

Bazujące na podstawie informacji strukturalnej opracowanie inhibitorów demetylaz histonów dla terapii przeciwnowotworowej.

Nowotwory są przyczyną 25% spośród wszystkich zgonów odnotowywanych w Unii Europejskiej. Obecnie najczęściej stosowaną terapią przeciwnowotworową jest chemioterapia, jednak wiąże się ona z poważnymi efektami ubocznymi ponieważ atakuje zdrowe tkanki na równi z nowotworowymi. Fakt ten, wskazuje to na palącą potrzebę opracowania nowych, celowanych terapii, które będą łagodniejsze dla organizmu pacjenta.

Nowe odkrycia w dziedzinie epigenetyki (zmiany ekspresji genów bez ingerencji w kod genetyczny) wskazują, że enzymy które odczytują, zapisują oraz wymazują modyfikacje histonów (białek organizujących DNA) mogą być potencjalnymi celami terapii przeciwnowotworowych. Deregulacja aktywności demetylaz histonów z podrodziny KDM4 łączy się z rozwojem nowotworów: prostaty, piersi, okrężnicy czy jajników. Dlatego też, w ramach tego projektu, enzymy te zostały wybrane jako cel dla poszukiwań inhibitorów.

Istnieje dramatyczna potrzeba dostarczenia selektywnych, silnych inhibitorów KDM4, które będą w stanie penetrować błony biologiczne, żeby dostać się do jądra komórki.

Otrzymanie selektywnych cząsteczek jest szczególnie trudne ponieważ enzymy KDM4 należą do dużej grupy enzymów wykorzystujących ten sam kofaktor: 2-OG (α -ketoglutaran, 2-oksoglutaran). Ponad 80 takich enzymów znajduje się w niemal każdej komórce ludzkiego ciała, a około 30 zaangażowanych jest w demetylację histonów. To wyjaśnia dlaczego przeprowadzone do tej pory poszukiwania są tak ważne, a jednak nie zaowocowały znalezieniem selektywnego inhibitora.

W ramach niniejszego projektu zamierzam uzyskać selektywne inhibitory demetylaz histonów KDM4 poprzez rozszerzenie dotychczas eksplorowanego obszaru oddziaływań białko – ligand (miejsca wiązania 2-OG) o miejsce wiązania histonu.

Poprzez wykorzystanie metod biologii strukturalnej możemy otrzymać najbardziej kompleksowe, bezpośrednie dane na temat wiązania ligandów do białek. Dlatego Krystalograficzny Fragment Screening zostanie wykorzystany do mapowania powierzchni białka razem z miejscami aktywnymi, aby sprawdzić jakiego rodzaju grupy chemiczne wiążą się z białkiem, w jaki sposób i w których dokładnie miejscach. Najbardziej pożądane przez nas będą informacje o wiązaniu w miejscu aktywnym i jego okolicy. Potraktujemy te związane fragmenty jako puzzle, z których przy użyciu chemii kombinatorycznej stworzymy cząsteczki zwane LEAD. Mają one silnie i selektywnie wiązać się z przedstawicielami podrodziny KDM4 i będą mogły być wykorzystane do dalszego rozwoju w kierunku powstania leku przeciwnowotworowego. Związki LEAD będą przetestowane pod kątem faktycznego wiązania z białkiem (strukturalnie oraz określenie stałej wiązania). Proces ewolucji LEAD wykonamy w kilku powtórzeniach cyklu, tak aby zdobyte informacje posłużyły do jego udoskonalenia. Najlepsze cząsteczki LEAD przetestujemy na liniach komórek nowotworowych.

Wyniki tych badań ustanowią solidną podstawę dla dalszych działań rozwijających otrzymane cząsteczki LEAD w kierunku terapeutyków. Ponadto, cząsteczki LEAD będą mogły być wykorzystane również jako sondy molekularne w badaniach mających na celu dokładne poznanie roli i mechanizmu udziału enzymów KDM4 w procesach nowotworzenia.