

W poszukiwaniu bardziej specyficznych inhibitorów mieloperoksydazy, od badań mechanistycznych do zastosowania w układzie enzymatycznym i komórkowym

Mieloperoksydaza (MPO) jest ważnym enzymem należącym do peroksydaz hemowych i odgrywa kluczową rolę w antybakteryjnym i antywirusowym systemie obronnym ssaków. MPO wykorzystuje nadtlenek wodoru (H_2O_2) i jony halogenkowe do produkcji kwasów podhalogenkowych (np. HOCl). Te silne utleniacze pochodzące z MPO są zdolne do zwalczania patogenów podczas różnych infekcji, równocześnie stanowią jeden z kluczowych czynników w patogenezie licznych chorób (np. w miażdżycy). Z tego względu poszukuje się skutecznych i specyficznych inhibitorów MPO, które w przyszłości mogą zostać zastosowane jako leki.

W niniejszym projekcie skupiono się na badaniach podstawowych kilku inhibitorów MPO pochodnych kwasu hydroksamowego oraz rodników nitroksylowych. Kwasy hydroksamowe, w szczególności analogi kwasu salicylohydroksyamowy (SHA), są efektywnymi inhibitorami MPO, które wiążą się z miejscem aktywnym tego enzymu. Rodniki nitroksylowe natomiast inhibują działanie chlorujące i nitrujące MPO, peroksydazy hemowej. Skuteczność badanych inhibitorów MPO będzie oceniana w trakcie badań enzymatycznych i w modelowym układzie komórkowym.

Ze względu na ograniczenia obecnie stosowanych metod monitorowania powstawania kwasu podchlorawego, głównego czynnika utleniającego produkowanego przez MPO, niezbędne jest opracowanie odpowiedniej metody skryningowej umożliwiającej szybkie badania przesiewowe potencjalnych inhibitorów mieloperoksydazy. Z tego też względu, projekt ten poświęcono również poszukiwaniu nowej i niezawodnej metody przesiewowej inhibitorów MPO. Optymalna metodyka badania zostanie ustalona w trakcie realizacji projektu.

Realizacja niniejszego projektu umożliwi znalezienie bardziej specyficznych inhibitorów mieloperoksydazy i pozwoli ocenić ich skuteczność. Znalezienie optymalnej metodyki do przesiewowego poszukiwania potencjalnych inhibitorów MPO przyspieszy poszukiwanie najbardziej skutecznych inhibitorów, potencjalnych przyszłych leków. Z szerszego punktu widzenia, proponowane w projekcie badania są niezwykle ważne dla rozwoju medycyny i wyjaśnieniu patogenezy chorób związanych z nadprodukcją MPO.