

Potencjał terapeutyczny spermidyny w chorobach neurodegeneracyjnych

STRESZCZENIE

W ostatnich latach obserwowany jest progresywny wzrost częstości występowania chorób neurodegeneracyjnych. Etiologia oraz patofizjologia chorób Parkinsona, Alzheimer'a i Huntingtona jest zróżnicowana, jednak na uwagę zasługują uniwersalne mechanizmy występujące podczas neurodegeneracji. Najlepiej poznanymi są m.in. przewlekły stan zapalny, stres oksydacyjny oraz zmienione procesy autofagii wynikające z nieprawidłowej agregacji białek. Utracie struktury i funkcji neuronów towarzyszą upośledzone mechanizmy naprawcze. Z uwagi na brak dostępności terapii hamującej postęp neurodegeneracji, istotne wydają się badania, których celem jest poszukiwanie substancji aktywujących naturalne komórkowe mechanizmy naprawcze lub takich, które ograniczać będą czynniki sprzyjające neurodegeneracji. W ostatnich latach duże zainteresowanie zespołów naukowych na całym świecie budzi spermidyna. W tej pracy zamierzamy przedstawić dane potwierdzające szerokie spektrum oddziaływania spermidyny stosowanej w modelach naśladujących zmiany zwyrodnieniowe w ośrodkowym układzie nerwowym, aby wykazać jej wpływ na mechanizmy śmierci komórek nerwowych występujące w chorobach neurodegeneracyjnych.

SPERMIDYNA - NATURALNA POLIAMINA

Spermidyna (ang. *spermidine*, SPD) to biogeny związek organiczny występujący powszechnie w komórkach eukariotycznych. SPD zaliczana jest do poliamin, związków azotowych alifatycznych, które należą do specyficznej grupy substancji regulujących wzrost, rozwój i metabolizm komórkowy [1]. W grupie poliamin alifatycznych to SPD wykazuje największą aktywność biologiczną [2].

Swoją podstawową rolę biologiczną poliaminy wykazują uczestnicząc w procesach komórkowych, takich jak replikacja, transkrypcja i translacja, których intensywność jest silnie uzależniona od ich stężenia. Wchodząc w interakcje z DNA, RNA, fosfolipidami i innymi polianionami jako związki polikationowe, poliaminy wykazują zdolność stymulacji biosyntezy białek. Ich wpływ obejmuje regulację wzrostu, proliferacji oraz procesów różnicowania komórkowego [1]. Udowodniono, że w ośrodkowym układzie nerwowym (ang. *central nervous system*, CNS), SPD i spermina pełnią rolę wtórnych przekaźników w transmisji glutaminianergicznej odbywającej się za pośrednictwem receptorów N-metylo-D-asparaginowych (NMDA) i dla kwasu α -amino-3-hydroksy-5-metylo-4-izoksazolopropionowego (AMPA) [3]. Interakcje SPD z innymi substancjami terapeutycznymi są stosunkowo słabo przebadane [4], jednak powinny być brane pod uwagę w kontekście wielokierunkowości działania SPD, w tym jej wpływu na receptory NMDA i AMPA. Wykazano bowiem, że transportery dla SPD i sperminy (ang. *vesicular polyamine transporter*, VPAT) występują nie tylko w neuronach, ale również w astrocytach, a ekscytotoksyczność warunkowana zmienionym uwalnianiem kwasu glutaminianowego w obrębie synaps budowanych w kooperacji z astrocytami, została potwierdzona w chorobach neurodegeneracyjnych (ang. *neurodegenerative diseases*, ND) [5] Poliaminy mają zdolność działania jako „zmiatacze” wolnych rodników, co przyczynia się do utrzymania homeostazy komórkowej. W kontekście sieciowania białek cytozolowych, poliaminy pełnią funkcję stabilizatorów cytoszkieletu komórkowego, w szczególności uczestnicząc w polimeryzacji filamentów aktynowych [6]. Niska biodostępność

formy azotu (ang. *reactive nitrogen species*); ROS – reaktywne formy tlenu (ang. *reactive oxygen species*); SAMP8 – linia myszy o przyspieszonym procesie starzenia się SAMP8 (ang. *senescence-accelerated mouse prone 8*); SOD – dysmutaza ponadtlenkowa (ang. *superoxide dismutase*); SPD – spermidyna (ang. *spermidine*); STAT3 – przekaźnik sygnału i aktywator transkrypcji 3 (ang. *signal transducer and activator of transcription 3*); TFEB – czynnik transkrypcyjny EB (ang. *transcription factor EB*); TNF – czynnik martwicy nowotworów (ang. *tumor necrosis factor*); VPAT – transporter pęcherzykowy dla poliamin (ang. *vesicular polyamine transporter*)

Podziękowania: Publikacja została sfinansowana ze środków statutowych Katedry Fizjologii Zwierząt i Człowieka Wydziału Biologii Uniwersytetu Gdańskiego (531-D080-D248-24) i grantu NCN Miniatura 6 (DEC-2022/06/X/NZ4/00411).

dr Beata Grembecka ✉,

lic. Natalia Kaczorowska

Katedra Fizjologii Zwierząt i Człowieka, Wydział Biologii, Uniwersytet Gdański

https://doi.org/10.18388/pb.2017_589

✉ autor korespondujący: beata.grembecka@ug.edu.pl

Słowa kluczowe: spermidyna, choroby neurodegeneracyjne, stres oksydacyjny, autofagia, stan zapalny

Wykaz skrótów: AD – choroba Alzheimer'a (ang. *Alzheimer's disease*); AhR – receptor węglowodorów akrylowych (ang. *aryl hydrocarbon receptor*); AMPA – receptor dla kwasu α -amino-3-hydroksy-5-metylo-4-izoksazolopropionowego (ang. *α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor*); APP – białko prekursorowe amyloidu (ang. *amyloid precursor protein*); BBB – bariera krew-mózg (ang. *blood-brain barrier*); BDNF – neurotroficzny czynnik pochodzenia mózgowego (ang. *brain-derived neurotrophic factor*); CAT – katalaza (ang. *catalase*); CNS – ośrodkowy układ nerwowy (ang. *central nervous system*); GPx – peroksydaza glutationowej (ang. *glutathion peroxidase*); GSH – glutation (ang. *glutathione*); HD – choroba Huntingtona (ang. *Huntington's disease*); IGF – insulinopodobny czynnik wzrostu (ang. *insulin-like growth factor*); LC3-II – białko związane z mikrotubulami LC3-II (ang. *microtubule-associated protein 2 light chain 3*); LTP – długotrwałe wzmocnienie synaptyczne (ang. *long term potentiation*); MAP1S – białko związane z mikrotubulami 1S (ang. *cytosolic microtubule-associated protein 1S*); MDA – dialdehyd malonowy (ang. *malondialdehyde*); MHC – główny układ zgodności tkankowej (ang. *major histocompatibility complex*); MJD – ataksja rdzeniowo-mózdkowa typu 3 (ang. *Machado-Joseph disease*); mTORC1 – szlak sygnałowy kompleksu mTORC1 (ang. *mechanistic target of rapamycin complex 1*); ND – choroby neurodegeneracyjne (ang. *neurodegenerative diseases*); NF- κ B – jądrowy czynnik transkrypcyjny NF kappa B (ang. *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*); NLRP3 – inflammasom NLRP3 (ang. *NOD-, LRR-, and pyrin domain-containing protein 3 inflammasome*); NMDA – receptor N-metylo-D-asparaginowy (ang. *N-methyl-D-aspartate receptor*); Nrf2 – czynnik transkrypcyjny pochodzenia erytroidalnego typu 2 (ang. *nuclear factor erythroid 2-related factor 2*); PD – choroba Parkinsona (ang. *Parkinson's disease*); RNS – reaktywne

poliamin prowadzi do utraty zdolności komórek do replikacji, a struktury filamentów i mikrotubule w cytoszkielecie ulegają dezintegracji [7].

Biosynteza SPD w komórkach ssaczy obejmuje proces, w którym powstająca w wyniku przemian L-argininy putrescyna jest syntetyzowana z ornityny, a następnie przekształcana w SPD lub SPD może powstawać w wyniku rozpadu sperminy [8]. Źródłem SPD jest także pokarm (kiełki roślin, soja, boczniak mikołajkowy, groszek, orzechy, jabłka, gruszki, brokuły) [9], a jej przyswajalność pobierania drogą pokarmową oraz dystrybucja do narządów i mięśni szkieletowych została udowodniona w badaniach przeprowadzonych na gryzoniach [10,11]. Istnieją dowody na wysoką tolerancję i bezpieczeństwo doustnego długotrwałego stosowania niskich dawek SPD [10-12], chociaż stężenie wolnej SPD wykazuje zróżnicowanie narządowe (mM). We krwi obwodowej zakres detekcji SPD w warunkach fizjologicznych mierzony jest w μM [13]. Przenikanie SPD z treści jelit do krwiobiegu odbywa się głównie w dwunastnicy i bliższym odcinku jelita czczego za pomocą endocytozy, transporterów błonowych zlokalizowanych na komórkach nabłonka lub pomiędzy przestrzeniami międzykomórkowymi w mechanizmie dyfuzji prostej, i ten ostatni rodzaj transportu ma decydujące znaczenie w przyswajaniu SPD drogą pokarmową [14]. W dwuwarstwowym modelu komórkowym Caco-2 wykazano bowiem, że SPD nie jest pobierana przez rąbek szczoteczkowy enterocytów a raczej przenika w przestrzeniach błony podstawno-bocznej. Podanie fizjologicznych stężeń (100 μM) SPD do hodowli Caco-2 skutkowało szybkim wzrostem poziomu SPD w enterocytach z pełnym wysyceniem po 1h [15]. Na dyfuzję prostą jako przeważający mechanizm przenikania SPD, wskazują również dane uzyskane z pomiarów kinetyki wchłaniania SPD w modelu perfuzji wyizolowanych jelit szczurzych. Znakowana izotopowo (^{13}C) SPD podawana w modelu perfuzji jelit osiąga w krwiobiegu stężenie na poziomie 61% dawki początkowej już po 10 minutach [16]. W badaniach dotyczących długotrwałego wpływu diety bogatej w SPD stosowanej w żywieniu myszy wykazano, że podwyższone stężenie SPD we krwi obwodowej notowane było tylko po długotrwałej suplementacji (po 26 tygodniach stosowania) [17]. Natomiast zmiany stężenia (d8)-SPD po doustnej suplementacji (3 i 6 mM w wodzie pitnej) notowane były w tkance nerwowej myszy po 1 tygodniu suplementacji i zwiększały się liniowo do 8 tygodnia jej trwania [17]. Na powolną kinetykę dystrybucji SPD do tkanki nerwowej wskazują również badania, w których stosowano inne drogi podawania [18]. Badania populacyjne potwierdzają, że długotrwałe stosowanie diety bogatej w naturalne źródła SPD wydłuża czas życia [19], a istotne znaczenie w przyswajaniu i produkcji SPD odgrywa mikroflora jelitowa [20]. Biorąc pod uwagę ostatnie doniesienia łączące przewlekłe zaburzenia składu, proporcji i funkcji drobnoustrojów tworzących mikrobiotę (dysbiozę) oraz stan zapalny jelit z mechanizmem neurodegeneracji w chorobie Parkinsona (ang. Parkinson's disease, PD) [21], Alzheimer'a (ang. Alzheimer's disease, AD) [22] i Huntingtona (ang. Huntington's disease, HD) [23] udział SPD w utrzymaniu stanu równowagi mikrobioty jelit (eubiozy) może być kluczowy dla jej efektów neuroprotektoryjnych.

