

STRESZCZENIE POPULARNONAUKOWE

Rolą układu immunologicznego jest ochrona organizmu przed czynnikami szkodliwymi takimi jak bakterie, wirusy, grzyby oraz komórki nowotworowe. Komórki nowotworowe potrafią jednak „przechytryć” układ immunologiczny, rozrastają się w sposób niekontrolowany i nie są rozpoznawane jako obce. Dotychczas, leczenie nowotworów opierało się głównie na zastosowaniu chemioterapii, radioterapii, chirurgii oraz kombinacji wymienionych wcześniej metod. Niestety, w niektórych typach nowotworów żadna z tych strategii nie jest skuteczna.

W ciągu ostatnich kilku lat immunoterapia, stała się największą nadzieją onkologii. Polega ona na pobudzeniu i przywróceniu prawidłowej aktywności układu odpornościowego chorych, aby mogli oni skutecznie walczyć z komórkami nowotworowymi. Jednym z celów immunoterapii są tzw. punkty kontrolne układu immunologicznego. Punkty kontrolne są to receptory, które znajdują się na powierzchni limfocytów T i poprzez oddziaływanie ze swoimi ligandami, mogą one stymulować lub hamować układ immunologiczny. Do receptorów hamujących należą takie białka i ich ligandy jak: CTLA4 - CD80/CD86, PD1 - PD-L1/PD-L2 oraz BTLA - HVEM.

Obecnie w leczeniu onkologicznym niektórych nowotworów stosowane są przeciwciała monoklonalne takie jak *Ipilimumab* (blokuje połączenia pomiędzy receptorem CTLA4 i jego ligandami CD80 i CD86) oraz *Nivolumab* i *Pembrolizumab* (hamują wiązanie się receptora PD1 z ligandami PD-L1 i PD-L2). W fazie badań klinicznych znajdują się również przeciwciała blokujące połączenie białek BTLA-HVEM. Przeciwciała wydłużają co prawda czas życia chorych, jednak posiadają również wady, do których należy zaliczyć dużą toksyczność oraz reakcje autoimmunologiczne organizmu. Nie bez znaczenia jest również fakt, że terapie z zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych są bardzo drogie. Celowe wydaje się więc poszukiwanie małowcząsteczkowych związków, inhibitorów tworzenia kompleksów receptor-ligand, które mogłyby zostać wykorzystane w immunoterapii, jako leki.

W przedstawionym projekcie skupiamy się na blokowaniu połączenia pomiędzy białkami BTLA oraz HVEM. Jak zostało dowiedzione, białka te ulegają nadekspresji w takich nowotworach jak czerniak złośliwy, rak żołądka oraz przewlekła białaczka limfocytowa. Do zaprojektowania inhibitorów tworzenia kompleksu białkowego chcielibyśmy wykorzystać inne ligandy, oddziałujące z wymienionymi wyżej białkami, glikoproteinę D wiążącą się z białkiem HVEM oraz białko UL144 oddziałujące z BTLA. Zdolność zaprojektowanych przez nas związków do wiązania się z białkami BTLA oraz HVEM określona zostanie przy wykorzystaniu chromatografii powinowactwa oraz testów immunoenzymatycznych. Aby sprawdzić czy zaprojektowane związki mogą hamować tworzenie kompleksu BTLA-HVEM wykonane zostaną kompetycyjne testy ELISA oraz testy na liniach komórkowych. Określona zostanie również reaktywność immunologiczna i ocena bezpieczeństwa dla najbardziej obiecujących inhibitorów.