

Применение фторированных производных гамма-карболинов в качестве потенциальных препаратов для лечения нейродегенеративных заболеваний

Устюгов Алексей Анатольевич

Центр доклинических испытаний

Институт физиологически активных веществ

Федерального исследовательского центра проблем химической физики и медицинской химии РАН

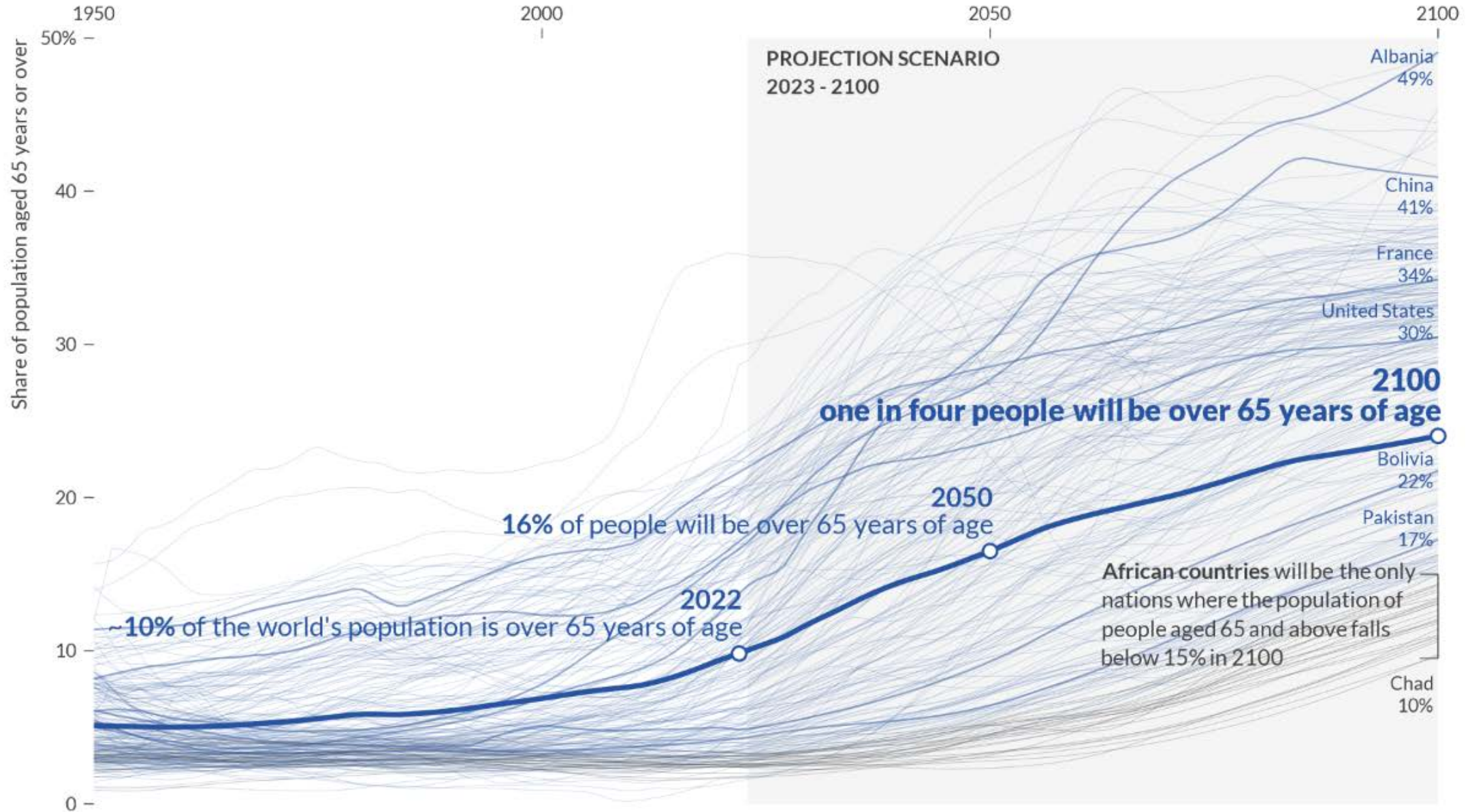
Подготовлено для GLP Planet

29 июня 2023

Санкт-Петербург

The world's population is aging

The population of people aged 65 and above is rising in every country, and will continue to do so in the future

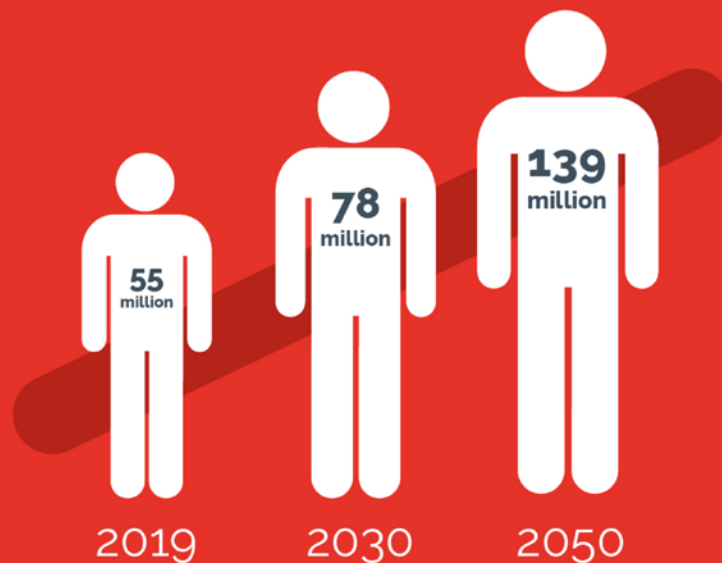


Visualization: Pablo Alvarez | Source: United Nations World Population Prospects (2022) (via OurWorldInData.org)

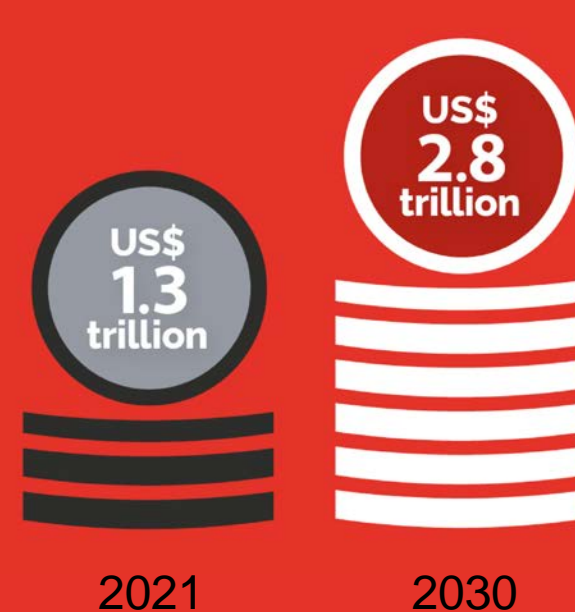
Статистика в мире



Каждые 3 секунды



Предполагаемый рост числа людей с деменцией



Затраты ассоциированные с деменцией

А что в России?

В России к **2030**: рост более чем в 1,5 раза ~ 2 млн.

к **2050 году** превысит эпидемиологический порог в **5%** населения страны – 7 млн. человек.

Медицинские затраты на содержание пациентов с деменцией (без учёта стоимости лекарственной терапии) составляют в РФ:

74,8 млрд. рублей в год (по данным моделирования).

Точную цифру никто не знает. Даже Минздрав!

