

Nowe lekoopodobne ligandy wielofunkcyjne działające na cele biologiczne związane z objawami i przyczynami choroby Alzheimera

Każdemu z nas zdarzyło się nie raz o czymś zapomnieć. Dla niektórych zapominanie staje się codziennością, chorobą, z którą z dnia na dzień co raz trudniej sobie radzić. Takim schorzeniem jest właśnie choroba Alzheimera. Jest to postępująca i śmiertelna choroba neurodegeneracyjna, w której komórki nerwowe obumierają i nie są w stanie dalej prawidłowo funkcjonować. Jest to najczęściej występujący rodzaj demencji, który obecnie dotyka około 34 milionów ludzi. Głównie są to osoby starsze po 65 roku życia. Niestety z powodu procesu starzenia się społeczeństwa liczba ta ciągle wzrasta. Szacuje się, że w ciągu każdych 3 sekund u jednego pacjenta diagnozowana jest demencja, a 2/3 przypadków to chorzy z chorobą Alzheimera. Ogólnoświatowe koszty leczenia i opieki związane z tym schorzeniem wyniosły w 2018 roku około 1 biliona dolarów. Wszystkie te liczby pokazują, że choroba Alzheimera może być uznana za jeden z głównych problemów zdrowotnych, społecznych i ekonomicznych, z jakim przyszło nam się zmierzyć w obecnych czasach. Chociaż od opisania pierwszego przypadku tej choroby przez Alojzego Alzheimera minęło ponad 100 lat, ciągle nie wiemy, jakie są dokładne przyczyny i patomechanizm tej choroby. Schorzenie to pozostaje nieuleczalne, a dostępna farmakoterapia obejmująca tylko 4 leki pozwala jedynie tymczasowo złagodzić objawy choroby. Powstają kolejne teorie, którymi naukowcy starają się wytłumaczyć złożony charakter choroby. Na chwilę obecną zidentyfikowanych zostało wiele celów biologicznych z nią związanych, ale nie wiemy, które z nich są nadrzędne. Ciągle trwają też poszukiwania skutecznego leku, niestety od 2003 roku żaden związek nie zdołał przejść przez III fazę badań klinicznych i nie został dopuszczony do obrotu. Znalezienie leku mogącego nie tylko złagodzić objawy, ale modyfikować przebieg choroby staje się więc jednym z istotnych wyzwań chemii medycznej, z którym postanowiłam się zmierzyć.

Poszukując nowych związków bioaktywnych postanowiłam oprzeć się na strategii ligandów wielofunkcyjnych, czyli związków działających na więcej niż jeden cel biologiczny. Podejście to wydaje się racjonalnym rozwiązaniem w chorobie z tak złożonym i wieloczynnikowym patomechanizmem jak choroba Alzheimera. Wcześniej otrzymane obiecujące wyniki badań zachęciły mnie do zaprojektowania nowej serii związków wielofunkcyjnych hamujących butyrylocholinoesterazę (BuChE) oraz agregację białka tau i amyloidu. Pierwszym wybranym celem jest BuChE - enzym rozkładający neuroprzekaźnik acetylocholinę, odpowiedzialny za procesy pamięciowe. Aktywność tego enzymu wzrasta w trakcie przebiegu choroby, a jego zahamowanie pozwoli osłabić uciążliwość objawów. Drugim celem jest białko tau. Jest to białko w fizjologicznych warunkach stabilizujące mikrotubule i zapewniające prawidłowe funkcjonowanie komórek nerwowych. W chorobie Alzheimera ulega nadmiernej fosforylacji i agregacji, tworząc sploty neurofibrylarne. Ostatnim celem jest β -amyloid - peptyd który również ulega agregacji, tworząc zewnątrzkomórkowe blaszki starcze. Zarówno białko tau, jak i β -amyloid w formie zagregowanej są widoczne w obrazie mikroskopowym mózgu u chorych osób, a ich powstawanie jest uznawane za jedną z przyczyn rozwoju tego schorzenia. Połączenie w cząsteczce fragmentów odpowiedzialnych za wiązanie z trzema celami biologicznymi pozwoli osiągnąć synergistyczny efekt i co za tym idzie zwiększyć skuteczność terapii. Dla zaprojektowanych związków zostały wyliczone podstawowe parametry fizykochemiczne. Na ich podstawie do syntezy wybrałam tylko te spełniające podstawowe reguły, które stawia się kandydatom na lek. Jest to innowacyjne podejście zapewniające, że otrzymane związki mogą w przyszłości zostać lekami. Pierwszym etapem moich badań jest synteza zaprojektowanych pochodnych przy użyciu klasycznych i nowoczesnych metod syntezy. Następnie wszystkie otrzymane związki przebadam, w celu określenia ich aktywności biologicznej *in vitro* (przy użyciu testów biochemicznych) wobec wybranych celów biologicznych. Ostatnim etapem będzie analiza otrzymanych wyników pod kątem znalezienia zależności między strukturą a aktywnością otrzymanych pochodnych oraz wyselekcjonowanie najbardziej obiecującego związku do dalszych poszerzonych badań farmakologicznych.