

Podwójni antagoniści receptorów 5-HT₆/5-HT₇: w poszukiwaniu korzystnych efektów w terapii chorób neurodegeneracyjnych

Znaczenie projektu

Choroby neurodegeneracyjne (np. choroba Alzheimera) to grupa postępujących i wyniszczających schorzeń ośrodkowego układu nerwowego, charakteryzujących się stopniową utratą struktury lub funkcji neuronów, prowadzącą do zaburzeń poznawczych, ruchowych i behawioralnych. Zgodnie z raportami Światowej Organizacji Zdrowia, schorzenia te należą do głównych przyczyn niepełnosprawności oraz przedwczesnych zgonów na całym świecie. Szacuje się, że na chorobę Alzheimera i pokrewne zespoły otępienne cierpi obecnie ponad 55 milionów osób, a liczba ta będzie się podwajać co 20 lat. Pomimo intensywnych badań nad poszukiwaniem nowych leków, dostępne obecnie terapie mają głównie charakter objawowy i nie zatrzymują postępu choroby. W związku z tym istnieje pilna potrzeba opracowania nowych strategii terapeutycznych, które mogłyby modyfikować jej przebieg.

Cele badawcze

Wśród licznych potencjalnych celów terapeutycznych związanych z zaburzeniami poznawczymi w chorobach neurodegeneracyjnych szczególne zainteresowanie budzą receptory serotoninowe typu 6 (5-HT₆) i typu 7 (5-HT₇). Receptory te są zlokalizowane w obszarach mózgu odpowiedzialnych za funkcje poznawcze i zaangażowanych w procesy neurodegeneracyjne, a ich aktywność wpływa na uwalnianie neuroprzekaźników, neuroplastyczność oraz mechanizmy neuroprotektoryjne. Badania przedkliniczne wykazały, że selektywni antagoniści receptorów 5-HT₆ i 5-HT₇ odwracają wywołane farmakologicznie deficyty poznawcze u gryzoni oraz poprawiają funkcje poznawcze w genetycznych modelach choroby Alzheimera.

Co więcej, najnowsze badania, sugerują, że blokowanie specyficznych stanów aktywacji tych receptorów wpływa odmiennie na rekrutację szlaków sygnałowych odpowiedzialnych za działanie cytoprotekcyjne. Blokowanie, zależnego od receptora 5-HT₆ szlaku Gs, wykazuje właściwości glioprotekcyjne na liniach komórkowych, natomiast hamowanie konstytutywnej aktywności receptora 5-HT₇ hamuje neurotoksyczność indukowaną przez białko Tau – zarówno w testach *in vitro*, jak i *in vivo*.

W związku z tym, podejście łączące neutralny antagonizm receptora 5-HT₆ z odwrotnym agonizmem receptora 5-HT₇ może skuteczniej przeciwdziałać różnym aspektom neurodegeneracji niż terapia ukierunkowana wyłącznie na jeden typ receptora.

Zakres badań

Głównym celem projektu jest otrzymanie oryginalnych podwójnie działających związków wykazujących cechy neutralnych antagonistów receptora 5-HT₆ oraz odwrotnych agonistów receptora 5-HT₇, a następnie ocena ich potencjalnych właściwości cytoprotekcyjnych wobec toksyczności indukowanej β -amyloidem i białkiem Tau w modelach komórkowych. Badanie korzyści wynikających z podwójnego mechanizmu działania wpisuje się w aktualną strategię projektowania związków wielocelowych, które mogą wykazywać większą skuteczność w leczeniu chorób neurodegeneracyjnych.

W projekcie zostaną zastosowane metody *in silico* oraz analizy zależności struktura–aktywność, które umożliwią identyfikację cech strukturalnych niezbędnych do jednoczesnego oddziaływania na oba receptory. Ponadto opracowane zostaną nowe, zrównoważone procedury syntezy chemicznej, mające na celu ograniczenie wykorzystania toksycznych odczynników i rozpuszczalników organicznych. Interdyscyplinarny charakter projektu przyczyni się do pogłębienia wiedzy na temat wpływu jednoczesnej blokady receptorów 5-HT₆ i 5-HT₇ w modelach *in vitro* chorób neurodegeneracyjnych.