

Introduction

Hedgehog signaling pathway is one of the key regulators of cell differentiation in mammalian embryos. It plays a crucial role in proliferation of adult stem cells and, if dysregulated, can cause several types of cancer (figure 1). It can make stromal cells express growth factors that promote tumor formation. Due to ability to express growth factors, hedgehog signaling pathway is active in almost every tumor. Therefore, by inhibiting it we can slow down or even stop tumor growth.

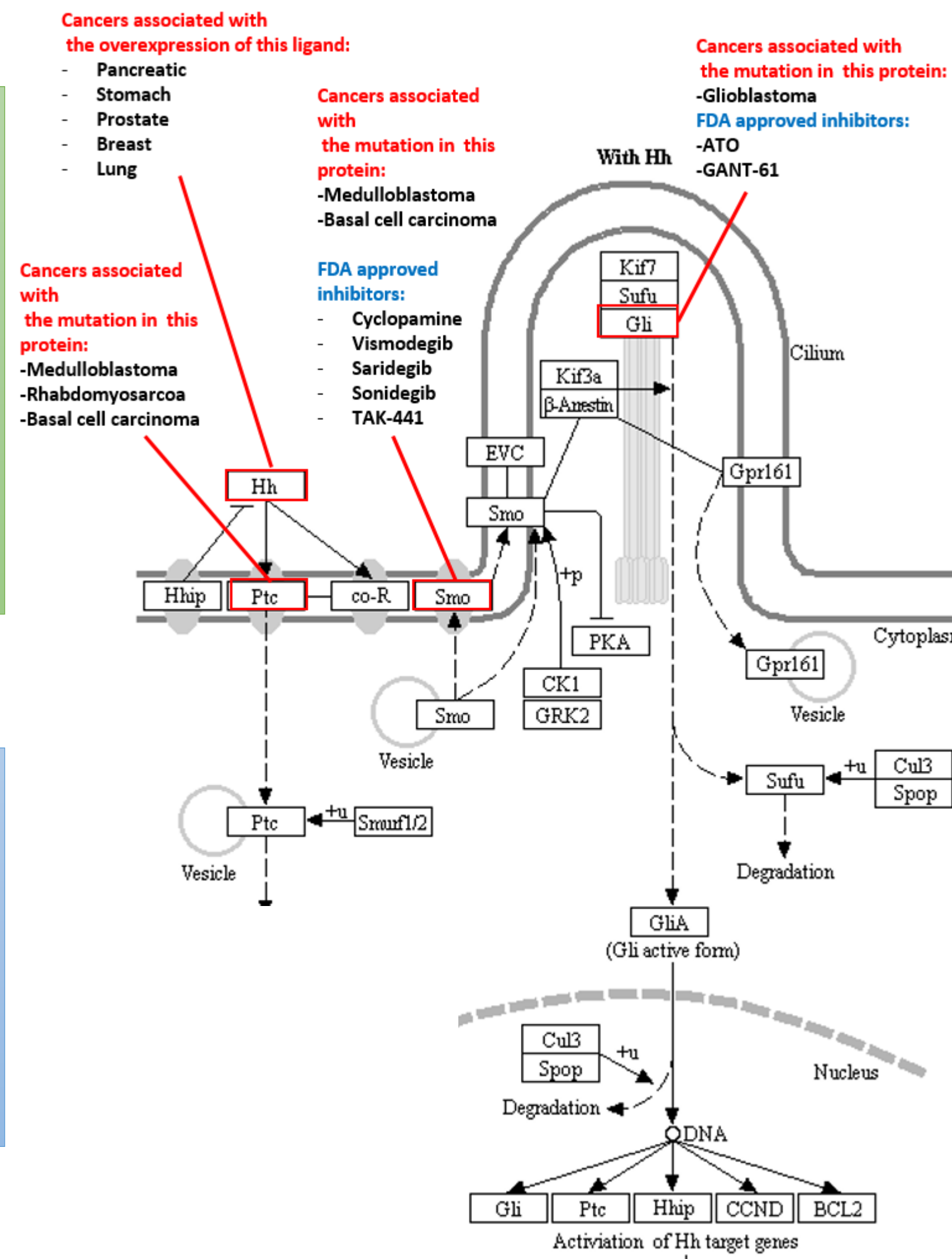


Сигнальный путь Hedgehog является одним из ключевых регуляторов дифференцировки клеток в эмбрионах млекопитающих и играет важную роль в делении взрослых стволовых клеток. Он может привести к нескольким типам рака (см. рис), или же этот каскад может заставить клетки стромы выделять факторы роста, способствующие образованию благоприятной среды для роста опухоли. Из-за способности увеличивать экспрессию фактора роста, активирование hedgehog signaling pathway происходит почти в каждой опухоли. Таким образом, подавляя этот каскад, мы можем замедлить или даже остановить рост опухоли.

