

Streszczenie popularnonaukowe

Układ odpornościowy zwalcza komórki nowotworowe, które są rozpoznawane i niszczone przez rozmaite mechanizmy. Główną rolę w walce z rakiem odgrywają cytotoksyczne limfocyty T, które są w stanie niszczyć komórki nowotworowe. Interesujące jest to, że ucieczka komórek nowotworowych od zniszczenia przez cytotoksyczne limfocyty T jest antygenowo-specyficzna: indukcja tolerancji immunologicznej przez nowotwór nie hamuje całego układu odpornościowego a jedynie wyłącza specyficzną reakcję immunologiczną względem komórek nowotworowych. Komórki nowotworowe wykazują swoją aktywność immunosupresyjną na kilka różnych sposobów. Jednym z nich jest wykorzystanie egzosomów uwalnianych przez komórki nowotworowe, które z kolei są wychwytywane przez komórki układu odpornościowego. Egzosomy są biologicznymi nanopierścinkami powstającymi wewnątrz komórki i uwalnianymi do krwiobiegu. Egzosomy biorą udział w komunikacji międzykomórkowej przez dostarczanie funkcjonalnych białek, mRNA oraz mikroRNA (miRNA), które mogą przeprogramować komórki biorcy. Egzosomy pochodzące od komórek nowotworowych przyczyniają się do indukcji immunosupresji poprzez przeprogramowywanie komórek prezentujących antygen, które w konsekwencji są przekształcane w komórki supresorowe hamujące odpowiedź immunologiczną.

Proponujemy zastosować strategię wykorzystywaną przez komórki nowotworowe do tworzenia immunosupresyjnych egzosomów będących w stanie hamować niepożądane reakcje immunologiczne. Potencjalnie niepożądana aktywacja układu immunologicznego występuje na przykład w trakcie odrzucania przeszczepów i chorób autoimmunologicznych. Ogólna idea polega na tym, że egzosomy będą pobierane od komórek donorowych (np. przeszczepionego narządu lub tkanki, w której rozwija się odpowiedź autoimmunologiczna) i modyfikowane *in vitro* tak, aby nadać im zdolność do indukcji tolerancji immunologicznej. Powinny do nich przykładowo być wprowadzone cząsteczki miRNA zdolne do hamowania ekspresji białkowego koreceptora niezbędnego do skutecznej aktywacji odpowiedzi immunologicznej. Brak takich koreceptorów związanych ze sprawnym rozpoznawaniem antygenów będzie powodował antygenowo-swoistą immunosupresję. Zmodyfikowane egzosomy będą następnie wprowadzane do organizmu pacjenta, w którym z kolei zostaną wychwycone przez komórki dendrytyczne i będą przejawiały swoje właściwości indukowania tolerancji immunologicznej.

Na potrzeby projektu, planowane są badania *in vitro* w celu sprawdzenia zasadności takiego podejścia. Do egzosomów wyizolowanych z hodowli prawidłowych komórek zostaną wprowadzone cząsteczki siRNA metodą elektroporacji. Komórki dendrytyczne, które odgrywają kluczową rolę w podejmowaniu decyzji o aktywacji lub hamowaniu układu odpornościowego po przyjęciu egzosomów powinny wykazywać hamujący charakter wobec układu immunologicznego. Zostanie określona ekspresja, poziom dojrzewania i aktywność hamująca koreceptorów w komórkach dendrytycznych traktowanych egzosomami. Zaproponowana procedura ma na celu otrzymanie efektywnego narzędzia do modulowania hamowaniem odpowiedzi immunologicznej. W przeciwieństwie do uogólnionej immunosupresji za pomocą leków immunosupresyjnych, które są obecnie stosowane po przeszczepie, zastosowanie egzosomów indukujących tolerancję immunologiczną powinno zapobiec powstawaniu wielu niepożądanych efektów ubocznych. Jest to pierwszy raz, kiedy sugerowane jest wykorzystanie egzosomów w opisanym celu. Wykorzystanie naturalnych mechanizmów do indukcji antygenowo-swoistej tolerancji pozwoli uniknąć trudności związanych z uogólnionym hamowaniem odpowiedzi immunologicznej i dostarczy doskonałe narzędzie do leczenia chorób autoimmunologicznych oraz zmniejszenia prawdopodobieństwa odrzucenia przeszczepu po transplantacji.