

Pokrok ve vývoji léků k léčbě lupénky

Laboratoř inženýrství vazebných proteinů Biotechnologického ústavu AV ČR, v. v. i. pod vedením RNDr. Petra Malého, CSc. učinila významný objev, který může přispět k vývoji nových léků k léčbě lupénky.

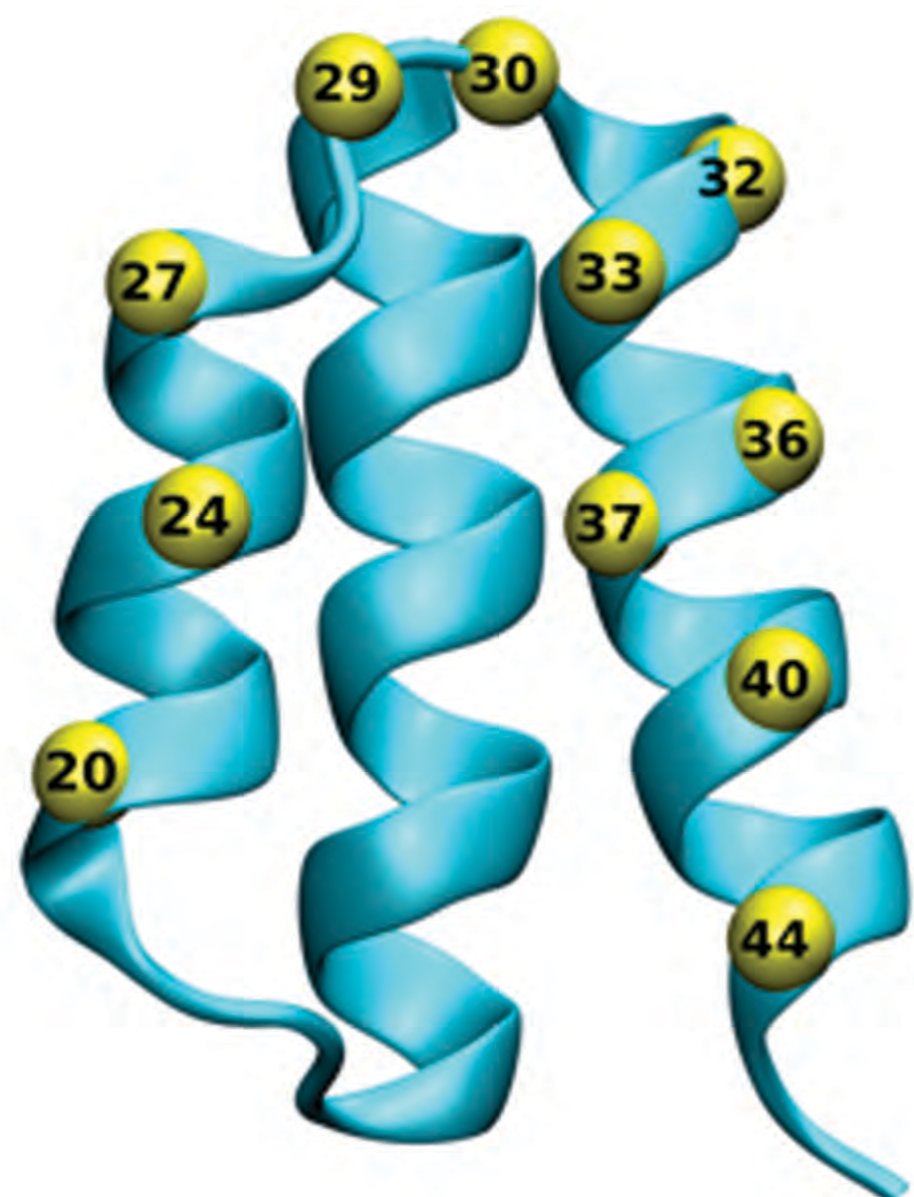
Lupénka

- Kožní onemocnění charakterizované především svědicími červenými skvrnami, pupínky či strupy
- Chronický zánět kůže vyvolává nadměrnou tvorbu nových kožních buněk a jejich olupování
- Důležité faktory: dědičnost, imunitní systém, vnější prostředí
- Jde o dosud nevyléčitelné onemocnění
- Léčba využívá fototerapii a balneoterapii, zevní léčiva (masti, krémy, gely) a systémové léky (tablety, injekce)
- Postihuje zhruba 2 - 4 % populace



Tým doktora Malého se od roku 2008 zabývá přípravou nových typů malých vazebných proteinů, tzv. rekombinantních ligandů. Pokud připravíme malý vazebný protein tak, aby se navázal na buněčný receptor na povrchu buňky a vyvolal inhibiční nebo stimulační reakci, můžeme tento protein velice účinně využít při vývoji terapeutik nové generace. Výhodou rekombinantních ligandů je jejich snadná příprava z bakteriálních kultur, vysoká stabilita, strukturní odolnost a poměrně jednoduchá možnost modifikace.

