

Stan zapalny to naturalna obronna odpowiedź naszego układu immunologicznego na rozmaite czynniki szkodliwe. Jednak w pewnych warunkach przechodzi on w formę przewlekłą. Rosnąca liczba badań wskazuje na udział przewlekłych stanów zapalnych **w patomechanizmie wielu chorób** wliczając w to m.in. choroby zapalne stawów, miażdżycę, zespół jelita drażliwego, nowotwory, a nawet depresję. Jednym z kluczowych czynników odpowiedzialnych za **regulację odpowiedzi zapalnej** jest jądrowy czynnik transkrypcyjny NF kappa B (**NF-κB**). Do jego aktywacji dochodzi w wyniku kaskady reakcji powstających w wyniku działania na komórkę czynników szkodliwych, którymi mogą być np. wirusy, bakterie czy uszkodzenia mechaniczne. W kaskadzie tej biorą udział **dwa enzymy o charakterze kinaz serynowo-treoninowych: TAK1 i IKKβ**. **Klasyczna strategia** mająca na celu zablokowanie aktywacji czynnika NFκB i tym samym zredukowanie bądź zniesienie odpowiedzi zapalnej, polega na hamowaniu tych kinaz. Skuteczność związków działających w ten sposób zależy od utrzymywania ich wysokich stężeń w organizmie co **wiąże się z szeregiem działań niepożądanych**.

Nowym podejściem w odkrywaniu leków są cząsteczki typu **PROTAC (PROteolysis-Targeting Chimera) - związki indukujące degradację białek**. Naśladują one wewnętrzny system degradacji białek w komórce, polegający na znakowaniu białka przeznaczonego do usunięcia. Znakowane białko jest rozpoznawane przez proteasom, gdzie dochodzi do degradacji. Cząsteczki PROTAC jednym fragmentem łączą się z białkami przeznaczonymi do degradacji (w naszym przypadku TAK1 i IKKβ), a drugim, z białkiem znakującym co indukuje proces rozpoznawania przez proteasom. Degradacja białka, w przeciwieństwie do jego hamowania, wymaga niższych stężeń związku, a więc daje szansę na redukcję toksyczności, poprawę selektywności a także przezwyciężenie mechanizmów oporności, a w rezultacie na **bezpieczniejszą terapię**.

Celem naszego projektu jest otrzymanie pierwszych związków typu PROTAC degradujących kinazy TAK1 i IKKβ o działaniu przeciwzapalnym. Projekt będzie realizowany przez interdyscyplinarny, międzynarodowy zespół naukowców z Polski i Słowenii. W pierwszym etapie, w oparciu o wiedzę i doświadczenie, wykorzystując techniki modelowania molekularnego i badania krystalograficzne zaprojektowane zostaną nowe cząsteczki typu PROTAC skierowane na kinazy TAK1 i IKKβ. Związki te zostaną następnie otrzymane na drodze syntezy chemicznej i przekazane do badań *in vitro*. Te pozwolą na szczegółowe scharakteryzowanie związków pod kątem ich zdolności do degradacji założonych kinaz oraz określenie czy to działanie przekłada się na efekt przeciwzapalny w szeregu modeli komórkowych. Dodatkowo, metodami zarówno *in vitro* jak i *in vivo*, oznaczone zostaną właściwości fizykochemiczne i farmakokinetyczne, które obrazują zachowanie związków (zdolność do docierania do miejsca działania czy toksyczność) w organizmie żywym. Finalną weryfikacją koncepcji projektu będzie ocena działania przeciwzapalnego wyselekcjonowanych związków w modelu zapalenia stawów u szczurów.

Uzyskane wyniki badań będą stanowić cenny wkład w rozwój badań skoncentrowanych na opracowaniu nowych terapii chorób o podłożu zapalnym.