

Celem proponowanych badań jest odkrycie drobnocząsteczkowych antagonistów, które skutecznie antagonizują oddziaływanie PD-1/PD-L1, naśladując działanie znanych przeciwciał monoklonalnych (mAb) i wykazując znacznie ulepszone właściwości. Podjęte prace miałyby na celu zaprojektowanie, syntezę i określenie aktywności biologicznej nowej klasy inhibitorów oddziaływania PD-1/PD-L1.

Wiązanie liganda programowanej śmierci 1 (PD-L1) z jego receptorem docelowym, białkiem programowanej śmierci komórkowej-1 (PD-1), hamuje odpowiedź immunologiczną, a tym samym powoduje zahamowanie proliferacji limfocytów T, uwalnianie cytokin i cytotoksyczność, prowadząc do apoptozy specyficznych limfocytów T. Blokowanie PD-1 lub PD-L1 przywraca funkcję komórek T i umożliwia limfocytom T zabijanie komórek rakowych. PD-1 i PD-L1 są najważniejszymi członkami tzw. regulatorów immunologicznych punktów kontrolnych. Hamowanie tych regulatorów immunologicznych punktów kontrolnych jest obecnie stosowane w praktyce medycznej na całym świecie i zostało nagrodzone Nagrodą Nobla 2018 w dziedzinie fizjologii lub medycyny. Tradycyjnie hamowanie interakcji PD-1/PD-L1 osiąga się za pomocą przeciwciał monoklonalnych (mAb) skierowanych na PD-1 (np. pembrolizumab, niwolumab, cemiplimab itp.) lub PD-L1 (np. atezolizumab, awelumab, durwalumab). Pomimo sukcesu medycznego i komercyjnego, immunoterapie oparte na mAb są związane z niedogodnościami, w tym z wysokim kosztem produkcji, potencjalną immunogennością, skutkami niepożądanymi (irAE) i słabą penetracją guzów litych. Oczekuje się, że inhibitory małowcząsteczkowe przezwyciężą problemy związane z terapeutykami opartymi na przeciwciałach, z korzyściami takimi jak biodostępność po podaniu doustnym, lepsza penetracja guza, dłuższy okres trwałości i niższe koszty produkcji. Poszukiwania niskocząsteczkowych inhibitorów PD-1/PD-L1 są więc intensywnie prowadzone i stały się również przedmiotem moich zainteresowań.

Głównym celem moich badań jest skonstruowanie nowej grupy C_2 -symetrycznych, „wydłużonych”, drobnocząsteczkowych antagonistów immunologicznego punktu kontrolnego PD-1/PD-L1. Podjęte prace będą obejmować projektowanie, syntezę, badania strukturalne i analizę aktywności biologicznej takich rozbudowanych inhibitorów PD-1/PD-L1. Aktywność zsyntetyzowanych związków będzie określana na podstawie przeprowadzenia testu jednorodnej fluorescencji czasowo-rozdzielczej (HTRF). C_2 -symetryczny „dimeryczny” typ małych cząsteczek celujących w PD-L1 powinien wpłynąć pozytywnie na powinowactwo inhibitora do białka poprzez zwiększenie powierzchni cząsteczki oddziałującej z PD-L1. Proponowany projekt powinien doprowadzić do opracowania nowych inhibitorów małowcząsteczkowych i odkrycia nieznanych dotąd motywów strukturalnych zaangażowanych w tworzenie kompleksu z białkiem PD-L1. Powinno to poszerzyć nasze zrozumienie o regulacji immunologicznych punktów kontrolnych.