

SPOJRZENIE NA AKTYWNOŚĆ BIOLOGICZNĄ I MECHANIZM DZIAŁANIA NOWYCH POCHODNYCH STYRYLOCHINAZOLINY, JAKO INHIBITORÓW KINAZ TYROZYNOWYCH

1. Cel projektu

Obecnie wiele badań w dziedzinie chemii medycznej skupia się na mechanizmach nowotworzenia, wskazując istotną rolę białek- kinaz tyrozynowych w progresji cyklu komórkowego, różnicowaniu, metabolizmie oraz przekazywaniu sygnałów wewnątrzkomórkowych. Z tego względu, onkogenne kinazy tyrozynowe mogą stanowić atrakcyjne cele w projektowaniu nowych grup potencjalnych leków, które mają zastosowanie w ukierunkowanych terapiach celowanych. Odzwierciedleniem tego jest znaczna ilość trwających programów (30%), które skupiają się na rozwijaniu nowych inhibitorów kinaz tyrozynowych (TKI). Co więcej, ciągłym dążeniem jest poszukiwanie związków, które będą wykazywały silne działanie przeciwnowotworowe, a zarazem wysoką selektywność wobec zdrowych tkanek, tym samym minimalizując efekty uboczne terapii.

Celem niniejszego projektu jest poszukiwanie nowych inhibitorów kinaz tyrozynowych (TKI), które są oparte o siarkowe pochodne styrylochinazoliny. Projekt zakłada kompleksowe badania, składające się z trzech zasadniczych filarów. Obejmować one będą projektowanie i syntezę nowych pochodnych oraz obszerne badania biologiczne. W trakcie wstępnych badań nad pochodnymi styrylochinazoliny zaobserwowaliśmy, że związki zawierające atom siarki pomiędzy pierścieniem aromatycznym, a układem chinazoliny wykazują szczególnie wysoką aktywność względem kinaz tyrozynowych. Z tego względu, grupa tych pochodnych jest szczególnie interesującym i atrakcyjnym materiałem do badań nad mechanizmami działania w komórkach nowotworowych. Charakterystyka nowo syntezowanych pochodnych będzie się opierać na kilkustopniowej analizie biologicznej.

Reasumując, projekt uwzględnia szerokie podejście do tematu projektowania, syntezy i dokładnej charakterystyki potencjalnych inhibitorów kinaz tyrozynowych w komórkach nowotworowych. Co więcej, brak doniesień na temat działania związków o podobnej strukturze podkreśla nowatorski charakter projektu, a także pozwala na pogłębienie wiedzy w obszarze biologii nowotworów i daje nowe możliwości w projektowaniu leków. Ponadto dokładne zrozumienie mechanizmów regulacji ścieżek sygnalizacyjnych i wzajemnego oddziaływania pomiędzy cząsteczkami wskutek działania pochodnych styrylochinazoliny pozwoli pogłębić wiedzę nad rozwojem wielokierunkowych terapii celowanych w leczeniu chorób nowotworowych.

2. Realizowane badania

W ramach niniejszego projektu, przewiduje się stworzenie wirtualnej biblioteki pochodnych siarkowych styrylochinazoliny, a następnie przeprowadzenie badań przesiewowych z zastosowaniem dokowania do dostępnych struktur enzymów. Na tej podstawie planujemy wybrać około 50 wybranych pochodnych do syntezy i oznaczeń biologicznych. W części biologicznej planujemy skupić się na ocenie antyproliferacyjnego działania siarkowych pochodnych styrylochinazoliny na panelu nowotworowych linii komórkowych. Szczególnie wartościowymi liniami, będą te w których mutacje w protoonkogenie Src i kinazie EGFR wywierają kluczowy efekt na progresję raka. Są to również nowotwory należące do czołówki pod względem częstości występowania oraz liczby przypadków śmiertelnych. W związku z tym, planujemy wykorzystać nowotwory jelita, piersi, trzustki, płuc i białaczki szpikowej. Ponadto, planujemy ocenić ich wpływ na aktywność kinaz tyrozynowych *in vitro*. Ponadto dodatkowe badania na wyselekcjonowanej grupie związków opierać się będą na ocenie ich wpływu na zmiany ekspresji wybranych molekuł, a także wzajemnego oddziaływania w wielu szlakach sygnalizacyjnych, które związane są z regulacją wielu ważnych procesów w komórkach, takich jak regulacja cyklu komórkowego, indukcja apoptozy czy autofagii.

3. Powody podjęcia badań

Choroby nowotworowe to jeden z najpoważniejszych problemów zdrowotnych na świecie. Zgodnie z raportami Światowej Organizacji Zdrowia, odpowiadają one za ponad 13% wszystkich zgonów na całym świecie, co plasuje je na drugim miejscu, zaraz po chorobach układu krążenia. Pomimo ogromnej wiedzy i doświadczenia, a także opracowania wielu leków, niektóre rodzaje nowotworów nadal pozostają nieuleczalne. Z kolei stosowane metody leczenia, jak chemioterapia są często nieskuteczne i wywołują wiele efektów ubocznych. Ponadto, istotnym problemem w leczeniu jest szybki rozwój i transformacja nowotworów. W związku z tym, konieczne jest poszukiwanie i opracowanie nowych, skutecznych leków oraz sposobów leczenia. Ponadto istotnym elementem jest coraz lepsze poznanie mechanizmów działania potencjalnych leków i ciągłe ich doskonalenie, co stanowi jedno z najważniejszych wyzwań dla współczesnej nauki.