

Powody podjęcia danej tematyki badawczej:

Choroby nowotworowe stanowią jeden z największych problemów współczesnej medycyny. W ostatnich latach znaczące sukcesy na tym polu odnosi immunoterapia nowotworów, a w szczególności dwie strategie terapeutyczne które skupiły uwagę świata naukowego i medycznego. Pierwsza z nich, polega na stosowaniu inhibitorów punktów uchwytu odpowiedzi odpornościowej (*ang. immune checkpoint inhibitors – ICI*), czyli przeciwciał monoklonalnych, które uniemożliwiają przekazywanie hamujących sygnałów pochodzących od komórek nowotworowych i prowadzą do odblokowania potencjału cytotoksycznego komórek efektorowych układu odpornościowego. Druga ze strategii polega na wykorzystaniu tak zwanej terapii adoptywnej, która do walki z nowotworem wykorzystuje zmodyfikowane genetycznie, przy pomocy chimerycznych receptorów antygenowych (*ang. chimeric antigen receptors – CARs*), komórki immunologiczne układu odpornościowego pacjenta. Receptory CAR umożliwiają komórkom efektorowym specyficzne rozpoznanie białek obecnych na powierzchni komórki nowotworowej i uruchomienie odpowiedzi cytotoksycznej, która w konsekwencji prowadzi do zabicia komórki nowotworowej. Chociaż obie z tych strategii są obiecujące, to w przypadku leczenia guzów litych ich efekty nie są zadowalające. Z tej przyczyny ze zwiększoną uwagą bada się podstawowe procesy biologiczne odpowiedzialne za ten efekt. W przypadku terapii ICI, ukierunkowanej na cząsteczkę PD-L1, m.in. zaobserwowano, że zarówno w komórkach nowotworowych, jak w komórkach mikrośrodowiska nowotworowego, cząsteczka ta ulega modyfikacjom strukturalnym, w wyniku czego przeciwciała blokujące prawdopodobnie nie potrafi rozpoznać swojego celu. Odkryto też, że komórki obecne w środowisku nowotworowym oprócz prezentacji PD-L1 na swojej powierzchni dodatkowo wydzielają również wiele innych czynników hamujących funkcje cytotoksyczne komórek efektorowych. Z kolei terapia przy użyciu receptorów CAR zmagają się z dwoma innymi ograniczeniami - z określoną liczbą cząsteczek specyficznych dla nowotworu, a w przypadku zastosowania mniej specyficznego celu - z ryzykiem rozpoznania go na zdrowych komórkach zamiast na komórkach nowotworowych. Na szczęście obecnie więcej wiadomo o samej aktywacji receptorów CAR. Wykazano, że możliwe jest modulowanie ich specyficznością i tym samym uczynienia ich bezpiecznymi dla zdrowej tkanki. Modulacji tej dokonuje się m.in. przez obniżenie „siły” wiązania receptora CAR ze swoim celem.

W naszych wstępnych badaniach z powodzeniem wykorzystaliśmy komórki efektorowe zmodyfikowane receptorem CAR rozpoznającym cząsteczkę PD-L1 i oceniliśmy ich potencjał cytotoksyczny wobec komórek nowotworu i jego mikrośrodowiska. Co ciekawe, wobec komórek docelowych zaobserwowaliśmy zależną, od ilości białka PD-L1, jak również od czasu, cytotoksyczność komórek efektorowych modyfikowanych PD-L1 CAR. Dlatego w tym projekcie planujemy dokładnie zbadać to zjawisko, scharakteryzować formy PD-L1 obecne na komórkach nowotworowych i w mikrośrodowisku guza, oraz podjąć próbę stworzenia narzędzia specyficznego tylko wobec komórek nowotworowych w oparciu o cząsteczkę CAR PD-L1.

Cel projektu:

Celem projektu jest wyjaśnienie mechanizmów regulujących ekspresję różnych form białka PD-L1 w komórkach nowotworu piersi, a także komórkach mikrośrodowiska nowotworu, w konsekwencji prowadzących do zidentyfikowania nowego punktu uchwytu oraz poprawy bezpieczeństwa terapii opartych na strategii CAR PD-L1.

Badania realizowane w projekcie:

W bieżącym projekcie zaplanowaliśmy realizację czterech zadań badawczych. W zadaniu 1 określimy, w jakich formach cząsteczka PD-L1 występuje na powierzchni komórek zdrowych, nowotworowych oraz komórek mikrośrodowiska guza. W zadaniu 2 będziemy modulować powinowactwem receptora CAR PD-L1 do wybranych form cząsteczki PD-L1. Następnie w zadaniu 3 zbadamy zdolności cytotoksyczne komórek efektorowych, zmodyfikowanych nowo zaprojektowanymi receptorami CAR, do precyzyjnej eliminacji komórek nowotworowych i jego środowiska. W zadaniu 4 zbadamy mechanizmy odpowiedzialne za działanie nowo zaprojektowanych receptorów CAR.

Oczekiwane wyniki:

Terapie oparte na wykorzystaniu receptorów CAR wciąż mają liczne ograniczenia, w szczególności, niewiele jest cząsteczek, które mogą być skutecznym celem terapeutycznym. Cząsteczka PD-L1, z kolei, licznie występuje na komórkach nowotworowych oraz podścieliska. Niemniej, dzięki postępom w badaniach dotyczących receptorów CAR, oczekujemy, że ukierunkowanie tej terapii na konkretne formy białka PD-L1, może stanowić przykład uniwersalnego narzędzia do zastosowań onkologicznych, o ile uda się go precyzyjnie dostosować i stworzyć bardziej specyficznym wobec komórek nowotworu.