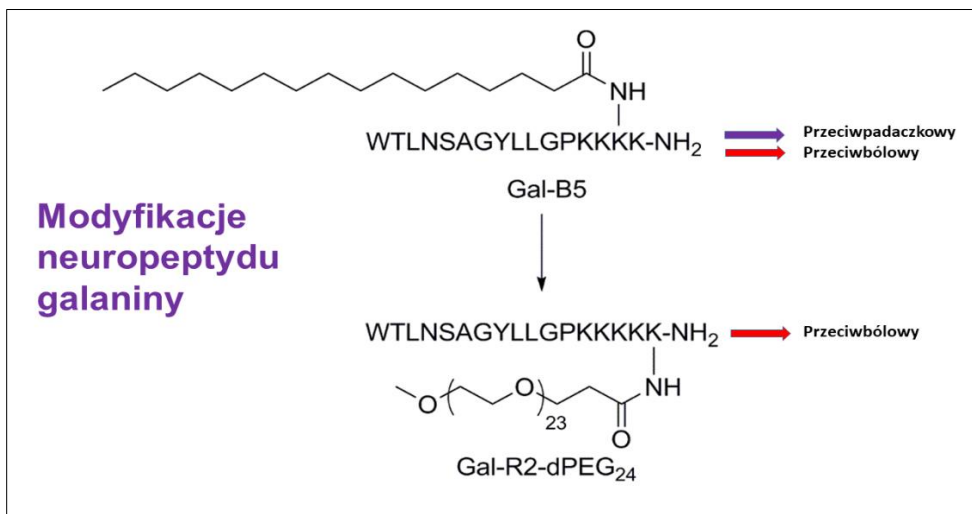


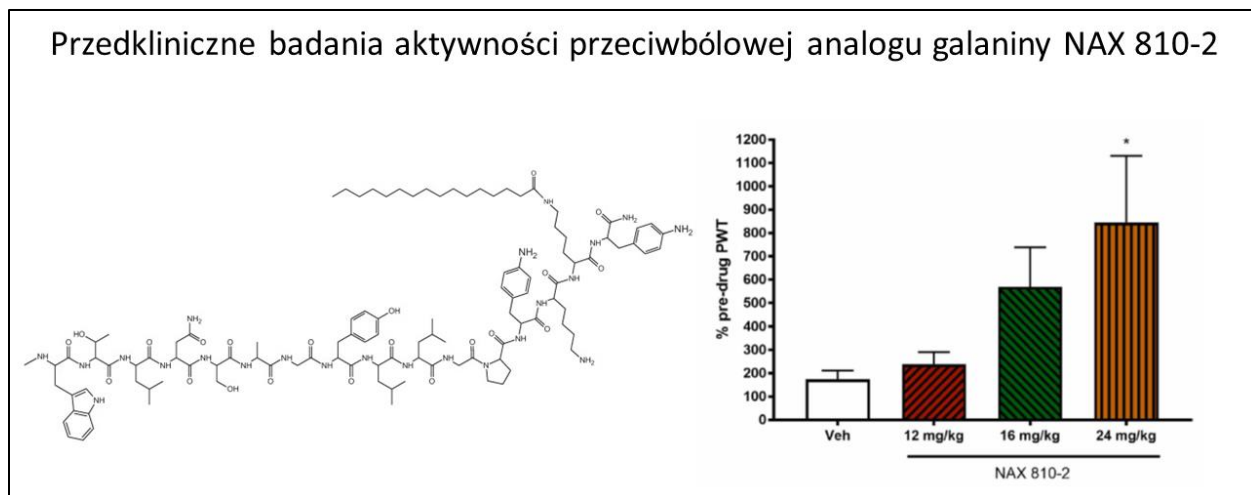
## LECZENIE CHOROÓB NEUROLOGICZNYCH W OPARCIU O NEUROPEPTYDY ORAZ TERAPIE ŁĄCZONE Z OPROGRAMOWANIEM KOMPUTEROWYM

Padaczka oraz ból neuropatyczny należą do grupy przewlekłych chorób neurologicznych, których leczenie wymaga zastosowania długotrwałej terapii farmakologicznej. Istnieje ogromna potrzeba poszukiwań nowych oraz ulepszonych leków przeciwpadaczkowych i przeciwbólowych, gdyż te obecnie stosowane powodują różnego rodzaju skutki uboczne i dla wielu pacjentów nie są wystarczająco skuteczne. Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), na świecie żyje około 50-60 milionów ludzi chorych na padaczkę. Ponadto statystyki podają, że około 1,5 miliarda ludzi cierpi na bóle chroniczne. Dlatego celem prowadzonych przez nas badań jest rozwój nowych terapii przeciwpadaczkowych i łagodzących ból neuropatyczny, w oparciu o projektowanie, syntezę chemiczną i badania biologiczne analogów różnych neuropeptydów oraz zastosowanie odpowiedniego oprogramowanie komputerowego.

