

## O KROK DALEJ W IMMUNOTERAPII RAKA

**Immunoterapia nowotworów to jedno z najważniejszych osiągnięć naukowych ostatniej dekady. Polega ona na pobudzeniu układu immunologicznego pacjenta do walki z rakiem, poprzez zablokowanie lub aktywację odpowiednich receptorów, leżących bądź na powierzchni komórek nowotworowych, bądź na komórkach układu odpornościowego. Obecnie w tym celu stosowane są tzw. przeciwciała monoklonalne, będące dużymi białkami. Prof. dr hab. Tadeusz Holak z Zespołu Biologii Chemicznej i Projektowania Leków Wydziału Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, laureat programu TEAM Fundacji na rzecz Nauki Polskiej (konkurs 4/2017), pracuje nad stworzeniem małych cząsteczek działających na te same receptory co przeciwciała monoklonalne. Ich zaletą będzie większa biodostępność i łatwość podawania, a także wielokrotnie niższy koszt niż przeciwciał.**

Z powodu chorób nowotworowych co roku na świecie umiera 8 mln osób, a w Polsce – ponad 100 tys. osób. Szansę na odwrócenie tego trendu daje immunoterapia. Jej idea jest prosta – należy pobudzić własne siły organizmu do rozpoznawania i eliminowania komórek nowotworowych. Układowi immunologicznemu trzeba pomóc, bo nowotwory potrafią sprytnie go oszukiwać, np. maskując się przed nim lub blokując działanie komórek odpornościowych. Do takiego zablokowania dochodzi m.in. w wyniku oddziaływań pomiędzy receptorami PD-1 występującymi na limfocytach i PD-L1 występującymi na komórkach nowotworowych. Ingerencja w szlak PD-1/PD-L1 odblokowuje działanie limfocytów, które mogą już wtedy bez przeszkód niszczyć komórki nowotworowe. Leki hamujące szlak PD-1/PD-L1 są już dostępne na rynku i z dużym powodzeniem stosowane w praktyce klinicznej. W wielu przypadkach dają szansę na zamianę śmiertelnych rokowań choroby nowotworowej w postaci wyleczalne. Immunoterapia jako metoda leczenia nowotworów została doceniona przez Komitet Noblowski i Nagroda Nobla za rok 2018 w dziedzinie medycyny i fizjologii została przyznana Jamesowi P. Allisonowi z USA i Tasuku Honjo z Japonii za odkrycie immunoreceptorów PD-1 i PD-L1.

„Obecnie stosowane leki hamujące szlak PD-1/PD-L1 to przeciwciała monoklonalne, które pomimo swojej dużej skuteczności, nie są bez wad. U pewnego odsetka pacjentów obserwuje się słabą biodostępność przeciwciał po podaniu doustnym, niewystarczającą penetrację do guzów litych oraz nieprzewidywalną farmakokinetykę, a w konsekwencji narażenie pacjentów na skutki uboczne terapii. Ogromnym ograniczeniem są także koszty takiego leczenia. W przypadku pierwszej zatwierdzonej w 2015 roku kombinacji przeciwciał monoklonalnych: ipilimumabu i niwolumabu, pacjenci otrzymują cztery dawki obu przeciwciał, a koszt takiej terapii to około 140 tys. dolarów dla jednego pacjenta” – mówi prof. Tadeusz Holak.

Jego zamiarem jest zastąpienie, lub choćby wspomoczenie, przeciwciał monoklonalnych ingerujących w szlak PD-1/PD-L1 małymi chemicznymi cząsteczkami. „Odkrycie i optymalizacja małych cząsteczkowych inhibitorów oddziaływania pomiędzy receptorem PD-1 a receptorem PD-L1 może okazać się kolejnym przełomem w onkologii, gdyż związki te byłyby znacznie tańsze, a przez to znacznie bardziej dostępne dla większej liczby pacjentów. Do chwili obecnej zgłoszonych zostało

jednak zaledwie kilka małowcząsteczkowych immunomodulatorów celujących w ścieżkę sygnałową PD-1/PD-L1. Częściowo wynika to z braku precyzyjnych danych o strukturze tych receptorów, a tylko posiadając takie dane możliwe jest zaprojektowanie ich małowcząsteczkowych inhibitorów” – tłumaczy prof. Holak.

Kierowany przez niego projekt badawczy zakłada uzyskanie strukturalnej charakterystyki oddziaływań PD-1/PD-L1 – dzięki zastosowaniu spektroskopii magnetycznego rezonansu jądrowego (NMR) oraz krystalografii rentgenowskiej. Następnie, także przy wykorzystaniu technologii NMR, zostaną wyszukane i zoptymalizowane małowcząsteczkowe związki chemiczne o zwiększonym powinowactwie do jednego z receptorów: PD-1 lub PD-L1, czyli kandydaci na nowe, skuteczne i tanie leki przeciwnowotworowe.

**Prof. dr hab. Tadeusz Holak jest chemikiem. W ostatnich pięciu latach zbudował i wyposażył laboratoria chemiczne i biochemiczne na Wydziale Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego oraz skupił wokół siebie grupę młodych badaczy. Było to możliwe dzięki zdobyciu funduszy na finansowanie badań naukowych z FNP (TEAM POIG), NCN i Funduszy Europejskich. Prof. Holak jest autorem 230 prac naukowych, z których wiele pojawiło się w najbardziej prestiżowych czasopismach takich jak: Nature, Nature Structural Biology, Nature Medicine, Nature Methods, Journal of American Chemical Society, EMBO Journal czy Proceedings of National Academy of Science USA (PNAS). Publikacje te były cytowane 9000 razy.**