

University of Groningen

Development of novel small-size peptides as putative therapeutic drugs

Masman, Marcelo Fabricio

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

2010

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Masman, M. F. (2010). *Development of novel small-size peptides as putative therapeutic drugs*. s.n.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

SAMENVATTING

ONTWIKKELING VAN INNOVATIEVE KLEINE EIWITTEN VOOR THERAPEUTISCHE TOEPASSINGEN

RATIONELE ONTWERPEN VAN PEPTIDE MEDICIJNEN MET BEHULP VAN MOLECULAIRE DYNAMICA. Dit proefschrift richt zich op de ontwikkeling van kleine moleculen voor medicinale en therapeutische toepassingen. Met name richt het onderzoek zich op dergelijke kleine eiwit moleculen voor de bestrijding van een tweetal ziekte veroorzakers: 1. Schimmelinfecties (HOOFDSTUKKEN 2-4), en 2. Eiwitklontering die de oorzaak is van de ziekte van Alzheimer (HOOFDSTUKKEN 5-7).

In het moderne onderzoek naar nieuwe medicijnen wordt gebruik gemaakt van technieken van de moleculaire dynamica. Met deze technieken is het mogelijk om exact te berekenen wat er gebeurt tussen een nieuw ontwikkeld medicijn en het doeleiwit waar het medicijn op aangrijpt. Op grond van de uitkomsten van deze berekeningen kan het ontwerp van het nieuwe medicijn worden aangepast zodat een optimale werking wordt bereikt. Moleculaire dynamica is een van de berekeningsmethoden die zijn toegepast in dit proefschrift. In het moderne onderzoek van de medicinale chemie is dit waarschijnlijk de meest gebruikte methode voor het ontwerpen en berkenen van nieuwe medicijnen.

NIEUWE PEPTIDE MEDICIJNEN VOOR SCHIMMELINFECTIES. Schimmelinfecties bij de mens komen veelvuldig voor en kunnen een bedreiging vormen voor huid, darmen, inwendige organen, hart en hersenen. Schimmels vormen moeilijk te bestrijden infecties en kunnen levensbedreigend zijn met name in omstandigheden waarbij de weerstand van het individu is aangetast zoals bij HIV besmetting, bij chemotherapie van kankerpatienten, na orgaantransplantaties, bij diabetes, brandwonden, ondervoeding of gebrekkige hygiëne in het algemeen. In dergelijke omstandigheden is het immuunsysteem ernstig verzwakt en krijgen schimmels de kans om het organisme te besmetten. Inwendige of uitwendige schimmelinfecties zijn moeilijk te behandelen en er is grote behoefte aan nieuwe innovatieve farmaca met afdoende anti-schimmelwerking. Kleine peptiden die zijn afgeleid van in de natuur voorkomende verbindingen vormen daarbij een veelbelovend perspectief. In het proefschrift zijn een aantal van deze kleine peptiden ontworpen en onderzocht op hun vermogen om veel voorkomende schimmels te vernietigen. Een aantal van deze peptiden waren daarbij zeer succesvol door hun antibiotische effect op de celwanden van de schimmelcellen, en hebben de potentie

zich verder te ontwikkelen tot schimmelbestrijdende medicijnen.

INNOVATIEVE KLEINE PEPTIDEN VOOR BESTRIJDING VAN ALZHEIMER EIWITTEN. De ziekte van Alzheimer is een zeer ingewikkeld ziektebeeld waarbij beschadiging van het hersenweefsel gepaard gaat met een toenemende afbraak van het menselijk denkvermogen en het geheugen. Uiteindelijk gaan alle ervaringen en herinneringen die gedurende een leven lang zijn opgeslagen in onze hersenen verloren. Meerdere factoren spelen een rol bij het veroorzaken van deze ziekte, maar onderzoekers zijn het erover eens dat de vorming van een eiwit in de grote hersenen beta-amyloid genaamd hierin een sleutelrol speelt. Als afzonderlijk molecuul is beta-amyloid niet toxisch, maar als beta-amyloid moleculen onderling gaan samenklonteren tot meervoudige amyloid moleculen worden ze giftig voor de hersencellen en komt een langzaam maar niet te stoppen afbraakproces in het brein op gang, dat in de loop van jaren tot de kenmerkende en steeds verder toenemende dementie leidt.

Nu beschikbare medicijnen voor behandeling van de ziekte van Alzheimer hebben maar een gering effect en kunnen in het beste geval de achteruitgang van het geheugen enigszins vertragen maar stoppen het afbraakproces niet. De ernst van de ziekte en de enorme toename van het aantal patiënten lijdende aan deze ziekte in de komende jaren zijn een drijvende kracht achter een wereldwijde zoektocht naar nieuwe en meer effectieve medicijnen.

In ons eigen onderzoek richten wij ons op de ontwikkeling van nieuwe peptide medi-

ijnen die de vorming van de beta-amyloid klontering kunnen voorkomen, en daarmee de giftige werking van meervoudig amyloid kunnen bestrijden. Met behulp van moleculaire dynamica technieken hebben we het proces van amyloid klontering nagebootst. Op basis van deze belangrijke informatie hebben we kleine peptide medicijnen ontworpen die erop gericht zijn de amyloid-verbindingen te verbreken en die we anti-amyloid peptiden hebben genoemd.

Enkele van deze peptiden hebben we in het laboratorium getest op hun effectiviteit om hersenen te beschermen tegen de giftige amyloid klontering. Dit hebben we op verschillende manieren onderzocht. In de eerste plaats door gekweekte hersencellen bloot te stellen aan geklonterde amyloidmoleculen. Hierop sterven de hersencellen, maar toevoeging van onze anti-amyloid peptiden gaf een effectieve bescherming tegen het giftige amyloid. In de tweede plaats hebben we in de hersenen van muizen geklonterd amyloid aangebracht in de 'hippocampus', een hersengebied dat kenmerkend is aangetast in de Alzheimerpatiënt. Hierdoor trad in deze dieren geheugenverlies op dat werd voorkomen door toepassing van de nieuwe anti-amyloid medicijnen. We kunnen concluderen dat we er in zijn geslaagd om nieuwe moleculen te ontwerpen die potentieel in staat zijn om de giftige eigenschappen van beta-amyloid te bestrijden en de gevolgen hiervan voor de aantasting van het geheugen te voorkomen. Deze innovatieve peptide ontwerpen zijn veelbelovend voor een effectieve behandeling van de ziekte van Alzheimer. ■