

Opracowanie hybrydowych analogów pleurocydyny hamujących deacetylazę histonów i ich potencjał w leczeniu raka szyjki macicy wywołanego przez HPV

Rak szyjki macicy zajmuje w Europie drugie miejsce wśród głównych przyczyn zgonów związanych z nowotworami wśród kobiet w wieku od 15 do 44 lat. Spośród szeregu czynników ryzyka rozwoju raka szyjki macicy, zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) jest uznawane za najbardziej istotne klinicznie, ponieważ można je wykryć u 99,7% pacjentek z rakiem szyjki macicy. W ostatnich latach, modyfikacje epigenetyczne, wpływające na to, w jaki sposób geny podlegają ekspresji, zyskały coraz większe zainteresowanie w aspekcie rozwoju nowych leków przeciwnowotworowych. Tym samym, inhibitory deacetylaz histonowych (HDACi), enzymów modulujących strukturę chromatyny, zaprezentowane zostały jako nowe, zatwierdzone przez FDA (U.S. Food and Drug Administration) cząsteczki przeciwnowotworowe. Stale rosnąca liczba badań pokazuje, iż HDACi mają duży potencjał w walce z rakiem szyjki macicy ze względu na ich zdolność do indukcji wewnątrzkomórkowych mechanizmów przeciwnowotworowych i ograniczania ekspresji wirusa HPV w komórkach rakowych.

Pleurocydyny, peptydy przeciwbakteryjne pochodzenia morskiego, izolowane z tkanek flądry zimowej, ze względu na swoje zdolności do interakcji z błoną biologiczną komórek i równocześnie aktywność wewnątrzkomórkową, proponowane są jako nowa grupa cząsteczek przeciwnowotworowych. W projekcie zakładamy, że na poziomie molekularnym pleurocydyna i jej pochodne poprzez hamowanie aktywności HDAC będą promowały zdarzenia przeciwnowotworowe w komórkach raka szyjki macicy i regulowały szlaki sygnałowe zaburzone przez infekcję HPV. Co więcej, zakładamy, iż modulując właściwości fizykochemiczne pleurocydyn, a także dostosowując strukturę peptydów poprzez zmianę ich składu aminokwasowego lub włączając ugrupowania niepeptydowe (np. lipidy), można kontrolować ich wewnątrzkomórkową lokalizację i ostateczne dostarczanie po wychwycie komórkowym, a tym samym dostosowywać molekularne działanie tych środków w komórkach raka szyjki macicy, w tym ich wpływ na aktywność HDAC. Korzystając z tych właściwości, proponujemy optymalizację pleurocydyn i wytworzenie nowych preparatów dwuskładnikowych poprzez łączenie wariantów pleurocydyny z cząsteczkami ukierunkowanymi na HPV, tj. wiązanie z peptydami ukierunkowanymi na onkoproteinę HPV E6 i/lub E7.

Realizacja projektu rozszerzy tematykę racjonalnego projektowania peptydów o wysokim powinowactwie do onkoprotein HPV w kontekście zwalczania raka szyjki macicy wywołanego przez HPV. Zakłada się, że w połączeniu z czynnikami celującymi w HPV można osiągnąć selektywność opracowanego preparatu przeciwnowotworowego do komórek raka szyjki macicy, torując drogę do innowacyjnego i wysoce skutecznego podejścia terapeutycznego do nowotworów związanych z HPV.