

DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623269>

Производное бензопирана проникает через гематоэнцефалический барьер, устраняет синаптический дефицит и восстанавливает дефицит памяти у мышей 5xFAD

Е.А. Попугаева^{1*}, Н.И. Зернов¹, А.В. Веселовский², В.В. Поройков², Д.М. Мелентьева¹,
А.В. Большакова¹

¹ Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, Санкт-Петербург, Российская Федерация;

² Институт биомедицинской химии, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Болезнь Альцгеймера (БА) представляет собой нейродегенеративное заболевание, поражающее в большинстве случаев людей преклонного возраста, отличительной чертой которого является прогрессирующая потеря памяти. В настоящий момент не существует эффективной лекарственной терапии. Результаты клинических исследований, посвящённых изучению лекарственных свойств амилоид-связывающих антител, указывают на сложный мультифакториальный механизм патогенеза БА и необходимость поиска новых молекулярных мишеней, таргетно воздействуя на которые при помощи фармакологических агентов можно замедлить прогрессирование заболевания.

Кальциевая гипотеза БА утверждает, что нарушение Ca^{2+} гомеостаза через аномальное функционирование кальций-проницаемых белков, таких как ионные каналы плазматической мембраны (NMDAR, AMPAR, VGCC), ионные каналы внутриклеточных депо ЭПР (RyanR, IP3R), депо-управляемые каналы (TRPC6-зависимый), белок, образующий митохондриальную пору (mPTP), лежит в основе патогенеза БА. В подтверждение функциональности кальциевой гипотезы, единственный временно облегчающий симптомы БА фармакологический препарат — блокатор NMDAR — мемантин.

Потеря синапсов в мозге пациентов с БА коррелирует с когнитивными дисфункциями. Препараты, ограничивающие потерю синапсов, являются многообещающими фармакологическими агентами. Катионный канал переходного рецепторного потенциала, подсемейство C, член 6 (TRPC6) регулирует образование возбуждающего синапса. Положительная регуляция TRPC6 приводит к увеличению образования синапсов, улучшению обучения и памяти в моделях на животных. Таким образом, каналы TRPC6 представляют собой привлекательную молекулярную мишень. Ранее мы показали, что каналы TRPC6 являются ключевыми регуляторами депо-управляемого входа кальция (nSOCE) в нейроны гиппокампа [1]. TRPC6-зависимый nSOCE необходим для поддержки грибовидных шипиков и защиты их от амилоидной токсичности *in vitro*. Было показано, что TRPC6-положительные регуляторы могут восстанавливать дефицит долговременной потенциации в срезах мозга, полученных от трансгенных мышей с БА. Однако ранее все испытанные нами соединения, нацеленные на TRPC6, не преодолевали гематоэнцефалический барьер (ГЭБ).

Недавно был идентифицирован новый селективный агонист TRPC6, 3-(3-,4-дигидро-6,7-диметокси-3,3-диметил-1-изохинолинил)-2Н-1-бензопиран-2-он (С20). [2]. Мы исследовали терапевтический профиль нового селективного положительного модулятора TRPC6 и продемонстрировали, что С20 связывает TRPC6 в его внеклеточной части в сайте связывания агониста. С20 проявляет синаптопротекторные свойства *in vitro* и восстанавливает синаптическую пластичность в срезах мозга старых мышей 5xFAD. С20 эффективно проникал через ГЭБ, не вызывая острую и хроническую токсичность в диапазоне доз 10–100 мг/кг. Внутривентрикулярные инъекции 10 мг/кг С20 в течение 14 дней усиливают как зависимую от гиппокампа контекстную, так и независимую от гиппокампа память о страхе у мышей 5xFAD [3]. Таким образом, С20 может быть признан перспективным соединением, специфичным для TRPC6, которое может уменьшить снижение когнитивных функций.

Ключевые слова: TRPC6; синапс; болезнь Альцгеймера; прототип лекарства.

Как цитировать:

Попугаева Е.А., Зернов Н.И., Веселовский А.В., Поройков В.В., Мелентьева Д.М., Большакова А.В. Производное бензопирана проникает через гематоэнцефалический барьер, устраняет синаптический дефицит и восстанавливает дефицит памяти у мышей 5xFAD // Гены и клетки. 2023. Т. 18, № 4. С. 716–719. DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623269>

Рукопись получена: 21.04.2023

Рукопись одобрена: 26.11.2023

Опубликована online: 20.01.2024

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование выполнено за счет гранта РФФИ № 20-75-10026.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Zhang H., Sun S., Wu L., et al. Store-Operated Calcium Channel Complex in Postsynaptic Spines: A New Therapeutic Target for Alzheimer's Disease Treatment // *The Journal of Neuroscience*. 2016. Vol. 36, N 47. P. 11837–11850. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1188-16.2016
2. Hafner S., Urban N., Schaefer M. Discovery and characterization of a positive allosteric modulator of transient receptor potential canonical 6 (TRPC6) channels // *Cell Calcium*. 2019. Vol. 78. P. 26–34. doi: 10.1016/j.ceca.2018.12.009
3. Zernov N., Veselovsky A.V., Poroikov V.V., et al. New Positive TRPC6 Modulator Penetrates Blood-Brain Barrier, Eliminates Synaptic Deficiency and Restores Memory Deficit in 5xFAD Mice // *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. Vol. 23, N 21. P. 13552. doi: 10.3390/ijms232113552

