



PROBIR I BIOLOŠKA EVALUACIJA INHIBITORA HUMANE KISELE CERAMIDAZE I SFINGOZIN KINAZE KAO NOVE KLASE PROTU-TUMORSKIH SPOJEVA

O PROJEKTU:

Vrsta potpore: Inicijalna potpora za mlađe istraživače

Datum potpisivanja Ugovora sa Sveučilištem u Rijeci: 20.10.2014.

Broj potpore: 13.11.2.1.12

Voditelj projekta: Doc.dr. sc. Mirela Sedić

SADRŽAJ PROJEKTA:

Novija istraživanja su pokazala da stanice raka karakterizira deregulacija ključnih enzima u metabolizmu sfingolipida, u prvom redu kisele ceramidaze koja razgrađuje ceramid do sfingozina, te sfingozin kinaze koja fosforilira nastali sfingozin u S1P, te stoga inhibicija navedenih enzima predstavlja novu smjernicu u otkriću i razvoju protu-tumorskih lijekova. Važno je istaknuti da je istraživanje novih prolijekova za liječenje raka jedan od glavnih znanstvenih prioriteta Odjela za biotehnologiju, napose Laboratorija za sistemsku biomedicinu i genomiku (LSBG) koji se bavi ispitivanjem bioloških učinaka prirodnih i novih sintetskih spojeva na tumorske stanične linije čovjeka u uvjetima *in vitro*. Nastavno na postojeće istraživanje u LSBG (projekt „Razvoj i istraživanje prolijekova s protutumorskim učinkom” voditeljice doc. dr. S. Kraljević Pavelić) kojim će se identificirati prirodni spojevi i novi prolijekovi iz klasa ureidnih derivata, derivata hidroksamskih kiselina i kumarin (3,2-c)tiofena, 4,5 i 1,4-disupstituiranih triazola, pirolo pirimidinskih derivata i pirolo [2,3-d]pirimidina te 1,2,3-triazolnih konjugata sa snažnim protu-tumorskim djelovanjem, u ovome projektu istražiti će se učinak odabranih, gore navedenih spojeva na kiselu ceramidazu i sfingozin kinazu 1 i 2 pomoću metode Western blot u svrhu probira specifičnih inhibitora metabolizma sfingolipida kao novih protu-tumorskih prolijekova. Za odabrane inhibitore provesti će se mehanističke studije na razini proteoma uz pomoć posebno



razrađenih i prilagođenih protokola za dvodimenzionalnu gel elektroforezu i masenu spektrometriju, te uporabom specifičnih bioinformatičkih alata za kreiranje i vizualizaciju mreža proteinskih interakcija. Također, ispitati će se toksični učinci odabranih inhibitora (mitohondrijska toksičnost), te usporediti njihovo citotoksično djelovanje s komercijalno dostupnim inhibitorima navedenih enzima. Predloženim projektom identificirati će se inhibitori kisele ceramidaze i sfingozin kinaze 1 i 2 kao novi protu-tumorski prolijekovi i razjasniti mehanizmi njihovih farmakoloških i toksikoloških učinaka, čime se sadašnji fokus u istraživanju lijekova na Odjelu proširuje u smjeru ispitivanja mogućnosti moduliranja metabolizma sfingolipida kao nova strategija u liječenju raka.

ISTRAŽIVAČKI TIM:

1. Prof. dr. sc. Sandra Kraljević Pavelić
2. Dipl. ing. Andrea Tomljenović Paravić

POSTIGNUĆA:

*Napomena: Popis objavljenih radova i ostalih rezultata istraživanja će biti objavljen