

Rozwój peptydów makrocyklicznych jako antagonistów oddziaływania PD-1/PD-L1. Charakterystyka współdziałania dwóch immunomodulatorów na procesy nowotworzenia

W ostatniej dekadzie immunoterapia zrewolucjonizowała leczenie chorób nowotworowych. To potężna strategia, która stanowi przełom w walce z nowotworami, polegająca na aktywacji układu odpornościowego do atakowania komórek nowotworowych. Immunoterapia wykazuje imponującą skuteczność i trwałą odpowiedź, również w przypadkach wcześniej nieuleczalnych, powodując całkowitą remisję nawet zaawansowanych nowotworów. Obecnie immunoterapia obejmuje zastosowanie przeciwciał monoklonalnych, które selektywnie blokują punkty kontrolne układu immunologicznego. Blokada punktów kontrolnych układu immunologicznego została uznana, przez czasopismo Science, za przełom roku 2013. Obecnie, stało się jasne, że immuno-onkologia została piątym filarem terapii nowotworów obok chemioterapii, chirurgii, radioterapii i terapii ukierunkowanych. Finalnie, w 2018 roku immunoterapia stała się podstawą do przyznania najwyższego wyróżnienia naukowego, nagrody Nobla.

Celem projektu jest odkrycie nowych peptydów makrocyklicznych, które silnie hamowałyby oddziaływanie między punktami kontrolnymi układu immunologicznego: receptorem programowanej śmierci 1 (PD-1) i jego ligandem (PD-L1). PD-1 to białko ekspozowane na powierzchni limfocytów T, natomiast PD-L1 na komórkach nowotworowych. Połączenie PD-L1 z PD-1 powstrzymuje komórki T przed atakowaniem komórek nowotworowych. Zablokowanie oddziaływania PD-L1 z PD-1 za pomocą antagonisty umożliwi komórkom T zabijanie komórek nowotworowych. Ponadto projekt przewiduje zbadanie efektu połączenia dwóch czynników: makrocyklicznego peptydu skierowanego przeciwko PD-L1 i antagonisty proteazy specyficznej dla ubikwityny 7 (USP7). Nadekspresję USP7 zaobserwowano w wielu rodzajach nowotworów ludzkich i wykazano, że koreluje ona ze złym rokowaniem tych nowotworów. Badania przeprowadzone w ramach projektu powinny przyczynić się do poznania komórkowych i molekularnych podstaw dwóch istotnych szlaków onkogennych.