

## **Poszukiwanie inhibitorów ludzkiej reduktazy $\delta$ 1-pyrrolino-5-karboksyłanu (PYCR1) jako cząsteczek wiodących w rozwoju nowych leków antynowotworowych.**

Tylko w 2020 roku nowotwory pochłonęły ~10 000 000 istnień ludzkich na całym świecie. W tym samym czasie zgłoszonych zostało ~20 000 000 nowych przypadków zachorowań. Rokowanie pacjentów jest zależne od rodzaju nowotworu, wczesnej diagnostyki oraz dostępności odpowiedniej terapii. Identyfikacja nowych celów molekularnych niesie ze sobą nadzieję na opracowanie nowatorskich terapii antynowotworowych. Już od kilku lat uwagę naukowców, poszukujących nowych dróg walki z nowotworami, skupia enzym zaangażowany w biosyntezę proliny: reduktaza  $\delta$ 1-pirrolino-5-karboksyłanowa 1 (PYCR1). Chociaż dokładna rola molekularna PYCR1 w procesie nowotworzenia jest wciąż przedmiotem dyskusji, gdyż może być powiązana z kilkoma procesami komórkowymi, jego udział w wielu powszechnych i agresywnych typach raka został zweryfikowany. PYCR1 jest również zaangażowany w przerzuty komórek nowotworowych, proces ten wiąże się ze złym rokowaniem pacjentów. Sprawia to, że PYCR1 stanowi skuteczny cel terapii antynowotworowej, a badania nad tym enzymem są szczególnie obiecujące.

Wiele istniejących leków przeciwnowotworowych to inhibitory enzymów, co oznacza, że leki te zakłócają aktywność enzymów, od których komórki rakowe są zależne. W efekcie, takie leki albo ograniczają dopływ substancji potrzebnych komórkom nowotworowym do proliferacji i przeżycia, albo w inny sposób zaburzają metabolizm komórkowy. Od lat leki będące inhibitorami enzymów są używane do leczenia milionów pacjentów na całym świecie. Niemniej jednak, pomimo rosnącego zainteresowania nad PYCR1, **wciąż brakuje leku ukierunkowanego na PYCR1**, a nawet dobrego kandydata na taki lek. W przedstawionym projekcie zaproponowano szczegółowe badania PYCR1 jako celu terapii nowotworowej, a co za tym idzie, wstęp do stworzenia skutecznego leku/ów nakierowanego na PYCR1. W naszym projekcie połączymy wysokowydajne badania przesiewowe ze zracjonalizowanym projektowaniem leków. Wykorzystamy zarówno eksperymenty laboratoryjne jak i metody wspomagane komputerowo. W pierwszym etapie zidentyfikujemy związki zdolne do spowolnienia aktywności PYCR1 w pewnym zakresie. Następnie zoptymalizujemy te cząsteczki, aby stworzyć silniejsze inhibitory, tzw. cząsteczki wiodące (z ang. lead). Etapy optymalizacji potencjalnych leków będą prowadzone na podstawie struktur 3D wyselekcjonowanych cząsteczek wiążących się z PYCR1, co zasugeruje zmiany, które należy wprowadzić w celu podniesienia ich skuteczności. Nowe związki zostaną chemicznie zsyntetyzowane i dokładnie przebadane pod kątem ich działania hamującego aktywność PYCR1. **Celem tego projektu jest odkrycie cząsteczek wiodących ukierunkowanych na PYCR1.** Badania te dadzą podstawy dla przyszłego rozwoju w kolejnych projektach, które, miejmy nadzieję, pozwolą stworzyć nowe leki lub sondy molekularne do dalszego badania tzw. „przeprogramowania” komórek rakowych.

Zapotrzebowanie na nowe środki przeciwnowotworowe jest niekwestionowane. Hamowanie aktywności PYCR1 **spowolni rozwój nowotworów, zablokuje przerzuty lub przynajmniej zwiększy podatność komórek nowotworowych na inne terapie.** Nie będzie to możliwe bez podstawowych badań nakierowanych na identyfikację nowych cząsteczek działających inhibicyjnie na PYCR1. Cieszymy się, że możemy rozpocząć ten projekt, skorzystać z naszych wcześniejszych doświadczeń i wstępnych danych, by po zwerbowaniu zespołu badawczego wnieść postęp w badaniach nad rakiem.