

Małocząsteczkowe modulatory szlaku sygnałowego czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF) do hamowania procesów zapalnych i wzmacniania immunoterapii nowotworów

Celem badawczym naszego projektu jest scharakteryzowanie mechanizmu degradacji TNF przez chimery ukierunkowane na lizosomy (LYTAC). W szczególności jesteśmy zainteresowani badaniem, w jaki sposób TNF-LYTAC modulują mikrośrodowisko immunologiczne guza i czy mogą synergizować z odpowiedziami indukowanymi blokadą immunologicznych punktów kontrolnych (ICB) w raku.

LYTACs są dwufunkcyjnymi koniugatami, które wiążą się zarówno z zewnątrzkomórkową domeną białka docelowego, jak i receptorem celującym w lizosom na powierzchni komórki. Białko docelowe jest następnie degradowane w lizosomie. Eliminacja białka docelowego poprzez degradację białka przy użyciu cząsteczek LYTAC ma wiele zalet. W porównaniu z tradycyjnymi bezpośrednimi inhibitorami, LYTAC wykazują aktywność podstechiometryczną, gdzie jedna cząsteczka LYTAC jest w stanie indukować wiele rund degradacji. Dezaktywacja, tj. usunięcie, onkoproteiny występuje w niższych stężeniach w porównaniu do tradycyjnych inhibitorów małocząsteczkowych. W rezultacie LYTAC wykazują ogólnie mniejszą toksyczność niż konwencjonalne inhibitory bezpośrednie.

Nasze koniugaty TNF-LYTAC będą stosowane w immuno-onkologii, zarówno samodzielnie, jak i w połączeniu z przeciwciałami przeciwko immunologicznym receptorom kontrolnym, takim jak PD-L1 i PD-1. Blokada receptorów immunologicznych punktów kontrolnych (na przykład PD-1, PD-L1 lub CTLA-4) zrewolucjonizowała terapię przeciwnowotworową i zasadniczo zmieniła schemat leczenia i rokowanie w przypadku wielu nowotworów, zapewniając długoterminowe odpowiedzi kliniczne, a nawet wyleczenia u podgrupy pacjentów z rakiem (Sharma, P., et al. (2021). Następna dekada terapii immunologicznych punktów kontrolnych. *Cancer Discov.* 11, 838-857). Jest ona obecnie stosowana w klinikach na całym świecie i została uhonorowana Nagrodą Nobla w dziedzinie fizjologii lub medycyny w 2018 r. dla Jamesa P. Allisona i Tasuku Honjo. Blokery immunologicznych punktów kontrolnych (ICB) oparte na przeciwciałach przeciwko szlakowi PD-1/PD-L1 są obecnie kamieniem węgielnym tej immunoterapii przeciwnowotworowej. Pomimo sukcesu inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych, oporność ogranicza liczbę pacjentów, którzy mogą osiągnąć trwałą odpowiedź, a u większości pacjentów występują zdarzenia „niepożądane” związane z układem odpornościowym (irAE). Obejmują one zapalenie jelita grubego, chorobę zapalną jelit, którą można leczyć przeciwciałami anti-TNF, takimi jak infliksymab. Mechanizm irAEs jest niejasny, ale w przypadku TNF uważa się, że TNF przyczynia się do oporności na terapię anti-PD-1. Wykazano, że blokery TNF zwiększają przeciwnowotworową aktywność terapeutyczną ICB w modelach mysich. Zmniejszenie ekspresji TNF jest uważane za obiecującą strategię i stało się obszarem intensywnych badań.

Sam TNF ma ogromne znaczenie terapeutyczne. Jest to plejotropowa cytokina o funkcjach zarówno prozapalnych, jak i immunoregulacyjnych. TNF jest rozregulowany w chorobach autoimmunologicznych, takich jak łuszczyca, reumatoidalne zapalenie stawów, zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa i nieswoiste zapalenie jelit. W rzeczywistości leki biologiczne neutralizujące TNF są stosowane klinicznie od dziesięcioleci w leczeniu wielu stanów zapalnych. Istnieje również coraz więcej dowodów na to, że układ TNF odgrywa ważną rolę w immunologicznych aspektach raka (Chen, A.Y., Wolchok J.D., Bass, A.R. (2021). TNF w erze inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych: przyjaciel czy wróg? *Nat. Rev. Rheumatol.* 17, 213-223). Tak więc obietnica kliniczna degradatorów TNF LYTAC zmotywowała również nasze badania nad ich mechanizmem działania i rolą TNF w raku.