

Podstawy proponowanych badań

Poszukując nowych związków o potencjalnej aktywności przeciwnowotworowej otrzymaliśmy w naszym laboratorium serię prostych polifluorowanych fosfonianów (ZOT) o strukturze wiodącej. Wykazały one wysoką aktywność cytotoksyczną wobec komórek nowotworowych guzów litych, a szczególnie wobec komórek glejaka wielopostaciowego. Wstępne wyniki uzyskane *in silico* wskazują, że ZOT spełniają szereg kryteriów lekopodobieństwa (ang. *drug likeness*), m.in.: mają niską masę cząsteczkową, wysoką biodostępność, spełniają kryteria farmakokinetyczne dotyczące wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu i wydalania (ADME), nie łamią reguły pięciu Lipińskiego (RO5) oraz nie zakłócają pan-testu (PAINS, ang. *pan-assay interference compounds*). W połączeniu z przewidywaną przenikalnością przez barierę krew-mózg, ZOT, są dobrze rokującymi kandydatami na lek przeciwnowotworowy wobec glejaka wielopostaciowego. Obecnie przedmiotem badań naszej grupy jest poznanie molekularnego mechanizmu działania tych związków.

Cel projektu

Niska skuteczność dostarczania leków przez barierę krew-mózg jest głównym powodem wolnego postępu w leczeniu glejaka wielopostaciowego – obecnie udaje się osiągnąć kilkumiesięczne wydłużenie okresu przeżycia. Z klinicznego punktu widzenia cenne jest poszukiwanie nowych substancji o potencjale chemioterapeutyków przenikających przez barierę krew-mózg, w szczególności związków o strukturze wiodącej i nieznanym mechanizmie działania. **Celem niniejszego projektu jest przeprowadzenie badań przedklinicznych nowych związków ZOT₅-1-Me oraz ZOT₅-1-Et jako potencjalnych leków przeciwnowotworowych wobec glejaka wielopostaciowego.**

Opis badań

Dla osiągnięcia powyższego celu proponujemy realizację następujących zadań badawczych:

1. Wytypowanie molekularnych celów dla ZOT oraz ich ewaluację *in vitro* w komórkach glejaka.
2. Ocenę aktywności przeciwnowotworowej ZOT *in vitro* w komórkach glejaka na poziomie molekularnym.
3. Ocenę aktywności przeciwnowotworowej ZOT *in vitro* w modelach 2D i 3D pierwotnych linii komórkowych wyprowadzonych od pacjentów z glejakiem wielopostaciowym.
4. Ocenę aktywności przeciwnowotworowej ZOT *in vivo* z zastosowaniem heteroprzeszczepów pochodzących od pacjentów z glejakiem wielopostaciowym w modelu mysim.

Spodziewane efekty

Oczekuje się, że proponowane badania poszerzą naszą wiedzę o właściwościach przeciwnowotworowych na poziomie molekularnym, komórkowym, tkankowym i ogólnoustrojowym nowych polifluorowanych fosfonianów o strukturze wiodącej i wysokiej aktywności cytotoksycznej. Realizacja projektu poszerzy wiedzę z zakresu biologii nowotworów oraz projektowania leków.