

Streszczenie w języku polskim

Choroby sercowo-naczyniowe (CVD), w tym miażdżycy, stanowią jedną z najczęstszych przyczyn zgonów na świecie. Charakteryzują się wczesną dysfunkcją komórek śródbłonna naczyń krwionośnych (EC) oraz zmianami w kureczliwości naczyniowych komórek mięśni gładkich (VSMC). W proces rozwoju miażdżycy zaangażowanych jest wiele mediatorów stanu zapalnego, których działanie jest regulowane przez komórki odpowiadające zarówno za odporność wrodzoną jak i nabytą. Kluczowymi czynnikami w rozwoju choroby oraz formowaniu blaszki miażdżycowej są cytokiny prozapalne: interferon (IFN) γ , interleukina (IL)6, oraz aktywność receptorów rozpoznających wzorce (PRR) np. receptorów toll-podobnych 4 (TLR4). Współdziałanie tych czynników prowadzi do aktywacji cząsteczek należących do rodziny przekaźników sygnału i aktywatorów transkrypcji (ang. *Signal Transducer and Activator of Transcription; STAT*) oraz czynników regulacji interferonu (ang. *Interferon Regulatory Factor; IRF*). Spośród tych białek STAT1, 2, 3 oraz IRF1 i 8 uważane są za znaczące modulatory procesu zapalnego, szczególnie w komórkach naczyń krwionośnych i w komórkach odpornościowych. Powyższe informacje wskazują, że białka te mogą być interesującym obiektem badań, w których ich jednoczesna inhibicja mogłaby stać się nową strategią leczenia miażdżycy.

W prowadzonych badaniach postawiono hipotezę, że inhibitory aktywności białek STAT1, STAT2 i STAT3 (tzw. inhibitory pan-STAT), blokujące jednocześnie ekspresję genów związanych z rozwojem stanów zapalnych, mogą być obiecującą strategią leczenia miażdżycy. Celem zaprezentowanych badań było:

- zidentyfikowanie nowego inhibitora pan-STAT
- związku blokującego działanie białek STAT1,2,3, które zostało wywołane procesem zapalnym;-zwiększenie swoistości i/lub siły działania wybranych już dostępnych niespecyficznych inhibitorów STAT3;
- przetestowanie najbardziej obiecujących potencjalnych inhibitorów dla STAT1,2,3.

Aby udowodnić przyjętą hipotezę opracowano strategię analizy łączącą dokowanie *in silico* bibliotek struktur różnych związków do modeli 3D białek STAT, po których następowała analiza *in vitro* najbardziej obiecujących potencjalnych inhibitorów. To podejście umożliwiło zidentyfikowanie nowego inhibitora pan-STAT - C01L_F03, który wykazywał wysokie powinowactwo dla białek STAT1, STAT2 oraz STAT3. Zaobserwowano również podobny mechanizm wiązania wybranego inhibitora - C01L_F03 do znanych z literatury inhibitorów STAT3: STATTIC i STX-0119. W trakcie badań okazało się, że wszystkie trzy wymienione związki są inhibitorami białek STAT1,2,3, ich działanie jest oparte na podobnym mechanizmie, a tym samym skutkuje zmniejszeniem ekspresji genów pro-aterogennych. Dlatego w dalszych

badaniach zastosowano inhibitory pan-STAT w celu zahamowania: migracji EC, adhezji leukocytów do EC i upośledzenia kurczliwości tętnic.

Dalsza część pracy poświęcona była inhibitorom białek STAT w bardziej holistycznym podejściu – poprzez stworzenie bazy danych. Dostarczenie kompleksowego, zintegrowanego i ujednoliconego zestawu danych dotyczących związków hamujących działanie STAT-ów może zostać wykorzystane jako narzędzie wspierające projektowanie eksperymentów przez innych badaczy. Ponadto informacje te mogą być użyte do znalezienia potencjalnych rozwiązań problemów badawczych, np. w przypadku uzyskania niejednoznacznych wyników doświadczeń. W tym celu opracowano bazę danych -SINBAD (*STAT INhbitor Biology And Drug-ability*). SINBAD zawiera dane inhibitorów STAT, które zostały już opublikowane i opisane w artykułach naukowych potwierdzających ich właściwości. Narzędzie to umożliwia analizę warunków doświadczalnych i dostarcza szczegółowych informacji o znanych związkach hamujących STAT. Nieprawidłowa aktywacja rodziny białek STAT jest uznawana za przyczynę wielu chorób, nie tylko miażdżycy, ale również nowotworów czy chorób autoimmunologicznych. Prace nad inhibitorami tych białek mają zatem kluczowe znaczenie dla rozwoju wiedzy na temat tych chorób, mechanizmów ich rozwoju i nowych kierunków badawczych. Są także istotnym krokiem w nowoczesnej terapii tych zagrażających życiu chorób.