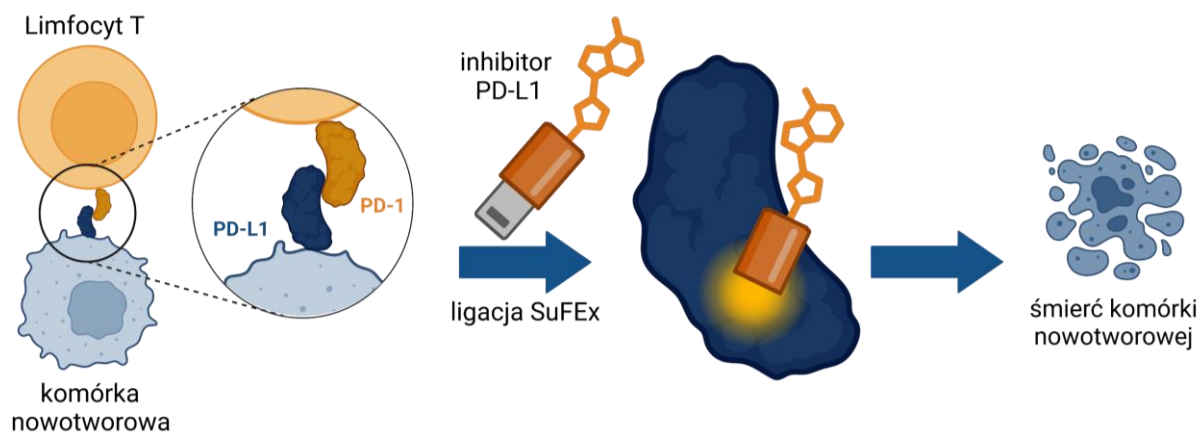


Układ immunologiczny każdego człowieka ma celu rozpoznawanie i usuwanie patogenów oraz komórek nowotworowych. Można go porównać do systemu bezpieczeństwa, który skanuje nasze ciało w poszukiwaniu „złych” komórek. W ten sposób układ immunologiczny chroni nasz organizm przed patogenami i komórkami nowotworowymi. Istotnym elementem układu immunologicznego są **limfocyty typu T**. Są to wyspecjalizowane komórki, które działają jak strażnicy pilnujący porządku w naszym organizmie, a w przypadku wykrycia złych komórek usuwają je. Limfocyty T są w stanie rozpoznawać i niszczyć także komórki nowotworowe. Często zdarza się jednak, że limfocyty rozpoznają komórki nowotworowe, ale ich nie niszczą. Dzieje się tak ponieważ komórki nowotworowe potrafią się skutecznie ukrywać przed limfocytami. Robią to poprzez pokrycie swojej powierzchni specjalnym białkiem – **PD-L1**. Białko to rozpoznają limfocyty T uzbrojone w swoje białko – **PD-1**. Oddziaływanie pomiędzy tymi białkami powoduje, że komórki nowotworowe nie są rozpoznawane przez limfocyty jako złe komórki. Białko PD-L1 stanowi więc dla komórek nowotworowych pewien rodzaj kamuflażu, dzięki któremu stają się one „niewidoczne” dla układu immunologicznego. Hamowanie oddziaływania obydwu białek przez celowanie w białko PD-L1 uważa się obecnie za nowoczesną terapię pozwalającą **aktywować układ immunologiczny do walki z nowotworami**. Naukowcy, którzy pracowali nad białkami PD-L1 i PD-1 oraz innymi tak zwanymi punktami kontrolnymi układu immunologicznego – James P. Allison i Tasuku Honjo - zostali w 2018 roku uhonorowani Nagrodą Nobla w dziedzinie fizjologii lub medycyny.

Obecnie metody aktywujące układ odpornościowy do walki z nowotworami określa się mianem **immunoterapii nowotworów**. Ta forma terapii ma szansę wkrótce stać się główną metodą leczenia nowotworów. Współcześnie, immunoterapia nowotworów oparta jest głównie na zastosowaniu **przeciwciał monoklonalnych (mAb)**, czyli specyficznych białek w kształcie litery Y wykrywających antygeny na powierzchni komórek. Przeciwciała te wiążą się silnie i specyficznie do białka PD-L1 lub PD-1. Niestety terapie z wykorzystaniem przeciwciał monoklonalnych nie są pozbawione wad. Wśród nich należy wymienić konieczność podawania dożylnego, wysoki koszt terapii oraz możliwość wystąpienia niepożądanych reakcji ze strony układu immunologicznego.

Skutecznym rozwiązaniem tych problemów może okazać się zastosowanie **małocząsteczkowych związków chemicznych**, które wiążą się specyficznie do białka PD-L1 i nie pozwalają mu łączyć się z białkiem PD-1 (**Rysunek 1**). W naszym zespole odkryliśmy niedawno nową generację takich cząsteczek. Są one wyjątkowe ponieważ jako pierwsze na Świecie wiążą się z białkiem **PD-L1 w sposób nieodwracalny** dzięki zastosowaniu **reaktywnych grup funkcyjnych** wykorzystujących reakcję **SuFEx**. Wyjątkowość związków zawierających grupy SuFEx wynika z faktu, że są one aktywowane do tworzenia wiązania kowalencyjnego z resztami aminokwasów dopiero po związaniu inhibitora na powierzchni białka. Wówczas obecne w grupie SuFEx wiązanie **S-F** zostaje zerwane i towarzyszy mu utworzenie nowego kowalencyjnego wiązania z łańcuchem bocznym aminokwasu. Podobne podejście było w ostatnich latach wykorzystane do projektowania inhibitorów wielu białek, jednak w chemii medycznej inhibitorów PD-L1 nie zostało do tej pory zademonstrowane. W naszym projekcie planujemy szerokie badania nad zastosowaniem chemii SuFEx w projektowaniu inhibitorów oddziaływania PD-L1/PD-1 mające na celu optymalizację struktury chemicznej i dokładnie zbadanie ich aktywności. W końcowym etapie projektu, nasze najaktywniejsze cząsteczki przebadamy w mysim modelu nowotworowym samodzielnie i w kombinacji z przeciwciałami **anty-TIGIT**.



Rysunek 1 | Immunoterapia nowotworów na przykładzie kowalencyjnych inhibitorów PD-L1

Wyniki naszego projektu będą miały ogromny wkład w rozwój immunoterapii nowotworów oraz poszerzą naszą wiedzę na temat możliwości aktywacji układu immunologicznego do walki z komórkami nowotworowymi. Nie wykluczone, że opracowane przez nas związki w przyszłości mogą stać się lekami wykorzystywanymi w immunoterapii nowotworów.