

Jednym z największych wyzwań medycyny XXI wieku jest walka z chorobami cywilizacyjnymi, takimi jak choroby układu krążenia, zaburzenia metaboliczne, w tym otyłość i cukrzyca oraz choroby nowotworowe. Do powyższej grupy największych wyzwań medycznych, w ostatnim czasie dołączyła pandemia COVID-19, która zdziesiątkowała ludzkość w nagły, nieoczekiwany sposób. Od tego czasu, trwają intensywne prace nad zrozumieniem mechanizmów warunkujących gwałtowny rozwój tej infekcji, który często prowadzi do poważnych dalszych powikłań, a nawet śmierci. Mimo intensywnych prac w tym zakresie, dokładne szlaki sygnalizacyjne kontrolujące te procesy, nie zostały dotychczas w pełni poznane. Szczególnie interesujące wydaje się zrozumienie różnic osobniczych warunkujących przebieg infekcji wirusem SARS-CoV-2 od łagodnych grypopodobnych objawów, aż po gwałtowne, trudne do zatrzymania infekcje. Podejrzewa się, że różnice w przebiegu infekcji mogą być związane z różnicami osobniczymi w profilu ekspresji specyficznych genów i przez to różnym poziomem białek warunkujących aktywację konkretnych szlaków sygnalizacyjnych. Co ciekawe, obserwuje się korelacje między występowaniem innych chorób, tzw. chorób współistniejących, a intensywnością infekcji i rokowaniami. Zaobserwowano, że choroby cywilizacyjne, takie jak zaburzenia metaboliczne, otyłość czy cukrzyca predysponują pacjentów do cięższego przebiegu COVID-19. To nasuwa przypuszczenie, że mechanizmy kontrolujące procesy chorobowe mogą być podobne i mogą angażować te same szlaki sygnalizacyjne. W ostatnim czasie zidentyfikowane jeden z takich czynników. Jest to białko, które okazało się być zaangażowane w szlaki sygnalizacyjne odpowiedzialne z progresję nowotworów, jak również w metabolizm glukozy i odpowiedź przeciwwirusową organizmu.

Celem projektu jest opracowanie nowych analogów nukleotydów o wysokim powinowactwie do jednego z białek opiekuńczych szoku cieplnego, który, jak wykazano, bierze udział zarówno w zakażeniu SARS-COV-2 oraz ma wpływ na inwazyjność nowotworów. Ze względu na udział w progresji nowotworu i procesach związanych z przerzutami, a także w zakażeniu koronawirusem, białko to jest proponowane jako nowy cel terapeutyczny dla tych chorób. Białko to wykazuje aktywność ATPazy i oczekuje się, że analogi nukleotydów poprzez podobieństwa strukturalne z naturalnym substratem powinny wykazywać konkurencyjny mechanizm jego hamowania. Aby to ocenić, przebadana zostanie seria analogów nukleotydów i nukleotydów pod kątem ich aktywności hamującej i powinowactwa wiązania z białkiem docelowym. Uzyskane wyniki zostaną porównane z właściwościami innych inhibitorów. Celem badań będzie znalezienie nietoksycznych inhibitorów, które mogą posłużyć jako struktura wiodąca do dalszego opracowywania leków. Po przeprowadzeniu selekcji *in silico* oraz badań przesiewowych nowe cząsteczki (przypuszczalnie pochodne nukleotydów) zostaną zsyntetyzowane chemicznie i po odpowiedniej charakteryzacji zostaną przetestowane w testach biologicznych pod kątem zdolności wiązania się z celem oraz ich wpływu na żywotność komórek i procesy komórkowe związane z progresją nowotworów i przerzutowaniem.