

Kraków, 17.09.2021

Doktorant: Mgr Kinga Michalik

Tytuł rozprawy: „Rozwój metod badawczych opartych o białka rekombinowane do charakterystyki potencjalnych leków w immunoterapii nowotworów”

### Streszczenie

Immuno-onkologia przyniosła trzecią falę rewolucji w leczeniu nowotworów. Po wczesnej pierwszej generacji niespecyficznym i toksycznym chemioterapii, przez przełom, który przyniosła spersonalizowana terapia celowana z inhibitorem kinazy Imatinibem jako pierwszym blockbusterem, immunoterapia stanowi unikalne rozwiązanie. Celuje w komórki układu odpornościowego, nie rakowe, trenując komórki immunologiczne pacjenta, by samodzielnie rozpoznały i zwalczyły nowotwór.

Rozprawa doktorska realizowana w ramach programu *Doktorat wdrożeniowy* we współpracy z firmą Ryvu Therapeutics S.A. miała na celu opracowanie adekwatnych metod biochemicznych i biofizycznych pozwalających na identyfikację

i charakterystykę małowcząsteczkowych związków mogących modulować aktywność wybranych białek zaangażowanych w procesy immunologiczne i aktywować układ immunologiczny do walki z nowotworem. W szczególności badania obejmowały trzy cele białkowe: STING, HPK1 oraz RIG-I.

Mechanizm działania modulatorów wybranych immuno-onkologicznych celów terapeutycznych jest odmienny w stosunku do klasycznej terapii przeciwnowotworowej bazującej na chemo- i radioterapii. Pozwala na rozwiązanie niedoskonałości obecnych opcji leczniczych przez stymulację ludzkiego układu odpornościowego i wzmacnianie naturalnych mechanizmów obronnych. Badania wykonane w ramach rozprawy stanowią odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę terapeutyczną o silnym potencjale wdrożeniowym, a uzyskane wyniki przyczyniły się do rozwoju potencjalnych nowych leków w zakresie immunoterapii. Program pracy w ramach rozprawy zakładał optymalizację metod oraz badanie modulacji działania wybranych białek przez związki małowcząsteczkowe. Metody te zostały wykorzystane do przesiewowych testów wysokoprzepustowych w celu poszukiwania nowej materii chemicznej,



a także w procesie racjonalnego planowania do wyłonienia i scharakteryzowania najlepszych związków oraz związków konkurencyjnych.

Prace w ramach niniejszej rozprawy podzielone były na trzy projekty, odpowiadające trzem badanym celom białkowym:

- Badania nad białkiem STING ukierunkowane były na adaptację istniejących oraz opracowanie nowych metod biofizycznych dla identyfikacji związków stabilizujących białko typu dzikiego, a także wiążących się do pozostałych form polimorficznych naturalnie występujących w populacji ludzkiej oraz do białek pochodzących z organizmów potencjalnie wykorzystanych na etapie przedklinicznym. Badania te przyczyniły się do odkrycia związków wiodących oraz umożliwiły dalsze prace zmierzające do wyboru kandydata do badań przedklinicznych.

- Prace nad kinazą HPK1 obejmowały optymalizację oraz przeprowadzenie biochemicznej kaskady wysokoprzepustowej, a także charakterystykę związków pod kątem zahamowania aktywności enzymatycznej tego białka.

- W badaniach nad białkiem RIG-I zastosowano nowatorskie metody badawcze w celu sprawdzenia hipotezy dotyczącej mechanizmu działania związków powodujących aktywność funkcjonalną tego białka.

Przeprowadzone badania i uzyskane wyniki stanowiły istotny wkład w projekty prowadzone w Ryvu Therapeutics oraz przyczyniły się do rozwoju potencjalnych leków, które mogą być pierwszymi w klasie (dla HPK1) lub najlepszymi w klasie (STING).

*Kinpe Michel*