

**Głównym celem tego projektu jest opracowanie biblioteki inhibitorów na bazie peptydów przeciwko metaloproteinazom macierzy pozakomórkowej (MMPs) jako potencjalnej strategii hamowania przerzutów nowotworowych.**

Rak jest pojęciem obejmującym ponad 200 chorób, które wywołane są zmianami w zdrowych komórkach organizmu prowadzące do niekontrolowanego, nieprawidłowego rozrostu, tworząc guzek zwany nowotworem. Jest to druga najczęstsza przyczyna śmierci na świecie, odpowiedzialna za 9,6 miliona zgonów w 2020 roku. Sytuacja jest alarmująca, ponieważ, szacunkowo co czwarta osoba narażona jest na rozwój choroby nowotworowej na przestrzeni swojego życia. Tradycyjne metody terapeutyczne przeciwko nowotworom stają przed poważnym wyzwaniem, jakim jest skuteczne dostarczanie leków bezpośrednio do komórek chorych, jednocześnie minimalizując szkody na zdrowych tkankach. Dlatego **pilnie poszukuje się nowych strategii przeciwnowotworowych, które mogą precyzyjnie atakować komórki nowotworowe, działać skuteczniej i wywoływać mniej efektów ubocznych.**

W przypadku guzów nowotworowych komórki mogą pozostawać w ognisku pierwotnym lub rozprzestrzeniać się na inne części ciała, co określane jest mianem przerzutów nowotworowych. Jest to najniebezpieczniejszy etap rozwoju choroby, odpowiadający za około 90% zachorowań i zgonów związanych z rakiem. Zrozumienie mechanizmów, dzięki którym komórki nowotworowe różnicują się i rozprzestrzeniają na inne tkanki, jest kluczowe dla opracowania potencjalnych nowych terapii przeciwnowotworowych. Pomimo znaczących postępów w tej dziedzinie, jest jeszcze wiele do odkrycia i zbadania. Jednym z kluczowych czynników progresji nowotworu jest aktywność enzymów zwanych metaloproteinazami macierzy pozakomórkowej (MMPs). **Te zależne od cynku enzymy odgrywają ważną rolę w zmianie środowiska otaczającego komórki nowotworowe ułatwiając im wzrost i rozprzestrzenianie się.** Właściwa koordynacja jonu cynku jest niezbędna dla aktywności proteolitycznej MMPs. Dlatego też, jedną z obiecujących strategii hamowania tych enzymów, a co za tym idzie, progresji nowotworu, jest ukierunkowanie terapeutyków na jon cynku i/lub miejsce katalityczne MMP. **Jednym z celów tego projektu jest pogłębienie wiedzy na temat chemii koordynacyjnej metaloproteinaz macierzy pozakomórkowej i ich interakcji z jonami cynku.**

W celu hamowania przerzutów nowotworowych, naukowcy opracowali **inhibitory MMP (MMPI)**. Są to małe organiczne cząsteczki, które posiadają w swojej budowie grupy wiążące jony cynku, umożliwiając im interakcję z enzymem i hamowanie go. Jednakże cząsteczki organiczne stosowane jako MMPI charakteryzują się zbyt szybkim wydalaniem, niską specyficznością i słabą rozpuszczalnością w wodzie. Naprzeciwko tym wyzwaniom, **interesującymi potencjalnymi lekami przeciwnowotworowymi stają się peptydy.** Peptydy w porównaniu z organicznymi cząsteczkami wykazują wyższą skuteczność, specyficzność i niższą toksyczność u ludzi. W związku z tym kolejnym krokiem tego projektu jest **zbadanie struktury i parametrów termodynamicznych kompleksów inhibitorów peptydowych z cynkiem i domeną wiążącą metal metaloproteinaz macierzy pozakomórkowych.** Łącząc zalety chemii bionieorganicznej, potencjometrii, ITC, technik NMR w roztworach i innych metod spektroskopowych, chcemy w pełni zrozumieć i opisać fizykochemiczne właściwości inhibitorów peptydowych i ich oddziaływanie z MMP. Takie podejście pomoże nam wybrać najlepszych kandydatów do skutecznego oddziaływania z katalityczną domeną metaloproteinaz, w oparciu o ich właściwości fizykochemiczne i termodynamiczne.

Oczekujemy, że wyniki uzyskane w projekcie wniosą duży wkład w ogólną wiedzę na temat chemii koordynacyjnej metaloproteinaz macierzy związanych z przerzutami nowotworu oraz dostarczą podstaw dla potencjalnych opcji terapeutycznych w leczeniu raka. Ten krok zbliży nas do potencjalnego biomedycznego zastosowania bezpiecznych dla człowieka inhibitorów opartych na peptydach.