

POPULARNONAUKOWE STRESZCZENIE PROJEKTU

Demencja związana z wiekiem jest ogromnym problemem zdrowia publicznego, który bez wątpienia zwiększa się wraz ze średnią długością życia populacji. Choroba Alzheimera (AD), będąca progresywnym schorzeniem neurodegeneracyjnym i charakteryzująca się zaburzeniem funkcji poznawczych, zwłaszcza pamięci, zmianami zachowania i osobowości jest najczęstszą formą otępienia wieku średniego i późnego. Wg danych opublikowanych przez WHO w roku 2012, chorobą Alzheimera dotkniętych jest 35,6 mln osób na całym świecie. Do roku 2050 częstotliwość występowania AD zwiększy się czterokrotnie. Wartym podkreślenia jest fakt, że otępienia zostały umieszczone na liście chorób cywilizacyjnych.

Mimo od wielu lat prowadzonych badań nad etiopatogenezą AD, dotychczas nie znaleziono leku cofającego lub zatrzymującego postęp choroby. Aktualnie stosowana farmakoterapia polega na leczeniu objawowym i spowolnieniu postępu choroby.

Spośród wielu koncepcji rozpatrywanych jako potencjalne strategie leczenia AD na uwagę zwracają dwa podejścia. Pierwsze z nich koncentruje się na receptorze serotonionowym typu 6 (5-HT₆), zlokalizowanym w regionach mózgu, w których serotonina uczestniczy w kontroli procesów uczenia się i zapamiętywania. Wyniki ostatnich lat wskazują ponadto na sprzężenie receptora 5-HT₆ ze szlakiem sygnalizacji mTOR i cyklino-zależnej kinazy białkowej Cdk5, mechanizmami zaangażowanymi odpowiednio w kontrolę funkcji poznawczych oraz patogenezę choroby Alzheimera. Drugie podejście, opiera się na enzymie monoaminooksydaza typu B (MAO-B). Jest on zaangażowany w regulację poziomu neuroprzekazników, noradrenaliny i dopaminy, w ośrodkowym układzie nerwowym, oraz procesy prowadzące do uszkodzenia komórek nerwowych.

Celem projektu jest opracowanie dwóch serii nowych cząsteczek, pierwszej – związków w sposób funkcjonalnie selektywny hamujących aktywność własną receptora 5-HT₆, równocześnie zapobiegających zależnej od receptora 5-HT₆ aktywacji szlaku mTOR i kinazy Cdk5 oraz drugiej – cząsteczek o podwójnym mechanizmie działania, równocześnie modyfikujących funkcję receptora 5-HT₆ i enzymu MAO-B. Nowatorski charakter projektu polega na zaproponowaniu modyfikacji strukturalnych prowadzących do opracowania związków, które łącząc wielokierunkowe mechanizmy działania otwierają możliwość opracowania substancji o działaniu objawowym oraz modyfikującym przebieg AD.

W projekcie planowane jest określenie skuteczności cząsteczek na poziomie biochemicznym (m.in. ustalenie szlaków przekazywania, określenie właściwości neuroprotektoryjnych, bezpieczeństwa) oraz na poziomie behawioralnym, wyznaczając wpływ podania związków na procesy uczenia się i zapamiętywania u szczurów normalnych oraz w mysim modelu choroby Alzheimera.

Wynikiem projektu mają być cząsteczki, które pozwolą potwierdzić hipotezę o procesach przekazywania informacji w mózgu – między receptorem 5-HT₆ i szlakami mTOR i kinazy Cdk5, możliwości łączenia dwóch mechanizmów – inhibicji receptora 5-HT₆ i MAO-B oraz korzyści wynikających z selektywnie funkcjonalnych mechanizmów działania i łączenia tych mechanizmów w terapii choroby Alzheimera. Wyniki projektu mogą stać się przesłanką do podjęcia zaawansowanych badań nad rozwojem nowych terapii chorób neurodegeneracyjnych.

Projekt realizowany będzie w interdyscyplinarnym zespole badawczym, w skład którego wchodzi naukowcy z dwóch polskich jednostek badawczych – Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum i Instytutu Farmakologii Polskiej Akademii Nauk oraz francuskich ośrodków naukowych – Uniwersytetu Montpellier i Narodowego Centrum Badań Naukowych Francji (CNRS).