

Nowatorskie kowalencyjne modulatory aktywności kalikreiny osoczowej

mgr Jan Konopka

Narodowe Centrum Promieniowania Synchrotronowego SOLARIS, Uniwersytet Jagielloński

Kalikreiny (KLK) to rodzina 15 proteaz serynowych, które odgrywają kluczową rolę w procesach zapalnych i przepuszczalności naczyń krwionośnych. Spośród nich, kalikreina osoczowa (pKLK) występuje wyłącznie w osoczu i uczestniczy w produkcji bradykininy (BK) poprzez rozszczepienie wysokocząsteczkowego kininogenu (HMWK), co prowadzi do rozszerzenia naczyń krwionośnych, ale również do powstawania obrzęków i stanów zapalnych. Deregulacja aktywności pKLK prowadzi do powstawania obrzęków, szczególnie w przypadku dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (HAE), choroby genetycznej i potencjalnie zagrażającej życiu, wynikającej z niedoboru inhibitora C1 (C1-INH) i wynikającej z tego nadaktywności pKLK.

Obecne terapie, takie jak Berotralstat (Orladeyo), Lanadelumab (Takhzyro) oraz suplementacja inhibitora C1 (Berinert, Haegarda), działają na pKLK poprzez mechanizmy niekowalencyjne. Lanadelumab i C1-INH są podawane wyłącznie w przypadku ostrych napadów HAE w placówkach medycznych, natomiast Berotralstat wymaga częstego stosowania w celu utrzymania efektu terapeutycznego oraz profilaktycznego. Biorąc to pod uwagę, terapie te są bardzo kosztowne i, co więcej, w większości przypadków nie mogą być podawane doustnie. Jedynie Berotralstat jest dostępny w formie doustnej, jednak ze względu na odwracalny mechanizm działania wymaga codziennego przyjmowania w celu utrzymania skuteczności.

Główne ograniczenie obecnych leków polega na ich odwracalnym mechanizmie wiązania, co umożliwia stosunkowo szybką reaktywację enzymu po eliminacji leku. Inhibitory kowalencyjne stanowią bardzo obiecującą alternatywę, pozwalającą to ograniczenie przezwyciężyć. Modulatory kowalencyjne tworzą wysokoenergetyczne, nieodwracalne wiązania z celem, prowadząc do trwałej inaktywacji enzymu aż do momentu resyntezy białka. Taki mechanizm działania daje potencjał do zmniejszenia częstotliwości dawkowania, poprawy farmakodynamiki i obniżenia kosztów terapii. Pomimo rosnącego zainteresowania kowalencyjnym hamowaniem proteaz serynowych, do tej pory nie zgłoszono żadnych kowalencyjnych inhibitorów pKLK. Istnieją jednak dowody z badań nad pokrewnymi enzymami (np. KLK6, KLK5), które sugerują, że starannie zaprojektowane elektrofilowe ugrupowania mogą selektywnie i skutecznie wiązać się z katalityczną seryną.

Chociaż miejsca aktywne kalikrein są ogólnie konserwatywne i często wykazują powierzchnię obojętną lub naładowaną ujemnie, kieszeń wiążąca pKLK charakteryzuje się unikalnym, dodatnio naładowanym obszarem zlokalizowanym w pobliżu katalitycznej triady serynowej. W ramach tego projektu proponujemy nową klasę inhibitorów kowalencyjnych, zaprojektowanych tak, by wykorzystywać to charakterystyczne środowisko za pomocą kowalencyjnych ugrupowań celowanych specyficznie na pKLK.

W kontekście proteaz serynowych zbadano różne kowalencyjne ugrupowania, w szczególności te oparte na atomach boru lub fosforu jako centrach elektrofilowych. Wykorzystując innowacyjne ugrupowania fosforowe i krzemowe, zaprojektowane przez nasz zespół, dążymy do wprowadzenia wysoce aktywnych inhibitorów kowalencyjnych, które selektywnie celują w pKLK, wykorzystując jego specyficzne mikrośrodowisko.

Projekt ten ma na celu dostarczenie nowej klasy inhibitorów pKLK, które w przyszłości mogą zostać wykorzystane w celach terapeutycznych dla pacjentów z HAE. Nasze innowacyjne związki charakteryzują się trwałą aktywnością, zmniejszoną częstotliwością dawkowania oraz, ostatecznie, niższymi kosztami leczenia. Co więcej, małopcząsteczkowy charakter naszych inhibitorów umożliwia opracowanie leków podawanych doustnie, oferując bardziej dostępne opcje leczenia profilaktycznego.