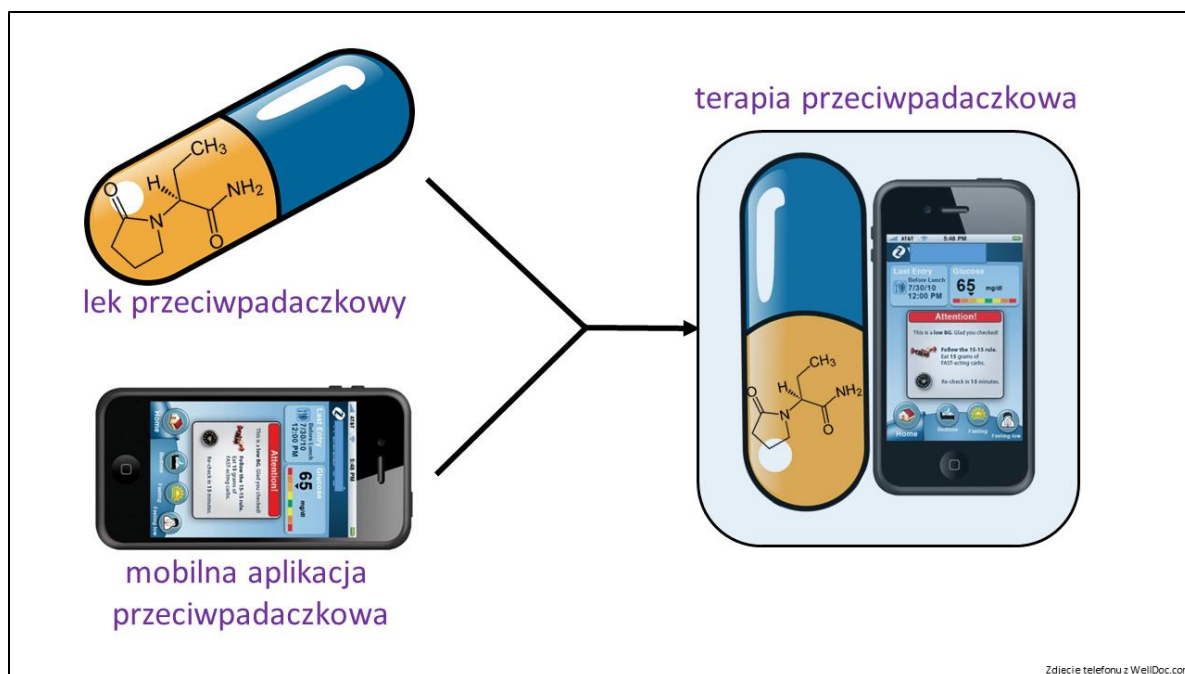
Jedną z wielu poznanych ról neuropeptydów jest ich udział w regulacji (prawidłowym funkcjonowaniu) funkcji komórek centralnego i obwodowego układu nerwowego. Galanina, neuropeptyd Y oraz neurotensyna są przykładami neuropeptydów endogennych, wykazujących aktywność przeciwbólową i przeciwpadaczkową. Poza wymienionymi endogennymi neuropeptydami, niektóre peptydy wyodrębnione z jadu ślimaków morskich, tzw. konotoksyny, również wykazują właściwości przeciwbólowe poprzez wybiórcze oddziaływanie ze specyficznymi kanałami jonowymi i receptorami. Prowadzone przez nas badania skupiają się na inżynierii peptydowej (projektowaniu analogów różnych peptydów) i polegają na przekształceniu neuroaktywnych peptydów w związki o działaniu leczniczym o poprawionej stabilności (wydłużonym okresie półtrwania w surowicy krwi) oraz selektywności w stosunku do odpowiednich receptorów<sup>1</sup>.



Przykładami modyfikowanych konotoksyn są: analog konotoksyny SIIIA blokujący kanały sodowe <sup>2</sup> i posiadający właściwości przeciwbólowe oraz analog Contulakin-G aktywujący receptory neurotensyny <sup>3</sup>. Ponadto wstępne badania modyfikowanego neuropeptydu galaniny wykazały, że przeciwbólowy i przeciwpadaczkowy analog NAX-5055 wykazywał zwiększoną stabilność i przenikalność bariery krew-mózg <sup>4-6</sup>. Kolejne badania dotyczące optymalizacji związku NAX-5055 poprawiły wybiórczość działania, właściwości toksyczne oraz stabilność analogów galaniny <sup>7,8</sup>. Przedkliniczne badania analogu galaniny, NAX 810-2, wykazują jego aktywność przeciwpadaczkową i przeciwbólową oraz korzystny profil toksyczności <sup>9,10</sup>. Aby przekształcić analogi galaniny w związki o działaniu przeciwbólowym, które nie posiadają zdolności przenikania przez barierę krew-mózg (ang. blood-brain barrier), zaprojektowaliśmy pochodne z udziałem monodispersyjnego glikolu polietylenowego (PEG) <sup>11,12</sup>. Wykorzystaliśmy również innowacyjne strategie przekształcania neuropeptydów Y i W oraz neurotensyny w związki wykazujące potencjalne zastosowanie jako terapeutyki <sup>13-15</sup>.



