

"Ukryte" asparaginazy jako ulepszone leki białkowe w terapii ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci

Białaczka limfoblastyczna jest nowotworem krwi i szpiku kostnego, który prowadzi do nadprodukcji białych krwinek. Jego ostra postać (ALL) jest najczęstszym nowotworem złośliwym u dzieci, odpowiadającym za około jedną czwartą wszystkich dziecięcych nowotworów i około trzy czwarte przypadków białaczki u dzieci. Nieleczona, w ciągu kilku miesięcy prowadzi do śmierci, która wynika zwykle z niezdolności pacjenta do zwalczania infekcji. Na szczęście postęp, jaki dokonał się na przestrzeni ostatnich dziesięcioleci, radykalnie poprawił rokowania pacjentów z ALL. U dzieci jest ona jest obecnie uleczalna w ponad 90% przypadków. W przypadku dorosłych rokowania są gorsze, ale nadal około połowa wszystkich pacjentów przeżywa pięć lat lub dłużej.

Bakteryjne asparaginazy są białkami stosowanymi w leczeniu ALL u dzieci. Działają poprzez obniżenie poziomu aminokwasu asparaginy we krwi, a tym samym jej niedobór w komórkach nowotworowych. Terapia jest selektywna wobec nowotworu, ponieważ czynniki genetyczne i epigenetyczne sprawiają, że komórki białaczkowe mają niższą niż zdrowe zdolność do skompensowania zmniejszonej podaży asparaginy z krwiobiegu poprzez zwiększenie ekspresji syntetazy asparaginy. Niestety, pełna terapia wymaga długotrwałego podawania asparaginazy (zwykle dożylnie co dwa tygodnie przez około 30 tygodni). Długotrwała ekspozycja krwiobiegu na białko nie pochodzące od człowieka wywołuje niepożądaną odpowiedź immunologiczną u około połowy pacjentów. U 30% pacjentów układ odpornościowy wykazuje nadmierne niepożądane skutki uboczne. U kolejnych 20% nie ma wykrywalnych skutków odpowiedzi immunologicznej, ale powoduje ona, że leczenie asparaginazą jest nieskuteczne.

Najnowsze postępy w zakresie immunologii wskazują, że powinno być możliwe przewidzenie odpowiedzi układu odpornościowego pacjenta, jeśli dostępna jest informacja genetyczna na temat właściwego mu układu zgodności tkankowej (MHC), u ludzi określanego również mianem genów HLA (ang. *human leukocyte antigen*). W ramach niniejszego projektu przetestujemy tę hipotezę z użyciem (humanizowanego) mysiego modelu leczenia ALL asparaginazami. Na podstawie genów układu MHC myszy, zidentyfikujemy minimalnie i (jako kontrolę negatywną) maksymalnie immunogenne asparaginazy dla badanego szczepu. Następnie spróbujemy wykorzystać najnowsze osiągnięcia w zakresie uczenia maszynowego (ML) do zaprojektowania asparaginaz mniej widocznych dla układu odpornościowego danej myszy (a docelowo pacjenta) niż naturalnie występujące enzymy. Planujemy wykorzystanie narzędzi koncepcyjnie podobnych do zastosowanych w przypadku ChatGPT do modelowania języka naturalnego i DALL-E2 do generowania obrazów.

Jeśli się nasze podejście okaże się skuteczne, stanie się kolejnym przykładem możliwości zastosowania medycyny personalizowanej, opracowanej w oparciu o genotyp pacjenta. Idealnym rozwiązaniem byłoby jednak, gdyby stworzone na podstawie właściwości układu zgodności tkankowej asparaginazy były odpowiednie nie tylko pojedynczego pacjenta, ale dla możliwie dużej grupy pacjentów. W ten sposób skrócona i w miarę możliwości niewielka liczba alternatywnych terapii mogłaby zaspokoić zapotrzebowanie wszystkich chorych. Całkowita niewidoczność prokariotycznych białek dla ludzkiego układu odpornościowego jest najprawdopodobniej nierealna (w przeciwnym razie wirusy wykorzystywałyby tę opcję od dawna), ale istnieje szansa na wytworzenie asparaginaz, niepobudzających odpowiedzi immunologicznej u możliwie dużych populacji. W ramach niniejszego projektu wykorzystamy najnowocześniejsze osiągnięcia sztucznej inteligencji do przetestowania tej możliwości.