

Информация за финансиран на проект

Наименование на конкурса:
Конкурс за финансиране на фундаментални научни изследвания на млади учени и постдокторанти – 2020 г.
Основна научна област:
Химически науки
№ на договор:
Начална дата на проекта и срок на договора:
Заглавие на проекта:
Разработване и изследване на невробиологичните свойства на нови потенциални мулти-таргет лекарствени средства за лечение на болестта на Паркинсон
Базова организация:
Фармацевтичен факултет, Медицински университет
Ръководител на научния колектив (академична длъжност, научна степен, име):
гл. ас. д-р Деница Стефанова Алуани
Общ размер на договореното финансиране:
30 000 лв

Резюме на проекта:

Болестта на Паркинсон (ПБ) е широко разпространено невродегенеративно заболяване, което днес засяга над 10 милиона души по света, а в България повече от 13 000, като се очаква до 2050 г. броят на болните да се нарасне двойно. Нуждата от разработването на нови ефективни начини на лечение е повече от належаща. В сравнение с броя на страдащите и развиващи ПБ хора, броят на изследователите, посветили се на изучаването на този проблем, е крайно недостатъчен. ПБ е нелечимо прогресивно заболяване, което се характеризира с недостиг на допамин, причинено от постепенна дегенерация на допаминергични неврони и води до значителни двигателни нарушения. Въпреки че най-изначалната причина за възникването на болестта неизяснена, има солидни доказателства сочещи, че в основата стои свободно-радикалова етиология на патофизиологичния механизъм на Паркинсон.

Настоящото проектно предложение има за цел да доразвие и надгради предходните изследвания в областта на невродегенеративните заболявания. Основната идея е синтезът на нови т.нар. Мулти-таргет Насочени Лиганди - МТНЛ (Multi-target Directed Ligands), прицелени високо в йерархията на патологичната каскада на ПБ, действащи чрез елиминиране на главните източници на оксидативен стрес по няколко основни механизма: 1) хелатиране на желязо; 2) инхибиране на ензима MAO-B; 3) директно радикал-улавяне – процеси, тясно свързани с формиране на активни форми на кислорода (ROS), които същевременно да изявяват невропротекция и най-важното, са способни да преминават кръвно-мозъчната бариера (КМБ). Инхибирането на MAO-B повишава бионаличността на допамин и предотвратява образуването на водороден пероксид, резултат от неговото катаболизиране, и встъпването в реакции на Фентън, водещи до формиране на силно реактивоспособни хидроксилни радикали. По същата причина е атрактивна и възможността за повлияване дисхомеостазата на Fe, характерна за субстанция нигра в мозъка на пациентите, страдащи от ПБ. Подобен клас съединения биха имали потенциала не само да постигат симптоматично облекчение, но и да забавят (или дори възпират) невродегенеративното развитие на болестта.

За лекарствения дизайн е използван таргет-базиран подход, т.е. селектирани са няколко привилегирани архитектури с известна специфична фармакологична активност с цел създаването на хибридни мултиактивни съединения, способни синергично да модулират патологичната каскада, сред които бензимидазоловото и индолово ядро, пропаргиламиново, арихидразонна група и остатъци от катехолини, хидрокси и метоксибензалдехиди.

Първоначално ще бъде проведен скрийнинг на невротоксикологичния им потенциал върху изолирани синаптозоми от мозък на плъх, а на по-следващ етап ще бъдат изследвани за невропротективно действие в два модела на оксидативен стрес - индуциран с 6-хидроксидопамин и индуциран с водороден пероксид върху невробластомни клетъчни линии. MAO-B инхибиращата активност ще бъде изследвана върху човешки рекомбинантен MAO-B ензим. Изследване за пропускливост на КМБ ще бъде проведено за първи път от нашия екип, което е от изключителна рядкост на територията на Република България. Ще бъде изследвана възможността за преминаване на КМБ на ендотелна клетъчна линия b.End3 чрез т.нар. Transwell метод. На изследването ще бъдат подложени, както съединенията, показали най-висок потенциал от предишната сесия, така и новите структури.

Ще се проследи възможността за повлияване нивото на желязо-индуцирано увреждане в биологично-значими системи и ще бъде проследен и антиоксидантния капацитет в моделни системи за оценка на способността за елиминиране на радикали посредством електронен трансфер, фериредукционната и хелиращата активност.

Чрез квантово-химични методи ще се установи връзката структура-активност и ще се изясни най-вероятният механизъм на радикал-улавяне, както и чрез докинг ще се разкрият местата на взаимодействие на лиганда с MAO-B ензима.

Членове на научния колектив

<i>Организации/участници</i>	<i>Бележка</i>
<i>Базова организация:</i>	
Медицински университет - София	
<i>Ръководител на научния колектив</i>	
гл. ас. д-р Деница Алуани	постдокторант
<i>Участници:</i>	
гл. ас. д-р Неда Анастасова ас. д-р Надя Христова-Авакумова ас. Ирина Георгиева инж. Мария Аргирова Куентин Радев	постдокторант постдокторант докторант докторант студент