

Pomimo dynamicznego rozwoju, jaki możemy zaobserwować w dziedzinie opracowywania nowych leków na choroby wiodące pod względem śmiertelności i częstotliwości, terapia farmakologiczna niektórych schorzeń w dalszym ciągu stanowi nie lada wyzwanie. Są to między innymi nowotwory piersi, stanowiące główną przyczynę zgonów wywołanych chorobami wśród kobiet. Do takich schorzeń zaliczają się także choroba Alzheimera i demencje innego typu, należące do chorób neurodegeneracyjnych, które Światowa Organizacja Zdrowia uznała za jedną z 10 najczęstszych przyczyn śmierci na świecie. Wysoka śmiertelność jest efektem końcowym, jednak nie należy zapominać, że już sam przebieg przytoczonych chorób wiąże się ze znacznym pogorszeniem jakości i komfortu życia chorych. Jednymi z wiodących ograniczeń i wyzwań do sprostania są negatywne skutki uboczne zażywanych leków, problem z dostarczeniem leku w organizmie do narządu docelowego wynikający z niewystarczającej przepuszczalności przez błony biologiczne, a także ekonomiczny wymiar terapii.

Trwają więc intensywne poszukiwania alternatywnych celów molekularnych dla nowych leków, tworzonych z myślą o zahamowaniu progresji choroby lub nawet jej zwalczeniu. Mają za zadanie uczynić to poprzez wywołanie zmiany w szlakach metabolicznych uczestniczących w rozwijaniu się chorób. Jednym z takich celów jest bez wątpienia enzym – białkowa fosfataza tyrozynowa 1B (PTP1B). Najnowsze badania udowadniają, że jej nadmierna aktywność jest zaangażowana w wiele procesów chorobotwórczych, takich jak nasilenie progresji nowotworów piersi o zróżnicowanych podtypach i zwiększenie ryzyka wystąpienia przerzutów. Ponadto, enzym ten zaangażowany jest również w procesy nasilające proces odkładania się blaszek amyloidu  $\beta$  w mózgu, obserwowanych u osób ze zdiagnozowaną chorobą Alzheimera. Jednocześnie zahamowanie PTP1B zapewnia efekt protekcyjny wywierany na neurony wraz z zauważalną poprawą funkcji kognitywnych. Dlatego właśnie inhibicja tego enzymu wydaje się być obiecującą strategią terapeutyczną w leczeniu nowotworów piersi oraz różnorodnych chorób neurodegeneracyjnych.

Głównym celem projektu jest więc zaprojektowanie biblioteki selektywnych inhibitorów PTP1B, będących koniugatami kwasu arylofluorometylenofosfonowego i tiazolu, a następnie synteza i eksperymentalne określenie właściwości tych cząsteczek. W ramach projektu zostaną one przetestowane w aspekcie aktywności biologicznej wywieranej na PTP1B. Ich skuteczność zostanie zweryfikowana również na liniach komórkowych różnych podtypów nowotworu piersi oraz na modelowej linii komórkowej dla chorób neurodegeneracyjnych, w tym choroby Alzheimera. Przetestowany będzie także ich wpływ na zdrowe linie komórkowe w celu oceny toksyczności. Przeprowadzone zostaną także badania teoretyczne pozwalające na ocenę wiązania leków z enzymem, a także charakterystyka relacji, jaka wiąże strukturę cząsteczki z jego aktywnością.

Struktura tiazolu została wybrana jako wspólny element, na którym opierać się będzie budowa wszystkich zsyntezowanych substancji drobnocząsteczkowych. Wybór ten determinuje kilka czynników. Przede wszystkim leki drobnocząsteczkowe z uwagi na swoją niewielką masę są preferowane, gdy chodzi o przepuszczalność przez błony biologiczne, co istotnie zwiększa ich biodostępność. Ponadto, pochodne tiazolu znane są z niskiej toksyczności względem komórek nienowotworowych, a struktura tiazolu znalazła swoje zastosowanie jako komponenta kilku leków stosowanych już w standardach farmakoterapeutycznych. Nie bez znaczenia jest także wysoka polarność miejsca aktywnego PTP1B, która często stanowi przeszkodę dla projektowanych leków, bowiem aby dopasować się do enzymu obdarzone są zazwyczaj stałym ładunkiem, co jednocześnie ogranicza ich przepuszczalność przez błony biologiczne. Umieszczenie tiazolu w strukturze leku pozwala zminimalizować i tę niedogodność z uwagi na posiadany przez ten polarny układ heterocykliczny zdelokalizowany ładunek elektryczny.

Wyniki uzyskane dzięki przedstawionemu projektowi pozwolą na istotne zwiększenie stanu wiedzy dotyczącego projektowania inhibitorów dla atrakcyjnego celu molekularnego, jakim jest PTP1B. Ponadto, z uwagi na wzrastającą zapadalność na nowotwory piersi oraz choroby neurodegeneracyjne, priorytetem jest prowadzenie badań podstawowych nad rozwojem leków innowacyjnych skutecznych w terapii wymienionych schorzeń. Upatrujemy w tych badaniach czynnika, który pośrednio może przyczynić się w przyszłości do poprawy jakości życia i komfortu pacjentów, wiążącego się z wdrożoną terapią.