

Od psa do człowieka: wzorce ekspresji punktów kontrolnych w nowotworach i opracowanie psich przeciwciał przeciwko receptorowi PD-1

Mgr Mikołaj Kocikowski

Psy, dzieląc z nami genetyczne podobieństwa i warunki życiowe, rozwijają nowotwory przypominające ludzkie w kluczowych aspektach klinicznych. Onkologia porównawcza – równoległe badania nad leczeniem nowotworów u ludzi i innych zwierząt – może usprawnić leczenie obu gatunków. Niestety, najnowsze leki – przeciwciała monoklonalne przeciwko punktom kontrolnym układu immunologicznego (ang. immune checkpoint - IC) – nie są dostępne w weterynarii. W tej pracy prezentuję ‘zestaw narzędzi’ dla badań immunologii psów.

Mimo rosnącego zainteresowania immunoterapią psów, brakuje danych o obecności u nich celów molekularnych - białek IC. Moje badania wypełniają tę lukę, profilując ekspresję 44 genów IC w 14 typach psich nowotworów. W wyniku międzygatunkowej analizy porównawczej odkryłem uderzające podobieństwo między glejakami i niektórymi mięsakami obu gatunków. Predestynuje ono ww. nowotwory do roli modeli badawczych.

W medycynie punkty kontrolne są badane intensywnie, jednak zazwyczaj jednostkowo. W tej pracy proponuję szersze spojrzenie na krajobraz mechanizmów IC poprzez charakteryzację wzorców ekspresji obejmujących 44 geny naraz, przy użyciu macierzy odległości opartych na korelacji oraz klastrowania hierarchicznego. Tymi metodami wykryłem, iż wzorce ekspresji IC są charakterystyczne dla poszczególnych typów histologicznych i lokalizacji nowotworów. Co kluczowe, w niektórych typach nowotworów, wzorce te mogą różnić się znacznie pomiędzy pacjentami z tą samą diagnozą. Wskazuje to na potrzebę spersonalizowanego doboru terapii i potencjalny kierunek badań nad przyczynami rozwoju lekooporności.

W kolejnym badaniu scharakteryzowałem dwa nowe przeciwciała przeciwko psiemu receptorowi PD-1 – białku kluczowemu w immunoterapii u ludzi. Oba wykazały sub-nanomolowe powinowactwo i efektywnie blokowały receptor PD-1. Ponadto, zostały zwalidowane w kluczowych zastosowaniach laboratoryjnych.

Wreszcie, by zminimalizować ryzyko ciężkich reakcji immunologicznych na przeciwciała mysie w potencjalnych badaniach klinicznych u psów, rozwinąłem metody, które pozwoliły na de-immunizację opisanych przeciwciał. Opracowany zestaw cząsteczek obejmuje wszechstronne narzędzia badawcze, diagnostyczne, jak i konstrukty przeciwciał o potencjale leczniczym.