

Nowe inhibitory Heksokinazy II, w poszukiwaniu innowacyjnych rozwiązań w terapiach nowotworowych

Popularnonaukowe streszczenie projektu

„Następny etap – skuteczne lekarstwo – jest niemal pewny.”

Kenneth Endicott, dyrektor NCI, 1960-1969

Nowotwór, niechlubny cesarz wszech chorób, w niektórych krajach – w tym w Polsce, stanie się najczęstszą przyczyną zgonów, wyprzedzając choroby sercowe. Jak podaje Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) do 2025 roku liczba zachorowań na nowotwory wzrośnie z 14,1 mln do 19,3 mln osób rocznie, a w 2035 do 24 mln. W ciągu swojego życia z powodu choroby nowotworowej będzie cierpieła co trzecia osoba. Nowotwory będą przyczyną co czwartego zgonu na świecie.

Komórki nowotworowe w porównaniu do komórek zdrowych potrzebują zwykle więcej glukozy – niezbędnego surowca energetycznego, w związku z czym w ich błonie komórkowej obserwujemy więcej glikoprotein służących do transportowania glukozy (GLUTs). To właśnie tę cechę komórek nowotworowych wykorzystuje się w popularnej technice obrazowania PET (w *tomografii emisyjnej pozytonowej*). Różnice w metabolizmie komórek nowotworowych i zdrowych zostały opisane po raz pierwszy w latach 20. XX wieku przez niemieckiego biochemika Otto Warburga, który udowodnił, że większość energii (ATP) produkowanej przez komórki nowotworowe, nawet w dużej obecności tlenu, pochodzi z oddychania beztlenowego (tzw. glikolizy aerobowej), w którym heksozy (głównie glukoza) wykorzystywane są jako jedyny substrat.

Pierwszym etapem w glikolizie aerobowej jest fosforylacja glukozy (lub innej heksozy) do glukozy-6-fosforanu (G6P), reakcję tę katalizuje enzym Heksokinaza. W komórkach nowotworowych, gdzie dominuje glikoliza aerobowa, przeważającą izoformą enzymu jest Heksokinaza II (HKII). W licznych badaniach wykazano, że komórki raka wątroby cechuje inny poziom ekspresji różnych izoform Heksokinazy – zamiast enzymu glukokinazy (Heksokinazy IV), która dominuje w zdrowych komórkach wątroby, przeważa HKII (70% wszystkich izoform). Prace nad nowymi związkami, które będą działać jako efektywne i selektywne inhibitory HKII mają ogromne znaczenie w badaniach nad metabolizmem komórek nowotworowych i w terapiach przeciwnowotworowych.

Niestety spośród dostępnych dotychczas nielicznych przykładów inhibitorów HKII żaden z nich nie spełnia wszystkich kryteriów silnego i selektywnego inhibitora, przez co ich działanie nie pozwala na wykorzystanie terapeutyczne. Biorąc pod uwagę wyniki moich poprzednich badań, projektowanie nowych inhibitorów oparłem na otrzymanej dotychczas serii pochodnych, z których kilka wykazało aktywność inhibującą HKII. Celem tego projektu będzie identyfikacja i synteza nowych inhibitorów HKII oraz określenie mechanizmu ich działania przy pomocy szerokiej gamy narzędzi – od *in silico* do *in vitro*.

W celu realizacji badań projekt obejmuje następujące etapy:

- **Wykonanie badań *in silico*** – w tym wirtualnego screeningu, modelowania molekularnego i dynamiki molekularnej w celu identyfikacji nowych inhibitorów
- **Otrzymanie biblioteki pochodnych BTDA** za pomocą klasycznych jak i nowoczesnych metod syntezy chemicznej, **otrzymanie nowych związków hamujących HKII**
- **Określenie aktywności inhibującej HKII** i zależności struktura-aktywność dla pochodnych wybranych na podstawie wstępnych testów cytotoksyczności.
- **Ocena aktywności przeciwnowotworowej** otrzymanych związków oraz ich wpływ na rozwój komórek nowotworowych oraz zdrowych
- **Wpływ na działanie mitochondriów**, takich jak: zmiany potencjału błony mitochondrialnej (MMP) i poziom wolnych rodników tlenowych (ROS).
- Dodatkowym celem tego projektu będzie **określenie zmian konformacji HKII** pod wpływem oddziaływań z wybranymi związkami

Uzyskane w projekcie wyniki mają pozwolić na otrzymanie nowych inhibitorów HKII, które mogą przyczynić się do poszerzenia wiedzy na temat roli HKII w komórkach nowotworowych, jak i będą mogły znaleźć zastosowanie w otrzymywaniu nowych leków przeciwnowotworowych.