

Diagnoza „nowotwór” zwykle brzmi dla pacjenta jak wyrok. Pomimo licznych głosów płynących z mediów o „przełomie w leczeniu raka” oraz obiecujących nagłówkach gazet dotyczących „wynalezienia nowego, skutecznego leku na nowotwór” rzeczywistość pozostaje wciąż mało optymistyczna. Choroby nowotworowe stanowią główną przyczynę zgonów na świecie, a zarazem jeden z najpoważniejszych problemów współczesnej cywilizacji. Z powodu nowotworów co minutę umiera jedna osoba na świecie.

Pomimo wprowadzenia do terapii szeregu nowych leków, jednymi z najczęściej stosowanych chemioterapeutyków pozostają antybiotyki antracyklinowe (doksorubicyna), które wynaleziono w latach 60' ubiegłego wieku. Leki te pomimo dużej skuteczności, powodują szereg działań niepożądanych, a ich stosowanie często ma destrukcyjny wpływ na zdrowe tkanki. Przykładem jest wysoka kardiotoxycywność doksorubicyny doprowadzająca często do wyniszczenia mięśnia sercowego i zaburzeń jego funkcji. Dodatkowo, komórki nowotworowe po ekspozycji na lek, wytwarzają specyficzne mechanizmy obrony przed nim – rozwijają tak zwaną oporność, co jest główną przyczyną niepowodzeń dalszej terapii.

Zarówno kardiotoxycywność jak i oporność, w przypadku antybiotyków antracyklinowych wynikają z ich przekształcania, do wtórnych metabolitów w organizmie pacjenta. Metabolity te, pojawiają się naturalnie w trakcie przyjmowania leku, a co najgorsze - nie wykazują one działania toksycznego w stosunku do komórek nowotworowych, a oddziałują toksycznie na komórki mięśnia sercowego, dlatego też ich powstawanie jest bardzo niepożądane.

*Celem projektu jest synteza nowych związków – pochodnych kwasu cynamonowego, których zadaniem będzie zablokowanie enzymu, który przekształca doksorubicynę do wspomnianych szkodliwych metabolitów.*

Nowo zsyntetyzowane cząsteczki zostaną zaprojektowane w oparciu o badania *in silico*. Badania takie prowadzone są z wykorzystaniem programów komputerowych i umożliwiają przewidzenie jak dana struktura chemiczna będzie oddziaływała z inną. Dzięki wskazówkom z badań modelowania molekularnego możemy przewidzieć jakie modyfikacje struktury wyjściowej będą korzystne dla działania cząsteczki i zapewnią blokowanie enzymu odpowiedzialnego za tworzenie toksycznych metabolitów.

Zsyntetyzowane związki zostaną przebadane na liniach komórek nowotworowych, w celu określenia ich zdolności do przełamania oporności komórek nowotworowych na antracykliny. Efekt kardioprotekcyjny będzie analizowany przy użyciu linii kardiomiocytów szczurzych. Ponadto zostaną przeprowadzone badania mające na celu określenie zdolności związków do hamowania przekształcania antracyklin do metabolitów, przy użyciu białek – enzymów, odpowiedzialnych za ten proces. Całość badań dopełni określenie parametrów mających kluczowy wpływ na to, czy dany związek może zostać lekiem – m.in. zostanie czy związki są zdolne do przenikania przez bariery biologiczne, czy mają szanse osiągać odpowiednie stężenie w miejscu działania, oraz czy nie wykazują działania toksycznego.

Przeprowadzone badania pozwolą określić który związek z grupy nowo zsyntetyzowanych, będzie zarówno aktywny, efektywny, a co najważniejsze - bezpieczny dla pacjentów.