

### **Cel projektu:**

Jednym z niedawnych przełomów w leczeniu pacjentów z rakiem było wykorzystanie komórek odpornościowych zmodyfikowanych genetycznie do ekspresji tak zwanych **chimerowych receptorów antygenowych (CAR)** w celu selektywnej eliminacji komórek rakowych w organizmie. Pomimo sukcesu tej strategii w przypadku nowotworów hematologicznych, wiele pozostaje jeszcze do zrobienia, aby zyskać mogli pacjenci cierpiący na guzy lite, takie jak rak piersi, zarówno w obszarach skuteczności, jak i bezpieczeństwa tej terapii. Głównym celem obecnego projektu jest opracowanie nowej strategii wprowadzania modyfikacji genetycznych do wyspecjalizowanych komórek efektorowych układu odpornościowego (zwanych **komórkami NK**), aby terapia CAR-NK była bardziej precyzyjna w stosunku do guza i bezpieczniejsza dla pacjenta.

### **Opis badań:**

W obecnym projekcie planujemy zastosować naturalny system regulacji przemieszczania się komórek odpornościowych pomiędzy różnymi tkankami organizmu. System ten obejmuje czynniki zwane chemokinami, które są wytwarzane w tkankach i przyciągają komórki odpornościowe poprzez działanie na receptory chemokin na ich powierzchni. W naszym projekcie planujemy zbadać zestaw chemokin wytwarzanych przez komórki nowotworowe i mikrośrodowisko guza oraz wykorzystać strategię uzbrojenia **komórek CAR-NK** za pomocą receptorów chemokin wiążących daną chemokinę wytwarzaną przez nowotwór. Nowatorstwo naszego projektu polega na tym, że oprócz przyciągania komórek CAR-NK za pośrednictwem chemokin i receptorów chemokin do miejsca guza, uzależnimy **pojawienie się CAR na powierzchni komórek NK od aktywacji konkretnego receptora chemokin**. Pozwoli to na zastosowanie CAR przeciwko powszechnie występującym białkom, takim jak cząsteczka PD-L1 opisana w obecnym projekcie, ponieważ stosowanie standardowego podejścia opartego na CAR przeciwko takim cząsteczkom stwarza znaczne niebezpieczeństwo poważnych działań niepożądanych.

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

Pomimo postępów w dziedzinie zapobiegania i leczenia choroby nowotworowej, nowotwory złośliwe są nadal znaczącym i rosnącym problemem we współczesnym świecie. Istnieje ogromna potrzeba nowych, skutecznych i bezpiecznych terapii tej śmiertelnej choroby. W ostatnich latach w onkologii wprowadzono strategię nazywaną **immunoterapią adoptywną**. W tej terapii wykorzystuje się immunologiczne komórki efektorowe pochodzące od pacjenta, takie jak limfocyty T lub komórki NK. Rzeczywisty postęp został osiągnięty poprzez wygenerowanie nowych systemów modyfikacji genetycznych tych komórek z wykorzystaniem **technologii opartej na CAR**. CAR pozwalają komórkom immunologicznym na specyficzne rozpoznawanie białek powierzchniowych na komórkach rakowych i prawie natychmiastowe zabijanie komórki posiadającej takie białko, dzięki czemu komórki CAR-T lub CAR-NK są wysoce precyzyjnymi, nakierowanymi molekularnie „nożami” zdolnymi do fizycznej eliminacji komórek rakowych z organizmu. Jednak w rzeczywistości technologie oparte na CAR wymagają znacznej poprawy, szczególnie w przypadku raków litych, aby były zadowalająco wydajne, a jednocześnie stosunkowo precyzyjne i bezpieczne dla pacjentów. Konieczne jest zatem opracowanie nowych strategii terapeutycznych w tym zakresie, jak to zaproponowano w obecnym projekcie.

### **Najważniejsze spodziewane efekty:**

W obecnym projekcie stosujemy nowoczesną technologię CAR, aby dostarczyć dowodów na eksperymentalną skuteczność i bezpieczeństwo eliminacji takich komórek nowotworowych, które wykazują ekspresję modelowego białka znajdującego się również na tkankach zdrowych. Ponadto projekt dostarczy kluczowych informacji na temat wpływu sygnalizacji za pośrednictwem receptorów chemokin na profile ekspresji genów w komórkach NK, co zwiększy wiedzę ogólną o funkcjonowaniu układu odpornościowego. Podsumowując, wyniki tego projektu mogą mieć bezpośredni wpływ na poprawę skuteczności i bezpieczeństwa strategii immunoterapeutycznych stosowanych we współczesnej onkologii.