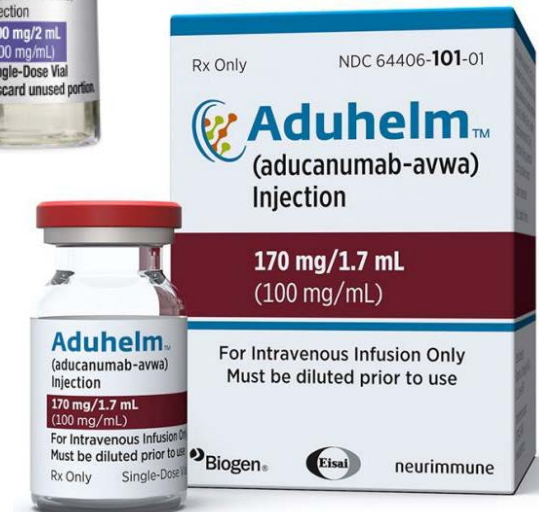
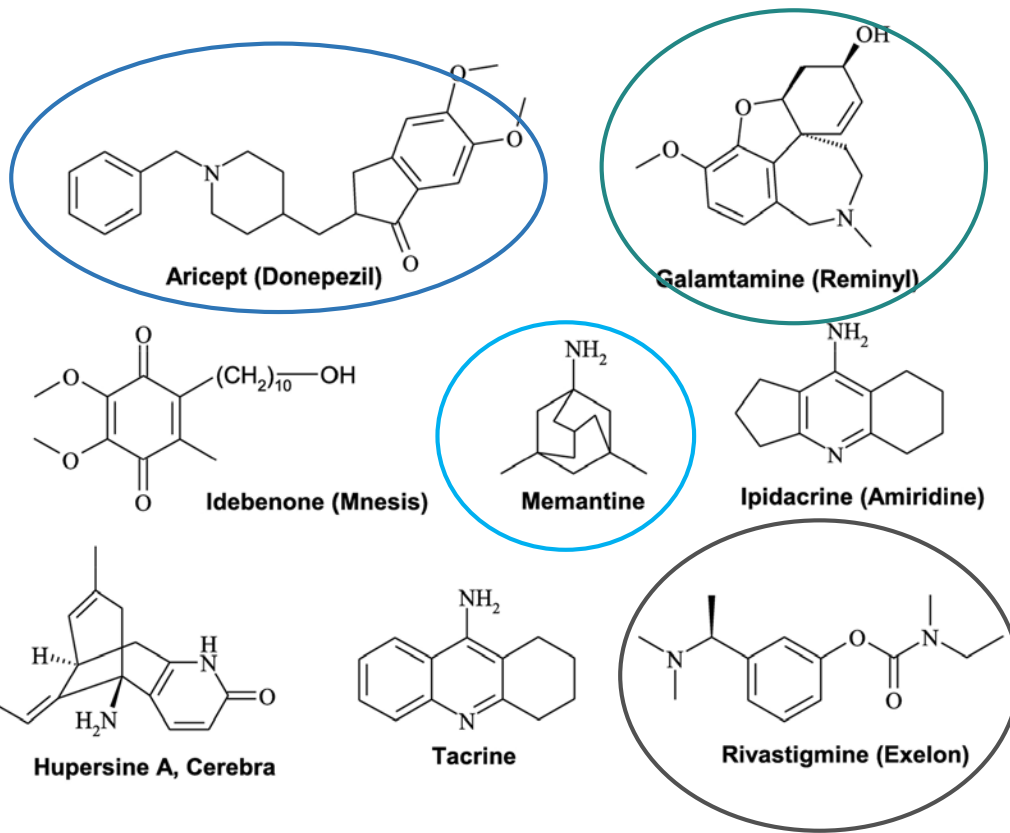
Профиль нейродегенеративных заболеваний

	частота встречаемости	<u>на 1 млн</u>	<u>% от общего</u>
Болезнь Альцгеймера	1 из 300	3,300	>90%
Болезнь Паркинсона	1 из 5,000	200	} <10%
Деменция с тельцами Леви	6 из 100,000	60	
Фронтотемпоральная деменция	3 из 100,000	30	
Боковой амиотрофический склероз	2 из 100,000	20	
Хорея Гентингтона	6 из 1,000,000	6	

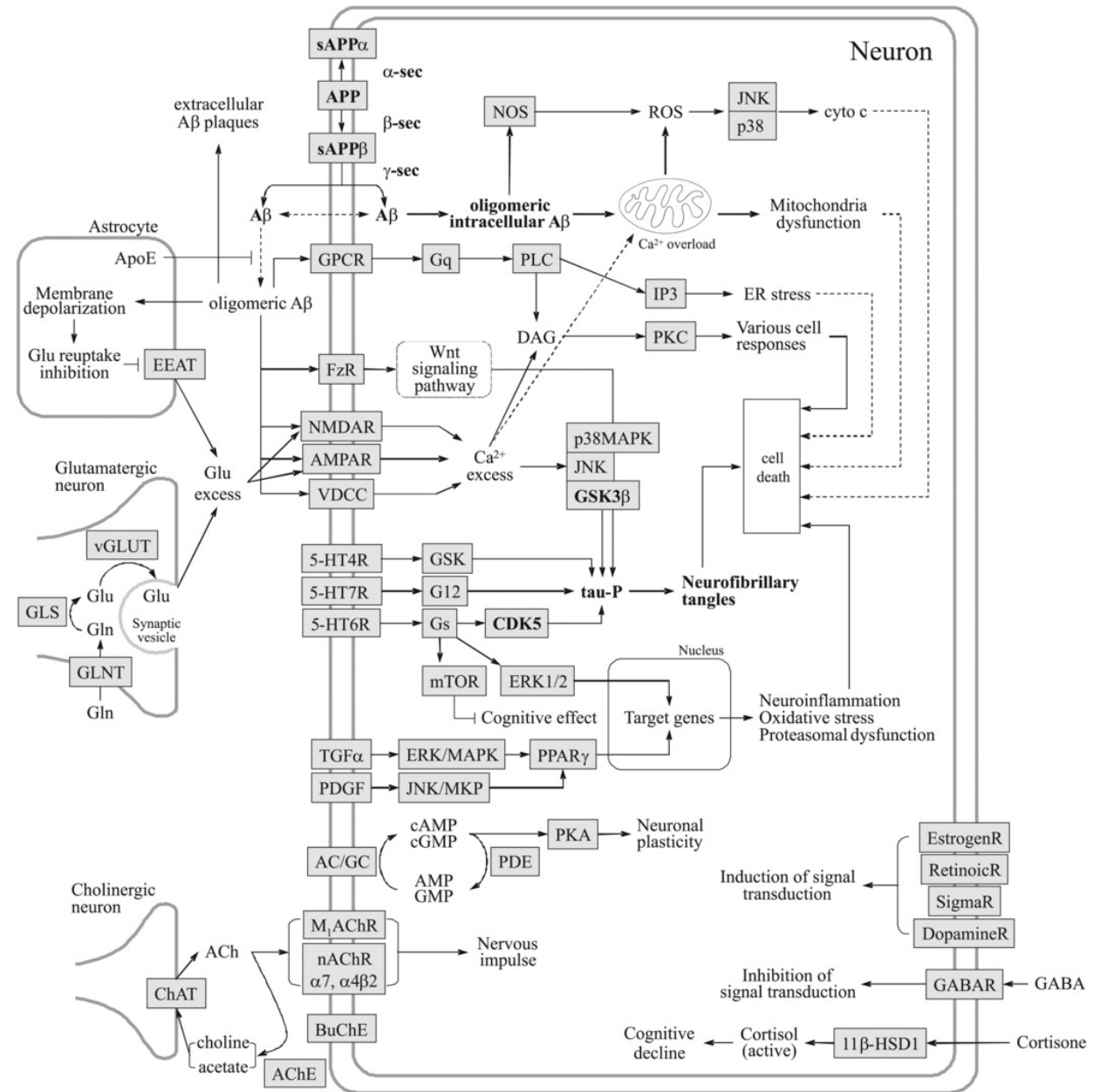
Разработка терапевтических средств для лечения болезни Альцгеймера – очень востребованная область современной медицинской химии

Мировой рынок препаратов составляет около 4-6 миллиардов долларов.

