

Z danych Krajowego Rejestru Nowotworów z 2017 wynika, że dynamika wzrostu zachorowań na raka jelita grubego w Polsce jest wyższa, niż w innych krajach Europy. Pomimo znacznego postępu, jaki nastąpił w chemioterapii w ostatnich latach, opracowanie skutecznej terapii przeciwnowotworowej stanowi poważne wyzwanie dla współczesnej onkologii. Stosowane obecnie leki cytostatyczne, wywołują liczne działania niepożądane, które ograniczają ich skuteczność terapeutyczną i dramatycznie obniżają jakość życia pacjentów. Poszukiwanie związków o alternatywnych mechanizmach działania w stosunku do znanych leków przeciwnowotworowych, jest wiodącym celem badawczym współczesnej nauki i przemysłu farmaceutycznego. Cały świat onkologiczny z niecierpliwością czeka na kolejne substancje, które w istotny sposób poprawią skuteczność leczenia, pozytywnie wpłyną na rokowanie, długość życia pacjentów czy poprawę jego jakości. **Celem niniejszego projektu jest przeprowadzenie zaawansowanych badań przedklinicznych związku MM-129 nowej pochodnej 1,2,4-triazyny (MM-129) - jako potencjalnego leku przeciwnowotworowego, który może znaleźć zastosowanie w terapii pacjentów z rakiem jelita grubego.** MM-129 jest otrzymanym na drodze syntezy związkiem, którego struktura chemiczna odbiega od struktury stosowanych obecnie leków przeciwnowotworowych, co czyni go obiecującym przedmiotem planowanych badań. Brak wystarczającej wiedzy dotyczącej samego procesu nowotworzenia, mechanizmów lekooporności czy wreszcie ucieczki komórek nowotworowych spod kontroli układu immunologicznego jest przyczyną nierównej i trudnej walki z nowotworami. Odkryte w ostatnich latach zjawisko unikania odpowiedzi immunologicznej przez komórki nowotworowe stało się podstawą rozwoju nowego, przełomowego kierunku leczenia raka jakim jest immuno-onkologia. Jednym z głównych mechanizmów unikania ataku immunologicznego jest immunosupresyjne działanie substancji uwalnianych przez komórki nowotworowe. Zakładamy, iż MM-129 może posiadać zdolność hamowania wewnątrzkomórkowych szlaków promujących nowotworzenie, z jednoczesną aktywacją naturalnych sił odpornościowych organizmu, co niewątpliwie czyniłoby go pierwszą częścią o tak unikatowym działaniu. W związku z powyższym niniejszy projekt dotyczy kompleksowych badań przedklinicznych nowego związku MM-129 w terapii raka jelita grubego. We wstępnym etapie podejmiemy próbę oceny właściwości fizykochemicznych (*in vitro*) MM-129, parametrów farmakokinetycznych w modelu *in vivo*. Następnie dokonamy analizy toksyczności ostrej i przewlekłej oraz szerokiej molekularnej i biochemicznej oceny mechanizmów odpowiedzialnych za obserwowaną aktywność przeciwnowotworową. Wyniki przeprowadzonych wstępnych badań są bardzo obiecujące i wskazują na wysoki potencjał przeciwnowotworowy tego związku. Wykazano, iż MM-129 silnie hamuje żywotność komórek oraz biosyntezę DNA, co świadczy o jego wysokiej aktywności cytotoksycznej oraz antyproliferacyjnej. Co więcej MM-129 skutecznie hamuje progresję nowotworu prowadząc do istotnej redukcji objętości i masy guza w zwierzęcym modelu raka jelita grubego. Zrealizowanie niniejszego projektu poza poszerzeniem wiedzy o mechanizmach działania MM-129 może mieć także implikacje kliniczne i przyczynić się do skutecznego leczenia pacjentów z rakiem jelita grubego