

Ograniczenia współczesnej chemioterapii warunkują poszukiwanie nowych aktywnych związków, których zastosowanie zwiększyłoby skuteczność i selektywność leczenia. Jednym z głównych celów terapii jest zahamowanie niekontrolowanych podziałów komórek nowotworowych. Kluczową rolę w podziałach komórkowych odgrywa struktura zwana wrzecionem podziałowym. Dlatego też celem wielu stosowanych obecnie chemioterapeutyków są białkowe włókienka zwane mikrotubulami, które tworzą wrzeciono, wyznaczają dwa bieguny w dzielącej się komórce i warunkują prawidłowe rozchodzenie się chromosomów do komórek potomnych. Natomiast udział mikrotubul w szeregu innych podstawowych procesach życiowych (poza podziałami komórkowymi), jak: ruch komórek, utrzymanie struktury przestrzennej, transport wewnątrzkomórkowy, procesy wydzielnicze, skutkuje licznymi działaniami niepożądanymi terapii. Pierwszym małowcząsteczkowym związkiem hamującym podziały komórkowe w sposób odmienny od dotychczas znanych inhibitorów był opisany w 1999 roku przez Mayer i wsp. monastrol, zawdzięczający swoją nazwę tworzeniu jednobiegunowych (monoastralnych), niefunkcyjnych wrzecion podziałowych w komórkach poddanych jego działaniu (Fig.). Odkrycie monastrolu, który okazał się być specyficznym inhibitorem jednej z kinezyn (Eg5), odpowiedzialnej za formowanie wrzecion podziałowych, zwróciło uwagę na kluczową rolę tych białek w podziałach komórkowych i zapoczątkowało badania nad selektywnie blokującymi je związkami. Dodatkowym atutem proponowanego kierunku terapii, umożliwiającym zwiększenie jej selektywności, jest fakt, że intensywnie dzielące się komórki nowotworowe cechuje zwiększona zawartość kinezyn. Wpisując się w ten nurt i wychodząc na przeciw problemom współczesnej chemioterapii, celem niniejszego projektu jest zsyntetyzowanie najbardziej specyficznego i aktywnego inhibitora kinezyn, powodującego zatrzymanie podziałów i śmierć komórek nowotworowych.

Koncepcja niniejszego projektu opiera się na obserwacjach dotyczących związku o dowiedzionych przez nasz zespół właściwościach hamujących cykl komórkowy i podobnym do monastrolu mechanizmie działania (Fig.). Projekt zakłada charakterystykę i wybór najbardziej aktywnego spośród pochodnych tego związku. Kolejne etapy syntez i badań biologicznych, prowadzące do uzyskania szeregu związków różniących się rozpuszczalnością w wodzie i rozpuszczalnikami niepolarnymi, pozwolą na zweryfikowanie zależności pomiędzy lipofilowością a aktywnością przeciwnowotworową, przyczyniając się do poszerzenia wiedzy z dziedziny chemii leków, a w przyszłości być może również do uzyskania związków o większej aktywności i ograniczonych działaniach niepożądanych, które mogłyby być stosowane w leczeniu chorób nowotworowych. Ponadto, identyfikacja swoistych inhibitorów mitozy może stanowić użyteczne narzędzie do badań podstawowych nad cyklem komórkowym.

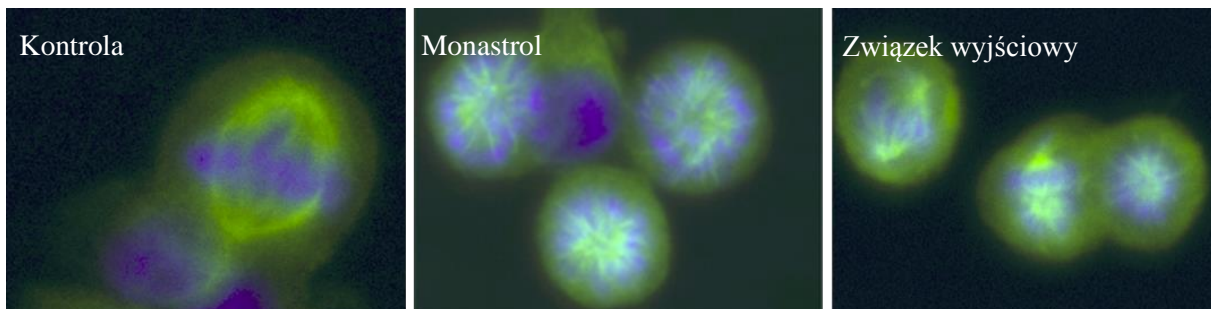


Fig. Fotografie wykonane za pomocą mikroskopii konfokalnej, obrazujące wybarwione wrzeciona podziałowe w komórkach raka piersi MCF7: kontrolnych oraz traktowanych monastrolem i związkiem stanowiącym punkt wyjścia do syntez pochodnych badanych w ramach projektu.