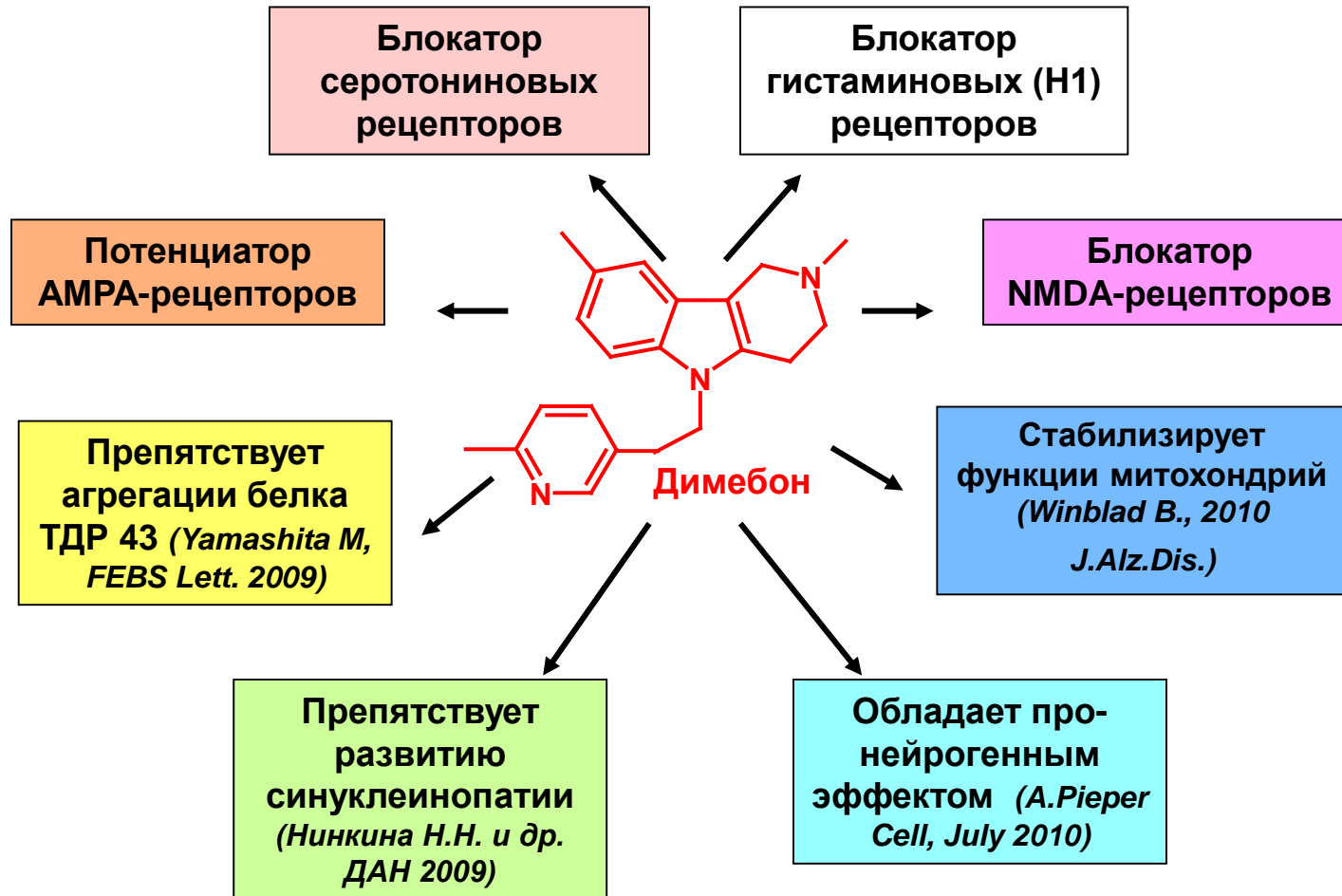
С 2002 года по настоящее время было проведено более 500 клинических испытаний (более 70 препаратов дошли до Ph III), но только 1 вышел на рынок.



Молекулярные мишени при болезни Альцгеймера

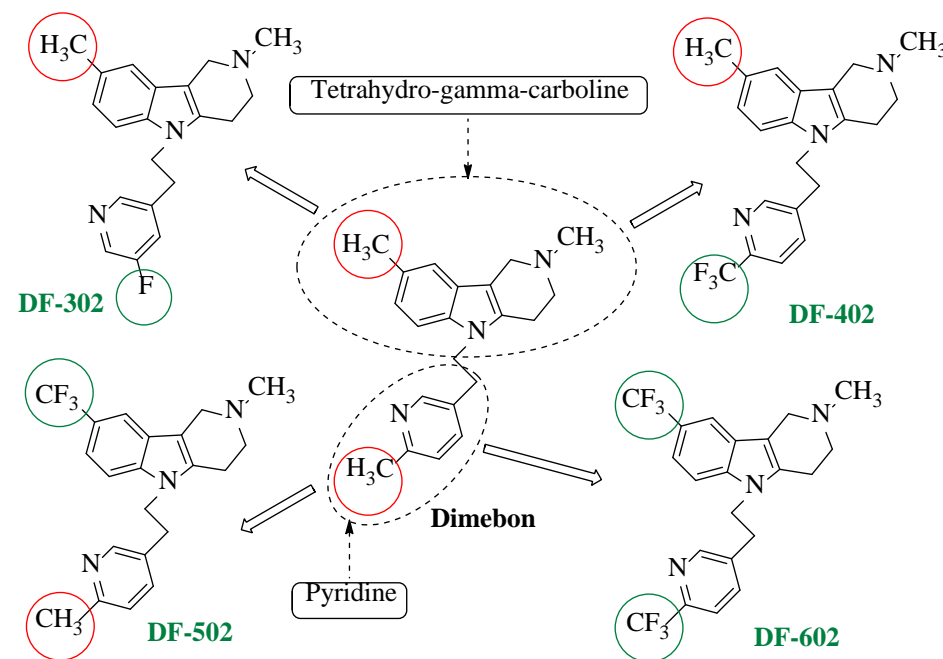


Механизм действия препарата Димебон



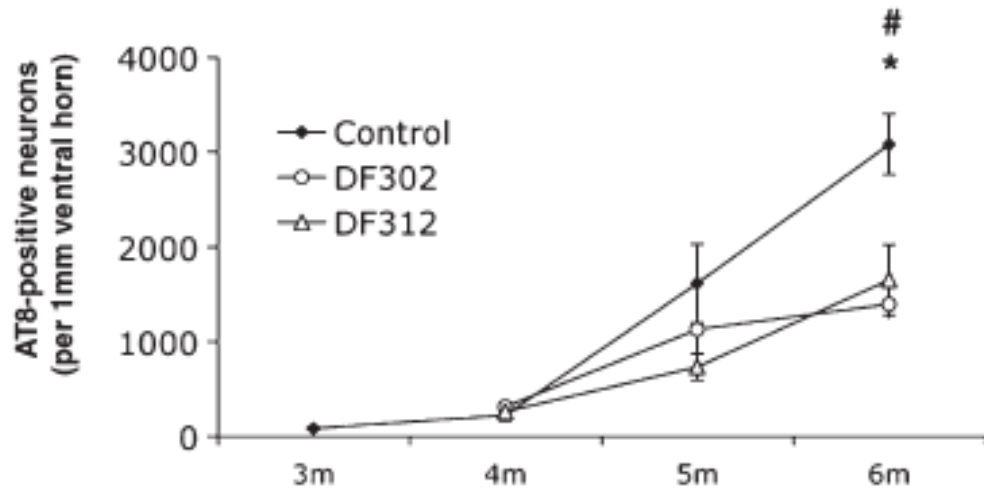
Отбор соединений способных влиять на протеинопатию

- Ustyugov A, Shevtsova E, Bachurin S. Novel Sites of **Neuroprotective Action of Dimebon (Latrepidine)**. Mol Neurobiol. 2015 Oct;52(2):970-8.
- OM Peters, N Connor-Robson, VB Sokolov, AYu Aksinenko, MS Kukharsky, SO Bachurin, N. Ninkina, VL Buchman. **Chronic administration of Dimebon ameliorates pathology in TauP301S transgenic mice**. J Alzheimers Dis. 2013;33(4):1041-9.
- SO Bachurin, TA Shelkovnikova, AA Ustyugov, O Peters, I Khritankova, MA Afanasieva, TV Tarasova, II Alentov, VL Buchman, NN Ninkina. **Dimebon slows progression of proteinopathy in γ -synuclein transgenic mice**. Neurotox Res. 2012 Jul;22(1):33-42.
- Устюгов АА, Шелковникова ТА, Кохан ВС, Хританкова ИВ, Петерс О, Бухман ВЛ, Бачурин СО, Нинкина НН. (2011). **«Димебон» снижает содержание агрегированных форм амилоидогенного белка в детергент-нерастворимых фракциях *in vivo***. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. Т. 152(12), р. 675-678.
- M. Yamashita, T. Nonaka, T. Arai, F. Kametani, VL Buchman, N Ninkina, SO Bachurin, H Akiyama, M. Goedert, M. Hasegawa. **Methylene blue and Dimebon inhibit aggregation of TDP-43 in cellular models**. FEBS Lett. 2009 Jul 21;583(14):2419-24.

