

POPULARNONAUKOWE STRESZCZENIE PROJEKTU

Cel projektu

Projektowanie związków o wielofunkcyjnym mechanizmie działania jest jedną ze strategii poszukiwania nowych substancji biologicznie aktywnych o potencjalnym zastosowaniu w terapii chorób o złożonej etiologii. Opracowanie leku wielofunkcyjnego wiąże się z uzyskaniem związku działającego jednocześnie na kilka celów biologicznych, czego wynikiem może być szersze spektrum działania oraz większa skuteczność farmakologiczna. Celem niniejszego projektu jest zaprojektowanie i otrzymanie kilku serii nowych związków wykazujących jednocześnie cechy antagonistów kanałów związanych z receptorami przejściowego potencjału (TRP), podtypu TRPA1, oraz inhibitorów fosfodiesteraz (PDEs), zwłaszcza izoenzymów 1, 3, 4 i 7. Mając na uwadze fakt, że zarówno kanały TRPA1 jak i PDEs odgrywają istotną rolę w patogenezie bólu przewlekłego (ból neuropatyczny) oraz chronicznych chorobach dróg oddechowych (np. przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc; POChP), związki tego typu mogą stanowić korzystną, nową opcję terapeutyczną w leczeniu tych schorzeń. Nowe podejście terapeutyczne będzie weryfikowane przez ocenę aktywności biologicznej otrzymanych związków metodami *in vitro* i *in vivo*. Badania blokowania kanałów TRPA1 oraz zdolności hamowania wybranych PDEs przez nowe związki, a także ocena ich właściwości przeciwzapalnych, antyoksydacyjnych i antyfibrotycznych zostaną przeprowadzone w kilku testach *in vitro*. Pozwoli to na wyselekcjonowanie najbardziej interesujących związków do badań farmakokinetycznych, a następnie farmakologicznych *in vivo* w celu określenia ich aktywności przeciwbólowej i przeciwzapalnej w zwierzęcych modelach bólu, jak również ich skuteczności w modelu zwierzęcym POChP.

Opis realizowanych badań

Badania naukowe z zakresu chemii leków koncentrują się w pierwszym etapie na zaprojektowaniu struktur chemicznych rokujących założony kierunek działania farmakologicznego. W niniejszym projekcie zastosowano w tym celu komputerowo wspomaganie projektowanie leków, które w oparciu o analizę miejsca wiążącego oraz oddziaływań ligand-receptor z użyciem m.in. modeli farmakoforowych pozwoli wskazać istotne cechy strukturalne dla projektowanych wielofunkcyjnych cząsteczek. Zaprojektowane związki zostaną następnie zsyntetyzowane w wyniku wieloetapowych przemian, a ich struktura będzie potwierdzona przy użyciu metod spektralnych, w tym zaawansowanych technik magnetycznego rezonansu jądrowego (NMR) oraz spektrometrii masowej (MS). W kolejnym etapie związki zostaną poddane wstępnym, przesiewowym testom, wykonywanym metodami *in vitro*, w oparciu o odpowiednio przygotowane hodowle komórkowe o wysokiej ekspresji ludzkich kanałów TRPA1 oraz rekombinowanych ludzkich PDEs. Pozwoli to na wyselekcjonowanie silnych wielofunkcyjnych antagonistów kanałów TRPA1 i inhibitorów wybranych PDEs. Najaktywniejsze związki zostaną poddane dalszym badaniom biologicznym *in vitro* z wykorzystaniem testów komórkowych w kierunku działania przeciwzapalnego, antyoksydacyjnego i antyfibrotycznego. Najbardziej obiecujące związki wybrane na podstawie badań biologicznych, po ocenie toksyczności *in vitro* oraz badaniach farmakokinetycznych *in vivo*, zostaną poddane testom w zwierzęcych modelach bólu, w tym neuropatycznego oraz chronicznych chorób układu oddechowego (model POChP).

Powody podjęcia tematyki badawczej projektu

Choroby przewlekłe, do których zaliczamy ból neuropatyczny czy chroniczne schorzenia dróg oddechowych stanowią istotny, rosnący problem zdrowotny, socjalny i ekonomiczny. Obniżają one jakość życia chorych, utrudniają funkcjonowanie zawodowe, a w niektórych przypadkach, np. w POChP prowadzą do przedwczesnej śmierci. Mechanizm tych chorób jest złożony i nie do końca poznany, a obecnie stosowana farmakoterapia nie jest w pełni skuteczna. Stąd poszukiwanie nowych opcji terapeutycznych w odniesieniu do tych chorób wpisuje się w aktualne kierunki badań. Paradygmat: „jedna choroba, jeden gen, jeden cel molekularny, jeden lek” traci na znaczeniu w przypadku chorób o złożonej etiologii, a skuteczność leczenia takich schorzeń wynika z jednoczesnego oddziaływania na kilka celów biologicznych. Zaprojektowane badania pozwolą na otrzymanie innowacyjnych związków wykazujących wielofunkcyjne działanie tj. blokowanie kanałów TRPA1 oraz hamowanie wybranych PDEs o korzystniejszych właściwościach farmakologicznych, wynikających z addytywnego lub synergistycznego działania na kilka celów biologicznych. Związki o takim unikatowym profilu działania mogą stanowić naukowo oryginalne, nowe „narzędzia farmakologiczne”, które pozwolą na lepsze zrozumienie oddziaływań z badanymi celami biologicznymi zarówno w aspekcie molekularnym, jak i farmakologicznym.