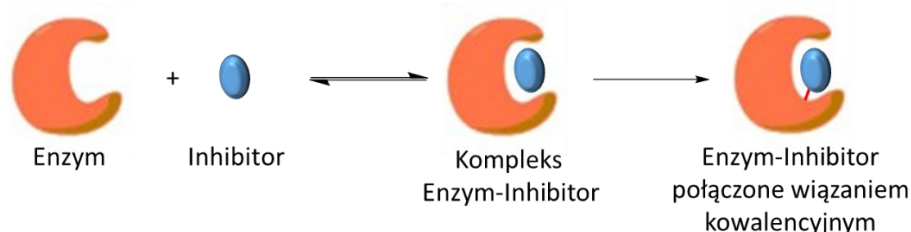


## Synteza 2-fosfonokarboksylanów jako potencjalnych kowalencyjnych inhibitorów enzymu Rab geranylogeranylotransferazy

Joanna Natalia Gmach

W ostatniej dekadzie obserwuje się rosnące zainteresowanie lekami o kowalencyjnym mechanizmie działania. Wzrostowi zaufania dla tego typu terapeutyków sprzyja nie tylko stabilna pozycja na rynku farmaceutycznym takich leków jak aspiryna, antybiotyki  $\beta$ -laktamowe, fosfomycyna, ale również akceptacja przez FDA nowych przedstawicieli tej klasy leków: carfilzomibu (szpiczak mnogi), abirateronu (rak prostaty) czy afatinibu (rak płuc). Zainteresowanie to wynika również z ich wielu zalet, takich jak zwiększona efektywność biochemiczna, możliwość zmniejszenia zarówno dawek jak i częstotliwości dozowania takich leków. Nie mniej ważnym jest rozwój technologiczny, umożliwiając wiarygodniejsze określenie zarówno efektywności oddziaływań leków o kowalencyjnym mechanizmie działania jak i ich potencjalnych oddziaływań ubocznych.



Celem niniejszego projektu jest zaprojektowanie i synteza pierwszego fosfonokarboksylanowego inhibitora enzymu Rab geranylogeranylotransferazy (RGGT) o kowalencyjnym mechanizmie działania. Enzym RGGT jest odpowiedzialny za posttranslacyjną modyfikację białek Rab, których nieprawidłowe funkcjonowanie zostało stwierdzone w takich schorzeniach jak choroby nowotworowe, neurodegeneracyjne i zakaźne. Wykazano, iż hamowanie aktywności enzymu RGGT może prowadzić do śmierci komórek rakowych.

Punktem wyjścia tego projektu są jedne z najaktywniejszych inhibitorów RGGT, fosfonokarboksylany, które zostaną poddane modyfikacji umożliwiającej kowalencyjne wiązanie z resztą aminokwasu znajdującego się w obrębie wnęki wiążącej RGGT, co będzie prowadzić do deaktywacji tego enzymu. Związki te zostaną przebadane pod względem cytotoksyczności na wybranej linii komórek nowotworowych. Dodatkowo, zostanie wyznaczona ich reaktywność w modelowej reakcji przy pomocy techniki magnetycznego rezonansu jądrowego.

Zaprojektowane związki mogą okazać się nowymi aktywnymi inhibitorami procesu modyfikacji białek Rab, mogącymi stać się nie tylko terapeutykami, ale również narzędziami do badania wpływu zaburzeń prawidłowego funkcjonowania białek Rab na aktywność komórki.