W celu dalszej optymalizacji terapii przeciwpadaczkowej, prowadzimy badania nad kojarzeniem stosowanych leków z oprogramowaniem komputerowym (medycznymi mobilnymi aplikacjami). Prowadzone badania kliniczne oraz specjalne przepisy obowiązujące w Stanach Zjednoczonych dały nam możliwość otrzymania atestu z Agencji Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration, FDA) obejmującego medyczne wykorzystanie aplikacji mobilnych oraz gier komputerowych (ang. software as a medical device). Nasze dwa projekty dotyczące rozwoju nowych terapii z udziałem leków i oprogramowania komputerowego, to połączenie chemioterapii z mobilną grą komputerową, które można wykorzystać u dzieci chorych na białaczkę i nowotwory mózgu <sup>16,17</sup>, oraz połączenie leków przeciwpadaczkowych z mobilnymi aplikacjami <sup>18,19</sup>.



We współpracy z neurologami i farmakologami z Uniwersytetu w Utah, prowadzimy badania przedkliniczne i kliniczne związane z opracowaniem medycznej mobilnej aplikacji, mającej za zadanie zmniejszenie częstości występowania i zapobieganie atakom padaczki. Prototyp mobilnej aplikacji został odpowiednio przygotowany i zawiera elementy stymulacji dźwiękowej oraz terapii poznawczo-behawioralnej. Naszym celem jest powiązanie leczenia farmakologicznego i oprogramowania komputerowego, w ramach istniejącego mechanizmu ang. „drug-device combination product” „połączenie leku z urządzeniem medycznym”, tak aby był przepisywany na receptę jako „łączona terapia” przeciwpadaczkowa. Pracujemy również nad integracją leków przeciwdepresyjnych i mobilnych aplikacji <sup>20</sup>.

Seminarium będzie zawierać opis naszych projektów dotyczących neuropeptydów, które obecnie poddawane są badaniom przedklinicznym jako prototypy leków przeciwbólowych i przeciwpadaczkowych oraz integracji oprogramowania komputerowego z lekami. Mam nadzieję, że wykład zainspiruje do poszukiwań innowacyjnych pomysłów słuchaczy, którzy zajmują się badaniami i rozwojem nowych programów terapii przewlekłych chorób neurologicznych.

