

## Zastosowanie sztucznej inteligencji opartej na uczeniu maszynowym do poszukiwania nowych substancji modulujących aktywność receptorów ROR $\gamma$ /ROR $\gamma$ T.

Wiele związków o niskiej masie cząsteczkowej (np. hormony steroidowe, pochodne witaminy A, witamina D, ksenobiotyki) wykazuje aktywność biologiczną poprzez wiązanie się z czynnikami transkrypcyjnymi zwanymi receptorami jądrowymi. Receptory jądrowe stanowią rodzinę białek, które w odpowiedzi na wiązanie wspomnianych związków chemicznych (zwanymi ligandami), regulują ekspresję docelowych genów. Receptory jądrowe są zaangażowane w procesy rozwoju, różnicowania i utrzymywania homeostazy dlatego wszelkie zaburzenia ich funkcji wiążą się z wieloma chorobami człowieka, w tym: miażdżycą (wątrobowy receptor X - LXR), osteoporozą (receptor dla witaminy D - VDR i receptor dla estrogenów - ER), cukrzycą (receptor aktywowany przez proliferatory peroksysomów – PPAR), nowotworami (receptor dla retinoidów - RAR, receptor dla estrogenów - ER, receptor dla androgenów - AR) i są molekularnymi celami leków powszechnie stosowanych przeciwko tym chorobom np. tamoksyfen, enzalutamid, deksametazon, klofibrat.

Receptorami będącymi ciekawymi celami molekularnymi w terapii chorób metabolicznych, chorób z autoagresji i nowotworowych są ROR $\gamma$  i ROR $\gamma$ T. Obydwa są produktami białkowymi jednego genu – *RORC*. Powstają w wyniku użycia dwóch promotorów (sekwencji DNA przed genem, która zawiera miejsca wiązania się polimerazy II i czynników transkrypcyjnych) i podlegają ekspresji w różnych tkankach. Dłuższa wersja białka – ROR $\gamma$  występuje w wielu tkankach gdzie reguluje poziom ekspresji genów zaangażowanych w cykl okołodobowy oraz metabolizm glukozy i lipidów. Krótsza wersja występuje właściwie tylko w niektórych komórkach limfocytów pomocniczych – komórkach Th17, gdzie reguluje różnicowanie tych komórek i ekspresję cytokin pozwalających zachować funkcję komórek Th17. Komórki Th17 choć pełnią bardzo pożyteczną funkcję ochronną (przeciwko *Staphylococcus aureus* lub *Candidia albicans*) owiane są złą sławą, gdyż stwierdzono, że biorą udział w podtrzymywaniu stanu zapalnego w niektórych chorobach z autoagresji (np. reumatoidalnym zapaleniu stawów, stwardnieniu rozsianym, chorobie Crohna). Ze względu na to, że ROR $\gamma$ T jest białkiem niezbędnym do rozwoju komórek Th17, stało się ono celem badań nad poszukiwaniem substancji chemicznych hamujących jego aktywność i rozwój komórek Th17. Jednakże okazało się, że komórki Th17 mogą znaleźć zastosowanie także w terapii komórkowej przeciwko nowotworom. Otóż jeżeli wyizolujemy limfocyty Th17 od chorego, a następnie w warunkach laboratoryjnych namnożymy i wstrzykniemy je z powrotem do krwioobiegu, to okazuje się, że komórki te mają niezwykle właściwości do aktywowania układu immunologicznego i niszczenia nowotworów. Tym samym, związki chemiczne które aktywują ROR $\gamma$ T i komórki Th17 także są potrzebne. Dotychczas, poszukiwanie takich związków (my również tak robiliśmy!) odbywało się z zastosowaniem bibliotek chemicznych i żmudnym procesie badań przesiewowych. Wraz z rozwojem techniki i oprogramowania, możliwe jest zastosowanie innego podejścia, opartego na pracy komputera, które zyskuje coraz większe uznanie w tzw. projektowaniu leków. Otóż na podstawie znanych związków, które są aktywatorami lub inhibitorami receptorów ROR $\gamma$ /ROR $\gamma$ T, chcemy nauczyć komputer określania cech molekularnych związków potrzebnych do zachowania pożądanej aktywności względem receptorów ROR. W kolejnym etapie, chcemy zmusić komputer (sztuczną inteligencję) aby zaproponował struktury nowych związków, które będziemy mogli badać metodami biologicznymi, a które w przyszłości (mamy taką nadzieję), staną się lekami.