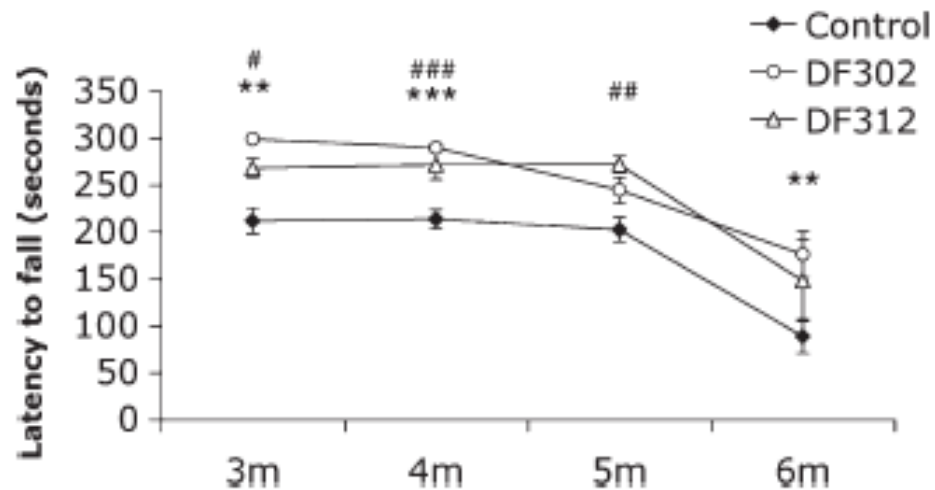


Известия Академии наук. Серия химическая, 2020, 4. с. 781-786

Хроническое введение фторированных производных гамма-карболинов замедляет развитие патологических признаков таупатии

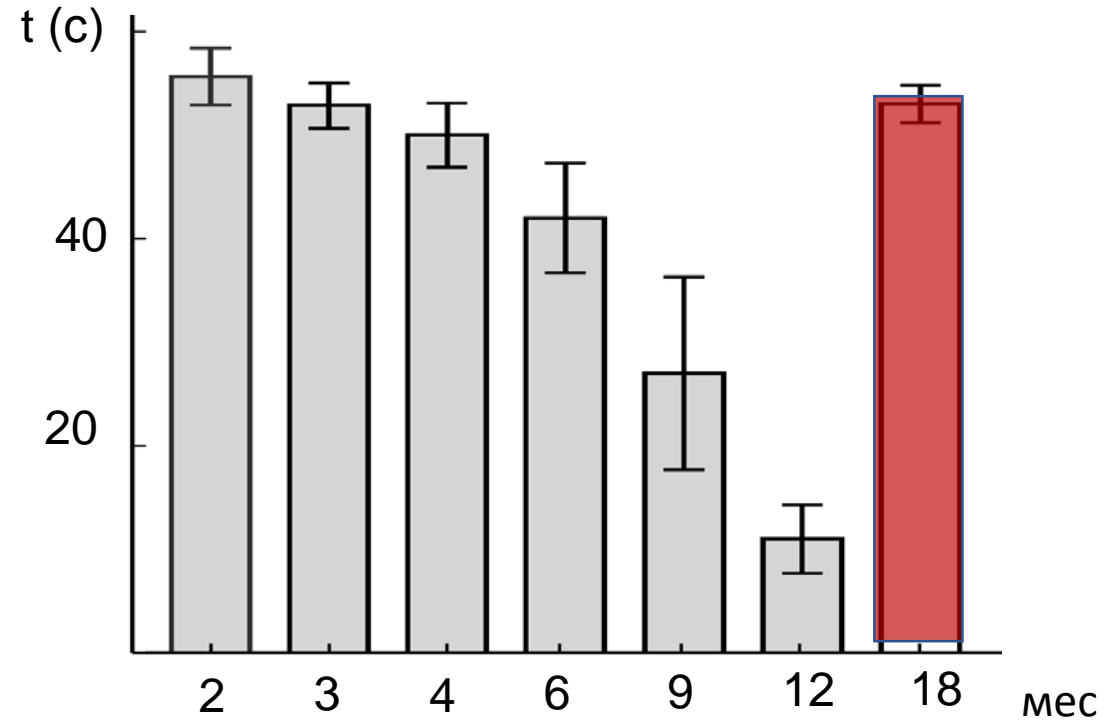
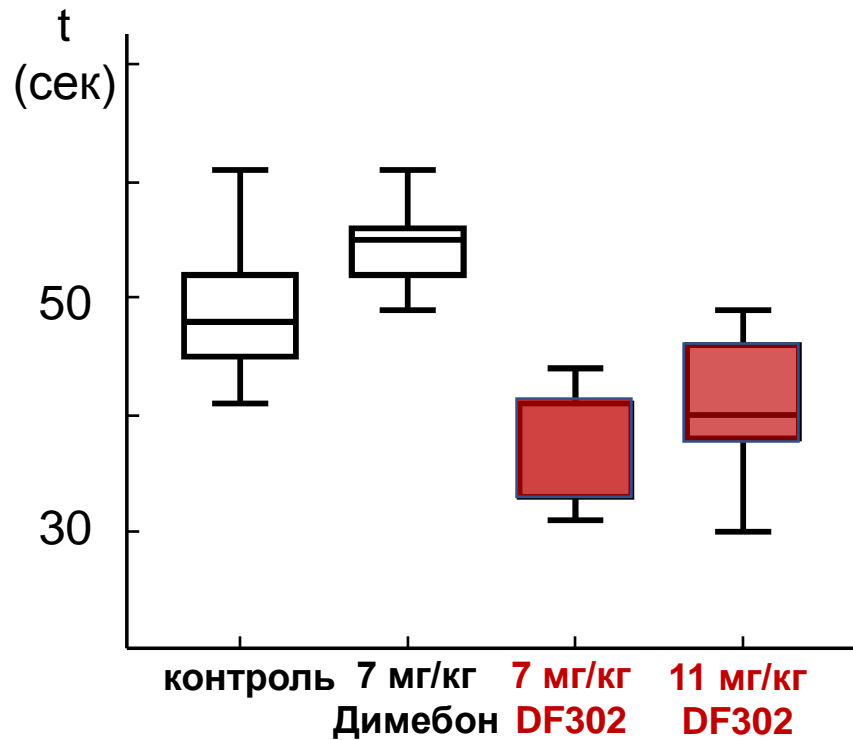


Производные гамма-карболинов: DF-302 и DF-312: снижают накопление гипефосфорилированных форм белка тау



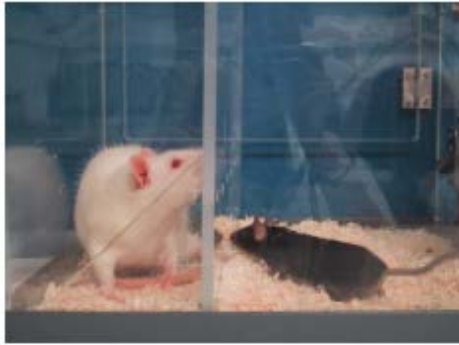
Замедляют проявления симптоматической картины таупатии у мышей tauP301S на протяжении всего периода тестирования

Препарат DF302 улучшает когнитивные и моторные функции у трансгенных животных (модель 5xFAD)

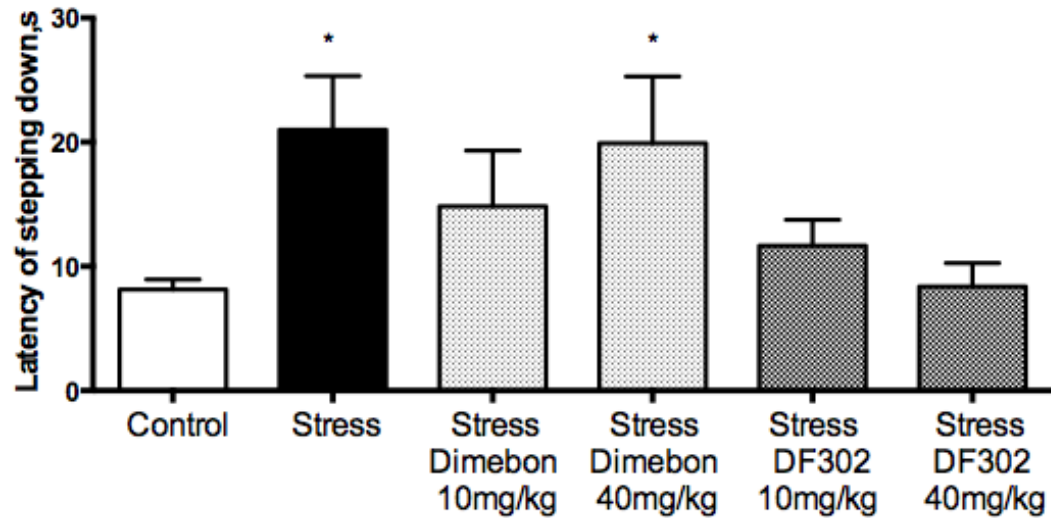


DF302 в дозах 7 мг/кг и 11мг/кг достоверно улучшает пространственную память у мышей 5xFAD (снижает время нахождения платформы) в «водном лабиринте Морриса»

