



**UNIwersYTET MEDYCZNY**  
**IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU**

mgr **Marta Jakubik**

Zakład Psychiatrii Konsultacyjnej i Badań Neurobiologicznych  
Katedra Psychiatrii  
Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

**Wpływ białka immunomodulującego Y na postęp zmian otępiennych w  
modelach zwierzęcych choroby Alzheimerera**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych zakresie medycyny  
dyscyplina biologia medyczna

Promotor: **prof. Joanna Rymaszewska**

Recenzenci: **prof. Maria Janusz**  
Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej Polskiej Akademii Nauk we  
Wrocławiu

**prof. Hanna Trębacz**  
Uniwersytet Medyczny w Lublinie, II Wydział Lekarski z Oddziałem  
Anglojęzycznym; Katedra i Zakład Biofizyki

Wrocław, 04.04.2014

---

## CV

Data i miejsce urodzenia 29.06.1984, Wałbrzych

### *Wykształcenie i przebieg pracy zawodowej*

- 23.03.2013-08.02.2014 **Studia podyplomowe „Metodologia badań klinicznych”**  
Centrum Kształcenia Podyplomowego  
Warszawski Uniwersytet Medyczny
- 13.09.2009 **Uzyskanie tytułu magistra Biotechnologii**  
Specjalizacja Biotechnologia Peptydów i Białek  
Wydział Biotechnologii, Uniwersytet Wrocławski
- 01.03.2010-01.05.2013 Praca przy projekcie „**Innowacyjne technologie produkcji biopreparatów na bazie nowej generacji jaj**”- OVOCURA

### *Staż zagraniczny*

- 29.05.2013-30.08.2013 Staż w ramach programu „ERASMUS” w Fondazione IRCCS di Rilievo Nazionale **Istituto Nazionale Neurologico "Carlo Besta"** w Mediolanie
- 22.05.2010-21.06.2010 Staż w **Consiglio Nazionale delle Ricerche** w Rzymie

### *Staż krajowy*

- 21.03.2010-26.03.2010 Staż w **Katedrze i Zakładzie Farmakologii z Farmakokinetyką** Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

### *Praktyki*

- 01.07.2008-31.07.2008 Praktyki w **Instytucie Immunologii i Terapii Doświadczalnej Polskiej Akademii Nauk** we Wrocławiu w laboratorium **Bakteriofagowym**

## **DOROBEK NAUKOWY**

Autorka/współautorka 4 opublikowanych prac i 18 doniesień zjazdowych.

### ***Opublikowane prace***

Marta Jakubik, Bartłomiej Stańczykiewicz, Joanna Rymaszewska.: DHA and NPD1 impact on biochemistry of AD. Nutraceuticals, biomedical remedies and physiotherapeutic methods for prevention of civilization-related diseases, Acta Biomedical Engineering; 2011; Vol.4, s.165-169

Bartłomiej Stańczykiewicz, Marta Jakubik, Joanna Rymaszewska.: The role of cystatin C with reference to Alzheimer's disease. Nutraceuticals, biomedical remedies and physiotherapeutic methods for prevention of civilization-related diseases ; Acta Biomedical Engineering;, 2011; Vol.4, s.211-216

Bartłomiej Stańczykiewicz, Dorian Nowacki, Marta Jakubik, Joanna Rymaszewska.: Wpływ kwasów omega-3 (DHA) na zaburzenia otępienne, w tym chorobę Alzheimera w badaniach zwierzęcych Psychogeriatr.Pol. 2010 Vol.7 nr 3; s.71-82

Magdalena Więdłocha, Bartłomiej Stańczykiewicz, Marta Jakubik, Joanna Rymaszewska.: Wybrane mysie modele oparte na mutacji genów APP, MAPT oraz presenilin wykorzystywane w badaniach nad patogenezą choroby Alzheimera Post.Hig.Med.Dośw.(online) 2012 Vol.66; s.415-430

## **WSTĘP**

Obecnie choroba Alzheimera jest jedną z najczęściej występujących chorób wieku podeszłego. Szacuje się, że z powodu zmian w strukturze populacji w 2030 roku będzie dotkniętych nią ok. 65,7 miliona osób, a liczba ta może się podwoić do 2050 roku. Pomimo wagi problemu możliwości terapeutyczne są wciąż niewystarczające, dlatego prowadzone są badania obejmujące zróżnicowane grupy substancji. Z uwagi na silne powiązanie układu nerwowego i immunologicznego uważa się, że preparaty wykazujące zdolność hamowania nadmiernego wytwarzania wolnych rodników oraz substancje mające charakter endogennych regulatorów indukcji cytokin mogą mieć znaczenie terapeutyczne i sprzyjać hamowaniu procesów neurodegeneracji u osób z chorobą Alzheimera. Jest to pierwsze badanie na zwierzętach sprawdzające za pomocą testów behawioralnych wpływ Yolkiny, (będącej przedmiotem patentu nr P-396027) na zdolność uczenia się i pamięć.

