Projektowanie i rozwój inhibitorów hydroksymetylotransferazy serynowej-2 (SHMT2) blokujących wzrost nowotworu.

Wzrost i proliferacja komórek nowotworowych wymagają zwiększonej recyrkulacji folianów, czyli tak zwanego metabolizmu jednowęglowego (1C). Dlatego choć metabolizm 1C jest niezbędny dla wszystkich żywych komórek, jest on znacznie przyspieszony w komórkach nowotworowych z uwagi na zwiększone zapotrzebowanie na nukleotydy i metioninę (wykorzystywaną w znakowaniu epigenetycznym). W efekcie, przeprogramowanie komórek w celu przyspieszenia metabolizmu 1C jest jedną z cech charakterystycznych dla nowotworzenia.

Jednym z kluczowych półproduktów w metabolizmie 1C jest 5,10-metylenotetrahydrofolian (5,10-meTHF), który stanowi również bezpośredni kosubstrat do biosyntezy pirymidyn *de novo*. 5,10-meTHF jest nośnikiem jednostek 1C „instalowanych" na tetrahydrofolianie przez hydroksymetylotransferazy serynowe (SHMT), z równoczesną i odwracalną transformacją seryny do glicyny. Ponieważ SHMT2 napędza metabolizm 1C (dostarczając 5,10-meTHF), stała się ona niedawno obiecującym celem dla rozwoju nowych leków przeciwnowotworowych. **W ramach tego projektu opracowane zostaną małe cząsteczki, które zahamują hydroksymetylotransferazę serynową-2 (SHMT2), a tym samym spowolnią metabolizm 1C.** Na poziomie molekularnym hamowanie aktywności SHMT2 utrudni biosyntezę nukleotydów i metioniny. Poza bezpośrednim wpływem na wymienione szlaki biosyntetyczne, hamowanie SHMT2 wpłynie na znakowanie epigenetyczne, homeostazę aminokwasów i obronę redoks.

Inne enzymy w metabolizmie 1C są celami chemioterapeutyków antyfolianowych, które wyleczyły miliony ludzi. Jednak pomimo zainteresowania nie opracowano jeszcze prawdziwego leku nakierowanego na SHMT2. Nie mamy nawet dobrej cząsteczki wiodącej (kandydata) dla leku ukierunkowanego na SHMT2, co jest zmarnowaną szansą pomocy pacjentom z nowotworami.

Nowa szansa pojawiła się w ostatnich doniesieniach pokazujących poboczne hamowanie SHMT2 przez antyfoliany w zastosowaniu klinicznym (metotreksat, pemetreksed itp.). Modyfikacja istniejących leków, które mają co najmniej akceptowalne właściwości ADME-Tox (wchłanianie, dystrybucja, metabolizm, wydalanie i toksyczność), jest skuteczna, co podkreślają słowa Sir James Whyte Black'a: „Najbardziej owocną podstawą do odkrycia nowego leku jest zaczęcie od starego leku". Dlatego w ramach tego projektu zbadane zostaną dwie strategie: (i) dalsze modyfikacje szkieletu antyfolianowego oraz (ii) poszukiwanie nowych szkieletów i nowych miejsc wiązania dla inhibitorów SHMT2. Przyszłe leki ukierunkowane na SHMT2 mogą zarówno działać samodzielnie lub też w połączeniu z innymi terapiami (nie tylko farmakologicznymi), aby zmaksymalizować szansę na wyleczenie.

Potrzeba nowych chemioterapeutyków jest niekwestionowana, zarówno dla terapii spersonalizowanych, aktualnie rewolucjonizujących leczenie nowotworów, jak i w celu minimalizowania lekooporności, której problem dotyczy wielu pacjentów poddanych chemioterapii. Choć zwykle wyłącznie firmy farmaceutyczne dysponują budżetem pozwalającym prowadzić badania kliniczne i wdrażać leki, badania podstawowe, takie jak te, są niezbędne, aby zidentyfikować nowe cząsteczki wiodące. Mając to na uwadze, celem niniejszego projektu jest zapewnienie oczekiwanych postępów poprzez stworzenie nowych cząsteczek wiodących do dalszego rozwoju leków hamujących aktywność SHMT2. Połączenie najnowocześniejszych metod z zakresu wysokoprzepustowych badań przesiewowych, biologii strukturalnej, bioinformatyki, uczenia maszynowego, enzymologii i syntezy chemicznej z doświadczeniem oraz wiedzą zespołu badawczego maksymalizują szansę na odkrycie cząsteczek wiodących i obiecują trwałość wyników projektu.