

Streszczenie popularnonaukowe

Według Światowej Organizacji Zdrowia palenie tytoniu zabija ponad 7 milionów ludzi każdego roku i prowadzi do globalnego obciążenia ekonomicznego wynoszącego ok. 1400 biliona dolarów, wynikającego z utraty produktywności i kosztów opieki zdrowotnej. Palenie jest od dawna powiązane z układem cholinergicznym, a w szczególności z nikotynowymi receptorami acetylocholino, poprzez główny, uzależniający, składnik papierosów: nikotynę. Receptory te wiążą sygnał chemiczny (neuroprzekazniki) i przekształcają go na sygnał elektryczny (przewodnictwo jonowe). Należą do klasy kanałów jonowych bramkowanych ligandem złożonych z pięciu pojedynczych, podobnych lub identycznych, podjednostek białkowych, które tworzą kanał jonowy, stąd nazywane są pentamerycznymi kanałami jonowymi bramkowanymi ligandem. Ta rodzina receptorów odgrywa jedną z głównych ról w funkcjonowaniu ośrodkowego układu nerwowego. Wieloletnie badania w dziedzinie farmakologii ukierunkowane na neuroprzekaznik i miejsca wiązania cząsteczek regulatorowych nie zaowocowały dotąd opracowaniem skutecznych metod terapii przeciwdziałających uzależnieniu. Przeprowadzone niedawno badania genomowe pozwoliły na zidentyfikowanie specyficznego klastra genów, zawierającego podjednostki $\alpha 3$, $\beta 4$ i $\alpha 5$ nikotynowych receptorów acetylocholino, które są w sposób szczególny powiązane z uzależnieniem od palenia papierosów. Wykazano również, że zahamowanie działania tego zespołu podjednostek receptora nikotynowego obniża odczuwany efekt nagrody spowodowany działaniem nikotyny w mózgu, a tym samym osłabia uzależnienie.

Celem tego projektu jest wytworzenie i wyizolowanie syntetycznych, selektywnych przeciwciał jednodomenowych, pełniących funkcje inhibitorów podjednostek $\alpha 3$ - $\beta 4$ nikotynowego receptora acetylocholino. Te małe, wszechstronne przeciwciała występują u zwierząt należących do rodziny wielbłądowatych, takich jak lamy, alpaki, wielbłądy i dromadery. Dodatkowo niedawno opracowano metody otrzymywania bibliotek przeciwciał jednodomenowych w sposób synteniczny, co umożliwia uniknięcie wykorzystywania zwierząt do ich wytwarzania. Te generowane syntetycznie i selektywne nanociała posłużą również jako narzędzia do prawidłowej lokalizacji różnych zespołów receptorów $\alpha 3\beta 4$ w mózgu, dzięki czemu lepiej poznana zostanie rola, jaką odgrywają one w mózgowym szlaku nagrody.

Zrozumienie roli, jaką odgrywają nikotynowe receptory acetylocholino w uzależnieniu, jest ważnym aspektem w opracowywaniu skutecznych metod terapii. Proponowany projekt ma na celu opracowanie środków terapeutycznych, które pomogą złagodzić uzależnienie wynikające z palenia tytoniu oraz innych używek, zmniejszając w ten sposób obciążenie ekonomiczne jakie choroby nowotworowe i inne choroby związane z nałogami stanowią dla systemu opieki zdrowotnej. Zastosowanie przeciwciał jednodomenowych jako narzędzi do badania lokalizacji receptorów pozwoli również pogłębić obecną wiedzę na temat szlaków związanych z uzależnieniem/nagrodą w mózgu.