



LATVIJAS
UNIVERSITĀTE

*Mikro***Tik**



LATVIJAS UNIVERSITĀTES
FONDS

Vai ar antidiabētisko līdzekli metformīnu var
apstādināt Alcheimera slimību, pirms tā
sākusies?

Projekta atskaites prezentācija

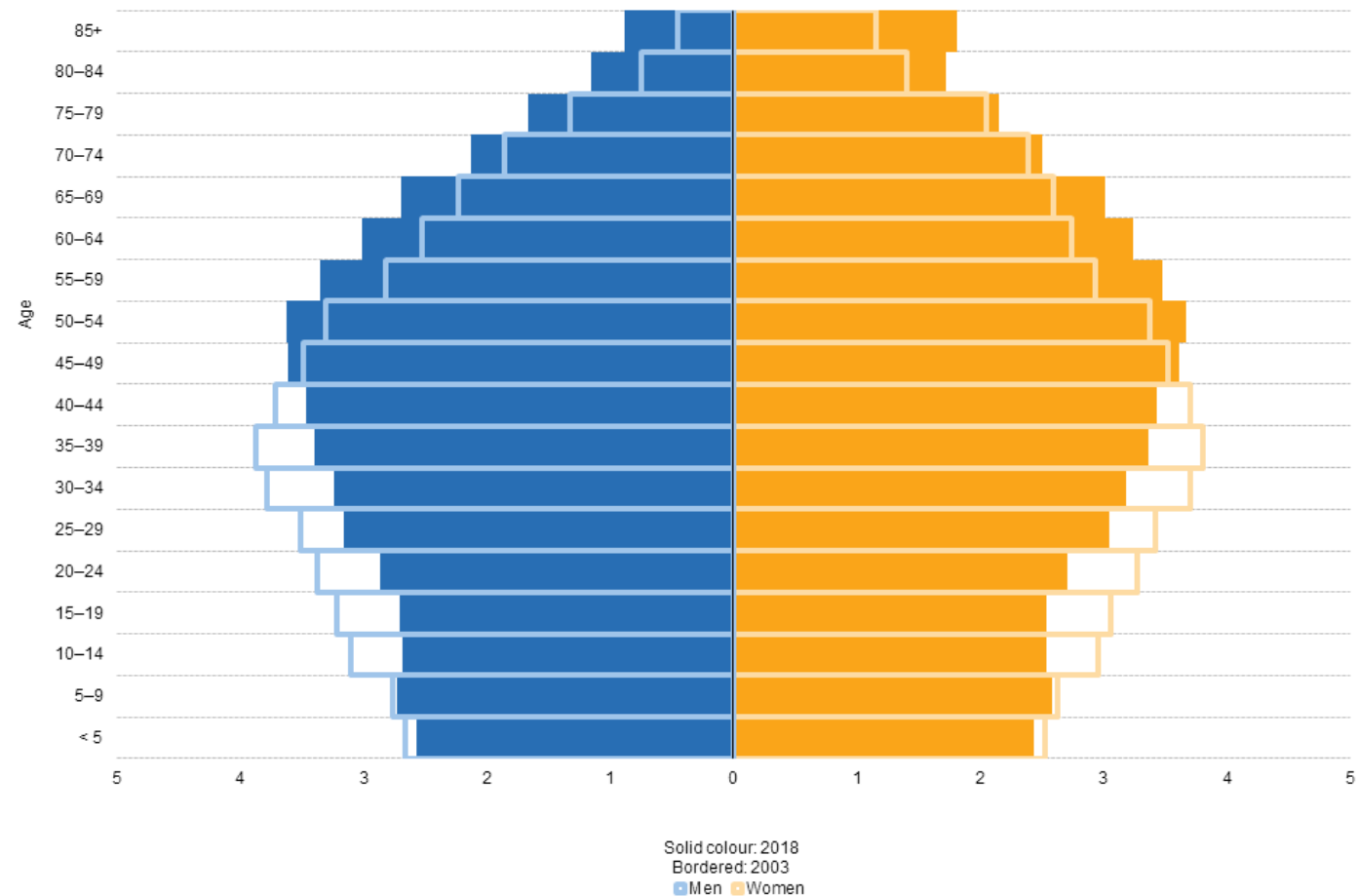
Karīna Narbute un Vladimirs Piļipenko

2020. gada 2. jūnijs

Cilvēki dzīvo ilgāk, bet vai labāk?

- Medicīnas triumfs kopš 1950' (medikamenti, diagnostika, rehabilitācija).
- Vidējais mūža ilgums abiem dzimumiem ir 73 gadi un turpina pieaugt.

Population pyramids, EU-28, 2003 and 2018
(% of the total population)



Note: 2018 provisional.

Source: Eurostat (online data code: demo_pjangroup)

Ko tas nozīmē sabiedrībai?

- Pieaug ar vecumu saistītu hronisku slimību incidence.
- Trešais biežākais nāves cēlonis Eiropā – ar demenci saistītas slimības².
- Sociālais un ekonomiskais slogs.
- Ierobežotas ārstēšanas iespējas.



²[World Health Data Platform: Top 10 causes of death](#)

Kas ir demence?



- Sindroms, kas ir saistīts ar kognitīvo spēju pasliktināšanos.
- Notiek smadzeņu šūnu progresīva deģenerācija.
- Lielākais riska faktors – vecums.
- Izmaiņas notiek graduāli, vairāku dekāžu laikā.
- Ārstēšana mazina simptomus, bet nespēj apstādināt demences progresiju.

Biežākais demences cēlonis – Alcheimera slimība

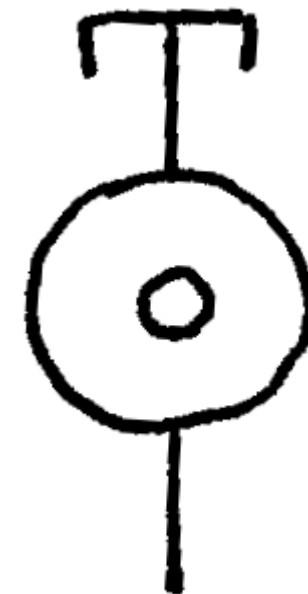
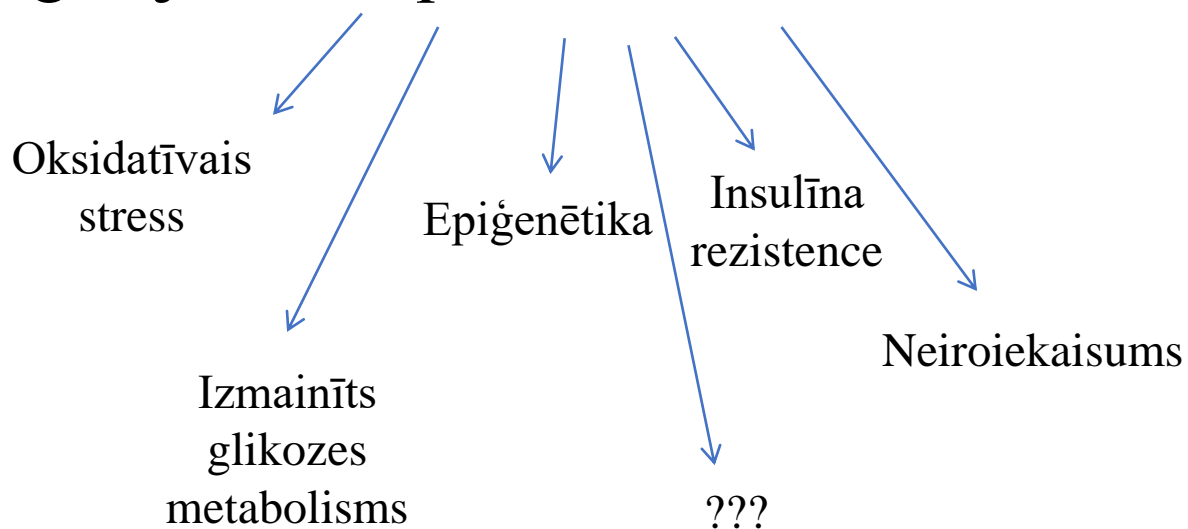
William Utermohlen zīmējumi³



