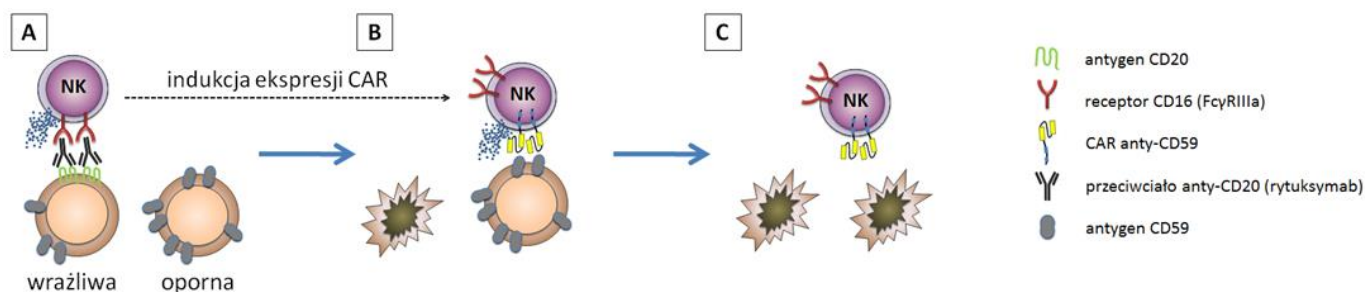


W Polsce nowotwory złośliwe są drugą pod względem częstości po chorobach układu krążenia przyczyną śmierci. Co istotne, zarówno zachorowalność, jak i śmiertelność z powodu nowotworów w Polsce znajdują się na jednym z najwyższych poziomów wśród wszystkich krajów Unii Europejskiej. Podczas gdy śmiertelność z powodu chorób układu krążenia znacznie spada w ostatnich latach, to śmiertelność z powodu chorób nowotworowych znacząco wzrasta. Ostatnio zaobserwowano także trudny do wytłumaczenia wzrost zachorowań na nowotwory wywodzące się z układu krwiotwórczego. Obecnie najczęściej diagnozowanym rodzajem białaczki jest przewlekła białaczka limfocytowa (PBL) – rozrost nowotworowy wywodzący się z limfocytów B. Klasyczne formy terapii takie jak chirurgia, chemioterapia i radioterapia, są tylko częściowo skuteczne w walce z nowotworami. W związku z tym wśród hematologów wielokrotnie dyskutuje się na temat stworzenia terapii celowanej.

Jedną z prób stworzenia takiej terapii są szeroko stosowane przeciwciała monoklonalne anti-CD20. Przeciwciała to wiążąc się z obecnym na komórkach nowotworowych antygenem CD20 uruchamiają szereg mechanizmów angażujących komórki układu odpornościowego mających na celu eliminację nowotworu. Związanie się przeciwciała z cząsteczką CD20 powoduje uśmiercenie komórki nowotworowej w wyniku zaangażowania mechanizmów odpowiedzi immunologicznej, takich jak kaskada białek układu dopełniacza, cytotoksyczne działanie komórek NK (naturalni zabójcy) oraz immunofagocytoza. Przeciwciała anti-CD20 charakteryzują się dobrą tolerancją oraz niewielkimi działaniami niepożądanymi i z powodzeniem stosowane są w schematach wielolekowych najczęściej zawierających chemioterapeutyki, jednak stosowane w monoterapii rzadko dają całkowite wyleczenia. Dlatego od lat podejmowane są próby zwiększenia skuteczności przeciwciał anti-CD20 poprzez skojarzenie ich z nowymi lekami oraz strategiami terapeutycznymi.

W naszym projekcie proponujemy całkowicie nowatorskie podejście mające na celu zwiększenie potencjału terapeutycznego przeciwciał anti-CD20. Chcemy wykorzystać najnowsze osiągnięcia w dziedzinie genetyki i biologii molekularnej i wygenerować komórki NK modyfikowane genetycznie. Modyfikacja genetyczna będzie polegała na wprowadzeniu do komórek NK genów, których ekspresja będzie indukowana w trakcie aktywacji komórek NK przez przeciwciała anti-CD20. Dzięki wprowadzonym genom na komórkach NK pojawią się nowe receptory (chimeryczne receptory antygenowe CAR), które uzbroją komórki NK w dodatkowe mechanizmy umożliwiające precyzyjne rozpoznawanie komórek nowotworowych.



Schemat przedstawiający koncepcję projektu. (A) Komórki nowotworowe, wrażliwe na działanie przeciwciał anti-CD20 są niszczone przez komórki NK. (B) W trakcie aktywacji komórek NK pojawia się na ich powierzchni receptor CAR. Komórki nowotworowe, uprzednio odporne na działanie przeciwciał anti-CD20 są teraz niszczone przez komórki NK. (C) Działanie cytotoksyczne przeciwciał anti-CD20 jest wspomagane przez komórki NK i prowadzi do eliminacji komórek chłoniaka.

Mamy nadzieję, że stworzony przez nas system indukowanej ekspresji receptorów CAR będzie działać w stosunku do komórek opornych na tradycyjne mechanizmy indukowane przez przeciwciała monoklonalne anti-CD20. Ponadto wierzymy, że takie narzędzie umożliwi rozwijanie terapii przeciwnowotworowych z zastosowaniem antygenów, które ze względu na swoje powszechne występowanie na komórkach prawidłowych, nie były do tej pory atrakcyjnymi celami terapeutycznymi.