

Zgodnie z danymi GUS w 2009 roku choroby nowotworowe były drugą, po chorobach układu krążenia, przyczyną zgonów w Polsce. Spowodowały 24% przypadków śmierci, co oznacza, że średnio każdego dnia ok. 250 osób w Polsce umiera z powodu jakiegoś rodzaju nowotworu złośliwego. Co gorsze, w ciągu ostatnich lat – mimo rozwoju profilaktyki i wzrostu świadomości społeczeństwa – ilość zachorowań utrzymuje się na stałym poziomie. Oczywiście, śmiertelność zależy od rodzaju choroby nowotworowej, a nowe leki powodują, że powoli ale systematycznie wzrasta przeżywalność (przeżyycia 5-letnie w ciągu pierwszej dekady XXI wzrosły u mężczyzn z 32,9% do 37,3%, natomiast u kobiet z 51,2% do 53,5%).

Oznacza to, że konieczne jest poszukiwanie nowych leków, nowych terapii, które mogłyby pomóc rozwiązać ten jeden z najpoważniejszych problemów społecznych. W tym celu niezbędne jest lepsze zrozumienie przyczyn powstawania nowotworów złośliwych i wskazanie etapów kancerogenezy, w które mogą ingerować specjalnie zaprojektowane leki.

Jednym z takich wrażliwych etapów jest proces tworzenia wrzecionowa podziałowego (kariokinetycznego), dzięki któremu chromosomy rozdzielają się do przeciwległych biegunów komórki. Ta wrzecionowata struktura zbudowana jest z mikrotubul, włókien białka powstających w wyniku procesu polimeryzacji specyficznego globularnego białka – tubuliny.

Leczenia używane w chemioterapii zazwyczaj działają poprzez ograniczenie niepożądanego podziału komórek nowotworowych (przy okazji niestety także zdrowych). Możliwe są rozmaite mechanizmy takiego działania, jednym ze stosunkowo niedawno wykorzystywanych jest właśnie utrudnianie czy zapobieganie tworzeniu mikrotubul, co powoduje zaburzenia przebiegu mitozy, a więc hamuje rozwój nowotworu.

Związki chemiczne, oddziałujące z mikrotubulami, dzieli się na trzy klasy, w zależności od tego w jakim miejscu wiążą się one z tubuliną: Winca alkaloidowe, paklitakselowe i kolchicynowe. Nasz projekt ma na celu wyselekcjonowanie związków chemicznych z ostatniej z tych klas – wiążących się w miejscu przyłączenia kolchicyny.

Doniesienia literaturowe oraz nasze wcześniejsze doświadczenia spowodowały, że zwróciliśmy uwagę na pochodne chalkonu, stosunkowo prostego związku chemicznego o systematycznej nazwie 1,3-difenyl-2-propen-1-on.

Ponieważ naszym zdaniem sukces w takim projekcie wymaga zbudowania multidyscyplinarnego zespołu, łączącego wysiłki kilku specjalistów, począwszy od chemika-syntetyka, poprzez specjalistów od obliczeń kwantowomechanicznych (w szczególności od komputerowego przybliżenia badanego związku do znanego modelu białka – receptora), specjalistów od badań biologicznych, potrafiących w laboratorium określić działanie związku chemicznego na linii komórkowej wywodzącej się z różnego rodzaju nowotworów, a także porównywać to działanie z odpowiedzią komórek zdrowych (bo lekarstwo nie może im bardziej szkodzić), a także po krystalografa, potrafiącego określić struktury związków chemicznych w kryształach na poziomie atomowym (to znaczy, oglądając stezki), lub nawet subatomowym, kiedy badając drobne szczegóły rozkładu gęstości elektronowej można wskazać, jak elektrony tworzą wiązanie chemiczne, albo obliczyć precyzyjnie rozkład potencjału elektrostatycznego wokół stezki. Ta ostatnia wielkość jest szczególnie interesująca, bo ona z kolei decyduje o oddziaływaniach stezki z innymi obiektami, a więc na przykład z receptorem.

Nasz plan badań zakłada iteracyjne zastosowanie określonej procedury, ulepszanej w miarę trwania projektu. Pierwszym etapem będzie wybranie grupy kilkunastu stezek o możliwie różnorodnym chemicznie zestawie podstawników w szkieletie chalkonu. Skorzystamy z baz danych dostępnych związków chemicznych, a grup uzupełnimy związkami dającymi się stosunkowo łatwo zsyntetyzować. Związki te następnie scharakteryzujemy za pomocą metod spektroskopowych (UV-VIS, IR, NMR itd.), a ich struktury określimy za pomocą rentgenowskiej analizy strukturalnej. Dla tych związków, dla których uda się uzyskać kryształy o odpowiednio dobrej jakości, przeprowadzimy wysokorozdzielcze badania dyfrakcji promieni rentgenowskich, aby określić szczegóły rozkładu gęstości elektronowej. Następnie wszystkie związki zostaną poddane komputerowemu przybliżeniu do receptora i na tej podstawie – za pomocą określonej wcześniej procedury – zostanie oszacowana ich aktywność biologiczna. Jednocześnie dla tych samych związków zostanie określona do wiązania aktywność przeciwnowotworowa dla szeregu ludzkich linii komórek rakowych. Porównanie tych dwóch badań pozwoli nam na stwierdzenie, jak dobrze, czy jak źle nasze procedury obliczeniowe potrafią przewidzieć, jak będzie działał określony związek z tej grupy. Dzięki temu z kolei będziemy mogli modyfikować te procedury pomagając sobie porównaniem aktywności biologicznej z różnymi cechami strukturalnymi związków – z geometrią stezek, co jest dość standardowe, ale także z danymi uzyskanymi za pomocą wysokorozdzielczych badań rentgenowskich, np. ze szczegółami rozkładu potencjału elektrostatycznego, z momentami dipolowymi itd.

Tak udoskonalona procedura obliczeniowa posłuży do wytypowania kolejnej grupy związków, dla których cała procedura – synteza, charakterystyka, badania strukturalne, biologiczne – zostanie powtórzona. Ponieważ można się spodziewać coraz bardziej skomplikowanych związków, coraz trudniej będzie o kryształy pozwalające na uzyskanie danych dyfrakcyjnych wysokiej jakości. Aby temu zaradzić utworzona zostanie baza danych, która pozwoli przynosić wyniki uzyskane dla związków prostszych na związki bardziej skomplikowane i w ten sposób również dla tych ostatnich określić szczegóły rozkładu gęstości elektronowej.

Efektami końcowymi naszego projektu powinny być po pierwsze – grupa związków o dużej aktywności przeciwnowotworowej, być może te także, które będą mogły być skierowane do dalszych badań, po drugie – zrozumienie mechanizmu działania związków z grupy chalkonów, a zatem i lepszy model farmakofora. Na dodatek badania nasze wpłyną na rozwój zaawansowanych technik obliczeniowych i do wiadczalnych.