

Z3-9276 - Regulacija terapevtskega učinka CAR-T celic za večjo učinkovitost in varnost uporabe

Vodja projekta:

Dr. Duško Lainšček

1. VSEBINSKI OPIS PROJEKTA:

Dolga leta je terapija raka temeljila na kirurški intervenciji v kombinaciji z obsevanjem in kemoterapijo. Tudi za omenjen način terapije je znano, da ima pglavitno vlogo tudi imunski sistem pacienta. V zadnjem času se v terapiji raka uporabljajo celice CAR-T (ang. Chimeric Antigen receptor; himerni antigenski receptor), spremenjene T celice avtolognih ali alogenih darovalcev, ki delujejo od MHC neodvisno, kar olajša sposobnost modifikacije celic T z načeli sintezne biologije. Celice CAR-T so zaradi spremenjenih hibridnih površinskih receptorjev sposobne prepoznavati specifične tumorske površinske označevalske molekule. Imunoterapija raka s spremenjenimi celicami CAR je do sedaj pokazala veliko stopnjo učinkovitosti v zdravljenju številnih rakov, vendar so za vpeljavo omenjenega načina terapije v zgodnja obdobja bolezni, nujno potrebni dodatni regulatorni mehanizmi za nadzor nad številom celic in stopnjo aktivacije celic, prekomerna aktivacija celic lahko vodi v izjemen citokinski odziv v telesu pacienta, kar lahko pripelje tudi do smrti človeka. Končni cilj terapije s CAR-T je zadostna aktivacija celic T z ustrezno produkcijo citokinov za uničenje tumorskih celic.

V sklopu našega projekta pripravljamo nov način regulacije proliferacije in aktivacije celic T na osnovi endogenih faktorjev, ki bodo delovali v odvisnosti od zunanjih majhnih regulatornih dejavnikov. Z orodji sintezne biologije bomo vzpostavili molekularni nadzor nad proliferacijo in aktivacijo celic, kar bomo preverili tako na celicah kot tudi na *in vivo* modelu raka. Omenjen način regulacije bo tako predstavljala večjo varnost terapije s celicami CAR-T.

a. osnovni podatki glede financiranja:

Projekt financira ARRS v okviru cenovne kategorije B za obdobje dveh let v obsegu 1700 letnih ur. Trajanje financiranja je 1.7.2018 - 30.6.2020.

b. sestava projektne skupine s povezavami na SICRIS

Podoktorski raziskovalni projekt Z3-9276; nosilec na Kemijskem inštitutu:

34069; Duško Lainšček – <http://www.sicris.si/search/rsr.aspx?lang=slv&id=38518>

2. faze projekta in njihova realizacija

Projekt bo potekal v dveh letih, in sicer v petih sklopih (ciljih):

• Prvo leto

Cilj 1: Določitev najboljšega endogenega faktorja za kontrolo proliferacije ter priprava genskih konstruktov

Cilj2: Učinek izbranega faktorja z eksogeno regulacijo proliferacije v sesalskih celicah

Cilj 3: Priprava celic T z molekularnim mehanizmom za večjo varnost

• Drugo leto

Cilj 4: Preverjanje funkcionalnosti celic T z novim varnostnim mehanizmom

Cilj 5: Dokaz funkcionalnosti celic T z novim varnostnim mehanizmom *in vivo*

3. bibliografske reference, ki izhajajo neposredno iz izvajanja projekta

- **LAINŠČEK, Duško**, LEBAR, Tina, JERALA, Roman. *Engineered externally regulated artificial transcription regulatory system based on engineered NFAT : EP19150168.3, 2019-01-03*. München: European Patent Office, 2019.
- **LAINŠČEK, Duško**, JERALA, Roman. *Coiled-coil mediated tethering of CRISPR-CAS and exonucleases for enhanced genome editing : European Patent Application EP19192490.1, 2019-08-20*. München: European Patent Office, 2019. ilustr.
- **LAINŠČEK, Duško**, ŠUŠTAR, Urša, CARTER, Roderick, MORTON, Nicholas M., HORVAT, Simon. *Tst gene mediates protection against palmitate-induced inflammation in 3T3-L1 adipocytes. Biochemical and biophysical research communications*. 5. Jul. 2020, vol. 527, iss. 4, str. 1008-1013, ilustr. ISSN 0006-291X.
- **Duško Lainšček**, Tina Fink, Vida Forstnerič, Iva Hafner-Bratkovič, Sara Orehek, Žiga Strmšek, Mateja Manček-Keber, Peter Pečan, Hana Esih, Špela Malenšek, Jana Aupič, Petra Dekleva, Tjaša Plaper, Sara Vidmar, Lucija Kadunc, Mojca Benčina, Neža Omersa, Gregor Anderluh, Florence Pojer, Kelvin Lau, David Hacker, Bruno Correia, David Peterhoff, Ralf Wagner, Valter Bergant, Alexander Herrmann, Andreas Pichlmair and Roman Jerala. *A Nanoscaffolded Spike-RBD Vaccine Provides Protection against SARS-CoV-2 with Minimal Anti-Scaffold Response. Vaccines* 2021, 9(5), 431; <https://doi.org/10.3390/vaccines9050431>
- JERALA, Roman, FINK, Tina, FORSTNERIČ, Vida, MALENŠEK, Špela, AUPIČ, Jana, **LAINŠČEK, Duško**, BENČINA, Mojca, HAFNER BRATKOVIČ, Iva, MANČEK KEBER, Mateja, PEČAN, Peter, DEKLEVA, Petra, PLAPER, Tjaša, OREHEK, Sara, STRMŠEK, Žiga, ESIH, Hana. *Vaccines based on an antigen protein fused to a nanostructuring scaffold : LU102016, 2020-08-26*. Luxembourg: Office de la propriété intellectuelle Ministère de l'Économie, 2020. 5 str., ilustr.

4. logotip ARRS in drugih sofinancerjev



ARRS

JAVNA AGENCIJA ZA RAZISKOVALNO DEJAVNOST
REPUBLIKE SLOVENIJE