Badania w modelach zwierzęcych wskazują, że SPD jest modyfikatorem procesów starzenia i ma potencjalny wpływ na czynniki istotne dla patofizjologii ND [24]. Wyniki badań prowadzonych na zwierzętach [25,26] oraz analizy porównawcze wykonywane *post mortem* w materiale pochodzącym z ludzkiego mózgowia [27,28] wskazują, że stężenie SPD w mózgowiu zmienia się wraz w wiekiem. Regionami szczególnie wrażliwymi na te zmiany są jądra podstawy mózgu i kora płata czołowego [28], a więc regiony mózgowia, które podlegają neurodegeneracji odpowiednio w PD i HD oraz AD. Przeciwwstarzeniowe właściwości SPD wynikać mogą z jej wpływu na acetylację histonów [29] oraz białek takich jak: MAP1S (ang. *cytosolic microtubule-associated protein 1S*), LC3-II (ang. *microtubule-associated protein 2 light chain 3*), TFEB (ang. *transcription factor EB*) [30], jak również rozpatrywane być powinny na poziomie niezwiązanym bezpośrednio z aparatem translacyjnym, czyli w obszarze wpływu na stres oksydacyjny, autofagię i mechanizmy odporności. Wielokierunkowe oddziaływanie SPD, które odbywać się może na poziomie epigenetycznym, enzymatycznym i fizjologicznym czyni SPD substancją o znaczącym potencjale terapeutycznym.

WŁAŚCIWOŚCI PRZECIWPALNE SPD A MECHANIZMY NEURODEGENERACJI

Udział stanu zapalnego w inicjacji i podtrzymywaniu neurodegeneracji wydaje się być wspólnym ogniwem dla ND [31]. Agregacja zmienionych strukturalnie białek takich jak β -amyloid i białko Tau w AD, α -synukleina w PD oraz huntingtyna w HD inicjuje przewlekły stan zapalny w CNS [32]. W trakcie inicjacji i podtrzymywania kaskady zapalnej zaangażowane są komórki glejowe, głównie mikroglej [33-35], ale ostatnie badania podkreślają również znaczenie astrogleju w tym procesie [36]. Udział astrocytów w pętli reakcji zapalnych związany jest głównie z rolą, jaką pełnią te komórki w utrzymaniu integralności i odpowiedniej przepuszczalności bariery krew-mózg (ang. *blood-brain barrier*, BBB) [37]. Istnieją przesłanki, że α -synukleina może być przemieszczana z neuronów do astrocytów [33], a wewnątrzkomórkowe inkluzje tego białka w astrocytach mogą wpływać na wychwytywanie zewnątrzkomórkowego glutamianu [37]. Ekscytotoksyczne działanie kwasu glutaminowego w prądkowiu potwierdzono zarówno w PD [38], jak i HD [39]. Zmieniony profil usuwania kwasu glutaminowego z przestrzeni synaptycznych w układzie czarno-prądkowiu (z łac. *nigrostriatalnym*) wywołany przez α -synukleinę agregującą w astrocytach, może zatem prowadzić do nasilonej neurodegeneracji zakończeń dopaminergicznych w prądkowiu. Potwierdzają to badania przeprowadzone na myszach z nadekspresją α -synukleiny w astrocytach, u których wykazano obumieranie neuronów dopaminergicznych oraz nasilone objawy motoryczne [37]. Badania *post mortem* wykonane u pacjentów cierpiących na PD potwierdzają nasiloną agregację α -synukleiny w astrocytach w prądkowiu i istocie czarnej [33]. Kooperacja astrocytów i mikrogleju jest kluczowa dla utrzymania homeostazy m.in. poprzez wpływ na produkcję neurotrofin oraz wykrywanie niekorzystnych zmian w środowisku zewnątrzkomórkowym [39]. Aktywację mikrogleju w przebiegu AD potwierdzono także w wyniku prozapalnej reakcji wywołanej agregacją

zewnątrzkomórkowych złożeń β -amyloidu [40]. W przypadku HD to huntingtyna aktywuje komórki glejowe [41]. Przewlekły stan zapalny, który angażuje mikroglej i astrocycy upośledza plastyczność synaptyczną. Zaburzone zostają mechanizmy naprawcze m.in. wydzielanie czynników neurotroficznych takich jak: neurotroficzny czynnik pochodzenia mózgowego (ang. *brain-derived neurotrophic factor*, BDNF), insulinopodobny czynnik wzrostu (ang. *insulin-like growth factor*, IGF) [40] oraz neurogeneza w hipokampie [42]. Upośledzone funkcje poznawcze oraz deficyty pamięci prowadzące do demencji są diagnostycznymi symptomami występującymi w przebiegu AD, choć pojawiają się również jako objawy dodatkowe w zaawansowanym stadium PD i HD [43]. Poza osłabionym profilem neuroprotekcijnym, w warunkach przewlekłego stanu zapalnego zaburzone są także mechanizmy utrzymujące ciągłość i przepuszczalność BBB. Aktywowany mikroglej wydziela cytokiny prozapalne oraz wolne rodniki, które wpływają na integralność BBB [31]. Cytokiny prozapalne oraz chemokiny uwalniane przez komórki glejowe aktywują makrofagi i limfocyty, które zaczynają migrować do miejsc objętych neurodegeneracją [44]. Procesowi temu sprzyja ekspresja głównego układu zgodności tkankowej (ang. *major histocompatibility complex*, MHC) oraz wzrost przepuszczalności BBB [46]. Obecność nacieków limfocytarnych budowanych głównie przez limfocyty TCD4+ i TCD8+ potwierdzono *post mortem* w przebiegu PD [47], AD [48], ale ich występowania nie potwierdzono dotąd w HD [49].

Prozapalna aktywacja układu odpornościowego w przebiegu ND angażuje sekrecję cytokin produkowanych przez komórki mikroglejowe oraz komórki obwodowego układu odpornościowego. W przebiegu PD, stwierdzono zmieniony profil wydzielania czynnika martwicy nowotworów typu α (ang. *tumor necrosis factor α* , TNF α), interleukiny (IL) 6, IL-1 β , IL-10, IL-4 i IL-1RA. W AD nasilone uwalnianie IL-1 β , IL-17, IL-12, IL-23, IL-6 i TNF- α prowadzi do propagacji stanu zapalnego, a w HD zmienione stężenie IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, TNF- α , IL-10 notowane jest w osoczu i w prążkowiu (IL-6, IL-8 i TNF- α) [49]. Zmieniony profil sekrecji cytokin w ND współwystępuje ze zmianami w liczebności subpopulacji limfocytów T [44,46].

Jednym z nowszych sposobów podejścia terapeutycznego w ND mogą być immunoterapie [50]. Kluczową rolę do odegrania wydają się mieć zwłaszcza takie, które są w stanie aktywować naturalne mechanizmy naprawcze i hamować nadmiernie aktywowane kaskady zapalne. SPD wykazuje właściwości immunomodulujące i jest kluczowa dla różnicowania się limfocytów T, B i komórek NK oraz pamięci immunologicznej [51-55]. SPD promuje różnicowanie limfocytów T naiwnych w kierunku T regulatorowych w mysim modelu zapalenia jelita grubego [52]. Immunosupresyjne właściwości SPD wykazano u myszy z indukowaną łuszczycą, u których suplementacja zapobiegała zaostrzeniom objawów choroby [56]. SPD obniża zdolność makrofagów do prezentacji antygeny i produkcji cytokin prozapalnych poprzez oddziaływanie na sygnalizację NF- κ B (ang. *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*) i nadaje im fenotyp przeciwwapalny podobny do M2 w autoimmunologicznym modelu stwardnienia rozsianego u gryzoni [57]. Podobną zależność wykazano w modelu posocznicy, w któ-

rym dootrzewnowe iniekcje sperminy stosowane u myszy obniżały zdolność makrofagów do produkcji TNF- α w osoczu [58]. Związek SPD z sygnalizacją wewnątrzkomórkową angażującą NF- κ B wykazano także w mysim modelu: sepsy [59], alkoholowego uszkodzenia wątroby [60] oraz ostrym zapaleniu jelita grubego [61]. Suplementacja SPD poprzedzająca eksperymentalnie wywoływaną sepsę u myszy zapobiega makrofagowemu zapaleniu nerek w mechanizmie angażującym inhibicję inflammasomu NLRP3 i sekrecję IL-1 β [59]. Wpływ 12 tygodniowych, dootrzewnowych iniekcji SPD (10 μ M) na poziom ekspresji mRNA dla NLRP3, kapsazy -1, gazderminy D, IL-1 β , IL-17A, IL-18 oraz pyroptozę wykazano w kardiomiocytach myszy z modelem cukrzycy, u których zaobserwowano obniżone stężenie markerów uszkodzeń mięśnia serowego w osoczu, poprawę wskaźników funkcjonalnych mierzonych ultrasonograficznymi metodami obrazowymi a badanie histopatologiczne potwierdziło redukcję liczby włókien kolagenowych typu I i III charakterystycznych dla kardiomiopatii cukrzycowej [60] SPD przeciwdziała aktywacji zapalnej makrofagów i napływowi limfocytów w modelu zapalenia jelita grubego u myszy oraz hamuje indukowaną TNF- α aktywację NF- κ B w hodowlach komórkowych Caco-2, w efekcie czego notowano obniżone wydzielanie IL-1 β , IL-6 i TNF- α [61]. Yan i współautorzy [62] wykazali, że mechanizm przeciwwapalny SPD w chorobach jelit angażuje szlaki sygnałowe Nrf2 (ang. *nuclear factor erythroid 2-related factor 2*) i STAT3 (ang. *signal transducer and activator of transcription 3*) w sposób zależny od receptorów węglowodorów akrylowych (ang. *aryl hydrocarbon receptor*, AhR). Suplementacja SPD prowadzona przed wywołaniem zapalenia kośćca prowadziła do obniżonej ekspresji TNF- α w osoczu myszy oraz w pierwotnych hodowlach fibroblastów [63]. Opisujące w różnych stanach zapalnych właściwości SPD pozwalają sądzić, że substancja ta w sposób efektywny może hamować aktywację układu odpornościowego obserwowaną w chorobach neurodegeneracyjnych.

