

NOWE PROJEKTY NAUKOWE

Projekt „EKSPLOKACJA NIEZBADANEJ PRZESTRZENI CHEMICZNEJ ZWIĄZKÓW LEKOPODOBNYCH: NOWE KLASY POCHODNYCH SULFOKSYMIN I ICH AKTYWNOŚĆ BIOLOGICZNA”

Dr hab. Maciej Filip Dawidowski – adiunkt w Katedrze i Zakładzie Technologii Leków i Biotechnologii Farmaceutycznej Wydziału Farmaceutycznego, wiceprzewodniczący Rady Dyscypliny Nauk Farmaceutycznych WUM, kierownik projektu

„Przestrzeń chemiczna” i „związki lekopodobne”

Przestrzeń chemiczną można zdefiniować jako zbiór wszystkich związków chemicznych obecnych w przyrodzie oraz tych, które można zaprojektować i otrzymać. Podobnie jak wszechświat, także ją uważamy za olbrzymią, wręcz nieskończoną, ponieważ liczba możliwych do otrzymania cząsteczek, podobnie jak liczba galaktyk, gwiazd czy planet, jest trudna do wyobrażenia. Z punktu widzenia nauk biomedycznych, ważne jest, że w przestrzeni chemicznej istnieje zbiór cząsteczek, które można wykorzystać w celu odkrywania nowych substancji leczniczych. Jest to przestrzeń chemiczna tzw. „związków lekopodobnych”, czyli takich, które niekoniecznie posiadają stwierdzone eksperymentalnie działanie farmakologiczne, jednak ich właściwości farmakochemiczne warunkują odpowiednią biodostępność, a więc dają teoretycznie możliwość zastosowania w organizmach żywych. Przestrzeń związków lekopodobnych jest wykorzystywana m.in. przez innowacyjne firmy farmaceutyczne oraz jednostki naukowe, w postaci tzw. „bibliotek związków”. Biblioteki te, to nic innego jak kolekcje cząsteczek lekopodobnych dostępnych w tych instytucjach, które są wykorzystywane w badaniach przesiewowych, np. w celu szybkiego znalezienia potencjalnych kandydatów na leki oddziałujące z nowym receptorem (celem molekularnym) i/lub działających w określony sposób na komórki w testach *in vitro*. Liczebność tych bibliotek wynosi nierzadko kilka milionów i są one na bieżąco wzboga-



Dr hab. Maciej Filip Dawidowski (kierownik projektu) i mgr farm. Emilia Pykacz

gacane o kolejne cząsteczki, o unikalnej strukturze i pożądanym właściwościach farmakochemicznych. Dlaczego odpowiednio skonstruowane biblioteki są tak ważne i pożądane? W dużym uproszczeniu, im liczniejsza jest biblioteka, tym statystycznie większe są szanse na znalezienie w niej cząsteczek o wysokiej aktywności. Im bardziej unikatowa i zróżnicowana jest dana kolekcja, tym większe są szanse na znalezienie związku wolnego patentowo. Z kolei, im korzystniejsze właściwości farmakochemiczne cząsteczek zawartych w bibliotece, tym większa jest szansa na odnalezienie kandydatów do badań klinicznych, które cechują się pożądaną selektywnością i biodostępnością.

Głównym celem projektu badawczego kierowanego przez dr hab. Macieja Dawidowskiego jest opracowanie me-

tod wzbogacenia przestrzeni chemicznej o nowe klasy związków przydatnych w procesie poszukiwania nowych leków. Wzbogacenie to będzie obserwowane na trzech płaszczyznach, istotnych dla odpowiedniego konstruowania bibliotek cząsteczek lekopodobnych. Po pierwsze, projekt skupia się na adaptacji technologii gwarantujących otrzymywanie związków, aby zwiększanie liczebności bibliotek było możliwe w sposób: szybki, tani, wydajny i przyjazny środowisku. Po drugie, projekt jest ukierunkowany na cząsteczki o unikalnej strukturze, których otrzymanie byłoby trudne lub niemożliwe na innej drodze. Są to nowe pochodne sulfoksymin, związków stosunkowo słabo przebadanych i niezbyt licznych w dostępnych bibliotekach. Po trzecie, opracowywane typy związków mają być podobne strukturalnie

NOWE PROJEKTY NAUKOWE

do bioaktywnych amin, sulfonamidów i aminokwasów, jednak charakteryzować się korzystniejszymi właściwościami farmakochemicznymi.

Badania opisane powyżej zostaną również przeniesione na wyższy poziom użyteczności. W projekcie zaplanowano otrzymanie sulfoksyminowych pochodnych znanych leków, biomolekuł i związków obecnych w badaniach klinicznych. We współpracy z jednostkami uczelnianymi (zespół dr Małgorzaty Firczuk z Zakładu Immunologii), pozauczelnianymi (m.in. zespoły prof. Krzysztofa Pycia i prof. Grzegorza Dubina z Małopolskiego Centrum Biotechnologii) oraz w ramach usług zleconych, zostanie określona ich aktywność biologiczna. Rezultaty tych badań pozwolą udowodnić przydatność opracowanej technologii w syntezie związków bioaktywnych i mogą znaleźć zastosowanie w przemyśle farmaceutycznym.

Otrzymywanie związków chemicznych niejednokrotnie jest trudne, a opracowane założenia eksperymentalne zawodzą, bądź nie doprowadzają do uzyskania produktów w odpowiedniej ilości oraz o satysfakcjonującej czystości. Nasz zespół dysponuje jednak obiecującymi wynikami wstępnymi, które dowodzą, że zaprojektowane technologie są wydajne. Co więcej, udało się zoptymalizować jedną z reakcji, wykorzystując jej alternatywny przebieg. Jest to na tyle atrakcyjne, że mechanizm sam w sobie zostanie przeanalizowany za pomocą metod laboratoryjnych (we współpracy z dr Grzegorzem Popowiczem z Helmholtz Zentrum Munich) i obliczeniowych (we współpracy z prof. Paulem Fleurat-Lessard z Université de Bourgogne). Wspomniany, alternatywny przebieg reakcji może być w przyszłości wykorzystany do optymalizacji procesów przemysłowych w syn-

tezie leków, opartej o analogiczne przekształcenie chemiczne.

Inną trudnością może być otrzymanie zaplanowanej, dużej liczby związków. Nasz zespół dysponuje jednak odpowiednią infrastrukturą oraz posiada wieloletnie doświadczenie w tego typu projektach. Zakładamy również wsparcie ekspertów zewnętrznych (prof. Oliver Plettenburg z Helmholtz Zentrum Munich).

Trzon zespołu badawczego stanowią pracownicy etatowi Katedry i Zakładu Technologii Leków i Biotechnologii Farmaceutycznej WUM: dr hab. Maciej Dawidowski (kierownik projektu) oraz dr Martyna Wróbel (wykonawca). Do zespołu dołączył dr inż. Michał Nowacki (postdoc) i rekrutowana jest dwójka stypendystów. Część badań dotyczących oznaczeń biofizycznych i *in vitro* będzie prowadzonych w ramach współpracy naukowej z innymi jednostkami. ■