

Rak prostaty, zaraz po raku płuc i jelita grubego, jest najczęstszą postacią raka u mężczyzn. Jest drugą w kolejności przyczyną śmierci osób chorujących na raka. Jest to choroba, w której dochodzi do nagromadzenia złośliwych komórek w gruczole prostaty, dająca takie objawy jak: problem z oddawaniem moczu, uczucie pieczenia podczas oddawania moczu, obecność krwi w moczu, czy nieustępujące bóle w okolicy pleców, bioder lub miednicy. Agresywna postać raka prostaty jest zwykle leczona chirurgicznie lub farmakologicznie. Terapia ma na celu obniżenie poziomu hormonów męskich, ponieważ komórki rakowe potrzebują ich do namnażania. Takie postępowanie spowalnia rozwój choroby, jednakże rak po pewnym czasie staje się niestety oporny na taką terapię. Dzieje się tak, ponieważ komórki rakowe znajdują sposób na samodzielne wytwarzanie hormonów. Również mają zdolność lepiej wykorzystywać niewielką ilość hormonów, jaką mają do dyspozycji. Jednakże w dalszym ciągu pozostają zależne od hormonów.

W momencie, kiedy choroba posunie się do stadium przerzutów, pacjenci mają tylko ok. 50% szans na przeżycie jednego roku. Taka postać jest szczególnie trudna w leczeniu ze względu na występującą lekooporność. W tym miejscu wkraczają inhibitory CYP17A1. Jest to enzym odpowiedzialny za wytwarzanie hormonów męskich tzw. androgenów. Obecny jest zarówno w zdrowych komórkach, jak i rakowych. Hamując funkcjonowanie tego enzymu możliwe staje się skuteczne zredukowanie wytwarzania androgenów i co za tym idzie "zagłodzenie" raka. Do tej pory dysponujemy jedynie jednym lekiem o takim działaniu. Lek ten nazywa się abirateron i został wprowadzony do lecznictwa w 2011 roku. Niestety lek ten posiada wiele wad. Po pierwsze, przedłuża życie pacjentów średnio o 4 miesiące. Po drugie, zalecana jest bardzo wysoka dzienna dawka - 1000 mg. W końcu obarczony jest wieloma działaniami ubocznymi, co wynika z jego budowy chemicznej, takimi jak nadciśnienie, przyływy gorąca, zaburzenia poziomu potasu w organizmie, bóle głowy czy uszkodzenia wątroby (skutek wysokiej dawki). Póki co nikomu nie udało znaleźć się skuteczniejszego leku. Głównym problemem związanym z tym lekiem jest pojawiająca się lekooporność. Abirateron z czasem przestaje działać i dla chorych właściwie nie ma już ratunku.

Naukowcom udało się wykazać, że źródłem tego problemu może być inny enzym zwany AKR1C3. Gdyby tylko udało się zahamować funkcjonowanie tego enzymu, moglibyśmy osiągnąć skuteczną broń w walce z rakiem prostaty. Mój projekt zakłada propozycję rozwiązania tego problemu, poszukując nowych, lepszych leków. Sposób postępowania opiera się na wykorzystaniu dostępnych informacji naukowych o CYP17A1 i AKR1C3 oraz użyciu specjalnych programów komputerowych w celu zaprojektowania nowych cząsteczek. Kolejnym krokiem jest synteza. W tym momencie zaangażowany zostaje chemik, który musi wytworzyć daną substancję w laboratorium. Od otrzymanej substancji wymaga się wysokiej czystości. Konieczne jest również zapewnienie odpowiedniej ilości produktu dla dalszych badań. Zwykle wytwarza się wiele spokrewnionych substancji, tak aby mieć jak największe szanse na znalezienie tej pożądanej. Ostatecznie, wytworzone substancje poddaje się różnorodnym testom, żeby sprawdzić czy rzeczywiście posiadają spodziewane właściwości. Jest wiele testów, jakim poddaje się substancje lecznicze na etapie odkrywania. Najważniejsze testy w tym projekcie opierają się przede wszystkim na sprawdzeniu, czy dane związki są w stanie zahamować działanie enzymów CYP17A1 i AKR1C3. Testy owe zostaną przeprowadzone na wyizolowanych enzymach oraz w hodowlach komórkowych. Obie formy testów są istotne z uwagi na fakt, że np. związek może oddziaływać na wyizolowany enzym, ale już nie wykazuje takiego działania w przypadku całych komórek. Taki wynik może wtedy oznaczać, że istnieje problem z wnikaniem związku do wnętrza komórki i w takim przypadku należy zaprojektować taką zmianę struktury chemicznej, która spowoduje poprawienie parametrów przepuszczalności związku w głąb komórki. Istotne będzie również sprawdzenie parametrów fizykochemicznych związków. Są one ważne, ze względu na fakt, iż leki muszą zostać przyjęte przez pacjenta (np. drogą doustną lub w postaci zastrzyku). A jeszcze wcześniej z kolei musi zostać przygotowana odpowiednia forma leku (np. tabletki). Testy fizykochemiczne pozwalają wykazać, czy dany związek ma odpowiednie właściwości (np. rozpuszczalność). Wynik informuje o ewentualnej potrzebie ich poprawy. Ostatecznie związki wykazujące optymalne parametry mogą się stać substancjami narzędziowymi wykorzystywanymi przez farmakologów do badania mechanizmów lekooporności raka prostaty, a nawet stać się lekami po bardziej zaawansowanych badaniach bezpieczeństwa i skuteczności.