

Wykorzystanie strategii biokoniugacji do syntezy przeciwnowotworowych koni trojańskich

Pomimo że w ostatnich latach pokonano wiele trudności w walce z nowotworami, pacjenci nadal czekają na opracowanie efektywnych metod zwalczania tej grupy chorób. Chemioterapia, której działanie opiera się na zahamowaniu podziału i wzrostu komórek nowotworowych, jest skuteczna w leczeniu wielu rodzajów nowotworów, jednak nadal pozostaje szerokie spektrum chorób, wobec których metoda ta zawodzi. Jednym z najtrudniejszych problemów, które musi rozwiązać współczesna medycyna onkologiczna, jest skuteczna walka z macierzystymi komórkami nowotworowymi (ang. *cancer stem cells*, *CSCs*) – prekursorami innych komórek nowotworowych, które odgrywają kluczową rolę w procesie onkogenezy. Biorąc pod uwagę niezadowalającą skuteczność obecnie stosowanych chemioterapeutyków i uciążliwe skutki uboczne mogące wynikać z ich użycia, poszukiwanie nowych środków przeciwnowotworowych staje się wielkim wyzwaniem rzuconym współczesnej nauce.

Dotychczas jako leki przeciwnowotworowe wykorzystywane były różnego rodzaju związki naturalne – zarówno w swojej niezmodyfikowanej chemicznie formie, jak również w postaci pochodnych otrzymanych w wyniku modyfikacji struktur natywnych. Historia odkryć nowych chemoterapeutyków jasno pokazuje, iż jednym z najbardziej racjonalnych sposobów na wynalezienie skutecznych środków przeciwnowotworowych jest chemiczna modyfikacja związków naturalnych o udowodnionej wysokiej aktywności biologicznej. Takim związkiem jest jeden ze znanych jonoforów polieterowych – salinomycyna. Przeprowadzone w 2009 roku na około 16 tys. związków chemicznych testy jednoznacznie udowodniły, że salinomycyna charakteryzuje się nadzwyczajnym potencjałem do selektywnego uśmiercania macierzystych komórek nowotworu piersi. Aktywności salinomycyny nie dorównywał żaden przebadany lek cytostatyczny, najlepszy z nich zaś był blisko 100-krotnie słabszy. Drugim obiecującym kandydatem z grupy naturalnych jonoforów o szerokiej aktywności przeciwnowotworowej jest monenzyna, która w przeprowadzonych przez nas testach skuteczniej niszczyła komórki nowotworowe w porównaniu do salinomycyny oraz powszechnie stosowanych leków onkologicznych.

W ramach niniejszego interdyscyplinarnego projektu zaplanowano stworzenie – jak to określono w tytule – „przeciwnowotworowych koni trojańskich”, czyli oryginalnych oraz innowacyjnych biokoniugatów salinomycyny i monenzyny, które powinny być w zasadzie nietoksyczne, ale po selektywnym przedostaniu się do wnętrza komórek nowotworowych powodowałyby uwolnienie wysoce bioaktywnych komponentów, unicestwiając w ten sposób komórki nowotworowe. Szczególnie interesujące w tym kontekście są racjonalnie zaprojektowane proleki, będące hybrydami (chimerami) naturalnych jonoforów z innymi wysoce aktywnymi przeciwnowotworowo związkami z grupy analogów nukleozydów oraz iperytów azotowych, które będą rozpoznawać i wykorzystywać morfologiczne oraz fizjologiczne różnice pomiędzy komórkami prawidłowymi a nowotworowymi. W ramach projektu zaplanowano również otrzymanie szeregu innowacyjnych hybryd wykorzystujących charakterystyczne cechy komórek nowotworowych przeciwko nim samym, między innymi nadekspresję receptorów witaminowych.

Nowo zsyntetyzowane hybrydy poddane zostaną testom *in vitro* w ramach interdyscyplinarnej współpracy ze specjalistami w dziedzinie onkologii i biologii z wiodącego krajowego ośrodka badawczego. W pierwszej kolejności otrzymane biokoniugaty zostaną sprawdzone w badaniach pod kątem ich aktywności przeciwo proliferacyjnej wobec ludzkich komórek nowotworowych o zróżnicowanym stopniu złośliwości i lekooporności, a także wobec komórek prawidłowych celem znalezienia pochodnych o wysokim indeksie terapeutycznym. Następnie wybrane hybrydy będą poddane poszerzonym testom w kierunku określenia ich szczegółowego przeciwnowotworowego mechanizmu działania. Przeprowadzenie wszystkich zaplanowanych w ramach projektu badań doprowadzi ostatecznie do wyznaczenia korelacji pomiędzy strukturą pochodnych a ich aktywnością biologiczną (ang. *structure-activity relationship*, *SAR*).

Dynamicznie rosnące zainteresowanie poszukiwaniem wysoce aktywnych przeciwnowotworowo związków, które obserwuje się obecnie w wielu grupach badawczych na całym świecie, sprawia, że projekt ten jest niezwykle aktualny, a ponadto, ze względu na kierunek i zakres badań, bardzo oryginalny. Wyniki uzyskane w ramach niniejszego projektu mogą znaleźć praktyczne zastosowanie w walce z nowotworami (wygenerowanie nowego typu środków przeciwnowotworowych), jak również mogą stać się w niedalekiej przyszłości przyczynkiem, a nawet punktem zwrotnym w racjonalnym projektowaniu nowych i skutecznych „przeciwnowotworowych koni trojańskich”.