

STRESZCZENIE

Rozwijająca się wiedza na temat roli interakcji białko-białko w organizmach otwiera nowe możliwości terapeutyczne. Jednym z obszarów, który stał się przedmiotem zainteresowania, jest blokowanie punktów kontrolnych układu immunologicznego, takich jak PD-1/PD-L1. Wykorzystywanie tych punktów kontrolnych jest powszechną strategią, która pozwala komórkom nowotworowym na uniknięcie wykrycia i proliferację w ludzkich organizmach. Ta strategia polega na tłumieniu aktywacji limfocytów T, co prowadzi do negatywnej regulacji reakcji układu immunologicznego. Toteż blokowanie oddziaływania PD-1/PD-L1 stanowi obiecujące podejście w leczeniu nowotworów. Niemniej jednak, nie jest to zadaniem trywialnym, głównie z powodu dużych, płaskich i hydrofobowych powierzchni interakcji między tymi białkami, które nie posiadają znaczących wgłębień ułatwiających projektowanie inhibitorów. Jak dotąd, FDA zatwierdziła siedem inhibitorów interakcji PD-1/PD-L1 opartych na przeciwciałach. Niestety, terapie oparte na przeciwciałach mają swoje ograniczenia, takie jak potencjalna immunogenność i słaba zdolność przenikania do guzów litych. W związku z tym prowadzone są badania nad innymi grupami potencjalnych inhibitorów. Wśród nich można wyróżnić związki małowcząsteczkowe oraz peptydy, które w porównaniu do przeciwciał mogą cechować się niższą toksycnością, lepszą biodostępnością oraz skuteczniejszym przenikaniem do guzów litych. Niestety, związki małowcząsteczkowe, pomimo ich ogromnej różnorodności i znacznych możliwości modyfikacji, mają pewne ograniczenia związane z rozmiarem, co oznacza, że są one zbyt małe, aby skutecznie blokować rozległe powierzchnie interakcji białko-białko. Złoty środek wydają się stanowić leki oparte na peptydach, które dzięki swoim rozmiarom są w stanie efektywnie hamować interakcje między białkami, jednocześnie zachowując zalety charakterystyczne dla mniejszych cząsteczek.

Szczególnie obiecujące w blokowaniu oddziaływań białko-białko wydają się minibiałka, które łączą cechy peptydów i białek. Są to cząsteczki o stabilnej strukturze trzeciorzędowej i masie do 10 kDa. Ich mały rozmiar umożliwia produkcję za pomocą syntezy chemicznej, co ułatwia wprowadzenie niekanonicznych reszt aminokwasowych i zwiększa zakres możliwości ich potencjalnych funkcji. Z drugiej strony odpowiednio długa sekwencja aminokwasowa pozwala na wprowadzenie modyfikacji, które poprawiają ich aktywność, nie zmieniając znacząco struktury trzeciorzędowej. Minibiałka są obiecujące z punktu widzenia zastosowań medycznych, szczególnie w przypadku trudnych celów terapeutycznych, takich jak blokowanie interakcji białko-białko. Celem niniejszej rozprawy był opracowanie inhibitorów oddziaływania PD-1/PD-L1 opartych na minibiałkach.