

Gdy Inhibicja to za Mało – Rozwój Innowacyjnych Związków do Celowanej Degradacji Membranowych oraz Zewnątrz Komórkowych Proteaz: TMPRSS2 i FAP jako Strategie Terapii Przeciwwirusowej i Przeciwnowotworowej

Cel projektu

Proteazy to enzymy które tną białka. Są one niezbędne w wielu procesach biologicznych, takich jak krzepnięcie krwi czy stan zapalny. Oprócz swojej podstawowej funkcji, polegającej na rozkładzie białek, wiele proteaz pełni także funkcje pozakatalityczne, określane jako "moonlighting" – regulują one aktywność komórek, na przykład w odpowiedzi immunologicznej lub podczas infekcji wirusowych, niezależnie od swojej aktywności enzymatycznej. **Niniejszy projekt koncentruje się na badaniu i celowaniu w funkcje "moonlighting" dwóch proteaz – TMPRSS2 i FAP – które odgrywają kluczowe role w procesach chorobowych, takich jak infekcje wirusowe i nowotwory. Warto podkreślić, że TMPRSS2 jest nie tylko istotne dla wnikania wirusów w infekcjach dróg oddechowych, takich jak SARS-CoV-2, ale także odgrywa znaczącą rolę w progresji kilku nowotworów, w tym raka prostaty i okrężnicy. Dodatkowo, badania te będą stanowiły podstawę do opracowania strategii degradacji innych zewnątrzkomórkowych proteaz w przyszłości.**

Opis badań

TMPRSS2 ułatwia wnikanie wirusów w infekcjach dróg oddechowych oraz przyczynia się do progresji raka, wpływając na procesy komórkowe w nowotworach prostaty i jelita grubego. FAP natomiast jest zaangażowane w rozwój nowotworów poprzez wspomaganie inwazyjności i przerzutów. Ostatnie badania sugerują, że te proteazy mogą pełnić nieodkryte dotąd funkcje pozakatalityczne, które przyczyniają się do rozwoju chorób w złożony sposób. **Tradycyjne terapie skupiają się wyłącznie na hamowaniu aktywności enzymatycznej proteaz, co nie rozwiązuje problemu ich funkcji "moonlighting."** W ramach projektu proponujemy nowatorskie rozwiązanie: opracowanie "degraderów" – specjalnych cząsteczek, które wiążą się z proteazami i wywołują ich całkowitą degradację. **Dzięki eliminacji zarówno funkcji enzymatycznych, jak i pozakatalitycznych, podejście to oferuje kompleksową strategię walki z chorobami.**

Dlaczego proponujemy ten projekt?

Obecne terapie często nie są wystarczające, aby poradzić sobie ze złożonymi rolami proteaz w chorobach takich jak infekcje wirusowe czy nowotwory. **Inhibitory, które blokują aktywność enzymatyczną, są nieskuteczne wobec funkcji "moonlighting," które nie zależą od zdolności katalitycznych proteaz.** Ta ograniczoność podkreśla potrzebę nowych strategii terapeutycznych. Projektując cząsteczki, które całkowicie degradowałyby proteazy, możemy rozwiązać problem ich wieloaspektowego wpływu na choroby, oferując bardziej skuteczną alternatywę dla tradycyjnych terapii. Co więcej, rola TMPRSS2 w nowotworach takich jak rak prostaty i okrężnicy podkreśla jego znaczenie jako celu terapeutycznego. Choć projekt koncentruje się na TMPRSS2 i FAP, **przeprowadzone badania podczas projektu mogą zostać zaadaptowane do degradacji innych proteaz zewnątrzkomórkowych, co znacząco poszerzy jego wpływ w przyszłości.**

Oczekiwane rezultaty

Oczekujemy, że badania dostarczą przełomowych informacji na temat podwójnych ról proteaz. Rozwój degraderów proteaz może zrewolucjonizować leczenie chorób takich jak infekcje wirusowe czy nowotwory poprzez **celowanie zarówno w funkcje enzymatyczne, jak i pozakatalityczne TMPRSS2 i FAP.** Ponadto projekt położy podwaliny pod zastosowanie tej strategii do innych proteaz zewnątrzkomórkowych, torując drogę dla nowej klasy terapii. W dłuższej perspektywie podejście to może prowadzić do opracowania nowatorskich terapii przeciwwirusowych i przeciwnowotworowych, przyczyniając się do postępu zarówno w nauce podstawowej, jak i w zastosowaniu klinicznym.