

## **W poszukiwaniu innowacyjnej strategii leczenia choroby Alzheimera poprzez dualną inhibicję receptora 5-HT<sub>6</sub> i kinazy CDK5.**

Zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego (OUN), takie jak demencja i choroba Alzheimera, zajmują znaczące miejsce wśród chorób cywilizacyjnych. Stają się one coraz większym problemem naszego społeczeństwa, ze względu na stale zwiększającą się częstość ich występowania oraz z powodu braku dostępu do skutecznych terapii leczenia. Zaburzenia te spowodowane są nieprawidłowym funkcjonowaniem białek odpowiadających za przekazywanie sygnału w organizmie, głównie w obrębie mózgu. Choroba neurodegeneracyjna o złożonej etiologii, jaką jest choroba Alzheimera jest najbardziej rozpowszechnioną dysfunkcją pamięci, która dotyka zwłaszcza osoby starsze.

Sklassyfikowano dotąd różne cele białkowe, które mogą brać udział w terapii choroby Alzheimera. Są to m.in. receptory serotoniny, składające się z 7 klas głównych. Wśród nich należy wyróżnić receptor 5-HT<sub>6</sub>, który jako jeden z najpóźniej odkrytych w tej grupie białek, jest wyzwaniem dla współczesnej nauki. Receptor 5-HT<sub>6</sub> stanowi bardzo obiecujący obiekt badań dla przyszłociowej terapii zaburzeń pamięci, w tym choroby Alzheimera. Warto wspomnieć, że znaleziono różne grupy związków chemicznych oddziałujących na receptor 5-HT<sub>6</sub>, jednak żaden nie został jeszcze dopuszczony do sprzedaży jako lek. Większość nie zadała egzaminu w zawansowanych badaniach klinicznych, ponieważ ich działania na zwierzętach nie miały potwierdzenia u ludzi lub nie spełniały tzw. „lekoopodobieństwa”, do którego zalicza się dobre wchłanianie, stabilność i bezpieczeństwo stosowania w organizmie ludzkim.

Innym bardzo ważnym białkiem obiecującym w leczeniu choroby Alzheimera jest enzym CDK5 (cyklino-zależna kinaza 5), którego hamowanie bierze udział w mechanizmie neuroprotekcijnym. Odgrywa tym samym bardzo ważną rolę w funkcjonowaniu układu nerwowego. W literaturze znanych jest wiele przykładów inhibitorów CDK5, jednak i tu żaden z kandydatów klinicznych nie został jeszcze lekiem.

Biorąc pod uwagę ważną rolę obu białek, znalezienie cząsteczki chemicznej, która jednocześnie będzie działać na oba te cele, a także posiadać korzystne „lekoopodobieństwo”, niesie nowe nadzieje na radykalną poprawę obecnej, niezadowolającej, terapii choroby Alzheimera. Wyniki badań ostatnich lat prowadzonych w naszej Jednostce dowodzą wysokiej aktywności w kierunku receptora 5-HT<sub>6</sub> dla związków chemicznych zawierających w budowie motyw triazyny. Identyfikacja tej grupy miała przełomowe znaczenie na przestrzeni ponad 20 lat badań zawężonych do grupy połączeń z motywem sulfonowym lub indolowym. Niemal równolegle naukowcy prowadzący badania nad enzymem CDK5 identyfikowali cząsteczki chemiczne, które hamują działanie tego enzymu. Okazało się, że pokaźna ich grupa zawiera w swojej budowie fragment triazyny lub elementy strukturalnie podobne.

Celem projektu jest, zatem, zaprojektowanie, synteza chemiczna oraz ocena właściwości farmakologicznych i cech „lekoopodobieństwa” *in vitro* nowych pochodnych triazyny o spodziewanym działaniu dualnych ligandów, czyli wpływających zarówno na receptor serotoniny 5-HT<sub>6</sub>, jak i na enzym CDK5. W zaprojektowaniu nowych struktur wykorzystane zostaną techniki modelowania molekularnego. Najlepsze związki zostaną przekazane do dalszych badań na zwierzętach, które w najbliższej przyszłości pozwolą ocenić ich wpływ na pamięć i procesy poznawcze, co zadecyduje o przydatności tej grupy dla przyszłej terapii choroby Alzheimera.

Niniejszy projekt ma ważne znaczenie dla rozwoju globalnej terapii choroby Alzheimera ze względu na wysoce nowatorski charakter łączący dwa cele białkowe, które dotychczas były rozważane indywidualnie, ale jeszcze nigdy łącznie. Połączenie działania na dwa cele białkowe, zgodnie z obecnym trendem polifarmakologii, zwiększa potencjalny efekt terapeutyczny. Jest to kluczowe w tak złożonej chorobie neurodegeneracyjnej, jak choroba Alzheimera. Wierzmy, że zaplanowane badania z pewnością przyczynią się do odkrycia innowacyjnego leku, który trafi na rynek farmaceutyczny, poprawiając jakość życia osobom dotkniętym tą chorobą.