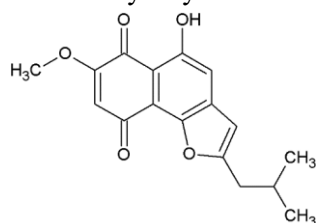


Jednym z głównych wyzwań dla współczesnej opieki medycznej są choroby nowotworowe, będące drugą przyczyną śmiertelności w Stanach Zjednoczonych i Europie. Statystyki pozwalają zaobserwować mający miejsce w ostatnich latach umiarkowany spadek w ogólnej śmiertelności oraz zachorowalności na nowotwory, który wynika z postępów w prewencji, diagnostyce, protokołach leczenia oraz odkryciu nowych terapii przeciwnowotworowych, między innymi terapii celowanych. Długoterminowe prognozy nie umniejszają jednak obaw, bowiem spodziewany jest około 70% wzrost zachorowalności na nowotwory do roku 2035, czego głównym powodem będzie wzrost i starzenie się populacji (efekt demograficzny). Bardziej szczegółowy wgląd w najnowsze dane epidemiologiczne wskazuje, że wśród dominujących typów nowotworów złośliwych, te pochodzące z tkanek płuca i piersi są najczęstsze będąc jednocześnie główną przyczyną zgonów spowodowanych przez nowotwory. Co więcej, analiza trendów obserwowanych w praktyce klinicznej terapii przeciwnowotworowych pokazuje wyraźne przesunięcie w zaleceniach medycznych i wydatkach finansowych z konwencjonalnych chemoterapeutyków na rzecz nowych leków celowanych jako bardziej swoistych, efektywnych i powodujących mniej efektów ubocznych. Jednocześnie obserwowane są rosnące wątpliwości dotyczące ograniczeń terapii celowanych oraz jej ekonomicznej toksyczności, co tym bardziej zwiększa oczekiwania względem leków nowotworowych i całkowicie uzasadnia wysiłki poświęcane poszukiwaniu nowych związków chemicznych.

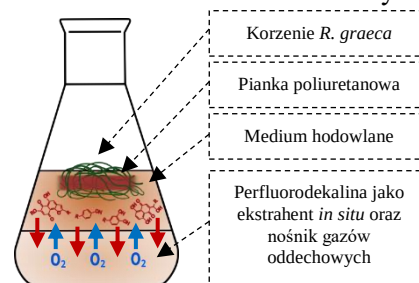
Biotechnologiczne sposoby otrzymywania farmaceutycznie istotnych związków chemicznych spełniają oczekiwania względem nowych metod służących odkrywaniu i produkcji leków, pozwalając na wykorzystanie niezwyklej biologicznej różnorodności i związanych z nią unikalnych zdolności biosyntetycznych żywych organizmów. Jednym z obiecujących kierunków jest użycie biomasy roślinnej do otrzymywania nowych biologicznie aktywnych związków chemicznych. Służąc ludzkości od tysiącleci jako naturalne terapie, rośliny stale pozostają znaczącym surowcem we współczesnym przemyśle farmaceutycznym oraz źródłem struktur wiodących w badaniach nad rozwojem leków.



Rycina 1. Struktura chemiczna rinderolu

Przedstawiony projekt badawczy można podzielić na dwie wzajemnie uzupełniające się części. Pierwszy cel zakłada zastosowanie bioinżynierskich technik w celu efektywnego otrzymywania nowej pochodnej naftochinonu – rinderolu (Ryc. 1). Drugim celem projektu jest zbadanie przeciwnowotworowej aktywności rinderolu. Związek ten został zidentyfikowany i wybrany do badań w ramach projektu spośród metabolitów znalezionych w profilu fitochemicznym korzeni *Rindera graeca* hodowanych *in vitro*, na podstawie wyróżniającej mikromolarnej cytotoksyczności względem linii komórek nowotworowych różnego pochodzenia.

Pierwszą z technik, która zostanie zastosowana do potencjalnego zwiększenia biosyntezy rinderolu w korzeniach *R. graeca* będzie ekstrakcja *in situ* z użyciem perfluorodekaliny pozwalająca na akumulację wytworzonych metabolitów wtórnych w dodatkowej fazie ciekłej dodanej do układu hodowlanego. Powoduje to obniżenie stężenia metabolitów wtórnych, a tym samym zmniejszenie toksyczności pożywki dla biomasy i inhibicji zwrotnej biosyntezy. Drugą modyfikacją będzie immobilizacja korzeni *R. graeca*, zapewniająca mikrosrodowisko sprzyjające wytwarzaniu metabolitów wtórnych. Badania wstępne wykazały synergistyczny efekt opisanych technik przy ich jednoczesnym zastosowaniu.



W drugim, głównym etapie planowanych badań wyjaśniony zostanie molekularny mechanizm stojący za aktywnością przeciwnowotworową rinderolu względem wybranych linii raka płuca oraz piersi. Odnosząc się do najnowszej wiedzy, struktura chemiczna badanego związku oparta o szkielet furanonaftochinonu może być odpowiedzialna za zwiększoną aktywność przeciwnowotworową. Niemniej jednak, rinderol nie został dotychczas zbadany. Szczegółowa ocena potencjału przeciwnowotworowego oraz efekt rinderolu na kluczowe cechy komórek nowotworowych zostanie zbadany w przedstawionym projekcie oraz porównany z aktywnością dokсорubicyny – chemioterapeutyku o ugruntowanej pozycji w terapii nowotworów. Planowane badania obejmują określenie cytotoksyczności rinderolu, rodzaju indukowanej śmierci komórek, zmian w działających nieprawidłowo szlakach sygnałowych komórek nowotworowych, aktywności czynników transkrypcji odpowiedzialnych za metabolizm, proliferację oraz inwazyjność komórek nowotworowych, potencjału błony mitochondrialnej oraz poziomu wewnątrzkomórkowych reaktywnych form tlenu, aktywności i ekspresji kinaz pirogronianowych pełniących kluczową rolę w metabolizmie komórek nowotworowych (efekt Warburga).

Uzyskane z obu etapów badań wyniki pozwolą na określenie efektywności zabiegów zwiększania biosyntezy rinderolu oraz na ocenę mechanizmu aktywności rinderolu jako potencjalnego kandydata do roli leku przeciwnowotworowego.