

## STRESZCZENIE

Adoptywny transfer limfocytów T, zmodyfikowanych genetycznie tak, aby dochodziło w nich do ekspresji chimerycznych receptorów antygenowych (CARs), jest skuteczną terapią z powodzeniem stosowaną w leczeniu nowotworów hematologicznych. Niemniej wykorzystanie tej metody w terapii guzów litych jest nadal ograniczone. Między innymi wyzwaniem stanowi obecne w guzie immunosupresyjne mikrośrodowisko, które negatywnie wpływa na efektywność limfocytów CAR-T. Komórki nowotworowe bronią się przed eliminacją przez komórki układu immunologicznego poprzez zwiększenie ekspresji cząsteczek zwanych „punktami kontrolnymi układu odpornościowego”. W szczególności, cząsteczka PD-L1 jest często obecna w nadmiernej ilości na powierzchni komórek nowotworowych oraz/lub innych komórek tworzących guz lity. Zatem białko PD-L1 jest atrakcyjnym celem dla terapii opartej na zastosowaniu chimerycznych receptorów antygenowych zdolnych do rozpoznania tej cząsteczki. W ramach przedstawionej pracy technologię modyfikacji pierwotnych limfocytów T konstruktem kodującym PD-L1-CAR wdrożono i zoptymalizowano w naszym laboratorium. Uzyskane komórki PD-L1-CAR-T zostały ocenione pod względem zdolności do rozpoznawania cząsteczki docelowej oraz do eliminacji komórek nowotworowych mających tę cząsteczkę na swojej powierzchni. Jako modele guzów litych wykorzystane zostały linie komórkowe raka piersi cechujące się zróżnicowaną ekspresją PD-L1. Bezpieczeństwo terapii zostało ocenione przy użyciu niezmiennych nowotworowo komórek pochodzących z gruczołu sutkowego. Otrzymane wyniki wskazują na zdolność limfocytów PD-L1-CAR-T do specyficznej eliminacji komórek charakteryzujących się obecnością białka PD-L1 na swojej powierzchni. Ponadto, zaobserwowano że limfocyty PD-L1-CAR-T wzmacniają własne działanie poprzez indukcję ekspresji PD-L1 na komórkach, które je otaczają. Taki mechanizm nie został wcześniej opisany dla żadnej innej terapii CAR-T i rozszerza potencjał dla wykorzystania limfocytów PD-L1-CAR-T w terapii różnorodnych fenotypowo guzów litych. Jednocześnie, zaobserwowany efekt wskazuje też na możliwą cytotoksyczność limfocytów PD-L1-CAR-T wobec komórek niezmiennych nowotworowo. Podsumowując, przedstawione w pracy badania pokazują, że komórki CAR-T, wyposażone w receptor wiążący cząsteczkę PD-L1, mogą być wykorzystane w terapii nowotworów piersi, jednocześnie, należy podkreślić konieczność zachowania szczególnej ostrożności przy wprowadzaniu takiej terapii do badań klinicznych.