

Poszukiwaniem środków leczniczych gatunek ludzki zajmował się od początku swoich dziejów, na długo przed rozpoczęciem tzw. ery naukowej. Już kilka tysięcy lat temu poszukiwano sposobów leczenia rozmaitych dolegliwości i schorzeń poprzez spożywanie owoców i liści roślin, żucie korzeni i kory czy stosowanie produktów pochodzenia zwierzęcego i mineralnego. Poszukiwanie nowych leków było jednak w dawnych wiekach w dużej mierze działaniem na ślepo. Dziś natomiast wiadomo, że efekt terapeutyczny leków wynika z ich oddziaływania z makrocząsteczkami w organizmie, w tym przede wszystkim z białkami: receptorami i enzymami. Umożliwia to racjonalne projektowanie leków poprzez dopasowywanie ich do białek tak, by pasowały do nich jak klucz do zamka. Jednym ze stosowanych dzisiaj sposobów opracowywania nowych leków jest znajdowanie dodatkowego zastosowania dla leków już istniejących, czyli wykorzystywanie istniejącego już klucza do otwierania kolejnych zamków.

Celem projektu jest rozszyfrowanie molekularnego mechanizmu działania nowej substancji o wielokierunkowym korzystnym działaniu na ośrodkowy układ nerwowy oraz opracowanie podobnych substancji o jeszcze bardziej dobroczynnych właściwościach. Substancja ta została pierwotnie zaprojektowana jako substancja narzędziowa do badania patomechanizmu schizofrenii. Wstępne badania wykazały jej działanie przeciwpsychotyczne, przeciwłękowe i poprawiające pamięć w modelach zwierzęcych. Dodatkowo, substancja ta powoduje wzrost proliferacji komórek hipokampa (części mózgu odpowiedzialnej m.in. za procesy pamięciowe) *in vitro* i *in vivo*. Związek ten, oprócz zastosowania w badaniach nad schizofrenią, może być użyteczną substancją narzędziową do badania procesów neurodegeneracji i neuroprotekcji w chorobach neurodegeneracyjnych, takich jak choroba Alzheimera czy choroba Parkinsona. Substancja ta jest związkiem wielocelowym, tzn. potencjalnym lekiem-kluczem, który pasuje do wielu zamków. W projekcie zbadamy, oddziaływanie z którymi białkami-zamkami odpowiada za korzystne właściwości tej substancji i wykorzystując komputerowo wspomagane metody zaprojektujemy nowe związki chemiczne „szyte na miarę” tych białek-zamków. Projektując nowe pochodne będziemy mieć na uwadze zwiększenie ich oddziaływania z białkami, które zidentyfikujemy jako ważne dla zwiększania proliferacji neuronów hipokampa a pozbawienie ich oddziaływania z białkami ważnymi w schizofrenii (np. antagonizm wobec receptora dopaminowego D₂). Substancje te otrzymamy w laboratorium i zbadamy metodami chemicznymi i biologicznymi. Określimy między innymi budowę przestrzenną nowych substancji metodami rentgenograficznymi i zbadamy je wykorzystując modele komórkowe i zwierzęce.

Ważną częścią projektu jest zastosowanie metod wspomaganych komputerowo (modelowanie molekularne) do projektowania nowych substancji. Zastosowanie tych metod pozwala ograniczyć liczbę niezbędnych eksperymentów, a przez to koszty, zużycie odczynników, ilość badań na zwierzętach, czas i ludzki wysiłek. Ideę zastosowania tych metod do projektowania leków można wyobrazić sobie w następujący sposób: zarówno lek jak i jego cel molekularny, np. białko, składają się z atomów, które można opisać współrzędnymi kartezjańskimi, podobnie jak np. wierzchołki graniastosłupa. Dzięki temu odpowiednie programy komputerowe mogą dopasowywać lek do białka. W naszym projekcie będziemy dopasowywać substancje do wielu białek (cele) oraz projektować je tak, by do innych z kolei białek (antycele) nie pasowały.

Uzasadnieniem podjętej tematyki są przede wszystkim niepokojące dane epidemiologiczne, dotyczące chorób neurodegeneracyjnych. Choroby neurodegeneracyjne, takie jak choroba Alzheimera czy choroba Parkinsona stanowią narastający problem medyczny, ekonomiczny i społeczny w krajach, w których zwiększyła się długość życia, w tym także w Polsce. Ich coraz powszechniejsze występowanie związane jest m.in. ze starzeniem populacji oraz rosnącym tempem życia. Choroba Parkinsona występuje u około 1,5% populacji powyżej 70 roku życia. Choroba Alzheimera występuje u około 1,5% populacji w wieku 65-70 lat i u aż 30% populacji powyżej 80 roku życia. Pomimo postępu medycyny istniejące leki nie są w stanie zatrzymać postępu tych chorób, a jedynie spowolnić proces chorobowy. Dodatkową motywacją do podjęcia badań nad procesami neurodegeneracji i neuroprotekcji w tych chorobach są otrzymane przez nas bardzo obiecujące wyniki badań wyprzedzających. Badania te pozwoliły wytypować substancje aktywne i wskazać szereg białek, które mogą być zaangażowane w jej korzystne działanie. Dostępność tych danych znacznie zwiększa szanse powodzenia naszego projektu, tj. wyjaśnienia mechanizmu działania badanej substancji i otrzymania zoptymalizowanych jej analogów.

Spodziewanym efektem projektu będzie poszerzenie wiedzy na temat mechanizmów molekularnych procesów neurodegeneracji i neuroprotekcji w chorobach Alzheimera i Parkinsona. Określony zostanie zestaw celów molekularnych, które odpowiadają za korzystne działanie badanej substancji. Otrzymane zostaną także pochodne tej substancji o korzystniejszych właściwościach, które będą wykazywały aktywność w modelach komórkowych i zwierzęcych. Nowe substancje otrzymane w ramach projektu będą mogły być wykorzystywane jako substancje narzędziowe w badaniach nad białkami zaangażowanymi w ich działanie oraz nad patomechanizmem chorób neurodegeneracyjnych.