

Celem naukowym projektu jest synteza nowych związków metaloorganicznych oraz ich biokoniugatów z wybranymi niskocząsteczkowymi inhibitorami HsEg5, wykazujących potencjalnie silne właściwości przeciwnowotworowe, oraz zbadanie zależności struktura – aktywność przeciwnowotworowa zsyntezowanych związków.

Kinezy (zależnie od ATPazami) są białkami motorycznymi, wykazującymi powinowactwo do mikrotubul (tworzących m.in. szkielet komórki oraz biorących udział w transporcie wewnątrzkomórkowym), mającymi zdolność do poruszania się w kierunku ich dodatniego końca. Ze względu na fakt, iż kinezy są niezbędne dla rozwoju oraz funkcjonowania komórki, a ponadto biorące czynny udział we wstępnym etapie mitozy (podziału) komórki, możliwość hamowania ich aktywności niskocząsteczkowymi inhibitorami stała się w ostatnim czasie przedmiotem coraz większego zainteresowania, jako docelowego miejsca działania dla związków przeciwnowotworowych. Inhibitory Eg5 działają jedynie na komórki aktywnie mitotycznie (dzielące się, np. komórki nowotworowe) i nie wykazują działania na komórki niedzielące się (np. komórki prawidłowe). Z tego powodu stosowanie inhibitorów Eg5 może nie towarzyszyć różnego rodzaju efektom ubocznym, jakie wykazują powszechnie stosowane chemoterapeutyki. Należy podkreślić, iż kinezy (ludzka kinezy HsEg5) często ulega nadekspresji w komórkach wielu typów nowotworów takich jak białaczki, nowotwory piersi, płuc, jajnika, pancerza czy trzustki, podczas gdy w komórkach nienowotworowych (niedzielących się) HsEg5 praktycznie jest niewykrywana. Dlatego HsEg5 jest rozważana jako obiecujący cel w terapii przeciwnowotworowej.

W ramach projektu zamierzamy zsyntezować związki zawierające dwa różne fragmenty: fragment metaloorganiczny – wykazujący właściwości cytotoksyczne, oraz fragment inhibitora ludzkiej kinezy 5, który będzie odpowiedzialny za wiązanie do tego białka. Obydwa fragmenty wzbudzają duże zainteresowanie: obecność fragmentu metaloorganicznego często prowadzi do zwiększenia aktywności przeciwnowotworowej modyfikowanej substancji (oraz często umożliwia przełamanie bariery oporności), obecność zaś fragmentu wiążącego do HsEg5 umożliwia opracowanie skutecznych i pozbawionych (lub znacznie osłabionych) efektów ubocznych substancji przeciwnowotworowych umożliwiając ich selektywne zabijanie komórek nowotworowych poprzez zablokowanie aktywności HsEg5, która jak już wspomniano jest niezbędna w mitozie komórki. Spodziewamy się, że obecność cytotoksycznej grupy metalocenowej skoniugowanej z inhibitorem kinezy-5 zwiększy, a w pewnych przypadkach doprowadzi do przełamania bariery oporności wielolekowej na powszechnie stosowane leki przeciwnowotworowe.