

CHIRALNE KOMPLEKSY RENU I RODU O DZIAŁANIU PRZECIWNOWOTWOROWYM I PRZECIWBAKTERYJNYM:
SYNTEZA, AKTYWNOŚĆ, WŁAŚCIWOŚCI FIZYKOCHEMICZNE

Projekt ten podejmuje dwa wyzwania współczesnej chemii medycznej: preselekcję nowych substancji walki z (1) rakiem i (2) infekcjami bakteryjnymi. Badania onkologiczne zmagają się z ostrymi skutkami ubocznymi konwencjonalnych metod leczenia np. lekami na bazie platyny. XXI wiek wkracza w „erę postantybiotykową”, kiedy nawet łagodne infekcje mogą powodować śmierć spowodowaną przez bakterie odporne na wszystkie dostępne leki (AMR). Nasze wstępne badania rozpoznały grupę kompleksów renu i rodru o obiecującej aktywności przeciwnowotworowej wobec wybranych linii komórek nowotworowych oraz przeciwbakteryjnej, wobec szczepów referencyjnych i klinicznych. Te fakty skłoniły nas do podjęcia badań nad nowymi kompleksami Re/Rh w trzech współpracujących ze sobą instytucjach: Narodowym Instytucie Leków (NMI), Uniwersytecie Przyrodniczo-Humanistycznym w Siedlcach (UPH) oraz Instytucie Chemii i Techniki Jądrowej (INCT).

MOTYWACJA PROJEKTU

- (1) Istnieje potrzeba systematycznego sprawdzania (chiralnych) kompleksów metali innych niż platyna (non-Pt) w kierunku ich właściwości przeciwnowotworowych i przeciwbakteryjnych.
- (2) Aktywność przeciwrakowa niektórych kompleksów Re/Rh jest udokumentowana. Re jest surogatem ^{99m}Tc , a aktywność przeciwnowotworowa kompleksów Re przenosi się na kompleksy Tc, które można stosować radioterapii i radiodiagnostyce. Kompleksy Rh o strukturze płaskokwadratowej mogą działać analogicznie do cisplatyny, ale mogą wykazywać niższą toksyczność.
- (3) Aktywność przeciwdrobnoustrojowa nowych (chiralnych) kompleksów Re/Rh może być „bardzo znacząca” i przyczynić się do znalezienia chemioterapeutyków przeciwko bakteriom wielolekoopornym.
- (4) Duży zbiór danych strukturalnych i spektroskopowych zebranych w ramach projektu można wykorzystać do przewidywania właściwości pożądaných w projektowaniu związków biologicznie czynnych.

GŁÓWNYM CELEM PROJEKTU jest wyselekcjonowanie kandydatów na środki przeciwnowotworowe non-Pt i/lub zwalczające AMR. W tym celu: (1) Zsyntetyzujemy nowe chiralne kompleksy Re/Rh i zbierzemy ich profile strukturalne i spektroskopowe; (2) Ocenimy ich aktywność przeciwrakową przy użyciu wybranych rakowych/normalnych linii komórkowych; (3) Określimy ich działanie przeciwbakteryjne na szczepach referencyjnych/klinicznych; (4) Określimy farmakokinetykę komórkową i miejsca docelowe w komórkach/bakteriach.

PROBLEM DO ROZWIĄZANIA to optymalizacja kompleksów Re/Rh w celu maksymalizacji aktywności w kierunku: (1) wyselekcjonowanych linii komórek nowotworowych przy minimalizacji w stosunku do komórek normalnych, (2) bakterii referencyjnych i wybranych szczepów klinicznych, (3) optymalnej interakcji z komórkami/bakteriami

BADANIA HIPOTEZY ROBOCZE PROJEKTU Zakładamy, że nowe kompleksy Re/Rh będą wykazywać:

- H 1. aktywność i selektywność wobec niektórych linii komórek nowotworowych,
- H 2. aktywność i selektywność wobec określonych referencyjnych i klinicznych szczepów bakterii,
- H 3. wychwyty komórkowy wystarczający do efektywnego działania farmakologicznego, w komórkach nowotworowych i/lub bakteriach,
- H 4. bardzo dobre właściwości do zastosowań medycznych i niemedycznych.

OCZEKIWANY EFEKT PROJEKTU Opracujemy nowe chiralne kompleksy Re/Rh:

- (1) o znaczącym działaniu przeciwnowotworowym, ale słabej toksyczności wobec komórek normalnych,
- (2) o znaczącym działaniu przeciwbakteryjnym,
- (3) o precyzyjnie określonych wewnątrzkomórkowych miejscach docelowych i molekularnych mechanizmach działania
- (4) odpowiednie dla radiofarmacji/radioteranostyki,
- (5) które wzbogacą naszą wiedzę z zakresu fizykochemii chiralnych związków nieorganicznych,
- (6) zostaną ukończone prace doktorskie poświęcone aktywności przeciwnowotworowej i optycznemu bioobrazowaniu (NMI) oraz profilowi fizykochemicznemu (INCT), a także zostanie zebrany znaczący materiał do pracy habilitacyjnej dra Łyczko (INCT),
- (7) Zostaną opublikowane artykuły zgłoszenia patentowe dotyczące aktywnych kompleksów Re/Rh.