

Žmogaus karboanhidrazės IX slopiklių priešvėžinio aktyvumo ir toksiškumo tyrimas

Projekto vykdytoja: Dr. Vilma Petrikaitė

Kontaktai: vilmapetrikaite@gmail.com

Projekto vadovas: Dr. Daumantas Matulis

Vilniaus universiteto Biotechnologijos instituto Biotermodinamikos ir vaistų tyrimo skyrius

Projekto konsultantas: Prof. Rytis Prekeris (Kolorado universitetas, JAV)

Šio projekto tikslas – įvertinti Vilniaus universiteto Gyvybės mokslų centro Biotermodinamikos ir vaistų tyrimo skyriuje susintetintų aktyviausių žmogaus karboanhidrazės IX (CA IX) slopiklių ūminį ir lėtinį (kartotinių dozių) toksiškumą pelėms bei poveikį vėžio metastazių vystymuisi.

Onkologinės ligos pasaulyje, o taip pat ir Lietuvoje, yra viena dažniausių mirties priežasčių. Vienas pagrindinių iššūkių yra sukurti efektyvius, bet mažiau toksiškus priešvėžinius vaistus. Karboanhidrazės (CA) yra metalofermentai, kurie dalyvauja ir yra svarbios anglies dioksido bei karbonato pernašoje ($\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \leftrightarrow \text{HCO}_3^- + \text{H}^+$), pH homeostazėje, daugelyje biosintezės reakcijų, taip pat ir vėžio progresavime. CA IX yra labai patrauklus vėžio taikiny, kadangi ji aptinkama daugelyje kietųjų auglių, ypač atsparių radioterapijai ir chemoterapijai, ir tik labai nedideliais kiekiais ekspresuojama sveikuose audiniuose [1]. Ksenotransplantacijos eksperimentuose su pelėmis parodyta, kad nuslopinus CA IX bei CA XII, vėžinio auglio tūris sumažėja 85% [2]. Be pH reguliacijos, CA IX taip pat dalyvauja ląstelių adhezijos ir migracijos procesuose, yra svarbi formuojantis metastazėms [3]. Atrankūs CA IX slopikliai dėl selektyvesnio kaupimosi hipoksiniuose audiniuose gali būti pritaikomi gydyti atsparias vėžio formas, ypač vėlesnėse vėžio stadijose. Vis dėlto, dėl palyginti nedidelio selektyvumo ir pašalinių poveikių, tik keletas CA slopiklių pateko į klinikinius tyrimus.

VU Biotechnologijos institute susintetinta dešimtys itin stipriai su CA IX besijungiančių ir šiam fermentui selektyvių junginių. Atrinkta keletas aktyviausių inhibitorių [4], kurie buvo iširti ląstelių 2D ir 3D kultūrose. Kolorado universiteto Anschutz Medicinos centre buvo atlikti preliminarūs karboanhidrazės IX (CA IX) slopiklių efektyvumo eksperimentai nudinėse pelėse, kurioms buvo įskiepytos žmogaus trigubai neigiamo krūties vėžio lastelės į krūties audinį. Atliekant tyrimus buvo naudojamos dviejų aktyviausių CA IX slopiklių koncentracijos: 10 mg/kg ir 60 mg/kg *per os*. Preliminaraus tyrimo rezultatai parodė, kad tirti CA IX slopikliai galėtų slopinti vėžio ląstelių metastazavimą į plaučius, todėl nutarta tęsti tyrimus, vystant šiuos junginius kaip vaistus nuo vėžio,

Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Anatomijos institute atliekami imunohistocheminiai pelių audinių tyrimai, siekiant įvertinti junginių toksiškinį poveikį skirtingiems audiniams bei metastazių išplitimą į plaučius.

Literatūros šaltiniai:

[1] Supuran, C. T.. Nat Rev Drug Discov, 2008, 7, 168-81.

[2] Chiche, J.; et. al. Cancer Res, 2009, 69, 358-68.

[3] Supuran, CT. World J Clin Oncol 2012, 3(7):98-103.

[4] Dudutienė, V. et al. J Med Chem. 2014, 57(22):9435-46.