³[The New York Times: Self-Portraits Chronicle a Descent Into Alzheimer's](#)

Alcheimera slimība

95-99% gadījumu – sporādiskas izcelsmes

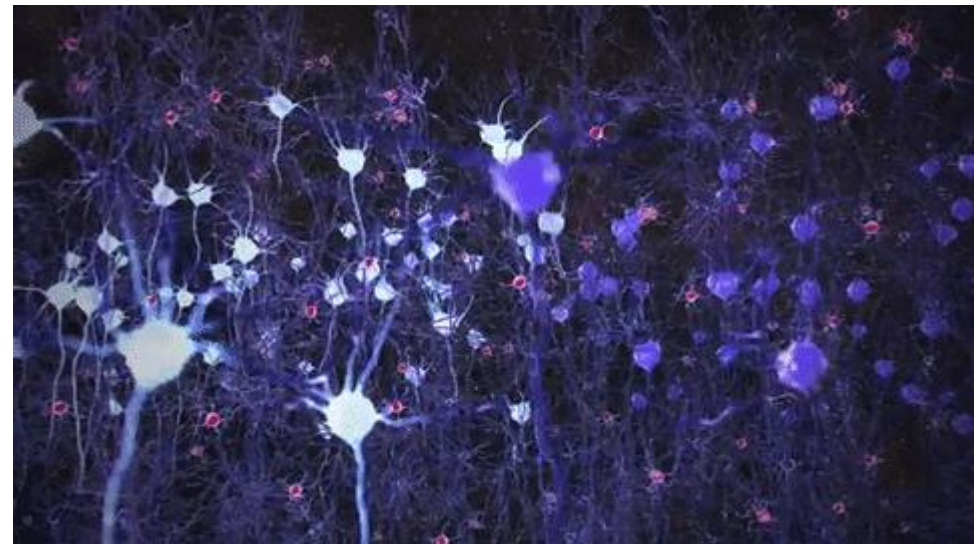


sAD slimnieki cieš no atmiņas zuduma, sociālo funkciju traucējumiem un vispārējo funkciju pasliktināšanās.

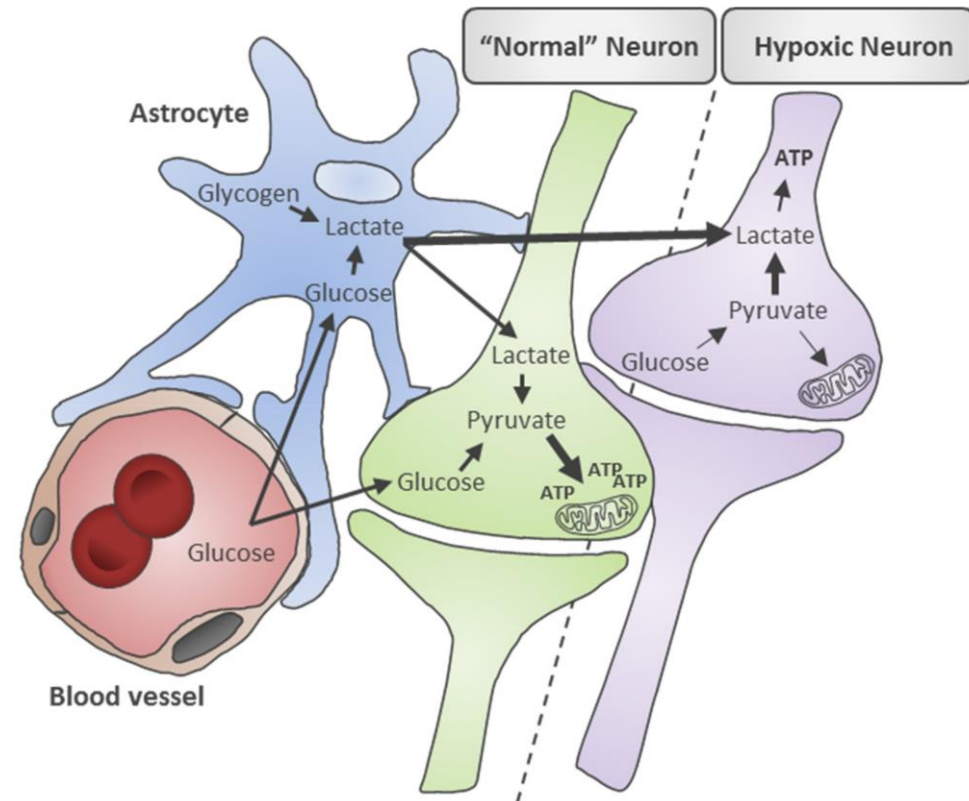
Sporādiska Alcheimera slimība (sAD)

- Slimības sākums – pat desmitus gadu pirms klīnisko simptomu parādīšanās.
- Agrīnas izmaiņas ietver:
 - Glikozes un insulīna vielmaiņas traucējumus;
 - Neuroiekaisumu;
 - Sinaptiskās plasticitātes izmaiņas;
 - Neurotransmiteru sistēmu disbalansu;
 - Citi faktori.

Kurš bija pirmais:
glikozes izmaiņas vai
iekaisums?



