

LLT1 jako regulator odpowiedzi immunologicznej i cel dwutorowej immunoterapii w raku jelita grubego ukierunkowanej na komórki NK i limfocyty T

W ostatnich latach leczenie nowotworów przeszło rewolucję dzięki immunoterapii – metodzie, która mobilizuje układ odpornościowy do walki z komórkami nowotworowymi. Wiele z tych terapii opiera się na blokowaniu tzw. „punktów kontroli” (ang. *immune checkpoints*), czyli naturalnych mechanizmów hamujących aktywność limfocytów. W nowotworach punkty te są często wykorzystywane przez komórki rakowe, by uniknąć zniszczenia przez układ odpornościowy. Choć wiele badań koncentrowało się na punktach takich jak PD-1 czy CTLA-4, istnieją również inne, mniej poznane mechanizmy, które mogą stanowić nową drogę do skuteczniejszego leczenia.

Jednym z takich mechanizmów jest interakcja między receptorem CD161 – występującym zarówno na komórkach NK (ang. *natural killer*), jak i limfocytach T – a jego ligandem LLT1. Kiedy LLT1 wiąże się z CD161, wysyła sygnał hamujący, który osłabia funkcje obronne tych komórek. Nasze wcześniejsze badania wykazały, że aktywacja CD161 ogranicza zdolność komórek NK do niszczenia komórek nowotworowych. Mimo istotnej roli w regulacji odporności, oś LLT1–CD161 pozostaje słabo poznana. Nasze najnowsze wyniki wskazują, że komórki raka jelita grubego produkują więcej LLT1 niż zdrowe komórki. Co więcej, podwyższony poziom LLT1 wykrywamy również we krwi pacjentów, co sugeruje, że białko to może być uwalniane z komórek nowotworowych i wpływać hamująco na układ odpornościowy nie tylko w obrębie guza, ale również w całym organizmie. Wysoki poziom LLT1 wiąże się także z gorszym rokowaniem – zarówno w raku jelita grubego, jak i w innych nowotworach, co potwierdzają analizy danych z ogólnodostępnych baz genomowych. Dodatkowo, wskazujemy, że ekspresja LLT1 może być regulowana przez mikroRNA – małe cząsteczki wpływające na aktywność genów. Odkryliśmy, że w komórkach nowotworowych jelita grubego wzór ekspresji mikroRNA różni się od tego w zdrowych komórkach, co może tłumaczyć, dlaczego LLT1 jest w tych komórkach nadprodukowane.

Co ważne, w odróżnieniu od innych receptorów punktów kontroli, takich jak PD-1, LAG-3 czy NKG2A, receptor CD161 występuje zarówno na komórkach NK, jak i T, co czyni go wyjątkowo interesującym celem terapeutycznym – jego zablokowanie może przywrócić funkcje obu typów komórek odpornościowych jednocześnie. Obecnie trwają prace nad terapią opartą o przeciwciała monoklonalne blokujące CD161, ale ich produkcja jest kosztowna, a leczenie wymaga dożylnych podań. W naszym projekcie chcemy skoncentrować się na alternatywie: małowcząsteczkowych inhibitorach (SMIs), które mogą być podawane doustnie, są tańsze w produkcji i mają potencjał do działania również wewnątrzkomórkowo.

Celem naszego projektu jest: 1) określenie poziomu LLT1 we krwi pacjentów z rakiem jelita grubego i jego wpływu na funkcje limfocytów; 2) zbadanie mechanizmów regulujących produkcję LLT1 w komórkach nowotworowych, ze szczególnym uwzględnieniem roli mikroRNA; oraz 3) identyfikacja i przetestowanie małowcząsteczkowych związków, które mogą blokować powstawanie kompleksu LLT1–CD161 w modelach komórkowych i zwierzęcych raka jelita grubego.

Realizacja tych celów pozwoli nam lepiej zrozumieć rolę osi LLT1–CD161 w tłumieniu odpowiedzi immunologicznej w nowotworach oraz może przyczynić się do stworzenia nowych, skutecznych terapii. Co więcej, opracowane rozwiązania mogą mieć zastosowanie także w leczeniu innych chorób związanych z wyczerpaniem układu odpornościowego, takich jak przewlekłe infekcje wirusowe.