

Nowotwory to ogólna nazwa grupy chorób, których wspólną cechą są nadmierne i przyspieszone podziały nieprawidłowo zmienionych komórek. Według danych Światowej Organizacji Zdrowia, w 2018 roku były przyczyną 9,6 miliona zgonów na całym świecie. Pomimo wielkiego wysiłku licznych grup badawczych, wciąż nie są znane w pełni skuteczne leki przeciwnowotworowe. Jedną z najczęściej stosowanych w terapii grup leków są antybiotyki antracyklinowe (ANT), których historia sięga lat 60' XX wieku, kiedy to pierwsze związki tej grupy zostały wyizolowane ze szczepów bakteryjnych. Do głównych przedstawicieli antracyklin zalicza się doksorubicynę (DOX) oraz daunorubicynę (DNR). Są one skuteczne w wielu rodzajach nowotworów, jednak ich zastosowanie jest ograniczone ze względu na groźne działania niepożądane, które mogą się pojawić nawet wiele lat po zakończeniu terapii. Najpoważniejszym z nich jest kardiotoksyczność.

Istnieje szereg teorii starających się wyjaśnić potencjalny mechanizm kardiotoksyczności wywołanej przez ANT. Postuluje się, że najważniejszym czynnikiem jest metabolizm ANT do drugorzędowych alkoholi, które działają szkodliwie na tkankę mięśnia sercowego, a dodatkowo nie wykazują aktywności przeciwnowotworowej. W literaturze opisano tego typu właściwości między innymi dla metabolitów DOX i DNR – kolejno doksorubicynolu (DOXol) i daunorubicynolu (DNRol). W organizmie za powstawanie tych związków odpowiadają głównie enzymy należące do dwóch klas: reduktaz karbonylowych (CBR) oraz aldo-keto reduktaz (AKR). Wśród nich CBR1 i AKR1C3 uznawane są za enzymy w największym stopniu odpowiedzialne za metabolizm ANT. Przeprowadzono szereg badań oceniających potencjalne korzyści wynikające z zastosowania w terapii inhibitorów CBR1 lub AKR1C3. Ich wyniki wskazywały, że zastosowanie takich związków pozwalało na zredukowanie dawek ANT koniecznych do uzyskania efektu cytotoksycznego, a metabolizm ANT był spowolniony. Dzięki temu ulegał poprawie stosunek korzyści do ryzyka terapii (ang. benefit/risk ratio). Uzyskane wyniki są obiecujące, jednak problem oporności komórek na terapię ANT nie został wciąż w pełni rozwiązany. Jak dotychczas nie ma badań oceniających wpływ zahamowania aktywności jednocześnie obu najważniejszych dla metabolizmu ANT enzymów. Zastosowanie takiego mechanizmu mogłoby dodatkowo wzmocnić działanie leków, a zmniejszona ilość wytworzonych toksycznych metabolitów ograniczyłaby ryzyko wystąpienia kardiotoksyczności. Niestety, jak do tej pory nie opisano związków hamujących jednocześnie CBR1 i AKR1C3.

Zebrane informacje były podstawą do stworzenia projektu, którego celem jest określenie cech strukturalnych dla dualnych inhibitorów CBR1-AKR1C3; wirtualny skrining, zakup wybranych związków oraz weryfikacja ich właściwości hamujących względem CBR1 i AKR1C3; ocena działania chemouwrażliwiającego oraz kardioprotekcyjnego związków w połączeniu z wybranymi ANT.

Projekt będzie się składał z dwóch części: *in silico* oraz *in vitro*. W części *in silico*, zaawansowane metody obliczeniowe zostaną wykorzystane do optymalizacji struktur krystalicznych CBR1 oraz AKR1C3 w celu uzyskania modeli pozwalających odtworzyć sposób wiązania ligandów (związków posiadających powinowactwo do celu biologicznego, np. enzymu lub receptora) w centrach aktywnych enzymów. W tym celu zostaną zastosowane techniki dokowania molekularnego. Najlepsze modele zostaną wybrane na drodze retrospektywnego wirtualnego skriningu i symulacji dynamiki molekularnej. Uzyskane dane będą niezbędne do stworzenia modeli farmakoforowych, które można określić mapami ukazującymi cechy strukturalne niezbędne do tego, aby cząsteczki mogły oddziaływać z ich potencjalnym celem biologicznym. Modele farmakoforowe CBR1 i AKR1C3 zostaną użyte w wirtualnym skriningu bibliotek dostępnych komercyjnie związków chemicznych (np. baza ZINC) w celu wyłonienia puli związków, których struktury będą odpowiadały cechom niezbędnym dla ligandów zarówno CBR1, jak i AKR1C3. Wyselekcjonowane związki zostaną poddane ocenie wybranych parametrów ADMET (absorpcja-dystrybucja-metabolizm-wydalanie-toksyczność), a najlepsze z nich zakupione i przekazane do badań *in vitro*. W pierwszej fazie do oceny właściwości hamujących względem CBR1 i AKR1C3 zostaną wykorzystane rekombinowane enzymy. Następnie dla najaktywniejszych związków zaplanowano szereg badań na liniach komórkowych nowotworów, jak również na linii szczurzych kardiomiocytów. Właściwości chemouwrażliwiające oraz kardioprotekcyjne zostaną określone w badaniach oceniających żywotność i właściwości proliferacyjne komórek po podaniu ANT lub ANT w połączeniu z inhibitorami CBR1-AKR1C3.

Problem oporności lekowej oraz kardiotoksyczności wywołanej przez ANT jest ważny z uwagi na wciąż szerokie zastosowanie leków tej grupy. Wyniki projektu znacząco poszerzą wiedzę na temat roli metabolizmu ANT w opisanych zagadnieniach. Badania *in silico* pozwolą na opisanie nowej klasy związków chemicznych – dualnych inhibitorów CBR1-AKR1C3. Wyniki badań *in vitro* dadzą odpowiedź na pytanie, czy jednoczesne zahamowanie aktywności obu enzymów może być użyteczne w terapii na skutek zwiększenia aktywności ANT, a w konsekwencji obniżenia ich dawek terapeutycznych. Określą też potencjalną rolę CBR1-AKR1C3 inhibitorów jako kardioprotektantów. Zastosowanie tego podejścia może znacząco zwiększyć bezpieczeństwo terapii ANT oraz poprawić komfort terapii u wielu pacjentów.