SPD była testowana w mysim modelu AD, szczurzym modelu PD [24] i w modelu HD [65]. W badaniach prowadzonych w zespole Sharma [24] wykazano, że suplementacja SPD obniża stężenie TNF- α , IL-1 β , IL-6 w prążkowiu po podaniu rotenonu w szczurzym modelu PD, co w konsekwencji prowadziło do neuroprotekcji w układzie nigrostriatalnym i łagodzenia objawów motorycznych typowych dla PD. Wpływ SPD na stężenie cytokin prozapalnych (TNF- α , IL-1 β , IL-6) w prążkowiu wykazano także w modelu naśladującym objawy ruchowe występujące w HD, które wywoływane były kwasem 3-nitropropionowym [66]. Właściwości przeciwwapalne SPD badane były również w modelu AD [67-69]. Suplementacja SPD w trakcie indukcji modelu AD opartego o agregację β -amyloidu u myszy szczepu APPPS1 ograniczyła poziom nieprawidłowo zbudowanych białek frakcji A β 40 i A β 42 w mózgowiu. W pierwotnych kulturach komórek mikrogleju stopień agregacji tych białek był ograniczony i zaobserwowano wzrost ekspresji genów odpowiadających za migrację, fagocytozę, autofagię, różnicowanie i transkrypcję w kierunku różnicowania fenotypu mikrogleju w formę przeciwwapalną w mechanizmie angażującym NLRP3 [68]. Myszy PS19 z mutacją MAPT P301S powodującą postępującą wraz z wiekiem agregację białka pTau w CNS, której towarzyszą łagodne deficyty w zakresie uczenia się przestrzennego i pamięci, eliminacja

synaps, utrata neuronów w hipokampie, wykazują zmiany metabolizmu SPD i sperminy w regionach mózgowia zaangażowanych w kontrolę funkcji poznawczych (w korze przedczołowej, formacji hipokampa i w prążkowiu) [69]. W badaniach porównawczych, w których zastosowano dwa różne modele tauopatii (rTg4510 i AAV9 Tau Δ D421) wykazano, że SPD zapobiega fibrylacji tau [67]. Istnieje wiele badań, które potwierdzają wpływ SPD na usprawnienie funkcji poznawczych i pamięci badanych w modelach zwierzęcych [70]. W kontekście deficytów funkcji poznawczych występujących w AD, a także w późnych stadiach PD i HD, kluczowe wydają się te, które potwierdzają wpływ SPD na transmisję cholinergiczną i glutaminianergiczną [3]. W przypadku tej ostatniej istotne są także badania potwierdzające, że SPD wiąże się z receptorami NMDA w znaczący sposób zwiększając powinowactwo agonistów oraz końcowy efekt pobudzenia receptora [3]. Utrzymanie odpowiedniego stężenia poliamin w CNS jest kluczowe dla przeciwdziałania demencji, co potwierdzają badania oceniające skuteczność suplementacji SPD w redukcji związanych z wiekiem deficytów funkcji poznawczych prowadzone w próbach klinicznych [71-75]. Biorąc pod uwagę wyniki otrzymane w modelach zwierzęcych i badaniach klinicznych, odpowiednio prowadzona suplementacja SPD może być efektywna w łagodzeniu stanu zapalnego występującego w chorobach neurodegeneracyjnych.

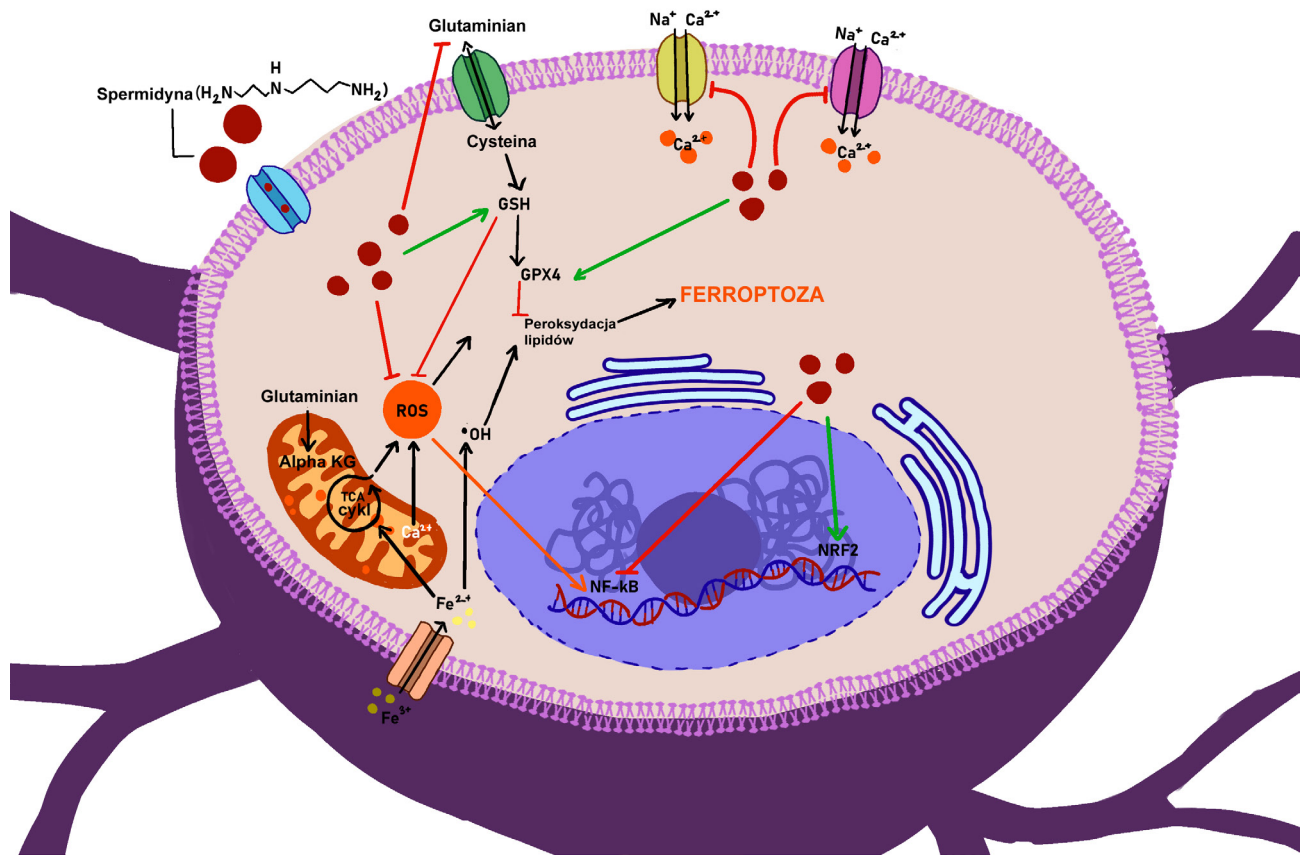
WŁAŚCIWOŚCI ANTYOKSYDACYJNE SPD A MECHANIZMY NEURODEGENERACJI

Stres oksydacyjny wynikający z upośledzonej funkcji mitochondriów oraz przewlekłego stanu zapalnego jest jednym z głównych mechanizmów wspólnych dla przebiegu ND [76]. Reaktywne formy tlenu (ang. *reactive oxygen species*, ROS) takie jak: nadtlenek wodoru (H_2O_2), rodnik ponadtlenkowy (O_2^-) oraz rodnik hydroksylowy ($\bullet OH$) działające z reaktywnymi formami azotu (ang. *reactive nitrogen species*, RNS) takimi jak: rodnik tlenku azotu ($NO\bullet$) i nadtlenoazotyn ($ONOO^-$) wydzielane w nadmiarze wywierają szkodliwy wpływ na strukturę komórek nerwowych. W ND notuje się obniżoną aktywność enzymów antyoksydacyjnych, czyli dysmutazy ponadtlenkowej (ang. *superoxide dismutase*, SOD), katalazy (ang. *catalase*, CAT) oraz peroksydazy glutationowej (ang. *glutathion peroxidase*, GPx) [77]. Komórki w CNS są szczególnie wrażliwe na zaburzenia homeostazy tlenowej, co wynika z wysokiego zapotrzebowania energetycznego (wzmożona aktywność mitochondrialna) i znacznego zużycia tlenu (do 20% całkowitego poboru O_2), co w powiązaniu z wysoką zawartością lipidów w błonach komórkowych neuronów i gleju, bogatych w wielonienasycone kwasy tłuszczowe czyni je szczególnie podatnymi na peroksydację lipidów indukowaną przez ROS oraz na destrukcyjne działanie metali o aktywności redoksowej, takich jak miedź, żelazo czy cynk [77,78]. W przeciwieństwie do innych komórek, neurony mają ograniczone mechanizmy antyoksydacyjne [79] oraz niską zdolność regeneracyjną [77]. Chociaż niskie lub umiarkowane stężenia ROS i RNS odgrywają istotną rolę w prawidłowym funkcjonowaniu komórek (regulacja ścieżek sygnałowych, odpowiedź mitogenna, systemy obronne przeciw patogenom), nadprodukcja tych form lub zaburzenia w aktywności endogennych mechanizmów neutralizujących są zaangażowane w pato-

genezę ND. Nadprodukcja ROS podczas stresu oksydacyjnego powoduje peroksydację lipidów błon komórkowych do dialdehydu malonowego (ang. *malondialdehyde*, MDA), co w konsekwencji zmienia właściwości strukturalne błony komórkowej i prowadzi do zwiększenia jej przepuszczalności dla substancji, które mogą negatywnie wpływać na konformację białek wewnątrzkomórkowych bądź niespecyficzenie łączyć się z receptorami [78]. Źródłem ROS mogą być także aktywowane prozapalnie makrofagi i neutrofile [80]. Co istotne, u pacjentów z ND obserwuje się zmiany markerów stresu oksydacyjnego we krwi obwodowej takie jak podwyższone stężenie niemerkaptoalbuminy (ang. *nonmercaptalbumin*) w PD, 8-Hydroksyguanozyny (ang. *8-Hydroxyguanosine*) i GPx w HD oraz obniżone stężenie glutationu (ang. *glutathione*, GSH) w AD, co podkreśla potencjalną rolę tych cząsteczek jako biomarkerów diagnostycznych i prognostycznych w ND [81-83].

