

CAR(dio)-T(oksycyzość) opracowanie platformy opartej na konstruktach tkanek serca 3D do oceny wpływu terapii CAR-T na miokardium

Badania komplikacji kardiologicznych od zawsze były piętą achillesową w świecie nauki- głównie ze względu na wysoką specyficzność komórek serca wynikającą z ich funkcji, a także limitacje wynikające z ich pozyskania. Jednym z największych osiągnięć współczesnej nauki stało się modelowanie chorób z zastosowaniem komórek macierzystych. Dzięki odpowiednim warunkom stworzonym w laboratorium naukowcy mogą uzyskać z pobranych od pacjenta komórek macierzystych komórki serca- kardiomiocyty. Stwarza to ogromne możliwości w dziedzinie badań wpływu różnego rodzaju terapii na mogące wystąpić efekty uboczne ze strony układu sercowo-naczyniowego.

Celem projektu jest uzyskanie kardiomiocytów oraz skonstruowanie fragmentów mięśnia sercowego 3D, odzwierciedlającego właściwości elektrofizjologiczne serca. Dzięki temu możliwe stanie się zbadanie wpływu immunoterapii CAR-T skierowanej na leczenie nowotworów krwi, na właściwości biologiczne i fizjologię kardiomiocytów, ze względu na fakt, iż stosowanie CAR-T ma jeden główny efekt uboczny- kardiotoxycyzość spowodowaną sztormem cytokinowym (*ang. CRS*).

Zaplanowane zadania badawcze obejmują reprogramowanie mononuklearnych komórki krwi (*ang. PBMC*) aby uzyskać komórki o indukowanej pluripotencji (*ang. iPSc*). Pluripotencja gwarantuje ogromny potencjał tych komórek do różnicowania, co zostanie wykorzystane w Projekcie do różnicowania w kardiomiocyty. Następnie, przeprowadzona zostanie seria badań hodowli kardiomiocytów w monowarstwie w celu określenia wpływu CAR-T oraz sztormu cytokinowego na morfologię, organizację aparatu kurczliwego, przepływ wapnia oraz kurczliwość komórek. Jednak aby zobaczyć kompletny wpływ terapii CAR-T na elektrofizjologię serca niezbędne jest stworzenie bardziej złożonego modelu, który zapewni także odpowiednie odwzorowanie przestrzenne. W tym celu planujemy przygotować konstrukty tkanek serca 3D, złożone także z fibroblastów będących rusztowaniem w sercu. Model ten będzie najlepszym odwzorowaniem fizjologicznym jakie do tej pory może zaproponować inżynieria tkankowa w badaniu elektrofizjologii kardiomiocytów. Badanie elastyczności tkanki, czasu skurczu i relaksacji oraz wpływu stymulacji na zachowanie rytmu zbuduje kompleksowy obraz kardiotoxycyzości terapii CAR-T.

Aby nadać badaniom charakter immunologiczny w celu uzyskania najlepszego odwzorowania warunków panujących podczas sztormu cytokinowego, użyjemy nie tylko konstruktów CAR-T, ale także innych komórek krwi, które mają ogromny udział w kardiotoxycyzości podczas terapii CAR-T.

Kompleksowość prowadzonych badań zapewni wykorzystanie najnowszych technik takich jak mikroskopia konfokalna, mikroskopia sil atomowych oraz analizy molekularne włączając wysokoprzepustowe sekwencjonowanie następnej generacji.

Tego typu badania translacyjne mogą w przyszłości przyczynić się do zwiększenia bezpieczeństwa oraz efektywności terapii u pacjentów.

