



PRIOPĆENJE ZA MEDIJE

Institut Ruđer Bošković, Ured za odnose s javnošću,

✉ pr@irb.hr 🌐 www.irb.hr

Novi kemijski spojevi u laboratoriju “gađaju” ključni proteinski okidač rasta karcinoma

Borba s tumorima otpornima na terapije traži nove lijekove koji blokiraju njihov rast, a prvi i ključni korak je u laboratoriju otkriti nove molekule koji ih precizno gađaju.

ZAGREB, 19. prosinca 2025. - Međunarodni tim znanstvenika u laboratorijskim uvjetima razvio je i ispitao devet novih malih molekula koje bi jednog dana mogle postati temelj za nove lijekove protiv tumora povezanih s genetskom mutacijom BRAF V600E. Kod određenih tumora, poput melanoma, ovaj je protein mutiran i može djelovati kao “zaglavljen prekidač” koji potiče nekontrolirani rast stanica i određenih tumora. Računalne simulacije koje su bile ključne za ovo istraživanje rađene su u Centru za informatiku i računarstvo na Institutu Ruđer Bošković (IRB).

Riječ o vrlo ranoj fazi razvoja u laboratorijskim uvjetima koja je prvi korak na dugom putu do kliničkih ispitivanja. No, budući da stanice raka s vremenom mogu postati otporne na postojeće lijekove, potraga za novim molekulama koje im mogu blokirati njihov rast danas postaje sve važnija u borbi protiv tumora.

Rezultati su objavljeni u časopisu **Scientific Reports**, iz izdavačke grupe **Nature**. Riječ je o recenziranom otvorenom časopisu iz područja multidisciplinarne znanosti, koji se prema čimbeniku odjeka ubraja među trećinu najutjecajnijih časopisa u tom području.

Postojeće terapije i problem otpornosti tumorskih stanica

BRAF je gen koji nosi “upute” za protein uključen u kontrolu rasta i diobe stanica. Kad dođe do mutacije, taj se protein može ponašati kao da mu je zapela sklopka pa ostaje stalno uključen i šalje stanicama signal da se dijele i rastu čak i onda kada za to nema potrebe. Takav poremećaj može potaknuti nastanak tumora i ubrzati njegovo napredovanje. Najčešća promjena, BRAF V600E, javlja se u oko polovice melanoma te u znatnom dijelu papilarnih karcinoma štitnjače, pa se BRAF status danas smatra važnim biljegom koji pomaže u razumijevanju bolesti i odabiru ciljane terapije.

Lijekovi koji ciljaju BRAF već postoje, ali kod dijela pacijenata tumor s vremenom može postati otporan ili se javljaju nuspojave. Zato potraga za novim molekulama ne prestaje. Traže se novi “kandidati” koji bi jednoga dana mogli biti učinkovitiji ili sigurniji. Budući da se BRAF mutacije pojavljuju u više vrsta tumora, potencijalni napredak u ovom području može imati širi doseg od jedne dijagnoze.

U novom radu objavljenom u časopisu **Scientific Reports** istraživači opisuju kako su dizajnirali i napravili devet novih molekula, označenih S1 do S9, koje na razini laboratorijskih testova mogu “prigušiti” ovu zaglavljenju sklopku. Prvo su, uz pomoć računalnog modeliranja, procijenili kako bi se te molekule mogle smjestiti u ciljano mjesto na proteinu BRAF V600E, poput ključa koji pokušava blokirati bravu, a zatim su ih sintetizirali u laboratoriju.

Od računala do epruvete: put jedne molekule

Slijedila su dva seta pokusa. U prvom su testu, na samom proteinu, mjerili koliko dobro spojevi smanjuju njegovu aktivnost, uspoređujući ih s već poznatim lijekom sorafenibom. U drugom su

koraku ispitivali djelovanje na staničnim linijama melanoma (A375) i raka štitnjače (TPC-1), prateći usporava li se rast tumorskih stanica u kulturi.

“U testu na samom proteinu vidjeli smo da se dva spoja posebno izdvajaju. Molekula S4 smanjila je aktivnost BRAF V600E za oko 91%, a S1 za oko 87%. Za usporedbu, referentni lijek sorafenib u istom je testu bio oko 94%. Zato smo se na S4 i S1 fokusirali kao na najperspektivnije i proveli detaljnije računalne simulacije kako bismo vidjeli koliko se stabilno vežu za cilj”, objašnjava dr. sc. **Jurica Novak**, jedan od glavnih autora s IRB-a.

