

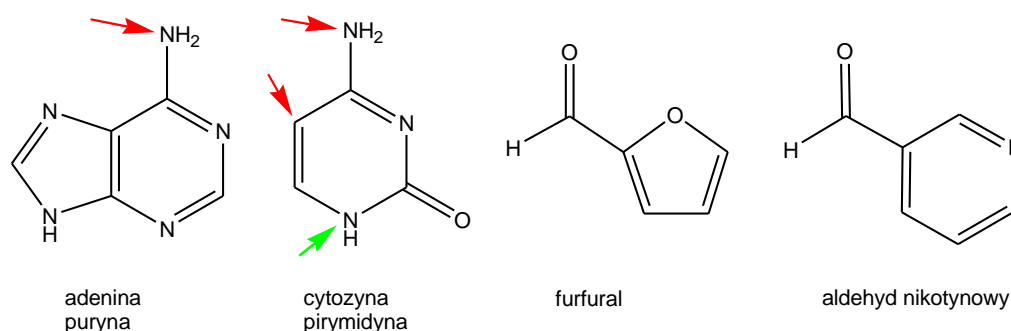
„Poszukiwanie nowych inhibitorów epigenetycznych jako potencjalnych leków przeciwnowotworowych”

Ewelina Adamska

Stypendystka projektu pt. „Wsparcie stypendialne dla doktorantów na kierunkach uznanych za strategiczne z punktu widzenia rozwoju Wielkopolski”, Poddziałanie 8.2.2 Programu Operacyjnego Kapitał Ludzki

Zapotrzebowanie na leki przeciwnowotworowe jest wciąż ogromne, a terapie obecnie stosowane w terapii antynowotworowej, obok pożądanego skutku terapeutycznego wywołują szereg poważnych skutków ubocznych, drastycznie obniżając standard życia chorego. Natomiast najnowsze terapie wykorzystujące przeciwciała są niezwykle kosztowne, dlatego wciąż poszukuje się nowych leków, równie skutecznych, ale charakteryzujących się niską toksycznością oraz nie wywołujących efektów ubocznych.

Moim **głównym zadaniem** było **poszukiwanie właśnie takich, nietoksycznych leków przeciwnowotworowych**. Potencjalnych terapeutyków poszukiwano wśród pochodnych zasad azotowych, które modyfikowano aldehydami. Zasady azotowe są naturalnymi komponentami kwasów nukleinowych. Natomiast do modyfikacji tych zasad

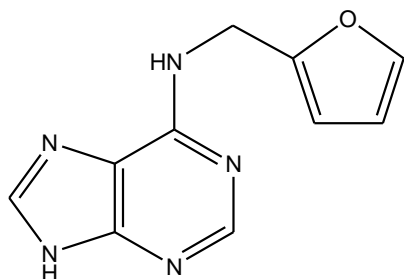


Rysunek 1 Zasady azotowe oraz przykłady aldehydów używanych do modyfikacji cytozyny i adeniny.

azotowych, używano aldehydów takich, jak furfural czy aldehyd nikotynowy występujących w śladowych ilościach w organizmach żywych.

Oba komponenty są pochodzenia naturalnego, co zwiększa prawdopodobieństwo, że otrzymane z nich związki mogą być również dobrze tolerowane przez organizm. Ponadto

odkryto, że zasady azotowe ulegają reakcjom z aldehydami i to w organizmach żywych, czego dowodem jest odkrycie kinetyny. Oznacza to, że takie modyfikowane aldehydami zasady azotowe są naturalnie występującymi składnikami kwasów nukleinowych, a jeśli tworzą się na drodze naturalnych przemian, to prawdopodobnie nie są toksyczne.



kinetyna

Rysunek 2 Kinetyna jest to adenina z podstawnikiem furfurylowym przy egzaminowym atomie azotu. Znalazła zastosowanie w kosmetyce oraz medycynie. Prawdopodobnie powstaje ona na skutek reakcji reszty adeninowej DNA z furfurałem, powstającym w organizmie podczas rozkładu cukru. Występuje ona w wielu organizmach żywych.

Wiele leków przeciwnowotworowych, których zadaniem jest inhibicja któregoś enzymu to nukleozydy modyfikowane w części zasadowej. Niestety, nie są one w komórce rozpoznawane jako obce nukleozydy, dlatego zostają wbudowane do kwasów nukleinowych, co niestety zwiększa ich toksyczność. Ciekawe więc było czy „usuwając” z takiego związku resztę cukrową obniżymy toksyczność leku.

Ogólnym celem pracy było otrzymanie jak największej liczby różnych pochodnych głównie cytozyny, a następnie adeniny zawierających podstawniki przy egzaminowym atomie azotu oraz pochodnych cytozyny zawierających podstawniki przy egzaminowym atomie azotu oraz w pozycji piątej cytozyny (czerwone strzałki rys. 1.), a następnie przekazanie ich do badań biologicznych.