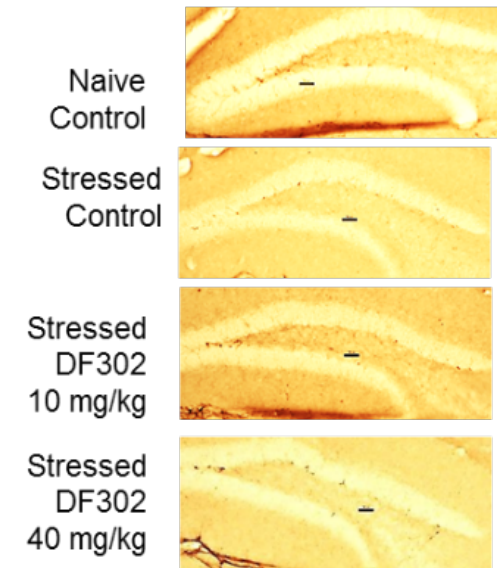
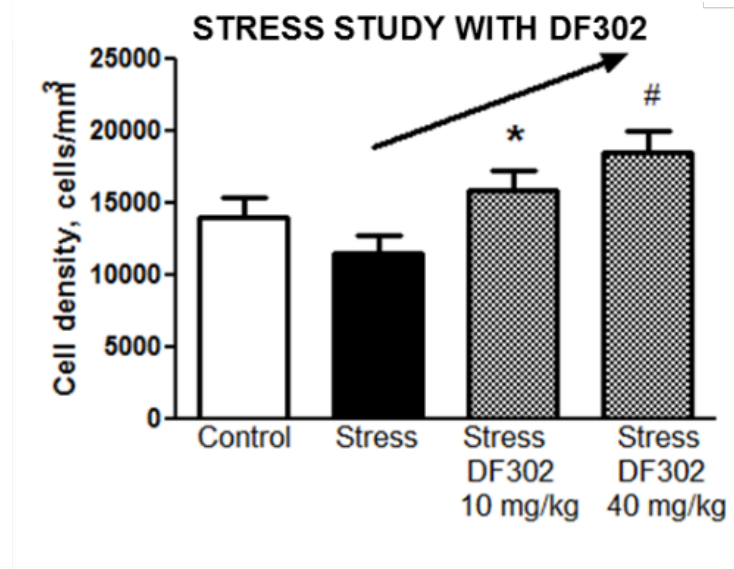
DF302 при многократном введении (11 мг/кг) от 2 до 18 мес. предотвращает возраст-зависимое снижение моторных функций у мышей 5xFAD



DF-302 показывает анксиолитический эффект (УРПИ) на фоне предаторного стресса и предотвращает стресс-вызванное снижение нейрогенеза во взрослом гиппокампе



DF-302 снижает «пост-стрессовое» время нахождения на платформе в тесте “step-down”



Показано увеличение плотности Ki67-положительных (пролиферирующих) клеток в субгранулярной зоне зубчатой фации гиппокампа взрослых мышей, подвергнутых 5-дневному стрессированию в присутствии DF-302

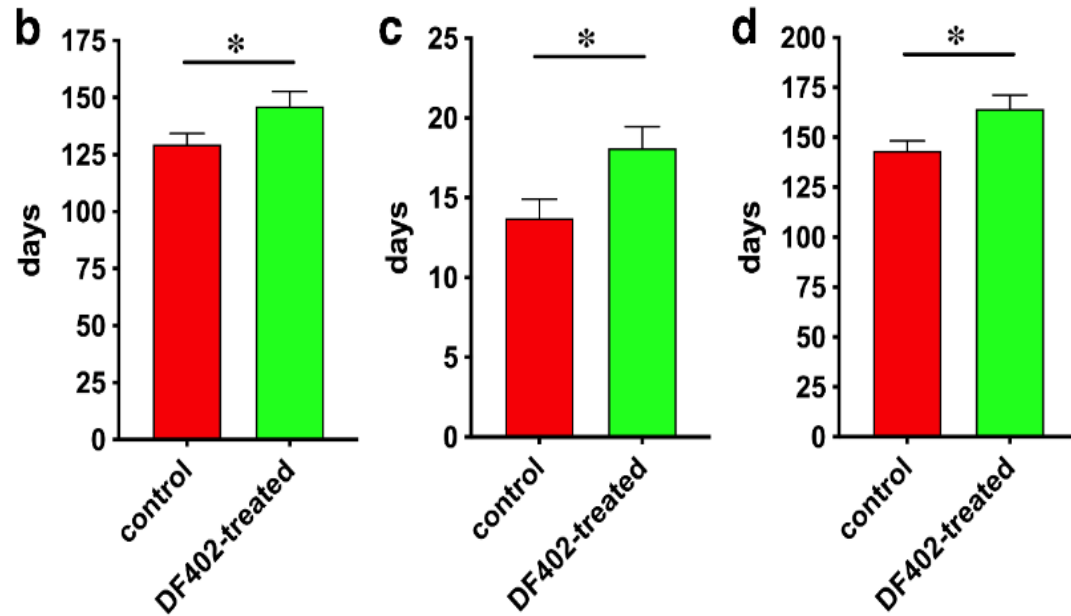
Влияние препарата DF402 на параметры заболевания у трансгенной модели бокового амиотрофического склероза (FUS-протеинопатии)

