

Badania strukturalne receptorów sygnałowych HVEM/CD160 **jako potencjalnych celów immunoterapii przeciw czerniakowi**

dr Marta Orlikowska
Wydział Chemii, Uniwersytet Gdański

Czerniak jest odpowiedzialny za 90% zgonów spowodowanych rakiem skóry i jest uważany za jednego z najniebezpieczniejszych nowotworów. Tylko w 2012 roku rozpoznano 232000 przypadków tej choroby, z czego 55000 zakończyło się śmiercią pacjenta. Najnowsze odkrycia związane z przekazywaniem sygnałów w komórce umożliwiają lepsze zrozumienie biologii leżącej u podstaw czerniaka. Postępy te wykorzystuje się by zaoferować leki ukierunkowane i rozwijać nowe metody terapeutyczne. Obecnie uważa się, że immunoterapia może być obiecującym rozwiązaniem dla skutecznego leczenia czerniaka. Najnowsze leki, zaplanowane do zarejestrowania Amerykańską Agencją Żywności i Leków (FDA), są środkami stymulującymi układ immunologiczny. Chociaż terapie ukierunkowane nie są jeszcze standardem leczenia, a ich stosowanie jest ograniczone głównie do badań klinicznych, wydają się one być przyszłością w skutecznym leczeniu czerniaka.

W odpowiedź immunologiczną organizmu przeciwko czerniakowi zaangażowane są białka receptorowe BTLA (ang. B- and T-lymphocyte attenuator) i CD160, które w wyniku tworzenia kompleksu z białkiem HVEM (ang. herpesvirus entry mediator), obecnym na powierzchni komórek czerniaka, hamują aktywację limfocytów T CD4⁺. Blokowanie interakcji między białkami BTLA/CD160 i HVEM może być sposobem stymulacji odpowiedzi immunologicznej.

Blokowanie receptorów inhibitorowych w celach terapeutycznych jest uznawane za obiecujące podejście przez wielu specjalistów zajmujących się terapiami nowotworowymi. Dlatego głównym celem niniejszego projektu jest poznanie wzajemnych oddziaływań pomiędzy komórkami rakowymi a komórkami układu odpornościowego w kontekście projektowania leków przeciwnowotworowych. Zamierzamy skupić się na białku receptorowym CD160.

Planujemy określić strukturę krystaliczną białka CD160 oraz kompleksu receptorów białkowych HVEM- CD160. Badania będą prowadzone metodami krystalograficznymi, wykorzystującymi dyfrakcję promieni Roentgena na kryształach makromolekuł. Białka używane do krystalizacji zostaną poddane ekspresji w systemie bakteryjnym i oczyszczone z użyciem odpowiednich technik chromatograficznych. Kryształy będą otrzymywane metodą dyfuzji par, techniką wiszącej kropli. Dane dyfrakcyjne zostaną rejestrowane w europejskich ośrodkach synchrotronowych. Uzyskane dane strukturalne będą stanowić podstawę dla racjonalnego projektowania małych cząsteczek terapeutycznych, które zakłóca oddziaływanie białek HVEM-CD160. Zaprojektowane peptydy zostaną zsyntezowane, oczyszczone, a następnie zostanie zbadane ich powinowactwo do białka CD160.