

Uzasadnienie podjęcia badań

Demencja związana z chorobą Alzheimera (AD) ma istotny wpływ na codzienne życie pacjentów, ich rodzin i całego społeczeństwa. Zgodnie z przewidywaniami Międzynarodowego Stowarzyszenia Choroby Alzheimera, liczba chorych na AD będzie nadal rosła i oczekuje się, że do 2050 roku osiągnie co najmniej 150 milionów. Ogólnoświatowy koszt leczenia demencji i rosnąca częstość występowania AD będą w najbliższej przyszłości stanowić kolejne wyzwanie dla systemów opieki zdrowotnej. **Leczenie objawów AD dostępnymi lekami ma niewielki wpływ na postęp choroby, ponieważ leki te mają niską skuteczność i poważne działania niepożądane.** Aby umożliwić opracowanie nowych leków do leczenia AD, pilnie potrzebne są zatem nowe związki - narzędzia molekularne, opracowane przy zastosowaniu innowacyjnych metod. Ligandy wielocelowe (ang. multi-target direct ligands - MTDL) są ukierunkowane na wiele dróg rozwoju choroby i stały się ważnym tematem badań w kilku obszarach terapeutycznych, w tym w AD.

Trzy z czterech obecnie zatwierdzonych leków stosowanych w AD wykorzystują hamowanie enzymów – cholinesteraz, w celu poprawy pamięci u pacjentów. Najnowsze dane potwierdzają, że butyrylocholinesteraza (BChE) może być ważnym celem terapeutycznym dla poprawy sprawności poznawczej u osób z AD, przy jednoczesnym zminimalizowaniu działań niepożądanych. Ponadto, prawidłowe funkcjonowanie ośrodkowego układu nerwowego wymaga zrównoważonej i złożonej, dwukierunkowej komunikacji pomiędzy neuronami i innymi komórkami, na które silny wpływ ma stan zapalny – kluczowe zjawisko leżące u podłoża AD. W tym kontekście szczególnie interesujące są kinazy białkowe aktywowane mitogenami (MAPK) - enzymy wewnątrzkomórkowe zaangażowane w przenoszenie sygnałów różnych bodźców, takich jak mitogeny i stres. W szczególności p38 α MAPK jest zaangażowana w zapalenie układu nerwowego – może ona być celem terapeutycznym dla leków stosowanych w AD.

Celem niniejszego projektu jest opracowanie nowych związków - narzędzi molekularnych, potencjalnych „kandydatów” na leki do leczenia AD. Zaprojektowane związki będą jednocześnie przeciwdziałać zapaleniu układu nerwowego poprzez hamowanie p38 α MAPK oraz hamować BChE.

Opis badań

Wykorzystując strukturalne techniki projektowania leków oraz łącząc dwie cechy strukturalne w jednej cząsteczce chemicznej, opracowane będą związki wpływające na różne procesy związane z AD. MTDL opracowane w tym projekcie będą stanowić cenny wkład w poszukiwanie kandydata przedklinicznego na nowy lek poprawiający pamięć; ten ostatni będzie stanowić ważną podstawę do dalszego rozwoju w kierunku aktywnej substancji farmaceutycznej.

Oczekiwane wyniki

Członkowie międzynarodowej grupy projektowej: prof. dr hab. Kinga Sałat (Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum), prof. dr Kamil Musilek (Uniwersytet w Hradec Kralove, Czechy), prof. dr Stanislav Gobec (Uniwersytet w Lublanie, Słowenia) połączą swoją interdyscyplinarną wiedzę, aby w sposób wysoce komplementarny opracować 2-4 nowe związki o potencjale terapeutycznym w AD: aktywności poprawiającej pamięć co najmniej porównywalnej do dostępnych leków, dobrym profilem bezpieczeństwa, wysokiej przenikalności do mózgu i stabilności osoczowej. Badania wykonane przez polskiego partnera będą realizowane na Wydziale Farmaceutycznym UJ CM i będą polegały na oznaczeniu aktywności farmakologicznej wybranych związków w dwóch mysich modelach zaburzeń pamięci. Badania ocenią również profil bezpieczeństwa opracowanych związków, ich parametry farmakokinetyczne. Zaplanowane badania są nowatorskie i ważne w aspekcie zarówno naukowym – poszerzą wiedzę na temat przyczyn rozwoju AD i aktywności nowych związków chemicznych - MTDL, jak i potencjalnie użytecznym – pozwolą wytyczyć kierunek badań nad nowymi lekami do terapii AD.