

Dualne jonofory jako leki wielocelowe przeciw nowotworom trzustki

Metabolizm żelaza w komórkach nowotworowych przebiega odmiennie niż w zdrowych tkankach organizmu. Zjawisko to od pewnego czasu jest intensywnie badane na całym świecie, czego efektem są próby wprowadzenia do leczenia chemoterapeutyków opartych na wiązaniu tego ważnego pierwiastka. Aktualnie trwają próby kliniczne trzech leków o takim mechanizmie działania jednakże braki w pełnym zrozumieniu wszystkich aspektów ich działania wyraźnie hamują dalszy rozwój. Pomimo, bowiem wspólnych cech strukturalnych chelatory żelaza wykazują odmiennie efekty na poziomie komórkowym. Pierwszy lek z tej grupy wprowadzono jako inhibitor enzymów odpowiedzialnych za syntezę DNA, o aktywności na poziomie mikromoli. Wprowadzone jako następne, leki z tej grupy opisuje się jako chelatory żelaza o toksycznym wpływie na poziom procesów red-ox w komórce. Jednocześnie związki te mają dużo wyższą aktywność. W naszym zespole prowadzimy od pewnego czasu badania skoncentrowane na chelatorach żelaza, które pozwoliły nam przedstawić możliwy nowy aspekt działania tych związków. W niektórych przypadkach związki te nie tylko wiążą jony żelaza ale jednocześnie działają jako jonofory czyli swego rodzaju transportery tych jonów. Wpływ jonoforów przejawia się w zaburzeniach poziomu żelaza w różnych częściach komórki co odbija się na jej metabolizmie i zdolności antyoksydacyjnej. Różnice w poziomie aktywności metabolicznej normalnych, zdrowych oraz komórek nowotworowych są podstawą selektywności takich związków. W często dzielących się komórkach nowotworowych poziom procesów utleniania jest tak wysoki, że względnie łatwo przesunąć go poza zakres kontroli co kończy się śmiercią komórki. W bieżącym badaniach planujemy opracować nowe podejście do projektowania związków o aktywności jonoforycznej posiadających jednak zdolność do oddziaływań wielocelowych. Tego typu układy mogą destabilizować potencjał antyoksydacyjny komórki nowotworowej, jednocześnie wpływając na ważne szlaki sygnałowe i metaboliczne. Z badań wstępnych wynika, że taka strategia może być szczególnie skuteczna w przypadku niektórych rodzajów nowotworów jak np. nowotwory trzustki. Ponadto z naszej analizy wynika, że inne najbardziej popularne nowotwory piersi czy prostaty też powinny wykazywać wrażliwość na projektowane związki.

Głównym celem projektu jest więc pozyskanie nowych związków o wielocelowym działaniu związanym z metabolizmem żelaza jako potencjalnych leków przeciwnowotworowych. Obok projektowania i syntezy uwzględniamy badania fizykochemiczne oraz biochemiczne jonoforów na linii komórek nowotworowych. W szczególności planujemy podjąć ważną, lecz często zaniechaną problematykę związku gospodarki żelaza na procesy hipoksji i związanej z tym skłonności do angiogenezy i przerzutowania. W tym celu zaprojektowana zostanie seria eksperymentów z wykorzystaniem trójwymiarowych sferoidalnych struktur komórkowych które można traktować jako model rozwijającego się guza. W trakcie tych prac zostaną wyselekcjonowane związki które przebadamy w warunkach in vivo na mysim modelu nowotworu trzustki. Realizacja projektu może przyczynić się do powstania nowych leków do leczenia raka trzustki, najbardziej niebezpiecznego i trudnego w leczeniu.