Spośród około pięćdziesięciu otrzymanych przeze mnie związków chemicznych, około dziesięć to potencjalne terapeutyki, ponieważ wykazują efekty przeciwnowotworowe w testach in vitro. Wstępne badania laboratoryjne prowadzone w IChB PAN, wykazują, iż kilka z grupy dziesięciu potencjalnych terapeutyków, charakteryzuje się mniejszą toksycznością w porównaniu z obecnie stosowanymi w terapii przeciwnowotworowej lekami. Otrzymane przeze mnie związki wychodzą zatem naprzeciw wymaganiom stawianym lekom nowoczesnej terapii, co czyni je innowacyjnymi. Innowacyjność tą potwierdza fakt uzyskania dwóch zgłoszeń patentowych na terenie Polski oraz jednego obejmującego kraje Europy i USA. Uzyskanie tych patentów znacznie wzmocni pozycję Wielkopolski jako ośrodka badawczego, przyczyni się do wzrostu atrakcyjności i konkurencyjności naszego regionu zarówno dla działalności prowadzonej przez lokalnych przedsiębiorców i międzynarodowych firm chcących ulokować w regionie ośrodki badawcze oraz produkcyjne jak i tych, chcących nawiązać współpracę z istniejącymi już laboratoriami.

Silna pozycja Wielkopolski jako ośrodka badawczego uczyni nasz region atrakcyjnym dla naukowców oraz przyszłych studentów, których napływ będzie motorem napędowym omawianej branży, lokalnych ośrodków kultury oraz małych i mikro przedsiębiorstw o profilu gastronomicznym, hotelarskim a także usługowym.

Kolejnym zadaniem było **opracowanie warunków syntezy wyżej wymienionych pochodnych**, ponieważ, doniesienia literaturowe nie opisują metod bezpośredniej modyfikacji zasad azotowych, a dotyczą głównie nukleozydów. W takim wypadku reszta cukrowa pełni rolę ochronną pozycji N-1 zasady azotowej pirymidynowej. Normalnie pozycja ta charakteryzuje się wysoką reaktywnością (zielona strzałka, rys. 1), dlatego modyfikacja samych zasad pirydynowych jest trudna. Nowe warunki otrzymywania takich pochodnych zaprojektowano tak, aby syntezę łatwo można było przenieść ze skali laboratoryjnej do skali przemysłowej, co w przyszłości ułatwi wdrożenie tych związków do produkcji. Elastyczność ta oznacza, że jesteśmy gotowi nawiązać w krótkim czasie współpracę z firmami produkcyjnymi o profilu farmaceutycznym działającymi w regionie. Zastosowanie biodegradowalnych reagentów i rozpuszczalników, czyli nie obciążających środowiska naturalnego oraz takich katalizatorów, które łatwo można zastąpić katalizatorami heterogenicznymi stosowanymi w przemyśle, oznacza, że metody syntezy są opracowane według zasad Green Chemistry.. Nie bez znaczenia są też warunki w jakich prowadzono syntezę - nigdy nie jest wymagane użycie wysokich ciśnień oraz temperatur powyżej 65° C. Wszystko to znacznie obniża koszty przyszłej produkcji, czyni ją przyjazną dla środowiska oraz wpływa na wzrost poziomu zastosowania ekologicznych technologii w naszym regionie.

Metoda otrzymywania takich pochodnych okazała się tak uniwersalna, że pozwala mi otrzymać prawie każdą pochodną cytozyny, 2'-deoksycytidyny, adeniny oraz 2'-deoskyadenozyny, dlatego nowym **dodatkowym wyzwaniem**, było **wytypowanie takich związków chemicznych spośród wszystkich jakie mogę otrzymać, które prawdopodobnie wykazywały by właściwości przeciwnowotworowe**. Takie zawężenie pola działania było niezwykle ważne, ponieważ badania biologiczne są kosztowne i czasochłonne, co oznacza, że nie można przebadać każdego otrzymanego przeze mnie związku. Problem ten rozwiązano poprzez dokowanie. Dokowanie polega na umieszczeniu za pomocą specjalnego programu komputerowego badanej cząsteczki we wnętrzu kieszeni enzymatycznej białka, którego inhibicja prowadzi do apoptozy komórki nowotworowej lub

przywraca w niej homeostazę.. Wynikiem jest trójwymiarowy obraz przedstawiający enzym wraz z badanym związkiem, wraz z występującymi między nimi oddziaływaniami, których moc można wyliczyć. To z kolei daje nam informacje, które związki są godne uwagi nie tylko z chemicznego punktu widzenia, ale i biologicznego.