

Wzrostowi przeciętnej długości życia człowieka towarzyszy zwiększona zachorowalność na choroby wieku podeszłego, w tym na choroby neurodegeneracyjne, na które cierpi obecnie ponad 30 milionów osób na świecie. Efektywne leczenie związanych z wiekiem chorób neurodegeneracyjnych, takich jak choroba Alzheimera i choroba Parkinsona wciąż nie jest dostępne. Racjonalne projektowanie leków neuroprotektoryjnych stanowi niezwykle trudne wyzwanie ze względu na niejasną etiologię większości chorób neurodegeneracyjnych i niedostateczną wiedzę w zakresie molekularnych punktów uchwytu (miejsc działania) dla potencjalnych leków.

Zgodnie z najnowszymi poglądami, długotrwały proces zapalny w mózgu, związany z przedłużoną aktywacją głównych immunokompetentnych komórek w mózgu – mikrogleju, produkcją czynników toksycznych, prozapalnych cytokin, chemokin oraz stresem oksydacyjnym, stanowi istotne podłoże dla rozwoju chorób neurodegeneracyjnych. Paradoksalnie, ostatnie badania wskazują także, że endogenne niedobór siarkowodoru nasila rozwój procesów neurodegeneracyjnych i negatywnie wpływa na funkcje komórek w mózgu.

Stwierdzono, że w odróżnieniu od klasycznych leków przeciwzapalnych zastosowanie endogennych substancji promujących prawidłowe wygaszanie procesów zapalnych (*resolution of inflammation*, RoI; *small pro-resolving molecules*, SPMs) może być obiecującą strategią w hamowaniu utraty komórek nerwowych i redukcji pogłębiającego się deficytu neurologicznego w przebiegu chorób neurodegeneracyjnych. SPMs, będące metabolitami kwasów tłuszczowych, przywracają homeostazę w zapalnie zmienionej tkance mózgowej, redukują nadmierną aktywację komórek immunologicznych i zwiększają fagocytozę komórek apoptotycznych, działając poprzez specyficzny receptor (*formyl peptide receptor 2*, FPR2). Niestety istotnym ograniczeniem dla ich szerokiego zastosowania są ich niekorzystne właściwości farmakokinetyczne. Dlatego nasze wieloletnie badania, prowadzone we współpracy z wiodącymi ośrodkami, w tym także zagranicznymi, skupiają się na odkryciu nowych mocznikopodobnych związków o potencjale agonistycznym dla receptora FPR2, które mogłyby stanowić przydatne narzędzie farmakoterapii wyciszania reakcji zapalnych (*pharmacotherapy of resolution*). Co ważne, nasze związki działając jako 'biased' agoniści pobudzają receptory w sposób selektywny funkcjonalnie – aktywując tylko wybrane ścieżki przekazu sygnału i mechanizmy wewnątrzkomórkowe, co zwiększa ich skuteczność terapeutyczną i znacznie ogranicza działania niepożądane, wyznaczając tym samym potencjalny nowy kierunek leczenia chorób neurodegeneracyjnych.

W oparciu o nasze wcześniejsze badania, celem naszego projektu jest weryfikacja hipotezy, że zaprojektowane przez nas nowe hybrydowe związki o korzystnych parametrach farmakokinetycznych i wysokiej aktywności w wygaszaniu stanów zapalnych, zarówno poprzez aktywację receptora FPR2, jak i zwiększanie poziomu endogennego siarkowodoru, będą efektywnie hamować (a przynajmniej spowalniać) neurodegenerację i utratę funkcji poznawczych w uznanym modelu choroby Alzheimera u myszy. Chociaż ostatnie dane sugerują, że biofizyczne zmiany w tkance mózgowej mogą istotnie korelować z postępem choroby, to niewiele wiadomo o biomechanicznych mechanizmach tych zmian dotyczących komórek mikroglejowych w okresie wygaszania procesu zapalnego. Dlatego oprócz wyjaśnienia udziału wewnątrzkomórkowych szlaków sygnalizacyjnych, związanych z receptorem FPR2 oraz promujących uwalnianie siarkowodoru, w naszym projekcie po raz pierwszy podjęte zostaną badania dotyczące określenia roli nowych hybrydowych związków w modulacji biomechanicznych właściwości mikrogleju oraz w procesach wygaszania reakcji zapalnych w zwierzęcym modelu choroby Alzheimera. Nasze nowatorskie badania prowadzone będą *in vitro* (z wykorzystaniem pierwotnych hodowli mikrogleju), a następnie dokonamy ich wielopłaszczyznowej weryfikacji *in vivo* z zastosowaniem najnowszych narzędzi biologii molekularnej, transkryptomiki, proteomiki oraz mikroskopii sił atomowych w uznanym modelu choroby Alzheimera.

Spodziewamy się że, określenie charakterystyki farmakodynamicznej agonistów FPR2, molekularnego mechanizmu ich działania oraz indukowanych przez te związki zmian biomechanicznych promujących fenotyp przeciwzapalny mikrogleju może wytyczyć nowy kierunek w projektowaniu leków neuroprotektoryjnych. Co więcej, jesteśmy przekonani, że wyniki realizacji tego projektu wzbogacą wiedzę w zakresie skuteczności, właściwości immunofarmakologicznych i mechanizmu działania tej unikatowej grupy związków, a połączenie metod fizycznych, chemicznych i farmakologicznych wpłynie znacząco na translacyjną wartość uzyskanych wyników, w kontekście leczenia także innych chorób neurodegeneracyjnych (takich jak choroba Parkinsona, stwardnienie rozsiane).