

### **Powody podjęcia danej tematyki badawczej:**

Pomimo pewnych sukcesów w dziedzinie prewencji i leczenia nowotworów, choroby nowotworowe stanowią wciąż narastający problem we współczesnym świecie. Poszukiwane są więc nowe metody walki z tym zjawiskiem. Jedną z takich nowoczesnych metod jest **adoptywna immunoterapia nowotworów**, która cieszy się w ostatnich latach rosnącym zainteresowaniem. W strategii tej wykorzystuje się komórki efektorowe układu odpornościowego. Prawdziwym przełomem stało się opracowanie technologii **chimerycznych receptorów antygenowych (CAR)**, które umożliwiają nadanie komórkom efektorowym zdolności do precyzyjnego rozpoznawania i zabijania komórek nowotworowych, z zachowaniem zadowalającej tolerancji względem zdrowych komórek organizmu. Pozwala to na potencjalne zastosowanie tej technologii niemal we wszystkich typach nowotworów.

Po sukcesach, jakie odniosła terapia z receptorami CAR w chłoniakach i białaczkach poszukuje się wciąż nowych celów terapeutycznych dla tego rodzaju strategii. Dąży się także do udoskonalenia działania terapii CAR, łącząc ją na przykład z przeciwciałami blokującymi mechanizmy obrony nowotworu przed układem odpornościowym (tzw. punkty kontroli układu odpornościowego). Pomimo zauważalnej skuteczności, stosowanie takich przeciwciał wiąże się z ryzykiem poważnych działań niepożądanych, wliczając przypadki śmiertelne na skutek powikłań tej terapii. Przyczyną jest niska selektywność tych przeciwciał i ich działanie niekorzystne na zdrowe tkanki. Konieczne jest więc opracowanie nowych strategii terapeutycznych w tym zakresie.

### **Cel projektu:**

Głównym celem projektu jest ocena skuteczności i selektywności nowej terapii adoptywnej opartej na receptorze CAR przeciw jednej z cząsteczek hamujących przeciwnowotworowe działanie układu odpornościowego. Metoda ta w swoim zamyśle może stać się skuteczniejszą i bezpieczniejszą alternatywą w porównaniu do stosowania przeciwciał przeciw punktom kontroli układu odpornościowego.

### **Badania realizowane w projekcie:**

W projekcie zaplanowaliśmy realizację czterech zadań badawczych. W Zadaniu 1 planujemy ocenić, jakimi metodami możemy uzyskać zadowalający poziom obecności receptora CAR na komórkach efektorowych układu odpornościowego (limfocytach T i komórkach NK). W Zadaniu 2 ocenimy skuteczność komórek efektorowych z nowym receptorem CAR przeciwko komórkom wywodzącym się z różnych nowotworów, głównie z raka piersi i chłoniaków. Zadanie 3 ma na celu wstępne zbadanie czy można precyzyjnie wycelować komórki z ekspresją nowego receptora CAR tylko przeciw komórkom nowotworowym i komórkom podścieliska guza, a nie komórkom zdrowych tkanek. W Zadaniu 4 ocenimy skuteczność komórek efektorowych z nowym receptorem CAR w modelu zwierzęcym.

### **Oczekiwane wyniki:**

W obecnym projekcie podejmujemy się zastosowania nowoczesnej technologii receptorów CAR i dostarczenia doświadczalnych dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo eliminacji komórek nowotworowych oraz komórek podścieliska guza wykazujących ekspresję białka o wyjątkowo istotnym znaczeniu w oporności nowotworu na mechanizmy efektorowe układu odpornościowego i immunoterapię. Wyniki tego projektu mogą znaleźć bezpośrednie przełożenie na poprawę skuteczności strategii immunoterapeutycznych stosowanych we współczesnej onkologii.