Smadzeņu glikozes metabolismisms



⁴[Zahra et al., 2019](#)

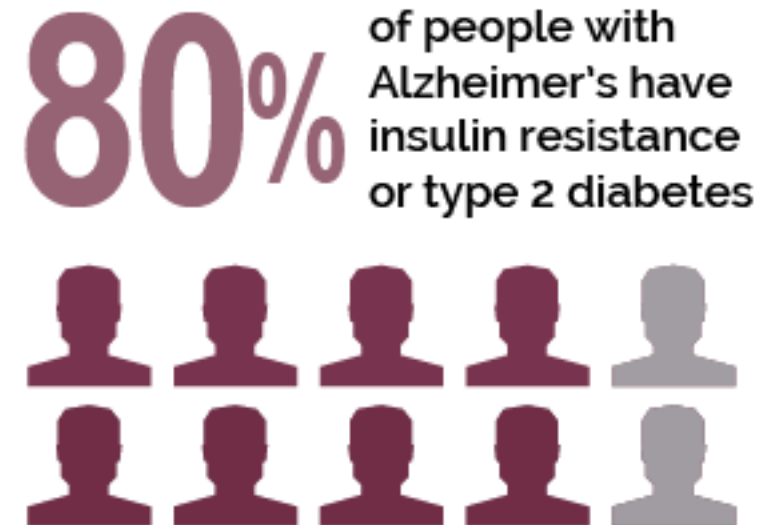
- Smadzenes patērē 25% no kopējās glikozes daudzuma.
- Astrocīti uztur enerģijas metabolismu smadzenēs.
- Glikozes krājumi smadzenēs ir astrocītos (zvaigžņveida šūnas).
- Neironi izmanto glikozi un laktātu, ko piegādā astrocīti.

sAD ir cieši saistīta ar 2. tipa cukura diabētu

- Hiperglikēmija ietekmē ne tikai perifēros audus, bet arī CNS!
- 2. tipa cukura diabēta slimniekiem ir par 40% lielāks demences risks

Mehānismi:

- Insulīna rezistence;
- Glikozes transporteru skaita samazināšanās;
- Mazāk glikozes tiek smadzenēs.



⁵[Kim & Feldman, 2015](#)

Pēdējo 10 gadu laikā antidiabētiskie preparāti plaši tiek pētīti kā potenciāli pret demences līdzekļi

Daudzsološās pieejas sAD novēršanā

- Uzlabot glikozes pieejamību smadzenēs!
 - Uzturs, fiziskās aktivitātes, stresa mazināšana, **antidiabētiskie līdzekļi**
- Mazināt neuroiekaisumu!
 - Kurkuma⁶, melnie pipari⁷, berberīns⁷ un citas dabas vielas.
- Apstādināt slimību, pirms tā ir sākusies (prodromālajā fāzē!)
 - Slimības gaitu izmainošās terapijas (*disease-modifying therapies*).

Metformīns



Galega officinalis

- Plaši izmantots anti-hiperglikēmiskais preparāts 2. tipa cukura diabēta ārstēšanai jau no 1960. gadiem.
- **Efektivitātes pamats:** veicina glikozes uzņemšanu šūnās, samazina insulīna rezistenci.
- 2. tipa cukura diabēta pacientiem uzlabo arī kognīciju.
- Ir plaši izpētīts diabēta modeļos un vairākās neiroloģiskās slimībās.
- Iespējams, ka palēnina organisma novecošanos⁹.

⁹[Barzilai et al., 2018](#)

Vai metformīns varētu novērst sAD tipa patoloģiju?

- Eksperimentāli diabētu izraisa, perifēri ievadot neirotoksīnu streptozocīnu (STZ).
 - Metformīns šajos diabēta modeļos uzrāda neiroprotektīvās īpašības.
- Ievadot STZ smadzenēs, modelē sAD tipa patoloģiju.
 - Metformīns šajā modelī nav pētīts.

Vai metformīns uzrādīs neiroprotektīvās īpašības smadzeņu diabēta gadījumā?

Projekta mērķis

Izpētīt, vai un kā antidiabētiskais preparāts metformīns uzlabo neironālos procesus sporādiskas Alcheimera slimības modeļa dzīvniekos.

Projekta uzdevumi



In vivo:

- Eksperimentāla sAD modeļa izveide, žurku smadzenēs icv ievadot neurotoksīnu STZ.
- Metformīna perorāla ievadīšana 3 nedēļas pēc kārtas devās (75 un 100 mg/kg).
- Uzvedības un telpiskās atmiņas noteikšana, izmantojot ūdens labirinta un sociālās atpazīšanas testus.

Ex vivo noteikt metformīna efektus uz proteīnu ekspresiju smadzeņu garozā un hipokampā, izmantojot biomarķierus, kas norāda uz:

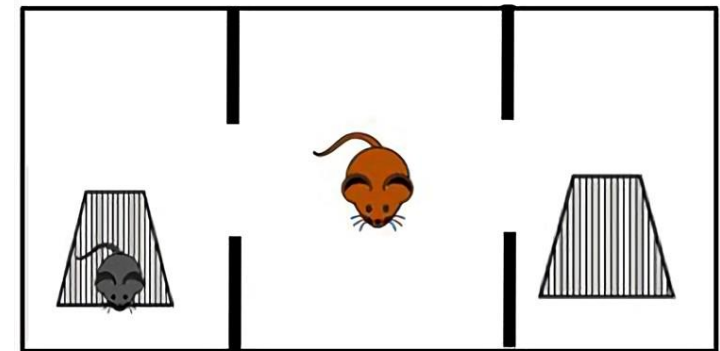
- izmaiņām glikozes transportieru līmenī;
- izmaiņām glikogēna sintāzes kināzes-3 ekspresijā;
- mikrogliālo un astrogliālo neuroiekaisumu;
- oksidatīvo stresu;
- sinaptisko plasticitāti.

Uzvedības testi

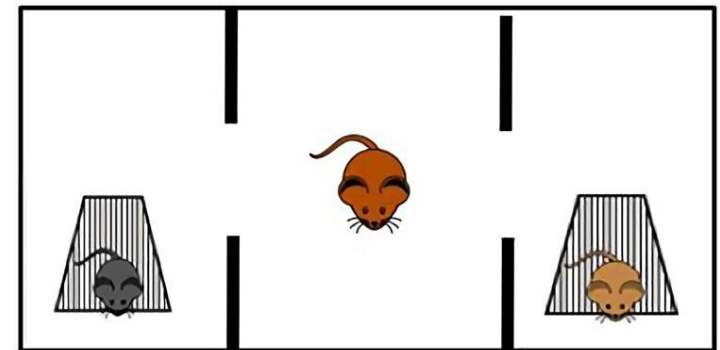
Ūdens labirinta tests telpiskās atmiņas un iemācīšanās noteikšanai.



3 kambaru tests sociabilitātes tests sociālās preferences noteikšanai.



