

Celem badawczym mojego projektu jest optymalizacja strukturalna i rozbudowa nowej klasy niskocząsteczkowych inhibitorów opartych na rdzeniu terfenylowym, hamujących oddziaływanie pomiędzy ludzkim białkiem programowanej śmierci 1 (PD-1) i jego ligandem (PD-L1). Oddziaływanie to odgrywa ważną rolę w komunikacji międzykomórkowej komórek układu odpornościowego, powoduje zahamowanie mnożenia limfocytów T i rozpoznawania przez nie nieprawidłowych komórek. Opisywane oddziaływanie białko-białko jest stosowane przez mikroorganizmy i zmutowane komórki do unikania odpowiedzi immunologicznej organizmu. Białko PD-L1 jest nadekspresjonowane w kilku typach raka i jego występowanie wiąże się ze złym rokowaniem klinicznym. Badania wykazały, że zablokowanie oddziaływania PD-1/PD-L1 przywraca funkcje limfocytów T i normalizuje odpowiedź układu odpornościowego. Blokowanie punktów kontrolnych odporności w tym oddziaływania białek PD-1/PD-L1 jest podstawą immunoterapii, będącej nowym podejściem w leczeniu raka. Terapia umożliwi przywrócenie funkcji systemu odpornościowego, właściwe rozpoznanie komórek rakowych oraz ich eliminację. Interakcja białek PD-1/PD-L1 może być blokowana poprzez celowanie zarówno w białko PD-1 jak i PD-L1, jednakże użycie przeciwciał monoklonalnych obierających za cel białko PD-L1 przyniosło lepsze rezultaty w badaniach klinicznych.

Podjeżdza się, że rozwój niskocząsteczkowych inhibitorów białek punktu kontrolnego odporności PD-1/PD-L1 przyniesie szereg zysków, na przykład niższe koszty produkcji i leczenia, wyższą stabilność, zwiększoną możliwość penetracji guza, możliwość podania doustnego oraz eliminację problemów immunogenności.

Celem mojego projektu jest optymalizacja struktury ugrupowania terfenylowego, które zostało odkryty podczas moich badań doktoranckich, jest zdolne do hamowania oddziaływania ludzkich białek PD-1/PD-L1 i stanowi doskonały punkt wyjścia do dalszej optymalizacji, ze względu wysokiego powinowactwa do PD-L1. Cel badań zostanie zrealizowany z użyciem zarówno syntezy liniowej jak i reakcji wieloskładnikowych (MCR). Znaleziony rdzeń terfenylowy jest nową propozycją w projektowaniu niskocząsteczkowych inhibitorów białka PD-L1, dodatkowo jego struktura może być łatwo modyfikowana. Powinowactwo otrzymanych cząsteczek do białka PD-L1 będzie przetestowane z użyciem próby opartej na pomiarach jednorodnej, czasowo-rozdzielczej fluorescencji (HTRF).

Analiza zależności struktura-aktywność, którą chce wykonać, może doprowadzić do uzyskania nowej klasy związków chemicznych użytecznych w leczeniu raka, a na pewno do nowej klasy sond chemicznych pomocnych w szerszym zrozumieniu oddziaływania PD-1/PD-L1.