DF402 увеличивает продолжительность

досимптомной стадии

симптомной фазы

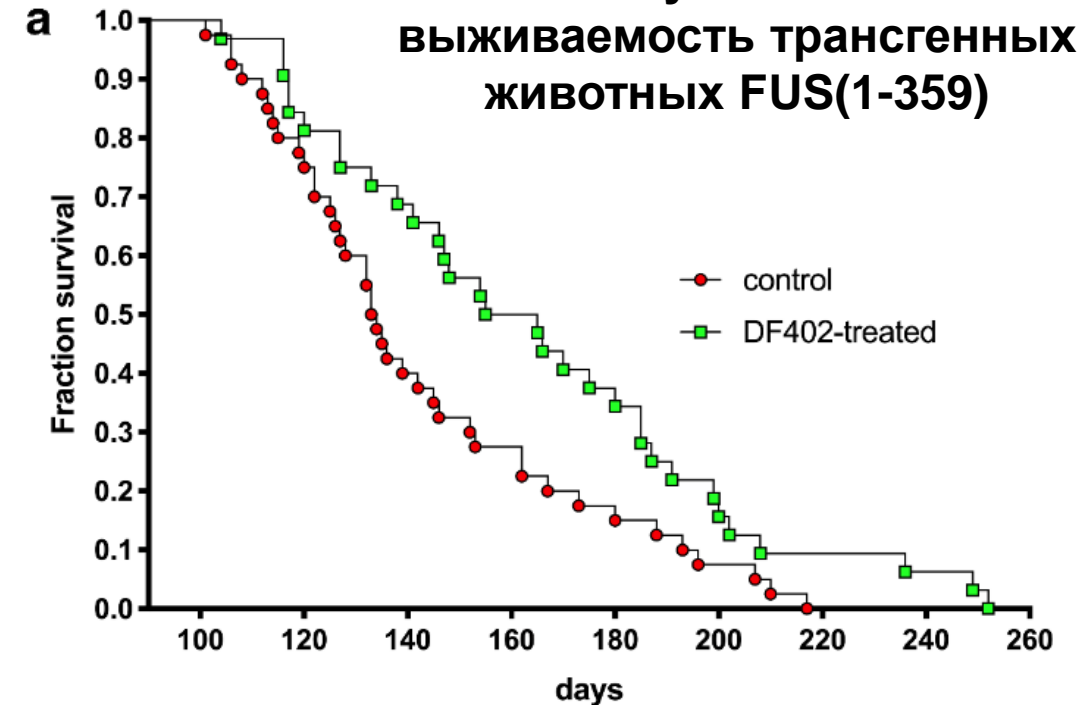
жизни



Анализ моторных функций на Noldus CatWalk

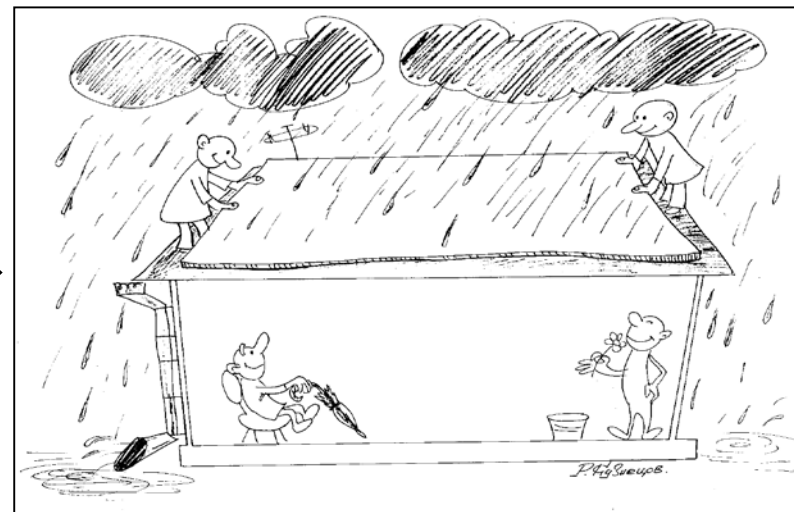
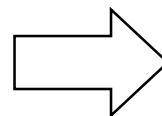
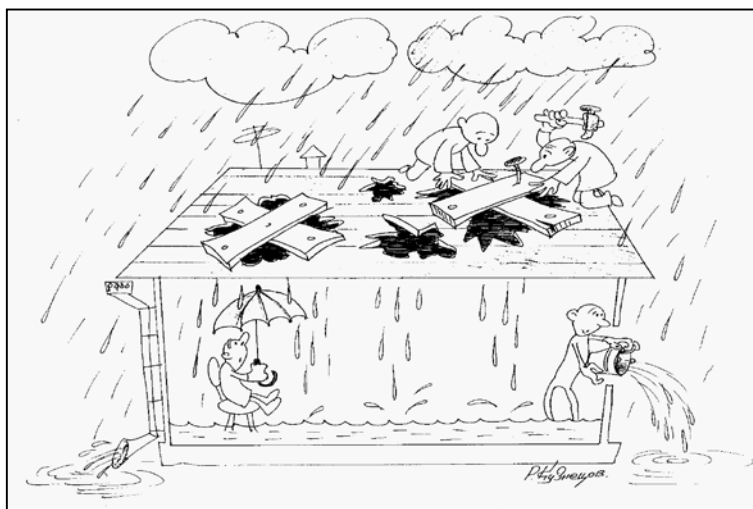
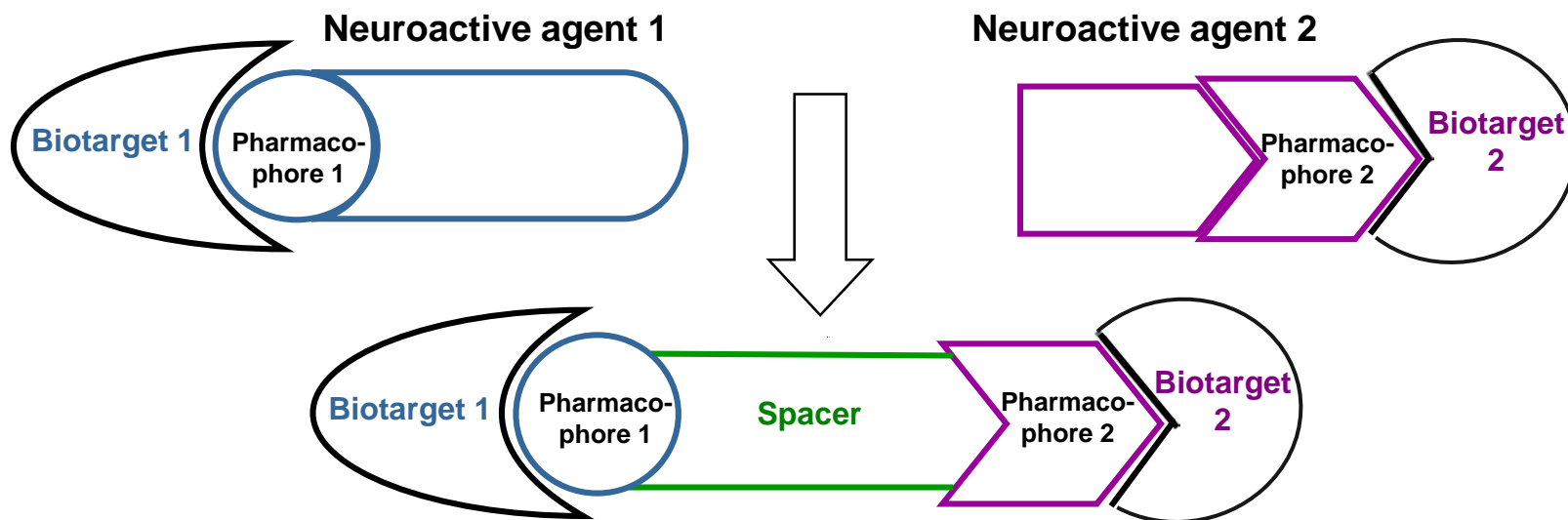


DF402 увеличивает выживаемость трансгенных животных FUS(1-359)

