

# Project 101182530 — PurHumanDrome

## Zakłócanie biosyntezy puryn na sposób de novo w celu zwalczania raka - od cząsteczek, przez komórki, po badania in vivo

Dofinansowanie w ramach konkursu: **EUROPEAN RESEARCH EXECUTIVE AGENCY (REA) REA.A – Marie Skłodowska-Curie Actions & Support to Experts A.3 – MSCA Staff Exchanges**

nr umowy: 101182530

**Kierownik projektu badawczego/Research project manager: dr hab. Danuta Witkowska, prof. UO**

Projekt jest przedsięwzięciem, które zrzesza naukowców z różnych dyscyplin (biologia, chemia, bioinformatyka, biofizyka i medycyna) w celu opracowania skutecznej walki z procesem nowotworzenia. Liderem konsorcjum jest Uniwersytet Opolski. Wezmą w nim udział także przedstawiciele i przedstawicielki: Institute of Biostructures and Bioimaging of the Italian National Council for Research w Neapolu (Włochy), Yerevan State University w Erywaniu (Armenia), Coastal Carolina University w Conway (Stany Zjednoczone) i RMIT University w Melbourne (Australia). Międzynarodowe konsorcjum składać się będzie z szesnastu badaczy i badaczek (dziesięciu naukowców pochodzi z Uniwersytetu Opolskiego). Według WHO, w 2022 r. odnotowano szacunkowo 20 milionów nowych przypadków raka i 9,7 miliona zgonów. Proponowany projekt idealnie wpisuje się w europejski Beating Cancer Plan, w szczególności w punkt „Diagnostyka i leczenie oraz jakość życia pacjentów onkologicznych”. Szybko dzielące się komórki płodowe i komórki nowotworowe polegają głównie na szlaku syntezy puryn de novo, a w wielu nowotworach istnieje absolutna zależność od tego trybu biosyntezy puryn. Dlatego obniżenie metabolizmu nukleotydów może być skuteczną strategią zabijania komórek nowotworowych lub wsparcia skuteczności innych terapii leczenia raka. Ponadto ukierunkowane interwencje w metabolizmie nukleotydów mogą wzmocnić odpowiedź immunologiczną przeciwko nowotworom. Szlak biosyntezy puryn de novo jest wysoce konserwatywnym i energochłonnym szlakiem wytwarzania inozyno-5-monofosforanu (IMP) z fosforybozylopirofosforanu (PRPP). U ludzi ta konwersja metaboliczna odbywa się w dziesięciu etapach przez sekwencyjny, zrównoważony układ co najmniej sześciu enzymów. Jednym z nich jest enzymATIC, który do swojej aktywności transferazy musi być w formie dimeru. Opracowaliśmy szereg nowych związków peptydopodobnych (a więcej związków zostanie odkrytych przez narzędzia bioinformatyczne), które zostaną zsyntezowane, a następnie zostanie oceniona ich skuteczność w hamowaniu dimeryzacji enzymu ATIC. Ponad dekadę temu cykliczne inhibitory peptydowe ATIC i małe cząsteczki z nich pochodzące zostały opracowane przez Tavassoliego i jego grupę. Jednak peptydy są szybko degradowane przez enzymy proteolityczne i nie mogą normalnie przekraczać błony komórkowej jak mniejsze cząsteczki. Nowość proponowanego projektu opiera się na wdrożeniu specyficznych analogów peptydowych i wykorzystaniu szeregu bloków budulcowych dehydrocysteiny do ich syntezy. W projekcie PurHumanDrome będziemy szukać inhibitorów ATIC ukierunkowanych na interakcje białko-białko (PPI) w grupie nowych kandydatów na leki peptydomimetyczne, takich jak strukturalnie modyfikowane dehydropeptydy i peptoidy. Są one strukturalnie podobne do polipeptydów, ale są bardziej stabilne i w większości przypadków łatwe do syntezy. W peptoidach

łańcuchy boczne są przyłączone do azotu  $\alpha$ -amidowego szkieletu zamiast do atomu węgla. Są one obiecujące jako leki przeciwdrobnoustrojowe i przeciwnowotworowe, ponieważ zwykle zachowują aktywność biologiczną inhibitora peptydowego i są odporne na proteazy. Nasz projekt ma na celu wypełnienie luki między badaniami in vitro oraz in vivo. Opracujemy związki będące potencjalnymi inhibitorami ATIC, przeprowadzimy modelowanie molekularne, aby przewidzieć ich zdolność do hamowania dimeryzacji ATIC i przetestujemy je na komórkach ludzkiego raka piersi (MCF-7/MDA-MB 231) i płuc (A549) oraz normalnych liniach komórkowych in vitro. Specyficzne inhibitory będące wynikiem naszej pracy zostaną następnie przetestowane na muszkach *Drosophila* jako szybkim i wydajnym modelem całego zwierzęcia. Następnie analogi peptydowe zostaną ulepszone, aby uzyskać jeszcze silniejsze inhibitory. Ponadto w projekcie planuje się zastosowanie unikalnych narzędzi bioinformatycznych oraz wyjątkowe interdyscyplinarne i wspólne podejście do badanego problemu.