## **CEL**

Celem pracy doktorskiej jest ocena skuteczności działania białka immunomodulującego Y (Yolkiny) pozyskanego z jaj kurzych na postęp zmian otępiennych towarzyszących rozwojowi choroby Alzheimera w modelach zwierzęcych z wykorzystaniem testów behawioralnych sprawdzających pamięć i zdolność uczenia się.

Celami szczegółowymi jest odpowiedź na poniższe pytania badawcze:

- Czy podanie Yolkiny wpływa na wybrane funkcje poznawcze?
- Czy podanie Yolkiny wpływa na aktywność ruchową?
- Czy droga podania wpływa na działanie prokognitywne Yolkiny?
- Czy działanie Yolkiny jest zależne od dawki ?

## **MATERIAŁY I METODY**

Yolkina jest preparatem odkrytym przez zespół Prof. A. Polanowskiego i pozyskanym z frakcji liwetynowej żółtka jaja kurzego w toku badań prowadzonych w projekcie „OVOCURA”. Yolkina charakteryzuje się właściwościami immunoregulatorowymi podobnymi do Colostryliny pod względem zdolności do stymulacji układu immunologicznego. Badania przeprowadzono na samcach myszy transgenicznym, szczep B6C3-Tg(APP<sup>swe</sup>,PSEN1<sup>dE9</sup>)85Dbo/Mmjax) oraz myszy typu dzikiego B6C3-Tg(APP<sup>swe</sup>,PSEN1<sup>dE9</sup>)85Dbo/Mmjax) NCAR. Myszy otrzymywały preparat za pomocą iniekcji dootrzewnowej (grupa I) oraz z wodą do picia (grupa II). Badania przeprowadzono również na samcach szczurów rasy Wistar Han, które otrzymywały preparat za pomocą iniekcji dootrzewnowej. Każda z grup badanych porównywana była do odpowiedniej grupy z placebo. Myszy poddane zostały panelowi testów behawioralnych obejmujących pomiar aktywności lokomotorycznej i sprawdzenie funkcji kognitywnych w labiryncie wodnym Morrisa oraz w badaniu pasywnego unikania. Ruchliwość szczurów została zmierzona w teście otwartego pola a ich funkcje kognitywne sprawdzono w labiryncie wodnym Morrisa.

## **WYNIKI**

Wykazano istotny statystycznie pozytywny wpływ podawania preparatu na długość czasu latencji w I grupie myszy transgenicznych i myszy typu dzikiego w porównaniu z grupą placebo ( $p < 0,05$ ). Spędzony czas (PT%) i przebyty dystans (D%) w sektorze docelowym w teście labiryntu wodnego Morrisa wykazały istotny statystycznie, pozytywny wpływ preparatu w dawce 20 $\mu$ g podawanej myszom typu dzikiego z grupy II w porównaniu z grupą placebo ( $p < 0,05$ ).

## **WNIOSKI**

- Yolkina wpływała pozytywnie na badane funkcje poznawcze, proces uczenia się i zapamiętywania, myszy typu dzikiego i myszy transgenicznych.
- Skuteczność Yolkiny była zależna od stosowanej dawki i drogi podania. Działanie prokognitywne Yolkiny podawanej drogą pokarmową obserwowano w dawce 0,8mg/kg oraz w dawce 4mg/kg podawanej drogą pozajelitową.
- Podawanie Yolkiny przyniosło lepsze rezultaty u młodszych myszy.
- Podawanie Yolkiny nie wpłynęło negatywnie na kondycję fizyczną badanych zwierząt (masy ciała, aktywności ruchowej) w porównaniu z grupą kontrolną.
- Yolkina, prawdopodobnie poprzez działanie immunostymulujące podobne do Colostryliny, będzie miała również pozytywny wpływ na funkcje poznawcze ludzi