Właściwości antyoksydacyjne SPD udowodniono w modelach udaru niedokrwinnego [84], a także w eksperymentalnie indukowanym modelu stanu zapalnego [85] oraz retinopatii cukrzycowej [86]. Wykazano, że podczas nefrotoksyczności wywołanej cisplatyną suplementacja sperminy skutecznie hamuje stres oksydacyjny, a także zmniejsza uszkodzenia DNA i peroksydację lipidów, zapobiegając w ten sposób martwicy kanalików nerkowych indukowanej cisplatyną [87]. Dootrzewnowa iniekcja SPD stosowana u myszy z modelem cukrzycy typu 2 działała ochronnie na mięsień sercowy, obniżając poziom markerów stresu oksydacyjnego w komórkach mięśnia sercowego w mechanizmie redukującym ferroptozę [88]. Wpływ SPD na regulowaną śmierć komórek zależną od żelaza, w której kluczowe znaczenie ma GPx4 badano w modelu AD u myszy [89]. We wcześniejszych badaniach udowodniono, że SPD aktywuje szlaki Nrf2/HO-1/GPx4 i Akt/FHC/ACSL4, regulujące ferroptozę w komórkach rozrodczych [90]. Badania zespołu Youssef [89] wykazały, że w mysim modelu AD, SPD działa neuroprotekcynie na neurony hipokampa redukując gromadzenie β -amyloidu w mechanizmie związanym z akumulacją jonów żelaza prowadzącym do stresu oksydacyjnego. Właściwości antyoksydacyjne SPD udowodniono także w szczurzym modelu PD indukowanym podaniem rotenonu [24,91] oraz w szczurzym modelu naśladującym zaburzenia równowagi neurotransmitterowej w jądrach podstawy podobnym do tych obserwowanych w HD [66]. Włączenie suplementacji SPD w 14. dniu iniekcji rotenonu obniżyło poziom MDA i azotynów oraz podwyższyło poziom GSH. Antyoksydacyjne właściwości SPD zniosły neurotoksyczne działanie rotenonu w układzie nigrostriatalnym i zapobiegły behawioralnym objawom w szczurzym modelu PD [24]. W modelu HD wywołanym podaniem kwasu 3-nitropropionowego podanie SPD hamowało indukowany eksperymentalnie stres oksydacyjny [66].

W przebiegu ND zaburzone są mechanizmy utrzymujące homeostazę w układach antyoksydacyjnych komórek nerwowych oraz w jej otoczeniu. Układy antyoksydacyjne podlegają ścisłej regulacji, a ich aktywność wzrasta w obecności stresu oksydacyjnego. Jednym z kluczowych białek odpowiadających za regulację tej odpowiedzi jest czynnik transkrypcyjny Nrf2. W odpowiedzi na nagromadzenie ROS, Nrf2 ulega translokacji do jądra komórkowego, gdzie



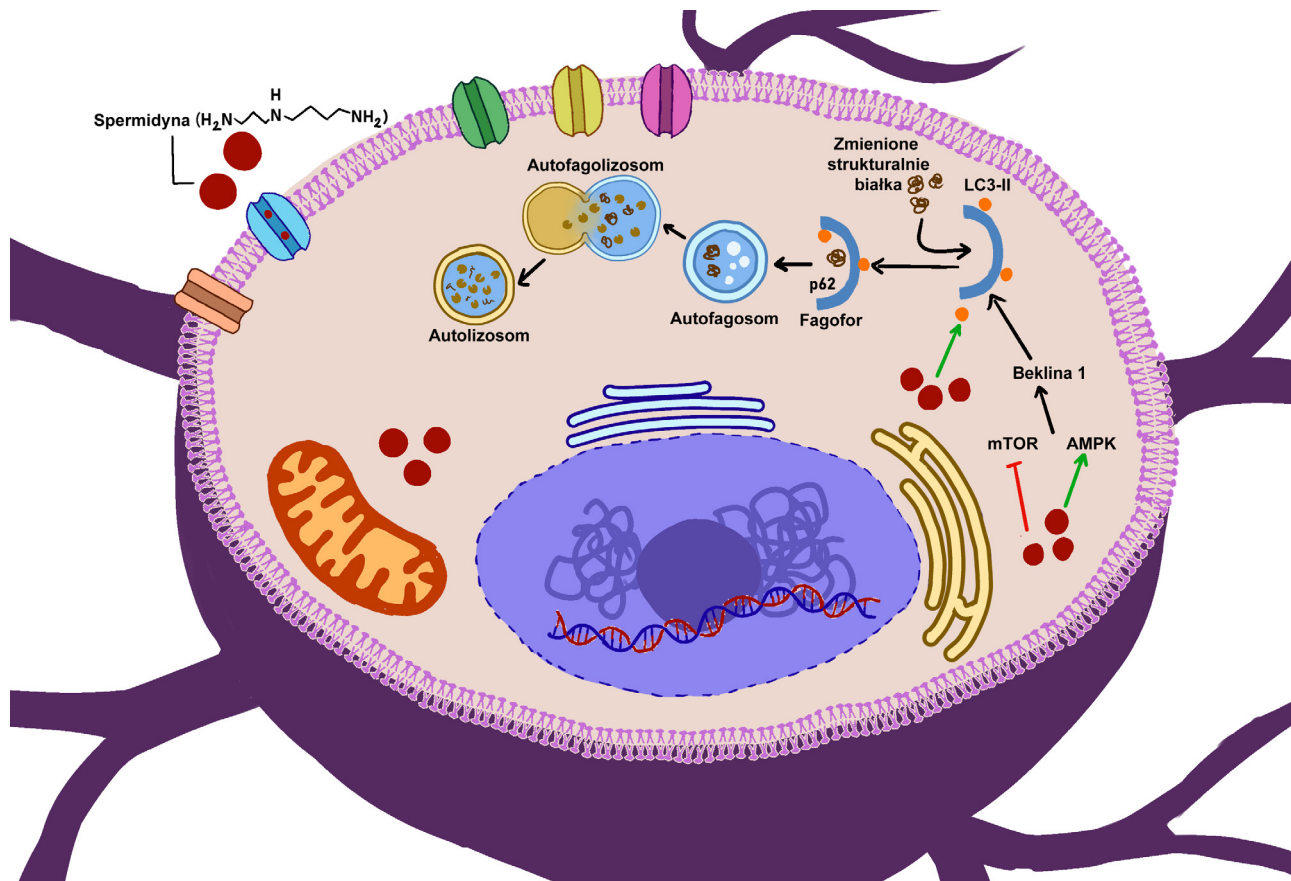
Rycina 1. Mechanizmy wpływu spermidyny na przebieg stresu oksydacyjnego w trakcie neurodegeneracji. Strzałkami czarnymi oznaczono kolejne etapy danego procesu, strzałkami zielonymi – wpływ spermidyny na aktywację procesu, czerwonymi liniami – inhibicję danego zjawiska. Większość skrótów objaśniono w tekście. Pozostałe: alfa KG – α -ketoglutaran, TCA – cykl kwasu trikarboksyłowego.

wiąże się z elementami odpowiedzi antyoksydacyjnej, co skutkuje aktywacją transkrypcji odpowiednich genów. Nrf2 jest czynnikiem regulującym biosyntezę poliamin w mechanizmie wpływu na aktywność enzymatyczną dekarboksylazy ornityny, co pozwala wiązać antyoksydacyjne właściwości SPD z szlakami naturalnych przemian poliamin [8]. Udział SPD w modulowaniu stresu oksydacyjnego w przebiegu ND został zaprezentowany na rycinie 1.

UDZIAŁ SPD W MODULOWANIU AUTOFAGII A MECHANIZMY NEURODEGENERACJI

Autofagia jest procesem fizjologicznym polegającym na degradacji różnych składników komórki rozpoznanych jako uszkodzone lub zbędne. Sprawność autofagii ma kluczowe znaczenie dla różnicowania komórek oraz obrony przed stresem oksydacyjnym. Autofagia odpowiada za usuwanie niepotrzebnych lub źle sfałdowanych białek, kropli lipidowych oraz uszkodzonych organelli, aby zachować homeostazę wewnątrzkomórkową [92]. Wydajność autofagii zależy od mechanizmów transportu do lizosomów i zazwyczaj klasyfikuje się trzy różne typy degradacji: mikroautofagia, autofagia zależna od białek opiekuńczych (CMA; występuje tylko u ssaków) oraz makroautofagia [92]. W CNS makroautofagia i szlak ubikwityna-proteasom są niezbędne dla utrzymywania prawidłowo działających połączeń neuronalnych, a zaburzenia autofagii mogą powodować hamowanie neurogenezy, wpływać na wzrost aksonów, rozwój

i rozgałęzianie dendrytów, synaptogenezę oraz eliminację nadmiarowych synaps (przycinanie synaptyczne) [93]. W neuronach autofagosomy wytwarzane są w przewodzie w terminalnych odcinkach aksonów gdzie pozostają lub za pomocą transportu wstecznego kierowane są do perikarionu (ciała komórki nerwowej) i tam przekształcają się w autolizosomy. Wakuole autofagiczne występujące w dendrytach mają postać amfisosomów lub autolizosomów, które mogą być transportowane dwukierunkowo (do ciała komórki i do elementu post synaptycznego) [94]. W przebiegu ND wykazano zaburzoną wewnątrz neuronalną proteostazę, która wynika z upośledzonych mechanizmów usuwania białek agregujących (spłątki neurofibrylarne zawierające hiperfosforylowane białko tau w AD, agregaty α -synukleiny w PD i huntingtyny w HD) [92]. Zmiany w homeostazie komórkowej i sprawności autofagii przyczyniają się do akumulacji dysfunkcyjnych mitochondriów, które nadmiarowo produkują ROS, co sprzyja agregacji białek i podtrzymuje kaskadę procesów zapalnych w CNS. Punktem łączącym autofagię, stres oksydacyjny i stan zapalny jest szlak Nrf2. Istnieje kilka białek, które regulują zarówno szlak NF- κ B, jak i Nrf2, takich jak p65 i p62. Po aktywacji szlaku zapalnego, p65 jest fosforylowane, przemieszcza się do jądra i inicjuje transkrypcję genów NF- κ B [95]. Poziomy białek p62 i LC3-II (są podwyższone w prądkowiu transgenicznym myszy YAC128 HD i R6/2 HD, co wskazuje na upośledzone mechanizmy przejścia autofagosomów w autolizosomy [96]. Na odbiegające od fizjologicznych mechanizmy autofagii w



Rycina 2. Mechanizmy wpływu spermidyny na autofagię w trakcie neurodegeneracji. Strzałkami czarnymi oznaczono kolejne etapy danego procesu, strzałkami zielonymi - wpływ spermidyny na aktywację procesu, czerwonymi liniami - inhibicję danego zjawiska. Skrótów objaśniono w tekście.

