

Poszukiwanie nowych związków o działaniu przeciwbólowym jest w n dziedzina współczesnej nauki. Najstarszym rodkiem przeciwbólowym znanym ludzko ci było opium, wysuszony sok z makówek maku lekarskiego. Opium jest mieszanin ponad 25 związków, ale za jego przeciwbólowe działanie odpowiada głównie jeden składnik, alkaloid o nazwie morfina. Morfina została wyizolowana z opium w 1803 roku, a jej nazwa pochodzi od boga snów, Morfeusza.

Stosowanie morfiny, zwłaszcza przewlekłe, powoduje silne efekty uboczne. Do najgro niejszych zaliczy mo na uzale nienie, depresj oddechow , uporczywe zaparcia, obni enie ci nienia krwi. Mimo tak wielu działań niepo danych związków z przyjmowaniem morfiny lub jej pochodnych, do tej pory nie udało si zast pi ich bezpieczniejszymi rodkami.

Wiele lat po wyizolowaniu morfiny wykazano, e działa ona na organizm ludzki poprzez receptory opioidowe zlokalizowane w mózgu. Odkryto trzy typy tych receptorów, MOR, DOR i KOR. Morfina działa głównie przez receptory MOR. Poniewa wydawało si nielogiczne, e w mózgu wyst puj receptory dla substancji pochodzenia ro linnego, zacz to poszukiwa endogennych związków, aktywuj cych te receptory. Endogenne ligandy receptora MOR, a wi c tego przez który działa morfina, odkryto dopiero w 1997 roku i nazwano je endomorfina. Związki te maj zupełnie inn ni morfina struktur , poniewa s to peptydy.

Odkrycie endomorfina dało nadzieję na wykorzystanie ich jako rodków przeciwbólowych pozbawionych przynajmniej niektórych efektów ubocznych towarzyszcych podawaniu morfiny. Jednak e egzogenne stosowanie endomorfina, tak jak i wi kszo ci peptydów, wi e si z powa nymi ograniczeniami, z których najwa niejsze, to brak aktywno ci po podaniu doustnym lub do ylnym. Aby tak podane związki dotarły do receptorów opioidowych zlokalizowanych w mózgu, musz charakteryzowa si stabilno ci metaboliczn , czyli odporno ci na działanie enzymów proteolitycznych i zdolno ci do przekraczania bariery krew-mózg.

Poszukiwanie syntetycznych analogów endomorfina o lepszych ni naturalne związki wła ciwo ciach farmakologicznych stało si atrakcyjnym celem badawczym. Liczne zespoły na całym wiecie syntetyzuj ró norodne analogi peptydów opioidowych w nadziei na znalezienie nowego terapeutyku, pozbawionego efektów ubocznych towarzyszcych przyjmowaniu morfiny.

Celem projektu jest poszukiwanie analogów o budowie opartej na strukturze endomorfina, charakteryzuj cych si silnymi wła ciwo ciami przeciwbólowymi, jednocze nie odpornych na działanie enzymów trawi cych białka, a tym samym aktywnych po podaniu do ylnym lub doustnym.

Nowym podej ciem zaproponowanym w tym projekcie jest otrzymanie tzw. związków hybrydowych, ł cz cych czynne fragmenty dwóch związków. Takie hybrydowe analogi mog mie mniejsz skłonno do wywoływania uzale nienia, b d czego gro nym efektem ubocznym przyjmowania morfiny. Pod wzgl dem chemicznym analogi te b d si składały z cz ci cyklicznej i liniowej. Cz cykliczna b dzie odpowiedzialna za działanie przeciwbólowe, a cz liniowa za ograniczenie efektów ubocznych.

Otrzymane analogi b d badane w kilku testach farmakologicznych. Mi dzy innymi okre lona b dzie ich wytrzymało na działanie enzymów trawiennych i zdolno do przechodzenia przez błony biologiczne.

Takie badania doprowadz do wyselekcjonowania najlepszych związków, które zostaną przekazane do bada na zwierz tach do wiadczalnych.