

FA-PROTACs - Projektownie i synteza związków na bazie kwasu foliowego w celu degradacji enzymów zaangażowanych w metabolizm folianów: odkrywanie nowych ścieżek dla terapii przeciwnowotworowych

Naukowy cel projektu

Leczenie chorób nowotworowych stanowi jeden z największych wyzwań jakie stoją przed współczesną medycyną. Według najnowszych szacunków tylko w 2024 w samych Stanach Zjednoczonych zdiagnozowanych zostanie 2 001 140 nowych przypadków choroby nowotworowej a 611 720 pacjentów umrze w jej następstwie [1]. Dane dotyczące Unii Europejskiej z 2022 roku wskazują na diagnozę około 2 740 000 przypadków nowotworów (wzrost o 2.3 % w porównaniu z 2020 rokiem) z czego 1 290 000 (wzrost o 2.4 % w porównaniu z 2020 rokiem) zakończyło się śmiertelnie [2]. Ponadto, amerykański Narodowy Instytut Raka (ang. the *National Cancer Institute*) szacuje, że do 2040 roku rocznie w skali świata liczba zdiagnozowanych nowych przypadków chorób nowotworowych wzrośnie do 29.9 milionów natomiast liczba zgonów w wyniku tej choroby osiągnie 15.3 milionów [1]. Ten projekt może być źródłem dla rozwoju nowych i innowacyjnych opcji terapeutycznych w leczeniu nowotworów przyczyniając się do rozwiązania tego globalnego problemu. W wyniku realizacji projektu zakładamy opracowanie nowych klas potencjalnych środków przeciwnowotworowych wykorzystując najnowszą wiedzę i innowacyjne rozwiązania, które mogą pomóc w przewyciężaniu oporności niektórych typów nowotworów oraz zwiększeniu biodostępności i selektywności planowanych związków. W trakcie projektu planujemy otrzymać i potwierdzić aktywność biologiczną nowych związków typu PROTAC (*PROteolysis-TARgeting Chimerics*), nakierowanych na degradację kluczowych enzymów zaangażowanych w szlak biokonwersji folianów (reduktaza dihydrofolianowa (*DHFR*), reduktaza metylenotetrahydrofolianowa (*MTHFR*) i syntaza metioninowa (*MTR*)). Związki te o potencjalnych właściwościach przeciwnowotworowych mogą stać się podstawą innowacyjnych terapii w przyszłości.

Ze względu na to, że w strukturze planowanych do otrzymania związków typu FA-PROTAC obecne będą pochodne kwasu foliowego, mamy nadzieję, że związki te będą w stanie wiązać się i degradować enzymy zaangażowane w biotransformację folianów, których aktywność jest kluczowa dla rozwoju choroby nowotworowej. Biorąc pod uwagę fakt, że zwiększony wychwyt folianów (np. na drodze szlaku receptorów kwasu foliowego (FRs)) jest obserwowany w przypadku wielu typów nowotworów mamy nadzieję, że synteza związków na bazie kwasu foliowego umożliwi otrzymanie środków przeciwnowotworowych charakteryzujących się zwiększoną biodostępnością i selektywnością w stosunku do komórek nowotworowych. Co istotne, warto zauważyć, że ekspresja FRs wzrasta wraz z postępem choroby nowotworowej, dlatego też, mamy nadzieję, że zaplanowane związki okażą się skuteczne w leczeniu nawet zaawansowanych przypadków tej choroby. Biorąc powyższe pod uwagę mamy nadzieję, że realizacja tego projektu może doprowadzić do rozwoju nowych i bardziej skutecznych metod terapeutycznych w stosunku do wielu typów nowotworów na bazie środków, które dodatkowo będą charakteryzowały się ograniczonymi efektami ubocznymi dla pacjentów.

Metodologia badawcza

Projekt charakteryzuje się wysoką interdyscyplinarnością i łączy ze sobą działania w obrębie różnych dziedzin nauki:

- Projektowanie struktur chemicznych związków wspomagane komputerowo,
- Synteza organiczna związków typu FA-PROTACs jako potencjalnych środków przeciwnowotworowych,
- Ocena aktywności przeciwnowotworowej i zdolności do degradacji wybranych enzymów.

Wszystkie prace zostaną wykonane na Politechnice Gdańskiej z wykorzystaniem infrastruktury dwóch katedr (Katedra Chemii Nieorganicznej i Katedra Technologii Leków i Biochemii).

Wpływ wyników projektu

Do chwili obecnej, związki typu PROTACs, które umożliwiałyby degradację enzymów szlaku biokonwersji folianów nie zostały dobrze poznane i żaden tego typu związek nie został wykorzystywany klinicznie. Dlatego też, wszystkie otrzymane w wyniku projektu związki będą charakteryzowały się wysoką innowacyjnością i mogą okazać się przełomem w rozwoju nowych metod terapeutycznych. Wierzmy, że poprzez wykorzystanie reszt folianowych otrzymamy skuteczne środki przeciwnowotworowe o zwiększonej selektywności i ograniczonej toksyczności. Biorąc pod uwagę innowacyjny charakter nowych klas związków planujemy ich opatentowanie po potwierdzeniu ich właściwości biologicznych. W następnej kolejności, uzyskane dane zostaną opublikowane w najważniejszych czasopismach medycznych na świecie.

Literatura: [1] National Cancer Institute, <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/statistics> (retrieved 10th October 2024). [2] European Commission; https://joint-research-centre.ec.europa.eu/jrc-news-and-updates/cancer-cases-and-deaths-rise-eu-2023-10-02_en, (retrieved 10th October 2024).