

Popularnonaukowe streszczenie projektu

Choroba Alzheimera (AD – Alzheimer's disease) to postępująca choroba, która jest najczęstszą przyczyną otępienia u osób po 60 roku życia. Należy do śmiertelnych zaburzeń neurodegeneracyjnych dotyczących głównie osoby starsze. Charakteryzuje się postępującym spadkiem zdolności poznawczych, utratą pamięci, zmianami behawioralnymi. Objawy te określa się mianem otępienia. Szacowana roczna zapadalność i częstość występowania choroby dramatycznie wzrasta z wiekiem, który jest podstawowym czynnikiem ryzyka. Mimo, iż choroba Alzheimera jest znana ponad sto lat, do tej pory zatwierdzone przez Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (FDA – Food and Drug Administration) są jedynie cztery inhibitory acetylocholinoesterazy (AChEIs). Uważane są one za jeden z najważniejszych celów w leczeniu AD. Pierwszym lekiem była takryna (THA – 9-aminotetrahydroaminoakrydyna). Mimo, iż jest najsilniejszym i najbardziej skutecznym inhibitorem acetylocholinoesterazy, to jednak wchodzi ona w wiele interakcji z innymi lekami oraz wykazuje liczne działania niepożądane. W przeciągu ostatnich dekad włożono wiele wysiłku w modyfikację istniejących AChEIs oraz poszukiwanie nowych struktur. Niestety obecnie nie ma skutecznej metody terapii choroby Alzheimera. Ponadto do tej pory nie jest dokładnie znana przyczyna jej występowania. Istnieje kilka teorii dotyczących mechanizmu powstawania choroby Alzheimera, ale mimo intensywnych badań nie udało się opracować skutecznych leków pozbawionych poważnych działań niepożądanych. Ze względu na stale rosnącą liczbę chorych należy prowadzić intensywne badania nad innowacyjnymi lekami.

Celem przedstawionego projektu jest opracowanie leku o wielokierunkowym działaniu. Kluczowym założeniem jest zaprojektowanie hybryd tetrahydroakryny oraz cyklopentachinolin i pochodnych kwasu benzoowego w taki sposób, aby nie wykazywały znaczących działań niepożądanych, przy zachowaniu ich właściwości cholinergicznyc. W rezultacie prowadzonych syntez uzyskamy nowe hybrydy tetrahydroakrydyny oraz cyklopentachinolin. Kolejnym etapem badań będzie kompleksowanie otrzymanych pochodnych z metalami: miedzią i galem. Metale te jako izotopy promieniotwórcze są powszechnie stosowane między innymi w medycynie nuklearnej i dlatego w dalszych pracach badawczych będzie możliwość ich potencjalnego zastosowania jako radiofarmaceutyki. W oparciu o metody modelowania molekularnego dokonana zostanie również analiza właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych otrzymanych pochodnych oraz wykonana zostanie symulacja dokowania substancji do enzymu co pozwoli wytłumaczyć mechanizm działania nowo otrzymanych substancji. Dalsze badania będą obejmowały również określenie właściwości farmakologicznych otrzymanych pochodnych w oparciu o testy in vitro jako innowacyjnych leków w terapii choroby Alzheimera. Zostaną ocenione właściwości biologiczne nowych hybryd na podstawie badań biologicznych powinowactwa do acetylocholinoesterazy oraz butyrylocholinoesterazy. Sprawdzona zostanie predyspozycja agregacji beta-amyloidu, cytotoksyczność oraz stres oksydacyjny. Dla najbardziej obiecujących pochodnych zostanie określona zdolność przechodzenia bariery krew-mózg oraz powinowactwo do aminokwasów w systemie trójhybrydowym pozwalającym określić oddziaływanie z poszczególnymi aminokwasami w miejscu wiązania się substancji z enzymem.