

Streszczenie

Prawie 120 lat temu William Coley zaproponował wykorzystanie własnego układu immunologicznego człowieka do zwalczania choroby nowotworowej po raz pierwszy nazywając takie podejście immunoterapią. Od tego czasu badania prowadzone w celu wyjaśnienia procesu nowotworzenia doprowadziły do odkrycia białek pełniących rolę immunologicznych punktów kontrolnych, które stały się potencjalnymi celami nowych terapii przeciwnowotworowych. Jeden z najbardziej obiecujących punktów kontrolnych jest związany z białkami PD-1 oraz PD-L1.

Białko PD-1 (ang. Programmed cell death protein 1) jest umiejscowione na powierzchni błony komórkowej aktywowanych limfocytów T i odgrywa znaczącą rolę w procesie regulacji działania systemu odpornościowego człowieka. Jego ligand, PD-L1 (ang. Programmed cell death 1 ligand 1), jest nadekspresjonowany przez komórki nowotworowe i znajduje się na powierzchni komórki a jego oddziaływanie z białkiem PD-1 prowadzi do wyciszenia odpowiedzi immunologicznej skierowanej przeciwko komórkom nowotworowym. W kontekście terapeutycznym ten składający się z pary białek immunologiczny punkt kontrolny został wytypowany jako jeden z najważniejszych w procesie interakcji systemu immunologicznego z nowotworem. Użycie przeciwciał monoklonalnych blokujących oddziaływanie tych białek wykazało wysoką skuteczność w leczeniu czerniaka, nowotworów płuc oraz nerek, jednakże dotychczasowy brak charakterystyki strukturalnej oddziaływania pomiędzy tymi białkami powodował opóźnienie w rozwoju niskocząsteczkowych inhibitorów oddziaływania.

W pierwszej części rozprawy doktorskiej zaprezentowana została struktura krystaliczna ludzkiego kompleksu białek PD-1/PD-L1. Szczegółowa charakterystyka oddziaływania pomiędzy dwoma białkami pozwoliła na opisanie tych obszarów białek, które są istotne z punktu widzenia projektowania nowych cząsteczek mogących hamować oddziaływanie pomiędzy PD-1 a PD-L1. Ponadto analiza zmian konformacyjnych kompleksu ujawniła, że podczas oddziaływania obu białek dochodzi do znacznych rearanżacji powierzchni receptora (PD-1). Dodatkowo, podczas tej części badań skryzalizowano i rozwiązano wysokorozdzielczą strukturę krystaliczną domeny PD-L1 odpowiedzialnej za wiązanie białka PD-1.

Druga część pracy przedstawia wyniki eksperymentów biochemicznych oraz struktury krystaliczne kompleksów ludzkiego białka PD-L1 z niskocząsteczkowymi inhibitorami,

które wykazały, że testowane związki są silnymi antagonistami oddziaływania PD-1/PD-L1. Sześć uzyskanych struktur krystalicznych zawiera homodimer białka PD-L1 z centralnie umieszczoną cząsteczką inhibitora stabilizującą oddziaływanie pomiędzy białkami. Dodatkowe eksperymenty wykazały, że testowane związki indukują dimeryzację PD-L1 w roztworze, powodują dysocjację kompleksu PD-1/PD-L1 oraz nie wiążą się do PD-L2 (białka będącego drugim ligandem PD-1).

1 1 WRZ. 2017