Powody podjęcia tematyki badawczej: Chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL) jest najczęstszym nowotworem hematologicznym. Jest to nowotwór agresywny, niemniej potencjalnie wyleczalny. Zastosowanie pierwszej linii terapii bazującej na połączeniu przeciwciała monoklonalnego rytuksymabu z chemioterapią prowadzi do wyleczenia u ok. 50% pacjentów. Niestety u pozostałych pacjentów dochodzi do wykształcenia mechanizmów oporności na stosowaną terapię i wznowy nowotworu. Ta grupa pacjentów charakteryzuje się bardzo złym rokowaniem, tylko połowa z nich przeżywa dłużej niż pół roku. Obecnie najbardziej obiecującą formą terapii dla tej grupy pacjentów jest immunoterapia komórkowa. Komórki to NK unikalna populacja limfocytów zdolna do skutecznej eliminacji komórek nowotworowych. W ostatnich latach obserwuje się duże zainteresowanie ich zastosowaniem w terapii nowotworów, w tym chłoniaków. Niemniej, wyniki naszych wstępnych wyników sugerują, że przewlekła ekspozycja na rytuksymab prowadzi do powstania w komórkach nowotworowych szeregu zmian, które prowadzą do upośledzonego zabijania komórek DLBCL przez komórki NK.

Cel projektu: Celem projektu jest zbadanie mechanizmów prowadzących do nieskuteczności immunoterapii komórkowych w komórkach DLBCL opornych na rytuksymab. Zgromadzona w trakcie realizacji projektu wiedza pozwoli nam zaproponować nowe strategie skuteczne u pacjentów z DLBCL opornych na pierwszą linię leczenia.

Opis badań: W ramach projektu planujemy stworzyć nowe modele linii komórkowych opornych na rytuksymab. Szczegółowo scharakteryzujemy zmiany w białkach na powierzchni komórek opornych. We współpracy z Prof. Watzlem, uznanym na świecie ekspertem w dziedzinie badania mechanizmów cytotoksyczności komórek efektorowych układu immunologicznego zbadamy, które etapy działania limfocytów NK są upośledzone w przypadku kontaktu z komórkami DLBCL opornymi na przeciwciała monoklonalne. Poszukamy kluczowych dla efektywnego procesu eliminacji komórek nowotworowych interakcji białkowych między komórkami nowotworowymi a komórkami NK. Zweryfikujemy nasze odkrycia w materiale pierwotnym pozyskanym od pacjentów z agresywnymi chłoniakami. Wreszcie, w oparciu o przeprowadzone badania stworzymy nowe bardziej skuteczne wobec komórek opornych na rytuksymab stretegie immunoterapii, które przetestujemy w modelach linii komórkowych oraz w materiale pierwotnym.

Najważniejsze spodziewane efekty: Spodziewamy się, lepsze zrozumienie mechanizmów hamowania skuteczności immunoterapii komórkowych przez ekspozycję na rytuksymab, pozwoli nam stworzyć nową strategię terapeutyczną dla pacjentów z DLBCL. Chociaż rytuksymab jest stosowany w hematoonkologii już od prawie 30 lat, mechanizmy prowadzące do wykształcenia się oporności na terapie drugiego rzutu nadal nie zostały wyjaśnione. Naszymi badaniami chcemy przyczynić się do wypełnienia tej luki. Wyniki uzyskane w ramach realizacji tego projektu będą podstawą większego, projektu realizowanego we współpracy z Prof. Watzlem. W kolejnym projekcie planujemy stworzenie konstruktu CAR NK ukierunkowanego na ludzkie komórki chłoniaka.