

Cel prowadzonych badań/hipoteza badawcza:

Raki płaskonabłonkowe głowy i szyi (ang. head and neck squamous cell cancer; HNSCC) to grupa nowotworów obejmujących jamę ustną, gardło, krtani, nos i zatoki przynosowe. Reprezentują one ponad 90% wszystkich nowotworów złośliwych tego regionu. W 2012 r. zostało zarejestrowanych na całym świecie ponad 600 000 nowych przypadków i HNSCC co stawia te raki na siódmym miejscu najczęstszych nowotworów ludzkich. Pomimo wielośrodkowych badań nad HNSCC, a także opracowania nowych koncepcji terapeutycznych i metod diagnostycznych, średnie 5-letnie przeżycia utrzymują się od 4 dekad nadal na poziomie poniżej 50%. Zatem istnieje pilna potrzeba identyfikacji nowych biomarkerów i sposobów terapeutycznych HNSCC. Do wzrostu guzów litych takich jak HNSCC niezbędne jest odpowiednie ich unaczynienie. Angiogeneza nowotworu oparta jest na mechanizmach klasycznego naczyniotworzenia. Nowotwory są w stanie zwiększyć własne unaczynienie poprzez produkcję czynników angiogennych lub wykorzystując komórki nowotworowe do migracji w bliskość istniejących struktur naczyniowych i naśladować komórki śródbłonna naczyń (ang. endothelial cells; ECs) lub różnicując się w kierunku ECs. Badania ostatnich lat nad wpływem nowotworu na własne mikrośrodowisko i na układ odpornościowy gospodarza skupiają się na mikropęcherzykach (ang. exosomal vesicles; EV), które są kulistymi strukturami o średnicy 30-150 nm znanymi także "egzosomami". EV wytwarzane są przez wszystkie rodzaje komórek, ale komórki nowotworowe są szczególnie aktywnymi producentami mikropęcherzyków pochodnie nowotworowego (ang. tumor-derived exosomes; TEX). Egzosomy zawierają w sobie cały panel różnych cząstek takich jak DNA, mRNA i mikroRNA (miR), enzymy, czynniki wzrostu itd. Badania ostatnich lat wykazały, że TEX odgrywają ważną rolę w supresji układu immunologicznego w mikrośrodowisku nowotworu (ang. tumor microenvironment; TME) co sprzyja progresji guza. Co więcej, podejrzewa się również wpływ TEX na rozwój naczyń krwionośnych angiogenezę. Dlatego na podstawie naszych wstępnych wyników badań, a także danych literaturowych wysuwamy **hipotezę badawczą**, że TEX wpływają na proliferację ECs i angiogenezę w mikrośrodowisku HNSCC. Dlatego też **celem obecnego projektu jest** zbadanie roli TEX w angiogenezie i progresji HNSCC oraz zbadanie mechanizmów leżących u podstaw tego procesu przy użyciu modeli *in vitro*, *in vivo* i *ex vivo*.

Zastosowana metoda badawcza/metodyka:

Projekt zakłada wykorzystanie najnowszych technik badawczych, takich jak techniki biologii molekularnej, czynnościowe testy komórkowe, cytofluorymetria przepływowa, immunohistochemia, mikroskopia konfokalna, obrazowanie *in vivo*. Ważnym aspektem projektu jest podejście systemowe, ponieważ oprócz modelu *in vitro* i *ex vivo*, dodatkowo zastosujemy ortotopowy myszy model *in vivo* HNSCC jako kluczowy element potwierdzenia wyników uzyskanych w warunkach *in vitro*.

Wpływ spodziewanych rezultatów na rozwój nauki: projekt badawczy określi nowy mechanizm wykorzystywany przez HNSCC w progresji guza i angiogenezie. Wiedza na temat angiogennej roli TEX w HNSCC może być bezpośrednio wykorzystana w przyszłych badaniach dotyczących immunologii nowotworów, ale niewątpliwie będzie użyteczna dla zrozumienia podobnych procesów zachodzących zarówno w patologii, jak i w normalnych warunkach. W naszym projekcie ocenimy czy badania nad TEX można potencjalnie wykorzystać w możliwej terapii HNSCC w celu poprawy wyników leczenia. Projekt będzie realizowany w ramach współpracy z University of Pittsburgh Cancer Institute (UPCI), Pittsburgh (USA) z laboratorium kierowanym przez Prof. Terese L. Whiteside. Projekt wzmocni współpracę pomiędzy wiodącymi polskimi i zagranicznymi ośrodkami badawczymi w dziedzinie prowadzonych badań i przyczyni się do dalszego dynamicznego rozwoju polskiej nauki oraz poszerzenia wiedzy ogólnej w dziedzinie onkologii doświadczalnej i immunologii.