

## Opis projektu

# Projektowanie inhibitorów białka BTLA jako nowych leków przeciwko czerniakowi

Numer projektu: PSPB-070/2010

**Beneficjent:** Uniwersytet Gdański (Dr hab. Sylwia Rodziewicz-Motowidło, prof. UG )

### Partnerzy szwajcarscy:

- Swiss Institute of Bioinformatics (Professor Olivier Michielin)
- Ludwig Institute for Cancer Research – Lausanne Branch (Professor Daniel Speiser)

Za jedną z najbardziej obiecujących terapii przeciwko czerniakowi uznawana jest obecnie strategia immunoterapii. Użycie techniki „adoptive cell transfer” dla genetycznie zmodyfikowanych limfocytów T przez Rosenberga dało efekt terapeutyczny u 30% pacjentów poddanych tej terapii. Pomimo tak obiecujących początkowych wyników, immunoterapia raka nie odniosła jeszcze dużego sukcesu terapeutycznego. Jednym ze zjawisk za to odpowiedzialnych może być istnienie inhibujących dróg sygnałowych, będących częścią złożonego systemu regulującego system odpornościowy. Zostało udowodnione, że białka receptorowe: CTLA-4 (Cytotoxic T-lymphocyte protein antigen 4), PD-1 (Programmed cell death protein 1) oraz BTLA (B- and T-lymphocyte attenuator) są zaangażowane w negatywną regulację odpowiedzi immunologicznej u pacjentów z nowotworami i mogą być celami molekularnymi w immunoterapii. Zastosowanie przeciwciał monoklonalnych przeciwko CTLA-4 (Ipilimumab) blokujących działanie tego białka doprowadziło do wzmocnienia odpowiedzi antynowotworowej limfocytów T i dało efekt podwyższenia przeżywalności pacjentów dotkniętych czerniakiem. Są to pierwsze pozytywne wyniki pokazujące skuteczność podejścia immunoterapii w leczeniu czerniaka.

Blokowanie receptorów inhibitorowych w celach terapeutycznych jest uznawane za obiecujące podejście przez wielu specjalistów zajmujących się terapiami nowotworowymi. W przedstawionym projekcie planujemy zastosowanie tej metody w stosunku do białka receptorowego BTLA. Nasze ostatnie badania pokazują, że białko BTLA występuje na powierzchni specyficznych dla czerniaka limfocytów T – CD8+. Podczas oddziaływania białka BTLA z białkiem HVEM (Herpes virus entry mediator) następuje zmniejszenie liczby podziałów i aktywności tych limfocytów T. Biorąc pod uwagę, że białko HVEM jest obecne na powierzchni komórek czerniaka nasze wyniki mogą wskazywać, że ścieżka oddziaływań BTLA-HVEM pełni główną rolę w hamowaniu odpowiedzi immunologicznej przeciwko czerniakowi. Nasze dane pokazują również że zablokowanie oddziaływania kompleksu BTLA-HVEM może inhibować funkcję białka BTLA jako negatywnego regulatora aktywności limfocytów i w ten sposób wywołać odpowiedź immunologiczną przeciwko rakowi.

**Głównym celem naszego projektu jest zaprojektowanie efektywnych i selektywnych inhibitorów białka BTLA, które blokowałyby oddziaływanie tego białka z HVEM.** Planujemy wykonanie tego projektu poprzez użycie kompleksowej strategii projektowania leków, czyli racjonalne projektowanie inhibitorów metodami in silico, syntezę ligandów i ich biologiczną i medyczną ewaluację. Planujemy utworzyć polsko-szwajcarski zespół ludzi o szerokiej wiedzy i doświadczeniu z zakresu biofizyki, modelowania molekularnego, biologii, immunologii, klinicznej onkologii i chemii organicznej. Zaprojektowane w grupie prof. O. Michielina ligandy, efektywnie wiążące się do BTLA, będą następnie syntetyzowane, charakteryzowane i testowane in vitro na Uniwersytecie Gdańskim. W następnym etapie ligandy będą testowane in vitro i in vivo na modelach mysich w grupie prof. D. Speisera. Naszym celem jest otrzymanie serii aktywnych związków, blokujących oddziaływanie białek BTLA i HVEM. Prof. O. Michielin i D. Speiser uczestniczą w programie testów klinicznych nad czerniakiem w szpitalu w Lozannie, istnieje więc możliwość wykonania ewentualnych testów najbardziej obiecujące inhibitorów na pacjentach z czerniakiem.

Kolejną korzyścią obecnego projektu będzie dalszy rozwój oprogramowania komputerowego do projektowania leków rozwijanego w grupie prof. O. Michielina, dokładne badania nad biologią białka BTLA oraz nad jego wpływem na czerniaka w grupie prof. D. Speisera, a także rozwój badań w zakresie nowoczesnej syntezy chemicznej i technik fizykochemicznych do badania oddziaływań ligand-białko w Katedrze Chemii Medycznej Uniwersytetu Gdańskiego.

Ścisła współpraca pomiędzy zespołami specjalizującymi się w projektowaniu leków, chemii medycznej i biologii limfocytów gwarantuje sukces tego projektu.