

Głównym celem proponowanego projektu jest zrozumienie, w jaki sposób komórki nowotworowe są zdolne do kształtowania mikrośrodowiska guza, aby uciec spod nadzoru immunologicznego. Niedawno odkryliśmy metabolit, który gromadzi się w mikrośrodowisku guza, w stężeniach wyższych niż fizjologiczne, i jest zdolny do hamowania cytotoksycznej aktywności efektorowych komórek układu odpornościowego, odpowiedzialnych za zwalczanie nowotworów. Jest to silna wskazówka, że ten metabolit zmienia mikrośrodowisko guza, czyniąc je wrogim dla komórek odpornościowych, działając hamująco na limfocyty naciekające guz nowotworowy i ostatecznie wywołując oporność na immunoterapeutyki. Projekt ma na celu zbadanie mechanizmów molekularnych aktywowanych przez ten metabolit oraz zmian, które są indukowane, zarówno w komórkach nowotworowych, jak i odpornościowych. Przeanalizujemy wpływ metabolitu na ekspresję receptorów aktywujących i hamujących, występujących na powierzchni efektorowych komórek układu odpornościowego. Korzystając z farmakologicznych modulatorów metabolizmu, planujemy wpłynąć na zmniejszenie produkcji metabolitu przez komórki nowotworowe oraz na jego eliminację z mikrośrodowiska guza. Wykorzystując mysie modele nowotworowe, zbadamy wpływ modulatorów metabolizmu na intensywność naciekania guza przez limfocyty, zaangażowane w rozpoznawanie i zabijanie komórek nowotworowych. Ostatecznie ocenimy skuteczność inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych (ang. immune checkpoints inhibitors), przed i po inaktywacji szlaków, w których pośredniczy wspomniany metabolit. Wiedza zdobyta podczas realizacji tego projektu pomoże w potwierdzeniu roli badanego metabolitu w hamowaniu przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej i zasugeruje strategie niwelujące ten metabolit z mikrośrodowiska guza. Mamy nadzieję, że takie strategie terapeutyczne mogą zapewnić lepszą odpowiedź immunologiczną organizmu przeciwko nowotworowi i zwiększyć skuteczność inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych.