

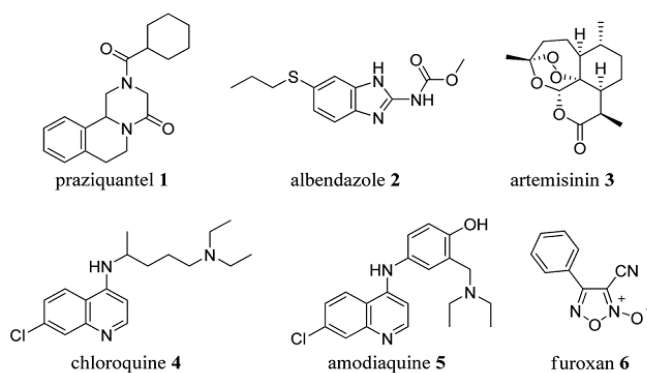
SỬ DỤNG THUỐC LAI GHÉP TRONG ĐIỀU TRỊ BỆNH KÝ SINH TRÙNG

Kể từ khi phát hiện tác hại của ký sinh trùng đối với sức khỏe con người, rất nhiều nghiên cứu trên thế giới đã được triển khai nhằm tìm ra phương pháp điều trị hiệu quả. Đặc biệt, một phương thuốc điều trị phổ rộng, có khả năng tiêu diệt nhiều loại ký sinh trùng nguy hiểm khác nhau mà không gây ra tác dụng phụ luôn là mục tiêu hấp dẫn và cũng là thách thức không dễ vượt qua. Mới đây, các nhà nghiên cứu thuộc Trung tâm Nghiên cứu sức khỏe nhi đồng Yale, thuộc Đại học Y khoa Yale (Mỹ) đã thành công trong việc tổng hợp một loại thuốc mới trên cơ sở lai ghép amodiaquine và furoxan, cho phép điều trị cùng lúc các bệnh sốt rét, sán máng và giun móc.

Thành phần thuốc điều trị ký sinh trùng

Bất chấp nỗ lực nghiên cứu trong một thời gian dài, những căn bệnh ký sinh trùng gây ra bởi động vật nguyên sinh hoặc giun sán vẫn đang là một vấn đề lớn đối với cộng đồng y khoa thế giới. Theo ước tính của Tổ chức Y tế thế giới (WHO), hiện nay cứ 4 người sẽ có một người bị nhiễm giun ký sinh và hơn 400 triệu người trên thế giới hiện đang mang trong người ký sinh trùng sốt rét, sán máng (gây ra bởi trùng *S. mansoni*) hoặc giun móc. Vì vậy rất nhiều nghiên cứu đã được triển khai và theo đuổi nhằm ngăn ngừa hoặc chữa trị những căn bệnh này. Những phương pháp được đề nghị bao gồm cả tiêm chủng vaccine và các liệu pháp trị liệu, trong đó, ứng với từng loại ký sinh trùng khác nhau, người ta thường sử dụng thuốc có thành phần hóa học khác nhau (hình 1). Chẳng hạn, đối với bệnh sán máng, hiện nay người ta thường dùng thuốc có chứa praziquantel (1) [1] còn đối với bệnh giun móc, albendazole (2) là thành phần chủ yếu trong thuốc điều trị [2].

Việc sử dụng thuốc uống có thành phần hoạt tính



Hình 1: công thức phân tử của những chất được sử dụng trong điều trị bệnh ký sinh trùng

đặc trị cũng thường được đề nghị để điều trị bệnh sốt rét, căn bệnh gây ra bởi ký sinh trùng *Plasmodium falciparum*. Một ví dụ điển hình là phương pháp trị liệu kết hợp thuốc uống artemisinin (3) (phương pháp ACT) đã trở thành tiêu chuẩn trị liệu cho những ca nhiễm sốt rét phổ thông. Ngoài ra, không ít những phương pháp cải tiến hơn trong điều trị sốt rét đã được nghiên cứu dựa trên cơ sở những dẫn xuất của artemisinin [3, 4]. Bên cạnh đó, một số lượng lớn

các thuốc có thành phần hóa học khác artemisinin cũng đã được sử dụng, như chloroquine (**4**, CQ) và amodiaquine (**5**, AQ). Giữa những phân tử hóa học này, AQ đã được chứng minh cho hiệu quả điều trị bệnh rất khả quan. Trong công thức cấu tạo, cả hai phân tử AQ và CQ đều có chứa nhân quinoline, vốn hiện diện trong rất nhiều thuốc chống sốt rét tiềm năng hiện nay [5]. Hơn nữa, nhân quinoline này cũng rất hứa hẹn trong việc điều trị nhiều loại bệnh khác, đáng chú ý nhất là bệnh sán máng [6]. Tuy nhiên, trong phân tử AQ, nhân quinoline được nối trực tiếp với gốc 4-aminophenol, cấu trúc được cho rằng có khả năng gây ra những phản ứng phụ không mong muốn ảnh hưởng đến sức khỏe người dùng và vì vậy khiến cho AG vẫn chưa được sử dụng rộng rãi [7]. Chính vì thế, biến tính nhân quinoline nhằm kết hợp với các thành phần hữu cơ khác để có thể điều trị nhiều loại bệnh ký sinh khác nhau, đồng thời loại bỏ nhóm 4-aminophenol để giảm tác dụng phụ của thuốc đang trở thành một hướng nghiên cứu hấp dẫn đối với các nhà khoa học thế giới [8, 9].

Phát triển thuốc lai ghép ứng dụng cho điều trị bệnh ký sinh trùng

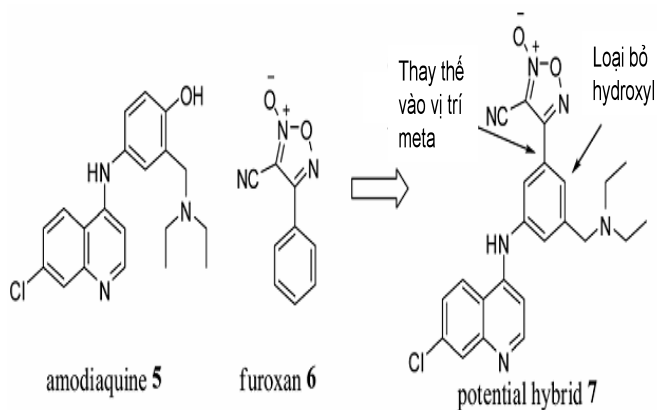
Thực tế, ý tưởng tạo một loại thuốc kết hợp, hay còn gọi là thuốc lai ghép như thế vốn không mới. Bắt nguồn từ việc kết hợp theo tỷ lệ những thành phần khác nhau nhằm hướng đến khả năng xử lý các mục tiêu khác nhau, không ít nghiên cứu triển khai đã gặt được những thành công nhất định [10]. Trong số đó, những nghiên cứu thực hiện trên các vật liệu thuốc lai ghép có chứa thành phần có thể sinh ra NO là những nghiên cứu gây chú ý nhất trong cộng đồng khoa học [11]. NO được ghi nhận là phân tử có nhiều chức năng sinh lý và hoạt tính chống lại các bệnh ký sinh trùng [12, 13]. Cụ thể, hợp chất 3-cyano-4-phenyl-1,2,5-oxadiazole 2-oxide hay còn gọi tên thông thường là furoxan (**6**), một trong số những hợp chất có thể sinh ra NO, đã được nhận thấy có khả năng điều trị cùng lúc bệnh nhiễm sán máng và bệnh giun móc [14, 15].