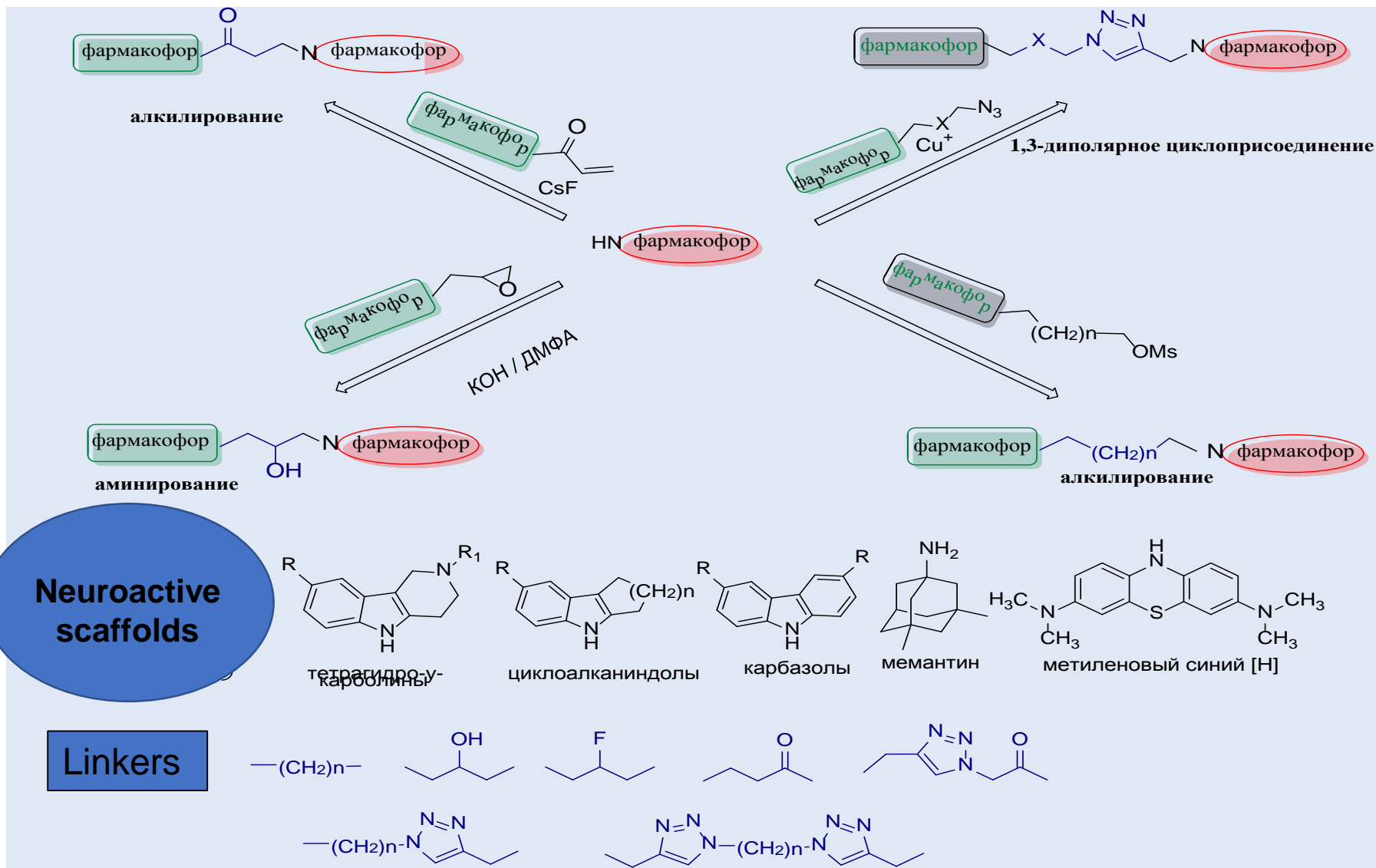


DF-402 **вызывают задержку** в проявлении симптоматики (на 10-15%), **продлевают** симптоматическую стадию (на 50%) и суммарную **продолжительность жизни** (на 20%).

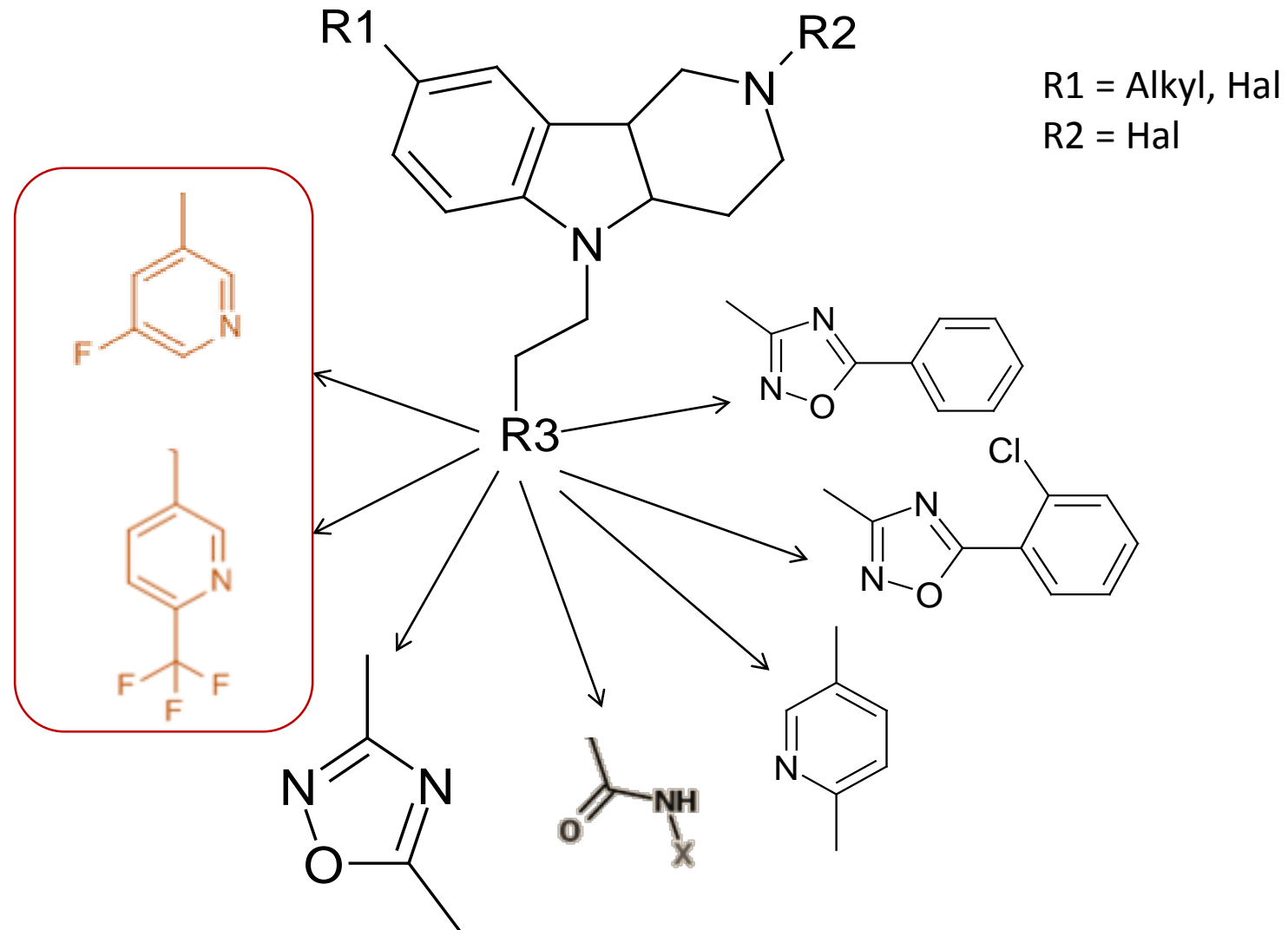
Разработка нового класса полифармакоформных препаратов для лечения нейродегенеративных заболеваний



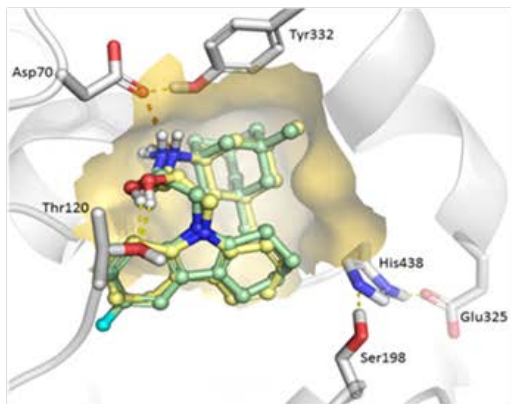
Синтетические подходы для дизайна конъюгатов



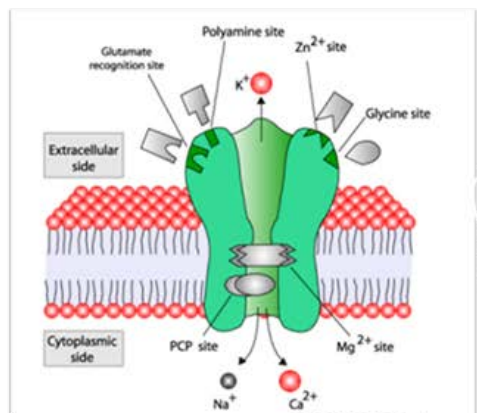
Конъюгаты гамма-карболинов – перспективные препараты для лечения болезни Альцгеймера



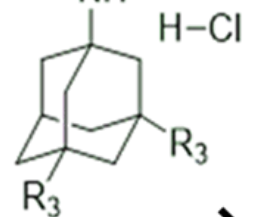
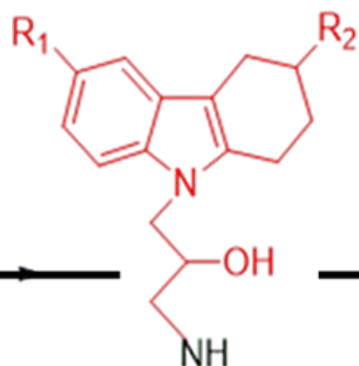
Спектр выявленных активностей мультитаргетных соединений адамантансодержащих индолов



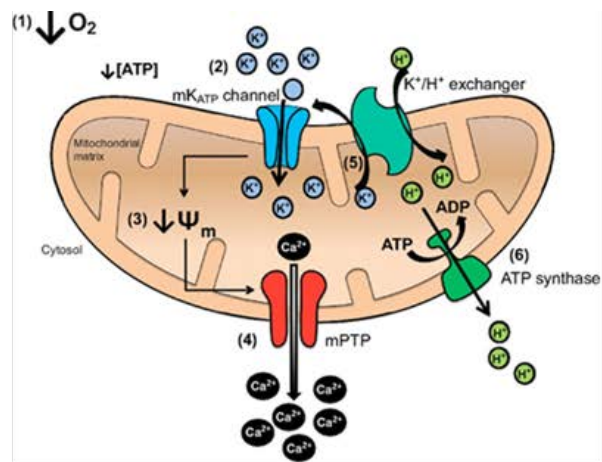
Ингибирование БХЭ
 $IC_{50} \sim 5-10 \mu M$



