

Badania wpływu wybranych inhibitorów cholinoesteraz na agregację β -amyloidu

Inż. Karina Świdarska

Kierownik: **dr hab. Piotr Roszkowski**

Choroba Alzheimera (AD) jest zaburzeniem neurodegeneracyjnym, a wraz ze wzrostem liczby osób starszych w naszym społeczeństwie rośnie liczba ludzi żyjących z demencją typu alzheimerowskiego. W 2019 roku wyniosła ona 55 milionów, a według Światowej Organizacji Zdrowia liczba ta wzrośnie do 139 milionów do 2050 roku [1,2]. AD jest chorobą złożoną, o nie do końca poznanej patogenezie. W mózgu chorych na Alzheimera obserwuje się m.in. obecność blaszek starczych (złogów β -amyloidu), splątków neurofibrylarnych, a także obniżony poziom acetylocholino - neurotransmitera uczestniczącego w tworzeniu szlaków pamięciowych. Terapia w AD opiera się na stosowaniu leków łagodzących objawy choroby – inhibitorów cholinoesteraz, a ostatnio wprowadzono do leczenia przeciwciała monoklonalne mające zdolność rozpuszczania złogów β -amyloidu. Złożony charakter AD doprowadził do opracowania nowej koncepcji: stosowania związków o wielokierunkowym działaniu (oddziałujących z kilkoma celami molekularnymi zaangażowanymi w patogenezę AD) [3].

W ramach pracy zostaną przeprowadzone badania wpływu na samoagregację β -amyloidu ($A\beta_{1-40}$) otrzymanych w Pracowni Chemii Związków Naturalnych [4] wybranych związków o potwierdzonej zdolności hamowania aktywności cholinoesteraz. Badaniom zostaną poddane: heterodimer rywastygminy i melationiny połączony pierścieniem triazolowym, heterodimer melatonina-takryna oraz związek referencyjny. Wykonany zostanie pomiar fluorescencji z wykorzystaniem tioflawiny T (ThT) w celu wybarwienia agregatów białkowych. ThT wiąże się ze strukturami bogatymi w β -kartki takimi jak β -amyloidy, wykazując przy tym zwiększoną fluorescencję i charakterystyczne przesunięcie w widmie emisji [5]. Uzyskane wyniki pozwolą na wskazanie najlepszych pochodnych o wielokierunkowym działaniu.

Literatura:

- [1] Long S., Benoit C., Weidner W., World Alzheimer Report 2023: Reducing dementia risk: never too early, never too late. Alzheimer's Disease International, London, England 2023.
- [2] Alzheimer's Association. 2024 Alzheimer's Disease Facts and Figures. Alzheimer's Dement 2024, 20(5).
- [3] Pasięka A., Panek D., Malawska B. Multifunctional Ligand Approach: Search for Effective Therapy Against Alzheimer's Disease, w: Huang X., (Red.), Alzheimer's Disease: Drug Discovery [Internet], Exon Publications, Brisbane 2020.
- [4] Zawadzka A., Łozińska I., Mołęda Z., Panasiewicz M., Czarnocki Z., J. Pineal Res. 2013, 54, 435-441
- [5] Malmos K., Blancas-Mejia L., Weber B., Buchner J., Ramirez-Alvarado M., Naiki H., Otzen D., Amyloid 2017, 24, 1-16