Введение

Justification

All known inhibitors of hedgehog pathway inhibit either GLI or SMO proteins (as can be seen on figure 1). However, both of these proteins take part in other signaling pathways, causing many adverse effects from the drugs that target them. On the other hand, hedgehog ligands (e.g. Sonic hedgehog, Indian hedgehog, Desert hedgehog) only take part in hedgehog signaling pathway and their inhibition and the consequent inhibition of the whole pathway has very little adverse effects.



Верификация

Все известные ингибиторы Hedgehog pathway ингибируют GLI или SMO белки (как видно на рисунке 1); Однако оба этих белка принимают участие и в других сигнальных путях, что приводит к многим побочным эффектам лекарств, которые ингибируют их. С другой стороны, лиганды hedgehog, Sonic hedgehog, Indian hedgehog, Desert hedgehog принимают участие только в Hedgehog signaling pathway и их ингибирование, и ингибирование всего пути будет иметь очень мало побочных эффектов.

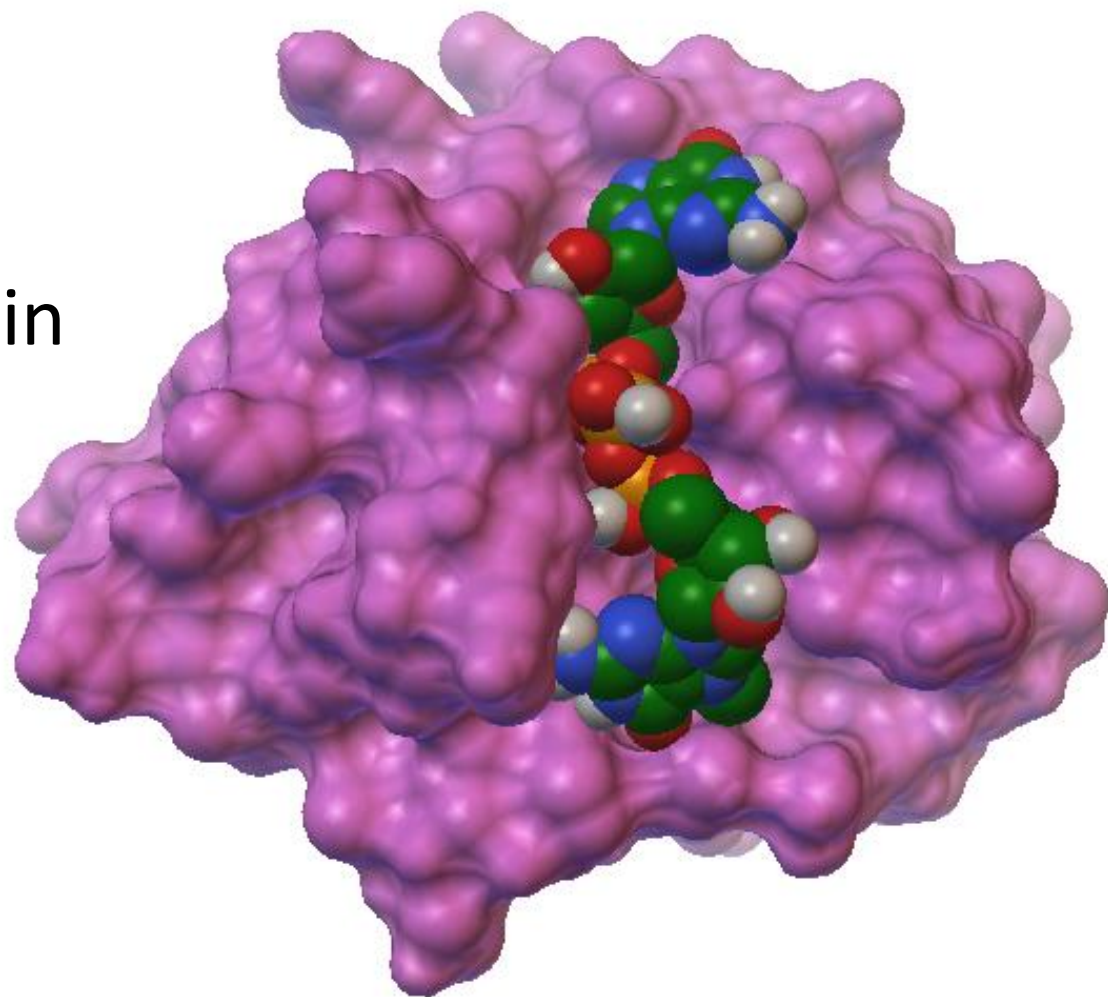
Robotnikinin

