

Przeгляд danych genomowych, proteomicznych, sygnałowych i metabolicznych sugeruje, iż większość chorób jest bardziej złożona, niż pierwotnie przypuszczano oraz wiele genów związanych z zaburzeniami homeostazy różni się pod względem sposobu ekspresji. Postęp w tej dziedzinie stworzył fundament pod nowatorską koncepcję odkrywania nowych leków: farmakologię systemową (ang. *network pharmacology*). Obecnie odchodzi się od strategii, zgodnie z którą w leczeniu jednej jednostki chorobowej wykorzystuje się jeden lek działający na jeden cel molekularny. Innowacyjną metodą jest aplikowanie leków wielofunkcyjnych lub wielocelowanych (ang. *multitarget drugs*), zawierających substancję czynną działającą jednocześnie na więcej niż jeden cel molekularny, zazwyczaj o odmiennych punktach uchwytu i według zróżnicowanych mechanizmów. Leki te są precyzyjnie wycelowane w kilka białek, dzięki czemu możliwe jest jednoczesne wpływanie na kilka istotnych mechanizmów składających się na chorobę. Do korzyści związanych z zastosowaniem takich leków należy ich kompleksowe działanie, mniejsze ryzyko wystąpienia interakcji między różnymi podawanymi lekami, niż podczas terapii złożonej, a także mniejsza ilość działań niepożądanych.

Pomimo coraz lepszej diagnostyki, dostępności do badań i postępu, jaki dokonał się w terapii nowotworów, liczba nowych zachorowań nie maleje. Badania naukowe potwierdzają, że około 25% wszystkich zmian nowotworowych wywołanych jest przez chroniczny stan zapalny. Na zwiększenie szans przeżycia chorych z rakiem istotny wpływ ma skuteczna profilaktyka, wykrycie choroby w możliwie wczesnym stadium rozwoju, a także zastosowanie najbardziej efektywnych metod leczenia. Alternatywą dla nieskutecznych terapii chorób nowotworowych jest chemoprewencja, czyli wykorzystanie środków farmakologicznych lub czynników naturalnych, które zatrzymają lub opóźnią proces tworzenia się zmian. W ostatnich latach coraz większe zainteresowanie budzą substancje pochodzenia roślinnego, które równolegle wykazują aktywność przeciwnowotworową i charakteryzują się niską toksycznością.

Większość scharakteryzowanych dotychczas związków chemoprewencyjnych to ekstrakty roślinne, które mogą blokować etap inicjacji karcynogenów lub hamować namnażanie się złośliwych komórek w kolejnych etapach promocji i progresji. Dzięki szerokiemu spektrum właściwości biologicznych, związkiem zaliczanym do obydwu klas jest kurkumina. Liczne dane literaturowe wskazują, że zarówno w badaniach *in vitro* jak i *in vivo*, związek ten hamuje proces nowotworzenia na wszystkich wymienionych etapach, jak również wywiera efekt cytotoksyczny, tj. indukuje różne typy śmierci komórek nowotworowych lub hamuje ich proliferację (efekt cytostatyczny), nie inicjując niepożądanych efektów ubocznych. Znane są również hybrydowe połączenia kurkuminy m.in. z talidomidem, które wykazują silną aktywność cytotoksyczną, powodującą niszczenie komórek szpiczaka mnogiego oraz z taxolem, lekiem stosowanym w leczeniu raka piersi, gdzie kurkumina wspomaga działanie leku, zwiększa skuteczność terapii i obniża toksyczne działanie na organizm. W obu przypadkach działanie połączenia kurkuminy i leku jest bardziej efektywne niż każdej z tych substancji osobno. Sugeruje to, że strategia hybrydowa w projektowaniu leków będzie prowadzić do otrzymania nowych struktur chemicznych o interesujących aktywnościach biologicznych.

Celem projektu zatytułowanego „**Modulowanie struktury i właściwości kurkuminy z wykorzystaniem triterpenowych modyfikatorów oleanolowych**” jest otrzymanie nowych połączeń hybrydowych zbudowanych z kurkuminy i jej analogów oraz z jednostek triterpenowych o szkielecie oleananu.

Połączenia chemicznych struktur składowych podzielono na trzy modele modulacji:

- model bezpośredni, z wykorzystaniem wzajemnej reaktywności grup funkcyjnych obu elementów składowych,
- model pośredni, z wprowadzeniem dwufunkcyjnych łączników międzycząsteczkowych (tzw. linkerów),
- model scalający, dążący do zredukowania masy cząsteczkowej otrzymanej pochodnej jako konsekwencji nałożenia się wybranych elementów strukturalnych.

Otrzymane nowe połączenia hybrydowe zostaną scharakteryzowane metodami fizykochemicznymi i spektralnymi, zostanie oceniona ich rozpuszczalność oraz trwałość. Nowe związki zostaną również przebadane pod kątem aktywności cytotoksycznej i antyproliferacyjnej w kierunku wybranych linii komórkowych. Przeprowadzone badania biologiczne powinny dać odpowiedź na pytanie, czy uzyskane nowe połączenia będą potencjalnie skutecznymi lekami w chemoprewencji chorób nowotworowych.