

## **Chelatory żelaza jako inhibitory kinaz tyrozynowych - nowa strategia leczenia glejaka wielopostaciowego**

Żelazo jest jednym z najważniejszych pierwiastków pełniących istotne funkcje w układach biologicznych. Mikroelement ten odpowiada za większość przemian biochemicznych włączając w to aktywność enzymatyczną, transport tlenu oraz regulację wydzielania wewnętrznego. Zaburzenia metabolizmu żelaza są również ważną cechą nowotworzenia oraz rozwoju nowotworów. Z tego powodu substancje wpływające na poziom żelaza mogą stanowić obiecujący kierunek w projektowaniu leków. Kilka związków o zdolności do wiązania jonów żelaza w kompleksy (tzw. chelatory) jest obecnie badanych w warunkach klinicznych jako potencjalne leki przeciwnowotworowe. Jednakże badania podstawowe, w szczególności wiedza na temat biochemii oraz farmakologii chelatorów oraz ich wpływu na komórki zdrowe oraz zmienione chorobowo, jest wciąż niepełna. Nie jest znany również pełny mechanizm ich działania, co skutecznie opóźnia wprowadzenie ich na rynek.

Glejak wielopostaciowy (GBM) jest najczęstszym i najbardziej agresywnym pierwotnym guzem mózgu, o słabym rokowaniu i wysokiej śmiertelności. Podobnie jak w przypadku wielu innych rodzajów nowotworów, GBM charakteryzuje się brakiem regulacji szlaków sygnałowych, co prowadzi do zaburzonego wytwarzania czynników autokrynych i niekontrolowanej proliferacji. Obecnie badania nad rozwojem leków przeznaczonych do terapii GBM koncentrują się na związkach mających zdolność do inhibicji tych dróg sygnałowych. Receptor czynnika wzrostu naskórka (ang. epidermal growth factor receptor - EGFR) należy do rodziny receptorów kinaz tyrozynowych, a jego inhibicja jest głównym celem działania potencjalnych leków określanych jako inhibitory kinaz tyrozynowych (TKI) III generacji.

Głównym celem projektu jest opracowanie oraz synteza potencjalnych inhibitorów EGFR z możliwością wiązania jonów żelaza (FeTKI). Twierdzimy, że takie podejście będzie miało wpływ na kilka celów molekularnych i aspektów leczenia GBM, który jest jednym z wielu typów nowotworów zależnych od gospodarki żelaza. Oprócz weryfikacji mechanizmu działania tych związków planujemy sprawdzenie przenikalności bariery krew-mózg, co stanowi istotny problem w stosowaniu leków starszej generacji. Dlatego projektowanie nowych związków oparliśmy na strukturze ozymertynibu – potencjalnego leku będącego w fazie badań klinicznych, o zdolności do przenikania bariery krew-mózg. Do jego struktury dołączyliśmy fragmenty molekularne zdolne do chelatowania żelaza, wykazujące w naszych poprzednich badaniach wysoką aktywność antynowotworową. Podczas ponad dziesięcioletnich badań związanych z chelatorami żelaza z grupy tiosemikarbazonów opublikowaliśmy pochodne o największej, dotychczas opisanej aktywności antynowotworowej.

Podsumowując, projekt łączy w sobie szereg różnych naukowych zagadnień od syntezy chemicznej przez biochemię i biologię komórek oraz farmakokinetykę. Jego realizacja przyczyni się nie tylko do wzbogacenia wiedzy z różnych obszarów, ale również niesie wysoki potencjał aplikacyjny.