Te simulacije izvedene su upravo na IRB-u, uz ključnu ulogu nacionalne istraživačke infrastrukture i pristupa **superračunalu Supek**, koje omogućuje **Sveučilišni računski centar Sveučilišta u Zagrebu (SRCE)**. Računalne metode u ovakvim projektima služe kao svojevrsno “povećalo” na razini atoma jer pokazuju kako se molekula ponaša u aktivnom mjestu proteina i pomažu suziti izbor na one spojeve koji najviše obećavaju prije skupljih i duljih pokusa.

No, unatoč ohrabrujućim brojkama u testu na proteinu, rezultati na stanicama podsjećaju koliko je put do lijeka dug. Novi spojevi jesu usporili rast tumorskih stanica u kulturi, ali djelovanje na staničnim linijama ni u kojem slučaju nije dokaz da bi tvari djelovale u ljudskom tijelu.

Zašto je onda ovo istraživanje važno za buduće terapije?

Upravo zato što stanice raka s vremenom mogu “naučiti” zaobilaziti postojeće lijekove i postati otporne na njih, potraga za novim molekulama ne smije stati. Čak i kada današnja terapija u početku dobro djeluje, dio tumora se može prilagoditi, promijeniti način na koji prima signale ili aktivirati druge putove rasta, a tada lijek više nije dovoljno učinkovit.

“Mutacija BRAF V600E možda zvuči kao suhoparan tehnički termin, ali u stvarnosti ona predstavlja dijagnozu, terapiju koja ne djeluje dovoljno dobro, obitelj koja prolazi kroz težak period”, kaže Novak. “Zato je važno razvijati nove molekule i pristupe jer medicina još uvijek nema odgovore za sve pacijente,” naglašava dr. sc. **Jurica Novak**.

Svaki novi kemijski spoj koji u laboratoriju pokaže da može pogoditi važan “prekidač rasta”, kao što je BRAF V600E, dodaje još jednu mogućnost u budućem arsenalu protiv raka. Ovo istraživanje ne donosi gotov lijek, ali širi katalog obećavajućih molekula iz kojih će se jednoga dana možda razviti terapije koje traju dulje, imaju manje nuspojava i ostaju učinkovite i kad tumor pokuša “zaigrati na drugu kartu”.

Iza rada stoji međunarodni tim znanstvenika iz Indije, Saudijske Arabije i Hrvatske. Računalni dio istraživanja vodio je dr. sc. Jurica Novak s IRB-a, a za složene simulacije korišteno je nacionalno superračunalo Supek. Istraživanje je s hrvatske strane financirano sredstvima Hrvatske zaklade za znanost (projekt IP-2022-4658), dok je trošak objave rada u otvorenom pristupu pokrila sveučilišna ustanova KAUST iz Saudijske Arabije.

„Želio bih naglasiti kako ovakvi projekti pokazuju stvarnu vrijednost ulaganja u znanost i istraživačku infrastrukturu. Kada javna sredstva omoguće istraživačima pristup naprednim tehnologijama poput superračunala, otvara se prostor za **inovacije** koje bi inače bile izvan našeg dosega.

U ovom slučaju, upravo nam je kombinacija međunarodne suradnje, projektne podrške Hrvatske zaklade za znanost i dostupnosti superračunala Supek omogućila da u relativno kratkom vremenu **identificiramo molekule koje bi jednog dana mogle postati novi terapijski kandidati**. To je najbolji primjer kako strateška ulaganja u znanost mogu generirati rezultate koji nisu samo akademski doprinos, već potencijalno i temelj budućih medicinskih rješenja,” zaključuje dr. sc. **Jurica Novak** s IRB-a.



PRIOPĆENJE ZA MEDIJE

Institut Ruđer Bošković, Ured za odnose s javnošću,

 pr@irb.hr  www.irb.hr

PODACI O OBJAVI

- Časopis: Scientific Reports
- Naslov rada: Targeted design, synthesis, molecular dynamics, ADME and in-vitro anticancer assessment of oxo-tetrahydro-pyrimidin-benzenesulfonamide hybrids as potential BRAF(V600E) inhibitors
- Poveznica na rad: [DOI: 10.1038/s41598-025-18835-9](https://doi.org/10.1038/s41598-025-18835-9)

KONTAKT ZA MEDIJE:

Dr. sc. Jurica Novak, Institut Ruđer Bošković (Zagreb) / E. jnovak@irb.hr