Social Preference



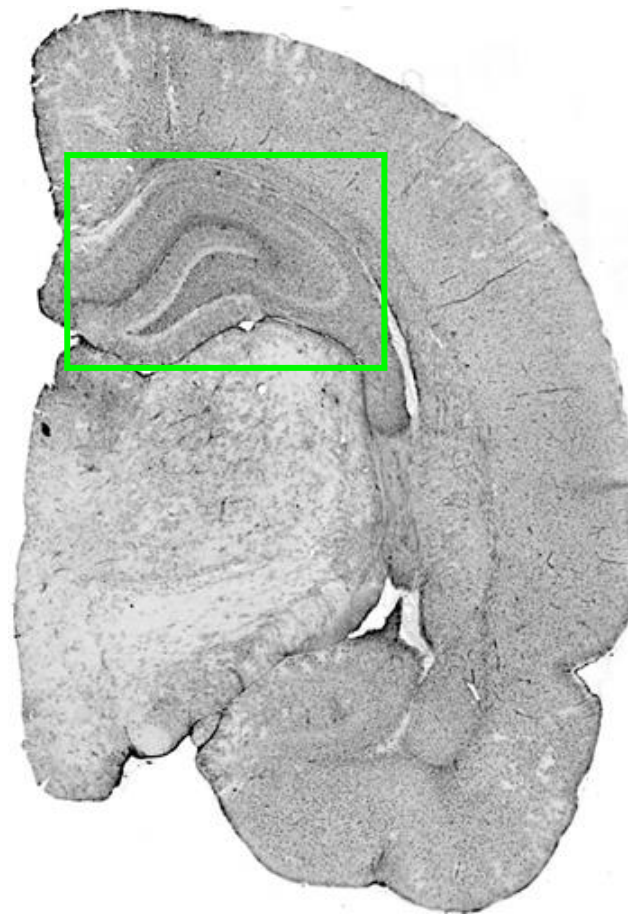
Social Novelty

Pētītie smadzeņu rajoni



Retrospleniālā garoza

- Prospektīvā atmiņa
- Lēmumu pieņemšana
- Sociālā uzvedība
- Orientēšanās telpā

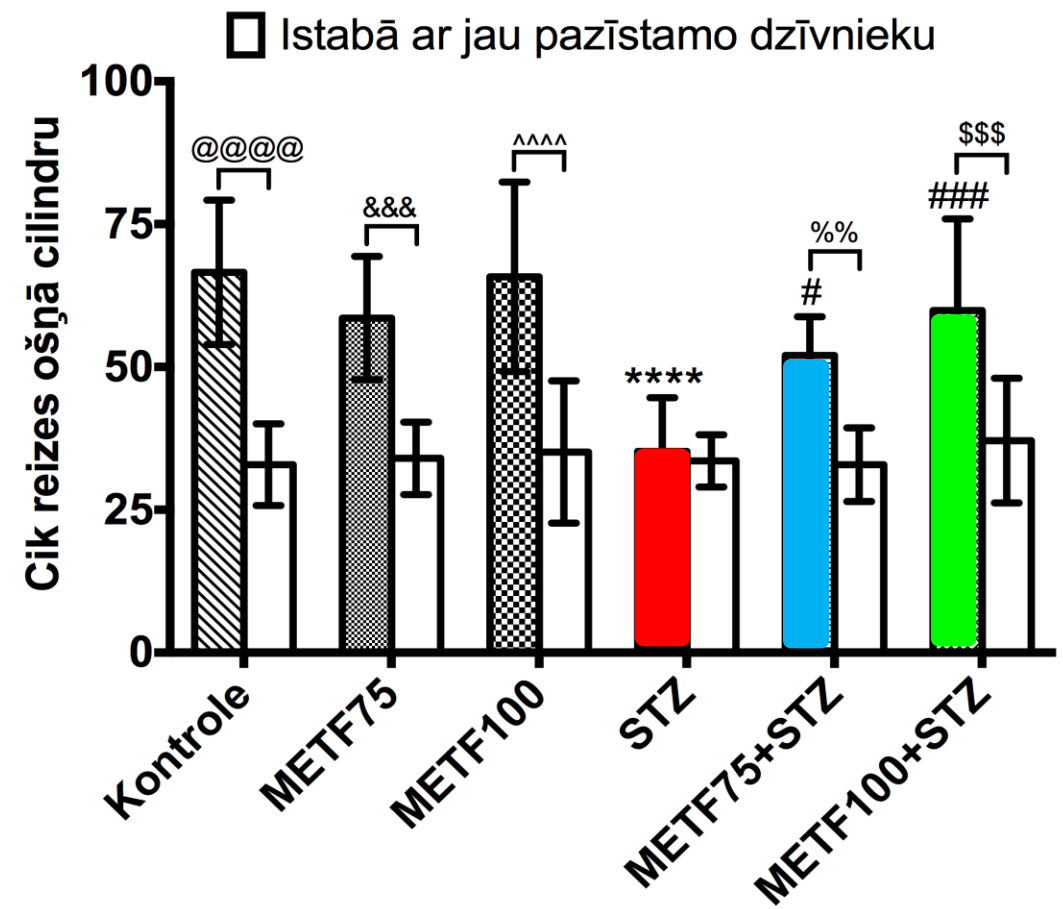
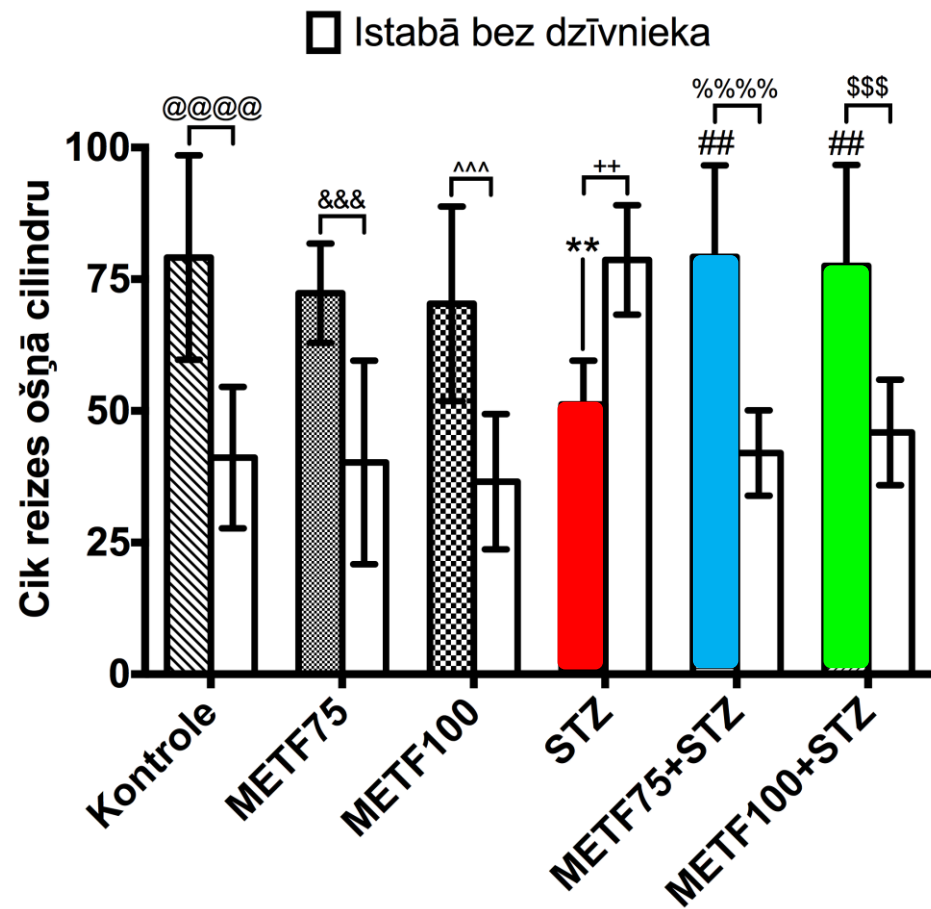


