

Streszczenie popularnonaukowe

Komórkowy mechanizm kontroli, który rozpoznaje i eliminuje nieprawidłowe RNA zawierające kodony przedwczesnej terminacji (PTC) nazywany jest NMD. mRNA zawierające PTC jest szybko degradowane przez mechanizm NMD. Aktywny NMD sprawia, że wiele dominujących mutacji jest recesywnych poprzez degradację transkryptów kodujących nieprawidłowe białka o dominującej aktywności. Na drodze tego mechanizmu NMD może zaostrzać fenotypy wielu zaburzeń, zapobiegając syntezie skróconych produktów białkowych o normalnych funkcjach. Dlatego istnieje duże zainteresowanie identyfikacją inhibitorów NMD do leczenia chorób, w których produkty białkowe odpowiednich nonsensownych mRNA są w pełni lub częściowo funkcjonalne. Inhibitory drobnocząsteczkowe, które mogą modulować aktywność NMD, oferują kluczowe narzędzia do zrozumienia mechanizmu i funkcji fizjologicznych szlaku NMD, a także mają potencjał w leczeniu niektórych chorób genetycznych i nowotworów.

Szlak NMD, w tym UPF1, UPF2, UPF3a i UPF3b, jest nadaktywny w ludzkich nowotworach i może stymulować ucieczkę immunologiczną. NMD jest uznanym celem leków w terapii przeciwnowotworowej, ale obecnie nie ma narzędzi pozwalających na wykorzystanie go w praktyce. Nasze podejście do leczenia chorób wywołanych mutacjami PTC polega na hamowaniu NMD, który jest regulowany przez UPF1. Gen UPF1, nazywany również głównym regulatorem szlaku NMD, oferuje nowy cel, który do tej pory nie został pomyślnie zbadany. Zamierzamy skoncentrować się na podstawowych funkcjach UPF1, w szczególności na poszukiwaniach mimetyków ATP, które mogłyby być użyte jako narzędzie chemiczne do zdefiniowania funkcji tego szlaku. Związki te mogą zwiększać odczyt kodonów stop, aby umożliwić produkcję zmutowanych białek o pełnej długości i zmutowanych peptydów MHC klasy I.

Hamowanie hUPF1 małowcząsteczkowym inhibitorem, może generować odczyt translacji, a przez to tworzyć neoantygeny dzięki dodaniu aminokwasu w kodonie stop. W tym sensie inhibitory NMD (UPF1) stymulują komórkę nowotworową do wytworzenia własnej szczepionki. Szczepionki przeciwnowotworowe bazują między innymi na: peptydach, wirusach zawierających zmutowany genom czy mRNA, które koduje zmutowane peptydy w sposób specyficzny dla pacjenta. Jednak nasze podejście zakłada stymulowanie nowotworu za pomocą małowcząsteczkowych związków do syntezy nowych zmutowanych peptydów, przez co jest nowatorskim podejściem do opracowywania szczepionek przeciwnowotworowych.

Szczegółowe cele obejmują: poszukiwanie inhibitorów UPF1 z zastosowaniem wspomaganych komputerowo metod projektowania leków, ich syntezę i ocenę biologiczną, zrozumienie zależności między białkami UPF *in vitro* poprzez zastosowanie nowatorskiego testu FRET oraz opracowanie testów komórkowych ze zoptymalizowanymi cząsteczkami w celu określenia czy hamowanie UPF1 może stymulować produkcję zmutowanych immunopeptydomów. Wszystkie te podejścia zmierzają do zebrania danych biochemicznych i *in vivo* pozwalających na ustalenie potencjału układu NMD jako celu przeciwnowotworowego.

Zaletą hamowania NMD w porównaniu ze szczepionkami przeciwnowotworowymi jest fakt iż, może ono być stosowane u szerokiego grona pacjentów, bez potrzeby stosowania skomplikowanego schematu szczepień z sekwencjonowaniem DNA pacjentów; stworzeniem szczepionki opartej na zmutowanych białkach, które przyłączają się do MHC klasy I; i wstrzyknięciem szczepionki pacjentowi. Ponadto badanie interakcji genów UPF (UPF1, UPF2, UPF3a i UPF3b) za pomocą testów eksperymentalnych w ramach projektu może przynieść nowe informacje na temat struktury tego kompleksu wielobiałkowego i innych inhibitorów NMD, które mogą wpływać na nowotwory. Zapadalność na nowotwory wzrasta na całym świecie z powodu starzenia się populacji w krajach rozwiniętych oraz poprawy opieki zdrowotnej i wzrostu świadomości w krajach rozwijających się i słabo rozwiniętych. W związku z tym nowe potencjalne leki przeciwnowotworowe muszą być stale rozwijane i zawsze zwracają uwagę naukowców. Nowotwory stanowią poważne obciążenie dla społeczeństwa, a każdy nowy lek terapeutyczny, który poprawia rokowanie u pacjentów, jest bezpośrednio korzystny dla społeczeństwa. Medycyna spersonalizowana wymaga rosnącego repertuaru leków, które mogą być skierowane do bardziej ekskluzywnych subpopulacji, co poprawia skuteczność i bezpieczeństwo leczenia.