

Właściwości neuroprotektoryjne ligandów receptora 5-HT₆ w grupie pochodnych 2-arylopirolu – nowy wgląd w strategię leczenia chorób neurodegeneracyjnych

Znaczenie projektu

Choroby neurodegeneracyjne są jednym z głównych problemów zdrowotnych na świecie, a liczba pacjentów znacząco wzrośnie w nadchodzących latach ze względu na wzrost średniej długości życia. Według danych opublikowanych przez Światową Organizację Zdrowia w 2018 r., zaburzenia demencyjne dotknęły 50 milionów ludzi na całym świecie, a liczba pacjentów wzrośnie trzykrotnie do 2050 r. Wiele chorób neurodegeneracyjnych, w tym choroba Alzheimera (AD) i choroba Parkinsona (PD), powstają w wyniku postępującej utraty struktury i funkcji komórek nerwowych. Wobec braku terapii modyfikujących przebieg choroby, istniejące leczenie objawowe tylko nieznacznie łagodzi upośledzenie funkcji poznawczych związane z neurodegeneracją. Ze względu na złożoność i postępujący charakter chorób obecne metody leczenia są niezadowalające i istnieje nagła potrzeba opracowania nowych skutecznych podejść terapeutycznych.

Cel badań

Spośród wielu koncepcji rozwijanych jako potencjalny cel terapeutyczny zaburzeń poznawczych towarzyszących chorobom neurodegeneracyjnym na uwagę zasługują receptory serotoninowe typu 6 (5-HT₆Rs). 5-HT₆Rs należą do receptorów sprzężonych z białkiem G i są zlokalizowane głównie w regionach ośrodkowego układu nerwowego odpowiedzialnych za procesy uczenia się i pamięci. Co ważne, 5-HT₆Rs wyróżniają się wysokim poziomem aktywności konstytutywnej, tj. aktywności niezależnej od obecności agonisty. Stabilizacja bądź inhibicja aktywności konstytutywnej może prowadzić do różnych efektów biologicznych. Nasze wstępne badania wykazały działanie glio- i neuro-protektoryjne wybranych neutralnych antagonistów. Takich właściwości nie obserwowano natomiast w przypadku odwrotnych agonistów (takich jak intepirdyna, wiódący związek w badaniach klinicznych).

Głównym celem projektu jest uzyskanie nowej serii pochodnych 2-arylopirolu, które stabilizują konstytutywną aktywność receptora 5-HT₆, w celu zweryfikowania ich wpływu na właściwości neuroprotektoryjne w modelach *in vitro* uszkodzeń komórek charakterystycznych dla zaburzeń neurodegeneracyjnych. Uzyskane sondy molekularne - neutralni antagoniści 5-HT₆Rs - pozwolą na szczegółową analizę związku między strukturą chemiczną i aktywnością biologiczną, w celu wyjaśnienia zaangażowania aktywności konstytutywnej receptora 5-HT₆ w procesy neuroprotektoryjne.

Zakres badań

Nowe związki zostaną zaprojektowane z wykorzystaniem narzędzi komputerowych oraz klasycznych metod chemii medycznej. Synteza wyselekcjonowanych związków będzie prowadzona przy użyciu konwencjonalnych metod chemii organicznej, jak również zaawansowanych metod wysokoprzepustowych, w szczególności technologii chemii przepływowej zgodnie z koncepcją "zielonej chemii". Następnie otrzymane związki zostaną poddane testom biologicznym *in vitro* mającym na celu określenie powinowactwa do 5-HT₆R i selektywności względem strukturalnie zbliżonych receptorów, ocenę ich działania względem aktywności konstytutywnej 5-HT₆R oraz określenie stabilności metabolicznej. Najbardziej obiecujące pochodne zostaną wyselekcjonowane do badań neuroprotektoryjnych. Te ostatnie zostaną wykonane poprzez ocenę żywotności komórek w modelach *in vitro* wyrażających uszkodzenia neuronów charakterystyczne dla chorób neurodegeneracyjnych. Pomimo, że projekt ma obecnie charakter badań podstawowych, identyfikacja cząsteczek o potencjale neuroprotektoryjnym, może zainicjować bardziej zaawansowane badania celem opracowania nowych strategii terapii zaburzeń neurodegeneracyjnych.

Projekt będzie prowadzony w interdyscyplinarnym środowisku z udziałem młodych naukowców z Polski (Wydział Farmaceutyczny UJCM, Wydział Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii UJ i Instytut Farmakologii PAN) oraz Francji (Instytut Biomolekuł Max Mousseron i Instytut Genomiki Funkcjonalnej).