Hipokampa CA1, CA3 un *dentate gyrus* (DG) rajoni

- Atmiņas saglabāšana
- Jaunu atmiņu veidošana
- Informācijas pārvade
- Neuroģenēze

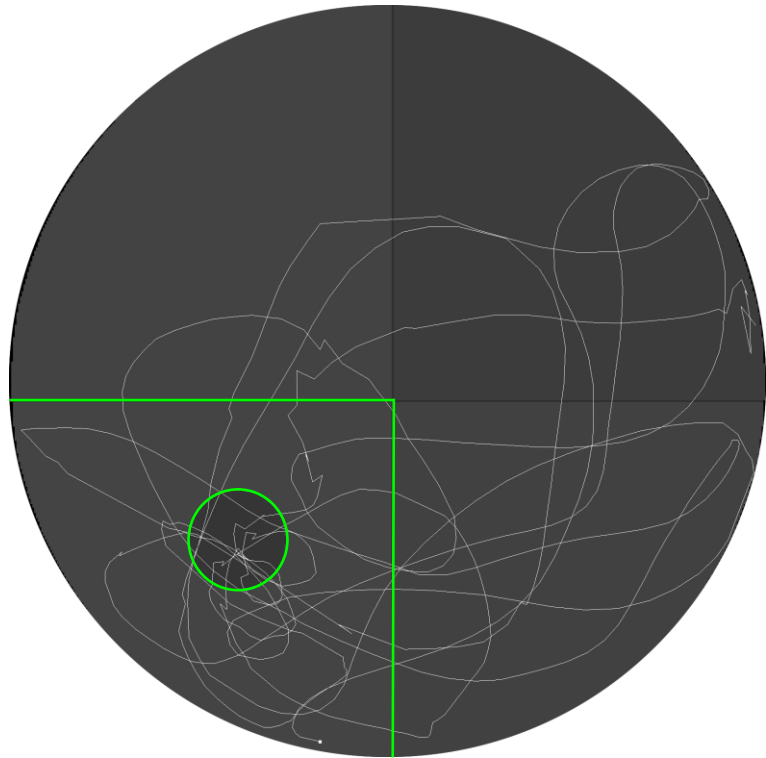
Projekta rezultāti

Metformīns uzlabo sociabilitāti

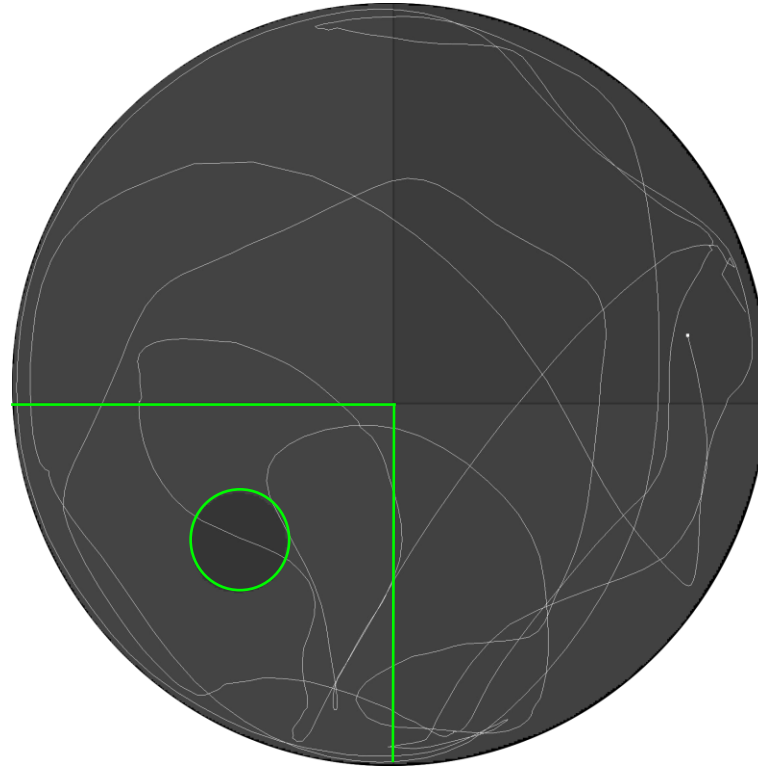


Metformīns pasargā telpiskās atmiņas procesus

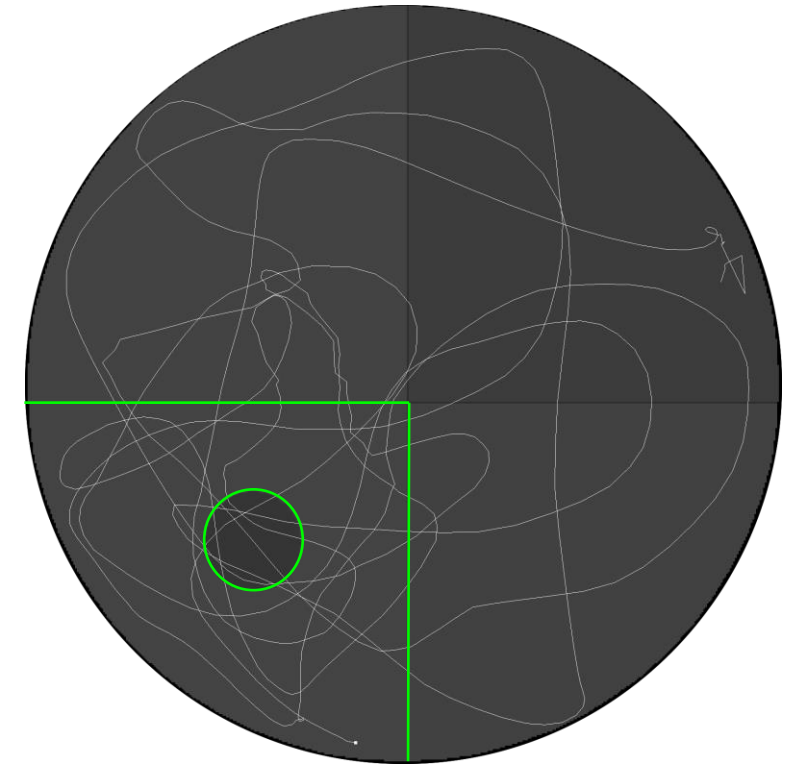
Kontrole



