

Synteza pochodnych aminokwasów, krótkich peptydów i peptydomimetyków oraz analiza ich oddziaływania z białkiem PD-L1

Głównym celem badawczym projektu jest zaprojektowanie, synteza oraz analiza oddziaływań pochodnych aminokwasów, krótkich peptydów oraz peptydomimetyków, antagonistów oddziaływania białek PD-1/PD-L1 (z ang. *programmed cell death protein 1 - programmed death ligand 1*) zaangażowanych w procesy nowotworzenia. Siła i selektywność badanego oddziaływania zostanie określona na podstawie metod opartych o spektroskopię rezonansu jądowego (NMR), jednorodną fluorescencję czasoworozdzielczą (HTRF) oraz badania na liniach komórkowych.

Ostatnie lata przyniosły niezwykle rozwój immunologii onkologicznej w terapiach nowotworów. Odkrycie i poznanie białek immunologicznych punktów kontroli, tj. PD-L1 doprowadziło do gwałtownego rozwoju przeciwnowotworowych terapii celowanych opartych o aktywację systemu odpornościowego pacjenta, znanych dzisiaj jako immunoterapia. Jednym z głównych układów białkowych w immuno-onkologii jest białko programowanej śmierci komórki PD1 oraz jego ligand PD-L1. W zdrowym układzie interakcja pomiędzy białkiem PD-L1 a jego receptorem PD-1 pomaga unikać agresji autoimmunologicznej organizmu. Jednak niezwykle często komórki nowotworowe, wytwarzając na swej powierzchni białko PD-L1, korzystają z tej właściwości unikając poprawnej odpowiedzi immunologicznej co prowadzi do rozwoju choroby. W takim przypadku zastosowanie inhibitorów oddziaływania białek PD-1 lub PDL-1 może przyczynić się do aktywowania układu immunologicznego pacjenta oraz zahamowania czy remisji choroby. Ten wyjątkowy potencjał w leczeniu nowotworów został potwierdzony poprzez przyznanie nagrody Nobla w dziedzinie fizjologii i medycyny w 2018 roku dla Jamesa P. Allisona oraz Tasuko Honjo za odkrycie terapii przeciwnowotworowej poprzez hamowanie negatywnej regulacji immunologicznej.

Obecnie wszystkie terapie przeciwko PD-1/PD-L1 oparte są o wykorzystanie przeciwciała monoklonalne. Pomimo licznych zalet i bardzo obiecujących rezultatów terapie te często pozostają niedostępne dla szerszego grona pacjentów i posiadają szereg wad. Szansą na zmianę tej sytuacji jest wprowadzenie na rynek zamienników opartych o substancje małowcząsteczkowe będące obecnie w fazach intensywnego rozwoju. Niestety obecnie, tylko nieliczne z tego typu substancji przechodzi pełną walidację dopuszczającą do badań klinicznych a co więcej żadna z tego typu terapii nie została zatwierdzona do stosowania. Główny nurt badań skupia się wokół zmian w obrębie hydrofobowego rdzenia cząsteczki, pozostawiając jej część odpowiedzialną za zwiększenie hydrofilowości nie zoptymalizowaną. Podejście takie, pomimo iż często spotykane dla typowych celów białkowych, posiadających zdefiniowaną, głęboką kieszeń wiążącą, nie może być wykorzystywane w przypadku białka PD-L1, którego kieszeń wiążąca przyjmuje stosunkowo płaską, trudną do oddziaływania powierzchnię.

W ramach prezentowanego projektu, będą prowadzone prace oparte o syntezę nowych inhibitorów, które swoją powiększoną strukturą będą celować w zwiększenie interakcji pomiędzy ligandem a białkiem PD-L1. W tym celu zostanie stworzona biblioteka związków, pochodnych znanych hydrofobowych inhibitorów zmodyfikowanych o struktury aminokwasów oraz krótkich peptydów. Zastosowanie tego typu cegiełek strukturalnych umożliwi analizę oddziaływania białko-ligand struktur optymalizowanych w zakresie do tej pory omijanym a mogącym przynieść zwiększenie nie tylko rozpuszczalności lecz również aktywności proponowanych ligandów. Ostatecznie, badania te mogą przynieść odpowiedź dotyczącą odkrycia nowych motywów strukturalnych istotnych z punktu widzenia tworzenia kompleksu białka PD-L1 z jego inhibitorami.