

## Powody wyboru tematu badawczego

Immunoterapia nowotworów to innowacyjna strategia leczenia nowotworów polegająca na aktywacji układu immunologicznego. Jednym z rodzajów immunoterapii jest terapia za pomocą własnych komórek chorego zmodyfikowanych chimerycznymi receptorami antygenowymi (**terapia CAR-T**). Terapia CAR-T to wysoce spersonalizowane podejście terapeutyczne, które polega na pobraniu od pacjenta jego własnych limfocytów T, ich modyfikacji w laboratorium przez dodanie genów kodujących receptory CAR, a następnie wprowadzeniu ich z powrotem do krwiobiegu pacjenta. Takie zmodyfikowane komórki CAR-T zdolne są do zabicia komórek nowotworowych, a więc jest to swego rodzaju „żywy lek”. Produkcja komórek CAR-T indywidualnie dla każdego pacjenta jest czasochłonnym i kosztownym procesem. Obecnie zarejestrowanych jest sześć produktów CAR-T, które służą do leczenia nowotworów układu krwiotwórczego. Terapia komórkowa CAR-T została wprowadzona po raz pierwszy w 2017 roku i już uratowała życie wielu chorym, którzy nie odpowiadali na inne metody leczenia, jednak wiąże się ona z kilkoma wyzwaniami. Przede wszystkim nie jest skuteczna u wszystkich chorych, a niektórzy doświadczają poważnych powikłań związanych z terapią. Ponadto, **jako "żywy lek", ilość komórek CAR-T nie zawsze koreluje z ich aktywnością, co utrudnia określenie odpowiedniej dawki. Niestety, brakuje odpowiednich biomarkerów do oceny aktywności i skuteczności wyprodukowanych komórek CAR-T.**

## Cel projektu i hipoteza badawcza

**Celem projektu jest identyfikacja nowych biomarkerów do monitorowania terapii komórkowej CAR-T oraz oceny aktywności autologicznych komórek CAR-T. Na podstawie wstępnych wyników, stawiamy hipotezę, że aktywność wybranych proteaz może być wykorzystana jako biomarkery aktywności komórek CAR-T. Dlatego dążymy do dogłębnego zbadania, które proteazy są aktywowane w komórkach CAR-T po kontakcie z komórkami nowotworowymi oraz planujemy wyprodukować sondy umożliwiające ocenę tej aktywności.**

## Opis badań

Badania wykonywane będą przez dwa zespoły naukowców z różnych dziedzin: immunologii eksperymentalnej oraz chemii. W pierwszym etapie projektu przeprowadzone zostaną badania *in vitro* mające na celu dogłębną charakterystykę które proteazy aktywowane są w limfocytach CAR-T w wyniku ich kontaktu z komórkami nowotworowymi, wytypujemy kilka proteaz, które mogłyby być użyte jako markery i zsyntetyzujemy sondy umożliwiające monitorowanie aktywności tych proteaz za pomocą cytometrii przepływowej i masowej. W kolejnym etapie projektu, używając tych sond, dokładnie scharakteryzujemy subpopulacje komórek, które odpowiedzialne są za najbardziej skuteczne zabijanie komórek nowotworowych i zidentyfikujemy ich markery powierzchniowe. W ostatnim etapie projektu, wytypowane markery ocenione zostaną w materiale pierwotnym, pochodzącym od chorych na rozrosty B-komórkowe, leczonych za pomocą immunoterapii CAR-T nakierowanej na cząsteczkę CD19.

## Najważniejsze spodziewane efekty

Badanie ma na celu **poszerzenie wiedzy na temat mechanizmów aktywacji komórek CAR-T, w szczególności aktywacji proteaz i ich wykorzystania jako biomarkerów aktywności komórek CAR-T.** Jesteśmy głęboko przekonani, że osiągając cel naszego projektu, przyczynimy się do udoskonalenia tej innowacyjnej immunoterapii za pomocą komórek CAR-T.