

## **Projektowanie wielowartościowych binderów (mimetyków przeciwciał) metodami modelowania molekularnego wspomaganego sztuczną inteligencją.**

Kinga Sylwia Drabczyk

**Promotor: prof. dr hab. Sławomir Filipek**  
**Opiekun: mgr Urszula Orzeł**

Skuteczna immunoterapia nowotworów wymaga precyzyjnej oceny mikrośrodowiska guza. Choć standardem jest biopsja, to nie odzwierciedla ona heterogenności całego guza i nie pozwala na ciągłe monitorowanie terapii ze względu na swoją inwazyjność. Alternatywę stanowi immunoobrazowanie z zastosowaniem przeciwciał, jednakże ich duży rozmiar, immunogenność i długi czas krążenia w organizmie ograniczają zastosowania kliniczne. Rozwiązaniem tego problemu są mimetyki przeciwciał (ang. *antibody mimetics*), nazywane również binderami. Są to małe białka, które naśladują zdolność przeciwciał do rozpoznawania antygenów i charakteryzują się szybkim klirenssem tkankowym oraz wysoką specyficznością.

W dotychczasowych badaniach eksperymentalnych mimetyki przeciwciał były z powodzeniem wykorzystywane wyłącznie jako markery diagnostyczne do obrazowania środowiska nowotworowego. W szczególności są to bindery na szkieletie fibronektyny (FN): FN-PD-L1 [1] oraz FN-CD3 [2].

Białko PD-L1 (ligand receptora programowanej śmierci 1, ang. *Programmed Death-Ligand 1*) znajduje się na powierzchni komórek nowotworowych i jest odpowiedzialne za unikanie rozpoznania przez komórki układu immunologicznego dzięki oddziaływaniu z receptorem PD-1 (ang. *Programmed Death-1*) na limfocytach T.

Binder FN-PD-L1 rozpoznaje białko PD-L1, zaś binder FN-CD3 rozpoznaje kompleks CD3 (ang. *Cluster of Differentiation 3*) znajdujący się na powierzchni limfocytów T.

Celem projektu jest wykorzystanie modelowania molekularnego do zaprojektowania dwuciąła (ang. *diabody*) wykazującego właściwości terapeutyczne. Konstrukcja ta polega na stabilnym połączeniu binderów FN-PD-L1 oraz FN-CD3 za pomocą elastycznego łącznika (linkera). Do przewidywania struktury kompleksu i zaprojektowania optymalnego linkera zostanie wykorzystany AlphaFold3, zaawansowany model sztucznej inteligencji. Tak stworzona cząsteczka ma działać jako sztuczna synapsa immunologiczna. Poprzez jednoczesne wiązanie białka PD-L1 na komórkach nowotworowych oraz receptora CD3 na limfocytach T, dwuciąło ma na celu doprowadzić do bezpośredniej aktywacji układu odpornościowego i zapoczątkować kaskadę reakcji cytotoksycznych skierowanych przeciwko komórkom nowotworowym.

### Literatura:

[1] C. Wynter, A. Natarajan, C. John, K. Jain, R. Paulmurugan. *Bioconjugate Chem.* (2025) 36, 104–115.

[2] A. Natarajan, C.B. Patel, S. Ramakrishnan, P.S. Panesar, S.R. Long, and S.S. Gambhir. *Clin. Cancer Res.* (2019) 25, 1774–1785.