

Nowe inhibitory sulfatazy steroidowej na bazie amidosiarczanowych pochodnych 1,2,4-oksadiazoli

Dynamiczny rozwój medycyny oraz nieustannie poszerzająca się wiedza na temat budowy i zasad funkcjonowania ludzkiego organizmu znacząco zrewolucjonizowały nauki medyczne pozwalając na skuteczną diagnostykę i zwalczanie wielu chorób. Dzięki temu osoby cierpiące na nieuleczalne, niegdyś śmiertelne schorzenia dzisiaj mają szansę podjęcia efektywnej, nowoczesnej terapii i przezwyciężenia choroby. Niestety, pomimo wielu przełomowych odkryć, które doprowadziły do opracowania szeregu nowatorskich terapii medycznych, niezwykle skomplikowany i wieloetapowy proces kancerogenezy różnych tkanek uniemożliwia opracowanie jednej uniwersalnej metody leczenia chorób nowotworowych.

Badania dowodzą, iż rak piersi jest najczęściej występującym typem nowotworu wśród kobiet w krajach wysokorozwiniętych i w 90% przypadków posiada hormono-zależny charakter¹. Według danych *International Agency for Research on Cancer* w 2018 r. zdiagnozowano około 18 milionów nowych przypadków zachorowań na nowotwór, wśród których rak piersi oraz prostaty stanowiły 18.6% wszystkich przypadków, powodując śmierć około 990 tys. ludzi. Szacuje się, że do 2040 roku ilość przypadków zachorowań na raka piersi oraz prostaty wzrośnie aż o 50%². Z tego też względu opracowanie nowatorskich efektywnych metod leczenia, które umożliwią skuteczniejszą walkę z chorobami nowotworowymi, w tym z hormono-zależnym rakiem piersi (HDBC), nabiera szczególnego znaczenia.

Jedną z metod leczenia HDBC jest terapia hormonalna. Polega ona na wykorzystaniu syntetycznych, biologicznie czynnych substancji, które hamują działanie enzymów odpowiedzialnych za biosyntezę steroidów (estrogenów i androgenów) stymulujących rozwój hormono-zależnej tkanki nowotworowej. Dotychczasowo zidentyfikowano trzy szlaki enzymatyczne odpowiedzialne za tworzenie aktywnych form estrogenów: szlak kompleksu enzymatycznego aromatazy, dehydrogenazy 17 β -hydroksysteroidowej (17 β -HSD) oraz sulfatazy steroidowej (STS). Udowodniono, iż aktywność STS w nowotworowej tkance piersi jest kilka rzędów wyższa niż w przypadku kompleksu enzymatycznego aromatazy. Oznacza to, że sulfataza steroidowa odgrywa kluczową rolę w rozwoju raka piersi, przez co jest atrakcyjnym, nowym celem molekularnym mogącym przyczynić się w przyszłości do opracowania o wiele skuteczniejszej terapii HDBC. W ciągu ostatnich kilku lat trwały intensywne badania nad pozyskaniem nowych, skutecznych inhibitorów STS. Niestety, większość substancji wykazujących wysoki poziom inhibicji enzymu posiadała niepożądane właściwości estrogenowe, które w świetle najnowszych badań stanowią główną przyczynę progresji nowotworów hormono-zależnych i są powodem negatywnych rezultatów badań klinicznych. W celu zniwelowania tych właściwości rozpoczęły się prace nad otrzymaniem związków, które skutecznie naśladują steroidową budowę naturalnych substratów STS i jednocześnie nie wykazują właściwości estrogenowych.

Substancje zawierające w swojej konstytucji heterocykliczny pierścień 1,2,4-oksadiazolu wyróżniają się ogromnym potencjałem aplikacyjnym. Znane w literaturze związki otrzymane w oparciu o rdzeń 1,2,4-oksadiazolu wykazują aktywność przeciwnowotworową, przeciwzapalną, przeciwdrgawkową, przeciwwirusową, przeciwbakteryjną, przeciwgrzybiczną oraz przeciwdepresyjną³. Posiadają również obiecujące właściwości fizykochemiczne oraz farmakodynamiczne, stanowiąc idealny rdzeń w poszukiwaniu nowych, potencjalnych leków. Co więcej, budowa chemiczna amidosiarczanowych pochodnych 4-(5-fenylo-1,2,4-oksadiazol-3-ilo)fenylu skutecznie naśladuje układ ABC pierścieni steroidowych naturalnych substratów STS, nie będąc jednocześnie steroidem. Istnieje zatem wysokie prawdopodobieństwo, iż zaprojektowane nowe inhibitory STS nie będą charakteryzowały się niepożądanymi właściwościami estrogenowymi.

Niniejszy projekt zakłada projektowanie, syntezę oraz badanie aktywności biologicznej nowych inhibitorów sulfatazy steroidowej w oparciu o amidosiarczanowe pochodne 4-(5-fenylo-1,2,4-oksadiazol-3-ilo)fenylu. Wykorzystanie technik modelowania molekularnego umożliwi wstępną weryfikację potencjału aplikacyjnego projektowanych związków oraz selekcję najbardziej obiecujących pochodnych, co pozwoli ograniczyć czas oraz koszty prowadzonych badań. Otrzymane nowe inhibitory STS zostaną poddane badaniom aktywności biologicznej w testach *in vitro*. Niniejsze badania przyczynią się do pozyskania szerokiej gamy nowych substancji, które mogą znaleźć potencjalne zastosowanie w terapii hormono-zależnych nowotworów.

¹ Pasqualini, J.R.: *Biochim. Biophys. Acta*, 2004, 123-143.

² International Agency for Research on Cancer, <https://gco.iarc.fr/> (z dnia: 07.06.2020)

³ Biernacki K., Daśko M., Ciupak O., Kubiński K., Rachon J., Demkowicz S.; *Pharmaceuticals*, 2020, 13, E111