There is only one known drug that inhibits Sonic hedgehog, Robotnikinin. Unfortunately, Robotnikinin doesn't seem to be very efficient at binding to Sonic hedgehog and has not been approved by FDA as an anticancer drug. Therefore, finding a good inhibitor of all three hedgehog proteins may result in a promising treatment option for human cancer.

Robotnikinin

Существует только один известный препарат, который подавляет Sonic hedgehog, Robotnikinin. К сожалению, Robotnikinin недостаточно эффективен при ингибировании Sonic hedgehog и не был одобрен FDA как противораковый препарат. Таким образом, препарат который будет эффективно ингибировать все три вида hedgehog ligands может стать хорошей альтернативой лечения рака.

Sonic hedgehog protein with Irinotecan



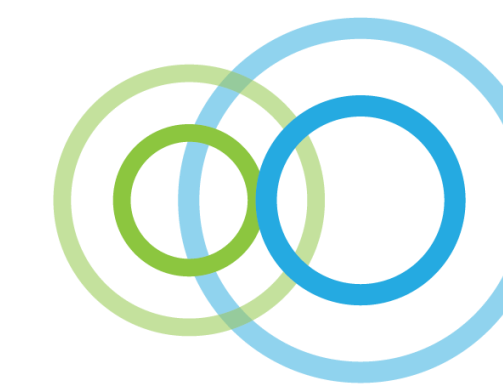
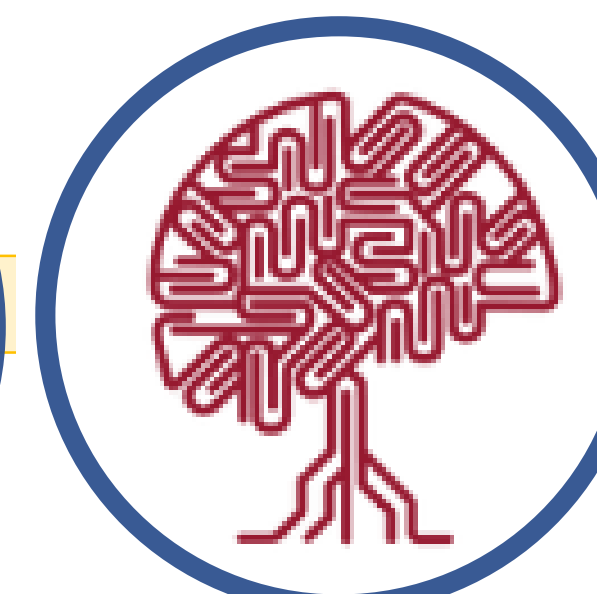
RESULTS / РЕЗУЛЬТАТЫ

Potential inhibitors of all three hedgehog proteins found via computer modeling

Потенциальные ингибиторы всех трех hedgehog белков, найденные с помощью компьютерного моделирования

Potential Inhibitor	DrugBank ID	Interaction energy with Shh (kcal/mol)	Interaction energy with Ihh (kcal/mol)	Interaction energy with Dhh (kcal/mol)
Irinotecan	DB00762	-10.0	-9.6	-9.8
Cibacron Blue	DB02633	-9.9	-9.8	-9.4
Gliquidone	DB01251	-9.3	-9.3	-9.4

