

Nové ligandy mohou zamezit nádorovému bujení a metastazování

27.8.2024 - | 1. lékařská fakulta UK

Vědci z Biotechnologického ústavu AVČR a 1. lékařské fakulty UK vyvinuli látky - ligandy, které dokáží deaktivovat funkci bílkoviny s názvem interleukin 6 v nádorovém prostředí blokací příslušného receptoru.

IL-6 totiž přispívá k množení nádorových buněk a vede ke vzniku metastáz. V laboratorních podmínkách dokázaly tyto nové ligandy zpomalit růst a pohyb rakovinných buněk melanomu, duktálního adenokarcinomu pankreatu a glioblastomu. Pokud se podaří nalézt partnera v komerční sféře, má využití těchto ligandů šanci na klinické testování a stát se součástí léčebné strategie. Část vývoje probíhala v rámci projektu Národní ústav pro výzkum rakoviny.

Interleukin 6 (IL-6) má v těle mnoho funkcí. Jedná se o signální bílkovinu, která se v první řadě podílí na zahájení imunitní reakce. V nadměrném množství může ale různým způsobem škodit. Má například vliv na průběh autoimunitních onemocnění, a během pandemie covidu-19 se ukázalo, že jeho nadprodukce vede k nebezpečné cytokinové bouři.

Vědci z 1. LF UK a Přírodovědecké fakulty UK spolupracující spolu s dalšími v Centru nádorové ekologie 1. LF UK pod vedením prof. Karla Smetany (projekt byl ukončen v roce 2023) již dříve zjistili, že IL-6 je důležitý pro mezibuněčnou komunikaci v nádorovém prostředí. „IL-6 přispívá k bujení nádorových buněk, jejich migraci, a tím vytváření metastáz. Bez ohledu na typ nádoru, IL-6 hraje vždy zásadní roli. Podílí se navíc na chátování onkologických pacientů v závěrečné fázi nemoci a může přispívat k jejich psychickým problémům včetně depresí nebo k poruchám příjmu potravy,“ přibližuje prof. Smetana, jehož kmenovým pracovištěm je Anatomický ústav 1. LF UK.

Oslepit receptory

Dalším krokem tedy bylo pokusit se vyvinout látku, která by komunikační funkci IL-6 v nádorovém prostředí omezila. To se nyní podařilo díky spolupráci s Laboratoří inženýrství vazebných proteinů v Biotechnologickém ústavu AVČR (BTÚ). V laboratoři vedené dr. Petrem Malým úspěšně vyvinuli blokátory buněčného receptoru pro IL-6, respektive jeho a podjednotky - IL-6Rα. Ve spolupráci s Anatomickým ústavem 1. LF UK a dalšími akademickými institucemi je důkladně funkčně otestovali.

Těmito blokátory jsou malé bílkoviny, které se navážou na buňku, kde „oslepi“ IL-6Ra. IL-6 díky tomu nemůže být rozpoznán receptorem a aktivovat protein STAT3 v buňce, a tak podporovat nádorové bujení a metastazování. Nejslibnější varianty NEF108, NEF163 a NEF172 úspěšně zpomalily růst a pohyb rakovinných buněk melanomu, pankreatické rakoviny a glioblastomu v laboratorních podmínkách. „Výsledky naznačují, že tyto NEF proteiny neboli bílkoviny by mohly představovat novou třídu netoxických látek s protinádorovým potenciálem,“ vysvětluje dr. Malý, vedoucí Laboratoře inženýrství vazebných proteinů v Biotechnologickém ústavu AVČR. Výsledky vyšly v prestižním vědeckém časopisu *Cell Communication and Signaling* a byly natolik slibné, že se Karlova univerzita a BTÚ dohodli na podání společné patentové přihlášky.

Možné terapeutické cíle

Jak upozorňuje spoluautor výzkumu z Dermatovenerologické kliniky 1. LF UK a VFN a Anatomického ústavu 1. LF UK dr. Lukáš Lacina, v současné době onkologové považují za strategicky významné

zasažení více terapeutických cílů, protože sledování pouze jednoho cíle často selhává. Do takové strategie by blokování funkce IL-6Ra mohlo dobře zapadnout. „IL-6 představuje velice významnou bílkovinu, se kterou se setkáváme u mnoha nádorových chorob. Zpravidla přispívá k vyšší agresivitě nádorových buněk. Omezení či úplná blokáda této signální kaskády by v kombinaci s jinými terapeutickými postupy mohly znamenat lepší a delší přežívání pacientů,“ soudí dr. Lacina.

Výsledky studie rovněž ukázaly, že tyto blokátory mají významný vliv na normalizaci zánětu tlustého střeva u pokusné myši podobného autoimunitním zánětům trávicí trubice v klinické praxi. I tato onemocnění by mohla představovat možný terapeutický cíl.

Autoři studie i vlastníci patentové přihlášky nyní hledají partnery pro komerční spolupráci, která by umožnila další vývoj produktů až k případnému klinickému testování, které je díky vysokým finančním nákladům mimo možnosti akademické sféry.

<https://www.lf1.cuni.cz/nove-ligandy-mohou-zamezit-nadorovemu-bujeni-a-metastazovani>