

Duszności, kłopoty z oddychaniem pojawiające się zwłaszcza po wysiłku, świszczący oddech, uporczywy kaszel to objawy, które niosą ze sobą dwie najczęściej występujące choroby przewlekłe układu oddechowego – astma i przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP). Cierpi na nie już około miliarda osób, co stanowi 1/8 światowej populacji, a przewiduje się, że do 2025 roku pojawi się kolejne 100 milionów przypadków. Obie choroby obniżają znacznie jakość życia pacjentów i tworzą bariery w jego sferach: fizycznej, psychicznej i społecznej. Obecnie stosowane w leczeniu schematy terapeutyczne hamują przewlekły stan zapalny, zapewniają rozszerzenie oskrzeli, jednakże nie wpływają na niekorzystne przekształcenia strukturalne dróg oddechowych. Poszukiwanie leków, które będą wpływać na wszystkie najważniejsze procesy patologiczne w przebiegu astmy i POChP jest pilną potrzebą i wyzwaniem dla współczesnej nauki.

Jako możliwe rozwiązanie dla skuteczniejszego leczenia astmy i POChP proponujemy wielocelowe ligandy o jednoczesnej aktywności hamującej działanie fosfodiesterazy 4B (PDE4B) i fosfodiesterazy 8A (PDE8A) oraz antagonistycznej wobec kanału jonowego TRPA1, zaprojektowane z wykorzystaniem podejścia racjonalnego projektowania. Takie połączenie pozwala uzyskać synergistyczne działanie rozszerzające oskrzela, przeciwzapalne i dodatkowe działanie zapobiegające przekształceniu dróg oddechowych.

PDE4B, PDE8A i TRPA1 ulegają w wysokim stopniu ekspresji w mięśniach gładkich dróg oddechowych i komórkach stanu zapalnego, biorących udział w rozwoju obu chorób. Wykazują komplementarne działanie hamujące proces zapalny w drogach oddechowych, rozszerzają oskrzela, co sugeruje skuteczniejsze działanie terapeutyczne. Dodatkowo hamowanie PDE8A zapobiega niekorzystnym przekształceniom dróg oddechowych, co pozwala poszerzyć spektrum aktywności projektowanych wielofunkcyjnych ligandów.

Projekt obejmuje kompleksowe badania realizowane metodami wspomaganymi komputerowo, w wyniku których wyselekcjonowane związki zostaną przetestowane pod kątem ich aktywności hamującej na obrane cele biologiczne. Nowe chemotypy ligandów wielocelowych o potrójnym działaniu hamującym PDE4B, PDE8A i TRPA1 zostaną wytypowane w procesach wirtualnego screeningu przeprowadzonego w oparciu o dwa podejścia: koncentrującego się na strukturach celów biologicznych i strukturach ich znanych ligandów.

W przypadku podejścia opartego na strukturze celów biologicznych, wirtualny screening zostanie przeprowadzony przy użyciu odpowiednio wygenerowanych modeli farmakoforowych - trójwymiarowych map obrazujących cechy strukturalne, które określają, czy cząsteczka może się wiązać z potencjalnym celem. Do ich opracowania potrzebne będą odpowiednio przygotowane i zwalidowane modele strukturalne enzymów PDE8A, PDE4B i kanału jonowego TRPA1, które będą obrazować sposoby wiązania ich referencyjnych inhibitorów. Pożądane modele zostaną przygotowane przy użyciu zaawansowanych komputerowych metod obliczeniowych. Wirtualny screening, przeprowadzany w tej części badań, będzie składał się z trzech etapów: dopasowania związków do hipotez farmakoforowych, procesu dokowania oraz analizy właściwości fizykochemicznych i parametrów opisujących biodostępność i metabolizm (ADMET).

Badania skupiające się na strukturach ligandów będą polegać na opracowaniu modeli empirycznych w oparciu o uczenie maszynowe i sztuczną inteligencję. W przeprowadzonym procesie wirtualnego screeningu, modele empiryczne pozwolą na wytypowanie potencjalnie skutecznych inhibitorów i określenie aktywności hamującej za pomocą przewidywanej wartości parametru IC_{50} .

Związki, które zostaną wyselekcjonowane w tych procesach, zostaną zakupione i zbadane pod kątem ich aktywności *in vitro*.

Wyniki tego projektu w postaci wielocelowych ligandów hamujących PDE4B, PDE8A oraz kanał jonowy TRPA1 będą stanowiły pierwszy krok do poprawy jakości życia milionów pacjentów cierpiących na astmę i przewlekłą obturacyjną chorobę płuc.