

Fotoprzełączalne i chimeryczne związki dla ograniczonej przestrzennie i specyficznej dla siateczki śródplazmatycznej blokady białka PD-L1

W ostatnich latach immunoterapia doprowadziła do rewolucji w leczeniu wielu typów nowotworów, które uważane były za trudne do wyleczenia lub wręcz nieuleczalne, zyskując tym samym miano piątego filaru terapii przeciwnowotworowej. Immunoterapia koncentruje się na aktywacji przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej, wykorzystując naturalną funkcję ochronną naszego układu odpornościowego. Blokada immunologicznego punktu kontrolnego PD-1/PD-L1 jest jedną z najczęstszych strategii współczesnej immunoterapii. Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków dopuściła dotychczas trzy terapeutyczne przeciwciała anti-PD-L1 i cztery przeciwciała anti-PD-1 do leczenia pacjentów cierpiących na czerniaka, raka płuc, raka piersi i wiele innych rodzajów nowotworów. Na całym świecie prowadzone są obecnie tysiące eksperymentalnych terapii, które obejmują blokadę PD-1/PD-L1 jako monoterapię lub w połączeniu z innymi metodami terapeutycznymi. Jednocześnie naukowcy starają się opracować związki drobnocząsteczkowe, które mogłyby zastąpić przeciwciała terapeutyczne w blokowaniu receptora PD-L1, przynosząc korzyści w postaci niższych kosztów produkcji, większego bezpieczeństwa, czy lepszej skuteczności leczenia.

Ostatnie wyniki badań nad małymi cząsteczkami blokującymi białko PD-L1 pozwoliły na określenie unikalnego mechanizmu działania tych eksperymentalnych leków. Nasze dotychczasowe doświadczenie w pracy z tymi związkami pozwala nam obecnie na określenie nowych metod ich chemicznej i funkcjonalnej modyfikacji w celu poprawy ich bioaktywności. W ramach prezentowanego tu projektu opracowane zostaną nowe fotoprzełączalne cząsteczki, które będą mogły być włączane i wyłączane za pomocą światła UV/VIS. Takie podejście pozwoli na ograniczenie efektów ubocznych poprzez zastosowanie leczenia tylko w miejscu obecności tkanki nowotworowej, oszczędzając jednocześnie naturalne mechanizmy regulacyjne układu immunologicznego w zdrowych tkankach. Dodatkowo wprowadzane będą modyfikacje małymi znacznikami chemicznymi, które umożliwią celowanie w PD-L1 na wczesnych etapach jego produkcji przez komórkę nowotworową. Nowe leki będące wynikiem tych badań będą testowane na wyizolowanych ludzkich komórkach nowotworowych w celu sprawdzenia ich potencjału przeciwnowotworowego. Najbardziej skuteczne cząsteczki będą również testowane na mysich modelach przedklinicznych, aby ostatecznie zweryfikować ich potencjał terapeutyczny w żywym organizmie.

Oprócz ukierunkowania na immunologiczny punkt kontrolny PD-1/PD-L1, ekspresja innych znanych receptorów immunologicznych będzie oceniana w pierwotnych próbkach nowotworów pobranych od pacjentów leczonych na raka jelita grubego. Rak jelita grubego jest trzecim co do częstości występowania typem nowotworu na świecie. Nowotwór ten jest w pełni uleczalny chirurgicznie we wczesnym, przedprzerzutowym stadium, jednak ze względu na długi okres przedobjawowy, często jest rozpoznawany zbyt późno, aby można było skutecznie go zlikwidować poprzez resekcję. W związku z tym konieczne jest opracowanie nowych strategii leczenia, takich jak immunoterapia, które pozwolą na wyleczenie również pacjentów z przerzutującym, nieoperacyjnym rakiem jelita grubego. Określenie wzorów ekspresji receptorów immunologicznych punktów kontrolnych dostarczy przesłanek do projektowania strategii leczenia skojarzonego z blokadą PD-L1. Uzyskane wyniki przyczynią się do poszerzenia naszej wiedzy na temat mechanizmu ucieczki raka jelita grubego przed układem odpornościowym i dadzą szansę na zaprojektowanie nowych, celowanych strategii dla lepszego leczenia pacjentów cierpiących na raka jelita grubego.