mysim modelu mukopolisacharydozy IIIB”</b>	21.01.2019	Planowana na 31.12.2022	Przeprowadzone kompleksowe badania wskazały na efektywność różnych antyoksydacyjnych związków (poli)fenolowych oraz aktywatorów autofagii na obniżenie poziomu GAG w komórkach MPS III. W doświadczeniach in vitro najefektywniejsze okazały się genisteina, kurkumina, kapsaicyna oraz resweratrol. Ponieważ kurkumina i kapsaicyna wykazywały efekty toksyczne dla myszy w wyższych stężeniach, do dokładnych badań na zwierzętach wytypowano resweratrol. Rezultaty badań wykazały, że związek ten jest skuteczny w mysim modelu MPS IIIB w redukcji poziomu GAG w moczu, a co ważniejsze, w obniżeniu (a wręcz normalizacji) procesów zapalnych u zwierząt oraz normalizacji behawioru, w tym funkcji kognitywnych. Są to niezwykle obiecujące wyniki badań, wskazujące na potencjał terapeutyczny tego związku w przypadku MPS III, w szczególności MPS IIIB.	[2], [5], [6].	Dalsze badania nad mechanizmami działania resweratrolu w MPS III oraz nad efektywnością tej substancji w niewielacji objawów choroby.
<b>„Rola długich niekodujących cząsteczek RNA w regulacji ekspresji genów w mukopolisacharydzie typu IIIB”</b>	15.02.2022	Trwa	Niekodujące cząsteczki RNA mogą mieć kluczowe znaczenie w regulacji ekspresji różnych genów. Do tej pory nie zwracano większej uwagi na rolę tych cząsteczek w patogenezie MPS. Wyniki naszych dotychczasowych badań wskazały, że w komórkach MPS III dochodzi do zmian w poziomach kilkunastu rodzajów tzw. długich niekodujących cząsteczek RNA (lncRNA). Ponieważ cząsteczki te są zaangażowane w niwelowanie negatywnej kontroli ekspresji genów przez specyficzne cząsteczki mikro-RNA (miRNA), poprzez bezpośrednie oddziaływanie z nimi, prowadzi to do dużych zmian w ekspresji różnych innych genów. To z kolei wpływa na zaburzenia procesów komórkowych, co wzmacnia dysfunkcję komórek MPS. Wykryte zjawisko wskazuje na dodatkowy, wcześniej nieznan, patomechanizm MPS III oraz wskazuje na nowe możliwości poszukiwania podejść terapeutycznych.	Artykuł w przygotowaniu	Uzyskane wyniki stają się punktem wyjścia do dalszych dokładnych badań nad znaczeniem lncRNA w molekularnych mechanizmach MPS III, a zarazem wskazują na nowe potencjalne cele terapeutyczne w chorobie Sanfilippo. Ewentualna skuteczna modulacja poziomów specyficznych lncRNA mogłaby skutkować stymulacją ekspresji genów kodujących deficytowe enzymu oraz hamowaniem ekspresji genów kodujących enzymy niezbędne w syntezie GAG. Byłoby to drogą w kierunku normalizacji poziomu GAG w komórkach MPS III.

## Publikacje

- Lidia Gaffke, Karolina Pierzynowska, Ewa Piotrowska, Grzegorz Węgrzyn (2018) How close are we to therapies for Sanfilippo disease? *Metabolic Brain Disease*, 33, 1-10.
- Estera Rintz, Karolina Pierzynowska, Magdalena Podlacha, Grzegorz Węgrzyn (2020) Has resveratrol a potential for mucopolysaccharidosis treatment? *European Journal of Pharmacology*, 888, 173534.
- Karolina Pierzynowska, Lidia Gaffke, Zuzanna Cyske, Grzegorz Węgrzyn, Brigitta Buttari, Elisabetta Profumo, Luciano Saso (2021) Oxidative stress in mucopolysaccharidoses: pharmacological implications. *Molecules*, 26, 5616.
- Zuzanna Cyske, Paulina Anikiej-Wiczenbach, Karolina Wiśniewska, Lidia Gaffke, Karolina Pierzynowska, Arkadiusz Mański, Grzegorz Węgrzyn (2022) Sanfilippo syndrome: optimizing care with a multidisciplinary approach. *Journal of Multidisciplinary Healthcare*, 15, 2097–2110.
- Estera Rintz, Magdalena Podlacha, Zuzanna Cyske, Karolina Pierzynowska, Grzegorz Węgrzyn, Lidia Gaffke (2022) Activities of (poly)phenolic antioxidants and other natural autophagy modulators in the treatment of Sanfilippo disease: remarkable efficacy of resveratrol in cellular and animal models. *Neurotherapeutics*, artykuł przyjęty do druku.
- Estera Rintz, Magdalena Podlacha, Patryk Lorenc, Grzegorz Węgrzyn. Treatment with resveratrol reduces inflammation and normalizes hyperactivity and anxiety behavior in the mouse model of Sanfilippo disease type B. *Biomedicines*, artykuł w ponownej recenzji po wprowadzeniu poprawek sugerowanych przez recenzentów.
- Lidia Gaffke, Karolina Pierzynowska, Zuzanna Cyske, Estera Rintz, Magdalena Podlacha, Grzegorz Mincewicz, Grzegorz Węgrzyn. Hopes and disappointments related to the use of flavonoids in therapeutical approaches. Artykuł wysłany do wydawnictwa (Elsevier) jako rozdział w książce pt. „*Modulation of Oxidative Stress: Biochemical, Physiological and Pharmacological Aspects*”.