

Aktywność przeciwnowotworowa nowych inhibitorów polimeryzacji tubuliny otrzymanych poprzez chemiczną modyfikację kolchicyny

Jednym z najważniejszych oraz najtrudniejszych wyzwań, któremu powinna sprostać współczesna nauka jest skuteczna walka z chorobami nowotworowymi. Według danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) nowotwory są główną przyczyną zgonów na świecie (około 13% ogólnej liczby wszystkich zgonów).

W ciągu ostatnich dziesięcioleci jako środki wykorzystywane w chemioterapii nowotworów bardzo ważną rolę spełniały związki pochodzenia naturalnego zarówno w swojej pierwotnej, niezmodyfikowanej chemicznie formie, jak również jako produkty ich modyfikacji chemicznej (około 40% dostępnych chemioterapeutyków).

Jak dotąd jednym z najskuteczniejszych sposobów poszukiwania nowych leków przeciwnowotworowych jest chemiczna modyfikacja naturalnie występujących w przyrodzie substancji o udowodnionej, wysokiej aktywności biologicznej, a do takich związków zaliczyć kolchicynę - związek izolowany z *Ziemia jesiennego*.

Kolchicyna jest lekiem stosowanym w ostrych napadach dny moczanowej, a jako lek przeciwzapalny znana jest od stuleci i stosowana w leczeniu zapalenia stawów. Ostatnio z powodzeniem stosuje się ją w leczeniu nawracającego zapalenia osierdzia.

Najważniejszą i niezwykle inspirującą tak biologów jak i chemików właściwością kolchicyny jest jej niezwykle wysoka aktywność przeciwnowotworowa. Mechanizm działania przeciwnowotworowego kolchicyny został wyjaśniony. Kolchicyna wiąże się z mikrotubulami w metafazie podziału komórki hamując ich polimeryzację, przez co zablokowane zostaje tworzenie wrzeciona kariokinetycznego i zahamowana mitoz (podziały) komórek nowotworowych..

W literaturze chemicznej istnieje niewielka liczba prac poświęconych modyfikacjom chemicznym kolchicyny.

Celem tego interdyscyplinarnego projektu jest synteza nowych pochodnych kolchicyny oraz badanie *in vitro* ich właściwości przeciwnowotworowych. Badaniom syntetycznym i biologicznym towarzyszyć będą badania struktury molekularnej otrzymanych związków oraz ich zdolności do oddziaływania *in vitro* z tubuliną oraz właściwości hamujących polimeryzację mikrotubuli.

W badaniach właściwości przeciwnowotworowych sprawdzona zostanie aktywność cytostatyczna wobec ludzkich komórek nowotworowych, w tym również komórek wykazujących wielolekową odporność na leki. Badane również będzie działanie otrzymanych związków na normalne komórki organizmu, w celu wyznaczenia toksyczności i selektywności ich działania. Przeprowadzone zostaną również badania modelowania oddziaływania pochodnych kolchicyny z tubuliną z wykorzystaniem obliczeniowych metod dokowania molekularnego. Badania te pozwolą nam zrozumieć molekularny mechanizm oddziaływania tych związków z tubuliną, który przekłada się na ich aktywność przeciwnowotworową.

Niniejszy projekt pomoże opracować nowe, skuteczne i wydajne metody chemicznej modyfikacji kolchicyny - produktu naturalnego o niezwykłych właściwościach biologicznych. Ponadto, przeprowadzone badania mają umożliwić znalezienie korelacji pomiędzy strukturą pochodnych kolchicyny a ich aktywnością przeciwnowotworową.

Rosnące naukowe zainteresowanie inhibitorami polimeryzacji mikrotubuli, a zwłaszcza ich niezwykłymi właściwościami przeciwnowotworowymi sprawia, że projekt ten jest nowatorski, a jego wyniki mogą pomóc w przyszłości racjonalnie projektować nowe leki.