

POPULARNONAUKOWE STRESZCZENIE PROJEKTU

W ostatnim czasie obserwuje się zwiększoną zachorowalność na choroby układu sercowo-naczyniowego. Złe nawyki żywieniowe, siedzący tryb życia, nadmierny stres czy brak aktywności fizycznej to tylko niektóre z czynników, które wpływają na rozwój wyżej wymienionych chorób, będących główną przyczyną przedwczesnych zgonów w Polsce i Europie. Agregacja płytek i zakrzepica są podstawowymi elementami patofizjologii zawału mięśnia sercowego i dławicy piersiowej. Z kolei wydajna terapia przeciwplatek zmniejsza ryzyko ostrych zespołów wieńcowych u pacjentów z przewlekłą dławicą piersiową. Z uwagi na powyższe, leki przeciwplatekowe, w tym kłopidogrel, należą do jednych z najważniejszych we współczesnym leczeniu.

W przypadku wielu leków wzór sumaryczny niewiele mówi o budowie związku, ponieważ cząsteczki mające ten sam skład atomowy mogą różnić się rozmieszczeniem poszczególnych atomów w przestrzeni, co będzie wpływało m.in. na sposób wiązania leków z ich swoistymi punktami uchwytu. Stosowanie enancjomerów we współczesnej farmakoterapii pozwala na optymalizację efektu klinicznego stosowanych dotychczas mieszanin racemicznych, a także pozwala na zmniejszenie częstości i natężenia działań niepożądanych, które mogą towarzyszyć stosowanej farmakoterapii. Enancjomery mają zwykle odrębne właściwości pod względem farmakokinetycznym, farmakodynamicznym czy w profilu działań niepożądanych. Jedną z metod umożliwiającą na otrzymanie czystego enancjomeru jest enzymatyczny rozdział kinetyczny. W tym celu przeprowadza się stereoselektywną biotransformację polegającą na hydrolizie lub estryfikacji (transestryfikacji) racematu w obecności enzymu pełniącego funkcję enancjoselektywnego biokatalizatora. Enzym może występować w mieszaninie reakcyjnej w postaci wolnej (natywnej) lub związanej (immobilizowanej), np. z powierzchnią magnetycznych nanocząstek. Proces immobilizacji ma na celu zwiększenie aktywności katalitycznej enzymu oraz uzyskanie możliwości jego łatwego wyizolowania ze środowiska reakcji, poprzez przyłożenie zewnętrznego pola magnetycznego, a także pozwala na jego ponowne wykorzystanie w kolejnym cyklu reakcyjnym, co znacząco obniża całkowite koszty biotransformacji.

Celem naukowym niniejszego projektu jest przeprowadzenie stereoselektywnej biotransformacji kłopidogrelu celem uzyskania enancjomerycznie czystego (*S*)-kłopidogrelu oraz jego pochodnych, odpowiedzialnych za działanie terapeutyczne. Celem dodatkowym jest ocena stopnia oddziaływania lek-receptor uzyskanych środków leczniczych z ich swoistym punktem uchwytu, tj. receptorami płytkowymi, a także sposobność zbadania efektów antyagregacyjnych otrzymanych środków leczniczych.

W procesie stereoselektywnej biotransformacji z zastosowaniem lipaz najczęściej wykorzystuje się organiczne rozpuszczalniki, które pełnią funkcję środowiska reakcji. Niemniej jednak, większość tych związków jest toksyczna i niebezpieczna dla środowiska. W wielu przypadkach może także dojść do organicznego zanieczyszczenia finalnego produktu syntezy. Z kolei zastosowanie cieczy jonowych jako środowiska reakcji niesie za sobą wiele zalet. Te „zielone” rozpuszczalniki są przyjazne dla środowiska, a prowadzone w nich transformacje często zachodzą szybciej. Dodatkowo, cieczy jonowe mogą być odzyskiwane z mieszaniny reakcyjnej i ponownie wykorzystane w kolejnych cyklach katalitycznych.

Badanie mechanizmów oddziaływania leku z jego punktem uchwytu, np. receptorem, jest obecnie bardzo ważnym zagadnieniem współczesnej farmakologii. Ocena oddziaływania lek-receptor ma ogromne znaczenie w przewidywaniu aktywności czy działań niepożądanych. Dodatkowo, w przebiegu zadań badawczych planowane jest monitorowanie efektów antyagregacyjnych otrzymanych substancji czynnych. Badania zostaną wykonane z wykorzystaniem agregometrii opartej na transmisji światła widzialnego (LTA) oraz agregometrii impedancyjnej (Multiplate – MEA). Obydwie wyżej wspomniane metody pozwalają na ocenę *in vitro* czynności płytek krwi i są powszechnie wykorzystywane w szpitalnych laboratoriach diagnostycznych oraz w placówkach naukowo-badawczych.

Proponowany projekt ma stanowić próbę połączenia nanotechnologii oraz biotechnologii z naukami farmaceutycznymi. Efektem zaproponowanych badań byłoby otrzymanie czystego enancjomerycznie środka leczniczego, który mógłby być podawany pacjentom z zaburzeniami układu sercowo-naczyniowego, wykazując tym samym mniejszą liczbę działań niepożądanych.