

Nowe bispecyficzne koniugaty G-kwadrupeksów jako potencjalne leki przeciwnowotworowe

Streszczenie

Nowotwory są jednym z głównych powodów śmierci ludności na całym świecie. Powodów takiej sytuacji może być kilka, jednak starzenie populacji prawdopodobnie jest jednym z głównych czynników zachorowalności na raka. Terapie przeciwnowotworowe obejmują głównie ingerencję chirurgiczną, chemioterapię i radioterapię jednak obecnie jednym z najbardziej obiecujących podejść zdaje się być terapia celowana z wykorzystaniem np. aptamerów.

Aptamery to krótkie, jednoniciowe cząsteczki DNA lub RNA, które tworzą trójwymiarowe struktury i wiążą docelowe cząsteczki z dużym powinowactwem i specyficznością. Rozwój technologii SELEX (ang. systematic evolution of ligands by exponential enrichment) przyczynił się do szybkiego wzrostu wyselekcjonowanych aptamerów opartych na sekwencjach bogatych w guanozynę. Ta grupa aptamerów posiada zdolność do tworzenia stabilnych struktur G-kwadrupeksów. W warunkach fizjologicznych niektóre z nich są w stanie rozpoznać różnorodne białka i zahamować namnażanie komórek nowotworowych. W związku z ich obiecującymi właściwościami w ostatniej dekadzie wzrosło zainteresowanie aptamerami bogatymi w guanozynę, które wykazują aktywność antyproliferacyjną.

Rozwojowi nowotworu towarzyszy rozregulowanie wielu szlaków biologicznych komórki. W związku z tym niezwykle istotne dla efektywnej terapii przeciwnowotworowej staje się poszukiwanie wielofunkcyjnego układu, który byłby nakierowany na oddziaływanie z więcej niż jednym białkiem.

W przedstawionym projekcie proponujemy zbadanie fizykochemicznych i biologicznych aspektów bispecyficznych G-kwadrupeksów posiadających zdolność do oddziaływania z dwoma różnymi cząsteczkami docelowymi, charakterystycznymi dla komórek nowotworowych. Planujemy zaprojektowanie nowych bispecyficznych G-kwadrupeksów złożonych z dwóch jednostek strukturalnych, które jako niezależne G-kwadrupeksy posiadają już udowodnione działanie przeciwnowotworowe w ludzkich nowotworowych liniach komórkowych. Cząsteczkami docelowymi dla nowych koniugatów będą białka: nukleolina, Stat3 oraz NOA1. Wspomniane białka ulegają nadekspresji w komórkach nowotworowych, a wiązanie aptamer-białko jest głównym czynnikiem odpowiedzialnym za właściwości przeciwnowotworowe wybranych aptamerów. Powyższe fakty skłoniły nas do zaproponowania badań, które mogą wyjaśnić związek pomiędzy złożoną strukturą bispecyficznych G-kwadrupeksów, ich zdolnością do oddziaływania z cząsteczkami docelowymi i wpływu koniugacji dwóch różnych aptamerów na właściwości przeciwnowotworowe nowych koniugatów. Po wykonaniu analizy fizykochemicznej nowych konstruktów mamy również zamiar przetestować, w jaki sposób połączenie dwóch aptamerów wpływa na ich odporność enzymatyczną oraz aktywność biologiczną. W tym celu planujemy przeanalizować właściwości antyproliferacyjne nowych bispecyficznych G-kwadrupeksów w ludzkich liniach komórkowych raka szyjki macicy oraz raka piersi. Dodatkowo, najbardziej obiecujące warianty, planujemy przeanalizować pod kątem ich stabilności enzymatycznej w warunkach fizjologicznych, zdolności wnikania do komórek nowotworowych oraz dystrybucji wewnątrzkomórkowej.

Powyższy projekt dostarczy szczegółowej wiedzy na temat aspektów tworzenia bispecyficznych G-kwadrupeksów, ich zdolności do oddziaływania z docelowymi cząsteczkami oraz wpływu koniugacji na właściwości antyproliferacyjne nowych związków. Szczegółowe badania proponowane w projekcie mogą wskazać nowe, obiecujące podejście w efektywnej terapii przeciwnowotworowej oraz ułatwić w przyszłości projektowanie leków opartych na strukturze G-kwadrupeksów posiadających silne właściwości przeciwnowotworowe. Dodatkowo, wyniki badań poszerzą ogólną wiedzę na temat oddziaływania pomiędzy białkami i strukturami G-kwadrupeksów tworzonymi przez kwasy nukleinowe.

Wyniki badań zostaną opisane w międzynarodowych czasopismach i prezentowane na konferencjach naukowych. Ponadto, realizacja tego projektu będzie stanowiła istotną część rozprawy doktorskiej kierownika projektu.