

Opracowanie fosforoorganicznych degraderów CDK4/6 (PROTAC) oddziałujących z cIAP1 (POWER-TAP)

W wielu komórkach nowotworowych, w tym nowotworze piersi, często obserwuje się zaburzenia cyklu komórkowego. Jednymi z białek odpowiedzialnych za regulację cyklu komórkowego, będącymi jednocześnie celami terapii przeciwnowotworowej, są kinazy zależne od cyklin (CDK) 4/6. Ze względu na znaczące podobieństwo w strukturze i funkcjach obu kinaz, ich jednoczesne hamowanie jest kluczowe dla wywołania efektywnego działania antyproliferacyjnego. Wiele z trwających obecnie badań klinicznych dotyczących inhibitorów CDK4/6 wykazało obiecujące efekty terapeutyczne (zarówno gdy były stosowane samodzielnie, jak i w połączeniu z innymi terapeutykami, np. terapią hormonalną). Przykładem inhibitora CDK4/6, który uniemożliwia cząsteczce ATP związać się z CDK4/6 (jako inhibitor kompetycyjny względem ATP), a przez to blokuje fosforylację białka retinoblastoma prowadzącą do zatrzymania cyklu komórkowego w fazie G1 i supresji wzrostu nowotworu jest palbociclib. Mimo że niektóre nowotwory początkowo reagują zahamowaniem proliferacji na inhibitory CDK4/6, po dłuższej ekspozycji stają się odporne na terapię. Jednym z istotnych wyzwań w terapii raka piersi jest rozwijająca się oporność na niskocząsteczkowe inhibitory występująca po ich długotrwałym stosowaniu. Brak wrażliwości na terapię może być spowodowany na przykład nadekspresją CDK6, sugerując tym samym potrzebę opracowania nowych, silniejszych i bardziej specyficznych inhibitorów lub opracowanie alternatywnej strategii leczenia. Innym ważnym aspektem dotyczącym oporności na terapię opierającej się o inhibicję CDK6 jest jej aktywność niezależna od kinazy, dlatego redukcja ilości białka może być bardziej wartościowa niż tylko hamowanie jej aktywności enzymatycznej. Tworzenie nowej strategii skierowanej przeciwko nowotworom w których obserwuje się zależność od CDK6 jest przedmiotem dużego zainteresowania. Jedną z takich strategii może być zastosowanie związków będących chimerami ukierunkowanymi na proteolizę (PROTAC).

Heterodwufunkcyjne związki o charakterze PROTAC są tak zaprojektowane, aby precyzyjnie doprowadzić do zniszczenia docelowego białka. Koncepcja bazuje na idei, w której jedna część chimery inicjuje proces znakowania docelowego białka kierując je na drogę degradacji przez proteasom. Taki rezultat może zostać osiągnięty poprzez przyłączenie cząsteczek ubikwityny do łańcuchów bocznych lizyny białka docelowego. Drugi fragment funkcyjny chimery odpowiedzialny jest za utrzymanie odpowiedniej odległości pomiędzy białkiem docelowym, a ligazą ubikwityny, aby ta mogła przeprowadzić reakcję znakowania białka docelowego, a przez to skierować je na drogę degradacji.

Celem projektu POWER-TAP (phosphoroorganic warhead for enhanced targeting of proteolysis) jest zaprojektowanie, synteza oraz ewaluacja potencjału nowych fosforoorganicznych heterodwufunkcyjnych degraderów CDK4/6 oddziałujących z białkiem cIAP1. Ideą wykorzystania białek cIAP1 jako ligazy ubikwityny znakującej białko CDK4/6 jest możliwa korzyść płynąca z dodatkowej autoubikwitynacji białka cIAP1. Proces autoubikwitynacji prowadzącej w rezultacie do degradacji przez proteasom jest szczególnie cenny ze względu na podwyższony poziom cIAP1 obserwowany w wielu typach komórek nowotworowych i jego korelację z niekorzystnym rokowaniem. Oczekiwany efekt działania tych związków polegałby na ubikwitynacji docelowego białka (CDK4/6) oraz cIAP1, co prowadziłoby do ich degradacji. W projekcie wykorzystamy palbociclib, jako dobrze zbadany i scharakteryzowany inhibitor CDK4/6, znany ze swojej selektywności wobec określonych kinaz. Zastosowanie związku fosforoorganicznego jako czynnika proapoptotycznego selektywnego wobec cIAP1 w oparciu o technologię PROTAC może stanowić ważny krok w opracowaniu nowych terapii przeciwnowotworowych.