

Powody podjęcia danej tematyki badawczej:

Choroby nowotworowe stanowią jeden z największych problemów współczesnej medycyny. Pomimo postępów w dziedzinie diagnozowania, profilaktyki i leczenia nowotworów złośliwych, wyniki stosowanych terapii wciąż są niewystarczające. W ostatnich latach znaczące sukcesy na tym polu odnosi immunoterapia nowotworów. Prawdziwym przełomem było wykorzystanie tak zwanej terapii adoptywnej, która do walki z nowotworem wykorzystuje zmodyfikowane genetycznie przy pomocy chimerycznych receptorów antygenowych (ang. *chimeric antigen receptors* – CARs) limfocyty T lub komórki NK chorego. Receptory CAR umożliwiają komórkom efektorowym układu odpornościowego specyficzne rozpoznanie białek obecnych na powierzchni komórki nowotworowej. To rozpoznanie uruchamia odpowiedź limfocytów, która w konsekwencji prowadzi do zabicia komórki nowotworowej. Terapia wykorzystująca receptory CAR odnosi spektakularne sukcesy w leczeniu chorych z nowotworami hematologicznymi (takimi jak białaczki, chłoniaki). Jednak skuteczność tej terapii w leczeniu guzów litych jest wciąż ograniczona. Jednym z głównych powodów tego zjawiska jest nieprzyjazne, immunosupresyjne mikrośrodowisko otaczające komórki nowotworowe, które działa hamująco na funkcje efektorowe limfocytów T oraz komórek NK. Jedną z cech charakterystycznych mikrośrodowiska guza jest zwiększona aktywność zapalna związana z produkcją dużej ilości reaktywnych form tlenu. Prowadzi to do wytworzenia stresu oksydacyjnego, który upośledza odpowiedź przeciwnowotworową. Nasze wstępne wyniki pokazały znaczące różnice w odpowiedzi różnych populacji limfocytów na zwiększoną produkcję reaktywnych form tlenu. Zaobserwowaliśmy ponadto, że modyfikacja komórek receptorami CAR wpływa na ich żywotność w obecności stresu oksydacyjnego. Wobec powyższego w niniejszym projekcie planujemy opracowanie skuteczniejszych strategii terapeutycznych, w których zmodyfikowane receptorami CAR komórki układu odpornościowego będą chronione przed stresem oksydacyjnym.

Cel projektu:

Celem projektu jest lepsze zrozumienie mechanizmów regulujących funkcje komórek cytotoksycznych zmodyfikowanych receptorami CAR w stresie oksydacyjnym. Te podstawowe badania mogą przyczynić się do identyfikacji nowych strategii poprawiających skuteczność działania terapii adoptywnej opartej o limfocyty modyfikowane receptorami CAR w nowotworach litych.

Badania realizowane w projekcie:

W projekcie zaplanowaliśmy realizację czterech zadań badawczych. W Zadaniu 1 planujemy ocenić wrażliwość różnych subpopulacji limfocytów na stres oksydacyjny występujący w mikrośrodowisku guza. W ramach Zadania 2 zbadamy poziom stresu oksydacyjnego w liniach nowotworowych charakteryzujących się podwyższoną produkcją reaktywnych form tlenu. Następnie w Zadaniu 3 wybierzemy optymalny receptor CAR i ocenimy skuteczność działania zmodyfikowanych tym receptorem komórek cytotoksycznych wobec komórek nowotworowych o zwiększonym metabolizmie oksydacyjnym. Na koniec, w zadaniu 4 ocenimy *in vivo* skuteczność działania komórek cytotoksycznych modyfikowanych CAR o zwiększonej oporności na stres oksydacyjny.

Oczekiwane wyniki:

W obecnym projekcie zidentyfikujemy kluczowe mechanizmy obrony antyoksydacyjnej komórek cytotoksycznych zmodyfikowanych receptorami CAR. Uważamy, że poprzez udoskonalenie działania komórek cytotoksycznych wyposażonych w receptory CAR, osiągniemy lepsze rezultaty ich działania w niekorzystnym, oksydacyjnym mikrośrodowisku guza. Wyniki tego projektu mogą bezpośrednio przyczynić się do poprawy skuteczności strategii immunoterapeutycznych stosowanych we współczesnej onkologii.