ND wskazują dane potwierdzające obecność licznych wakuoli autofagicznych w mózgu osób cierpiących na AD, PD i HD [97-99] oraz badania eksperymentalne w modelach zwierzęcych, w których farmakologiczna stymulacja autofagii skutecznie redukuje agregację białek i wynikający z niej stan zapalny [100-102].

Endogenna wewnątrzkomórkowa SPD jest kluczowa dla procesu hypuzynacji jądrowego czynnika transkrypcyjnego 5A (eIF5A) [103], który jest aktywatorem TFEB (ang. *transcription factor EB*) promującego zmiany naprawcze angażujące autofagię i lizosomy [104, 105]. Kompleksowy mechanizm wpływu egzogennej SPD na autofagię nie został dotąd w pełni wyjaśniony, jednak zdolność SPD do jej promowania potwierdzają dane uzyskane w badaniach *in vitro* i *in vivo* [30,106]. W badaniach zespołu Pietrocola [107] wykazano, że SPD hamuje aktywność acetylotransferazy EP300, która poprzez wpływ na białko p300 reguluje wydajność szlaku mTORC1 (ang. *mechanistic target of rapamycin complex 1*), co badano w modelu komórkowym [108]. Suplementacja SPD lub sperminą stosowana u myszy SAMP8 (ang. *senescence-accelerated mouse prone 8*) stymulowała autofagię, co wykazano na poziomie detekcji bekliny 1 (białka zaangażowanego w transport substratów do wakuoli autofagicznych), markera powierzchniowego autofagosomów LC3-II oraz białka p62 [109]. Białko p62 wchodzi w interakcje z białkami inflamasyonu NLRP3, które rozpoznają ubiquitynowane białka lub zdegradowane organella komórkowe (np. mitochondria) i uczestniczą w ich neutralizowaniu w

autolizosomach [110]. Wpływ SPD na degradację włókien β -amyloidu w hipokampie poprzez wzmocnienie autofagii angażującej autolizosomy zawierające beclinę 1 wykazano u starzejących się myszy C57BL/6J z deficytami funkcji poznawczych [111]. Podobną zależność promującą autofagię z udziałem bekliny 1 w neuronach hipokampa wykazano u szczurów po eksperymentalnie wywołanym modelu udaru niedokrwinnego mózgowia, u których dootrzewnowe podanie SPD działało ochronnie na neurony [112]. W eksperymentalnie wywołanym parakwatem mysim modelu AD stwierdzono obniżoną agregację białka APP (ang. *amyloid precursor protein*) w hipokampie i korze czołowej po suplementacji SPD, a w pierwotnych hodowlach komórek hipokampa potwierdzono, że obniżona akumulacja białek była skutkiem wzmocnionej autofagii (podwyższona ekspresja LC3-II, p62) [113]. Co ciekawe promujące autofagię właściwości SPD wpływają na zdolność neuronów warstwy CA3 hipokampa do generowania długotrwałego wzmocnienia synaptycznego (ang. *long term potentiation, LTP*) u starzejących się myszy, co ma kluczowe znaczenie dla plastyczności funkcjonalnej i mechanizmów pamięci [114]. Neuroprotektoryne właściwości SPD oceniane były w modelach agregacji α -synukleiny u muszek owocówek (*Drosophila melanogaster*), nicieni (*Caenorhabditis elegans*) [115] i szczurów [91], w których SPD promowała autofagię zmienionych strukturalnie białek i działała ochronnie na neurony.

Choć wiele wyników badań wskazuje, że SPD jest substancją promującą mechanizmy autofagii, konieczne wyda-

je się potwierdziło bezpieczeństwo strategii terapeutycznych, które będą uwzględniały potencjalne efekty uboczne nadmiernie aktywowanych mechanizmów samotrąwienia komórek. W ostatnich badaniach prowadzonych w dwóch transgenicznych modelach ataksji rdzeniowo-mózdkowej typu 3 (ang. *Machado-Joseph disease* (MJD)) u danio przegowanego (łac. *Danio rerio*) i u myszy (CMVMJD₁₃₅), wykazano odmienne gatunkowo efekty suplementacji SPD [116]. W modelu MJD wywołanym u danio przegowanego suplementacja SPD zapobiegała agregacji ataksyny-3 w neuronach i deficytom ruchowym, co powiązано z usprawnionymi mechanizmami autofagii (wzrost ekspresji markerów LC3II i p62). W mysim modelu MJD, podawanie SPD w wodzie pitnej (3 mM) prowadzone było w fazie przed objawowej, pełno-objawowej i zaawansowanym stadium MJD. SPD stosowana w takich warunkach nie poprawiała sprawności ruchowej myszy i nie wpłynęła na stopień agregacji ataksyny 3 w pniu mózgu i mózdzku. Dodatkowo w badaniach tych wykazano, że suplementacja SPD u danio nasila ekspresję polimerazy poli(ADP-rybozy) (ang. *poly (ADP-ribose) polymerase*, PARP) oraz kapsazy 3, w mózgowiu, co może świadczyć o promowanej przez SPD inicjacji wczesnej fazy apoptozy. Co ciekawe, myszy szczepu dzikiego suplementowane SPD cechowały się krótszym czasem utrzymywania równowagi ciała w teście rotarod w porównaniu do myszy z grupy kontrolnej (otrzymujących wodę), co może świadczyć o potencjalnych skutkach ubocznych stosowanej u zwierząt zdrowych suplementacji SPD [116]. Wpływ SPD na mechanizmy autofagii prezentuje rycina 2.

PODSUMOWANIE

Na przestrzeni ostatnich lat pojawiło się wiele nowych badań, które opisują wielokierunkowe działanie SPD. W chwili obecnej nie ma jednak konsensusu co do jednego mechanizmu, który odgrywałby wiodącą rolę w obserwowanych w wyniku działania SPD efektach neuroprotektoryjnych. Wiele wskazuje na to, że kluczowy jest udział SPD w promowaniu naturalnych mechanizmów obronnych przed agregacją zmienionych strukturalnie białek neuronalnych, bo w chwili obecnej to w nich upatruje się czynników wyzwalających stres oksydacyjny i przewlekły stan zapalny w CNS. Konieczne jest jednak opracowanie bezpiecznego modelu suplementacji lub wpływu na wewnątrzkomórkową biosyntezę SPD, gdyż nadmiernie aktywowane szlaki przemian poliamin mogą prowadzić do zakłócenia homeostazy komórkowej i promować apoptozę.

PIŚMIENNICTWO

- Madeo F, Eisenberg T, Pietrocola F, Kroemer G (2018) Spermidine in health and disease. *Science* 359: eaan2788
- Shi YJ, Zhang J, Wang YW, Ding K, Yan Y, Xia CY, Li XX, He J, Zhang WK, Xu JK (2022) The untapped potential of spermidine alkaloids: Sources, structures, bioactivities and syntheses. *Eur J Med Chem* 240: 114600
- Makletsova MG, Rikhireva GT, Kirichenko EY, Trinitatsky IY, Vakulenko MY, Ermakov AM (2022) The Role of Polyamines in the mechanisms of cognitive impairment. *Neurochem J* 16: 283-294
- Sánchez-Jiménez F, Ruiz-Pérez MV, Urdiales JL, Medina MA (2013) Pharmacological potential of biogenic amine-polyamine interactions beyond neurotransmission. *Br J Pharmacol*. 170: 4-16.
- Moriyama Y, Hatano R, Moriyama S, Uehara S (2020) Vesicular polyamine transporter as a novel player in amine-mediated chemical transmission. *Biochim Biophys Acta Biomembr* 1862: 183208
- Nedeva I, Koripelly G, Caballero D, Chièze L, Guichard B, Romain B, Pencreach E, Lehn JM, Carlier MF, Riveline D (2013) Synthetic polyamines promote rapid lamellipodial growth by regulating actin dynamics. *Nat Commun*. 4:2165.
- Madeo F, Bauer MA, Carmona-Gutierrez D, Kroemer G (2019) Spermidine: a physiological autophagy inducer acting as an anti-aging vitamin in humans? *Autophagy* 15: 165-168
- Murray Stewart T, Dunston TT, Woster PM, Casero RA Jr (2018) Polyamine catabolism and oxidative damage. *J Biol Chem* 293: 18736-18745
- Madeo F, Hofer SJ, Pendl T, Bauer MA, Eisenberg T, Carmona-Gutierrez D, Kroemer G. Nutritional aspects of spermidine (2020) *Annu Rev Nutr*. 40:135-159.
- Schroeder S, Hofer SJ, Zimmermann A, Pechlaner R, Dammbrueck C, Pendl T, Marcello GM, Pogatschnigg V, Bergmann M, Müller M, Gschiel V, Ristic S, Tadic J, Iwata K, Richter G, Farzi A, Üçal M, Schäfer U, Poglitsch M, Royer P, Mekis R, Agreiter M, Tölle RC, Sótónyi P, Willeit J, Mairhofer B, Niederkofler H, Pallhuber I, Rungger G, Tilg H, Defrancesco M, Marksteiner J, Sinner F, Magnes C, Pieber TR, Holzer P, Kroemer G, Carmona-Gutierrez D, Scorrano L, Dengjel J, Madl T, Sedej S, Sigrist SJ, Rác B, Kiechl S, Eisenberg T, Madeo F (2021) Dietary spermidine improves cognitive function. *Cell Rep* 35: 108985
- Liang Y, Piao C, Beuschel CB, Toppe D, Kollipara L, Bogdanow B, Maglione M, Lützkendorf J, See JCK, Huang S, Conrad TOF, Kintscher U, Madeo F, Liu F, Sickmann A, Sigrist SJ (2021) eIF5A hypusination, boosted by dietary spermidine, protects from premature brain aging and mitochondrial dysfunction. *Cell Rep* 35: 108941
- Grembecka B, Harackiewicz O, Majkutewicz I, Ruciński J, Wrona D (2024) Long-term effectiveness and safety of spermidine for liver, kidney and pancreas function in rat model of Parkinson's disease. *Folia Neuropathologica*, poster
- Ramos-Molina B, Queipo-Ortuño MI, Lambertos A, Tinahones FJ, Peñafiel R (2019) Dietary and gut microbiota polyamines in obesity- and age-related diseases. *Front Nutr*. Mar 6:24
- Milovic V (2001) Polyamines in the gut lumen: bioavailability and bio-distribution. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol*. 13:1021-25.
- Milovic V, Faust D, Turchanowa L, Stein J, Caspary WF (2001) Permeability characteristics of polyamines across intestinal epithelium using the Caco-2 monolayer system: comparison between transepithelial flux and mitogen-stimulated uptake into epithelial cells. *Nutrition* 17:462-6.
- Uda K, Tsujikawa T, Fujiyama Y, Bamba T (2003) Rapid absorption of luminal polyamines in a rat small intestine ex vivo model. *J Gastroenterol Hepatol*. 18:554-9.
- Schroeder S, Hofer SJ, Zimmermann A, Pechlaner R, Dammbrueck C, Pendl T, Marcello GM, Pogatschnigg V, Bergmann M, Müller M, Gschiel V, Ristic S, Tadic J, Iwata K, Richter G, Farzi A, Üçal M, Schäfer U, Poglitsch M, Royer P, Mekis R, Agreiter M, Tölle RC, Sótónyi P, Willeit J, Mairhofer B, Niederkofler H, Pallhuber I, Rungger G, Tilg H, Defrancesco M, Marksteiner J, Sinner F, Magnes C, Pieber TR, Holzer P, Kroemer G, Carmona-Gutierrez D, Scorrano L, Dengjel J, Madl T, Sedej S, Sigrist SJ, Rác B, Kiechl S, Eisenberg T, Madeo F (2021) Dietary spermidine improves cognitive function. *Cell Rep*. 35:108985.
- Guerra GP, Rubin MA, Mello CF (2016) Modulation of learning and memory by natural polyamines. *Pharmacol Res*. 112:99-118.
- Kiechl S, Pechlaner R, Willeit P, Notdurfter M, Paulweber B, Willeit K, Werner P, Ruckenstein C, Iglseder B, Weger S, Mairhofer B, Gartner M, Kedenko L, Chmelikova M, Stekovic S, Stuppner H, Oberhollenzer F, Kroemer G, Mayr M, Eisenberg T, Tilg H, Madeo F, Willeit J (2018) Higher spermidine intake is linked to lower mortality: a prospective population-based study. *Am J Clin Nutr* 108: 371-380
- Chamoto K, Zhang B, Tajima M, Honjo T, Fagarasan S (2023) Spermidine - an old molecule with a new age-defying immune function. *Trends Cell Biol* 34: 363-370
- Huang B, Chau SWH, Liu Y, Chan JWY, Wang J, Ma SL, Zhang J, Chan PKS, Yeoh YK, Chen Z, Zhou L, Wong SH, Mok VCT, To KF, Lai HM,

