

Kostniakomięsak jest najczęstszym rodzajem raka kości, który głównie dotyka dzieci i młodych dorosłych. Stosunkowo niska częstość występowania choroby u ludzi i trudności w prowadzeniu badań klinicznych u dzieci, poskutkowały brakiem znaczącego postępu terapeutycznego w ciągu ostatnich 35 lat. W związku z tym, istnieje potrzeba opracowania nowych metod leczenia, które są obecnie hamowane przez brak naturalnych modeli choroby. Strategia leczenia chorób nowotworowych została ostatnio zrewolucjonizowana przez zastosowanie inhibitorów PD-1/PD-L1. PD-1 (receptor programowanej śmierci 1) jest produkowany przez kilka typów komórek odpornościowych. Po aktywacji przez swój ligand PD-L1 (ligand receptora programowanej śmierci 1), PD-1 działa jak hamulec układu odpornościowego i zapobiega nadmiernej odpowiedzi immunologicznej. Podczas gdy chroni nas przed reakcją autoimmunologiczną, komórki nowotworowe produkują duże ilości PD-L1, aby uniknąć eliminacji przez układ odpornościowy. Blokada immunologicznego punktu kontrolnego PD-1 selektywnie hamuje sygnalizację PD-1 w komórkach układu odpornościowego, przywracając ich funkcję cytotoksyczną i zdolność do eliminowania komórek nowotworowych. Pomimo silnej ekspresji PD-L1, inhibicja punktów kontrolnych układu immunologicznego nie poprawiła przeżywalności pacjentów z kostniakomięsakiem. Wedle naszej aktualnej wiedzy, immunoterapia opiera się na mechanizmie kontrolowania osi sygnalizacji PD-1/PD-L1 w komórkach odpornościowych.

Pomimo, że przeciwciała blokujące PD-1/PD-L1 okazały się w ostatnim czasie niezwykle skuteczne w leczeniu niektórych typów nowotworów, to nadal istnieje grupa pacjentów, którzy nie reagują na terapię lub ich stan zdrowia ulega szybkiemu pogorszeniu po wdrożeniu immunoterapii. Chociaż wysunięto kilka hipotez tłumaczących to zjawisko, to problem wciąż pozostaje nierozwiązany. Zaskakująco, ostatnie badania wykazały, że komórki nowotworowe - obok PD-L1 - mogą także produkować PD-1, a także zasugerowano, że ekspresja PD-1 w guzie może stanowić przyczynę postępu choroby nowotworowej u pacjentów po blokadzie immunologicznych punktów kontrolnych, ale ze względu na nieliczne doniesienia na temat tego typu sygnalizacji, wyniki są sporne. Nasze ostatnie badania ujawniły jednak, że wewnętrzna ścieżka sygnalizacji PD-1 w ludzkim kostniakomięsaku może mieć ogromne znaczenie w inwazji komórek nowotworowych oraz tworzenia przerzutów. Wskazuje to na to, iż może to stanowić mechanizm oporności kostniakomięsaka na immunoterapię.

Biorąc pod uwagę ograniczoną liczbę pacjentów z kostniakomięsakiem, aby przeprowadzić dalsze badania, konieczne jest znalezienie spontanicznego modelu kostniakomięsaka. Zaskakująco, kostniakomięsak rozwija się u psów 10 razy częściej niż u ludzi. Ponadto, w wielu pracach naukowych wykazano, choroba ta wykazuje patologiczne, morfologiczne i genetyczne podobieństwa u obydwu gatunków. Poza tym, psy posiadają w pełni funkcjonalny układ odpornościowy, żyją w środowisku podobnym do ludzi, a postęp w badaniach będzie korzystny dla obu gatunków, co czyni psy idealnym modelem do badań nad kostniakomięsakiem.

Celem tego projektu jest wykorzystanie linii komórkowych kostniakomięsaka psów do określenia roli wewnętrznej ścieżki sygnalizacji PD-1 w kostniakomięsaku psów i ustalenia, jak bardzo przypomina on chorobę u ludzi. Aby osiągnąć nasz cel, planujemy wdrożyć technikę chromatografii cieczowej – spektrometrii mass do analizy zmian w całościowym proteomie, indukowanych przez ekspresję PD-1 i dokonać dokładnego porównania danych między gatunkami. Ponadto, przeprowadzimy dodatkowe badania *in vivo*, aby określić, jak ekspresja PD-1 przez zarówno ludzkie jak i psie komórki kostniakomięsaka koreluje z inwazją komórek nowotworowych i przerzutami. Dodatkowo, użyjemy przeciwciał blokujących PD-1, aby naśladować potencjalną odpowiedź komórek nowotworowych na blokadę punktów kontrolnych układu immunologicznego, po czym porównamy wyniki między gatunkami.

Podsumowując, nasz projekt ma na celu wesprzeć badania podstawowe nad wewnętrznym mechanizmem sygnalizacji PD-1 w nowotworach, co ma kluczowe znaczenie dla zapewnienia bezpieczeństwa immunoterapii u pacjentów z guzami z ekspresją receptora PD-1. Ponadto, poznanie mechanizmów oporności na immunoterapię może pomóc w identyfikacji nowych celów terapeutycznych, które w przyszłości można będzie zastosować u obydwu gatunków.