

Integracja danych pochodzących z badań multiomicznych i dużych zbiorów danych może pomóc zrozumieć mechanizmy działania leków lub zidentyfikować cele dla nowych leków, a także poznać biomarkery diagnostyczne chorób. Choroba Alzheimera (AD) charakteryzuje się złożonymi procesami neuropatologicznymi wywołanymi odkładaniem się amyloidu, degeneracją neurofibrylarną, astrogliozą i zapaleniem nerwów. Uważa się, że peptydy amyloidu beta (Ab) i białka Tau, będące składnikami złogów amyloidowych i splotów neurofibrylarnych, rozprzestrzeniają się z obszarów dotkniętych chorobą do sąsiednich obszarów mózgu. Opracowywanie leków powinno w idealnym przypadku dotyczyć całego spektrum patofizjologii AD, a nie każdego procesu z osobna. Zakładamy, że agregacja białek i jej patogenne skutki neurozapalne i poznawcze mogą być ograniczone poprzez przywrócenie prawidłowej homeostazy komórkowej bez konieczności ukierunkowania terapii na wiązane z chorobą peptydy Ab i białka Tau. Stosując badania przesiewowe związków niskocząsteczkowych zespoły badawcze tworzące konsorcjum projektowe zidentyfikowały pięć różnych związków niskocząsteczkowych wykazujących terapeutyczne działania na AD. Kandydat na lek Ezeprogind (AZP2006), który hamuje produkcję Ab1-x i moduluje autofagię, pomyślnie zakończył badanie kliniczne fazy IIa przeciwko postępującemu porażeniu nadjądrowemu. Trzy inne zidentyfikowane przez nas związki łagodzą zarówno patologiczne działanie amyloidu beta i białka Tau oraz ograniczają stany zapalne mózgu i deficyty poznawcze. Opierając się na solidnych wynikach badań wstępnych, poszczególni przedstawiciele naszego konsorcjum zastosują innowacyjne podejścia do identyfikacji szlaków molekularnych zaburzonych w procesie patogenezy AD oraz szlaków będących celem działania badanych leków. Poznanie molekularnych celów oraz mechanizmu działania leków będzie możliwe poprzez zastosowanie szeregu nowoczesnych metod takich jak chemia bioortogonalna, chemoproteomika, głębokie sekwencjonowanie RNA, transkryptomika pojedynczej komórki, transkryptomika przestrzenna i epigenomika. Chcielibyśmy również zidentyfikować biomarkery diagnostyczne lub terapeutyczne poprzez zintegrowane analizy dużych zbiorów danych, w tym danych uzyskanych w ramach projektu. Realizacja niniejszego projektu pozwoli więc na (i) zidentyfikowanie nowych celów dla leków poprzez poznanie mechanizmów działania kilku badanych związków niskocząsteczkowych oraz (ii) poznanie użytecznych klinicznie biomarkerów choroby Alzheimera.