

Immunoterapia stała się ostatnio czwartym filarem leczenia nowotworów, dołączając do chirurgii, radioterapii i chemioterapii. Wczesne immunoterapie skupiały się na mobilizowaniu aktywności komórek T, natomiast obecne inhibitory punktów kontrolnych układu odpornościowego zdejmują hamulec z odpowiedzi przeciwnowotworowej organizmu. Udane próby kliniczne przeciwciał monoklonalnych swoistych wobec PD-1/PD-L1 oraz innych antagonistów punktów kontrolnych układu odpornościowego otwierają nowe drogi w immunologii nowotworów. Jednakże niepowodzenie znacznej części pacjentów w odpowiedzi na nowe immunoterapie doprowadziło do zintensyfikowania badań nad biomarkerami i terapiami łączonymi. Dlatego też istnieje wciąż duża potrzeba wyjaśnienia podstawowych mechanizmów, opracowania biomarkerów odpowiedzi na terapię i ustalenia skutków ubocznych tej strategii leczenia. Konieczne są szerokie badania na poziomie molekularnym i genowym nad oddziaływaniami między komórkami gospodarza i nowotworu, które doprowadzą do rozwoju efektywnych inhibitorów ścieżki sygnałowej PD-1/PD-L1.

Celem tego projektu jest wyjaśnienie zaangażowania bezpośrednich i pośrednich immunoreceptorów ścieżki sygnałowej PD-1/PD-L1 w nowotworach. By osiągnąć zamierzone cele, planowane jest odkrycie i zoptymalizowanie sond molekularnych do badania przekazywania sygnałów w ścieżce PD1/PD-L1. Ścieżka ta jest kluczowa dla osłabienia nadzoru układu odpornościowego przez nowotwory i jest częścią szerszego przekazywania sygnałów typu punktów kontrolnych układu odpornościowego w komórkach. Nowotwory mogą uciec spod kontroli immunologicznej przez ekspresję zewnątrzkomórkowego receptora PD-L1, który negatywnie reguluje odpowiedź układu odpornościowego przez interakcję z receptorem PD-1 na powierzchni komórek T. Przywrócenie aktywności komórek T przez zablokowanie sygnałów PD-1 na tych komórkach (blokada punktów kontrolnych układu odpornościowego) doprowadziło do wybitnych korzyści w leczeniu kilku typów guzów. Istnieje jednak ciągle ogromna potrzeba badań podstawowych dla zrozumienia mechanizmów przekazywania sygnałów w ścieżce PD-1/PD-L1.

Terapie przeciwnowotworowe blokujące oddziaływanie PD-1/PD-L1 są obecnie oparte na przeciwciałach monoklonalnych. Jednakże zastosowanie przeciwciał do badania mechanizmów molekularnych i komórkowych obarczone jest kilkoma wadami, takimi jak immunogenność ludzkich przeciwciał (po powtarzającym się podawaniu dawek), słaba penetracja guzów oraz niska kontrola farmakokinetyki. Zastosowanie sond molekularnych zapewniłoby konkurencyjne w stosunku do przeciwciał powinowactwo i specyficzność.

Odkrycie i optymalizacja chemicznych inhibitorów opracowanych dla białek będących punktami kontroli układu odpornościowego następuje po rozwoju przeciwciał, głównie ze względu na niewystarczającą informację strukturalną. Dotychczas ujawniona została tylko jedna niepeptydowa grupa związków celująca w oddziaływanie PD-1/PD-L1 z umiarkowanymi właściwościami farmakokinetycznymi. Celem tego projektu jest opracowanie efektywnych małowcząsteczkowych antagonistów oddziaływania PD-1/PD-L1 naśladujących efekt działania znanych przeciwciał, które wykazywałyby wysoką aktywność w komórkach. Badania posłużą także do opracowania strategii dla przyszłego blokowania oddziaływań białko-białko. Planujemy syntezę chemiczną dużej biblioteki fragmentów i jej przetestowanie dla białek kontrolnych PD-1 oraz PD-L1 przy pomocy magnetycznego rezonansu jądrowego (nuclear magnetic resonance, NMR), a dokładniej testów przesiewowych opartych na fragmentach. Następnie, przez łączenie lub rozbudowywanie fragmentów, wyłonione zostaną czołowe związki. Wyselekcjonowane i zsyntezowane zostaną inhibitory o średnim i wysokim powinowactwie, których wiązanie zostanie scharakteryzowane za pomocą NMR oraz krystalografii rentgenowskiej. Posiadamy nieograniczony dostęp do białek o wysokiej czystości na potrzeby NMR, krystalizacji i testów biochemicznych, a w ostatnim czasie wyznaczaliśmy i opublikowaliśmy pierwszą strukturę krystaliczną kompleksu ludzkich białek PD-1/PD-L1.

Rozwój małowcząsteczkowych sond opracowanych w naszej grupie przyczyni się do rozszyfrowania molekularnych mechanizmów udziału różnych genów, białek i miRNA zaangażowanych w onkogenezę w odpowiedzi immunologicznej, a zwłaszcza w obchodzeniu kontroli układu odpornościowego w nowotworach. Wyniki badań sugerują, że geny supresorowe nowotworów, takie jak p53 i pRb, mogą negatywnie regulować odpowiedź immunologiczną. Białko p53 pełni dobrze poznaną rolę „strażnika genomu”. Przez wiele lat pracowaliśmy w naszej grupie nad aktywacją właściwości supresorowych p53 dla zwalczania nowotworów (przez blokowanie negatywnych regulatorów p53, białek Mdm2 i Mdmx). Planujemy zastosowanie naszych chemicznych inhibitorów oddziaływań PD-1/PD-L1 i Mdm2/p53 do zbadania zależności między p53 a białkami punktów kontrolnych w immunoterapeutycznym aspekcie nowotworzenia.

Prezentowany projekt skupia się na aktualnych i istotnych tematach dotyczących zaangażowania ścieżki PD-1/PD-L1 w rozwój nowotworów. Dostępność wysoce specyficznych małowcząsteczkowych związków aktywnych w testach na komórkach jest niezwykle istotna w badaniu ścieżek sygnałowych i oddziaływań białek. Nasze badania zaowocują otrzymaniem takich sond specyficznych dla białek silnie zaangażowanych w procesy nowotworzenia, co zapewni cenne narzędzie dla naukowej społeczności badającej nowotwory i przyczyni się do scharakteryzowania procesów biochemicznych leżących u podstaw onkogenezy.