Từ những kết quả thí nghiệm lâm sàng trên, ý tưởng kết hợp nhân quinoline (trong phân tử amodiaquine) với furoxan để tạo thành một hợp chất lai ghép, đồng thời loại bỏ nhóm hydroxyl của gốc 4-aminophenol trên quinoline đã được nhóm nghiên cứu của tiến sĩ y khoa Michael Cappello

thuộc Trung tâm Nghiên cứu sức khỏe nhi đồng Yale, thuộc Đại học Y khoa Yale (Mỹ) triển khai với mục tiêu có thể chống lại cùng lúc nhiều loại bệnh ký sinh trùng khác nhau mà không gây ra các phản ứng phụ không mong muốn [16].

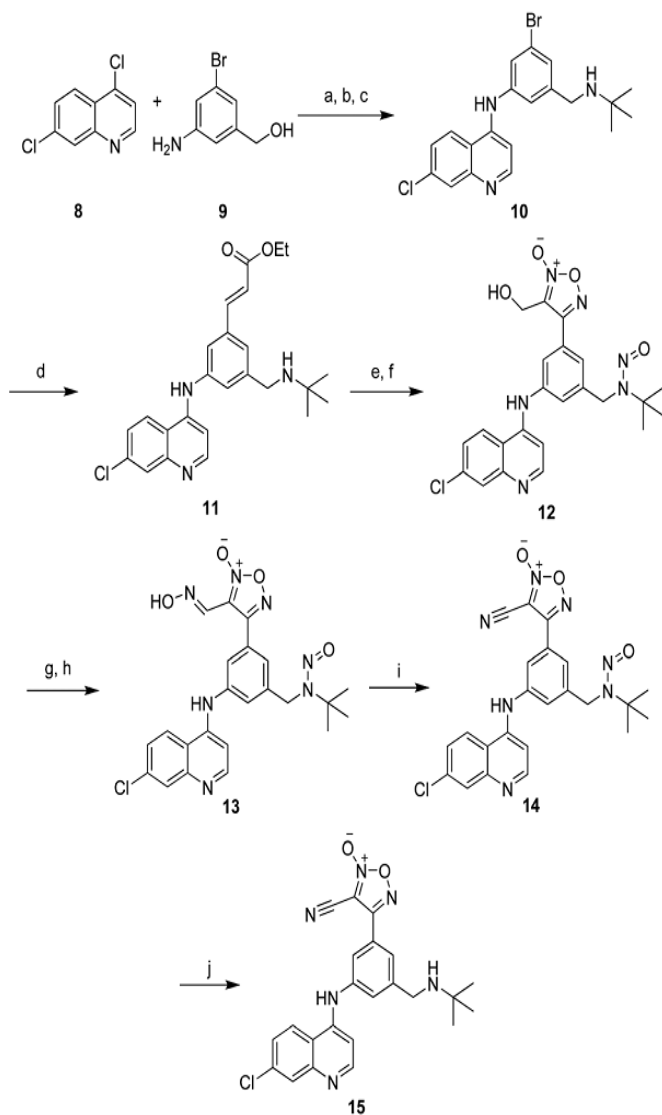
Tổng hợp thuốc lai ghép amodiaquine-furoxan

Theo những kết quả nghiên cứu của T.J. Egan [8, 9], để có thể tạo ra một sản phẩm lai ghép giữa amodiaquine-furoxan, furoxan cần được gắn trực tiếp vào vòng thơm của quinoline. Ngoài ra, furoxan còn cần được gắn vào vị trí meta trong cấu trúc của amodiaquine nhằm loại bỏ nhóm hydroxyl trên vòng thơm (hình 2). Điều này cho phép sản phẩm sau cùng (**7**), vừa thể hiện hoạt tính trị bệnh tốt, vừa không gây ra những phản ứng phụ.



Hình 2: cấu trúc đề nghị của phân tử lai ghép amodiaquine-furoxan

Quá trình tổng hợp thuốc lai ghép này (hình 3) được M. Cappello [16] bắt đầu bằng việc trộn đều 2,7-dichloroquinoline (**8**) thương mại với (3-amino-5-bromo-phenyl)methanol (**9**) trong môi trường acid HCl để tạo ra aminoquinoline. Sản phẩm này được đun hoàn lưu với HCl trong một bình kín để chuyển hóa gốc rượu benzyl trên phân tử (**9**) thành benzyl chlorur [17]. Gốc benzyl chlorur sau đó sẽ phản ứng thế với tert-butyl amine trong sự hiện diện của pyridine (py) để hình thành hợp chất có nhóm chức chứa nitơ (**10**). Nhóm nghiên cứu tiếp tục cho vào hệ phản ứng lần lượt các tác chất ethyl acrylate, palladium(II) acetate, 1,4-bis(diphenylphosphino) propane và potassium carbonate rồi nung toàn bộ hỗn hợp trong lò vi sóng ở 130°C để hình thành sản phẩm ester cinnamyl (**11**).



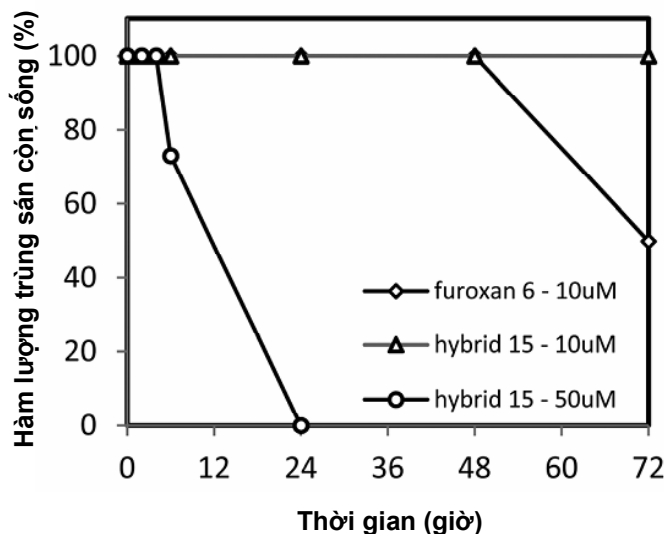
Hình 3: quy trình điều chế sản phẩm thuốc lai ghép amodiaquine-furoxan

Hỗn hợp này sau đó sẽ được cho thêm diisobutylaluminum hydride vào để khử ester thành rượu allyl, rồi phản ứng tiếp với sodium nitrite trong acetic acid để tạo được gốc “furoxan - rượu bậc 1” như mong muốn (**12**) [18]. Trong giai đoạn kế tiếp, gốc rượu bậc 1 này được cho phản ứng với N-(tert-butyl-dimethyl-silyloxy) benzenesulfonamide và cesium fluoride để tạo thành furoxan oxime (**13**) [19]. Furoxan oxime nhanh chóng được khử nước để thành gốc nitril (**14**). Cuối cùng HCl được cho vào dung dịch để loại bỏ nhóm N-nitrosyl để thu được sản phẩm lai ghép mong muốn là amodiaquine-furoxan (**15**).

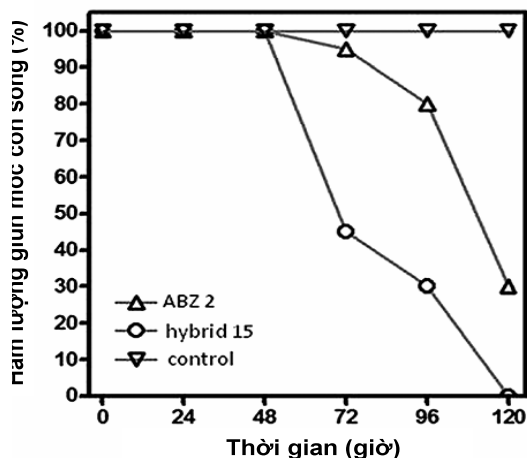
Khảo sát hoạt tính điều trị 3 loại ký sinh trùng

Đối với bệnh sốt rét, thí nghiệm được thực hiện trên các mẫu hồng cầu lấy từ người trưởng thành đã được tiêm ký sinh trùng *Plasmodium falciparum* trong sự hiện diện của furoxan-amodiaquine (**15**) hoặc các thành phần hữu cơ dược tính đơn lẻ như furoxan, amodiaquine. Sự tăng trưởng của ký sinh trùng *Plasmodium falciparum* được theo dõi dựa trên dòng DNA 3d7 của nó. Kết quả cho thấy, cả 3 thành phần thuốc này, lai ghép và riêng lẻ đều cho hoạt tính ngăn chặn sự tăng trưởng và tiêu diệt *Plasmodium falciparum* rất tốt. Sau 96 giờ thí nghiệm, nồng độ DNA 3d7 trên các mẫu này đều giảm mạnh, trong đó amodiaquine cho hoạt tính mạnh nhất ($[3d7] = 0.015 \mu\text{M}$), sau đó lần lượt đến furoxan-amodiaquine ($[3d7] = 0.040 \mu\text{M}$) và furoxan ($[3d7] = 0.059 \mu\text{M}$).

Đối với quá trình khảo sát hiệu quả điều trị bệnh sán máng, trùng *S. mansoni* trưởng thành sẽ được ủ và cấy vào trong môi trường giả lập tương tự như cơ thể chuột. Các hợp chất furoxan-amodiaquine, furoxan và amodiaquine lần lượt được cho vào môi trường với nồng độ khác nhau. Ở hàm lượng thấp ($10 \mu\text{M}$), sản phẩm lai ghép furoxan-amodiaquine (**15**) cho hoạt tính kém tương tự như furoxan (hình 4). Tuy nhiên, khi ở hàm lượng cao ($50 \mu\text{M}$), cả furoxan-amodiaquine và furoxan đều thể hiện hoạt tính cao, có thể tiêu diệt toàn bộ trùng *S. mansoni* trong vòng 24 giờ. Ngược lại, amodiaquine lại không cho bất kỳ hoạt tính nào.



Hình 4: kết quả khảo sát thí nghiệm diệt trùng *S. mansoni*



Hình 5: kết quả khảo sát diệt giun móc trên ABZ 2 và thuốc lai ghép 15 ở nồng độ 100 μM

Sau cùng, sản phẩm lai ghép được so sánh với thuốc chứa thành phần albendazole (**ABZ 2**) trong thử nghiệm điều trị bệnh giun móc. Những hợp chất này lần lượt được cho vào tiếp xúc trực tiếp với giun móc. Kết quả (hình 5) cho thấy sau 120 giờ, hoạt tính của furoxan-amodiaquine cao hơn nhiều so với albendazole (100% giun móc bị tiêu diệt khi tiếp xúc với furoxan-amodiaquine). Hoạt tính của thuốc lai ghép còn đặc biệt cao hơn so với albendazole khi xét ở thời gian 72 giờ, khi mà hơn 50% giun móc đã chết trong môi trường có furoxan-amodiaquine.

Tất cả những kết quả trên cho thấy, thuốc lai ghép furoxan-amodiaquine có hoạt tính rất khả quan trong điều trị 3 loại bệnh ký sinh trùng khác nhau: sốt rét, sán máng và giun móc. Ngoài ra, việc loại bỏ hoàn toàn gốc hydroxyl trên vòng benzene của phân tử giúp cho loại thuốc này hoàn toàn có cơ hội được sử dụng cho con người mà không sợ các tác dụng phụ của nhóm 4-aminophenol. Điều này đã được Pradip Rathod, chuyên gia hàng đầu về bệnh sốt rét ở Đại học Washington (Mỹ) hết sức khen ngợi: “nghiên cứu của nhóm M. Cappello đã mở ra một tiềm năng rất lớn trong việc phát triển những loại thuốc có khả năng hướng đến nhiều mục tiêu cùng lúc” [20] ■

LTK (tổng hợp)

Tài liệu tham khảo

[1] P. Andrews, J. Dyck and G. Frank, *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 74, 1980, 167-177.

