

Drugie życie salinomycyny: Chemo- oraz regioselektywne modyfikacje salinomycyny oraz ich wpływ na aktywność przeciwnowotworową i przeciwdrobnoustrojową

Choroby nowotworowe charakteryzują się niekontrolowanym oraz niepohamowanym wzrostem i dzieleniem się komórek, które dodatkowo mają zdolność rozprzestrzeniania się po innych tkankach oraz narządach. Według danych Światowej Organizacji Zdrowia każdego roku z powodu tych chorób umiera ponad osiem milionów ludzi i szacuje się, że w ciągu kolejnych dekad liczba osób ze zdiagnozowaną chorobą nowotworową będzie systematycznie wzrastać. Onkologia ma za sobą już kilka przełomowych momentów w walce z nowotworami, lecz mimo znacznego postępu w dalszym ciągu czekamy na znalezienie skutecznego sposobu ich zwalczania. Chemioterapia, której działanie polega na hamowaniu podziałów komórkowych, bywa skuteczna w przypadku wielu nowotworów, jednak w wielu innych okazuje się zupełnie nieskuteczna. Z drugiej strony, chorzy na nowotwory posiadają obniżoną odporność, wskutek czego są szczególnie narażeni na wszelkiego rodzaju infekcje, w tym głównie na infekcje bakteryjne. Udowodniono, że połowa bakterii odpowiedzialnych za zakażenia pooperacyjne jest oporna na antybiotyki. Dlatego niezwykle aktualnym oraz ważnym zadaniem jest poszukiwanie nowych, aktywnych biologicznie substancji.

Dotychczas jako leki przeciwnowotworowe i środki przeciwdrobnoustrojowe były wykorzystywane różnego rodzaju związki naturalne zarówno w swojej niezmodyfikowanej chemicznie formie, jak również otrzymane w wyniku modyfikacji chemicznej różnego rodzaju ich pochodne. Jednocześnie historia odkryć nowych chemoterapeutyków pokazuje, iż jednym z najbardziej racjonalnych sposobów na wynalezienie skutecznych leków przeciwnowotworowych jest chemiczna modyfikacja związków naturalnych o udowodnionej wysokiej aktywności biologicznej, a do takich zaliczyć należy antybiotyki jonoforowe (jonofory), wśród których najciekawsza jest niewątpliwie salinomycyna.

Salinomycyna stosowana jest obecnie w weterynarii ze względu na jej aktywność wobec bakterii Gram-dodatnich. W 2009 roku nastąpił przełom w postrzeganiu tego jonoforu jako nowego kandydata na lek chemoterapeutyczny. Przeprowadzone na ponad 16 tys. związków chemicznych testy udowodniły, że salinomycyna wykazuje ogromną zdolność do uśmiercania macierzystych komórek nowotworu piersi stanowiących, co należy podkreślić, subpopulację niezwykle trudnych do zwalczania samoodnawiających się komórek odpowiedzialnych za nawroty choroby oraz przerzutowanie. Aktywności salinomycyny nie dorównywał żaden przebadany lek cytostatyczny, a najlepszy z nich był blisko 100-krotnie słabszy. Zaledwie po trzech latach od tego odkrycia salinomycyna została dopuszczona do stosowania u ludzi, a w ostatnich latach opublikowano ponad 100 prac naukowych opisujących niezwykle właściwości przeciwnowotworowe tego związku, w których udowodniono wysoką aktywność salinomycyny nie tylko wobec macierzystych oraz lekoopornych komórek nowotworowych, ale także uwrażliwiające efekty jej stosowania w połączeniu z wieloma lekami przeciwnowotworowymi i radioterapią w walce z najróżniejszymi rodzajami nowotworów.

W świetle tych doniesień niezwykle interesującym kierunkiem badań jest chemiczna modyfikacja szkieletu cząsteczki salinomycyny, co powinno znacząco wpłynąć między innymi na właściwości kompleksotwórcze otrzymanych pochodnych, a tym samym na poprawę ich aktywności biologicznej w porównaniu ze związkiem wyjściowym. Dlatego też zasadniczym celem tego międzydiscyplinarnego projektu badawczego jest przeprowadzenie kompleksowych chemo- oraz regioselektywnych chemicznych modyfikacji salinomycyny oraz określenie wpływu tych modyfikacji na strukturę, właściwości, a także aktywność biologiczną otrzymanych po raz pierwszy związków.

Nowe pochodne salinomycyny poddane zostaną testom *in vitro* w ramach interdyscyplinarnej współpracy ze specjalistami w dziedzinie onkologii oraz biologii zarówno z krajowych, jak i zagranicznych ośrodków badawczych. W pierwszej kolejności otrzymane związki zostaną sprawdzone w badaniach pod kątem ich aktywności cytostatycznej wobec ludzkich komórek nowotworowych o zróżnicowanym stopniu złośliwości i lekooporności, a także wobec komórek prawidłowych celem znalezienia pochodnych o wysokim indeksie terapeutycznym. Następnie wybrane związki będą poddane poszerzonym testom na ich aktywność przeciwbakteryjną oraz przeciw Pasożytniczą, w tym wobec antybiotykoopornych szpitalnych szczepów gronkowca złocistego, którego obecność stanowi bardzo poważny problem w szpitalach na całym świecie.

Przeprowadzenie wszystkich zaplanowanych badań ma doprowadzić do ustalenia korelacji pomiędzy strukturą otrzymanych związków a ich aktywnością biologiczną. Dynamicznie rosnące zainteresowanie poszukiwaniem wysoce aktywnych pochodnych salinomycyny, które obserwuje się obecnie w wielu grupach badawczych na całym świecie, sprawia, że projekt ten jest niezwykle aktualny, a przy tym oryginalny, zaś jego wyniki mogą pomóc w niedalekiej przyszłości racjonalnie projektować nowe skuteczne przeciwnowotworowo oraz przeciwdrobnoustrojowo związki.