

Choroby nowotworowe są istotnym problemem zdrowotnym i ekonomicznym na całym świecie. Leczenie chorób nowotworowych z biegiem czasu zmieniło się ze standardowej chemioterapii i radioterapii na bardziej spersonalizowane podejścia uwzględniające ekspresję RNA i białek, mutacje DNA, mikrośrodowisko guza i odpowiedź immunologiczną. Niestety większość terapii przeciwnowotworowych jest nadal tylko częściowo skuteczna i niesie ze sobą poważne skutki uboczne. Dlatego pilnie potrzebne są nowe, skuteczniejsze i bezpieczniejsze podejścia terapeutyczne. Dzięki znaczącym odkryciom w dziedzinie immunologii i postępach w biologii molekularnej immunoterapia nowotworów stała się obiecującą metodą leczenia przeciwnowotworowego.

Chociaż główną rolą układu odpornościowego jest ochrona organizmu przed patogenami, również komórki nowotworowe mogą być rozpoznawane i usuwane z organizmu przez wyspecjalizowane komórki odpornościowe. Dlatego celem immunoterapii nowotworów jest wzmocnienie naturalnej obrony chorego w walce z komórkami nowotworowymi, które próbują uciec spod nadzoru immunologicznego. Mechanizmy zaangażowane w niszczenie nowotworu opierają się na prezentacji antygenów nowotworowych, głównie przez komórki dendrytyczne i aktywację swoistych limfocytów T, zdolnych do zabijania komórek nowotworowych. Dlatego właśnie to limfocyty T były pierwszym wyborem do modyfikacji genetycznych w celu ekspresji syntetycznych receptorów, które umożliwiają skuteczne rozpoznanie i eliminację komórek nowotworowych. Limfocyty T są izolowane z krwi chorych, namnażane, modyfikowane genetycznie i ponownie wstrzykiwane pacjentom. Wprowadzenie sekwencji kodującej chimeryczne receptory antygenowe (ang. chimeric antygen receptor, CAR) do genomu limfocytów T pozwala na rozpoznawanie i zabijanie komórek nowotworowych, niezależnie od często niewydajnych w nowotworach procesów prezentacji antygenów i aktywacji limfocytów. Chociaż wykazano, że CAR-T są bardzo skuteczne w leczeniu białaczek pochodzących z komórek B, pewne ograniczenia tego podejścia zmniejszają skuteczność CAR-T w guzach litych. W szczególności ograniczona jest infiltracja guza przez komórki T. Ponadto immunosupresyjne mikrośrodowisko guza wpływa na limfocyty T i prowadzi do ich dysfunkcji i utraty potencjału przeciwnowotworowego. Co ciekawe, współczesne badania naukowe wykazały, że nie tylko limfocyty T biorą udział w zwalczaniu komórek nowotworowych. Również makrofagi i neutrofile są zdolne do zabijania komórek nowotworowych.

Neutrofile są najliczniejszym typem leukocytów we krwi, a ich główną funkcją jest eliminacja drobnoustrojów poprzez szereg mechanizmów, w tym fagocytozę, wytwarzanie reaktywnych form tlenu i wytwarzanie pułapek zewnątrzkomórkowych. Neutrofile i makrofagi stanowią do 70% komórek zrębu niektórych nowotworów. Dlatego genetyczna modyfikacja tych komórek i próba zastosowania ich jako terapii komórkowej wydaje się być uzasadniona. Celem tego projektu jest genetyczna modyfikacja neutrofilów i makrofagów, tak aby wytwarzały one cząsteczki CAR i ocena ich przeciwnowotworowej aktywności. Ponieważ fenotyp i funkcja neutrofilów może być zmieniana przez szereg cytokin i czynników wytwarzanych przez nowotwór, cele projektu obejmują również optymalizację leczenia, które pozwoli na utrzymanie funkcji przeciwnowotworowych przez neutrofile. Aktywność przeciwnowotworowa neutrofilów, wykazujących ekspresję CAR (CAR-N), zostanie przetestowana w badaniach *in vitro* i *in vivo*, a uzyskane wyniki pomogą lepiej zrozumieć mechanizm ich przeciwnowotworowego działania. W ramach projektu planowane jest zoptymalizowanie metody wytwarzania neutrofilów, które będą skutecznie zabijały komórki nowotworowe i będą stanowiły nowy rodzaj terapii komórkowej.