

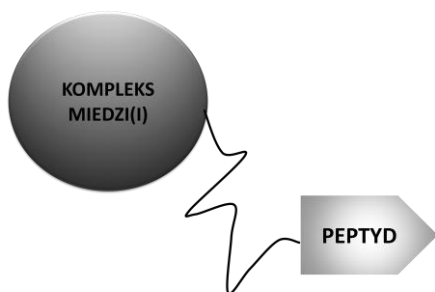
Czy kompleksy miedzi(I) z fosfinowymi koniugatami nośników peptydowych mogą powodować selektywną śmierć komórek nowotworowych?

Synteza, badania właściwości fizykochemicznych i biologicznych.

Na całym świecie, choroby nowotworowe powodują kilka milionów zgonów rocznie. Przewiduje się, że przed rokiem 2020 pojawi się więcej niż szesnaście milionów nowych przypadków chorób nowotworowych. Chemioterapia jest jedną z głównych metod stosowanych w walce z tymi chorobami. Polega ona na dostarczaniu substancji o właściwościach cytotoksycznych do komórki nowotworowej. Głównym problemem konwencjonalnej chemioterapii jest jednak niemożność dostarczenia do nowotworu odpowiedniej ilości leku bez uszkodzenia komórek zdrowych. Oznacza to, że współcześnie stosowane leki antynowotworowe są niestety bardzo mało selektywnie. Hamują one podział nie tylko patologicznych komórek nowotworowych, ale oddziałują także na prawidłowe, dzielące się fizjologicznie w organizmie komórki. Efekty uboczne chemioterapii dotyczą głównie narządów, w których komórki dzielą się bardzo intensywnie, m.in.: błony śluzowej układu pokarmowego; szpiku kostnego, spadku liczby białych krwinek oraz płytek krwi; mieszków włosowych. Cytostatyki mogą działać destrukcyjnie także na komórki serca, nerek, pęcherza moczowego, płuc, układu nerwowego i wielu innych. Wszystko to sprawia, że tak istotne staje się zrozumienie mechanizmu cytotoksycznego działania terapeutów a następnie opracowanie systemu, który pozwoli wybiórczo niszczyć wyłącznie komórki nowotworowe.

Badania wybiórczego transportu chemioterapeutyków opierają się na szczególnych właściwościach komórek nowotworowych, takich jak nadekspresja różnorodnych białek i receptorów, z którymi jako nośniki leków, mogą wiązać się węglowodany, peptydy lub białka. Wiele typowych dla komórek nowotworowych receptorów nie znajduje się na powierzchni zdrowych komórek. Znanych jest wiele sekwencji peptydów, które selektywnie wiążą się z celami molekularnymi znajdującymi się na powierzchni komórek nowotworowych. Ich mechanizm działania nie jest jednak do końca znany.

Przykładami nośników peptydowych są między innymi: – RGD (Arg-Gly-Asp, peptyd znajdujący się już w trzeciej fazie badań klinicznych) oraz peptydy zawierające w swojej strukturze motyw RGD. Motyw ten, podobnie jak peptyd NGR (Asn-Gly-Arg) selektywnie rozpoznaje integryny – białka receptorowe odpowiedzialne za wzrost, podział, adhezję i migrację komórek nowotworowych. Łączenie ich z takimi lekami przeciwnowotworowymi jak dokсорubicyna, paklitaksel czy fluorouracyl wpływa, jak wykazano w badaniach *in vivo*, na znaczny spadek toksyczności takich połączeń.



rys.1

Proponujemy dosyć nowatorskie podejście, którym jest łączenie nośników peptydowych z kompleksami miedzi(I) (rys. 1).

W literaturze, do tej pory nie opisano układów takiego typu.

Warto tutaj podkreślić, że kompleksy metali przejściowych dają szerokie możliwości w projektowaniu nowych terapeutów, niedostępne dla chemii organicznej. Ponadto, kompleksy metali przejściowych są intensywnie badane, jako alternatywa dla „niedoskonałych” chemioterapeutyków opartych na platynie takich jak powszechnie stosowana w leczeniu cisplatyna. Ciekawą propozycją są nieliczne fosfinowo-diiminowe kompleksy miedzi(I) charakteryzujące się wysoką trwałością i

przede wszystkim właściwościami przeciwnowotworowymi, przeciwbakteryjnymi, przeciwwirusowymi, przeciwwgrzybicznymi oraz przeciwzapalnymi co sprawia, że są one dobrymi potencjalnymi kandydatami na nowe terapeutyki.

Realizując poniższy projekt, zamierzamy: (a) opracować efektywną i wydajną metodę syntezy fosfinowych koniugatów peptydów, a następnie układów kompleks-peptyd, (b) określić właściwości fizykochemiczne zsyntezowanych koniugatów oraz ich kompleksów z jonem miedzi(I), (c) zbadać ich aktywność biologiczną *in vitro* wobec kilku linii komórek nowotworowych oraz linii komórek zdrowych, (d) ustalić mechanizm śmierci komórek nowotworowych wywoływanej przez badane układy oraz (e) zbadać ich reaktywność względem potencjalnych celów komórkowych a także względem różnych biomolekuł (DNA, albuminy, modele błon lipidowych).

Pozytywny wynik realizacji tego projektu – otrzymanie trwałych diiminowych kompleksów jonu Cu(I) z fosfinowymi koniugatami peptydów charakteryzujących się wysokim indeksem terapeutycznym – pozwoli skierować te układy do następnego etapu badań - badań *in vivo*, a w przyszłości rozpatrywać je, jako potencjalne substancje lecznicze.