

Choroby neurodegeneracyjne, które dotyczą blisko 44 milionów ludzi na całym świecie, charakteryzują się postępującym zaburzeniem struktury i funkcji komórek neuronalnych. Częstość występowania chorób neurodegeneracyjnych stale wzrasta w związku z wydłużaniem się życia ludzi oraz w związku ze wzrastającą liczbą czynników ryzyka. W odpowiedzi na zapotrzebowanie na nowe strategie terapeutyczne celujące w zmiany neurodegeneracyjne zaproponowaliśmy ocenę nowego farmakologicznego podejścia wykorzystującego  $\beta$ -cyklodekstryny do wzmocnienia neuroprotekcijnego działania pochodnych 1,2,4-triazolu. Nasze ostatnie badania wykazały, że 4-alkilo-5-podstawione pochodne 1,2,4-triazolo-3-tionu nie tylko posiadają silne działanie przeciwdrgawkowe wynikające z oddziaływania z napięciowo-zależnymi kanałami sodowymi, lecz również posiadają dodatkowe działanie antyoksydacyjne oraz zdolność do usuwania z komórek reaktywnych form tlenu (ROS). Liczne badania udowodniły, że substancje łączące w sobie te dwie cechy (tj., blokowanie kanałów sodowych i zdolność do wymiatania wolnych rodników) charakteryzują się silniejszym działaniem neuroprotekcijnym niż związki obdarzone tylko jedną z tych aktywności. Z kolei cyklodekstryny, oprócz ich zastosowania w roli nośników leków, posiadają też własne działanie neuroprotekcyjne obserwowane w komórkowych i zwierzęcych modelach choroby Alzheimera, udaru, choroby Niemann-Picka, etc. Mając to na uwadze, sądzimy, że kompleksy inkluzyjne złożone z  $\beta$ -cyklodekstryn ( $\beta$ -CD) i pochodnych 1,2,4-triazolu będą w sobie łączyć neuroprotekcyjne właściwości ich poszczególnych komponentów, a jednocześnie będą się charakteryzować lepszymi cechami fizykochemicznymi (np. lepszą rozpuszczalnością i przenikalnością przez błony). W toku realizacji niniejszego projektu planowane jest sporządzenie oraz kompleksowa ocena potencjału neuroprotekcijnego kompleksów inkluzyjnych typu  $\beta$ -CD-1,2,4-triazol z wykorzystaniem licznych metod in-vitro i in-vivo, jak również analitycznych technik obrazowania. Kompleksy cyklodekstrynowe zostaną przetestowane w komórkowych modelach ekscytotoksyczności, choroby Alzheimera i Parkinsona. Ponadto zostanie sprawdzony ich wpływ na tworzenie reaktywnych form tlenu, apoptozę i poziom cytokin prozapalnych w komórkach neuronalnych. W ostatnim etapie, w celu szczegółowego zbadania aktywności neuroprotekcyjnej tych kompleksów, wykorzystanie zostaną dwa zwierzęce modele neurodegeneracji. Oczekujemy, że wyniki uzyskane w toku realizacji projektu pozwolą nam zweryfikować hipotezę, zgodnie z którą kompleksy inkluzyjne pochodnych 1,2,4-triazolu z  $\beta$ -cyklodekstrynami mogą skutecznie chronić neurony przed zmianami zwyrodnieniowymi, śmiercią lub zaburzeniami funkcjonalnymi.