

Tytuł: Przewycięzanie stanu wyczerpania komórek CAR-T poprzez modyfikację enhancerów przy użyciu technologii CRISPR

W ciągu ostatnich dekad podstawę leczenia nowotworów stanowiła chirurgia, chemioterapia i radioterapia. To podejście zmieniło się wraz z wprowadzeniem immunoterapii – terapii wykorzystującej i wzmacniającej układ odpornościowy pacjenta tak by atakował komórki nowotworowe – która szybko stała się tym, co wielu nazywa „piątym filarem” leczenia onkologicznego. Terapia komórkowa CAR-T to rodzaj leczenia, w którym pozyskane z krwi limfocyty T pacjenta poddane zostały w warunkach laboratoryjnych modyfikacji genetycznej w celu odpowiedniego rozpoznawania i niszczenia komórek nowotworowych. W tym procesie limfocyty T zostają wyposażone w chimeryczne receptory antygenowe (ang. chimeric 1ntygen receptor; CAR), które wiążą się ze specyficznym białkiem na komórkach nowotworowych pacjenta. Od 2017 r. Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration; FDA) zatwierdziła sześć terapii z wykorzystaniem komórek CAR-T. Chociaż terapia ta odniosła sukces w leczeniu niektórych nowotworów układu hematologicznego, osiągnięcie trwałej remisji nie jest zagwarantowane. Jedną z przyczyn niepowodzenia terapii jest stan wyczerpania komórek CAR-T (ang. exhaustion), w którym komórki te stają się dysfunkcyjne i tracą zdolność niszczenia komórek nowotworowych. Ponieważ dysfunkcyjne komórki CAR-T nie są w stanie unicestwić komórek docelowych, opracowanie strategii przeciwdziałających ich wyczerpaniu ma kluczowe znaczenie dla skuteczności terapii.

Enhancery to krótkie regiony DNA, które stanowią platformę wiążącą różne białka w celu zwiększenia poziomu transkrypcji genów. Badania wykazały, że enhancery stanowią obiecujący cel dla manipulacji genomowych w poszukiwaniu skutecznego leczenia zaburzeń genetycznych. Dotychczasowe wyniki ujawniły szereg genów specyficznych dla stanu wyczerpania komórek T i powiązanych z nimi enhancerów. Eksperymenty ukierunkowane w stronę modyfikacji enhancerów stanowią atrakcyjny punkt wyjścia do ulepszenia produktów komórek T, takich jak komórki CAR-T.

Celem tego projektu jest przewycięzanie stanu wyczerpania komórek CAR-T poprzez celowanie w enhancery genów związanych z wyczerpaniem. Za pomocą narzędzia inżynierii genetycznej (CRISPR/Cas9) zostanie zbadany wpływ wyciszenia enhancerów na trzy geny o podwyższonej ekspresji podczas stanu wyczerpania komórek T: RBPJ, HAVCR2 i RUNX2. Następnie zaplanowano sprawdzenie wpływu manipulacji na fenotyp, jak również transkryptom komórek CAR-T.

Otrzymane wyniki nie tylko zwiększą ogólne zrozumienie na temat mechanizmów interakcji wybranych genów i ich wzmacniaczy, ale także mogą przyczynić się do poprawy skuteczności terapii komórkami CAR-T.