

Justyna Piekielna
Zakład Chemii Biomolekularnej
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Streszczenie rozprawy doktorskiej pt.
Synteza cyklicznych analogów endomorfina-2 o potencjalnym
działaniu przeciwbólowym

Leczenie silnego i przewlekłego bólu jest problemem ludzkości już od czasów starożytnych. Wyizolowana z opium morfina jest do dziś jednym z najbardziej efektywnych środków przeciwbólowych działających przez receptory opioidowe MOP, DOP i KOP, znajdujące się w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), a także w wielu tkankach obwodowych. Niestety długotrwałe przyjmowanie morfiny prowadzi do tolerancji i uzależnienia, a także wielu innych niepożądanych efektów, takich jak zahamowanie perystaltyki jelit, depresja oddechowa, czy obniżenie ciśnienia tętniczego krwi.

Najsilniejszy efekt przeciwbólowy jest wynikiem pobudzenia receptorów MOP. Endogenne ligandy receptora MOP, endomorfina-1 (EM-1) i endomorfina-2 (EM-2), występujące przede wszystkim w OUN, wykazują podobne do morfiny powinowactwo do tego receptora i wywołują silny efekt przeciwbólowy po podaniu ośrodkowym. Jednakże ze względu na peptydową budowę endomorfina charakteryzują się krótkim czasem półtrwania w płynach ustrojowych i nie są w stanie przenikać przez barierę krew-mózg po podaniu obwodowym, co uniemożliwia ich zastosowanie w terapii bólu.

Celem pracy doktorskiej była synteza i badanie właściwości farmakologicznych nowych analogów EM-2 o budowie cyklicznej.

W ramach mojej rozprawy doktorskiej zajęłam się badaniem przebiegu reakcji cyklizacji przeprowadzanej zarówno w roztworze jak i na podłożu stałym, poprzez wiązanie amidowe lub disiarczkowe pomiędzy łańcuchami bocznymi odpowiednich aminokwasów. Cyklizacja pozwoliła mi otrzymać związki odporne na działanie proteaz jak i o zwiększonej lipofilowości, która jest jednym z decydujących czynników wpływających na przenikanie związków przez bariery biologiczne.

Dwa z otrzymanych analogów, które wykazywały mieszane powinowactwo do receptorów opioidowych wywierały efekt przeciwbólowy znacznie silniejszy niż EM-2, po podaniu ośrodkowym. Cyklopeptydy te wykazywały działanie przeciwbólowe również po podaniu obwodowym, co świadczy o tym, że były zdolne przejść przez barierę krew-mózg.

Cyklizacja może zatem być uważana za ważny krok w kierunku projektowania i syntezy nie-peptydowych mimetyków, które można traktować jako nową generację leków opartych na strukturze peptydowej.