

Opracowanie multispecyficzných, fuzyjnych białek indukujących ukierunkowaną, lizosomalną degradację receptorów hamujących aktywność układu immunologicznego

mgr inż. Michał Mikitiuk

Mimo istotnych postępów w nauce na przestrzeni ostatnich lat nowotwory wciąż są w czołówce przyczyn śmierci w krajach rozwiniętych. Dynamiczny rozwój immunoterapii daje nadzieję wielu chorym, którzy przy klasycznie stosowanej chemioterapii mieliby znacząco niższe szanse na przeżycie. Immunoterapia nie jest jednak lekarstwem ostatecznym – część pacjentów nie odpowiada na leczenie. Przyczyna tego stanu rzeczy nadal nie została w pełni opisana. W grę wchodzi bowiem szereg zmiennych na poziomie indywidualnym. Stąd, jednym z podejść do problemu jest poszukiwanie cząsteczek aktywnych o nowych mechanizmach działania. Przykładem takich cząsteczek są opracowane w ramach niniejszej pracy Lysosome Targeting Chimeras (LYTAC). Cząsteczki te wykazują powinowactwo do wybranego celu molekularnego przeznaczonego do degradacji oraz jednocześnie receptora indukującego degradację lizosomalną, w tym przypadku IGF2R (CI-M6PR). W toku prac wykazano, że cząsteczki te zdolne są do skutecznej internalizacji celu molekularnego (w tym przypadku punktu kontrolnego układu odpornościowego - PD-L1) zarówno w formie rozpuszczalnej, jak i transbłonowej. Internalizacja zależna jest od czasu i zaaplikowanego stężenia. Istotnym wyróżnikiem opracowanych cząsteczek jest możliwość produkcji bezpośrednio z komórek, bez konieczności stosowania jakichkolwiek modyfikacji chemicznych oraz wykazany brak powinowactwa do receptora IGF1R. Cząsteczki tego typu powinny indukować analogiczną odpowiedź na poziomie komórkowym, co zastosowanie blokady punktu kontrolnego. Właściwość ta została wstępnie wykazana in vitro w teście cytotoksyczności z jednojądrzastymi komórkami krwi obwodowej. Opracowane cząsteczki LYTAC indukowały znacząco wyższy poziom lizy komórek nowotworowych w porównaniu z dopuszczonymi do użycia u ludzi przeciwciałami monoklonalnymi skierowanych na ten sam cel molekularny. Technologie ukierunkowanej degradacji dają więc nadzieję na wprowadzenie w przyszłości terapii opartych na nowych mechanizmach, zarówno przeciwnowotworowych, jak również celujących w choroby, na które odnalezienie inhibitora klasycznymi metodami racjonalnego projektowania leków (takich jak np. choroba Alzheimera) jest niemożliwe.