

## Vývoj nových nízkomolekulárních protinádorových léčiv na principu syntetické letality

NV15-33999A

*Řešitel: prof. MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.*

*Příjemce: Masarykův onkologický ústav*

*Spolupříjemce: Biofyzikální ústav AV ČR, v. v. i.; Masarykova univerzita, Lékařská fakulta  
Spolupracovníci: doc. Mgr. Kamil Paruch, Ph.D.; Mgr. Karel Souček, Ph.D.; doc. Mgr. Lumír Krejčí, Ph.D.; doc. Mgr. Martin Trbušek, Dr.*

Cílem projektu byl preklinický vývoj nového nízkomolekulárního cíleného protinádorového léčiva - selektivního inhibitoru kinázy CHK1. Tato kináza hraje zásadní roli v regulaci buněčného cyklu, jehož zastavením umožňuje opravit poškozenou DNA. Tento mechanismus, potřebný pro zdravou buňku, pomáhá udržovat životaschopnost i buněk nádorových. Zablokování funkce CHK1 kinázy tak představuje jeden ze slibných směrů moderní molekulárně cílené protinádorové léčby a personalizovaného přístupu v onkologii.

V rámci projektu se podařilo zvládnout syntézu vlastního CHK1 inhibitoru OH209EN1 (následně pojmenovaného MU380) tak, aby bylo dosaženo produkce gramových množství látky o velmi vysoké čistotě. Kromě toho bylo připraveno několik jeho analogů: MU381, MU382, MU383 a MU385. Řešitelský tým provedl důkladné testování vlastností MU380 a dalších CHK1 inhibitorů na buněčných nádorových liniích a primárních liniích získaných z nádorů od pacientů se solidními tumory a leukemiemi. Nová látka byla testována i v in vivo experimentech na myších. Řešitelé stanovili farmakokinetický profil MU380 a prokázali, že nová sloučenina je selektivním inhibitorem CHEK1 kinázy s výrazně lepšími vlastnostmi než ostatní testované, včetně těch, které byly vyvinuty farmaceutickými společnostmi. MU380 má silný protinádorový účinek jak při použití v monoterapii, tak v kombinaci s látkami poškozujícími DNA (gemcitabin, cytarabin, fludarabin, hydroxyurea). Vysokou účinnost si zachovává i u chemorezistentních nádorů (např. ovariální karcinomy, nádory prostaty rezistentní na docetaxel). Dále bylo zjištěno několik genů, jejichž aktivita ovlivňuje účinnost MU380 (např. CDK12, BRCA1, ATR a PMS2). Jejich analýza může pomoci určit ty pacienty, u kterých bude léčba CHK1 inhibitorem nejúčinnější.

Tento ukázkový komplexní projekt translačního výzkumu byl současně unikátní příležitostí spolupráce klinických pracovišť a výzkumných infrastruktur, v rámci kterého byly použity inovativní postupy a nejmodernější biomedicínské technologie. Kromě skutečnosti, že pro vědeckou obec je k dispozici nový nízkomolekulární selektivní inhibitor kinázy CHK1 (MU380), projekt vedl ke vzniku 10 publikací v časopisech s impakt faktorem a měl přímý dopad i do postgraduálního vzdělávání.

*Zdroj: brožura MZ ČR vydaná u příležitosti udílení Ceny ministra zdravotnictví za zdravotnický výzkum a vývoj, 2019*