

Opracowanie wewnątrzkomórkowych modulatorów interakcji 5-HT_{5A}-G_i w roli innowacyjnych inhibitorów pro-nowotworowej sygnalizacji GPCR

Choroby onkologiczne stanowią główny problemem zdrowia publicznego na całym świecie. Rak jelita grubego, prostaty, piersi i płuc to najczęściej rozpoznawane nowotwory w Europie. Metody ich leczenia są uzależnione od konkretnego typu choroby, stanu pacjenta oraz rokowań. Rak piersi jest najczęstszym nowotworem złośliwym u kobiet. We wczesnym stadium, obejmującym pierś oraz przeżuty do węzłów chłonnych jest uważany za uleczalny. Ulepszenia w terapii multimodalnej doprowadziły do zwiększenia szans na wyleczenie w przypadku 70-80% pacjentów. Natomiast zaawansowana (przerzutowa) choroba jest uważana za nieuleczalną przy użyciu obecnie dostępnych opcji terapeutycznych.

Rak piersi dzieli się na 3 główne podtypy w oparciu o obecność lub brak markerów molekularnych dla receptorów hormonalnych (RH) estrogenowych lub progesteronowych oraz ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (HER2). Wyróżnia się typy, w których markery RH są dodatnie / HER2 ujemne (70% pacjentek), RH/ HER2 dodatnie (15%-20%) oraz potrójnie ujemny (TNBC; 15%). W ponad 90% przypadków raka piersi w momencie rozpoznania nie występują przerzuty. Leczenie systemowe określa podtyp nowotworu. Chore na guzy z dodatnimi RH otrzymują terapię hormonalną. Pacjentki z guzami HER2+ otrzymują terapię przeciwciałem ukierunkowanym na HER2 lub drobnocząsteczkowym inhibitorem w połączeniu z chemioterapią. Pacjentki z potrójnie ujemnymi guzami otrzymują samą chemioterapię. Rak piersi z przerzutami jest leczony zgodnie z podtypem, w celu przedłużenia życia i złagodzenia objawów. Mediana całkowitego przeżycia dla potrójnie ujemnego raka piersi z przerzutami wynosi około 1 roku w porównaniu z czasem 5 lat w przypadku pozostałych 2 podtypów. Potrzebna jest przede wszystkim skuteczniejsza terapia chorych na potrójnie ujemnego raka piersi z przerzutami. Niezależnie od wysokiego poziomu początkowej odpowiedzi klinicznej na leczenie neoadiuwantowe, pacjenci z TNBC nadal wykazują gorsze rokowanie z wyższym ryzykiem przerzutów odległych w porównaniu z innymi pacjentkami z rakiem piersi.

Na przestrzeni ostatnich lat udowodniono znaczenie przekąźnictwa serotoninowego w patogenezie wielu nowotworów. Wysoki poziom ekspresji hydroksylazy tryptofanu 1 (TPH1) w ludzkich liniach komórkowych raka piersi sugeruje, że mogą one syntetyzować duże ilości serotoniny. Blokowanie TPH1, monoaminooksydazy A (MAO-A), transportera serotoniny SERT i każdego z receptorów serotoninowych hamuje tworzenie sfer nowotworowych. Najnowsze doniesienia wskazują na rolę receptorów 5-HT_{5A}R w potencjalnej terapii TNBC, poprzez hamowanie wzrostu komórek inicjujących nowotwór (BTIC). Jednakże istotnym wyzwaniem pozostaje niska selektywność antagonistów tego receptora, co może wiązać się z dużą ilością ogólnoustrojowych efektów ubocznych.

W niniejszym projekcie zaproponowano zastosowanie wewnątrzkomórkowych modulatorów receptora 5-HT_{5A} w leczeniu potrójnie negatywnego raka piersi. Związki te mają łączyć działanie oparte o hamowanie wzrostu BTIC oraz blokowanie receptorów androgenowych i szlaków sygnalizacji PKA oraz PI3K/AKT/mTOR, poprzez antagonizm receptora 5-HT_{5A}R. **Innowacyjne podejście zawarte w tym projekcie zakłada opracowanie związków, selektywnie wiążących się z receptorem od strony wewnątrzkomórkowej, przelamując klasyczny zewnątrzkomórkowy tryb wiązania.** Celem tej modyfikacji jest wybiórcze blokowanie sygnalizacji receptora 5-HT_{5A} z białkiem G, czego skutkiem będzie przerwanie onkogennych kaskad sygnałowych.

W projekcie zaplanowano głęboką modyfikację strukturalną w celu wyłonienia grupy selektywnych, wewnątrzkomórkowych modulatorów 5-HT_{5A} o korzystnych właściwościach farmakokinetycznych. Przewidziano optymalizację parametrów farmakokinetycznych i toksykologicznych (ADMET), w tym stabilności metabolicznej oraz zdolności do penetracji bariery krew-mózg. Wyłoniona grupa cząsteczek zostanie poddana badaniom aktywności przeciwnowotworowej *in vitro* oraz *in vivo*, a także zbadana pod kątem mechanizmu działania przeciwnowotworowego.