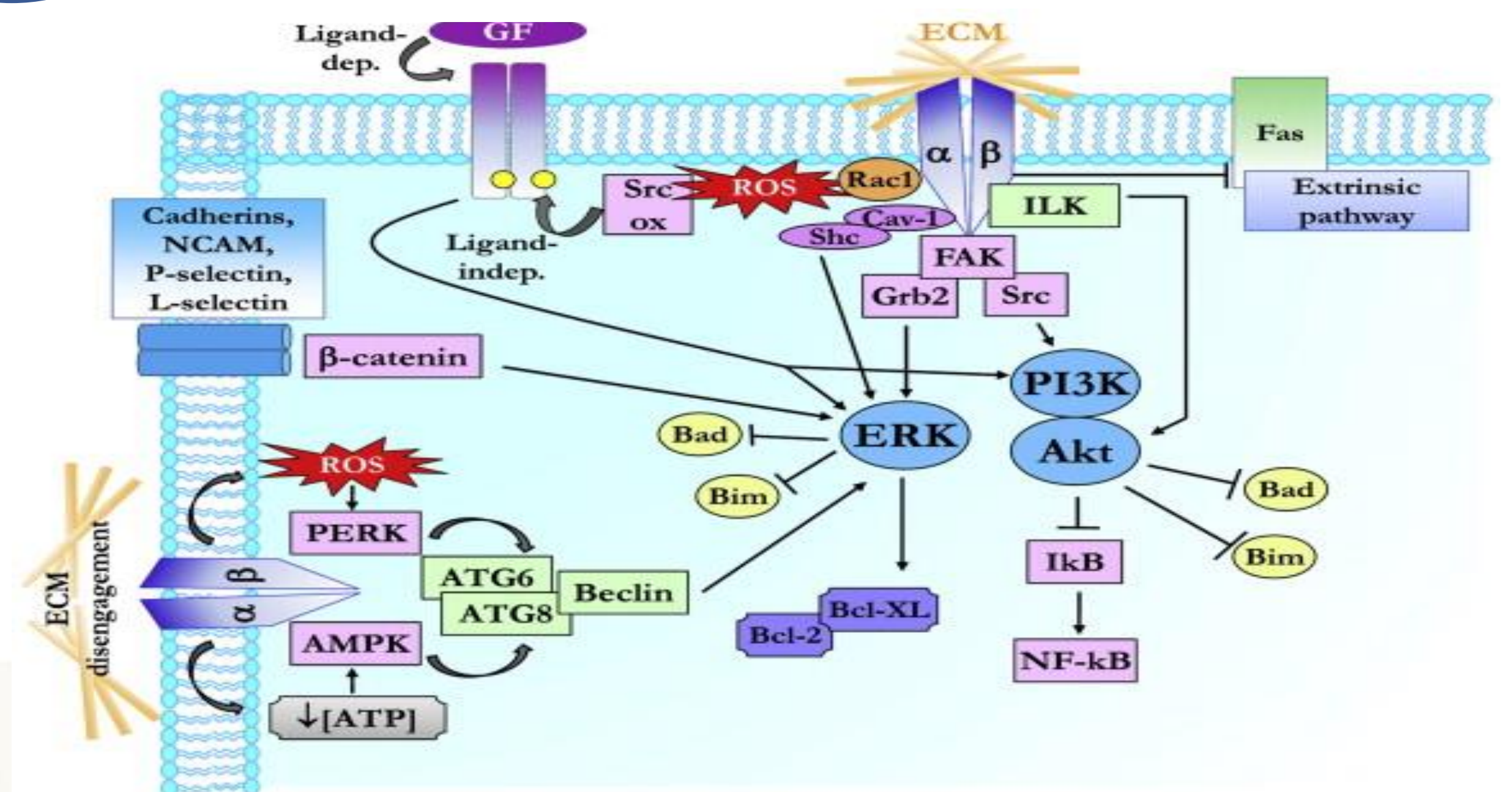
FAK INHIBITION



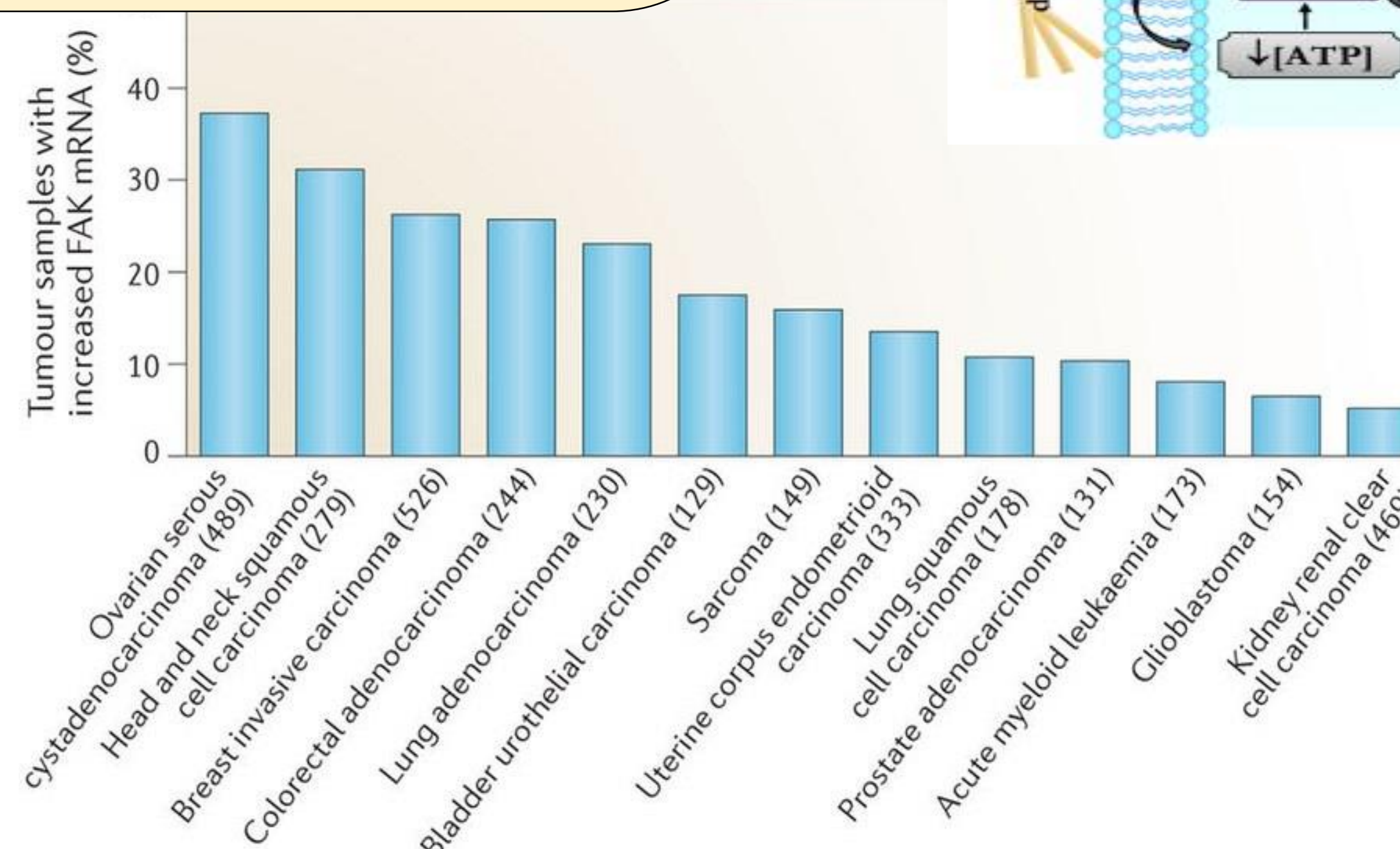
INTRODUCTION / ВВЕДЕНИЕ

Anoikis is a special case of programmed cell death by apoptosis that runs when one of them detach from the extracellular matrix or lose the contact with other cells. This process is important in normal cell survival, but it's defection in cancer cells leads to metastasis.

Аноикис - это частный случай клеточной гибели путём апоптоза, происходящий при потере контакта с внеклеточным матриксом или соседними клетками. Этот процесс помогает нормальным клеткам выживать, но нарушение его механизма в раковых клетках ведет к метастазированию.



Focal adhesion kinase is a tyrosine kinase that is over expressed and activated in several advanced-stage solid cancers. Also it has been proven that this protein promotes the development of invasive properties of cancer cell cells, metastases. Clinical studies of drugs inhibiting the FAK protein have been started, after the completion of the first two phases, results showed that such therapy suspends metastasis.



