

Według Światowej Organizacji Zdrowia (ang. WHO - World Health Organization) w 2018 roku nowotwory były drugą najczęstszą przyczyną śmierci, powodując ponad 9,6 miliona zgonów na całym świecie. Ciągły wzrost oporności wielolekowej nowotworów, jak również dynamicznie zmieniające się czynniki epigenetyczne stwarzają potrzebę poszukiwania nowych, bardziej selektywnych związków przeciwnowotworowych. Postęp w biologii molekularnej i projekt poznania genomu ludzkiego, przyczyniły się do niezwykłych postępów w identyfikacji nowych celów molekularnych, a zatem również opracowana nowych możliwości terapeutycznych przeciw nowotworom. Obiecującym celem dla leków stosowanych w terapii przeciwnowotworowej są telomery, czyli kompleksy DNA-białko składające się z powtarzających się tandemowo sekwencji TTAGGG DNA znajdujących się na końcach chromosomów oraz białek zwanych szelterydami. W normalnych komórkach somatycznych, dysfunkcyjne telomery powstają w wyniku ich krytycznego skracania się podczas kolejnych podziałów komórkowych (problem replikacji 3' końca). Utrata telomerów indukuje niestabilność chromosomową i znacząco przyczynia się do re-aranżacji genomu, co może prowadzić do powstania nowotworu. W zdecydowanej większości guzów, utrzymanie krótkich telomerów wymaga aktywacji telomerazy. Ustalono, że enzym ten jest aktywny w około 85% komórek nowotworowych, przy jednoczesnej niskiej ekspresji w komórkach prawidłowych. Dodatkowo komórki nowotworowe w odróżnieniu od prawidłowych charakteryzują się telomerami o niewielkiej długości, co stwarza możliwość blokowania procesu kancerogenezy poprzez inhibicję aktywności telomerazy bez skutków ubocznych dla komórek zdrowych. Inhibicja enzymu w komórkach nowotworowych może prowadzić do zmniejszenia się długości telomerów, a w konsekwencji doprowadzić do starzenia się komórek i apoptozy. Jedną z metod inhibicji telomerazy jest wykorzystanie małowcząsteczkowych związków chemicznych celujących w podjednostkę katalityczną telomerazy hTERT, odpowiedzialną za aktywność enzymatyczną. Mimo, że podjednostka ta została wyczerpująco zbadana jako cel molekularny, do tej pory żadna z obiecujących cząsteczek nie została zarejestrowana jako lek, dlatego wciąż istnieje zapotrzebowanie na nowe związki, będące inhibitorami telomerazy, a w szczególności tej podjednostki.

Celem proponowanych badań będzie ewaluacja odpowiedzi komórkowej na nowe pochodne 9,10-antrachinonu w celu określenia molekularnego mechanizmu działania tych związków. Wstępne badania wykazały, że związki te wykazują wysoką aktywność cytotoksyczną względem komórek nowotworowych, między innymi linii niedrobnokomórkowego raka płuc A-549 oraz że hamują aktywność telomerazy w warunkach *in vitro*. Liczne dane literaturowe wskazują na pochodne antrachinonu jako inhibitory telomerazy, ale uzyskane przez nas wyniki wstępne dowodzą, że nowe pochodne antrachinonu wykazują zupełnie odmienny mechanizm inhibicji telomerazy, niż inne znane związki z tej klasy chemicznej. To odkrycie sugeruje, że związki te mogą wykazywać niską toksyczność względem komórek prawidłowych.

Badania rozpoczną się od określenia aktywności cytotoksycznej 9 związków na panelu komórek nowotworowych płuc (A-549, H226, H460) oraz określenia wpływu związków na proliferację komórek zdrowych (NHBE 2594). Wyselekcjonowane, najbardziej aktywne związki zostaną poddane dokładnym badaniom w celu udowodnienia aktywności związków wobec telomerazy w warunkach *in vivo* (na liniach komórkowych). Ponieważ celem badanych związków jest wywołanie śmierci komórek nowotworowych, zostaną zbadane szlaki sygnałacyjne odpowiedzialne za indukcję śmierci komórkowej, w tym określenie dokładnego mechanizmu molekularnego. Końcowym badaniem będzie sprawdzenie czy związki skracają długość telomerów, co powinno doprowadzić do hamowania namnażania się komórek nowotworowych.

Wyniki uzyskane w ramach tego projektu umożliwią potwierdzenie aktywności przeciwnowotworowej nowych pochodnych 9,10-antrachinonu jako inhibitorów telomerazy na szerokim panelu komórek nowotworowych płuc, dzięki określeniu mechanizmu ich działania. Badanie przyniesie w pełni oryginalne i nowatorskie wyniki, ważne dla poszerzenia naszej wiedzy na temat nowych drobnocząsteczkowych inhibitorów telomerazy z grupy antrachinonów, które mogą być dobrym punktem wyjścia do dalszego rozwoju nowych związków przeciwnowotworowych.