

Preludium 2017/25/N/NZ7/01899

Kumaryny jako potencjalne substancje o działaniu przeciwlękowym.

Kierownik projektu: mgr Jarosław Widelski

Opiekun naukowy: prof. dr hab. Krystyna Skalicka-Woźniak

Samodzielna Pracownia Chemii Produktów Pochodzenia Naturalnego UM w Lublinie

POPULARNONNAUKOWE STRESZCZENIE PROJEKTU (W JĘZYKU POLSKIM)

Cele jakie stawia przed sobą składany projekt są zarówno ważne, z medycznego i społecznego punktu widzenia, ciekawe pod względem naukowym, a co najważniejsze możliwe do realizacji. Głównym założeniem jakie przyświeca badaniom w ramach projektu jest znalezienie wśród substancji naturalnych występujących w roślinach (związki kumarynowe) substancji, które dzięki swojej aktywności farmakologicznej byłyby wykorzystywane w leczeniu różnych typów zaburzeń lękowych. Liczba osób dotkniętych patologicznym lękiem budzi prawdziwą grozę. Według szacunków Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) prawie jedna trzecia społeczeństw krajów rozwiniętych doświadczyła przynajmniej raz w swoim życiu, lęku, który stanowił poważne zaburzenie ich zdrowia. Co gorsze, dane te zdają się być niedoszacowane, a zaburzenia lękowe przyjmują często postać przewlekłą. Schorzenia tego typu są już jednym z największych wyzwań współczesnej medycyny z uwagi na to, że generują wysokie koszty społeczne dla jednostek (utrudniony kontakt z ludźmi, zaburzone więzi rodzinne), jak i społeczeństw i systemu opieki zdrowotnej. W Unii Europejskiej bezpośrednie i pośrednie koszty związane z zaburzeniami lękowymi, takie jak nieobecność w pracy, zwolnienia lekarskie, koszty leczenia i przedwczesna śmierć sięgają astronomicznej sumy 41 miliardów euro.

Współczesna medycyna dostrzegła ten ogromny problem, stwarzając kilka generacji leków anksjolitycznych w tym powszechnie stosowane beznodiazepiny, które niestety generują w czasie terapii wiele efektów niepożądanych takich jak zaburzenia pamięci, pogorszenie psychomotoryki, szybko rozwijającą się tolerancję czy uzależnienia. Z drugiej strony niepokój i inne zaburzenia nastroju były od wieków leczone skutecznie przy pomocy roślin leczniczych i ich przetworów. Również współcześnie prawie połowa chorych sięga często po fitoterapię - choćby jako terapię uzupełniającą. Badania na zwierzętach potwierdziły skuteczność furanokumaryn (np. imperatoryny) z różnych organów arcydzięgla lekarskiego, jak i samych ekstraktów zawierających zespół furanokumaryn jako substancji o działaniu przeciwlękowym (anksjolityków). Obiecującym jest fakt, że skuteczne dawki były zbliżone do dawek leków syntetycznych, co świadczy o celowości badań nad „zielonymi anksjolitykami”. Kumaryny o różnej budowie są grupą związków o unikalnych cechach takich jak odpowiednia lipofilność, zdolność do przekraczania bariery krew-mózg oraz wielokierunkowej aktywności dotyczącej centralnego układu nerwowego (działanie przeciwdrgawkowe i antyneurodegeneracyjne). Istotne jest więc, jak zakłada aplikowany poniższy projekt, przebadanie jak największej liczby roślin z rodziny *Apiaceae*, które są doskonałym źródłem naturalnych kumaryn o różnej budowie. Ocena aktywności przeciwlękowej odbędzie się na uniwersalnym modelu zwierzęcym, larwach ryb *Danio rerio* (zebrafish). Badania właściwości anksjolitycznych związków na tym modelu jest uzasadnione ze względów ekonomicznych oraz faktem, że ewolucyjnie lęk jest emocją wspólną dla wszystkich zwierząt, a jego mechanizmy wykazują dużą homologię międzygatunkową. Związki

izolowane będą za pomocą najnowocześniejszego typu chromatografii – wysokosprawnej chromatografii przeciwprądowej (HPCCC), która jest oparta na podziale izolowanych substancji między dwa niemieszające się układy rozpuszczalników, z których jeden odgrywa rolę fazy ruchomej, a drugi stacjonarnej (choć paradoksalnie nie stałej, a płynnej). Dzięki najnowocześniejszej i jedynej w Polsce aparaturze oraz doświadczeniu zespołu opiekuna naukowego możliwe jest otrzymanie związków o ogromnej czystości w bardzo krótkim czasie kilkudziesięciu minut. Substancje poddane biologicznym badaniom na rybach zebrafish, a izolowane nowoczesną metodą HPCCC, pochodzą z gatunków roślin należących do rodziny baldaszkowatych (*Apiaceae*). Wiele z tych gatunków to pospolite chwasty stanowiące problem dla upraw oraz gatunki inwazyjne zaburzające równowagę w ekosystemie. Rośliny te np. różnego typu barszcze, z tym najbardziej znanym Sosnowskiego, ze względu na produkowane w dużych ilościach olejek eteryczny (bogaty w kumaryny) wywołują w połączeniu z promieniowaniem UV poważne poparzenia. Wykorzystanie ich jako źródła związków naturalnych pozwoliłoby na ich utylizację połączoną z wymiernymi zyskami, oryginalną odmianę recydingu. Po określeniu zależności struktura-aktywność, dla związków o najbardziej obiecującym profilu aktywności, określone zostaną zmiany w ekspresji wybranych genów wpływających na aktywność neuronalną i przekazywanie nerwowe. Podsumowując projekt łącząc nowatorską metodę izolacji związków kumarynowych wraz z nowoczesną metodą określenia aktywności anksjolitycznej substancji o dużym potencjale terapeutycznym z pospolitych chwastów oraz roślin inwazyjnych jest ze wszech miar innowacyjny oraz co bardzo ważne praktyczny i o dużym potencjale wdrożeniowym.