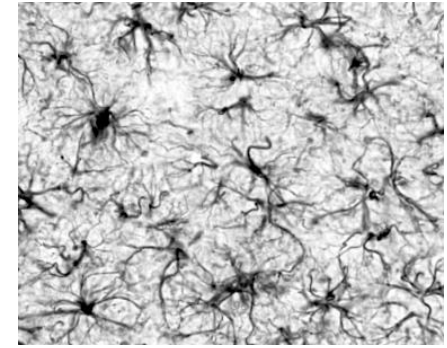
sAD



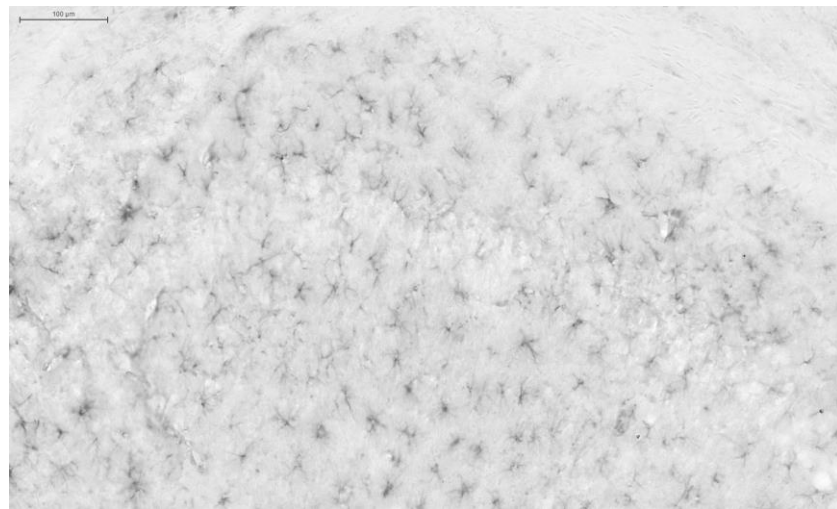
sAD + metformīns



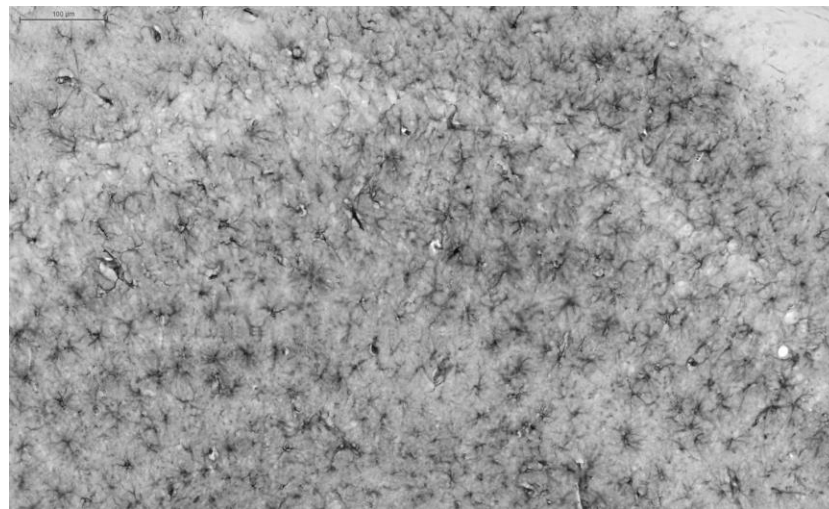
Metformīns apstādina neuroiekaisumu



Vesels dzīvnieks



Dzīvnieks ar sAD

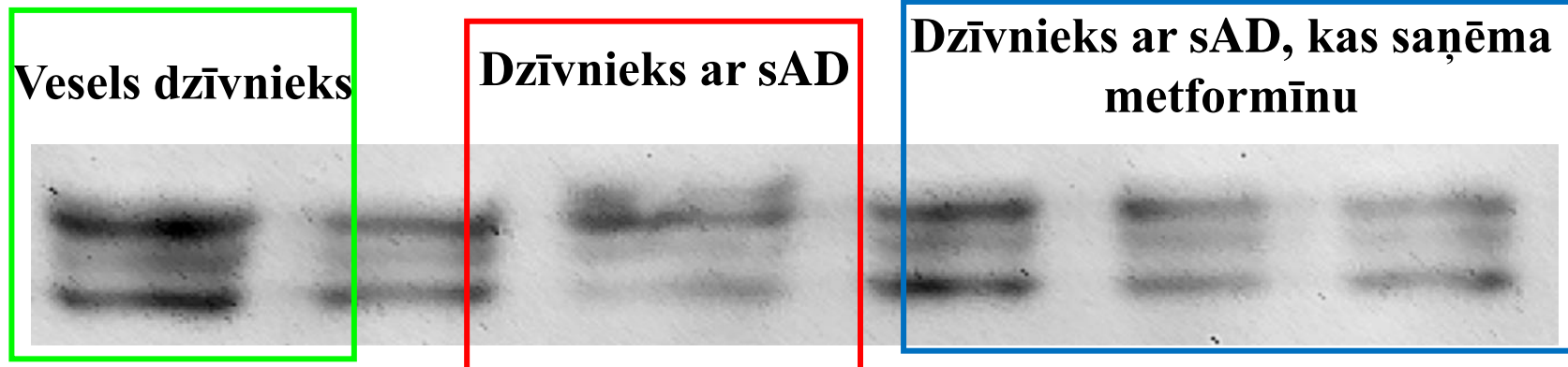


Dzīvnieks ar sAD, kas saņēma metformīnu



Metformīns uztur smadzeņu glikozes transportu

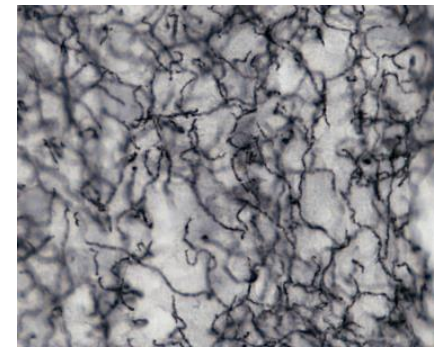
