

Liczby przypadków zachorowalności i śmiertelności na raka są alarmujące i wciąż rosną na całym świecie. Nowotwory są aktualnie najczęstszą przyczyną zgonów na świecie, zaraz po chorobach układu krążenia. Glejaki są najczęstszymi pierwotnymi nowotworami złośliwymi mózgu u dorosłych. Glejak najwyższym stopniu złośliwości, czyli glejak wielopostaciowy (GBM), jest wysoce agresywnym nowotworem wywodzącym się z komórek glejowych i stanowi około 15% guzów mózgu. GBM ma złe rokowanie z medianą czasu przeżycia 12-15 miesięcy i 5-letni wskaźnik przeżycia poniżej 5%. Obecne standardowe leczenie GBM obejmuje agresywną resekcję guza, a następnie chemioterapię temozolomidem i radioterapię. Jednak te terapie mają ograniczenia i mogą powodować działania niepożądane w normalnych tkankach, co podkreśla pilną potrzebę nowych strategii terapeutycznych. Immunoterapia oferuje unikalne podejście terapeutyczne poprzez wykorzystanie układu odpornościowego do specyficznego namierzania i eliminowania komórek nowotworowych przy jednoczesnym zachowaniu zdrowych tkanek. Może również celować w zmiany przerzutowe i poprawiać jakość życia pacjentów. Najbardziej obiecującymi metodami immunoterapeutycznymi w onkologii są obecnie przeciwciała monoklonalne i adoptywne terapie komórkowe (ACT). Przeciwciała monoklonalne są z powodzeniem stosowane w warunkach klinicznych, ale ich duży rozmiar ogranicza efektywną penetrację guza. W celu przezwyciężenia tego ograniczenia opracowano mniejsze fragmenty przeciwciał. Natomiast ACT polega na przenoszeniu reagujących na nowotwór komórek odpornościowych, takich jak limfocyty CAR T, które wykazały jak dotąd znaczną skuteczność w leczeniu nowotworów hematologicznych. CAR to zmodyfikowane białka fuzyjne prezentowane na powierzchni limfocytów T, a ich specyficzność jest określana przez przeciwciało monoklonalne użyte do ich budowy.

Kluczowym czynnikiem w projektowaniu optymalnych strategii immunoterapeutycznych do zastosowań onkologicznych jest odpowiedni wybór celu molekularnego. Idealna terapia przeciwnowotworowa eliminuje tylko komórki złośliwe, zachowując zdrowe. Najbardziej znanymi antygenami wykorzystywanymi w badaniach klinicznych w immunoterapii GBM, są EGFR, EGFRvIII, HER2, B7-H3, EphA2 i GD2. Jednak opracowanie nowych celów molekularnych jest niezbędne, aby zapewnić skuteczne podejścia immunoterapeutyczne. Jednym z niedawno odkrytych celów immunoterapeutycznych, który może mieć znaczący potencjał w leczeniu GBM, jest IL13R $\alpha$ 2. IL13R $\alpha$ 2 ulega ekspresji prawie wyłącznie na komórkach nowotworowych. Jak dotąd jego nadekspresję odnotowano na powierzchni takich nowotworów jak glejaki o wysokim stopniu złośliwości, złośliwe nowotwory obwodowe osłonek nerwowych, nowotwory okrężnicy, trzustki i jajnika, oraz w czerniaku. Ostatnie badania sugerują, że nadekspresję IL13R $\alpha$ 2 wykrywa się w 83% złośliwych guzów mózgu u dzieci i u około 78% dorosłych z GBM. Ponadto IL13R $\alpha$ 2 znacząco koreluje ze złym rokowaniem w glejakach o wysokim stopniu złośliwości. Dlatego celowanie w IL13R $\alpha$ 2 wydaje się być obiecującym celem immunoterapeutycznym w glejakach o wysokim stopniu złośliwości, w szczególności w glejaku wielopostaciowym.

Wysokie zapotrzebowanie na przeciwciała monoklonalne w połączeniu z postępem i innowacjami w biologii molekularnej na przestrzeni lat pozwoliły na opracowanie kilku metod ich produkcji, w tym najbardziej popularną technologię hybrydom z użyciem immunizowanych zwierząt. Technologia prezentacji przeciwciał na fagach (phage display) jest nową metodą wytwarzania ludzkich przeciwciał monoklonalnych bez immunizacji zwierząt.

Celem projektu jest opracowanie nowych fragmentów przeciwciał w formie jednołańcuchowych fragmentów zmiennych (scFv) specyficznym rozpoznających IL13R $\alpha$ 2. Cząsteczki zostaną uzyskane za pomocą innowacyjnej technologii prezentacji fagowej z wytworzeniem własnych bibliotek przeciwciał i przetestowane pod kątem ich specyficznego wiązania z liniami komórkowymi GBM wykazującymi ekspresję IL13R $\alpha$ 2.