

Klastery boru w projektowaniu leków – Stan obecny, wyzwania i możliwości

Zbigniew J. Leśnikowski

Laboratorium Wirusologii Molekularnej i Chemii Biologicznej
Instytut Biologii Medycznej PAN

Bor znajduje się w układzie okresowym w bezpośrednim sąsiedztwie węgla. Fakt ten jest źródłem zarówno podobieństw jak i różnic między tymi pierwiastkami, i przyczyną szczególnych właściwości boru leżących u podstaw jego zastosowań w projektowaniu cząstek biologicznie aktywnych. Obecnie w praktyce klinicznej stosowane są dwa leki zawierające pojedynczy atom boru, lek przeciwnowotworowy bortezomib (Velcade®) oraz lek przeciw grzybiczy tavaborol (Kerydin®). Szereg innych leków znajduje się na różnych etapach badań klinicznych.

Odkrycie klasterów boru, związków zawierających nie jeden lecz szereg atomów tego pierwiastka (np. $B_{10}H_{12}^{-2}$, $C_2B_{10}H_{12}$) stworzyło nowe możliwości zastosowań boru w chemii medycznej. Pierwotnie pochodne klasterów boru badano przede wszystkim jako potencjalne nośniki boru w leczeniu nowotworów metodą wychwytywania neutronów przez bor (BNCT). Obecnie badania koncentrują się nad pochodnymi klasterów boru aktywnymi fizjologicznie, takimi jak analogi hormonów estrogenowych i androgenowych, związkami o aktywności przeciwwirusowej, przeciwzapalnej, przeciwdepresyjnej, o właściwościach inhibitorów anhidrazy węglanowej, receptorów purynergicznym, i wielu innymi. Odrębną grupę pochodnych klasterów boru, głównie w postaci kompleksów z metalami, stanowią radiofarmaceutyki.

Klastery boru nie występują w naturze i są związkami w pełni syntetycznymi. Fakt ten, poza unikalnymi właściwościami fizykochemicznymi i biologicznymi, jest ich istotną zaletą gdyż w procesie ewolucji nie wytworzyły się mechanizmy biologiczne zdolne do metabolizmu tych połączeń. Można więc przypuszczać, iż pochodne klasterów boru będą bardziej trwałe w środowisku komórki a ewentualna lekooporność pojawi się później niż w przypadku związków w pełni organicznych.

Wybrane zagadnienia dotyczące struktury klasterów boru, ich właściwości istotnych w projektowaniu leków, przykłady zastosowań w chemii medycznej zarówno związków aktywnych fizjologicznie jak i radiofarmaceutyków, możliwości wykorzystania radiochemii klasterów boru w badaniach metabolizmu tych połączeń, będą przedmiotem prezentacji.

Wybrana literatura:

Hawthorne, M.F.; Maderna, A. Applications of radiolabeled boron clusters to the diagnosis and treatment of cancer. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 3421-3434.

Leśnikowski, Z.J. New Opportunities in Boron Chemistry for Medical Applications. In *Boron Sciences. New technologies and Applications*, Hosmane, N.S., Ed.; CRC Press., **2011**; Boca Raton, FL, pp 3-19.

Issa, F.; Kassiou, M.; Rendina, L. M. Boron in drug discovery: Carboranes as unique pharmacophores in biologically active compounds. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 5701-5722.

Leśnikowski, Z.J. Recent developments with boron as a platform for novel drug design. *Exp. Op. Drug Disc.*, **2016**, accepted.

Leśnikowski, Z.J. Challenges and opportunities for the application of boron clusters in drug design. *J. Med. Chem.*, **2016**, accepted.