Glikozes transporteru ekspresija



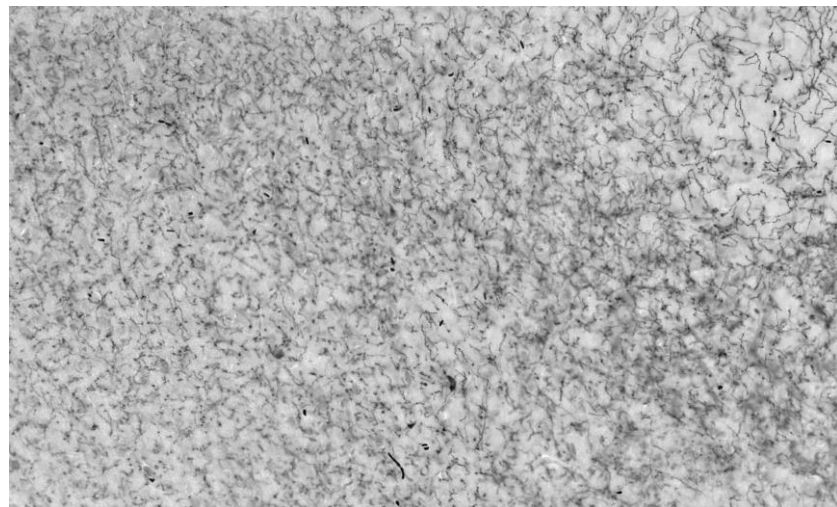
Glikogēna sintāzes ekspresija



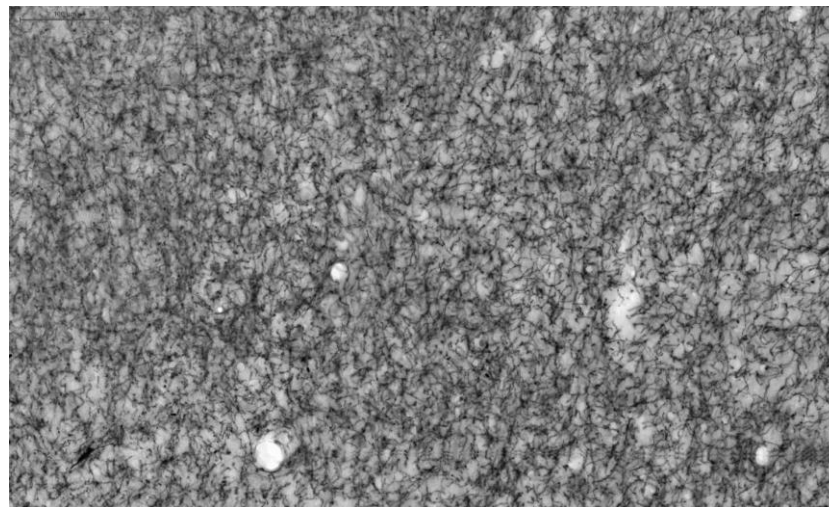
Metformīns saglabā sinaptisko plasticitāti



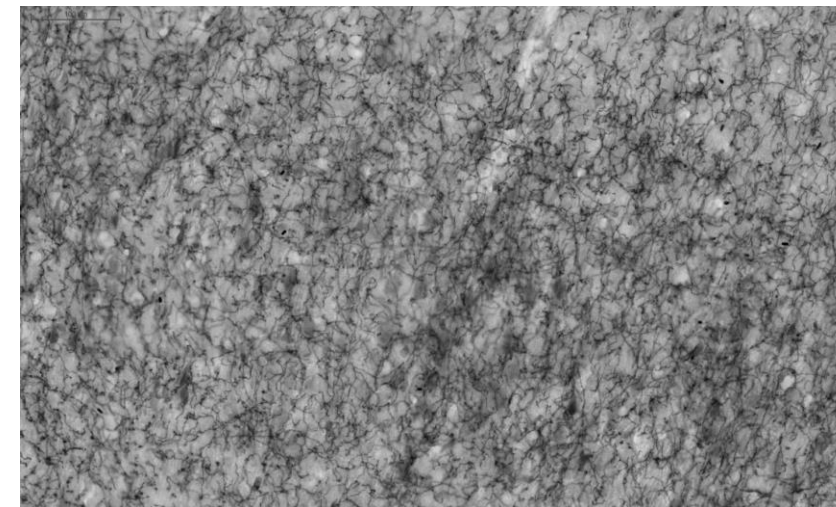
Vesels dzīvnieks



Dzīvnieks ar sAD

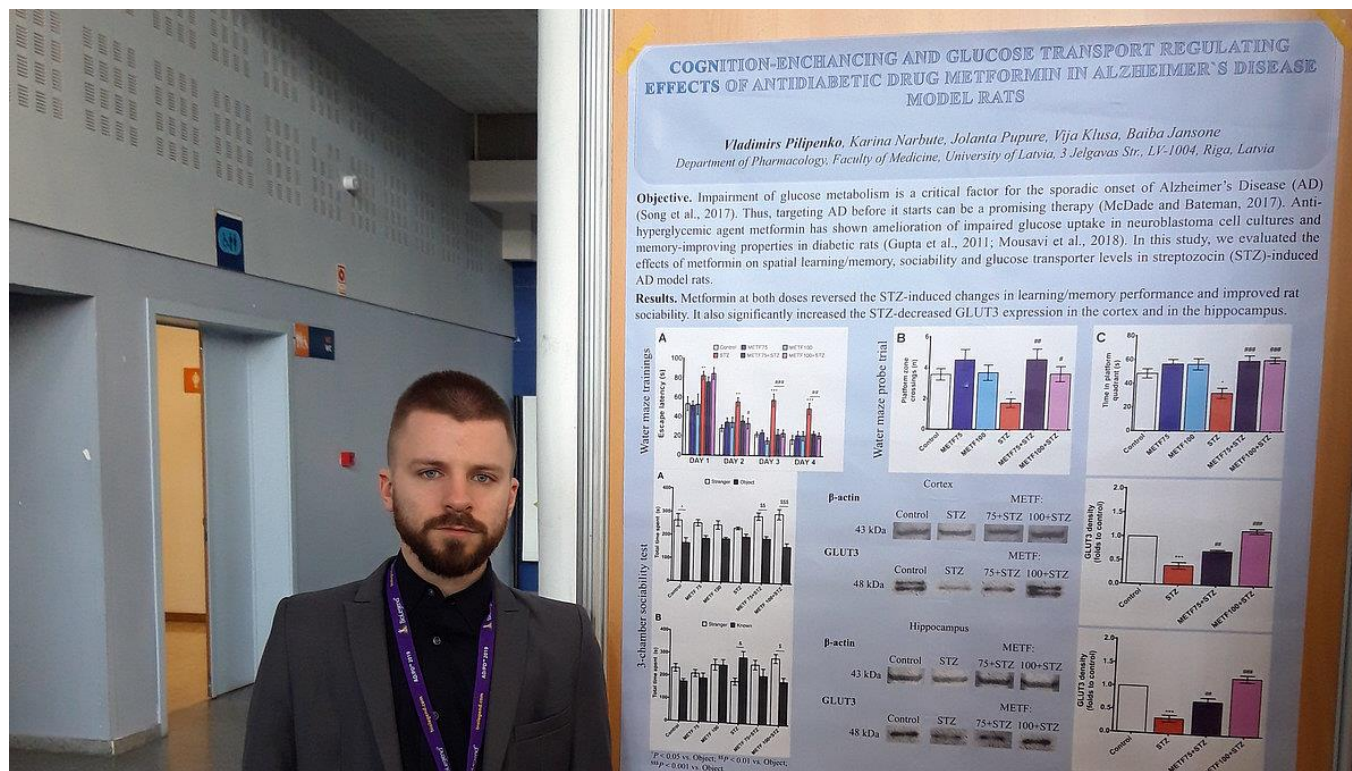


Dzīvnieks ar sAD, kas saņēma metformīnu



Projekta rezultāti prezentēti:

