



РЕПУБЛИКА СЕВЕРНА МАКЕДОНИЈА  
УНИВЕРЗИТЕТ „СВ. КИРИЛ И МЕТОДИЈ“ ВОСКОПЈЕ  
УНИВЕРЗИТЕТСКА ШКОЛА ЗА ДОКТОРСКИ  
СТУДИИ

011-ГК

Број:  
Датум: \_\_.20\_\_ година  
Скопје

До  
Фармацевтски факултет во Скопје  
Совет на студиската програма по фармација

ПРИЈАВА

*И.С.М.*

за учество на годишна конференција во прв (I) семестар во академска 2021/2022 година

Студент	Александар Димковски
Број на индекс	69/др
Ментор	Проф. д-р Ана Поцева Пановска
Студиска програма	Фармација
Студиска подпрограма	
Поле на истражување	Фармацевтска хемија
Тема	Дизајн, синтеза и биолошка евалуација на хибридни молекули за третман на Алцхајмерова болест
Година на запишување на докторски студии	2019
Број на остварени кредити	
Забелешка	

Скопје, 26.10.2021 година.

Студент

*А. Димковски*

Ментор

*А. Пановска*

Digitally signed by Ana Poceva Panovska  
DN: cn=Ana Poceva Panovska, o=UKIM,  
ou=Faculty of Pharmacy,  
email=anpog@fukim.edu.mk, c=MK



## Апстракт

Алцхајмеровата болест (АБ) претставува прогресивно, иререверзибилно, невродегенеративно заболување и најчеста причина за когнитивно нарушување кај лицата над 65 годишна возраст [1]. Земајќи ги во предвид фактот дека преваленцата на АБ расте експоненцијално со возраста, стареењето на општата популација и значајното зголемување на животниот век на луѓето, се очекува удвојување, па дури и триплирање на бројот на заболени со АБ до 2050 година [2-3].

Научните напори од изминатите децении довеле до развој на различни хипотези за разбирање на етиопатогенезата на АБ [4]. Иако ниту една од предложените хипотези не е целосно клинички потврдена, хипотезата на „амилоидна каскада“ обезбедила подлога за забрзан развој на лекови кои би таргетирале различни ензими инволвирани во амилоидогенезата или процеси вклучени во формирањето на амилоидните плаки, протеински депозити на амилоид  $\beta$  кои се јавуваат во просторот помеѓу мозочните нервни клетки и доведуваат до нарушена функција и последователна клеточна смрт [5]. Сепак клиничкиот неуспех на овие кандидати сугерира дека „амилоидната каскада“ можеби е погрешен или не е единствен таргет кон кој треба да биде насочена терапијата за демонстрирање на клинички ефект [6]. Алтернативното разбирање на мултифакторијалната природа на етиопатогенезата на АБ доведува до логично позиционирање на идејата дека симултана модулација на неколку клучни таргети вклучени во патогениот процес претставува најреалната опција за развој на лекови кои можат да превенираат, да го одложат почетокот, да ја забават прогресијата и да ја подобрат симптоматологијата на АБ [7-8].

Здравствениот, емотивниот и социоекономски товар на АБ барем делумно може да се препише на недостатокот на лекови кои можат да ја излекуваат или запрат прогресијата на болеста. Достапните лекови за третман на АБ вклучуваат инхибитори на ензимот ацетилхолинестераза (такрин, донепезил, галантамин и ривастигмин) и антагонисти на глутаматните N-метил-D-аспартатните (NMDA) рецептори (мементамин). Преку компензација на дефицитот кај холинергичните и глутаматните невротрансмисиони системи, овие лекови ги олеснуваат симптомите и ја намалуваат стапката на когнитивно опаѓање (вообичаено за период од 6-12 месеци), но истите не можат да ја запрат прогресијата и напредокот на невродегенерацијата на АБ [9]. Во 2021 година, одобрено е и првото моноклонално антители (адуканумаб) насочено кон агрегираните форми на протеинот амилоид бета (А $\beta$ ) и покрај неуспехот во реплицирање на резултатите од првата во втората идентична клиничка судија [10].

Постојат различни приоди за таргетирање на повеќе целни места при третманот на некоја болест или состојба. Конвенционалните стратегии вклучуваат употреба на одделни лекови во одделни фармацевтски дозирани форми или формулирани заедно во една дозирана форма (комбинации со фиксна доза). Примената на конвенционалните стратегии во третманот поседува голем број на недостатоци, од кои најважно е да се истакнат проблемите при придржувањето кон терапијата и високата веројатност за потенцијални лек-лек интеракции. Овие ограничувања можат да се надминат со дизајнирање на една молекула со адекватна потенција кон неколку биолошки цели (англ. multitarget drugs). Полифармаколошко дејство може да биде рационално дизајнирано и постигнато со инкорпорирање на два или повеќе различни фармакофори во еден молекул и формирање на т.н. хибридни молекули [11-12]. Дополнително, развојот на хибридни молекули, меѓу другото, допринесува и за попредвидлива фармакокинетика и фармакодинамика, побрз и поедноставен клинички развој и производство на готовата форма лек, слично како кај единечните фармацевтски дозирани форми.

