

Synteza i badanie właściwości biologicznych nowych, lekopodobnych ligandów wielofunkcyjnych, ukierunkowanych w stronę hamowania cholinoesteraz i beta-sekretazy, o potencjalnym zastosowaniu w chorobie Alzheimera.

W roku 1906, doktor Alois Alzheimer opisał "chorobę zapominania", badając przypadek Augusty Dieter, swojej 56 letniej pacjentki, u której wystąpiły specyficzne objawy. Pomimo faktu, że od poznania tej najczęściej występującej formy demencji minęło już ponad 100 lat, nie udało się opracować skutecznego leku działającego na przyczynie choroby. Dane epidemiologiczne dotyczące rozwoju choroby Alzheimera są na tę chwilę wyjątkowo pesymistyczne. Aktualnie na świecie dotkniętych chorobą jest 36 milionów osób, a według szacunkowych danych do 2050 roku liczba ta może się potroić. Prognozy te mogą początkowo wydawać się przesadzone, jednak gdy uświadomimy sobie w jak dużym tempie starzeją się społeczeństwa krajów rozwiniętych (Europy, Ameryki Północnej), to zagrożenie wydaje się realne. Jeżeli nie nastąpi w przyszłych latach żaden przełom w leczeniu, choroba Alzheimera może stać się jedną z głównych chorób, z jakimi zmierzy się nasze społeczeństwo. Obecnie, dostępne są tylko cztery leki, które łagodzą objawy choroby związane z procesami pamięciowymi, jednak nie zatrzymują jej rozwoju. W obliczu tego choroba Alzheimera staje się jednym z najważniejszych wyzwań dla współczesnej farmakoterapii i nauki. Takie wyzwanie podjęliśmy i ten projekt ma być częścią jego realizacji.

Mechanizm choroby Alzheimera jest niezwykle skomplikowany, a wiedza na jej temat wciąż niekompletna i wybrakowana. Jej stan przypomina nieco układanie wieloelementowych puzzli, kiedy mamy poskładanych już kilka małych fragmentów, ale wciąż szukamy elementów, które by je połączyły. Podobny jest stan nauki: znamy wiele mechanizmów występujących w chorobie Alzheimera, ale wciąż nie wiemy do końca jakie są relacje i połączenia między nimi. Dlatego od początków poznania choroby Alzheimera stworzono wiele hipotez i teorii tłumaczących przyczyny procesu chorobowego. Obecnie najbardziej uznana wśród nich, o solidnych dowodach jest teoria tworzenia białka nazwanego β -amyloidem. Mówi ona, że w mózgu, a dokładnie między komórkami nerwowymi chorującego pacjenta, tworzą się charakterystyczne złogi białka β -amyloidu, powstającego z tzw. białka prekursorowego β -amyloidu. Obecność takich skupisk nazywanych też blaszkami starczymi jest zjawiskiem niekorzystnym, same w sobie mają działanie niszczące komórki nerwowe a dodatkowo uruchamiają wiele innych, dodatkowych niekorzystnych mechanizmów. Należą do nich: niszczenie komórek nerwowych, tworzenie wolnych rodników, stres oksydacyjny, zaburzenie gospodarki wapniowej i wiele innych powiązanych ze sobą procesów. Jednak to tworzenie β -amyloidu jest nadrzędnym, negatywnym punktem choroby Alzheimera. Istnieje jeszcze jeden ważny element β -amyloidowej układanki a jest nim β -sekretaza, czyli kluczowy enzym uczestniczący w powstawaniu β -amyloidu. Blokowanie tego enzymu jest więc ważnym zadaniem, od którego powodzenia zależy zatrzymanie procesu chorobotwórczego a także stworzenia pierwszego, skutecznego leczenia przyczynowego. Z drugiej jednak strony wiemy, że gdy pojawiają się pierwsze problemy z zapamiętywaniem proces choroby już trwa, wiele neuronów uległo już degradacji i nawet leczenie przyczyny nie zagwarantuje szybkiego, skutecznego cofnięcia objawów. Czy więc jest to czas by żałować róże, gdy płoną lasy? Stając przed takim dylematem, okazuje się, że na szczęście nie musimy wybierać między jednym a drugim, możemy stworzyć taką substancję, która będzie działała zarówno na przyczyny jak objawy chorób. Takie związki, które działają na dwa, niezależne cele biologiczne, to tzw. ligandy wielofunkcyjne, mające zastosowanie szczególnie w chorobach o wieloczynnikowym skomplikowanym mechanizmie. A taką właśnie jest choroba Alzheimera. Jako drugi cel biologiczny wybrałem cholinoesterazy, na które działają od lat znane i stosowane, praktycznie jedyne leki dostępne w chorobie Alzheimera. Łącząc dwie aktywności w jednym związku, chciałbym stworzyć substancję, która będzie miała szansę w przyszłości trafić do badań przedklinicznych, a dalszej perspektywie być może kandydatem na lek.

Projektowanie nowych związków oparłem na otrzymanych, dotychczas związkach, wśród których wybrałem, jeden który posiadał zdolność hamowania β -sekretazy oraz butyrylocholinoesterazy (jednej z cholinoesteraz). Dodatkowo zadbałem, by każdy z tych związków miał budowę chemiczną odpowiadającą warunkom lekopodobieństwa, czyli by w przyszłości miał szansę stać się lekiem. Następnym krokiem będzie otrzymanie zaprojektowanych pochodnych przy użyciu zarówno klasycznych jak i nowoczesnych metod syntezy. W ostatnim etapie otrzymane pochodne zostaną przebadane pod kątem aktywności biologicznych, tzn przy użyciu testów biochemicznych (bez użycia wykorzystania zwierząt) ocenę ich zdolności hamowania cholinoesteraz, β -sekretazy oraz agregacji β -amyloidu. Zebrane dane zostaną poddane dogłębnej i krytycznej analizie. Ważnym jej elementem jest badanie zależności struktura-aktywność, czyli ocena jak budowa cząsteczki wpływa na właściwości hamujące poszczególnych enzymów. Po zebraniu wszystkich danych, interpretacji i dyskusji wyników wybiorę najlepiej rokujący związek, który następnie przekażę do dalszych, szczegółowych badań.