## Odnosniki literaturowe

1. Robertson C.R., Flynn S.P., White H.S., Bulaj G. Anticonvulsant neuropeptides as drug leads for neurological diseases. *Nat Prod Rep* **2011**, *28*, 741-762.
2. Green B.R.; Catlin P.; Zhang M.M.; Fiedler B.; Bayudan W.; Morrison A.; Norton R.S., Smith B.J., Yoshikami D.; Olivera B.M.; Bulaj G. Conotoxins containing nonnatural backbone spacers: cladistic-based design, chemical synthesis, and improved analgesic activity. *Chem Biol* **2007**, *14*, 399-407.
3. Lee H.K.; Zhang L.; Smith M.D.; Walewska A.; Vellore N.A.; Baron R.; McIntosh JM.; White H.S.; Olivera B.M.; Bulaj G. A marine analgesic peptide, Contulakin-G, and neurotensin are distinct agonists for neurotensin receptors: uncovering structural determinants of desensitization properties. *Front Pharmacol* **2015**, *6*, 11.
4. Bulaj G.; Green, B.R.; Lee H.K.; Robertson C.R.; White K.; Zhang L.; Sochanska M.; Flynn S.P.; Scholl E.A.; Pruess T.H.; Smith M.D.; White H.S. Design, synthesis, and characterization of high-affinity, systemically-active galanin analogues with potent anticonvulsant activities. *J Med Chem* **2008**, *51*, 8038-8047.
5. Zhang L.; Lee H.K.; Pruess T.H.; White H.S.; Bulaj G. Synthesis and applications of polyamine amino acid residues: improving the bioactivity of an analgesic neuropeptide, neurotensin. *J Med Chem* **2009**, *52*, 1514-1517
6. Zhang L.; Robertson C.R.; Green B.R.; Pruess T.H.; White H.S.; Bulaj G. Structural requirements for a lipoamino acid in modulating the anticonvulsant activities of systemically active galanin analogues. *J Med Chem* **2009**, *52*, 1310-1316.
7. Robertson C.R.; Pruess T.H.; Grussendorf E.; White H.S.; Bulaj G. Generating orally active galanin analogues with analgesic activities. *ChemMedChem* **2012**, *7*, 903-909.
8. Robertson C.R.; Scholl E.A.; Pruess T.H.; Green B.R.; White H.S.; Bulaj G. Engineering galanin analogues that discriminate between GalR1 and GalR2 receptor subtypes and exhibit anticonvulsant activity following systemic delivery. *J Med Chem* **2010**, *53*, 1871-1875.
9. Metcalf, C. S.; Klein, B. D.; McDougle, D. R.; Zhang, L.; Kaufmann, D.; Bulaj, G.; White, H. S. Preclinical evaluation of intravenous NAX 810-2, a novel GalR2-preferring analog, for anticonvulsant efficacy and pharmacokinetics. *Epilepsia* **2017**, *58*, 239-246.
10. Metcalf, C. S.; Smith, M. D.; Klein, B. D.; McDougle, D. R.; Zhang, L.; Bulaj, G. Preclinical Analgesic and Safety Evaluation of the GalR2-preferring Analog, NAX 810-2. *Neurochem Res* **2017**, *42*, 1983-1994.
11. Zhang, L.; Klein, B. D.; Metcalf, C. S.; Smith, M. D.; McDougle, D. R.; Lee, H. K.; White, H. S.; Bulaj, G. Incorporation of monodisperse oligoethyleneglycol amino acids into anticonvulsant analogues of galanin and neuropeptide y provides peripherally acting analgesics. *Mol Pharm* **2013**, *10*, 574-585.
12. Metcalf C.S.; Klein B.D.; McDougle D.R.; Zhang L.; Smith M.D.; Bulaj G.; White H.S. Analgesic properties of a peripherally acting and GalR2 receptor-preferring galanin analog in inflammatory, neuropathic, and acute pain models. *J Pharmacol Exp Ther* **2015**, *352*, 185-193.
13. Green B.R.; Klein B.D.; Lee H.K.; Smith M.D.; White H.; Bulaj G. Cyclic analogs of galanin and neuropeptide Y by hydrocarbon stapling. *Bioorg Med Chem* **2013**, *21*, 303-310.
14. Green, B. R.; Smith, M.; White, K. L.; White, H. S.; Bulaj, G. Analgesic neuropeptide W suppresses seizures in the brain revealed by rational repositioning and peptide engineering. *ACS Chem Neurosci* **2011**, *2*, 51-56.

- 15.Green, B. R.; White, K. L.; McDougle, D. R.; Zhang, L.; Klein, B.; Scholl, E. A.; Pruess, T. H.; White, H. S.; Bulaj, G. Introduction of lipidization-cationization motifs affords systemically bioavailable neuropeptide Y and neurotensin analogs with anticonvulsant activities. *J Pept Sci* **2010**, *16*, 486-495.
- 16.Bruggers, C. S.; Altizer, R. A.; Kessler, R. R.; Caldwell, C. B.; Coppersmith, K.; Warner, L.; Davies, B.; Paterson, W.; Wilcken, J.; D'Ambrosio, T. A.; German, M. L.; Hanson, G. R.; Gershan, L. A.; Korenberg, J. R.; Bulaj, G. Patient-empowerment interactive technologies. *Sci Transl Med* **2012**, *4*, 152ps116.
- 17.Govender, M.; Bowen, R. C.; German, M. L.; Bulaj, G.; Bruggers, C. S. Clinical and Neurobiological Perspectives of Empowering Pediatric Cancer Patients Using Videogames. *Games Health J* **2015**, *4*, 362-374.
- 18.Bulaj, G. Combining non-pharmacological treatments with pharmacotherapies for neurological disorders: a unique interface of the brain, drug-device, and intellectual property. *Front Neurol* **2014**, *5*, 126.
- 19.Bulaj, G.; Ahern, M. M.; Kuhn, A.; Judkins, Z. S.; Bowen, R. C.; Chen, Y. Incorporating Natural Products, Pharmaceutical Drugs, Self-care and Digital/Mobile Health Technologies into Molecular-Behavioral Combination Therapies for Chronic Diseases. *Curr Clin Pharmacol* **2016**, *11*.
- 20.Schriewer, K.; Bulaj, G. Music Streaming Services as Adjunct Therapies for Depression, Anxiety, and Bipolar Symptoms: Convergence of Digital Technologies, Mobile Apps, Emotions, and Global Mental Health. *Front Public Health* **2016**, *4*, 217.