

Połączenie inhibicji enzymu FAAH z działaniem poprzez receptor serotoninowy 5-HT₆ jako pionierskie podejście do walki z chorobą Alzheimera

Najnowsze statystyki donoszą że prawie 50 milionów ludzi na świecie boryka się z chorobą Alzheimera (AD). Schorzenie to jest najczęstszą postacią choroby neurodegeneracyjnej charakteryzującej się stopniowym upośledzeniem funkcji poznawczych oraz zaburzeniami psychicznymi spowodowanymi obumieraniem komórek nerwowych w mózgu. Rzeczywiste przyczyny i kaskada zdarzeń w rozwoju tej patologii nie są jednak do końca znane ze względu na ogrom czynników biochemicznych ujawniających się w trakcie jej postępu.

Obecnie dostępne leki na AD to przede wszystkim inhibitory acetylocholinoesterazy, czyli enzymu rozkładającego jeden z podstawowych neuroprzekaźników jakim jest acetylocholina. Jednak ich skuteczność jest ograniczona, ze względu na możliwość występowania niekorzystnych działań niepożądanych i braku znaczącej i długoterminowej poprawy. Celem terapeutycznym, który zyskał dużą popularność w ostatnim czasie są receptory serotoninowe 5-HT₆ (5-HT₆R) zlokalizowane niemal wyłącznie w mózgu. Ich główną rolą jest regulacja przekazywania cholinergicznego i glutamatergicznego, co ma szczególne znaczenie dla pacjentów cierpiących na różne zaburzenia poznawcze. Pomimo tego, żaden ze znanych związków chemicznych działających na receptory 5-HT₆R nie został jeszcze zatwierdzony jako lek ze względu na niezadowalający efekt terapeutyczny u pacjentów. Duże znaczenie w leczeniu AD może mieć natomiast inhibicja innego białka - enzymu hydrolazy amidowej kwasów tłuszczowych (z angielskiego FAAH), który jest ważną częścią układu endokannabinoidowego. Rozkłada on endogenne kannabinoidy biorące udział w zmniejszaniu stanu zapalnego układu nerwowego, bólu i regulacji innych funkcji neurologicznych, w tym procesów pamięciowych i aktywności motorycznej.

Ciągle niepowodzenia w procesie tworzenia nowego leku na tak złożoną chorobę, jaką jest choroba Alzheimera, spowodowały przełamanie klasycznego paradygmatu „jeden lek, jeden cel, jedna choroba”. W zamian popularność zyskują podejścia polifarmakologiczne, które opierają się na stosowaniu leku ukierunkowanego jednocześnie na kilka białkowych celów związanych z leczonym schorzeniem.

Podążając za nowym nurtem polifarmakologicznym, dającym nadzieję na przełom w terapii AD, badania tego projektu dotyczą poszukiwania cząsteczek o dualnym działaniu na receptor 5-HT₆ i enzym FAAH. W naszym zespole dzięki wieloletniej pracy udało się stworzyć szereg związków o unikalnym szkielecie 1,3,5-triazyny będących wysoce aktywnymi antagonistami 5-HT₆R. Analiza dostępnej literatury wskazała w nich pewne analogie do znanych inhibitorów FAAH, co pozwoliło na racjonalne zaprojektowanie wstępnych modyfikacji w obrębie ich struktury zwiększające to podobieństwo. Wykonane związki pilotażowe przebadano w testach farmakologicznych, które potwierdziły trafność przeprowadzonych modyfikacji, wyłaniając tym samym strukturę wiodącą o dualnym działaniu na 5-HT₆/FAAH, będącą punktem startowym do przyszłych badań. Wykorzystanie kombinowanego działania na 5-HT₆R i FAAH jest nowym unikalnym podejściem w poszukiwaniu skutecznej terapii, zatem niesie nadzieję na znalezienie przełomowego kierunku w leczeniu chorób ośrodkowego układu nerwowego (OUN).

Celem niniejszego projektu jest, zatem, racjonalne zaprojektowanie, wsparte zaawansowanymi technikami modelowania molekularnego, synteza chemiczna oraz wyznaczenie aktywności farmakologicznej serii związków o potencjalnym działaniu dualnym wobec 5-HT₆R i FAAH. Związki o najwyższej aktywności zostaną w przyszłości poddane dalszym rozszerzonym badaniom biologicznym, w tym testom *in vivo* na zwierzętach. Takie wielotorowe działania pozwolą na szczegółową analizę stosowalności i efektywności powstałych potencjalnych leków użytecznych w leczeniu AD. Badania te będą stanowić istotny etap w rozwoju wiedzy w poszukiwaniu rozwiązania problemu chorób neurodegeneracyjnych, niosąc nadzieję dla pacjentów dotkniętych trudną i nieuleczalną na ten moment chorobą Alzheimera.