

## (MISDoMP) UW 2016 – oferta

### **Synteza i ocena aktywności biologicznej nowych pochodnych melatoniny i wybranych fragmentów farmakoforowych niektórych leków na chorobę Alzheimerera**

Prof. dr hab. Ewa Sikora

Prof. dr hab. Zbigniew Czarnocki

Celem niniejszego projektu będzie synteza szeregu nowych związków chemicznych, zbudowanych z cząsteczki melatoniny i wybranych pochodnych heterocyklicznych oraz określenie ich aktywności biologicznej, wstępnie pod kątem inhibicji cholinesteraz. W dalszej fazie badań przeprowadzone będą studia nad innymi typami aktywności biologicznej.

Projektowanie nowych inhibitorów cholinesteraz jest bardzo istotnym elementem poszukiwania leków w chorobie Alzheimerera. Wśród obecnie stosowanych farmaceutyków w terapii tej choroby znajduje się m.in. rywastigmina, galantamina i donepezil, odwracalne inhibitory acetylocholinoesterazy. Etiologia choroby Alzheimerera nie jest jeszcze poznana, natomiast wiadomym jest, iż jest to choroba wieloczynnikowa, w leczeniu której działanie na pojedynczy cel nie wystarczy. Obecnie trwają prace nad cząsteczką łączącą w swojej strukturze grupy farmakoforowe różnych leków, a związki te nazywane są MTLDs (multi-target-directed ligands), czyli lekami wielocelowymi.

Wychodząc naprzeciw współczesnym oczekiwaniom, celem syntetycznym niniejszej pracy będą molekuly łączące w swojej strukturze farmakofor inhibitora cholinesteraz (takryna, donepezil, galantamina) oraz pochodną serotoniny (ważnego neuroprzekaźnika 5-HT; 5-hydroksytryptaminy), wykazującej działanie antydepresyjne, antyoksydacyjne, regulujące zaburzenia neuroprzekaźnictwa. Elementy budulcowe połączone będą wiązaniem karbaminianowym, które trwale łączy się z cholinesterazą. Otrzymane w ten sposób pochodne mogą pełnić wielorakie funkcje, a nie tylko hamować postęp choroby. Związki te zatem wpisują się w koncepcję leków wielocelowych.

Kilkanaście otrzymanych pochodnych poddanych zostanie następnie badaniom biologicznym w celu określenia ich aktywności pod kątem inhibicji cholinesteraz metodą Ellmana. Ten fragment badań zrealizowany zostanie w grupie naukowej **prof. dr hab. Zbigniewa Czarnockiego** (Wydział Chemii UW).

Grupa ta posiada udokumentowany dorobek w dziedzinie syntezy związków o znaczącej aktywności biologicznej, szczególnie w kierunku blokowania aktywności enzymów z grupy cholinoesteraz, odgrywających kluczową rolę w przebiegu choroby Alzheimera.

Badania wpływu wybranych pochodnych na komórki nowotworowe różnych linii prowadzone będą w zespole **prof. dr hab. Ewy Sikory** (Instytut Biologii Doświadczalnej, im. M. Nenckiego, PAN). W przypadku wszystkich pochodnych zostanie zbadana przeżywalność komórek przy użyciu standardowych testów. Te pochodne, które będą wykazywać własności cytotoksyczne/cytostatyczne zostaną zbadane pod kątem mechanizmów działania prowadzących do odpowiedzi komórkowej w postaci apoptozy, autofagii i starzenia komórkowego.

Osoby zainteresowane proszone są o kontakt przed rozmową kwalifikacyjną z pomysłodawcami projektu i potencjalnymi opiekunami:

Prof. dr hab. Ewa Sikora Pracownia Molekularnych Podstaw Starzenia Instytut Biologii Doświadczalnej, im.M.Nenckiego, Polska Akademia Nauk Pasteura 3 02-093 Warszawa E-mail: e.sikora@nencki.gov.pl Tel: +48 22 5892436	Prof. dr hab. Zbigniew Czarnocki Pracownia Chemii Związków Naturalnych Uniwersytet Warszawski Wydział Chemii Pasteura 1 02-930 Warszawa e-mail: czarnoz@chem.uw.edu.pl Tel. +48 22 5526403
---	---