

Nowe chelatory żelaza z grupy tiosemikarbazonu w terapii fotodynamicznej.

Choroby nowotworowe są jednym z głównych wyzwań dla współczesnej nauki. Szacuje się, że jest to druga, zaraz po chorobach układu sercowo-naczyniowego przyczyna zgonów na świecie, odpowiadająca za ponad 9,6 mln zgonów w 2018 roku. Dlatego też ciągle poszukiwanie i rozwijanie nowych terapii, farmaceutyków czy pogłębianie wiedzy na temat mechanizmów ich działania ma kluczowe znaczenie dla nowoczesnych terapii o większej sile działania i profilu selektywności. Terapia fotodynamiczna (PDT) oparta na kwasie 5-aminolewulinowym (5-ALA), zwana ALA-PDT jest jedną z obiecujących terapii przeciwnowotworowych i metod fotodiagnostyki (PDD), która w ciągu ostatnich kilku lat zyskała na popularności. Wraz z pojawieniem się zastosowań klinicznych dla ALA-PDT w leczeniu niektórych nowotworów i stanów przedrakowych, jak również w PDD, stało się jasne, że istnieje realna potrzeba lepszych sposobów podawania 5-ALA, jak również manipulowania jego biokonwersją do protoporfiryny IX (PpIX) - naturalnego, endogennego fotouczulacza. PpIX jest produktem w biosyntezie hemu z 5-ALA. Jest to proces wieloetapowy, który zachodzi zarówno w cytoplazmie jak i mitochondriach. W normalnych komórkach biosynteza hemu jest ściśle kontrolowana ze względu na toksyczny charakter zarówno PpIX, jak i wolnego hemu. Ekspresja lub aktywność poszczególnych enzymów szlaku biosyntezy i degradacji hemu wpływa na efektywność ALA-PDT. Jednak same zmiany w ekspresji tych enzymów nie wyjaśniają w pełni mechanizmu akumulacji PpIX w komórkach nowotworowych. Istotny wpływ na skuteczność ALA-PDT ma również metabolizm żelaza w mitochondriach oraz transport produktów pośrednich szlaku biosyntezy hemu.

Pomimo wykorzystania klinicznego ALA-PDT synteza PpIX w komórkach nowotworowych może być niewystarczająca i niejednorodna w obrębie guza. Dlatego najważniejszym celem 5-ALA-PDT jest maksymalizacja akumulacji PpIX w różnych typach komórek nowotworowych przy jednoczesnym utrzymaniu niskiego poziomu w komórkach prawidłowych. Jednym z podejść do tego zadania jest zastosowanie chelatorów żelaznych w celu polepszenia efektywności ALA-PDT. Dlatego w proponowanym projekcie chcielibyśmy szeroko zbadać przydatność nowych pochodnych tiosemikarbazonu (TSC) w terapii ALA-PDT. Nowe podejście polega na skupieniu się na pochodnych wykazujących dobre właściwości chelatujące jony żelaza i niewykazujące aktywności przeciwnowotworowej. Dodatkowo w proponowanym projekcie chcemy zbadać mechanizm molekularny leżących u podstaw tej terapii po traktowaniu nowymi pochodnymi TSC. Jak wspomniano powyżej efektywność terapii ALA-PDT zależy od metabolizmu żelaza w mitochondriach oraz transportu produktów pośrednich szlaku biosyntezy hemu czy też enzymów samego szlaku biosyntezy hemu. Dlatego też w niniejszym projekcie planujemy zbadać wybrane geny/białka tychże szlaków. Zakładamy, że badania te pozwolą nam wybrać skuteczne chelatory żelaza z grupy tiosemikarbazonu, co przyczyni się do znacznej poprawy skuteczności ALA-PDT.