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

* Е.А. Попугаева; адрес: Российская Федерация, 195251, Санкт-Петербург, ул. Политехническая, д. 29;
e-mail: lena.popugaeva@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623269>

Benzopyran derivative penetrates the blood-brain barrier, eliminates synaptic deficiency and restores memory deficit in 5xFAD mice

E.A. Popugaeva^{1*}, N.I. Zernov¹, A.V. Veselovsky², V.V. Poroikov², D.M. Melentjeva¹, A.V. Bolshakova¹¹ Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University, Saint Petersburg, Russian Federation;² Institute of Biomedical Chemistry, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disease that primarily affects older individuals and is characterized by gradual memory loss. Effective drug therapy for the disease is currently lacking. The clinical study findings of the medicinal properties of amyloid-binding antibodies demonstrate a multifaceted and intricate pathogenic mechanism of AD. Consequently, there is a crucial necessity for the exploration of novel molecular targets that can be subjected to pharmacological intervention to impede the disease progression.

The calcium hypothesis of AD posits that the pathogenesis of AD is rooted in the aberrant performance of calcium-permeable proteins that disrupt Ca²⁺ homeostasis. Such proteins include plasma membrane ion channels (NMDAR, AMPAR, and VGCC), intracellular ER ion channels (RyanR and IP3R), TRPC6-dependent store operated channels, and the mitochondrial pore-forming protein (mPTP). In support of the calcium hypothesis, the only pharmaceutical medication that offers temporary relief of AD symptoms is the memantine, an NMDAR blocker.

Synaptic loss in the brains of AD patients is associated with cognitive impairments. Drugs that reduce synaptic loss show promise as pharmacological agents. The transient receptor potential cation channel, subfamily C, member 6 (TRPC6), regulates excitatory synapse formation. Positive regulation of TRPC6 leads to increased synapse formation, enhances learning and memory in animal models. Therefore, TRPC6 channels constitute an attractive molecular target. We have previously demonstrated that TRPC6 channels regulate store-operated calcium entry (nSOCE) in hippocampal neurons [1]. TRPC6-dependent nSOCE is essential for support of neuronal spines and protection against amyloid toxicity *in vitro*. Research indicated that TRPC6 positive regulators can restore long-term potentiation deficits in brain slices obtained from AD transgenic mouse models. However, none of the TRPC6-targeting compounds tested in our study have successfully crossed the blood-brain barrier (BBB).

Recently, a novel selective TRPC6 agonist, 3-(3-,4-dihydro-6,7-dimethoxy-3,3-dimethyl-1-isoquinolinyl)-2H-1-benzopyran-2-one (C20), was identified [2]. The aim of this study is to investigate the therapeutic profile of the newly discovered selective TRPC6 positive modulator. Our findings indicate that C20 binds to TRPC6 extracellularly at the agonist binding site. Additionally, C20 exhibits synaptoprotective properties in *in vitro* experiments and recovers synaptic plasticity in brain slices of aged 5xFAD mice. C20 effectively passes through the BBB without causing acute or chronic toxicity in dosages ranging from 10–100 mg/kg. In a 14-day treatment of intraperitoneal injections with a 10 mg/kg dosage of C20, hippocampus-dependent context and hippocampus-independent cued fear memory improved in 5xFAD mice [3]. Therefore, C20 is a promising TRPC6-specific compound that may aid in reducing cognitive decline.

Keywords: TRPC6; synapse; Alzheimer's disease; drug prototype.

To cite this article:

Popugaeva EA, Zernov NI, Veselovsky AV, Poroikov VV, Melentjeva DM, Bolshakova AV. Benzopyran derivative penetrates the blood-brain barrier, eliminates synaptic deficiency and restores memory deficit in 5xFAD mice. *Genes & Cells*. 2023;18(4):716–719. DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623269>

ADDITIONAL INFORMATION

Funding sources. The research was funded by the Russian Science Foundation, grant No. 20-75-10026.

Received: 21.04.2023

Accepted: 26.11.2023

Published online: 20.01.2024

REFERENCES

1. Zhang H, Sun S, Wu L, et al. Store-Operated Calcium Channel Complex in Postsynaptic Spines: A New Therapeutic Target for Alzheimer's Disease Treatment. *The Journal of Neuroscience*. 2016;36(47):11837–11850. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1188-16.2016
2. Hafner S, Urban N, Schaefer M. Discovery and characterization of a positive allosteric modulator of transient receptor potential canonical 6 (TRPC6) channels. *Cell Calcium*. 2019;78:26–34. doi: 10.1016/j.ceca.2018.12.009
3. Zernov N, Veselovsky AV, Poroikov VV, et al. New Positive TRPC6 Modulator Penetrates Blood-Brain Barrier, Eliminates Synaptic Deficiency and Restores Memory Deficit in 5xFAD Mice. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(21):13552. doi: 10.3390/ijms232113552

AUTHORS' CONTACT INFO

* E.A. Popugaeva; address: 29 Polytechnicheskaya street, 195251 Saint Petersburg, Russian Federation;
e-mail: lena.popugaeva@gmail.com