

Celowanie w MMP-9 w leczeniu nowotworów: komputerowe projektowanie i eksperymentalna weryfikacja skutecznych oraz bezpiecznych związków przeciwnowotworowych

Metaloproteinaza macierzy zewnątrzkomórkowej-9 (MMP-9) to enzym odgrywający kluczową rolę w progresji nowotworów, umożliwiającą guzom inwazję w otaczające tkanki i rozprzestrzenianie się do odległych narządów. Z tego powodu hamowanie aktywności MMP-9 stanowi atrakcyjną strategię w terapii przeciwnowotworowej. Jednak mimo ponad trzydziestu lat badań wszystkie eksperymentalne leki zaprojektowane w celu blokowania MMP-9 zakończyły się niepowodzeniem w badaniach klinicznych. Główne przyczyny to występowanie poważnych działań niepożądanych lub brak zauważalnej poprawy przeżywalności pacjentów. Szczegółowa analiza wykazała, że wszystkie te cząsteczki miały wspólną słabość: niekorzystne właściwości farmakokinetyczne i bezpieczeństwa – innymi słowy, nieodpowiedni sposób wchłaniania, dystrybucji i metabolizmu w organizmie. Te rozczarowujące wyniki podkreślają pilną potrzebę opracowania nowej generacji inhibitorów MMP-9, które nie tylko będą cechować się wysoką specyficnością i siłą działania wobec enzymu, ale również korzystnym profilem farmakokinetycznym i bezpieczeństwem, co znacząco zwiększy ich szanse powodzenia w etapie klinicznym.

Nasz projekt ma na celu przewyższenie tych barier i znaczące przyspieszenie procesu odkrywania nowych leków dzięki zaawansowanemu projektowaniu wspomaganego sztuczną inteligencją. Zakładamy, że zastosowanie najnowocześniejszego oprogramowania chemii medycznej, opartego o algorytmy retrosyntezy i syntezy w przód, pozwoli na tworzenie nowych, nieznanych wcześniej, a jednocześnie możliwych do zsyntetyzowania struktur chemicznych. Procedura badawcza rozpocznie się od obliczeń komputerowych generujących setki do tysięcy nowych cząsteczek i natychmiastowej oceny ich zdolności wiązania z enzymem MMP-9, przy równoczesnym przesiewie pod kątem właściwości farmakokinetycznych. Następnie kandydaci na leki będą oceniani za pomocą dokowania molekularnego w celu określenia siły i selektywności wiązania oraz symulacji dynamiki molekularnej dla oszacowania stabilności kompleksu. Dzięki temu możemy skupić się wyłącznie na związkach o najwyższym prawdopodobieństwie sukcesu – tych, które łączą silną aktywność wobec MMP-9, selektywność względem innych izoform MMP oraz korzystne właściwości lekowe i bezpieczeństwa. Najbardziej obiecujące związki zostaną zsyntetyzowane w laboratorium i przetestowane w badaniach komórkowych, aby potwierdzić ich potencjał przeciwnowotworowy.

Łącząc nowoczesne narzędzia obliczeniowe z weryfikacją laboratoryjną, projekt ten dąży do przyspieszenia odkrywania bezpiecznych i skutecznych inhibitorów MMP-9. Oczekujemy, że nasze podejście nie tylko dostarczy obiecujących kandydatów na leki przeciwnowotworowe, lecz także wyznaczy szybszy i bardziej efektywny sposób projektowania nowych leków.