Целта на оваа студијата е дизајнирање, синтеза и евалуација на биолошката активност на хибридни молекули за потенцијален третман на АБ како современ приод за развој на лекови во терапијата на АБ. Иако достапните публикации за анти-АБ хибридните молекули главно се засноваат на *in vitro* студии за испитување на биолошката активност, сè поголемиот број на *in vivo* студии во кои се демонстрира нивната ефикасност ја потенцира рационалноста за развојот на хибридните молекули како лекови за третман на АБ [13-15]



За реализација на предвидената цел ќе биде применет рационален дизајн за синтеза на хибридни молекули со два различни фармакофори, ќе биде изведена синтеза и идентификација на синтетизираните молекули. Понатаму, со соодветни *in vitro* методи ќе биде евалуирана нивната биолошката активност кон соодветни таргети. За објаснување на потенцијалниот начин на интеракција помеѓу синтетизираните соединенија и таргетот, ќе бидат употребени *in silico* докинг студии.

Се очекува резултатите од оваа студија да дадат придонес во развојот на нови лекови за третман на АБ како и детални сознанијата за биолошката активност на групата на синтетизирани хибридни молекули. Потенцијално позитивните резултати за активноста на групата хибридни соединенија, отвараат можност за нивна понатамошна *in vivo* евалуација и увид во нивниот фармакокинетски профил, ефикасноста и безбедноста.

#### Референци:

- [1] Braak H, Thal DR, Ghebremedhin E, Del Tredici K. (2011) Stages of the pathologic process in Alzheimer disease: age categories from 1 to 100 years. *J Neuropathol Exp Neurol*; 70(11): 960-9. <https://doi.org/10.1097/NEN.0b013e318232a379>
- [2] Nichols E, Vos T. (2020) Estimating the global mortality from Alzheimer's disease and other dementias: A new method and results from the Global Burden of Disease study 2019. *Alzheimer's Dement.*, 16: e042236. <https://doi.org/10.1002/alz.042236>
- [3] World Health Organization. (2021, September 2). "Dementia". Достапно на <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia> [пристапено на 22.10.2021]
- [4] Tiwari S, Atluri V, Kaushik A, Yndart A, Nair M. (2019) Alzheimer's disease: pathogenesis, diagnostics, and therapeutics. *Int J Nanomedicine*. 19;14:5541-5554. <https://doi.org/10.2147/IJN.S200490>
- [5] Puzzo D, Gulisano W, Arancio O, Palmeri A. (2015) The Keystone of Alzheimer Pathogenesis Might be Sought in A $\beta$  Physiology. *Neuroscience* 307, 26-36 <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.08.039>
- [6] Berk C, Sabbagh MN. (2013) Successes and Failures for Drugs in Late-Stage Development for Alzheimer's Disease. *Drugs Aging* 2013, 30, 783-792 <https://doi.org/10.1007/s40266-013-0108-6>
- [7] Guzior N, Wieckowska A, Panek D, Malawska B. (2015) Recent Development of Multifunctional Agents as Potential Drug Candidates for the Treatment of Alzheimer's Disease. *Curr. Med. Chem.* 22, 373-404 <https://doi.org/10.2174/0929867321666141106122628>
- [8] Derrick JS, Lim MH. (2015) Tools of the Trade: Investigations into Design Strategies of Small Molecules to Target Components in Alzheimer's Disease. *ChemBioChem*, 16, 887-898 <https://doi.org/10.1002/cbic.201402718>
- [9] Cummings J, Lee G, Zhong K, Fonseca J, et al. (2021) Alzheimer's disease drug development pipeline: 2021. *Alzheimers Dement* 7: e12179 <https://doi.org/10.1002/trc2.12179>
- [10] Lalli G, Schott JM, Hardy J, De Strooper B. (2021) Aducanumab: a new phase in therapeutic development for Alzheimer's disease?, *EMBO Molecular Medicine*, 13:e14781, <https://doi.org/10.15252/emmm.202114781>
- [11] Bolognesi, ML. (2013) Polypharmacology in a Single Drug: Multitarget Drugs. *Curr. Med. Chem.* 20, 1639-1645 <https://doi.org/10.2174/0929867311320130004>



[12] Abdolmaleki A, Ghasemi JB. (2017) Dual-acting of Hybrid Compounds - A New Dawn in the Discovery of Multi-target Drugs: Lead Generation Approaches. *Curr Top Med Chem.* 17(9):1096-1114. <https://doi.org/10.2174/1568026616666160927151144>

[13] Shidore M, Machhi J, Shingala K, Murumkar P, Sharma MK, Agrawal N, Tipathi A, Parikh Z, Pillai P, Y. (2016) Benzylpiperidine-Linked Diarylthiazoles as Potential Anti-Alzheimer's Agents: Synthesis and Biological Evaluation. *J Med Chem.* 23;59(12):5823-46. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b00426>

[14] Girek, M., Szymański, P. (2019) Tacrine hybrids as multi-target-directed ligands in Alzheimer's disease: influence of chemical structures on biological activities. *Chem. Pap.* 73, 269-289 <https://doi.org/10.1007/s11696s1166-018-0590-8>

[15] Sola I, Viayna E, Gómez T, Galdeano C, Cassina M, Camps P, Romeo M, Diomedea L, Salmona M, Franco P, Schaeffer M, Colantuono D, Robin D, Brunner D, Taub N, Hutter-Paier B, Muñoz-Torrero D. (2015) Multigram Synthesis and in Vivo Efficacy Studies of a Novel Multitarget Anti-Alzheimer's Compound. *Molecules.* 20(3):4492-4515. <https://doi.org/10.3390/molecules20034492>