Starptautiskajā konferencē par Alcheimera un Pārkinsona slimībām un to ārstēšanu (AD/PD™) Lisabonā, Portugālē (2019. gada marts)



Projekta rezultāti prezentēti:

Starptautiskajā Latvijas Biokīmijas biedrības konferencē FEBS3+ Rīgā (2019. gada jūnijs)



Uzstāšanās Latvijas Radio



Latvijas pētnieki mēģina pierādīt, ka Alcheimera slimības simptomus var aizkavēt agrīnā stadijā

- Latvijas Radio sižets (intervēja Paula Dēvica) 2019. g. novembrī¹⁰
- Latvijas Radio 4 sižets (intervēja Romans Šmeļovs) 2019. g. decembrī

¹⁰[Latvijas pētnieki mēģina pierādīt, ka Alcheimera slimības simptomus var aizkavēt agrīnā stadijā](#)

Projekta īstenošanai iesaistīti studenti no LU un RSU



Uzstāšanās par projekta
rezultātiem arī RSU studentu
konferencē:
Ilva Kristiāna Langrate



2ND PLACE AWARD

Certificate

FOR ORAL PRESENTATION

for scientific research entitled

**ANTIDIABETIC DRUG METFORMIN IMPROVES SOCIABILITY AND SOCIAL
INTERACTION IN ALZHEIMER'S DISEASE MODEL RATS**

Author: *Ilva Kristiāna Langrate*

Scientific research supervisors: Msc. pharm. *Karīna Narbute*, MD, PhD *Vladimirs Pilipenko*, Prof. Dr. Hab. Med. *Vija Zaiga Klūša*

Session: Biochemistry, Physiology, Pharmacy, pharmacology

in Rīga Stradiņš University
International Student Conference 2020

Sintija Kukaine
PROJECT
COORDINATOR

Marija Luīze Kalniņa
CHAIR OF ORGANISING COMMITTEE,
RSU INTERNATIONAL STUDENT CONFERENCE

Prof. Alvars Lejnīeks
HEAD OF SCIENTIFIC COMMITTEE,
RSU INTERNATIONAL STUDENT CONFERENCE

Agrita Kļopa
VICE-RECTOR FOR SCIENCE,
RĪGA STRADIŅŠ UNIVERSITY



Projekta rezultāti prezentēti virtuāli:

Starptautiskajā tikšanās par Alcheimera un
Pārkinsona slimībām un to ārstēšanu
(AAT-AD/PD™) Vīnē, Austrijā
(2020. gada aprīlis)



CME /CPD Certificate

This is to certify that

Vladimirs Pilipenko PhD

participated in the

2nd AAT-AD/PD™ Focus Meeting 2020

Virtual Meeting

1-5 April 2020

and received 27 credits

Gabriel Gold

AAT-AD/PD™ 2020 Executive Organizer

European Accreditation Council for Continuing Medical Education (UEMS/EACCME)

The AAT-AD/PD™ Focus Meeting 2020 is accredited by the European Accreditation Council for Continuing Medical Education (EACCME) to provide the following CME activity for medical specialists. The EACCME is an institution of the European Union of Medical Specialists (UEMS): www.uems.net

The AAT-AD/PD™ Focus Meeting 2020 is designated for a maximum of, or up to, 27 European external CME credits. Each medical specialist should claim only those hours of credit that he/she actually spent in the educational activity.

American Medical Association (AMA)

Through an agreement between the European Union of Medical Specialists and the American Medical Association, physicians may convert EACCME credits to an equivalent number of *AMA PRA Category 1 Credits™*. Information on the process to convert EACCME credit to AMA credit can be found at <https://www.ama-assn.org/education/ama-pra-credit-system/agreement-european-union-medical-specialties-uems>.

Royal College of Physicians and Surgeons of Canada

Live educational activities, occurring outside of Canada, recognized by the UEMS-EACCME for ECMEC credits are deemed to be Accredited Group Learning Activities (Section 1) as defined by the Maintenance of Certification Program of The Royal College of Physicians and Surgeons of Canada. For more information, visit www.royalcollege.ca/rcsite/cpd/providers/international-accreditation-agreements-e.

Projekta rezultāti atspoguļoti:

1) Bakalaura darbos:

- “Metformīna ietekme uz Alzheimerera slimības modeļa žurku sociālo uzvedību” (I. Laube)
- “Perorāli ievadīta metformīna ietekme uz neuroiekaisumu un smadzeņu neironālo plasticitāti Alzheimerera slimības tipa modeļa žurkās” (B. Kaņepe)

2) Maģistra darbos:

- “Metformīna efekti uz uzvedību un glikozes homeostāzes traucējumiem Alzheimerera slimības tipa modeļdzīvniekos” (A. Gžibovska)
- “Metformīna efekti uz mikrogliozu, holīnerģisko neurotransmisiju un sinapšu blīvumu pie sporādiskas Alzheimerera slimības tipa patoloģijas” (J. Bulinska)

3) Promocijas darbā “**Jaunas farmakoterapeitiskas pieejas, kas mērķētas uz neurodeģeneratīvajiem procesiem**” (K. Narbute)

4) **Zinātniskajā rakstā** starptautiski citējamā anonīmi recenzētajā žurnālā *European Journal of Pharmacology*

Nākotnes plāni – tālāka metformīna neiroprotektīvā potenciāla izpēte

- Turpināsies pētījumi sAD modelī, lai noskaidrotu metformīna efektus uz:
 - Insulīna rezistenci;
 - Oksidatīvo stresu;
 - Neiroreģenerāciju.
- Šobrīd iesniegts projekta pieteikums Latvijas Zinātņu padomes (LZP) projektu konkursā.



LATVIJAS
UNIVERSITĀTE

*Mikro***Tik**



LATVIJAS UNIVERSITĀTES
FONDS

Pateicības

Vislielākā pateicība mecenātam – SIA “Mikrotīkls” un Latvijas Universitātes fondam par iespēju un finansiālu atbalstu projekta tapšanā!

Milzīgs paldies mūsu mentoram un padomdevējam – profesorei Vijai Zaigai Klušai!

Paldies arī LU un RSU studentiem, kuri entuziastiski iesaistījās projekta norisē!

Paldies par uzmanību!

Kontakti:

Karīna Narbute: karina.narbute@lu.lv

Vladimirs Piļipenko: vladimirs.pilipenko@lu.lv