

Cel projektu:

Immunoglobulina E (IgE) odgrywa kluczową rolę w patogenezie ostrych reakcji alergicznych i przewlekłych chorobach zapalnych. IgE jest wytwarzana przez aktywowane limfocyty B i plazmocyty. Różnicowanie limfocytów B w komórki wydzielające przeciwciała wymaga interakcji między limfocytami B i limfocytami T pomocniczymi folikularnymi (Tfh). Badania przeprowadzone w ciągu ostatniej dekady podkreśliły istotną rolę zarówno limfocytów B jak i Tfh w patogenezie chorób IgE-zależnych. Obecnie choroby te są jednymi z najczęściej występujących, a ich skuteczne leczenie stanowi poważne wyzwanie dla lekarzy. Miliony ludzi na całym świecie cierpią na astmę, alergie i inne choroby związane z nadprodukcją IgE, co stanowi ogromny problem medyczny, społeczny i finansowy.

Obecnie standardowa terapia przewlekłych chorób IgE-zależnych (leki przeciwhistaminowe, kortykosteroidy i inne) często nie jest skuteczna, dlatego też należy kontynuować poszukiwania nowych terapii. Nadzieją jest immunoterapia z wykorzystaniem przeciwciał monoklonalnych, w tym przeciwciał bispecyficznych (bsAbs) i komórek efektorowych wyposażonych w chimeryczny receptor antygenowy (CAR). Adopcywna terapia komórkowa z CAR i bsAbs była skutecznie stosowana w leczeniu różnych nowotworów hematologicznych, a obecnie znajduje się na wstępnym etapie badań klinicznych w chorobach zapalnych i autoimmunologicznych.

Dlatego opracowanie leku zdolnego do neutralizacji IgE i zapobiegania jego produkcji stanowi przełom w leczeniu chorób IgE-zależnych.

Niniejszym stawiamy hipotezę, że opracowanie komórek efektorowych CAR zdolnych do eliminacji komórek produkujących IgE i indukowanie wydzielających bsAbs ukierunkowanych na komórki Tfh, zdolnych do zapobiegania produkcji IgE, stanowi przełom w leczeniu zaburzeń związanych z IgE, w tym ciężkiej astmy, a także szpiczaka mnogiego IgE (IgE MM) i ściśle z nim związanej amyloidozą.

Opis badań:

Aby potwierdzić słuszność koncepcji skuteczności komórek immunologicznych wyposażonych w CAR anty-IgE, w bieżącym projekcie skupimy się na kilku celach badawczych. Zoptymalizujemy produkcję różnych komórek efektorowych wykazujących ekspresję CAR anty-IgE i indukowanie produkujących przeciwciała bispecyficzne przeciwko Tfh i ocenimy ich skuteczność zabijania w stosunku do modelowej linii komórkowej, a także komórek odpornościowych wytwarzających IgE (komórki B i plazmocyty) i Tfh od pacjentów z ciężką astmą, szpiczakiem mnogim IgE i amyloidozą IgE oraz grupą kontrolną (zdrowi krwiodawcy).

Powody podjęcia danej tematyki badawczej:

Choroby IgE-zależne należą do najczęstszych chorób zapalnych, a ich skuteczne leczenie stanowi duże wyzwanie dla lekarzy. Dlatego te problemy skłaniają nas do zaplanowania badań opisanych w niniejszym projekcie.

Ukierunkowanie i wyeliminowanie tylko tych komórek, które wytwarzają IgE za pomocą specyficznych komórek wyposażonych w CAR, daje nadzieję na osiągnięcie długoterminowego złagodzenia objawów, a nawet wyleczenia chorób związanych z IgE po jednorazowym podaniu.

W rzeczywistości spodziewamy się, że opracowanie takiego „żywego leku” będzie stanowić znaczący przełom w leczeniu licznych chorób autoimmunologicznych i zapalnych.

Najważniejsze spodziewane efekty:

W obecnym projekcie wykorzystujemy nowoczesną technologię CAR, aby dostarczyć dowodów na eksperymentalną skuteczność i bezpieczeństwo eliminowania komórek odpornościowych, które produkują IgE. Ponadto projekt zwiększy ogólną wiedzę na temat działania układu odpornościowego. Podsumowując, wyniki tego projektu mogą mieć bezpośredni wpływ na poprawę skuteczności i bezpieczeństwa strategii immunoterapeutycznych stosowanych w nowoczesnej terapii chorób autoimmunologicznych i zapalnych.

Najważniejszym osiągnięciem tego projektu będzie uzyskanie zweryfikowanego kandydata na produkt (kandydatów) do translacyjnego rozwoju komórek wyposażonych w CAR anty-IgE i indukowanie produkujących bsAbs zdolne do zapobiegania produkcji IgE.