MOTYWACJA

Czy lecanemab lub donanemab okażą się ‘Świętym Graalem’ w terapii choroby Alzheimera? Jest to wątpliwe. Pierwszy lek biologiczny nowej generacji zatwierdzony w 2021 w USA, adukanumab, został wycofany w atmosferze kontrowersji, podczas gdy lecanemab i donanemab oferują jedynie umiarkowane spowolnienie postępu i ograniczają się do wczesnych stadiów choroby. Mimo znacznych inwestycji i presji na znalezienie lekarstwa, obecne środki terapeutyczne często trafiają w ślepy zaułek. W tym kontekście istnieje konieczność testowania radykalnie nowych koncepcji leczenia choroby Alzheimera.

KONCEPCJA

Odpowiadając na ten krytyczny problem, CHIMERA proponuje nową, fizykochemiczną strategię inhibicji tworzenia włókien amyloidowych opartą o tzw. ‘chiralne mery trojańskie’: krótkie peptydy bazujące na sekwencjach tzw. regionów podatnych na agregację (APR), ale zawierające specyficzne podstawienia D-aminokwasami. Działając jak molekularne konie trojańskie, czynniki te mają na celu infiltrację tworzącego się amyloidu i zniszczenie go od środka. Aby w pełni zrozumieć jak są zaprojektowane, należy przyjrzeć się mechanizmowi tworzenia amyloidów. Chemicznie rzecz biorąc, włókna amyloidowe to hierarchicznie zorganizowane chiralne struktury supramolekularne. Ich samoorganizacja zachodzi głównie przez nukleację wtórną – autokatalityczny mechanizm, w którym nowe włókna tworzą się na powierzchni już istniejących. W przeciwieństwie do nukleacji pierwotnej (angażującej tylko monomery), nukleacja wtórna wykazuje selektywność chiralną – wymaga, aby monomery i agregat, stanowiący matrycę, miały zgodną chiralność. CHIMERA wprowadza jednak kluczową innowację: zamiast używać sekwencji w pełni D-aminokwasowych, zastosujemy sekwencje oparte na L-APR ze specyficznymi, punktowymi mutacjami D. Wg. naszej hipotezy, takie mery trojańskie będą wystarczająco podobne strukturalnie, aby zostać włączone do układu L-amyloidu, ale wystarczająco odmienne, aby zakłócić jego propagację. Będą one matrycą dla zniekształconych struktur włókien typu ‘chimer’, zamiast szybko propagujących włókien zawierających wyłącznie L-aminokwasy, specyficznie celując w autokatalityczny cykl nukleacji wtórnej.

CELE I REALIZACJA

Celem nadrzędnym projektu jest weryfikacja, w jaki sposób zmodyfikowane D-aminokwasami mery trojańskie wpłyną na powstawanie i właściwości struktur amyloidów oraz ich oligomerycznych prekursorów. Aby osiągnąć ten cel przeprowadzimy selekcję merów trojańskich i zoptymalizujemy warunki agregacji zarówno dla nich, jak i docelowych L-peptydów (w tym amyloidu β). Następnie wytworzymy i porównamy struktury chimer z układami referencyjnymi, analizując kluczowe różnice w ich strukturze, chiralności, kinetyce powstawania, cytotoksyczności oraz potencjale autokatalitycznym.

Aby zrealizować te zadania, połączymy ‘klasyczne’ metody analizy włókien (mikroskopie elektronowe, sił atomowych, NMR) z technikami najnowszej generacji (takimi jak skaningowa mikroskopia optyczna bliskiego pola czy kriogeniczna mikroskopia elektronowa), narzędziami obliczeniowymi oraz kluczowymi technikami projektu CHIMERA – wibracyjną aktywnością optyczną (VOA), które łączą stereoczułość z czułością strukturalną, umożliwiając monitorowanie in situ subtelnych zmian strukturalnych podczas agregacji.

WPŁYW I INNOWACYJNOŚĆ

Podczas gdy dotychczasowe badania koncentrowały się na nukleacji pierwotnej, CHIMERA stanowi skok w kierunku nowej strategii: celowania w nukleację wtórną przez ‘kamuflaż chiralny’. Podejście to jest uniwersalne i potencjalnie bardziej skuteczne niż obecnie stosowane. CHIMERA proponuje alternatywę terapeutyczną – opracowanie nowej klasy inspirowanych biologicznie inhibitorów peptydomimetycznych. Projekt ma taż na celu wypełnienie krytycznych luk w wiedzy dotyczącej wczesnych etapów agregacji, oligomerów i toksyczności agregatów – odpowiadając na fundamentalne pytania istotne zarówno dla przyszłych terapii amyloidowych, jak i inżynierii funkcjonalnych nanomateriałów opartych na amyloidach.