

Borem w nowotwory

AGNIESZKA OLEJNICZAK

Centrum Biologii Medycznej, Łódź

Polska Akademia Nauk

aolejniczak@cbm.pan.pl

Modyfikacje chemiczne cząsteczek będących składnikami żywych komórek są jedną z metod poszukiwania potencjalnych leków. Wielkocząsteczkowe kompleksy zawierające atomy boru mogą na przykład być użyte jako niszczące chore komórki bomby z opóźnionym zapłonem

Związki zawierające bor znajdują szerokie zastosowanie, m.in. jako insektycydy, środki bakteriobójcze, odczynniki redukujące (w chemii organicznej), katalizatory, materiały do produkcji pewnych rodzajów ceramiki, składniki ciekłych krysztalów, komponenty odpornych na temperaturę polimerów i wiele innych. Już od dawna bada się je również jako potencjalne leki. Ostatnio stwierdzono, że modyfikowane borem analogi aminokwasów i ich pochodnych wykazują m.in. właściwości przeciwzapalne, przeciwartretyczne i przeciwbólowe.

W latach 60. XX wieku z wielkim zainteresowaniem spotkały się próby terapii nowotworów metodą wychwytywania neutronów przez bor (BNCT - ang. *boron neutron capture therapy*). Idea tej terapii polega na tym, że do komórek nowotworu wprowadza się cząsteczki zawierające izotop boru ^{10}B , a później tkankę taką poddaje się działaniu strumienia neutronów. Bor wychwytyjący neutrony ulega natychmiastowemu rozpadowi, czemu towarzyszy wydzielanie cząstek o wysokiej energii, a to z kolei niszczy komórki nowotworowe. Zamierzeniem badaczy jest więc stworzenie takich związków zawierających bor, które w sposób specyficzny będą mogły być wprowadzane do komórek nowotworowych.

Struktury klatkowe

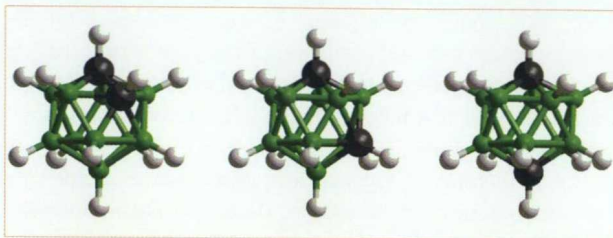
Mniej więcej w tym samym czasie uwaga naukowców przesunęła się z połączeń zawierających w swojej strukturze pojedynczy atom boru na bardziej skomplikowane układy o strukturze klatkowej, zwane karboranami i metalokarboranami.

Najprościej mówiąc, karborany to klastery boru z jednym lub większą liczbą atomów boru zastąpionych przez atomy węgla. Prężny rozwój badań tych związków za wdzięczamy poszukiwaniom nowych nośników boru do

BNCT. Szczególnie atrakcyjne wydają się pochodne nukleozydów (element składowy kwasów nukleinowych) i oligonukleotydów (krótkie łańcuchy kwasów nukleinowych). Mogą one akumulować się w komórkach, mogą wbudowywać się do DNA (nukleozydy) oraz ulegać akumulacji w jądrach komórkowych (oligonukleotydy). Co ważne, są one potencjalnie specyficzne, odpowiednio zaprojektowane będą „pasować” do niektórych komórkowych typów DNA i RNA.

