

Jednym z największych wyzwań współczesnej medycyny jest walka z chorobami nowotworowymi. Ogromny postęp dokonany w ciągu ostatnich dziesięcioleci w chemii organicznej, biochemii i farmakologii umożliwił wszechstronne badania nowych związków, zarówno naturalnych jak i syntetycznych. Firmy farmaceutyczne przyczyniły się do opracowania technologii otrzymywania setek leków, które pozwalają zwalczać choroby wcześniej nieuleczalne, ale postęp w otrzymywaniu leków przeciwnowotworowych jest wciąż niedostateczny. W poszukiwaniu nowych leków naukowcy szczególną uwagę zwracają na związki naturalne, izolowane z roślin. Stanowią one często punkt wyjścia do modyfikacji chemicznych, prowadzących do bardziej aktywnych analogów o lepszym profilu działania.

Z roślin należących do rodziny *Compositae* wyizolowano wiele aktywnych biologicznie związków, charakteryzujących się obecnością w ich strukturze pierścienia zawierającego grupę karbonylową sprzężoną z *egzo*-cykliczną grupą metylenową. Związki o takiej budowie reagują z grupami merkaptylowymi (-SH) reszt cysteiny w enzymach i innych białkach funkcyjnych, a także z wolnym wewnątrzkomórkowym glutationem, co prowadzi do powstania kowalencyjnych adduktów i zakłóca wielu ważnych procesów w komórce, prowadząc do jej śmierci. Badania przeciwnowotworowej aktywności związków o takiej budowie, zarówno naturalnych jak i ich syntetycznych analogów są obecnie prowadzone w wielu ośrodkach na świecie. Inną ważną grupą związków, które zostały już zaaprobowane jako leki, są pochodne uracylu, zasady pirymidynowej występującej w RNA. Pochodne uracylu, takie jak między innymi 5-fluorouracyl, są antymetabolitami, ponieważ blokują syntezę tymidyny niezbędną do replikacji DNA co również prowadzi do śmierci komórki.

Przeciwnowotworowe działanie obu wymienionych typów związków polega na tym, że szybko dzielące się komórki nowotworowe są na nie dużo bardziej podatne niż komórki zdrowe. Tym niemniej niepożądane działania uboczne zawsze towarzyszą terapii przeciwnowotworowej i poszukiwanie mniej toksycznych związków ciągle trwa.

Poważnym problemem chemoterapii jest obecnie oporność wielolekowa. Na poziomie komórkowym, wpływają na nią różne mechanizmy, w tym: pobudzanie naprawy DNA, działania antyapoptotyczne czy też aktywność transporterów błonowych wiążących ATP (*ang.* ATP-binding cassette transporters, ABC transporters). Transportery ABC są to wielodomenowe białka błonowe, wykorzystujące energię z hydrolizy ATP do translokacji substancji przez błonę komórkową. Stanowią one złożony system obrony, który rozpoznaje i usuwa z komórki substancje toksyczne. Wykazano, że wiele z tych transporterów jest odpowiedzialnych za oporność wielolekową w terapii nowotworów, ponieważ szybko dzielące się komórki nowotworowe wykorzystują je jako obronę przed farmakologiczną interwencją.

Poszukiwanie syntetycznych lub też naturalnych związków, które blokowałyby działanie transporterów błonowych jest obecnie kluczowe w zwalczaniu oporności wielolekowej. Z drugiej strony, stosowanie terapii skojarzonej, obejmującej, co najmniej dwa leki działające przez różne mechanizmy również zmniejsza prawdopodobieństwo wystąpienia takiej oporności.

Obecnie nowym podejściem są próby zastosowania związków hybrydowych, łączących dwa motywy strukturalne o różnych mechanizmach działania w jednej cząsteczce. Takie podejście jest obecnie uważane za jeden ze sposobów zwiększania aktywności i selektywności nowych kandydatów na leki oraz ograniczania oporności wielolekowej.

Celem projektu jest zbadanie aktywności przeciwnowotworowej nowych związków hybrydowych, łączących pierścień uracylu z *egzo*-cykliczną grupą metylenową. Badania będą prowadzone na dwóch nowotworowych: HL-60 i MCF-7 oraz dwóch prawidłowych MCF-10A i HUVEC liniach komórkowych i mają odpowiedzieć na pytanie, które z serii 14 wybranych związków są najbardziej toksyczne w stosunku do komórek nowotworowych, a jednocześnie najbardziej selektywne. W następnej kolejności zostaną zbadane molekularne mechanizmy działania związków hybrydowych.

Planowane eksperymenty mają charakter badań podstawowych o dużym znaczeniu badawczym. Otrzymane wyniki pozwolą na poznanie i zrozumienie molekularnych mechanizmów działania, dzięki którym badane związki hybrydowe wykazują aktywność przeciwnowotworową oraz przezwyciężają lekooporność.