

Przemysł farmaceutyczny to jedna z najszybciej rozwijających się jak i najbardziej dochodowych gałęzi globalnej gospodarki. Jego istnieniu zawdzięczamy możliwość leczenia coraz większej liczby chorób. Fakt ten wiąże się jednocześnie z potrzebą rozwoju współczesnej nauki na świecie, szczególnie tej związanej z poszukiwaniami nowych chemioterapeutyków.

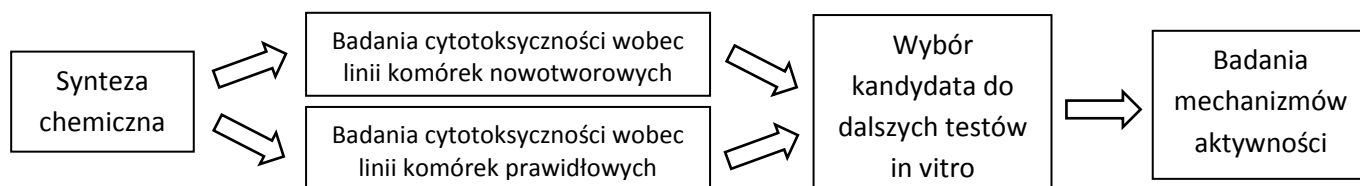
Nowotwory są drugą po chorobach układu krążenia przyczyną zgonów nie tylko w Polsce ale także w Europie i USA. W leczeniu chorób nowotworowych niezmiennie ważną rolę odgrywa chemioterapia. Cechą charakterystyczną wielu leków antynowotworowych jest ich ograniczona skuteczność oraz rozległe działania niepożądane bardzo często uniemożliwiające kontynuację terapii. Dlatego też poszukiwanie nowych leków przeciwnowotworowych to jeden z kluczowych kierunków badań naukowych. Dostępność nowoczesnych technologii i związany z tym rozwój badań nad patogenezą nowotworów stały się podstawą powstania różnych strategii poszukiwań nowych leków. Jedną z nich jest poszukiwanie naturalnych substancji, które w formie niezmienionej lub zmodyfikowanej wykazują wysoką aktywność antyproliferacyjną w stosunku do komórek nowotworowych i mogą samodzielnie lub w połączeniu z innymi lekami (terapia złożona) być stosowane w leczeniu chorób nowotworowych.

W literaturze pojawia się coraz więcej doniesień na temat nowych substancji aktywnych, które wykazują silny wpływ antybakteryjny, antygrzybiczy czy antynowotworowy, lecz pomimo to nadal trwają poszukiwania związków, które wykazywałyby wysoką skuteczność w hamowaniu namnażania komórek nowotworowych, a jednocześnie nie wpływały negatywnie na funkcjonowanie zdrowych komórek.

Warto zauważyć, iż trudności jest więcej niż można by się spodziewać. Sama skomplikowana synteza chemiczna nastręcza wielu problemów, czy to z wytworzeniem substancji, jej modyfikacją czy też z jej oczyszczeniem w celu otrzymania produktu o wysokiej czystości. Kolejnym problemem jest rozpuszczalność tej substancji. Związki chemiczne mają różne struktury chemiczne i przestrzenne, co rzutuje na ich zachowanie w rozpuszczalnikach, a w tym w płynach ustrojowych. Trzeba pamiętać, że związek nierozpuszczony nie będzie w stanie przeniknąć do komórek oraz wywołać pożądanego efektu. Wyzwaniem jest zatem nie tylko wynalezienie odpowiedniego związku, jego synteza chemiczna (bądź modyfikacja istniejącej substancji pochodzenia naturalnego) ale także umożliwienie produktowi dobrej rozpuszczalności. Wiele substancji organicznych z łatwością roztwarza się w rozpuszczalnikach organicznych, natomiast płyny ustrojowe, w których przyjdzie działać substancji, zawierają wodę, która niestety słabo rozpuszcza molekuły organiczne.

Celem niniejszego projektu jest poszukiwanie nowych pochodnych substancji pochodzenia roślinnego (alloksantoksyletyn), które będą wykazywać aktywność antyproliferacyjną wobec komórek nowotworowych porównywalną do wiodących cytostatyków, a obniżoną cytotoksyczność wobec komórek prawidłowych. Powszechnie znanymi substancjami charakteryzującymi się wysoką lipofilowością są kwasy tłuszczowe, które mają duże powinowactwo do błon biologicznych i mogą wpływać na ich strukturę, a w efekcie na właściwości błony, na jej przepuszczalność jak i selektywność. Zaplanowane modyfikacje poprzez łączenie alloksantoksyletyny z wybranymi kwasami tłuszczowymi spowodują zmianę właściwości lipofilnych, co będzie skutkować wzrostem aktywności cytostatycznej tych substancji.

Planowany projekt składa się z kilku sprzężonych ze sobą etapów:



1. Synteza pochodnych alloksantoksyletyn i kwasów tłuszczowych.

W pierwszej kolejności planowane jest otrzymanie zróżnicowanej grupy pochodnych alloksantoksyletyn i kwasów tłuszczowych.

2. Ocena efektu cytotoksycznego zsyntetyzowanych pochodnych wobec różnych linii komórek prawidłowych i nowotworowych.

3. Ocena żywotności i poziomu proliferacji komórek (test MTT, inkorporacja BrdU do DNA) oraz ocena ich śmiertelności (test LDH).

4. Wybranie pochodnych o wysokiej aktywności antyproliferacyjnej w stosunku do komórek nowotworowych i ocena ich wpływu na indukcję apoptozy oraz stopnia nekrozy komórek przy użyciu technik cytometrycznych. Wykonane zostaną dodatkowo badania ekspresji genów związanych z procesem apoptozy.