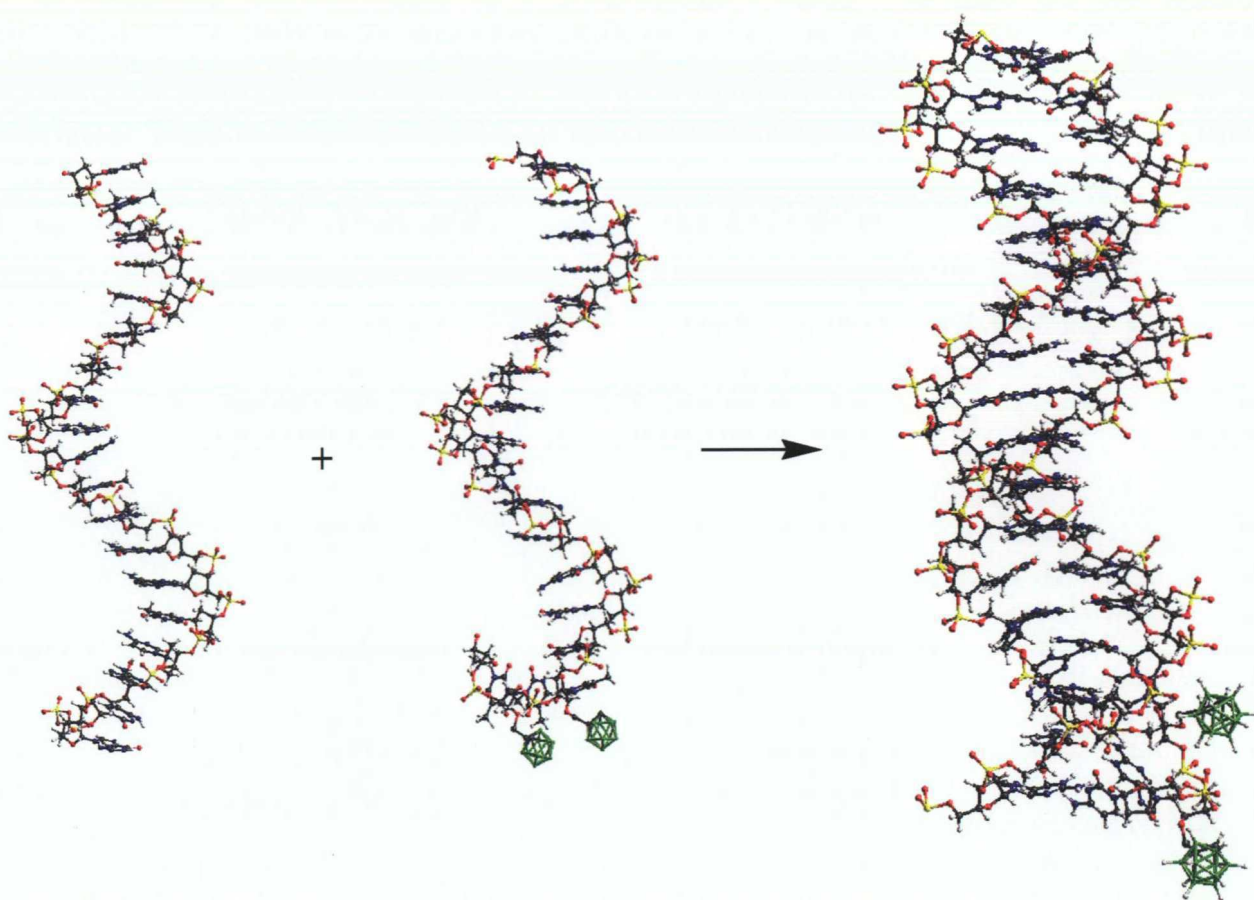
Nową generacją nośników boru do BNCT stanowią biopolimery zawierające jedną lub więcej jednostek karboranowych. Są to modyfikowane białka, oligofosforany i kwasy nukleinowe. Chociaż terapia BNCT przeżywa okresowe wzloty i upadki (eksperymentalnie stosowana jest jedynie w Japonii, USA, Holandii i Szwecji), to informacje na temat toksyczności czy też farmakokinetyki karboranów zdobyte w trakcie badań nad BNCT są przydatne w badaniach nad zawierającymi je innymi związkami o właściwościach potencjalnych leków. Dla przykładu w ostatnim czasie badana jest aktywność klastery boru w hamowaniu replikacji wirusa HIV oraz ich działanie przeciwnowotworowe. Połączenia nukleozydów i klastery boru mogą także modulować działanie receptorów purynergicznych.

Karborany są prekursorami metalokarboranów, związków zawierających jony metalu (magnez, żelazo, kobalt, nikiel, molibden, rod, ołów, platyna i pallad). Również metalokarborany znajdują wiele zastosowań. Mogą służyć jako katalizatory homogeniczne, mogą być używane do ekstrakcji jonów metali z rozcieńczonych roztworów wodnych, mogą być cytostatykami. W 1981 roku wykazano np. że metalokarboran typu $[\text{CpFe(III)(MeC}_3\text{B}_7\text{H}_9)]^+$ i obojętny $\text{CpFe(II)(MeC}_3\text{B}_7\text{H}_9)$ są efektywnymi czynnikami cytotoksycznymi dla wielu rodzajów nowotworów, włączając białaczkę limfoidalną L-1210, ludzki rak macicy Hela-S3



