

STRESZCZENIE POPULARNONAUKOWE

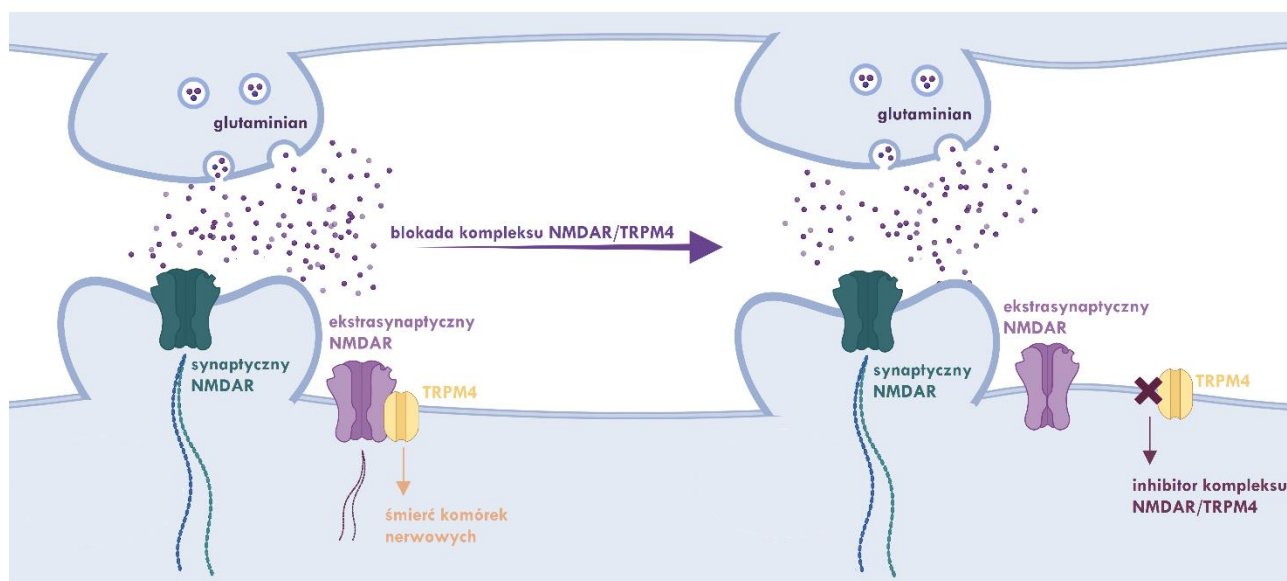
Przerwanie toksycznego dialogu białek NMDAR/TRPM4 jako nowa strategia neuroprotekcji: opracowanie małowcząsteczkowych inhibitorów interakcji białko-białko w terapii udaru niedokrwinnego mózgu

Udar niedokrwienny mózgu to jedna z głównych **przyczyn śmierci oraz niepełnosprawności** wśród osób dorosłych. Jednocześnie możliwości terapii ostrej fazy udaru ograniczają się głównie do podawania czynników rozpuszczających skrzep blokujący przepływ krwi. Podejście to posiada jednak szereg ograniczeń, takich jak chociażby konieczność szybkiego zastosowania (maks. do 4,5 godziny po wystąpieniu udaru).

Należy tu zaznaczyć, że udar mózgu nie ogranicza się jedynie do śmierci tkanki w tzw. obszarze **rdzenia niedokrwinnego**. Martwica postępuje również w przestrzeni otaczającej rdzeń udarowy, czyli tzw. **strefie penumbry**. Śmierć komórek nerwowych w tym obszarze jest wywołana przez nadmiar **glutaminianu**. Aby ochronić neurony przed ekscytotoksycznością – głównie wywołaną przez **nadmierną aktywację receptorów NMDA** (NMDAR) glutaminianem – od kilkadziesiąt lat bada się cząsteczki blokujące receptory NMDA. Strategia ta jednak do tej pory nie przynosi obiecujących rezultatów.

Brak satysfakcjonujących wyników powiązany jest z faktem, że zablokowanie receptora NMDA ogranicza nie tylko powiązaną z nim toksyczność, ale również jego aktywność fizjologiczną, niezbędną dla właściwego funkcjonowania organizmu. Dlatego nowa strategia terapeutyczna, zamiast na ogólnej blokadzie receptorów NMDA, skupia się raczej na **zablokowaniu tworzenia kompleksu NMDAR/TRPM4**.

Strategia ta wynika z mechanizmu prowadzącego do śmierci komórek nerwowych: w wyniku udaru nadmiar glutaminianu opuszcza przestrzeń synaptyczną. Tam wiąże się on z **ekstrasynaptycznymi NMDAR**, które to tworzą kompleksy z **białkami TRPM4**. Sygnalizacja za pośrednictwem tych kompleksów prowadzi do **ekscytotoksyczności** i postępującej **śmierci komórkowej**. Dlatego też blokada tworzenia kompleksu NMDAR/TRPM4 mogłaby ograniczyć wywołaną przez ten kompleks ekscytotoksyczność przy jednoczesnym zachowaniu (fizjologicznie niezbędnej) synaptycznej transmisji NMDA (zob. [schemat](#)).



Schemat. Mechanizm działania inhibitorów kompleksu NMDAR/TRPM4.

Poniższy projekt skupia się na **zaprojektowaniu, syntezie i biologicznej ewaluacji nowych cząsteczek chemicznych celujących w zablokowanie tworzenia kompleksu NMDAR/TRPM4**. Otrzymane zostaną oryginalne cząsteczki chemiczne, które zostaną poddane wstępnej analizie właściwości fizykochemicznych oraz szeregowi badań *in vitro* i *in vivo*. Zbadany zostanie potencjał neuroprotekcyny otrzymanych cząsteczek w komórkowym modelu udaru (w którym warunki udarowe wywołane są przez ograniczenie dostępu tlenu i glukozy). Następnie, najbardziej obiecujące cząsteczki zostaną przebadane pod kątem aktywności farmakologicznej: sprawdzony zostanie ich wpływ na potencjał błony mitochondrialnej (co jest istotnym wskaźnikiem żywotności komórek) oraz na poziom markerów apoptotycznych (m. in. kaspazy 3/7). Otrzymane wyniki posłużą wyłonieniu jednej cząsteczki, która zostanie przebadana pod względem właściwości farmakokinetycznych oraz potwierdzony zostanie jej potencjał terapeutyczny w zwierzęcym modelu udaru niedokrwinnego mózgu.

Projekt ten przyczyni się do poszerzenia wiedzy w dziedzinie potencjalnych neuroprotekcyjnych strategii celujących w terapię ostrej fazy udaru niedokrwinnego mózgu. Pozwoli na stworzenie nowych struktur chemicznych celujących w inhibicję kompleksu NMDAR/TRPM4. Projekt będzie miał również swój wkład w rozwój jednego z najpopularniejszych w ostatnich latach kierunków terapeutycznych – strategii skupionej na modulacji interakcji białko-białko.