[2] J. Bethony, S. Brooker, M. Albonico, S.M. Geiger, A. Loukas, D. Diemert and P.J. Hotez, *Lancet*, 367, 2006, 1521-1532.

[3] R.D. Slack, A.M. Jacobine and G.H. Posner, *Med. Chem. Commun.*, 3, 2012, 281-297.

[4] R.D. Slack, B.T. Mott, L.E. Woodard, A. Tripathi, D. Sullivan, E. Nenortas, S.C.T. Girdwood, T.A. Shapiro and G.H. Posner, *J. Med. Chem.*, 55, 2012, 291-296.

[5] P.D. Roepe, *Future Microbiol.*, 4, 2009, 441-455.

[6] J.B.R.C. Soares, D. Menezes, M.A. Vannier-Santos, A. Ferreira-Pereira, G.T. Almeida, T.M. Venancio, S. Verjovski-Almeida, V.K. Zishiri, D. Kuter, R. Hunter, T.J. Egan and M.F. Oliveira, *PLoS Neglected Trop. Dis.*, 3, 2009, e477.

[7] R.H. Bisby, *Biochem. Pharmacol.*, 39, 1990, 2051-2055.

[8] T.J. Egan, *Expert Opin. Ther. Pat.*, 11, 2001, 185-209.

[9] T.J. Egan, *Mini-Rev. Med. Chem.*, 1, 2001, 113-123.

[10] C.A.M. Fraga, *Expert Opin. Drug Discovery*, 4, 2009, 605-609.

[11] A. Gasco, D. Boschi, K. Chegaev, C. Cena, A. Di Stilo, R. Fruttero, L. Lazzarato, B. Rolando and P. Tosco, *Pure Appl. Chem.*, 80, 2008, 1693-1701.

[12] V. Mathur, Y. Satrawala, M.S. Rajput, A. Vishvkarma and T.D. Shah, *Pharm. Lett.*, 2, 2010, 244-257.

[13] M. Bertinaria, S. Guglielmo, B. Rolando, M. Giorgis, C. Aragno, R. Fruttero, A. Gasco, S. Parapini, D. Taramelli, Y.C. Martins and L.J.M. Carvalho, *Eur. J. Med. Chem.*, 46, 2011, 1757-1767.

[14] G. Rai, A.A. Sayed, W.A. Lea, H.F. Luecke, H. Chakrapani, S. Prast-Nielsen, A. Jadhav, W. Leister, M. Shen, J. Inglese, C.P. Austin, L. Keefer, E.S.J. Arner, A. Simeonov, D.J. Maloney, D.L. Williams and C.J. Thomas, *J. Med. Chem.*, 52, 2009, 6474-6483.

[15] S. Guglielmo, M. Bertinaria, B. Rolando, M. Crosetti, R. Fruttero, V. Yardley, S.L. Croft and A. Gasco, *Eur. J. Med. Chem.*, 44, 2009, 5071-5079.

[16] B.T. Mott, K.C. Cheng, R. Guha, V.P. Kommer, D.L. Williams, J.J. Vermeire, M. Cappello, D.J. Maloney, G. Rai, A. Jadhav, A. Simeonov, J. Inglese, G.H. Posner and C.J. Thomas, *Med. Chem. Commun.*, 3, 2012, 1505.

[17] S. Guglielmo, M. Bertinaria, B. Rolando, M. Crosetti, R. Fruttero, V. Yardley, S. L. Croft and A. Gasco, *Eur. J. Med. Chem.*, 44, 2009, 5071-5079.

[18] G. Rai, C. J. Thomas, W. Leister and D. J. Maloney, *Tetrahedron Lett.*, 50, 2009, 1710-1713.

[19] K. Kitahara, T. Toma, J. Shimokawa and T. Fukuyama, *Org. Lett.*, 10, 2008, 2259-2261.

[20] <http://www.rsc.org/chemistryworld/2012/10/killing-malaria-and-hookworm>