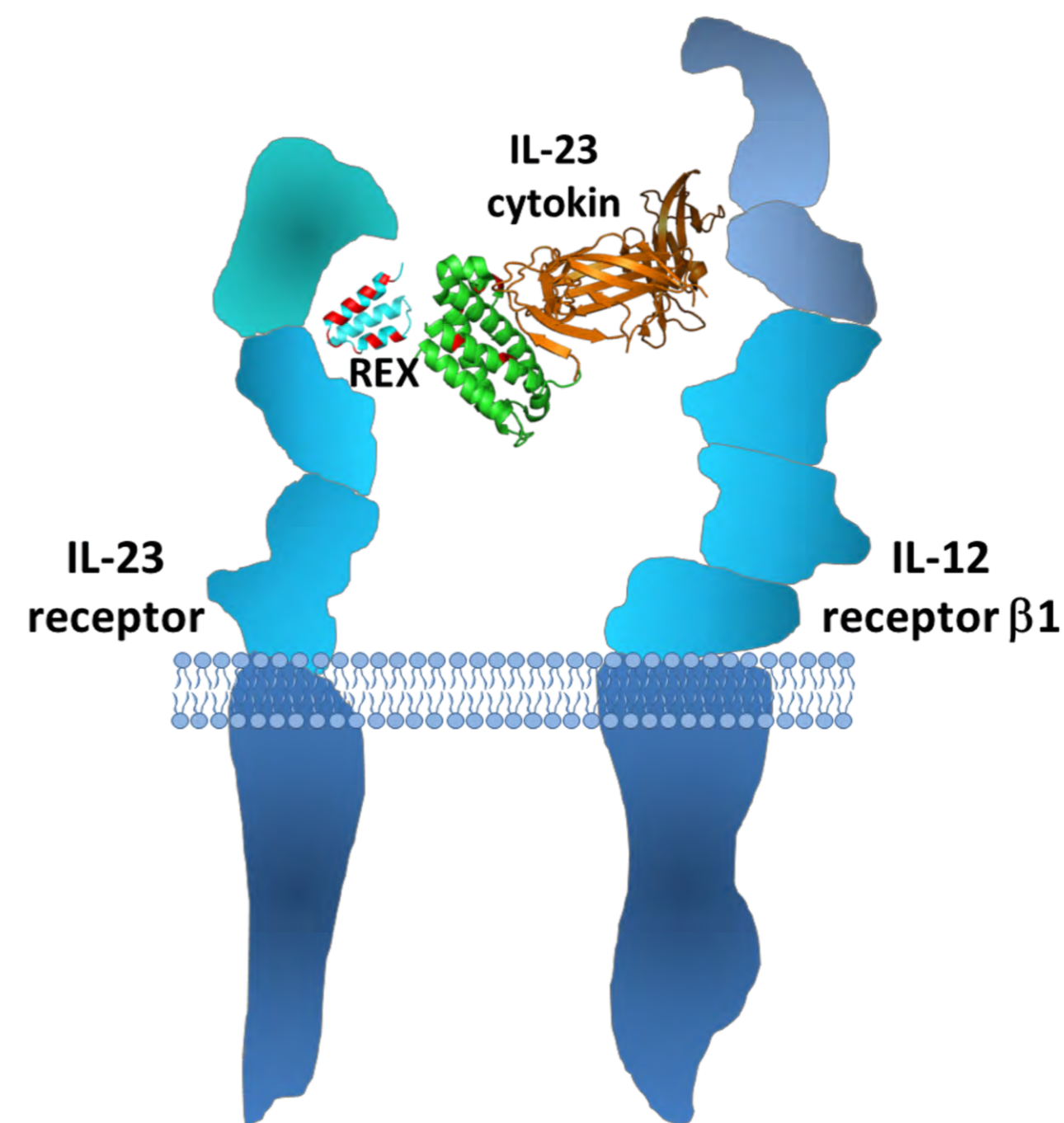
Vědci z BTÚ používají vybranou doménu proteinu G z bakterie streptokoka, kterou je možné dále modifikovat a ovlivňovat tak její vlastnosti. Teoreticky je možné vytvořit vysoce komplexní knihovnu o sto bilionech různých variant. Tým doktora Malého se zaměřil na ligandy, které se váží na receptor lidského interleukinu-23 (IL-23R). Tento interleukin se významně podílí na zánětlivé reakci organismu a jeho zablokování může přispět ke snížení projevů zánětu.



Obrázek: Model domény použitého proteinu G o velikosti 46 aminokyselin s 11 vyznačenými aminokyselinovými pozicemi, který byl použit při tvorbě a selekci vybraných rekombinantních ligandů s požadovanými vlastnostmi.

Nově připravené vazebné proteiny, tzv. REX ligandy, jsou příslibem pro vývoj nových terapeutik k léčbě lupénky a potenciálně také dalších autoimunitních onemocnění (např. Crohnova nemoc, revmatoidní artritida, roztroušená skleróza apod.). Mohly by díky své specifitě nahradit dosud používané komplexní molekuly lidských protilátek, které jsou limitovány svou velikostí, náročnou přípravou a omezenou pohyblivostí v organismu, především z hlediska prostupnosti kůží a tkáněmi. V současnosti dostupné protilátky mají nižší specifitu a kromě blokace receptoru interleukinu-23 ovlivňují i jiné procesy, což vede k nežádoucím účinkům.

IL-23 receptorový komplex na membráně T-buněk



Obrázek: Pokud by se na receptor IL-23R navázal interleukin-23 (IL-23), jak tomu má fyziologicky být, došlo by ke spuštění zánětlivé reakce. Pokud ovšem receptor IL-23R zablokujeme REX ligandem, nemůže se na něj navázat interleukin-23 a nemůže tedy vyvolat zánětlivou reakci.

Připravené REX ligandy jsou chráněny českým patentem č. 304 514 (číslo patentové přihlášky PV_2012-829, přihláška podána dne 23. 11. 2012, patent udělen 30. 4. 2014 a oznámen ve Věstníku č. 24/14) a v současné době probíhá rozšíření tohoto patentu na mezinárodní (číslo mezinárodní přihlášky WO 2014/079399 A1).



Biotechnologický ústav AV ČR, v. v. i.
Vídeňská 1083
142 20 Praha 4
btu-office@ibt.cas.cz
www.ibt.cas.cz