

Новая мишень для терапии болезни Альцгеймера



Болезнь Альцгеймера остается одним из самых сложных вызовов нейробиологии. Две ключевые гипотезы — амилоидная и кальциевая — долгое время развивались параллельно. Первая связывает гибель нейронов с накоплением пептида Аβ, вторая указывает на фатальный сбой внутриклеточного кальциевого гомеостаза. Международный коллектив ученых, среди которых исследователи из Санкт-Петербургского политехнического университета Петра Великого, предложил ответ, способный изменить подходы к терапии. Работа опубликована в журнале *Molecular Psychiatry* (квартиль Q1).

В центре внимания команды оказались каналы TRPC3 — ионные ворота, регулирующие поступление кальция в клетку. Работая с образцами мозга пациентов с болезнью Альцгеймера и трансгенными мышинными моделями (5xFAD), авторы обнаружили устойчивое повышение экспрессии TRPC3, особенно в глутаматергических пирамидных нейронах — клетках, критически важных для памяти и обучения. Это открытие напрямую связало амилоидную патологию с кальциевой дисрегуляцией.

Главным инструментом стал новый селективный ингибитор TRPC3 — соединение JW-65. В

отличие от предшественников, JW-65 стабильнее и проникает через гематоэнцефалический барьер. В экспериментах *in vitro* на первичных нейронах гиппокампа и *in vivo* на мышах препарат показал нейропротекторный эффект.

JW-65 не только предотвращал вызванное олигомерами A β разрушение дендритных шипиков — структурной основы синапсов, — но и полностью восстанавливал долговременную потенцию, клеточный механизм памяти. У трансгенных мышей с симптомами болезни Альцгеймера лечение JW-65 нормализовало пространственную память и контекстуальный страх. При этом препарат не влиял на амилоидные бляшки — значит, его механизм действия иной.

Авторы показали: JW-65 блокирует перегрузку нейронов ионами Ca²⁺, вызванную A β , и восстанавливает активность киназ CaMKII и CaMKIV. Эти ферменты запускают экспрессию нейротрофического фактора BDNF и синаптического белка PSD95. Торможение одного канала разрывает порочный круг: A β повышает активность TRPC3 → кальциевая перегрузка нарушает работу киназ → нейрон теряет синапсы. JW-65 прерывает эту цепь.

Она не только предлагает TRPC3 как новую терапевтическую мишень, но и предоставляет готовое прототипное соединение. Для коллектива СПбПУ это исследование — шаг к созданию патогенетических, а не только симптоматических средств терапии нейродегенеративных заболеваний.

Оригинал статьи: *Pyrazole-derived TRPC3 antagonist ameliorates synaptic dysfunctions and memory deficits in Alzheimer's disease models. Molecular Psychiatry, 2026.*