- Ng S, Trenkwalder C, Chan FKL, Wing YK (2023) Gut microbiome dysbiosis across early Parkinson's disease, REM sleep behavior disorder and their first-degree relatives. *Nat Commun* 14: 2501
22. Seo DO, Holtzman DM (2024) Current understanding of the Alzheimer's disease-associated microbiome and therapeutic strategies. *Exp Mol Med* 56: 86-94
23. Wronka D, Karlik A, Misiorek JO, Przybyl L (2023) What the Gut Tells the Brain-Is There a Link between Microbiota and Huntington's Disease? *Int J Mol Sci* 24: 4477
24. Sharma S, Kumar P, Deshmukh R (2018) Neuroprotective potential of spermidine against rotenone induced Parkinson's disease in rats. *Neurochem Int* 116: 104-111
25. Nishimura K, Shiina R, Kashiwagi K, Igarashi K (2006) Decrease in polyamines with aging and their ingestion from food and drink. *J Biochem* 139: 81-90
26. Liu P, Gupta N, Jing Y, Zhang H (2008) Age-related changes in polyamines in memory-associated brain structures in rats. *Neuroscience* 155: 789-796
27. Morrison LD, Becker L, Ang LC, Kish SJ (1995) Polyamines in human brain: regional distribution and influence of aging. *J Neurochem* 65: 636-642
28. Kalecký K, Bottiglieri T (2023) Targeted metabolomic analysis in Parkinson's disease brain frontal cortex and putamen with relation to cognitive impairment. *NPJ Parkinsons Dis* 9: 84
29. Choi SH, Yousefian-Jazi A, Hyeon SJ, Nguyen PTT, Chu J, Kim S, Kim S, Ryu HL, Kowall NW, Ryu H, Lee J (2022) Modulation of histone H3K4 dimethylation by spermidine ameliorates motor neuron survival and neuropathology in a mouse model of ALS. *J Biomed Sci* 29: 106
30. Hofer SJ, Simon AK, Bergmann M, Eisenberg T, Kroemer G, Madeo F (2022) Mechanisms of spermidine-induced autophagy and geroprotection. *Nat Aging* 2: 1112-1129
31. Zhang W, Xiao D, Mao Q, Xia H (2023) Role of neuroinflammation in neurodegeneration development. *Signal Transduct Target Ther* 8: 267
32. Harackiewicz O, Grembecka B (2024) The role of microglia and astrocytes in the pathomechanism of neuroinflammation in Parkinson's disease - focus on alfasynuclein. *J Integr Neurosci* 23: 203
33. Majkutewicz I, Kurowska-Rucińska E, Ruciński J, Myślińska D, Grembecka B, Mantej J, Dzik KP (2024) Diverse Efficacy of dimethyl fumarate in alleviating the late streptozotocin-induced cognitive impairment and Neuropathological features in rat. *Mol Neurobiol* 61: 7751-7766
34. Palpagama T, Mills AR, Ferguson MW, Vikas Ankeal P, Turner C, Tippett L, van der Werf B, Waldvogel HJ, Faull RLM, Kwakowsky A (2023) Microglial and astrocytic responses in the human midcingulate cortex in Huntington's disease. *Ann Neurol* 94: 895-910
35. Brandebura AN, Paumier A, Onur TS, Allen NJ (2023) Astrocyte contribution to dysfunction, risk and progression in neurodegenerative disorders. *Nat Rev Neurosci* 24: 23-39
36. Pajares M, I Rojo A, Manda G, Boscá L, Cuadrado A (2020) Inflammation in Parkinson's disease: mechanisms and therapeutic Implications. *Cells* 9: 1687
37. Campanelli F, Natale G, Marino G, Ghiglieri V, Calabresi P (2022) Striatal glutamatergic hyperactivity in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis* 168: 105697
38. Ibrahim KS, El Mestikawy S, Abd-Elrahman KS, Ferguson SSG (2023) VGLUT3 Deletion rescues motor deficits and neuronal loss in the zQ175 mouse model of Huntington's disease. *J Neurosci* 43: 4365-4377
39. Forloni G (2023) Alpha Synuclein: Neurodegeneration and inflammation. *Int J Mol Sci* 24: 5914
40. Xie J, Van Hoecke L, Vandenbroucke RE (2022) The impact of systemic inflammation on Alzheimer's disease pathology. *Front Immunol* 12: 796867
41. Wilton DK, Mastro K, Heller MD, Gergits FW, Willing CR, Fahey JB, Frouin A, Daggett A, Gu X, Kim YA, Faull RLM, Jayadev S, Yednock T, Yang XW, Stevens B (2023) Microglia and complement mediate early corticostriatal synapse loss and cognitive dysfunction in Huntington's disease. *Nat Med* 29: 2866-2884
42. Kurowska-Rucińska E, Ruciński J, Myślińska D, Grembecka B, Wrona D, Majkutewicz I (2022) Dimethyl fumarate alleviates adult neurogenesis disruption in hippocampus and olfactory bulb and spatial cognitive deficits induced by intracerebroventricular streptozotocin injection in young and aged rats. *Int J Mol Sci* 23: 15449
43. Fursa GA, Andretsova SS, Shishkina VS, Voronova AD, Karsuntseva EK, Chadin AV, Reshetov IV, Stepanova OV, Chekhonin VP (2024) The use of neurotrophic factors as a promising strategy for the treatment of neurodegenerative diseases (Review). *Bull Exp Biol Med* 177: 517-527
44. Asamu MO, Oladipo OO, Abayomi OA, Adebayo AA (2023) Alzheimer's disease: The role of T lymphocytes in neuroinflammation and neurodegeneration. *Brain Res* 1821: 148589
45. Isik S, Yeman Kiyak B, Akbayir R, Seyhali R, Arpacı T (2023) Microglia mediated neuroinflammation in Parkinson's disease. *Cells* 12: 1012
46. Tansey MG, Wallings RL, Houser MC, Herrick MK, Keating CE, Joers V (2022) Inflammation and immune dysfunction in Parkinson disease. *Nat Rev Immunol* 22: 657-673
47. Mietelska-Porowska A, Wojda U (2017) T Lymphocytes and inflammatory mediators in the interplay between brain and blood in Alzheimer's disease: Potential pools of new biomarkers. *J Immunol Res* 2017: 4626540
48. Silvestroni A, Faull RL, Strand AD, Möller T (2008) Distinct neuro-inflammatory profile in post-mortem human Huntington's disease. *Neuroreport* 20: 1098-1103
49. Björkqvist M, Wild EJ, Thiele J, Silvestroni A, Andre R, Lahiri N, Raibon E, Lee RV, Benn CL, Soulet D, Magnusson A, Woodman B, Landles C, Pouladi MA, Hayden MR, Khalili-Shirazi A, Lowdell MW, Brundin P, Bates GP, Leavitt BR, Möller T, Tabrizi SJ (2008) A novel pathogenic pathway of immune activation detectable before clinical onset in Huntington's disease. *J Exp Med* 205: 1869-1877
50. Mukherjee A, Biswas S, Roy I (2024) Immunotherapy: An emerging treatment option for neurodegenerative diseases. *Drug Discov Today* 29: 103974
51. Puleston DJ, Baixel F, Sanin DE, Edwards-Hicks J, Villa M, Kabat AM, Kamiński MM, Stanckzak M, Weiss HJ, Grzes KM, Piletic K, Field CS, Corrado M, Haessler F, Wang C, Musa Y, Schimmelpfennig L, Flachsmann L, Mittler G, Yosef N, Kuchroo VK, Buescher JM, Balabanov S, Pearce EJ, Green DR, Pearce EL (2021) Polyamine metabolism is a central determinant of helper T cell lineage fidelity. *Cell* 184: 4186-4202.e20
52. Carriche GM, Almeida L, Stüve P, Velasquez L, Dhillon-LaBrooy A, Roy U, Lindenberg M, Strowig T, Plaza-Sirvent C, Schmitz I, Lochner M, Simon AK, Sparwasser T (2021) Regulating T-cell differentiation through the polyamine spermidine. *J Allergy Clin Immunol* 147: 335-348.e11
53. Zhang H, Alsaleh G, Feltham J, Sun Y, Napolitano G, Riffelmacher T, Charles P, Frau L, Hublitz P, Yu Z, Mohammed S, Ballabio A, Balabanov S, Mellor J, Simon AK (2019) Polyamines Control eIF5A hypusination, TFEB translation, and autophagy to reverse B cell senescence. *Mol Cell* 76: 110-125.e9
54. Tan TCJ, Kelly V, Zou X, Wright D, Ly T, Zamoyska R (2021) Translation factor eIF5a is essential for IFN γ production and cell cycle regulation in primary CD8 $^{+}$ T lymphocytes. *Nat Commun* 13: 7796
55. O'Brien KL, Assmann N, O'Connor E, Keane C, Walls J, Choi C, Oefner PJ, Gardiner CM, Dettmer K, Finlay DK (2020) De novo polyamine synthesis supports metabolic and functional responses in activated murine NK cells. *Eur J Immunol* 51: 91-102
56. Li G, Ding H, Yu X, Meng Y, Li J, Guo Q, Zhou H, Shen N (2020) Spermidine suppresses inflammatory DC function by activating the FOXO3 pathway and counteracts autoimmunity. *iScience* 23: 100807
57. Yang Q, Zheng C, Cao J, Cao G, Shou P, Lin L, Velletri T, Jiang M, Chen Q, Han Y, Li F, Wang Y, Cao W, Shi Y (2016) Spermidine alleviates experimental autoimmune encephalomyelitis through inducing inhibitory macrophages. *Cell Death Differ* 23: 1850-1861
58. Zhu S, Ashok M, Li J, Li W, Yang H, Wang P, Tracey KJ, Sama AE, Wang H (2009) Spermine protects mice against lethal sepsis partly by attenuating surrogate inflammatory markers. *Mol Med* 15: 275-282

