Abstrakt

Imunoterapie založená na T lymfocytech exprimujících chimerické antigenní receptory (CAR) se ukázala být velice úspěšnou v léčbě akutní lymfoblastické leukémie (ALL), což vedlo ke snaze vyvinout imunoterapeutické postupy založené na CAR T lymfocytech i pro další hematologické malignity. V současné době je snaha vylepšit modifikace T lymfocytů tak, aby léčba pacientů byla efektivnější. Pokaždé je pak třeba tuto modifikaci empiricky ověřit v pokusech *in vitro*. Rozhodli jsme se studovat efekt cytokinu IL-21 na protinádorovou funkci CD19 specifických CAR T lymfocytů pomocí *in vitro* testů. Do T buněk byl vnesen konstrukt, který koexprimoval IL-21 pod kontrolou inducibilního NFAT promotoru společně s CAR proti CD19. V sérii experimentů byly porovnávány vlastnosti těchto buněk po kokultivaci s nádorovými B buněčnými liniemi a buňkami CLL získané od pacientů. Z výsledků vyplývá, že CAR T buňky, které exprimují IL-21, lépe proliferují a lépe se aktivují, a to i po opakované stimulaci leukemickými buňkami.

Kromě CARů specifických proti molekule CD19 jsme se zabývali i CARy specifickými proti molekule CLL1, která je v literatuře popisována jako jeden ze slibných targetů pro léčbu AML. Připravili jsme CAR T buňky proti CLL1 produkující IL-21. Pro tento účel bylo třeba připravit plazmid, který kromě sekvence pro CAR obsahuje i gen pro IL-21 pod kontrolou NFAT promotoru. Funkčnost plazmidu byla ověřena transfekcí buněk PBMC a kultivací CAR T buněk, které exprimovali daný CAR a zároveň IL-21. Koncentrace IL-21 byla změřena ELISA testem. Použití interleukinu 21 v CAR T terapii by mohlo přinést pozitivní účinky.

Klíčová slova: Imunoterapie, CAR T buňky, CD19, ALL, CLL1, NFAT, IL-21, hematologické malignity