

PROJEKTOWANIE, SYNTEZA ORAZ BADANIE AKTYWNOŚCI BIOLOGICZNEJ NOWYCH INHIBITORÓW SULFATAZY STEROIDOWEJ (STS) NA BAZIE AMIDOSIARCZANOWYCH POCHODNYCH ZAWIERAJĄCYCH WIĄZANIA C-F

Choroby nowotworowe są jednym z najpoważniejszych problemów z jakimi zmagają się współczesne społeczeństwo. Styl życia, środowisko, uwarunkowania genetyczne oraz dieta, to tylko nieliczne z wieloczynnikowych przyczyn tego problemu. Czy możliwe jest zatem jego całkowite wyeliminowanie? Niestety, walka z rakiem jest wyjątkowo skomplikowana. Biorąc pod uwagę całą złożoność procesów biologicznych odpowiedzialnych za powstawanie guzów rozmaitych tkanek, niemożliwe jest opracowanie jednej, uniwersalnej terapii leczenia. Sprecyzujmy zatem powyższe pytanie ograniczając je do jednego, konkretnego typu nowotworu – czy możliwe jest całkowite wyeliminowanie problemu nowotworów piersi oraz czy obecny stan wiedzy jest na tyle wystarczający, żeby skutecznie walczyć z tą chorobą?

Rak piersi jest jedną z głównych przyczyn zgonów wśród kobiet w krajach rozwiniętych, dlatego też niezbędne jest szybkie opracowanie nowych, skutecznych metod leczenia. Wyniki badań ostatnich dekad wskazują na kluczowy wpływ hormonalnych prekursorów na stymulację wzrostu komórek nowotworowych. Jedną z najnowszych strategii leczenia zakłada chemiczną syntezę biologicznie czynnych związków hamujących pracę enzymów odpowiedzialnych za biosyntezę estrogenów. Naukowcy zidentyfikowali trzy szlaki enzymatyczne: aromatazy, dehydrogenazy 17β -hydroksysteroidowej oraz sulfatazy steroidowej (STS), będące źródłem aktywnych form estrogenów. Biorąc pod uwagę mechanizm działania STS, polegający na hydrolizie siarczanowych pochodnych estrogenów do ich czynnych form, wydaje się, że STS odgrywa kluczową rolę w estrogenowej stymulacji wzrostu nowotworowych komórek piersi¹. W ostatnich latach rozpoczęto intensywne badania nad substancjami skutecznie hamującymi aktywność STS. Obecnie, najskuteczniejszymi inhibitorami STS są związki, których ugrupowanie siarczanowe, charakterystyczne dla naturalnych substratów STS zostało zastąpione przez podstawnik amidosiarczanowy. Niestety, duża grupa potencjalnych leków oprócz hamowania aktywności STS, stymulowała jednocześnie proliferację komórek nowotworowych, wykazując właściwości estrogenowe. Próbując wyeliminować niepożądane skutki uboczne, rozpoczęto pracę nad pochodnymi, w których steroidowy rdzeń zostałby zastąpiony. Intensywne badania doprowadziły do otrzymania serii amidosiarczanowych, tricyklicznych pochodnych kumaryny. Obecnie, jeden z inhibitorów STS o budowie kumarynowej jest testowany na etapie badań klinicznych².

Wydaje się zatem, że projektowanie amidosiarczanowych inhibitorów STS, których steroidowy rdzeń jest zastąpiony przez inne, podobne do steroidów ugrupowanie jest właściwym kierunkiem. Mając na względzie wymienione wyżej dowody oraz nasze doświadczenie w tematyce inhibitorów STS, postanowiliśmy podjąć się badań, których celem będzie projektowanie, synteza oraz oznaczanie aktywności biologicznej nowych inhibitorów STS opartych na amidosiarczanowych pochodnych zawierających wiązania C-F. Jak powszechnie wiadomo, wprowadzenie atomów fluoru do struktur chemicznych związków znacznie wpływa na ich właściwości fizykochemiczne. Atom fluoru może również uczestniczyć w tworzeniu oddziaływań elektrostatycznych, w tym wiązań wodorowych³. Zdolność do tworzenia wiązań wodorowych może mieć kluczowe znaczenie dla stabilizacji kompleksu enzym-inhibitor, poprawiając aktywność biologiczną fluorowanych inhibitorów. Ponadto, biorąc pod uwagę wpływ atomów fluoru na lipofilowość, liczymy, że związki zawierające wiązania C-F będą charakteryzować się znacznie lepszą dystrybucją w tkankach, co jest związane z przenikaniem przez lipofilowe środowisko błon biologicznych.

W dzisiejszych czasach racjonalne projektowanie nowych środków terapeutycznych wymaga zastosowania nowoczesnych metod obliczeniowych, które pozwalają na identyfikację związków wiodących oraz optymalizację struktur przed ich syntezą. Takie podejście znacząco wpływa na skrócenie czasu badań oraz obniżenie ich kosztów⁴. Nasz projekt zakłada wykorzystanie komputerowych technik dokowania molekularnego umożliwiających określenie zdolności do wiązania się „wirtualnych inhibitorów” do miejsca aktywnego badanego enzymu. Wyniki badań obliczeniowych pozwolą nam skierować do etapu syntezy tylko te związki, które charakteryzować się będą najlepszym dopasowaniem do miejsca aktywnego STS.

Podsumowując, opracowanie skutecznych terapii leczenia nowotworów piersi wymaga prowadzenia intensywnych badań nad lekami, które będą zdolne hamować proces kancerogenezy. Dowody naukowe wskazują, że STS może odgrywać kluczową rolę w stymulacji wzrostu nowotworów przez co wydaje się być interesującym celem molekularnym dla nowych leków. Niezbędne jest jednak zwiększenie nakładów finansowych na badania, których finalnym skutkiem będzie opracowanie innowacyjnych metod leczenia, począwszy od badań podstawowych obejmujących racjonalne projektowanie, syntezę oraz ocenę aktywności biologicznej potencjalnych leków, aż po badania kliniczne.

Literatura

1. Labrie, F.; *Mol. J. Endocrinol.*, **1991**, 78: 113-118.
2. Reed, M.J.; Purohit, A.; Woo, L.W.L.; Newman, S.P.; Potter, B.V.L. *Endocr. Rev.*, **2005**, 26: 171-202.
3. Smart, B.E. *J. Fluorine Chem.*, **2001**, 109: 3-11.
4. Kitchen, D.B.; Decornez, H.; Furr, J.R.; Bajorath, J.; *Nat. Rev. Drug Discov.*, **2004**, 3: 935-949.