

PROJEKTOWANIE, SYNTEZA ORAZ BADANIE AKTYWNOŚCI BIOLOGICZNEJ NOWYCH AMIDOSIARCZANOWYCH INHIBITORÓW SULFATAZY STEROIDOWEJ ZAWIERAJĄCYCH W SWOJEJ KONSTRUKCJI UGRUPOWANIA FOSFOROWE LUB WIĄZANIA C-F

mgr inż. Mateusz Daśko / Katedra Chemii Organicznej, Wydział Chemiczny, Politechnika Gdańska

Choroby nowotworowe są jednym z najpoważniejszych problemów z jakimi zmagają się współczesne społeczeństwo. Styl życia, środowisko, uwarunkowania genetyczne oraz dieta, to tylko nieliczne z wieloczynnikowych przyczyn tego problemu. Biorąc pod uwagę całą złożoność procesów biologicznych odpowiedzialnych za powstawanie guzów rozmaitych tkanek, niemożliwe jest opracowanie jednej, uniwersalnej terapii leczenia. Jednym z najgroźniejszych typów nowotworów jest rak piersi. Nowotwór piersi jest jedną z głównych przyczyn zgonów wśród kobiet w krajach rozwiniętych, dlatego też niezbędne jest szybkie opracowanie nowych, skutecznych metod leczenia. Wyniki badań ostatnich dekad wskazują na kluczowy wpływ hormonalnych prekursorów na stymulację wzrostu komórek nowotworowych. Jedną z najnowszych strategii leczenia zakłada chemiczną syntezę biologicznie czynnych związków hamujących pracę enzymów odpowiedzialnych za biosyntezę estrogenów. Jednym z takich enzymów jest sulfataza steroidowa (STS). Biorąc pod uwagę mechanizm działania STS, polegający na hydrolizie siarczanowych pochodnych estrogenów do ich biologicznie czynnych form, wydaje się, że STS odgrywa kluczową rolę w estrogenowej stymulacji wzrostu nowotworowych komórek piersi. W ostatnich latach rozpoczęto intensywne badania nad substancjami skutecznie hamującymi aktywność STS. Obecnie, najskuteczniejszymi inhibitorami STS są związki, których ugrupowanie siarczanowe, charakterystyczne dla naturalnych substratów STS zostało zastąpione przez podstawnik amidosiarczanowy. Niestety, duża grupa potencjalnych leków oprócz hamowania aktywności STS, stymuluje jednocześnie proliferację komórek nowotworowych, wykazując właściwości estrogenowe. Próbuąc wyeliminować niepożądane skutki uboczne, rozpoczęto pracę nad pochodnymi, w których steroidowy rdzeń zostałby zastąpiony.

Wydaje się zatem, że projektowanie amidosiarczanowych inhibitorów STS, których steroidowy rdzeń jest zastąpiony przez inne, podobne do steroidów ugrupowanie jest właściwym kierunkiem. Mając na względzie wymienione wyżej dowody oraz swoje doświadczenie w tematyce syntezy inhibitorów STS, postanowiłem w ramach studium doktoranckiego na Wydziale Chemicznym Politechniki Gdańskiej podjąć się badań, których celem jest projektowanie, synteza oraz oznaczanie aktywności biologicznej nowych inhibitorów STS opartych na amidosiarczanowych pochodnych zawierających ugrupowania fosforowe lub wiązania C-F. Jak powszechnie wiadomo, wprowadzenie atomów fluoru do struktur chemicznych związków znacznie wpływa na ich właściwości fizykochemiczne. Ponadto, zarówno ugrupowanie fosforowe, jak i atom fluoru mogą również uczestniczyć w tworzeniu oddziaływań elektrostatycznych, w tym wiązań wodorowych. Zdolność do tworzenia wiązań wodorowych może mieć kluczowe znaczenie dla stabilizacji kompleksu enzym-inhibitor, poprawiając aktywność biologiczną potencjalnych inhibitorów. Ponadto, biorąc pod uwagę wpływ atomów fluoru na lipofilowość, liczę, że związki zawierające wiązania C-F będą charakteryzować się znacznie lepszą dystrybucją w tkankach, co jest związane z przenikaniem przez lipofilowe środowisko błon biologicznych.

Niewątpliwą zaletą podjętych przeze mnie badań jest ich interdyscyplinarność, gdyż oprócz etapu syntezy oraz oceny aktywności w testach biologicznych, wykorzystuję również nowoczesne techniki modelowania molekularnego. W dzisiejszych czasach racjonalne projektowanie nowych środków terapeutycznych wymaga zastosowania zaawansowanych metod obliczeniowych, które pozwalają na identyfikację związków wiodących oraz optymalizację struktur przed ich syntezą. Takie podejście znacząco wpływa na skrócenie czasu badań oraz obniżenie ich kosztów. Moje badania zakładają wykorzystanie komputerowych technik dokowania molekularnego umożliwiających określenie zdolności do wiązania się „wirtualnych inhibitorów” do miejsca aktywnego badanego enzymu. Wyniki badań obliczeniowych pozwalają mi skierować do etapu syntezy tylko te związki, które charakteryzują się najlepszym dopasowaniem do miejsca aktywnego STS.

Podsumowując, opracowanie skutecznych terapii leczenia nowotworów piersi wymaga prowadzenia intensywnych badań nad lekami, które będą zdolne hamować proces kancerogenezy. Dowody naukowe wskazują, że STS może odgrywać kluczową rolę w stymulacji wzrostu nowotworów przez co wydaje się być interesującym celem molekularnym dla nowych leków. Uzyskane do tej pory wyniki badań, podjętych w ramach realizacji mojej rozprawy doktorskiej, okazały się rewelacyjne i w pełni potwierdzają postawione wcześniej hipotezy, czego dowodem są liczne artykuły naukowe opublikowane w wysokiej rangi czasopiśmie europejskich. Być może jeden z już otrzymanych przeze mnie związków stanie się w przyszłości receptą na rozwiązanie problemu leczenia nowotworów piersi. Jednakże niezbędne jest prowadzenie dalszych badań nad poszukiwaniem jeszcze bardziej skutecznych i selektywnie działających związków, których finalnym efektem będzie zwiększenie szansy na opracowanie innowacyjnej metody leczenia. Badania te powinny obejmować początkowo etap racjonalnego projektowania, a następnie syntezy oraz oceny aktywności biologicznej potencjalnych leków, aż po etap badań klinicznych.