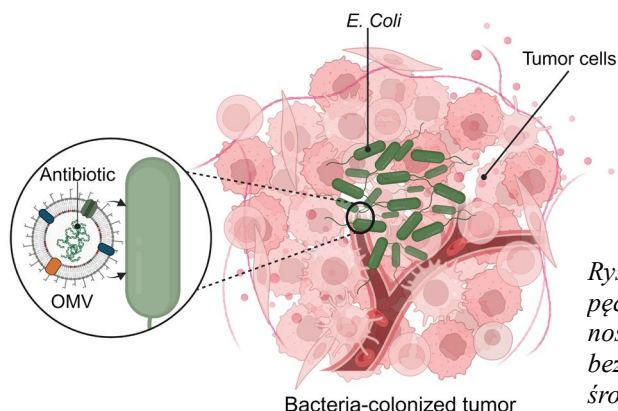


Wykorzystanie bakteryjnych pęcherzyków zewnątrzkomórkowych do zwalczania mikrobiomu nowotworowego jako uzupełnienie terapii przeciwnowotworowej



Rysunek 1. Ilustracja przedstawiająca pęcherzyki zewnątrzkomórkowe (OMVs) jako nośniki leków do dostarczania antybiotyków bezpośrednio do komórek bakteryjnych w środowisku guza

Mikroorganizmy są obecne w ludzkim życiu, odgrywając kluczową rolę począwszy od wspierania korzystnej symbiozy w florze jelitowej, po zagrażające życiu infekcje. Najnowsze badania wykazały, że bakterie zamieszkują również nowotwory, a ich obecność nie tylko ułatwia rozwój raka, ale także nadaje guzom odporność na chemioterapię. Wyeliminowanie bakterii towarzyszących nowotworom mogłoby wpomóc leczenie i przynieść ogromne korzyści pacjentom chorym na raka. Jednak precyzyjne leczenie antibakteryjne stwarza ogromne wyzwanie z uwagi na wrodzoną odporność bakterii na leki oraz ograniczone metody leczenia.

Celem projektu jest stworzenie specjalnie zaprojektowanych nośników leków przeznaczonych do precyzyjnego dostarczania antybiotyków do komórek bakteryjnych obecnych w tkance nowotworowej. W tym celu wykorzystamy mechanizm komunikacji międzykomórkowej bakterii - pęcherzyki zewnątrzkomórkowe (eng. Outer membrane vesicles, OMV), wykorzystując OMVs jako konie trojańskie by ominąć bariery zarówno nowotworowe, jak i mikrobiologiczne. Naszym celem jest zwiększenie zdolności OMV do oddziaływania z komórkami bakterii i wykorzystanie ich jako nośników antybiotyku w celu bezpośredniego dostarczenia leku do komórki, co pozwoli wyeliminować bakterie nowotworowe.

Projekt skoncentruje się w pierwszej kolejności na optymalizacji właściwości pęcherzyków zewnątrzkomórkowych bakterii oraz ich zdolności jako nośników leków, w celu stworzenia innowacyjnej klasy nośników bazujących na OMVs. Aby to osiągnąć, zastosujemy kombinację manipulacji genetycznej i technik chemii fizycznej w celu modyfikacji struktury powierzchni OMVs oraz ich sygnatury biomolekularnej. Następnie ocenimy skuteczność otrzymanych nośników w eliminacji bakterii przebywających w środowisku nowotworowym, dążąc do lepszego zrozumienia ich działania w warunkach fizjologicznych. Aby zbadać ich efektywność, rozpoczniemy testowanie przy użyciu organoidów *in vitro*, w którym współkulturowane będą komórki nowotworowe i bakteryjne. W dalszej kolejności planujemy przetłumaczyć wyniki z modelu *in vitro* na model *in vivo*, wykorzystując model myszy z nowotworem, który bliżej odzwierciedla scenariusz kliniczny.

Zaprezentowany projekt ma potencjał rewolucyjnego zmienia sposobu leczenia raka poprzez eliminację mikrobiomu nowotworowego, co zwiększy skuteczność chemioterapii i ostatecznie poprawia jakość życia pacjentów. Oczekujemy, że do końca projektu uda nam się zaprojektować i stworzyć w pełni bezpieczny, stabilny i biokompatybilny nośnik oparty na OMV, zawierający antybiotyki i zdolny do eliminacji bakterii w guzach bez dodatkowych skutków ubocznych. Ponadto, otrzymane wyniki badania interakcji błonowych między OMV a komórkami bakteryjnymi ramach tego projektu będą stanowiły fundament dla rozwoju możliwości naszych nośników w przyszłości. Wiedza ta otworzy drogę dla poszerzenia zakresu działania nośników OMVs, umożliwiając ukierunkowane leczenie różnych typów nowotworów, różnych szczepów bakterii i kolonii zawierających kilka szczepów bakterii.