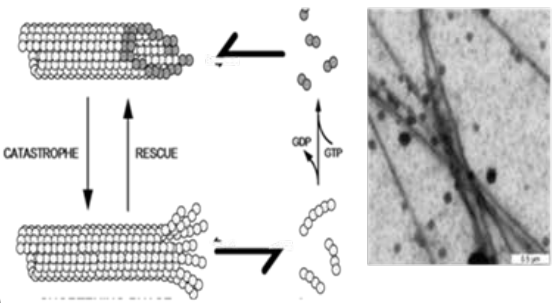
Связывание с NMDA-рецептором



ТГ-2113x
 $(R_3 = CH_3)$



Митопротекция

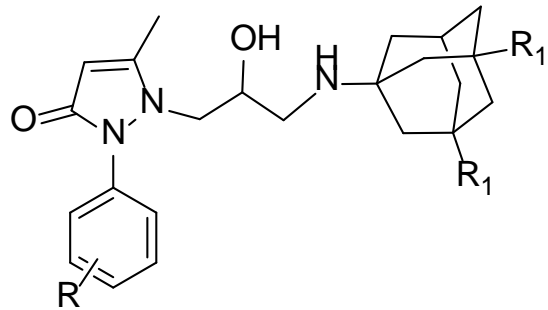


Стабилизация микротрубочек

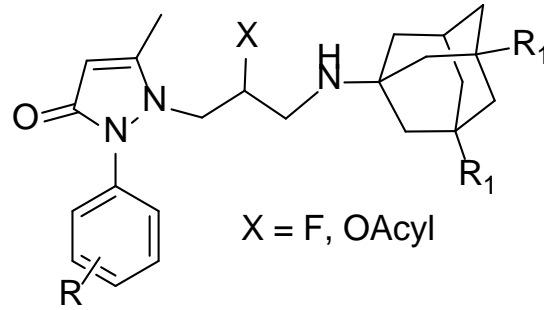
Препараты-лидеры обладают уникальным «бинарным» механизмом действия на митохондрии:

1. В условиях «перегрузки» нейронов ионами кальция на моделях нейродегенерации соединения блокируют выход «избыточного» кальция, цитохрома С и прокаспаз из митохондрий и оказывают **нейропротекторный эффект**.
2. В физиологических условиях в пресинаптических нейронах усиливают клеточный ответ на действие нейромедиатора и проявляют **когнитивно-стимулирующий эффект**.

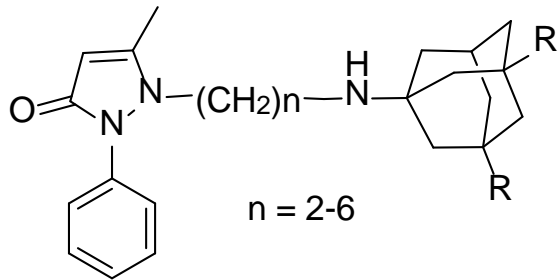
Структуры новых конъюгатов, содержащих фармакофорные фрагменты Эдаравона и Мемантина



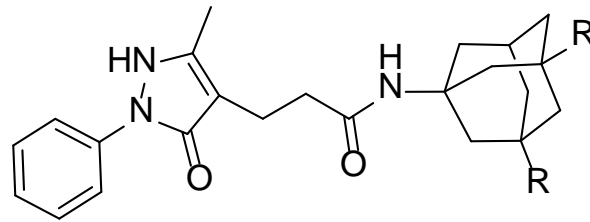
Конъюгаты эдаравона с 1-аминоадамантинами (Тип I)



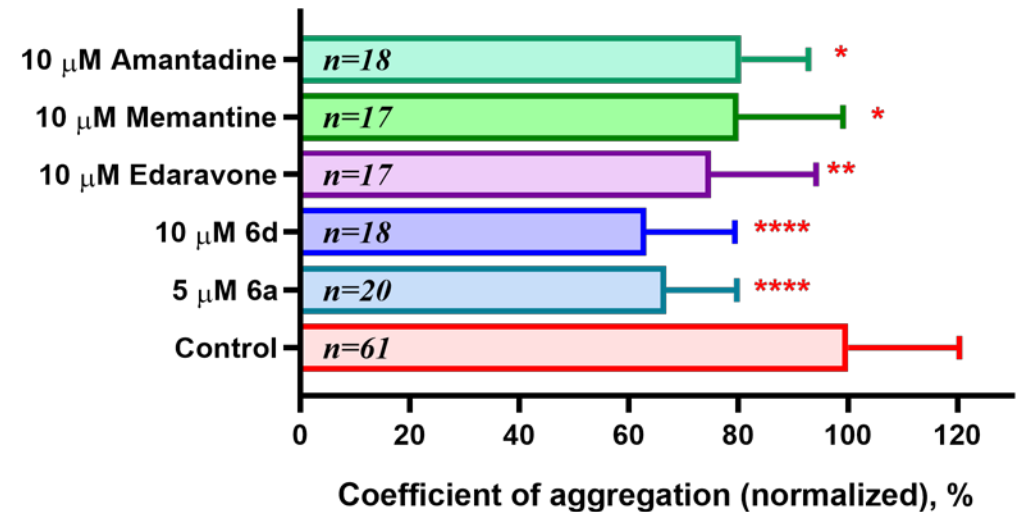
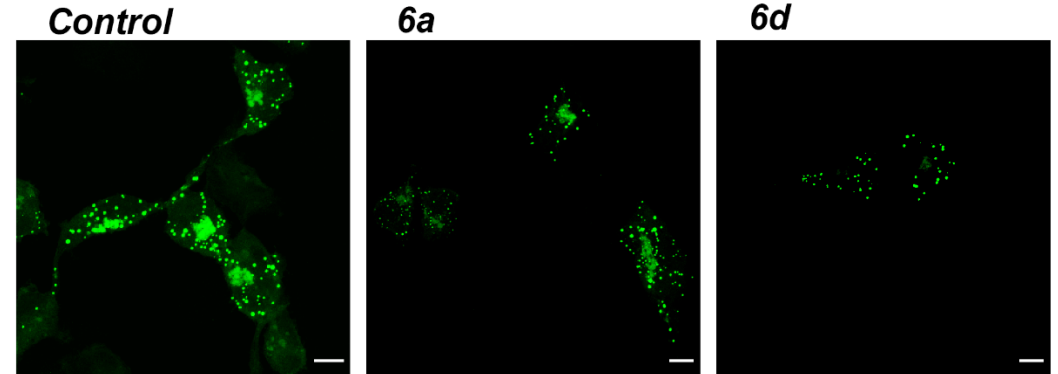
Конъюгаты эдаравона с 1-аминоадамантинами (Тип Ia)
X = F, OAcyl



Конъюгаты эдаравона с 1-аминоадамантинами (Тип II)
n = 2-6



Конъюгаты эдаравона с 1-аминоадамантинами (Тип III)



Заключение

- Рост населения и увеличение продолжительности жизни приводит к повышению риска появления нейродегенеративных заболеваний
- Существующие средства мало эффективны, а механизмы до сих пор не до конца изучены, что не позволяет достоверно определить мишени и разработать адекватный терапевтический подход
- Мультифакторная природа НДЗ определяет разработку мультитаргетных соединений способных воздействовать на несколько мишеней одновременно

Благодарности



Алексей Устюгов
alexey@ipac.ac.ru
+7 910 465 1008
<http://ipac.ac.ru>

Аксиненко А.Ю., Бачурин С.О.,
Броновицкий Е.В., Бухман В.Л.,
Вихарева Е.А., Григорьев В.В.,
Дубровская Е.С., Кухарский М.С.,
Лапшина М.А., Лысикова Е.А.,
Мазин П.В., Малеев Г.В.,
Мальцев А.В., Морозов А.В.
Небогатиков В.О., Нинкина Н.Н.,
Овчинников Р.К., Перина С.А.,
Резвых А.А., Тетерина Е.В.,
Фуников С.Ю., Чапров К.Д.,
Чичёва М.М., Чудинова Е.С.,
Шевцова Е.Ф., Штейнберг Д.А.