

**TYTUŁ PROJEKTU:** Oddziaływanie komórek NK z populacją zainfekowanych komórek rakowych: eksperymenty w urządzeniach mikroprzepływowych i modelowanie matematyczne na poziomie pojedynczych komórek.

**CELE.** Celem projektu jest analiza interakcji komórek “Naturalnych Zabójców” (NK) z zakażonymi rakowymi komórkami nabłonka płuc na poziomie pojedynczych komórek. Będziemy badać dwie linie komórek nabłonka, z których jedna ma pochodzenie nowotworowe oraz dwa wirusy: syncytialny wirus nabłonka oddechowego (RSV) oraz wirus grypy typu A (IAV). Nasze główne zadania badawcze są następujące:

- a) wyjaśnienie wpływu cytotoksyczności komórek NK wobec zakażonych komórek na dynamikę rozprzestrzeniania się oraz eliminacji infekcji wirusami RSV i IAV;
- b) ustalenie potencjału komórek NK do indukowania w zakażonych komórkach tzw. immunogennej śmierci komórkowej zdolnej do aktywacji mechanizmów nabytej obrony odpornościowej;
- c) rozwój systemu mikrofluidyki kropelkowej przeznaczonej do prowadzenia doświadczeń na kokulturach komórek nabłonkowych i komórek NK, który pozwoli na zbieranie danych na poziomie poszczególnych komórek;
- d) rozwój modelu matematycznego opisującego interakcje komórek NK z zainfekowaną populacją komórek nabłonkowych, na poziomie pojedynczych komórek.

**METODOLOGIA.** Mamy zamiar połączyć techniki doświadczalne oparte o mikrofluidykę z metodami obrazowania pojedynczych komórek i modelowaniem matematycznym. Będziemy analizować interakcje komórek NK z zainfekowaną populacją komórek, skupiając się na fizjologicznie istotnych sytuacjach, w których wyjściowo zakażona jest tylko niewielka frakcja komórek. Zgodnie z obserwacjami poczynionymi w ramach naszych obecnych badań, w takim przypadku odpowiedź populacji komórek jest wysoce heterogenna, a obserwowana niejednorodność ma istotne znaczenie dla rozwoju wrodzonej odpowiedzi odpornościowej. Analiza takiej populacji stwarza jednakże problemy, które mamy zamiar przezwyciężyć poprzez połączenie następujących technik:

- a) obrazowanie mikroskopowe żywych komórek przy użyciu markerów fluorescencyjnych, umożliwiających obserwację zmian poziomu białek wirusowych, aktywacji głównych białek komórkowych oraz indukcji śmierci komórkowej;
- b) obrazowanie mikroskopowe utrwalonych komórek, które umożliwią obserwację większej liczby komponentów układu odpornościowego w określonych punktach czasowych;
- c) system mikrofluidyki kropelkowej do hodowli komórek nabłonkowych i NK w kokulturze przy jednoczesnym zastosowaniu technik pomiarowych z punktów a) i b);
- d) modelowanie matematyczne uwzględniające efekty stochastyczne zachodzące w odpowiadającej niejednorodnie populacji komórek. Modele matematyczne są nieodzowne do weryfikacji przyczynowo-skutkowej spójności powstających teorii.

**WPŁYW.** Rezultaty projektu zwiększą nasze zrozumienie w kwestii:

- a) roli komórek NK w eliminacji bądź tłumieniu postępów infekcji wirusowych,
- b) roli komórek NK w terapiach immunoonkologicznych

oraz pozwolą na rozwój technik mikrofluidycznych w badaniach biomedycznych.

Projekt będzie wykonywany we współpracy pomiędzy IPPT PAN (główna placówka badawcza) a SINTEF MiNaLab (placówka partnerska).