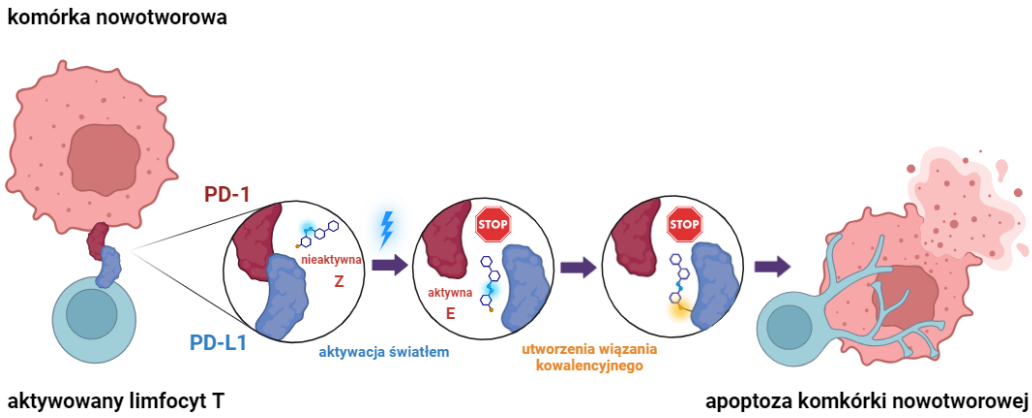
Układ immunologiczny to system obronny organizmu, który ochrania nas przed infekcjami, chorobami i innymi zagrożeniami, takimi jak nowotwory. Składa się z różnych elementów, które współpracują, zapewniając nam bezpieczeństwo. Jednym z przykładów komórek odpornościowych są **limfocyty T**. Pełnią one rolę strażników, którzy nieustannie patrolują nasze ciało w poszukiwaniu "złych" komórek, w tym **komórek nowotworowych**. Limfocyty T cytotoksyczne można porównać do jednostek specjalnych, które potrafią bezpośrednio zaatakować te "złe" komórki, doprowadzając do ich zniszczenia. Niestety, komórki nowotworowe są sprytne i potrafią się maskować. Chociaż zostają wykryte, to nie są zniszczone przez limfocyty. Wykorzystują one specjalny mechanizm zwany **szlakiem sygnałowym PD-1/PD-L1**. Każdy limfocyt (molekularny strażnik) jest wyposażony w przycisk bezpieczeństwa - białko PD-1, którego aktywacja powoduje rozbrojenie limfocytu i zahamowanie odpowiedzi obronnej organizmu. W normalnych warunkach dezaktywacja limfocytów jest konieczna, aby nie dochodziło do ataku na zdrowe komórki, które prezentują na swojej powierzchni inne białko - PD-L1. **Białko PD-L1 łącząc się z PD-1, rozbraja limfocyt T**. Niestety białko PD-L1 prezentują także komórki nowotworowe. Chociaż zostają one wykryte, limfocyt nie jest w stanie zaatakować komórki nowotworowej, ponieważ został rozbrojony przez interakcję PD-1/PD-L1. Komórki nowotworowe mogą więc bezkarnie działać, powodując spustoszenie w organizmie. **Hamowanie oddziaływania PD-1/PD-L1** powoduje, że **limfocyty** nie są rozbrajane i **są w stanie walczyć oraz niszczyć komórki nowotworowe**. Takie podejście, zwane **immunoterapią przeciwnowotworową**, jest uważane za nowoczesną terapię leczenia nowotworów, a za wkład w jej rozwój naukowcy James P. Allison i Tasuku Honjo zostali uhonorowani nagrodą Nobla z zakresu fizjologii lub medycyny w 2018 roku. Blokowanie szlaku PD-1/PD-L1 opiera się na wykorzystaniu przeciwciał monoklonalnych, które działają jak specjalnie zaprojektowane narzędzia. Przeciwciała te łączą się specyficznie z PD-L1 lub PD-1, blokując ich powierzchnię i uniemożliwiając rozbrojenie limfocytu. Niestety, terapia przeciwciałami wykazuje wiele wad, takich jak niepożądane reakcje ze strony układu immunologicznego oraz jest obarczona wysokimi kosztami. Dlatego naukowcy intensywnie poszukują alternatyw, takich jak **związki małocząsteczkowe** (inhibitory). Obecnie nasz zespół pracuje nad dwoma generacjami takich związków. Pierwsza klasa to **inhibitory kowalencyjne**, które tworzą **trwałe i nieodwracalne** wiązanie kowalencyjne z PD-L1, co wydłuża czas działania leku i minimalizuje częstotliwość jego podawania. Pozwala to na utrzymanie skuteczności terapeutycznej przez dłuższy okres, co może być korzystne w przypadku leczenia przewlekłych chorób nowotworowych. Druga generacja to inhibitory, których aktywność może być **sterowana światłem**, co pozwala na precyzyjne **włączanie i wyłączanie aktywności leku** tylko w miejscu działania, czyli na komórkach nowotworowych.



Rysunek 1| Immunoterapia przeciwnowotworowa z kowalencyjnymi inhibitorami PD-L1, których aktywność jest sterowana światłem.

Kombinacja tych dwóch koncepcji pozwoli na **kontrolowanie aktywności** inhibitorów w czasie i przestrzeni, zapewniając precyzyjniejsze i bardziej **efektywne zwalczanie komórek rakowych**, jednocześnie **minimalizując szkody dla zdrowych tkanek**. Nasz projekt wnosi istotny wkład w rozwój immunoterapii nowotworów, a zsyntezowane przez nas związki mają potencjał stać się nowymi lekami wykorzystywanymi w leczeniu nowotworów.