

## **Wpływ ukierunkowanej degradacji CDK4/6 przez PROTAC na sygnalizację immunologicznego punktu kontrolnego w nowotworach**

Współcześnie leczenie onkologiczne opiera się na pięciu filarach: chirurgii, radioterapii, chemioterapii, terapii ukierunkowanej i immunoterapii. Wśród nich terapia celowana i immunoterapia stanowią najnowsze strategie terapeutyczne wpisujące się w ramy medycyny personalizowanej. Immunoterapia należy, natomiast do najbardziej aktualnych odkryć, które szybko zostało okrzyknięte mianem przełomowej strategii leczenia chorób onkologicznych. Obecne metody terapeutyczne opierają się na aktywacji naturalnych sił układu odpornościowego poprzez blokowanie immunologicznych punktów kontroli, co prowadzi do uruchomienia odpowiedzi przeciwnowotworowej. Blokowanie immunologicznych punktów kontroli (ICB) z zastosowaniem przeciwciał specyficznych przeciwko antygenowi-4 związanemu z limfocytom T cytotoksycznym (CTLA-4) oraz receptorowi programowanej śmierci (PD-1) prowadzi do długotrwałej regresji nowotworu, nawet w przypadku przerzutów nowotworowych. Ta imponująca odpowiedź dotyczy jednak “znaczej” mniejszości pacjentów (wskaźniki odpowiedzi w przypadku zastosowania monoterapii wahają się w zakresie od 19% dla przeciwciał anti-CTLA-4 do 43,7% dla przeciwciał anti-PD-1). Terapie skojarzone z wykorzystaniem przeciwciał anti-CTLA-4 i anti-PD-1 charakteryzują się, natomiast odpowiedzią na poziomie 57,6% (Larkin, J. et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N. Engl. J. Med.* 373, 23–34 (2015)). Istotne jest więc opracowanie nowej, skojarzonej strategii terapeutycznej, która przyniosłaby korzyści jeszcze większej liczbie pacjentów. W opisanym projekcie planujemy badanie efektu współdziałania terapii: ICB z wykorzystaniem przeciwciał anti-PD-L1 i ukierunkowanej na CDK4/6. Cechą charakterystyczną ludzkich komórek nowotworowych są zaburzenia w progresji cyklu komórkowego. Hamowanie aktywności białek cyklu komórkowego - kinaz zależnych od cyklin (białka CDK4/6), w celu blokowania proliferacji komórek, zostało potwierdzone jako skuteczna strategia przeciwnowotworowa. Obecnie dostępnych jest kilka inhibitorów, które selektywnie hamują CDK4 i CDK6. Pomimo, że cechują się dobrą aktywnością, niestety ich stosowanie wiąże się również z wysoką cytotoksycznością. Strategie ukierunkowane na CDK4/6 są obecnie przedmiotem wielu badań klinicznych, zarówno w formie monoterapii jak i skojarzonych. Dlatego niezwykle istotne jest aby lepiej poznać mechanizmy ich aktywności przeciwnowotworowej. Przedstawiony projekt dotyczy tej aktualnej i ważnej tematyki poznania mechanizmu udziału kinaz CDK4/6 i PD-1/PD-L1 w powstawaniu nowotworów.

Celem projektu jest badanie mechanizmu degradacji kinaz zależnych od cyklin CDK4 i CDK6 przez PROTAC – związki małowcząsteczkowe zdolne do indukowania selektywnej degradacji białek. W szczególności projekt przewiduje badanie sposobu w jaki CDK4/6PROTACS wpływają na mikrośrodowisko guza i jak współdziałają z odpowiedzią indukowaną blokowaniem punktów kontrolnych układu immunologicznego.

Chimery ukierunkowane na proteasomalną degradację (PROTAC) to cząsteczki heterobifunkcjonalne, które składają się z liganda białka docelowego i liganda ligazy ubikwityny E3 połączonych linkerem. Konsekwencją zastosowania chimery PROTAC jest degradacja białka docelowego w systemie proteasomu. Zaplanowane PROTAC składają się z małowcząsteczkowego inhibitora CDK4/6 połączonego linkerem z małą cząsteczką, która wiąże się z ligazą ubikwityny E3. Degradacja białka docelowego przy użyciu cząsteczek PROTAC ma wiele zalet. W porównaniu z tradycyjnymi inhibitorami, PROTAC charakteryzują się aktywnością niestechiometryczną, gdzie jedna cząsteczka PROTAC jest zdolna do wielokrotnego indukowania degradacji. W wyniku tego, dezaktywacja onkoproteiny zachodzi z zastosowaniem niższego stężenia inhibitora niż w przypadku standardowych inhibitorów małowcząsteczkowych. Zatem PROTAC charakteryzują się niższą toksycznością w porównaniu z konwencjonalnymi inhibitorami.