Związki boru (kule zielone) o przestrzennej strukturze „klatkowej” zawierające atomy węgla (czarne) nazywane są karboranami. Cząsteczki aktywne biologicznie z dołączonymi karboranami testuje się m.in. jako środki przeciw nowotworom i wirusom

Agnieszka Olejniczak



Agnieszka Olejniczak

Pomysłem na precyzyjne dotarcie do czynnika chorobotwórczego jest stosowanie krótkich fragmentów DNA (oligonukleotydów) związanych z karboranami (zielone) o sekwencji odpowiadającej docelowym kwasom nukleinowym. Modyfikowane karboranami oligonukleotydy testuje się np. w terapii wirusa cytomegalii

i oskrzelopochodny rak płuc MB-9812. Duże metalokarborany mogą być także podstawą konstrukcji „nanomaszyn”. W procesie tym wykorzystuje się zmianę konformacji wewnątrz cząsteczki metalokarboranów spowodowaną zmianą stopnia utlenienia jonu metalu wchodzącego w skład struktury metalokarboranu.

Jedyni w kraju

Pracownia Wirusologii Molekularnej i Chemii Biologicznej CBM w Łodzi jest jedynym w kraju laboratorium, w którym prowadzone są badania nad związkami złożonymi z kwasów nukleinowych modyfikowanych klaserami boru. Badania te mają charakter wielodyscyplinarny, lokalizują się na pograniczu chemii organicznej i nieorganicznej, biologii oraz medycyny. W ostatnich latach nasze badania koncentrowały się na metodach syntezy nowych połączeń nukleozydów z grupami karboranyłowymi i metalokarboranyłowymi. Opracowano pierwszą metodę syntezy nukleozydów purynowych modyfikowanych grupą karbonylową, przy czym modelowym nukleozydem była adenozyzna, ponieważ jest ona ważnym składnikiem kwasów nukleinowych i koenzymów, a także prekursorem ważnego biologicznie fosforanu adenozyzny.

Z innych dokonań naszej pracowni warto przytoczyć prace nad pochodną nukleozydu purynowego zawierającą hydrofobową grupę karboranylową przyłączoną do zasady, co otwiera perspektywę syntezy biologicznie ważnych pochodnych całkowicie nowego typu.

Prace nad metodami syntezy czterech podstawowych nukleozydów (T, dC, dA, dG) modyfikowanych wykazującą właściwości diamagnetyczne grupą karboranylową za-

wierającą jon kobaltu zaowocowały w 2003 roku dwoma krajowymi zgłoszeniami patentowymi oraz międzynarodowym (w 2004 r.).

Prowadzone przez nas badania pozwoliły także ocenić toksyczność koniugatów metalokarboranów i nukleozydów *in vitro*, stosując linię komórek glejaka U118MG – modelu ludzkiego nowotworu mózgu. Badania wykazały, że toksyczność ta jest niska, co czyni je dobrymi kandydatami do dalszych badań jako nośniki boru w BNCT.

W ciągu ostatnich dwóch lat opracowaliśmy metody syntezy nie tylko niskocząsteczkowych koniugatów nukleozydów zawierających bor, ale także odpowiednich modyfikowanych kwasów nukleinowych. Otrzymano nową klasę antysensowych oligonukleotydów DNA zawierających grupę karboranylową, które są komplementarne do genomu wirusa cytomegalii (HCMV). Uzyskaliśmy także oligomery DNA modyfikowane grupą metalokarboranylową komplementarne do fragmentu genu kodującego substrat receptora insuliny (IRS-1), którego nadekspresję obserwuje się w niektórych typach nowotworów. Mamy nadzieję, że metody te mogą w znacznym stopniu przyczynić się do opracowania nowych terapii wspomnianych chorób. ■

Chcesz wiedzieć więcej?

- Casanova J. (1998). *The Borane, Carborane, Carbocation Continuum*, New York, John Wiley and Sons, Inc.
- Olejniczak A.B., Plešek J., Kriz O., Leśnikowski Z.J. (2003). A Nucleoside Conjugate Containing a Metallacarborane Group and Its Incorporation into a DNA Oligonucleotide. *Angew Chem Int Ed Engl*, 42, 5740–5743.
- Olejniczak A.B., Plešek J., Leśnikowski Z.J. (2007). *Chem Europ J*, 13, 311–318.