59. Li X, Zhou X, Liu X, Li X, Jiang X, Shi B, Wang S (2022) Spermidine protects against acute kidney injury by modulating macrophage NLRP3 inflammasome activation and mitochondrial respiration in an eIF5A hypusination-related pathway. *Mol Med* 28: 103
60. Wei C, Xu J, Liu Y, Qadir J, Zhang S, Yuan H (2023) Exogenous spermidine alleviates diabetic myocardial fibrosis via suppressing inflammation and pyroptosis in db/db mice. *Balkan medical journal* 40: 333-343
61. Adhikari R, Shah R, Reyes-Gordillo K, Arellanes-Robledo J, Cheng Y, Ibrahim J, Tuma PL (2021) Spermidine prevents ethanol and lipopolysaccharide-induced hepatic injury in mice. *Molecules* 26: 1786
62. Ma L, Ni L, Yang T, Mao P, Huang X, Luo Y, Jiang Z, Hu L, Zhao Y, Fu Z, Ni Y (2021) Preventive and therapeutic spermidine treatment attenuates acute colitis in mice. *J Agric Food Chem* 69: 1864-1876
63. Yan B, Mao X, Hu S, Wang S, Liu X, Sun J (2023) Spermidine protects intestinal mucosal barrier function in mice colitis via the AhR/Nrf2 and AhR/STAT3 signaling pathways. *Int Immunopharmacol* 119: 110166
64. Chen Z, Lin CX, Song B, Li CC, Qui JX, Li SX, Lin SP, Luo WQ, Fu Y, Fang GB, Wei-Ping L, Saw PE, Ding Y (2020) Spermidine activates RIP1 deubiquitination to inhibit TNF- α -induced NF- κ B/p65 signaling pathway in osteoarthritis. *Cell Death Dis* 11: 503
65. Velloso NA, Dalmolin GD, Gomes GM, Rubin MA, Canas PM, Cunha RA, Mello CF (2009) Spermine improves recognition memory deficit in a rodent model of Huntington's disease. *Neurobiol Learn Mem* 92: 574-580
66. Jamwal S, Kumar P (2016) Spermidine ameliorates 3-nitropropionic acid (3-NP)-induced striatal toxicity: Possible role of oxidative stress, neuroinflammation, and neurotransmitters. *Physiol Behav* 155: 180-187
67. Sandusky-Beltran LA, Kovalenko A, Ma C, Calahatian JIT, Placides DS, Watler MD, Hunt JB, Darling AL, Baker JD, Blair LJ, Martin MD, Fontaine SN, Dickey CA, Lussier AL, Weeber EJ, Selenica MB, Nash KR, Gordon MN, Morgan D, Lee DC (2019) Spermidine/spermine-N1-acetyltransferase ablation impacts tauopathy-induced polyamine stress response. *Alzheimers Res Ther* 11: 58
68. Freitag K, Sterczyk N, Wendlinger S, Obermayer B, Schulz J, Farztdinov V, Müllleder M, Ralser M, Houtman J, Fleck L, Braeuning C, Sansevino R, Hoffmann C, Milovanovic D, Sigris SJ, Conrad T, Beule D, Heppner FL, Jendrach M (2022) Spermidine reduces neuroinflammation and soluble amyloid beta in an Alzheimer's disease mouse model. *J Neuroinflammation* 19: 172
69. Mein H, Jing Y, Ahmad F, Zhang H, Liu P (2022) Altered brain arginine metabolism and polyamine system in a P301S tauopathy mouse model: A time-course study. *Int J Mol Sci* 23: 6039
70. Guerra GP, Rubin MA, Mello CF (2016) Modulation of learning and memory by natural polyamines. *Pharmacol Res* 112: 99-118
71. Schwarz C, Stekovic S, Wirth M, Benson G, Royer P, Sigris SJ, Pieber T, Dammbrueck C, Magnes C, Eisenberg T, Pendl T, Bohlken J, Köbe T, Madeo F, Flöel A (2018) Safety and tolerability of spermidine supplementation in mice and older adults with subjective cognitive decline. *Aging (Albany NY)* 10: 19-33
72. Schwarz C, Benson GS, Horn N, Wurdack K, Grittner U, Schilling R, Märtschenz S, Köbe T, Hofer SJ, Magnes C, Stekovic S, Eisenberg T, Sigris SJ, Schmitz D, Wirth M, Madeo F, Flöel A (2022) Effects of spermidine supplementation on cognition and biomarkers in older adults with subjective cognitive decline: A randomized clinical trial. *JAMA Netw Open* 5: e2213875
73. Wirth M, Benson G, Schwarz C, Köbe T, Grittner U, Schmitz D, Sigris SJ, Bohlken J, Stekovic S, Madeo F, Flöel A (2018) The effect of spermidine on memory performance in older adults at risk for dementia: A randomized controlled trial. *Cortex* 109: 181-188
74. Wirth M, Schwarz C, Benson G, Horn N, Buchert R, Lange C, Köbe T, Hetzer S, Maglione M, Michael E, Märtschenz S, Mai K, Kopp U, Schmitz D, Grittner U, Sigris SJ, Stekovic S, Madeo F, Flöel A (2019) Effects of spermidine supplementation on cognition and biomarkers in older adults with subjective cognitive decline (SmartAge)-study protocol for a randomized controlled trial. *Alzheimers Res Ther* 11: 36
75. Pekar T, Bruckner K, Pauschenwein-Frantsich S, Gschaider A, Oppliger M, Willesberger J, Ungersbäck P, Wendzel A, Kremer A, Flak W, Wantke F, Jarisch R (2021) The positive effect of spermidine in older adults suffering from dementia : First results of a 3-month trial. *Wien Klin Wochenschr* 133: 484-491
76. Teleanu DM, Niculescu AG, Lungu II, Radu CI, Vladăcenco O, Roza E, Costăchescu B, Grumezescu AM, Teleanu RI (2022) An Overview of Oxidative Stress, Neuroinflammation, and Neurodegenerative Diseases. *Int J Mol Sci* 23: 5938
77. Jaganjac M, Milkovic L, Zarkovic N, Zarkovic K (2022) Oxidative stress and regeneration. *Free Radic Biol Med* 181: 154-165
78. Singh A, Kukreti R, Saso L, Kukreti S (2019) Oxidative stress: A key modulator in neurodegenerative diseases. *Molecules* 24: 1583
79. Lee KH, Cha M, Lee BH (2020) Neuroprotective effect of antioxidants in the brain. *Int J Mol Sci* 21: 7152
80. Mills EL, O'Neill LA (2016) Reprogramming mitochondrial metabolism in macrophages as an anti-inflammatory signal. *Eur J Immunol* 46: 13-21
81. Tang Q, Liu H, Shi XJ, Cheng Y (2002) Blood oxidative stress marker aberrations in patients with Huntington's disease: A meta-analysis study. *Oxid Med Cell Longev* 2020: 9187195
82. Ueno SI, Hatano T, Okuzumi A, Saiki S, Oji Y, Mori A, Koinuma T, Fujimaki M, Takeshige-Amano H, Kondo A, Yoshikawa N, Nojiri T, Kurano M, Yasukawa K, Yatomi Y, Ikeda H, Hattori N (2020) Nonmercaptalbumin as an oxidative stress marker in Parkinson's and PARK2 disease. *Ann Clin Transl Neurol* 7: 307-317
83. Mandal PK, Maroon JC, Garg A, Arora NK, Bansal R, Kaushik A, Samkaria A, Kumaran G, Arora Y (2023) Blood biomarkers in Alzheimer's disease. *ACS Chem Neurosci* 14: 3975-3978
84. Ueno D, Ikeda K, Yamazaki E, Katayama A, Urata R, Matoba S (2023) Spermidine improves angiogenic capacity of senescent endothelial cells, and enhances ischemia-induced neovascularization in aged mice. *Sci Rep* 13: 8338
85. Jeong JW, Cha HJ, Han MH, Hwang SJ, Lee DS, Yoo JS, Choi IW, Kim S, Kim HS, Kim GY, Hong SH, Park C, Lee HJ, Choi YH (2018) Spermidine protects against oxidative stress in inflammation models using macrophages and zebrafish. *Biomol Ther (Seoul)* 26: 146-156
86. Bang E, Park C, Hwangbo H, Shim JH, Leem SH, Hyun JW, Kim GY, Choi YH (2023) Spermidine attenuates high glucose-induced oxidative damage in retinal pigment epithelial cells by inhibiting production of ROS and NF- κ B/NLRP3 inflammasome pathway. *Int J Mol Sci* 24: 10550
87. Yoon SP, Kim J (2018) Exogenous spermidine ameliorates tubular necrosis during cisplatin nephrotoxicity. *Anat Cell Biol* 51: 189-199
88. Sun J, Xu J, Liu Y, Lin Y, Wang F, Han Y, Zhang S, Gao X, Xu C, Yuan H (2022) Exogenous spermidine alleviates diabetic cardiomyopathy via suppressing reactive oxygen species, endoplasmic reticulum stress, and Pannexin-1-mediated ferroptosis. *Biomol Biomed* 23: 825-837
89. Youssef MAM, Mohamed TM, Bakry AA, El-Keiy MM (2024) Synergistic effect of spermidine and ciprofloxacin against Alzheimer's disease in male rat via ferroptosis modulation. *Int J Biol Macromol* 263: 130387
90. Niu C, Jiang D, Guo Y, Wang Z, Sun Q, Wang X, Ling W, An X, Ji C, Li S, Zhao H, Kang B (2023) Spermidine suppresses oxidative stress and ferroptosis by Nrf2/HO-1/GPX4 and Akt/FHC/ACSL4 pathway to alleviate ovarian damage. *Life Sci* 332: 122109
91. Badae NM, Abdelmonsif DA, Aly RG, Omar AM, Shoela MS, Omar EM (2024) Effect of spermidine on long non-coding RNAs MALAT1 in a rotenone induced-rat model of Parkinson's disease. *Fundam Clin Pharmacol* 38: 718-729
92. Palmer JE, Wilson N, Son SM, Obrocki P, Wrobel L, Rob M, Takla M, Korolchuk VI, Rubinsztein DC (2024) Autophagy, aging, and age-related neurodegeneration. *Neuron* S0896-6273: 00663-9
93. Sidibe DK, Vogel MC, Maday S (2022) Organization of the autophagy pathway in neurons. *Curr Opin Neurobiol* 75: 102554