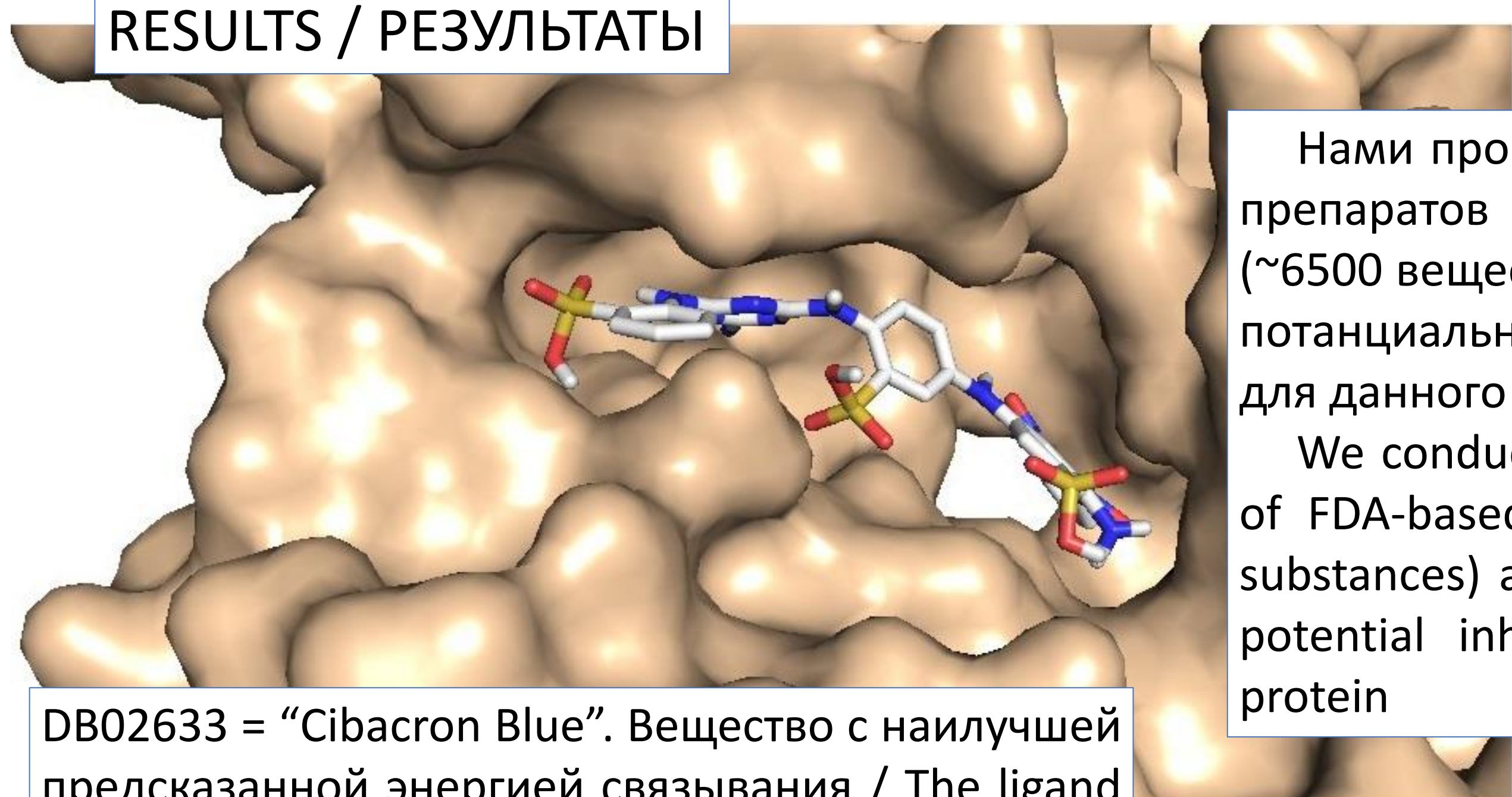
Показано, что гиперэкспрессия белка FAK наблюдается в раковых клетках на поздних стадиях. Также было доказано, что данный белок способствует развитию инвазивных свойств раковых клеток, метастаз. Были начаты клинические исследования лекарств, ингибирующих белок FAK, после завершения первых двух фаз, результаты показали, что такая терапия приостанавливает метастазирование.

TARGET / МИШЕНЬ

Protein that we used as a target is FAK. It is one of the most important integrin signaling molecules recruited into focal adhesions upon cell-ECM, which affects multiple critical cellular processes such as cell survival, proliferation and differentiation. FAK is become active after integrin-mediated interaction. The activated FAK enables activating the downstream cell survival signaling.

Мишенью нашего исследования стал белок FAK. Данный белок является одной из важных интегрин-сигнальных молекул, связывающихся с рецептором внеклеточного матрикса (ECM), который влияет на такие важные клеточные процессы как выживаемость, пролиферация и дифференцировка. После взаимодействия с интегрин FAK активируется, после чего он активирует каскад выживания клетки.

RESULTS / РЕЗУЛЬТАТЫ



DB02633 = "Cibacron Blue". Вещество с наилучшей предсказанной энергией связывания / The ligand with the best predicted energy

Нами проведён скрининг препаратов базы FDA (~6500 веществ) и отобраны потенциальные ингибиторы для данного белка. We conducted a screening of FDA-based drugs (~6,500 substances) and selected the potential inhibitors for this protein