

Postęp cywilizacyjny w wielu krajach wpływa na wydłużenie długości życia, jednak niesie to nowe problemy związane ze zwiększającą się ilością osób dotkniętych chorobami wieku starczego, jak różne postacie otępienia. Najbardziej znaną postacią otępienia jest choroba Alzheimera, w której obumierają komórki mózgowe. Pomimo, iż choroba ta została opisana ponad 100 lat temu przez Dr. Aloisa Alzheimera, dokładna przyczyna choroby nie jest znana jak również nie ma skutecznego sposobu jej leczenia.

Badania zaplanowane w projekcie dotyczą poszukiwania oryginalnych związków, które obdarzone byłyby właściwościami biologicznymi wpływającymi na procesy leżące u podstaw chorób związanych z utratą pamięci i funkcji poznawczych. Wiadomo, że proces zmian towarzyszących chorobie Alzheimera jak zaburzenia pamięci i funkcji poznawczych, zmiany osobowości i inne, są postępującym i złożonym procesem, który prowadzi do uszkodzenia prawidłowego funkcjonowania komórek nerwowych w rejonach mózgu odpowiedzialnych za te funkcje, dalej otępienie. Zmianami chorobowymi obserwowanymi w mózgu chorych są dwa rodzaje skupisk włókienek (agregatów) w tkance nerwowej, określanymi jako blaszki i sploty. Blaszki, nazywane także blaszkami starczymi znajdują się pomiędzy martwymi komórkami nerwowymi i są zbudowane z peptydu β -amyloidu. Sploty układają się wewnątrz komórek nerwowych i powstają z nieprawidłowej formy innego białka zwanego tau. Peptyd β -amyloidu powstaje w mózgu z większego białka, które jest przecinane jak nożycami na mniejsze fragmenty przez enzymy zwane sekretazami. W warunkach choroby, β -amyloid powstaje z udziałem enzymu zwanego β -sekretozą. Zahamowanie aktywności tego enzymu może zatem zmniejszać ilość tworzonego β -amyloidu. Ponieważ za główną przyczynę choroby uważa się powstawanie agregatów β -amyloidu i białka tau, zahamowanie procesów agregacji tych białek może korzystnie wpływać na zahamowanie postępu choroby.

Głównym celem naszych badań jest zaprojektowanie a następnie otrzymanie nowych, oryginalnych związków organicznych, które poprzez hamowanie aktywności enzymu β -sekreazy, będą zmniejszały tworzenie neurotoksycznego peptydu β -amyloidu oraz będą ograniczały jego agregację jak również hamowały agregację białka tau, co może poprawiać pamięć i funkcje poznawcze. Ze względu na złożony i wieloczynnikowy charakter choroby Alzheimera do poszukiwania nowych bioaktywnych cząsteczek zaplanowano zastosowanie strategii projektowania cząsteczki wielofunkcyjnej. Zakłada ona, że zamiast stosowania koktajlu leków, składającego się z dwóch lub więcej różnych leków możemy stworzyć cząsteczkę związku, którego budowa chemiczna będzie odpowiedzialna za ingerencje w różne zaburzone mechanizmy towarzyszące chorobie.

Nasz projekt jest multidyscyplinarny i obejmuje zastosowanie: metod komputerowych, syntezę chemiczną oraz testy biochemiczne i farmakologiczne. W oparciu o znaną strukturę enzymu oraz przy pomocy specjalistycznych programów komputerowych będą projektowane struktury potencjalnych inhibitorów β -sekreazy. Za pomocą symulacji komputerowych, zwanych modelowaniem cząsteczkowym zostaną także wykonane badania oddziaływań pomiędzy białkiem β -amyloidu a wybranymi inhibitorami, zostaną zaprojektowane potencjalne inhibitory białka tau oraz będą obliczone przewidywane właściwości fizykochemiczne dla projektowanych cząsteczek. Nowe zaprojektowane związki będą otrzymane metodami syntezy organicznej a następnie będą poddawane odpowiednim testom biologicznym. Zostanie w ten sposób oceniona ich zdolność do hamowania enzymu β -sekreazy, oraz zdolności hamujące agregację peptydu β -amyloidu i białka tau. Dla aktywnych wyselekcjonowanych cząsteczek będą wykonane dodatkowe testy oceniające ich działanie ochraniające komórki nerwowe (neuro-protekcyjne), oceniające ich możliwe działanie toksyczne na komórki oraz zdolność do przenikania przez błony biologiczne, ułatwiające ich dotarcie do struktur mózgu. Następnie dla 2 wybranych, najbardziej aktywnych związków zaplanowano wykonanie testów na myszach, sprawdzające ich działanie w testach zapamiętywania i rozpoznawania oraz ogólny wpływ na zachowanie zwierząt. Jako wynik naszego projektu oczekujemy otrzymania nowych, oryginalnych, wielofunkcyjnych cząsteczek, które będą zdolne do hamowania powstawania β -amyloidu i będą obdarzone właściwościami hamującymi agregację peptydu β -amyloidu i białka tau, stąd potencjalnym, korzystnym wpływem na pamięć u myszy.

Tematykę poszukiwania nowych związków wpływających na procesy leżące u podstaw choroby Alzheimera podjęliśmy już kilka lat temu. Dotychczas nasze prace skupiały się na otrzymywaniu cząsteczek, które mogą wpływać na objawy choroby. W przedstawionym projekcie proponujemy otrzymanie cząsteczek wielofunkcyjnych wpływających na przyczyny choroby. Tworzenie struktur nowych cząsteczek z małych fragmentów odpowiedzialnych za odpowiednie właściwości jest jak układanie właściwej figury z trójwymiarowych puzzli. Projektowanie leków wielofunkcyjnych jest nową ekscytującą dziedziną chemii medycznej, szczególnie w poszukiwaniu leków dla chorób o skomplikowanym pochodzeniu. Jest to nie tylko fascynująca tematyka, ale wyniki naszych badań mogą mieć wpływ na postęp badań w kierunku poszukiwania skutecznej terapii zwalczającej tą niszczącą chorobę mózgu.