Pierwszy krok do nowych leków przeciwzakrzepowych

23 października 2018

Polscy naukowcy wykazali, że bufadienolidy, związki organiczne wytwarzane przez roślinę z rodzaju żyworódka, modulują aktywność białka, które odpowiada za zapobieganie krzepnięciu krwi w naczyniach krwionośnych. Może to pomóc w opracowaniu nowych leków przeciwzakrzepowych.

Badacze z Katedry Biochemii Ogólnej Uniwersytetu Łódzkiego wraz z fitochemikami z Instytutu Uprawy Nawożenia i Gleboznawstwa (IUNG) w Puławach wykorzystując m.in. metody biochemii, chemii i modelowania molekularnego wykazali, że małe związki organiczne – tzw. bufadienolidy – wytwarzane przez roślinę z rodzaju żyworódka (Kalanchoe daigremontiana), modulują aktywność białka znajdującego się we krwi. Enzym ten odpowiada za zapobieganie krzepnięciu krwi w naczyniach krwionośnych.

„Może to być pierwszy krok do dalszych odkryć w kierunku opracowania nowych leków chroniących przed nieprawidłowym krzepnięciem krwi. To może z kolei uchronić wielu pacjentów przez śmiercią spowodowaną zawałem lub udarem" – powiedział PAP współtwórca odkrycia dr hab. Michał Ponczek z Katedry Biochemii Ogólnej na Wydziale Biologii i Ochrony Środowiska UŁ.

Bufadienolidy to grupy związków organicznych, które wykazują różnorakie działania farmakologiczne m.in. przeciwnowotworowe i przeciwzapalne. Po raz pierwszy związki te wykryto u ropuch (rodzaj: Bufo), skąd wzięła się ich nazwa – ale dziś już wiadomo, że występują również w niektórych roślinach.

Do tej pory nie zostały jednak zbadane i dobrze scharakteryzowane bufadienolidy występujące w żyworódce, także pod kątem ich wpływu na układ krzepnięcia krwi. To był cel

badań polskich naukowców.

Fitochemicy z IUNG uzyskali z żyworódki frakcje bogate w bufadienolidy oraz określili, jakie konkretnie bufadienolidy w niej występują i jakie mają wzory chemiczne. „Część związków była już znana z innych źródeł, ale część była całkowicie nowa i nieznana nauce” – dodał dr Ponczek.

Badacze z Katedry Biochemii Ogólnej UŁ: dr hab. Joanna Kołodziejczyk-Czepas, prof. Paweł Nowak i dr hab. Michał Ponczek zbadali wpływ tych bufadienolidów na układ krzepnięcia krwi in vitro.

Pierwsze badania biochemiczne wykazały, że frakcja bogata w bufadienolidy hamuje działanie enzymu – trombiny przy wszystkich zastosowanych stężeniach badanego preparatu. Jest to końcowy enzym aktywujący krzepnięcie innego białka – fibrynogenu, które pod wpływem trombiny, może tworzyć groźny dla życia zakrzep.

Hamowanie powstawania trombiny to cel wielu leków przeciwzakrzepowych nowej generacji. Niestety efektem stosowania obecnych lekarstw często są powikłania krwotoczne, co z drugiej strony też może prowadzić do śmierci pacjenta.

W swoich najnowszych badaniach naukowcy badali wpływ tych samych frakcji bogatych w bufadienolidy na inny enzym – plazminę. Ten enzym ma przeciwne działanie niż trombina, ponieważ rozpuszcza skrzep. „Okazało się, że te same frakcje bufadienolidów z żyworódki hamowały aktywność tego enzymu jedynie przy bardzo wysokich stężeniach, natomiast przy niższych stężeniach dochodziło do zwiększania aktywności plazminy. Zatem odpowiednio zastosowane stężenie równocześnie hamuje trombinę (enzym prozakrzepowy) oraz aktywuje plazminę (enzym przeciwzakrzepowy)” – wyjaśnił naukowiec.

Dr hab. Michał Ponczek od lat zajmuje się modelowaniem molekularnym, badając m.in. za pomocą komputerów oddziaływania małych cząsteczek chemicznych z białkami uczestniczącymi w

procesie krzepnięcia krwi. Jego zadaniem w tym naukowym projekcie była próba wyjaśnienia na poziomie molekularnym zaobserwowanych efektów hamowania (w przypadku trombiny) i stymulacji (w przypadku plazminy).

Przeprowadził tzw. dokowanie molekularne, w którym symulowane było wiązanie związków o znalezionych i określonych przez IUNG strukturach do trombiny oraz plazminy. Następnie przeprowadził modelowanie molekularne struktur trombiny i plazminy z przyłączonymi do nich bufadienolidami tak, aby określić m.in., jaki to może mieć wpływ na aktywność każdego z tych enzymów.

Zdaniem naukowców, dalsze badania mogą doprowadzić do opracowania nowatorskiego leku przeciwzakrzepowego, który równocześnie hamowałby trombinę, a stymulował plazminę.

Jak wyjaśnia dr Ponczek, w kolejnym etapie badania powinny prowadzić do znalezienia związków, które równocześnie najlepiej hamują trombinę i najlepiej stymulują plazminę. W tym celu konieczne będzie wyizolowanie poszczególnych związków z frakcji i przeprowadzenie kolejnych badań biochemicznych. „Kolejny etap to badania na zwierzętach in vivo, a dopiero to otworzyłoby drogę do badań klinicznych” – podsumował dr hab. Michał Ponczek.

Polscy naukowcy opisali wyniki swoich dotychczasowych badań w międzynarodowym czasopiśmie „International Journal of Biological Macromolecules”.

Autorstwo: Kamil Szubański
Źródło: NaukawPolsce.PAP.pl