

POPULARNONAUKOWE STRESZCZENIE PROJEKTU (W JĘZYKU POLSKIM)

Utrzymanie odpowiedniego poziomu degradacji białek jest konieczne dla zachowania stanu równowagi w komórkach i prawidłowego funkcjonowania organizmu. Układ ubikwityna-proteasom (UPS) jest odpowiedzialny za degradację większości białek komórkowych w cytoplazmie i jądrze komórkowym. W ten sposób UPS kontroluje kluczowe procesy komórkowe, takie jak cykl komórkowy, transkrypcja, apoptoza, onkogeneza i wiele innych. Rdzeniem tego systemu jest proteasom 20S, wielki kompleks wieloenzymatyczny. Jego dysregulacja może doprowadzić, pośrednio lub bezpośrednio, do rozwoju m.in. chorób nowotworowych, autoimmunologicznych czy neurodegeneracyjnych. Z tego powodu proteasom stał się w ostatnich latach atrakcyjnym celem w projektowaniu potencjalnych środków terapeutycznych.

Szczególne zainteresowanie budzi wykorzystanie inhibitorów proteasomu w terapii nowotworów. Komórki nowotworowe są bardziej podatne na apoptozę spowodowaną inhibicją proteasomu niż komórki zdrowe, prawdopodobnie dlatego, że charakteryzują się zwiększoną aktywnością proteasomu. To odkrycie spowodowało, że większość modulatorów proteasomu jest projektowana jako potencjalne leki przeciwnowotworowe. Głównie są to związki, które oddziałując kowalencyjnie z centrum aktywnym enzymu blokują w sposób nieselektywny degradację wszystkich substratów. Trzy z tych inhibitorów (bortezomib, carfilzomib oraz ixazomib) są obecnie lekami zatwierdzonymi do leczenia szpiczaka mnogiego i chłoniaka. Mimo ich sukcesu w leczeniu nowotworów hematologicznych, ze względu na swój kompetycyjny mechanizm działania wykazują wiele działań niepożądanych. Dodatkowo, część pacjentów nie odpowiada na leczenie, a u wielu rozwija się oporność lekowa.

Bardziej precyzyjną i specyficzną kontrolę proteasomu mogłoby zapewnić zastosowanie allosterycznych, niekompetycyjnych inhibitorów, które nie konkurują z substratem o dostęp do miejsca aktywnego enzymu. Związanie inhibitora wytwarza sygnał allosteryczny (np. konformacyjny), który jest przesłany do miejsca katalitycznego proteasomu, wywołując w ten sposób zmianę specyficzności w stosunku do substratów. Do nielicznych poznanych allosterycznych inhibitorów proteasomu należy naturalnie występujący peptyd PR39. W ramach badań wstępnych zsyntezowaliśmy szereg jego analogów, które inhibują proteasom już w niskich, nanomolowych stężeniach. Celem tego projektu jest optymalizacja struktury analogów peptydu PR39 prowadząca do otrzymania bardziej efektywnych i stabilnych inhibitorów proteasomu. Zwiększenie odporności peptydów względem enzymów proteolitycznych umożliwiłoby ich terapeutyczne wykorzystanie. Ze względu na swój odmienny mechanizm działania inhibitory allosteryczne mogłyby pokonać pewne formy oporności na leki kompetycyjne oraz ograniczyć efekty uboczne wynikające z toksyczności obecnie wykorzystywanych inhibitorów. Stosowane w połączeniu z klasycznymi, ortosterycznymi inhibitorami proteasomu, jak i z innymi konwencjonalnymi chemioterapeutykami mogłyby również zwiększyć efektywność ich działania.

Otrzymane związki mogą stać się punktem wyjściowym w projektowaniu nowych, specyficznych inhibitorów proteasomu, które w przyszłości mogłyby zostać wykorzystane w leczeniu chorób charakteryzujących się zwiększoną aktywnością proteasomu, zwłaszcza w terapii przeciwnowotworowej.