

Blokowanie oddziaływań TNF-TNFR2 jako nowa metoda leczenia raka jajnika

W każdej sekundzie w organizmie człowieka toczy się walka dobra ze złem. Dobro to układ odpornościowy i jego armie komórek, których zadaniem jest obrona organizmu przed chorobami. Zło to patogeny, wirusy, bakterie i zmutowane komórki, które są zaprogramowane do wyrządzania szkód w organizmie. Jak to często bywa dobrzy bohaterowie toczą walkę ze złymi. W przypadku chorób nowotworowych, komórki układu immunologicznego (dobrzy bohaterowie) nie zawsze jednak wygrywają, gdyż komórki nowotworowe (zli bohaterowi) nauczyły się oszukiwać układ immunologiczny i wymykać spod jego nadzoru. Wykorzystują one do tego celu cząsteczki określane, jako punkty kontrolne układu immunologicznego. Punkty kontrolne układu immunologicznego są to białka, które znajdują na powierzchni limfocytów T (receptory) oraz na powierzchni komórek nowotworowych (ligandy) i w wyniku tworzenia kompleksów receptor-ligand, hamują one działanie układu immunologicznego (dobrzy bohaterowie nie walczą ze złymi). Układ odpornościowy można jednak zmobilizować do walki z komórkami nowotworowymi wykorzystując immunoterapię opartą na blokowaniu wiązania się białek należących do punktów kontrolnych.

Rak jajnika jest istotnym problemem w medycynie kobiecej. Rocznie diagnozuje się na całym świecie około 23 000 nowych przypadków zachorowań a umiera około 13 000 kobiet. Obecnie, w leczeniu raka jajnika są stosowane przeciwciała monoklonalne, takie jak *Ipilimumab* (który blokuje wiązanie się receptora CTLA-4 z ligandami CD80/CD86) oraz *Niwolumabem* i *Pembrolizumab* (które hamują oddziaływanie białek PD1 z PD-L1/PD-L2). Niestety, wiele pacjentek nie reaguje na obecnie stosowane immunoterapeutyki, ukierunkowane na wspomniane wyżej białka. Zastosowanie nowych podejść do immunoterapii wydaje się więc konieczne i może znacząco wpłynąć na rozwój onkologii.

Jednym z potencjalnych celów stosowanych w immunoterapii może być receptor 2 czynnika martwicy nowotworów (TNFR2), którego ilość na powierzchni komórek raka jajnika jest podwyższona. Blokując wiązanie się receptora TNFR2 z jego ligandem, czynnikiem martwicy nowotworów (TNF) można pobudzić układ odpornościowy do walki z komórkami nowotworowymi. W prezentowanym projekcie zamierzamy blokować oddziaływanie między białkami TNF i TNFR2 przy użyciu małych cząsteczek tj. (i) peptydów - będących fragmentami białka TNF lub $LT\alpha$ oraz (ii) peptydomimetyków - zaprojektowanych w taki sposób, aby „naśladowały” peptydy. Zdolność zaprojektowanych i otrzymanych związków do oddziaływania z białkiem TNFR2 będzie badana przy użyciu różnych testów fizykochemicznych i biologicznych.

Identyfikacja nowych związków terapeutycznych, takich jak proponowane w niniejszym projekcie, może potencjalnie zrewolucjonizować obecne podejście do leczenia raka jajnika i mieć znaczący wpływ na medycynę, dobrostan pacjentów i czas ich przeżycia.