

## **NOWY TYP ANALOGÓW I KONIUGATÓW KWASU FOLIOWEGO O POTENCJALNYM ZASTOSOWANIU W TERAPII NOWOTWORÓW HORMONUZALEŻNYCH**

---

Temat nowotworu piersi, ze względu na nieznaną etiologię, zwracał uwagę wielu lekarzy oraz naukowców na przestrzeni wieków. Pomimo prowadzenia wielu badań oraz stosowania różnorodnych terapii, rak piersi ciągle pozostaje jedną z głównych przyczyn śmierci kobiet w krajach wysoko rozwiniętych. *National Cancer Institute* szacuje, iż w 2021 roku tylko w Stanach Zjednoczonych, zostanie zdiagnozowanych więcej niż 281 000 nowych przypadków zachorowań, a śmierć w konsekwencji tej choroby poniesie aż 43 000 pacjentów. Warto podkreślić fakt, że około 95% nowotworów w swojej początkowej fazie wzrostu wykazuje charakter hormonozależny. Z tego powodu biologicznie aktywne hormony, takie jak estrogeny i androgeny, odgrywają kluczową rolę w procesie wzrostu i proliferacji komórek nowotworowych, a wszystkie nowopowstające terapie powinny skupiać się na wykorzystywaniu farmaceutyków, które w sposób efektywny zredukować będą dostarczanie aktywnych hormonów do komórek nowotworowych. Jedną z głównych strategii leczenia hormonozależnych typów nowotworów opiera się na wykorzystywaniu biologicznie czynnych związków, które posiadają zdolność do hamowania aktywności enzymów odpowiadających za syntezę estrogenów i androgenów. Jednym z nich jest sulfataza steroidowa (STS), która odpowiada za hydrolizę siarczanowych form steroidów do ich aktywnych biologicznie pochodnych. W ostatnich latach prowadzone są intensywne badania nad poszukiwaniem nowych, skutecznych inhibitorów STS. Niestety, liczna grupa potencjalnych leków (zwłaszcza opartych o rdzenie steroidowe) oprócz wykazywania pożądanego działania, charakteryzowała się właściwościami estrogenowymi, które były odpowiedzialne za zwiększoną proliferację komórek nowotworowych. Jednym z podejść pozwalającym na wyeliminowanie tego niepożądanego efektu jest zastosowanie inhibitorów, które w swojej strukturze posiadać będą niesteroidowy rdzeń i dokładnie takie podejście zostanie zastosowane w niniejszym projekcie. Kwestią wartą podkreślenia jest również to, iż związki o właściwościach cytotoksycznych wykorzystywane w terapiach leczenia nowotworów wykazują niską specyficzność, co w konsekwencji powoduje wysoki poziom toksyczności ogólnoustrojowej oraz szereg niepożądanych skutków ubocznych. Wiele grup badawczych podejmuje próby stworzenia drogi dostarczania potencjalnego leku do komórki nowotworowej, która cechować się ma jak najwyższym poziomem efektywności oraz selektywności. Ogromne znaczenie w tym procesie odegrać może kwas foliowy (FA), jest to bowiem związek, na który szybko proliferujące komórki nowotworowe wykazują bardzo wysokie zapotrzebowanie. Istotnym zagadnieniem jest również sposób dystrybucji FA, który opiera się na kilku typach transporterów, z czego wyróżnić można specyficzne receptory kwasu foliowego (FR). FR (a szczególnie FR $\alpha$ ) wykazują niski poziom ekspresji w normalnych, zdrowych tkankach, w przeciwieństwie do komórek nowotworowych, które posiadają bardzo wysokie zapotrzebowania na FA ze względu na szybko postępujący proces dzielenia się i wzrostu tych komórek.

Niniejszy projekt zakłada syntezę dwóch serii związków, które mogą posiadać potencjalne zastosowanie w leczeniu nowotworów hormonozależnych. Seria pierwsza zawierać będzie pochodne wykazujące podobieństwo strukturalne do FA poprzez obecność w swojej budowie fragmentu kwasu glutaminowego, który jest istotnym elementem FA. Wprowadzenie elementów strukturalnych obecnych w strukturze FA do cząsteczki inhibitora może doprowadzić do otrzymania związków charakteryzujących się wysoką aktywnością inhibicyjną wobec STS, a także wzmocnioną selektywnością wobec komórek nowotworowych. Ponadto pochodne te będą opierać się na rdzeniach 1,2,3-triazolu, kumaryn, tyramin oraz flawonoidów, które wykazują podobieństwo geometryczne do naturalnych, steroidowych substratów STS. Projekt ten zakłada również stworzenie szerokiej biblioteki koniugatów FA z inhibitorami STS. Związki te zaprojektowane zostaną na podstawie wyników badań biologicznych pierwszej serii i wyselekcjonowaniu najbardziej obiecujących pochodnych. Ponadto wszystkie zsyntezowane związki w swoich strukturach zawierać będą amidosiarczanowy farmakofor, którego skuteczność została już udowodniona w toku naszych dotychczasowych badań.

Podsumowując, STS stanowi bardzo atrakcyjny, nowy cel molekularny dla rozwoju terapii nowotworów hormonozależnych, a synteza nowatorskich, skutecznych i selektywnych inhibitorów STS jest bardzo istotnym wyzwaniem dla współczesnej chemii medycznej. Biorąc pod uwagę również fakt, iż ekspresja FR stale rośnie wraz z rozwojem guza, zakłada się, że nowe związki będą skuteczne w leczeniu zaawansowanych stanów nowotworowych, a nowo opracowana metoda stanie się wysoce efektywną terapią celowaną.