

POPULARNONAUKOWE STRESZCZENIE PROJEKTU

Udar mózgu, to po zawale serca i chorobach nowotworowych najczęstsza przyczyna śmierci. Schorzenie to prowadzi również do długotrwałej niepełnosprawności i kalectwa wśród osób dorosłych. Najczęstszą przyczyną wystąpienia tej choroby jest zatrzymanie dopływu krwi do mózgu, w obrębie jednej lub kilku tętnic zaopatrujących ten narząd w krew. W ok. 80 % przypadków udaru mózgu jest to udar niedokrwienny. Niestety brakuje skutecznej farmakoterapii tej jednostki chorobowej. Jediną dostępną terapią jest dożylnie podanie tkankowego aktywatora plazminogenu (t-PA), który rozpuszczając skrzeplinę, powoduje udrożnienie tętnic. Jednak reperfuzja niesie za sobą liczne niedogodności, w tym między innymi ryzyko udaru krwotocznego. Istnieje zatem ogromna potrzeba poszukiwania nowych substancji o działaniu terapeutycznym, a szczególnie takiej, której podanie już po wystąpieniu udaru niedokrwiennego zapewni odpowiednie działanie neuroprotekcje, hamując poszerzanie się strefy martwicy w mózgu.

Zahamowanie dopływu krwi w danym regionie mózgu skutkuje uwolnieniem z komórek mózgu dużej ilości glutaminianu. Aminokwas ten jest niezbędny do prawidłowego funkcjonowania mózgu, jednakże w nadmiernej ilości prowadzi do obumierania komórek neuronalnych. Zatem naturalnym postępowaniem terapeutycznym w udarze niedokrwiennym mózgu, wydawać by się mogło, jest zahamowanie uwalniania tego aminokwasu bądź blokowanie miejsca oddziaływania dla glutaminianu, np. receptora NMDA. Jednakże badania kliniczne wykazały, iż takie postępowanie nie przynosi korzystnych rezultatów, gdyż skutkuje nie tylko zniesieniem niekorzystnego działania dużego stężenia glutaminianu, ale również blokuje działanie fizjologiczne aminokwasu prowadząc do pogłębienia dysfunkcji mózgu w udarze i powoduje zaburzenia kognitywne.

Doniesienia ostatnich dwóch lat wskazują, że w patomechanizmie udaru niedokrwiennego nie jest najbardziej istotnym nadmierna aktywacja receptorów NMDA przez glutaminian, lecz tworzenie w regionie ekstrasynaptycznym kompleksów białkowych tj. receptora NMDA z kanałem jonowym TRPM4. Rozbicie tych kompleksów, z wykorzystaniem jedyne go dostępnego inhibitora dimeryzacji – compound 8, przynosi pożądane skutki, tj. zmniejsza degenerację mitochondriów, poprawia bilans energetyczny, zmniejsza objętość udaru mózgu oraz redukuje neurologiczne deficyty ruchowe, pojawiające się w przebiegu udaru niedokrwiennego mózgu u zwierząt. Pomimo iż te doniesienia są przełomowe, ukazują nowy cel terapeutyczny i po raz pierwszy od wielu dekad pozwalają z nadzieją oczekiwać na nowe strategie farmakoterapii udaru niedokrwiennego mózgu, wciąż niewiele wiadomo na temat roli i mechanizmu działania kompleksów NMDA-TRPM4, także w innych od neuronów, komórkach ośrodkowego układu nerwowego. Konieczne jest także zweryfikowanie czy związki hamujące interakcje TRPM4 z NMDA nie wpływają na właściwości kognitywne w mózgu, tak jak to miało miejsce w przypadku inhibitorów NMDA. Związek compound 8 jest pojedynczą strukturą chemiczną o wspomnianej aktywności farmakologicznej. Charakteryzuje się on jednak suboptymalnymi parametrami farmakokinetycznymi, które wykluczają jego zastosowanie, nawet w dalekiej perspektywie, w warunkach klinicznych. Dlatego celem niniejszego projektu jest dokładnie zbadanie charakterystyki powstawania oraz roli kompleksu kanału TRPM4 z receptorem NMDA w warunkach udaru niedokrwiennego mózgu, w poszczególnych komórkach ośrodkowego układu nerwowego, takich jak np. neurony, astrocyty czy komórki endotelialne. Oceniony zostanie wpływ kompleksów na pobudliwość komórek mózgu, metabolizm energetyczny, barierę krew-mózg. W zaawansowanych testach behawioralnych określony zostanie ewentualny efekt hamowania tworzenia kompleksów NMDA-TRPM4 na zdolności motoryczne oraz kognitywne. Jednym z najistotniejszych zadań projektu jest zaprojektowanie, synteza oraz weryfikacja nowych związków, o zwiększonej sile hamowania tworzenia kompleksów NMDA-TRPM4, o ulepszonych parametrach ADME, spełniających wymagania stawianym związkom, kandydatom na leki.

Projekt ma charakter interdyscyplinarny, angażuje ekspertów w dziedzinach m.in. projektowania *in silico* i syntezy chemicznej, ekspertów z dziedzin proteomiki, metabolomiki, neurobiologii molekularnej, badań elektrofizjologicznych, zaawansowanych metod obrazowania (MRP/PET, mikroskopia konfokalna), testów behawioralnych. Ponadto zaplanowany cykl eksperymentów ma wymiar międzynarodowy, ponieważ część badań będzie prowadzona przy współdziałaniu naukowców z czołowych europejskich instytutów badawczych (King's College London oraz Karolinska Institute, Stockholm).

Wykonując szereg innowacyjnych badań, odpowiemy na pytanie jaka jest charakterystyka powstawania oraz rola kompleksów NMDA-TRPM4 w udarze niedokrwiennym mózgu. Projekt dostarczy również nowych narzędzi farmakologicznych, o ulepszonych właściwościach farmakokinetycznych oraz farmakodynamicznych, zdolnych do rozprzegania ww. kompleksów białkowych. Spodziewanym efektem końcowym tego projektu jest określenie nowych celów terapeutycznych. Odpowiednie modulowanie powstawania kompleksów NMDA-TRPM4, może przynieść korzystny efekt terapeutyczny w schorzeniach OUN przebiegających z zaburzeniem homeostazy glutaminianu. Wyniki tego projektu mogą się zatem w znacznym stopniu przyczynić do opracowania nowych leków oraz schematów terapeutycznych udaru niedokrwiennego mózgu jak i innych schorzeń OUN, przebiegających z zaburzeniem homeostazy glutaminianu w mózgu.