

mgr Barbara Dymek

**Opracowanie drobnocząsteczkowego inhibitora chitotriozydazy
(CHIT1) oraz weryfikacja CHIT1 jako nowego celu
terapeutycznego w leczeniu śródmiąższowych chorób płuc**

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne**

Promotor: prof. dr hab. Rafał Krenke

Promotor pomocniczy: dr Karolina Dzwonek

Pracę wykonano w laboratoriach Molecure S.A
w ramach programu Doktorat Wdrożeniowy
realizowanym w Studium Medycyny Molekularnej
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2022 r.

2 Streszczenie w języku polskim

Śródmiąższowe choroby płuc to heterogenna grupa schorzeń charakteryzujących się różnym nasileniem i typem zmian zapalnych, którym może towarzyszyć nieodwracalne włóknieniem miąższu płucnego. Choroby te cechują się zróżnicowaną etiologią, obrazem klinicznym, przebiegiem oraz rokowaniem. Poszczególne choroby śródmiąższowe płuc należą do chorób rzadkich, ale sumarycznie dotyczą znacznej liczby pacjentów i, pomimo postępów w diagnostyce i terapii, nadal pozostają grupą schorzeń stanowiącą istotny problem społeczny i medyczny. Chitotriozydaza (CHIT1) należy do rodziny hydrolaz glikozydów GH18 i jest jedną z dwóch aktywnych enzymatycznie chitynaz u ssaków. CHIT1 to białko zaangażowane w procesy zapalne i włóknieniowe w płucach, które przedstawiane jest jako potencjalny nowy cel terapeutyczny w schorzeniach, u podstaw patobiologii których leży nieprawidłowa odpowiedź immunologiczna lub nadmierne odkładanie się białek macierzy zewnątrzkomórkowej. Ze względu na niedostateczną skuteczność dostępnych leków lub efekty uboczne terapii stosowanych w śródmiąższowych chorobach płuc, poszukiwane są substancje, których działanie oparte byłoby na nowym mechanizmie działania. Inhibicja CHIT1 może stanowić potencjalne nowe podejście terapeutyczne w leczeniu wybranych chorób należących do śródmiąższowych chorób płuc.

W niniejszej rozprawie doktorskiej przedstawiono wyniki badań nad ekspresją i aktywnością CHIT1 z wykorzystaniem materiałów biologicznych od pacjentów ze śródmiąższowymi chorobami płuc, opisano prace prowadzące do identyfikacji drobnocząsteczkowego inhibitora CHIT1, a w dalszej części przedstawiono proces charakteryzacji wyłonionego związku pod kątem jego właściwości farmakokinetycznych, farmakodynamicznych i farmakologicznych z wykorzystaniem modeli *in vitro* i *in vivo*. Wyniki przeprowadzonych doświadczeń i analiz przedstawione zostały w formie cyku opublikowanych artykułów, z których każdy stanowi integralny element rozprawy doktorskiej.

Wyniki przeprowadzonych badań wskazują, że u pacjentów z idiopatycznym włóknieniem płuc obserwuje się znaczące podwyższenie aktywności i stężenia CHIT1 w surowicy i indukowanej plwocinie a gen *CHIT1* stanowi marker subpopulacji profibrotycznych makrofagów swoistych dla chorych ze śródmiąższowymi chorobami płuc. Pacjentów z sarkoidozą charakteryzuje znacznie podwyższona aktywność chitynolityczna oraz stężenie CHIT1 w surowicy. Co więcej, zaobserwowano także silną ekspresję CHIT1 w patologicznych zmianach ziarniniakowych obecnych w preparatach biopsyjnych węzłów chłonnych śródpiersia i błony śluzowej oskrzeli. OATD-01 jest nowym drobnocząsteczkowym inhibitorem CHIT1 o pożądanym profilu farmakokinetycznym i farmakodynamicznym. Wykazano, że OATD-01 jest aktywny *in vitro* i wpływa na zmniejszenie sekrecji prozapalnych mediatorów przez makrofagi wyizolowane z popłuczyn pęcherzykowo-oskrzelowych chorych na idiopatyczne włóknienie płuc i sarkoidozę. Inhibitor OATD-01 wykazał także efekt terapeutyczny w mysich modelach włóknienia

płuc i zapalenia ziarniniakowego, w których to modelach podanie inhibitora wpłynęło odpowiednio na ograniczenie włóknienia płuc oraz na zmniejszenie liczby patologicznych zmian w płucach.

Podsumowując, CHIT1 jest białkiem o podwyższonej ekspresji u pacjentów ze śródmiąższowymi chorobami płuc takimi jak idiopatyczne włóknienie płuc i sarkoidoza, a inhibicja CHIT1 z wykorzystaniem OATD-01 – nowego inhibitora o korzystnym profilu farmakologicznym, może stanowić skuteczne podejście terapeutyczne w schorzeniach z tej grupy.