

**Kwasy merkapturowe - pochodne naturalnych izotiocyjanianów i modulatory polimeryzacji tubuliny w skojarzonej terapii nowotworów pęcherza moczowego.**

Nowotwór pęcherza moczowego stanowi czwarty pod względem częstotliwości diagnozowania nowotwór u mężczyzn w Polsce i wciąż obserwuje się dynamiczny wzrost zapadalności i śmiertelności z powodu nowotworów tego typu. Pomimo tego, że diagnozowane są one relatywnie wcześnie – często w postaci nieinwazyjnej, charakteryzuje je wysoka częstością nawrotów, wysokie ryzyko progresji do formy inwazyjnej i tworzenia przerzutów odległych. Terapia obejmująca łącznie chemio- i radioterapię nie zawsze jest skuteczna, co wraz z wysoką częstotliwością wykonywania badań diagnostycznych czyni z nowotworów pęcherza moczowego jedne z najdroższych w leczeniu. Co gorsza, nieskuteczna terapia pierwszego rzutu często indukuje zjawisko lekooporności na powszechnie stosowane leki takie jak cisplatyna czy winblastyna, a ponieważ zwiększanie dawek zazwyczaj nie jest możliwe ze względu na liczne efekty uboczne, konieczne jest opracowywanie nowych schematów terapeutycznych dla leczenia nowotworów pęcherza moczowego.

Izotiocyjaniany od ponad 30 lat budzą niegasnące zainteresowanie naukowców jako związki chemoprewencyjne i przeciwnowotworowe. Za każdym razem, gdy spożywamy kapustę, brokoły, kalafiora, brukselkę czy rzeżuchę dostarczamy do naszego organizmu porcję izotiocyjanianów, które po przekształceniu w kwasy merkapturowe trafiają do moczu. Tam akumulują się w wysokich stężeniach, czyniąc pęcherz tkanką najsilniej nimi wysyconą, a nowotwory tego narządu idealnym celem terapii. Co istotne posiadają one analogiczną aktywność biologiczną do izotiocyjanianów, wykazując przy tym niższą toksyczność.

W ostatnich latach ekstrakty z roślin krzyżowych zawierające sulforafan – jeden z powszechniejszych izotiocyjanianów w warzywach, robią zawrotną karierę jako suplement diety o charakterze chemoprewencyjnym. W przypadku izotiocyjanianów jest ono uzasadnione – ich aktywność biologiczna obejmuje oddziaływanie na wiele białek, spośród których wiele powiązanych jest z procesem podziału komórkowego, którego nadmierna, niekontrolowana szybkość jest cechą nowotworów. Wielokierunkowa aktywność, niska toksyczność i naturalne pochodzenie czynią z kwasów merkapturowych idealnych kandydatów do terapii skojarzonej, w której pełniłyby rolę wspomagającą aktywność chemoterapeutyków, uwrażliwiały komórki nowotworowe na ich działanie, ale również obniżały ich toksyczność.

W badaniach wstępnych do niniejszego projektu, wedle naszej najlepszej wiedzy po raz pierwszy wykazaliśmy w testach komórkowych, że wybrane kwasy merkapturowe zdolne są do wzmagania aktywności antyproliferacyjnej związków, których główny mechanizm działania opiera się na inhibicji procesu polimeryzacji tubuliny do mikrotubuli – struktur komórkowych kluczowych m.in. w procesie podziału komórkowego. Pośród wykorzystanych w badaniach związków znalazły się m.in. winblastyna (bardzo skuteczny, niestety dość toksyczny lek wchodzący w skład tzw. schematu M-VAC – jeden z dwóch najczęściej stosowanych w terapii nowotworów pęcherza moczowego) oraz winflunina (syntetyczny *vinca* alkaloid niedawno zatwierdzony do użycia w terapii nowotworów pęcherza moczowego po nieudanym leczeniu cisplatiną).

Badania, które zostaną wykonane w ramach niniejszego projektu obejmą dalszą ocenę potencjału terapii skojarzonej opartej o kwasy merkapturowe i związki takie jak winblastyna, winflunina, noskapina, kombretastatyna, kolchicyna czy docetaksel w terapii nowotworów pęcherza moczowego. W tym celu badania w warunkach *in vitro* obejmą testy antyproliferacyjne, testy pod kątem śmierci komórkowej (apoptozy), a także zaawansowane badania mające na celu ustalenie mechanizmów molekularnych odpowiedzialnych za obserwowaną pozytywną interakcję pomiędzy obiema grupami związków. W dalszym etapie wybrane kombinacje poddane zostaną ewaluacji w warunkach *in vivo*, tj. na mysich modelach ludzkich nowotworów pęcherza moczowego. Wykonane one zostaną z wykorzystaniem ultrasonografu dla małych zwierząt, a komórki wszczepiane będą ortotopowo, tj. bezpośrednio w tkankę pęcherza moczowego. Zaawansowane możliwości naszego aparatu USG pozwalają w takich warunkach nie tylko na mierzenie rozwoju guza nowotworowego, ale również jego unaczynienia i perfuzję tkanki.

Ostatecznie projekt ma odpowiedzieć na pytanie czy kwasy merkapturowe są w stanie poprawić skuteczność terapii przeciwnowotworowych opartych o inhibitory polimeryzacji tubuliny? Pośrednio dostarczymy informacji – czy odpowiednio dobrana dieta może pozytywnie wpływać na wyniki leczenia onkologicznego?