

Glejak wielopostaciowe należą do najbardziej agresywnych i najczęściej występujących nowotworów mózgu u dorosłych i dzieci. Nowotwory te są wysoce odporne na konwencjonalne leczenie, w tym na chemioterapię i radioterapię, co czyni je niezwykle trudnymi w leczeniu. Glejaki wielopostaciowe mają szczególnie złe rokowanie i pozostają jedną z głównych przyczyn śmiertelności z powodu nowotworów mózgu. Obecna standardowa terapia obejmuje maksymalną resekcję chirurgiczną, a następnie równoczesną radioterapię i chemioterapię temozolomidem. Pełna chirurgiczna resekcja jest trudna, ponieważ guzy te są często inwazyjne i ułożone w elokwentnych obszarach mózgu, w tym w obszarach kontrolujących mowę, funkcje motoryczne i zmysły. Ze względu na wysoki stopień inwazyjności radykalna resekcja pierwotnej masy guza nie jest lecznicza, a naciekające komórki rakowe niezmiennie pozostają w otaczającym mózgu, co prowadzi do późniejszego postępu lub nawrotu choroby. Badania *in vitro* wykazały, że serotonina ma stymulujący wpływ na wzrost kilku rodzajów ludzkich linii rakowych. Szczególnie silnie stymulujący wpływ serotoniny na wzrost komórek zaobserwowano w przypadkach glejaków wielopostaciowych. Układ serotoninowy jest interesującym celem chemoterapeutycznym w zapobieganiu i leczeniu wielu nowotworów, w przypadku których podejścia terapeutyczne są ograniczone. Kluczowym nierozwiązanym punktem w wielu badaniach jest to, czy stężenie serotoniny w guzie pierwotnym lub w przerzutach jest zgodne z jej zaangażowaniem w progresję raka i angiogenezę. Selektywne zabijanie populacji komórek rakowych bez wpływu na normalne tkanki stanowi wyzwanie dla farmakoterapii ukierunkowanej na receptor serotoninowy. Ciekawym kierunkiem, który pasuje do tego podejścia, wydają się być selektywne, niskozasadowe ligandy wybranych receptorów serotoninowych.

Celem tego projektu jest poszukiwanie związków o powinowactwie do receptorów serotoninowych 5-HT₆ w kontekście leczenia glejaków wielopostaciowych. Projekt obejmuje opracowanie nowej grupy niskozasadowych arylosulfonamidowych pochodnych cyklicznych aryloguanidyn jako niestandardowych ligandów receptorów serotoninowych. Opracowana grupa zostanie poddana badaniom powinowactwa do wspomnianych receptorów serotoninowych, aktywności przeciwnowotworowej w stosunku do kilku linii glejaka wielopostaciowego oraz poszerzonym badaniom hepatotoksyczności oraz stabilności metabolicznej. Zaplanowane badania mają charakter badań podstawowych, mających na celu identyfikację kandydatów o potencjalnej aktywności przeciwnowotworowej, stanowiących niestandardowe podejście terapeutyczne w leczeniu glejaków oraz określenie roli ligandów 5-HT₆R w leczeniu wspomnianych nowotworów. W ramach projektu planuje się także opracowanie szybkiej, ekologicznej metody syntezy, która pozwoli na uzyskanie obszernej biblioteki związków w krótkim czasie, bez nadmiernego obciążenia środowiska naturalnego (synteza w obecności promieniowania mikrofalowego lub sonochemicznie). Projektowanie ligandów będzie wspierane metodami modelowania molekularnego.