94. Kulkarni VV, Anand A, Herr JB, Miranda C, Vogel MC, Maday S (2021) Synaptic activity controls autophagic vacuole motility and function in dendrites. *J Cell Biol* 220: e202002084
95. George M, Tharakan M, Culbertson J, Reddy AP, Reddy PH (2022) Role of Nrf2 in aging, Alzheimer's and other neurodegenerative diseases. *Ageing Res Rev* 82: 101756
96. Lee H, Noh JY, Oh Y, Kim Y, Chang JW, Chung CW, Lee ST, Kim M, Ryu H, Jung YK (2012) IRE1 plays an essential role in ER stress-mediated aggregation of mutant huntingtin via the inhibition of autophagy flux. *Hum Mol Genet* 21: 101-114
97. Nixon RA, Wegiel J, Kumar A, Yu WH, Peterhoff C, Cataldo A, Cuervo AM (2005) Extensive involvement of autophagy in Alzheimer disease: an immuno-electron microscopy study. *J Neuropathol Exp Neurol* 64: 113-122
98. Dehay B, Bové J, Rodríguez-Muela N, Perier C, Recasens A, Boya P, Vila M (2010) Pathogenic lysosomal depletion in Parkinson's disease. *J Neurosci* 30: 12535-12544
99. Cortes CJ, La Spada AR (2015) The many faces of autophagy dysfunction in Huntington's disease: from mechanism to therapy. *Drug Discov Today* 19: 963-971
100. Pierzynowska K, Podlacha M, Gaffke L, Majkutewicz I, Mantej J, Węgrzyn A, Osiadly M, Myślińska D, Węgrzyn G (2019) Autophagy-dependent mechanism of genistein-mediated elimination of behavioral and biochemical defects in the rat model of sporadic Alzheimer's disease. *Neuropharmacology* 148: 332-346
101. Pierzynowska K, Podlacha M, Gaffke L, Rintz E, Wiśniewska K, Cyske Z, Węgrzyn G (2024) Correction of symptoms of Huntington disease by genistein through FOXO3-mediated autophagy stimulation. *Autophagy* 20: 1159-1182
102. Gopar-Cuevas Y, Saucedo-Cardenas O, Loera-Arias MJ, Montes-de-Oca-Luna R, Rodriguez-Rocha H, Garcia-Garcia A (2023) Metformin and trehalose-modulated autophagy exerts a neurotherapeutic effect on Parkinson's disease. *Mol Neurobiol* 60: 7253-7273
103. Tauc M, Cougnon M, Carcy R, Melis N, Hauet T, Pellerin L, Blondeau N, Pisani DF (2021) The eukaryotic initiation factor 5A (eIF5A1), the molecule, mechanisms and recent insights into the pathophysiological roles. *Cell Biosci.* 11:219
104. Zhang H, Alsaleh G, Feltham J, Sun Y, Napolitano G, Riffelmacher T, Charles P, Frau L, Hublitz P, Yu Z, Mohammed S, Ballabio A, Balabanov S, Mellor J, Simon AK. (2019) Polyamines control eIF5A hypusination, TFEB translation, and autophagy to reverse B cell senescence. *Mol Cell.* 76:110-125
105. Franco-Juárez B, Coronel-Cruz C, Hernández-Ochoa B, Gómez-Manzo S, Cárdenas-Rodríguez N, Arreguin-Espinosa R, Bandala C, Canseco-Ávila LM, Ortega-Cuellar D (2022) TFEB; Beyond its role as an autophagy and lysosomes regulator. *Cells* 11:3153
106. Hofer SJ, Daskalaki I, Bergmann M, Frišćić J, Zimmermann A, Mueller MI, Abdellatif M, Nicastro R, Masser S, Durand S, Nartey A, Waltenstorfer M, Enzenhofer S, Faimann I, Gschiel V, Bajaj T, Niemeyer C, Gkikas I, Pein L, Cerrato G, Pan H, Liang Y, Tadic J, Jerkovic A, Aprahamian F, Robbins CE, Nirmalathasan N, Habisch H, Annerer E, Dethloff F, Stumpe M, Grundler F, Wilhelmi de Toledo F, Heinz DE, Koppold DA, Rajput Khokhar A, Michalsen A, Tripolt NJ, Sourij H, Pieber TR, de Cabo R, McCormick MA, Magnes C, Kepp O, Dengjel J, Sigrist SJ, Gassen NC, Sedej S, Madl T, De Virgilio C, Stelzl U, Hoffmann MH, Eisenberg T, Tavernarakis N, Kroemer G, Madeo F (2024) Spermidine is essential for fasting-mediated autophagy and longevity. *Nat Cell Biol* 26: 1571-1584
107. Pietrocola F, Lachkar S, Enot DP, Niso-Santano M, Bravo-San Pedro JM, Sica V, Izzo V, Maiuri MC, Madeo F, Mariño G, Kroemer G (2015) Spermidine induces autophagy by inhibiting the acetyltransferase EP300. *Cell Death Differ* 22: 509-516
108. Son SM, Park SJ, Breusegem SY, Larriou D, Rubinsztein DC (2024) p300 nucleocytoplasmic shuttling underlies mTORC1 hyperactivation in Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Nat Cell Biol* 26: 235-249
109. Xu TT, Li H, Dai Z, Lau GK, Li BY, Zhu WL, Liu XQ, Liu HF, Cai WW, Huang SQ, Wang Q, Zhang SJ (2020) Spermidine and spermine delay brain aging by inducing autophagy in SAMP8 mice. *Ageing (Albany NY)* 12: 6401-6414
110. Guarascio R, Salih D, Yasvoina M, Edwards FA, Cheetham ME, van der Spuy J (2020) Negative Regulator of Ubiquitin-Like Protein 1 modulates the autophagy-lysosomal pathway via p62 to facilitate the extracellular release of tau following proteasome impairment. *Hum Mol Genet* 29: 80-96
111. De Risi M, Torromino G, Tufano M, Moriceau S, Pignataro A, Riva-gorda M, Carrano N, Middei S, Settembre C, Ammassari-Teule M, Gardoni F, Mele A, Oury F, De Leonibus E (2020) Mechanisms by which autophagy regulates memory capacity in ageing. *Ageing Cell* 19: e13189
112. Yang Y, Chen S, Zhang Y, Lin X, Song Y, Xue Z, Qian H, Wang S, Wan G, Zheng X, Zhang L (2017) Induction of autophagy by spermidine is neuroprotective via inhibition of caspase 3-mediated Beclin 1 cleavage. *Cell Death Dis* 8: e2738
113. Lumkwana D, Peddie C, Kriel J, Michie LL, Heathcote N, Collinson L, Kinnear C, Loos B (2022) Investigating the role of spermidine in a model system of Alzheimer's disease using correlative microscopy and super-resolution techniques. *Front Cell Dev Biol* 10: 819571
114. Maglione M, Kochlamazashvili G, Eisenberg T, Rácz B, Michael E, Toppe D, Stumpf A, Wirth A, Zeug A, Müller FE, Moreno-Velasquez L, Sammons RP, Hofer SJ, Madeo F, Maritzen T, Maier N, Ponimaskin E, Schmitz D, Haucke V, Sigrist SJ (2019) Spermidine protects from age-related synaptic alterations at hippocampal mossy fiber-CA3 synapses. *Sci Rep* 9: 19616
115. Büttner S, Broeskamp F, Sommer C, Markaki M, Habernig L, Alavian-Ghavanini A, Carmona-Gutierrez D, Eisenberg T, Michael E, Kroemer G, Tavernarakis N, Sigrist SJ, Madeo F (2014) Spermidine protects against α -synuclein neurotoxicity. *Cell Cycle* 13: 3903-3908
116. Watchon M, Wright AL, Ahel HI, Robinson KJ, Plenderleith SK, Kuriakose A, Yuan KC, Laird AS (2024) Spermidine treatment: induction of autophagy but also apoptosis? *Mol Brain* 17:15

Therapeutic potential of spermidine in neurodegenerative diseases

Beata Grembecka[✉], Natalia Kaczorowska

Laboratory of Neurobiology, Department of Animal and Human Physiology, Faculty of Biology, University of Gdańsk

[✉]corresponding author: beata.grembecka@ug.edu.pl

Key words: spermidine, neurodegenerative diseases, oxidative stress, autophagy, inflammation

ABSTRACT

In recent years, a progressive increase in the incidence of neurodegenerative diseases has been observed. The etiology and pathophysiology of Parkinson's, Alzheimer's, and Huntington's diseases are diverse; however, universal mechanisms occurring during neurodegeneration warrant attention. Among the best-characterized are chronic inflammation, oxidative stress, and altered autophagy processes resulting from abnormal protein aggregation. Neuronal loss of structure and function is accompanied by impaired repair mechanisms. Given the lack of therapies capable of halting neurodegeneration progression, studies aimed at identifying substances that activate natural cellular repair mechanisms or mitigate factors promoting neurodegeneration are of significant importance. Recently, spermidine has attracted considerable interest from research teams worldwide. This study aims to present evidence confirming the broad spectrum of spermidine's effects in models replicating degenerative changes in the central nervous system, highlighting its influence on mechanisms of neuronal cell death associated with neurodegenerative diseases.

