

STRESZCZENIE POPULARNONAUKOWE

Nowotwory pozostają jednym z największych wyzwań współczesnej medycyny, mimo znacznego postępu w badaniach onkologicznych. Immunoterapia, polegająca na wykorzystaniu układu odpornościowego do walki z nowotworami, jest jednym z najbardziej obiecujących podejść terapeutycznych. Wśród komórek odpornościowych szczególne zainteresowanie budzą komórki NK (ang. *Natural Killer*), które mają zdolność do rozpoznawania i eliminowania komórek nowotworowych bez konieczności wcześniejszej immunizacji. Jednak bezpośrednie zastosowanie komórek NK w terapii jest utrudnione ze względu na ich ograniczoną zdolność do penetracji guzów litych, ryzyko odrzutu przeszczepu i związane z nim poważne skutki uboczne oraz trudności dotyczące przechowywania komórek.

Obiecującą alternatywą są pęcherzyki zewnątrzkomórkowe (EVs, ang. *extracellular vesicles*), które są nanocząstkami naturalnie uwalnianymi przez komórki, w tym również przez komórki NK. EVs pełnią funkcję biologicznych nośników, przenosząc białka, lipidy i materiał genetyczny między komórkami. EVs pochodzące z komórek NK (NK-EVs) zachowują wiele właściwości swoich komórek macierzystych, takich jak zdolność do selektywnego rozpoznawania i zabijania komórek nowotworowych, ale oferują dodatkowe korzyści. Charakteryzują się one mniejszą immunogennością, większą stabilnością, możliwością dłuższego przechowywania oraz lepszą penetracją tkanek nowotworowych w porównaniu do całych komórek NK. Dzięki tym cechom NK-EVs stanowią atrakcyjną platformę do opracowania nowej, skuteczniejszej i bezpieczniejszej immunoterapii nowotworów.

Pomimo dużego potencjału, kliniczne zastosowanie NK-EVs pozostaje na razie wyzwaniem. Przede wszystkim NK-EVs szybko ulegają eliminacji przez układ odpornościowy po podaniu do krwiobiegu, co obniża ich skuteczność terapeutyczną. Dodatkowo charakteryzują się one niewystarczającą precyzją w docieraniu do komórek nowotworowych, a ich ładunek terapeutyczny często zostaje zatrzymany w endosomach, ograniczając efektywność leczenia.

Aby pokonać te bariery, projekt zakłada wielokierunkową strategię modyfikacji NK-EVs w celu poprawy ich skuteczności terapeutycznej. Najpierw komórki NK zostaną genetycznie zmodyfikowane, by produkowały EVs z większą ilością molekuł cytotoksycznych. Następnie powierzchnia EVs będzie wyposażona w białka fuzyjne, ułatwiające efektywne dostarczanie zawartości EVs do cytoplazmy komórek nowotworowych. Dodatkowo EVs będą zawierały ligandy umożliwiające precyzyjne celowanie w komórki guza. Aby wydłużyć ich czas działania w organizmie, powierzchnia EVs zostanie pokryta warstwą PEG (PEGylacja) oraz wzbogacona w białko CD47, które chroni przed szybkim usunięciem przez układ odpornościowy.

Zaprojektowane egzosomy zostaną poddane szczegółowej ocenie w badaniach laboratoryjnych (in vitro), obejmujących zaawansowane techniki analizy molekularnej i obrazowania komórkowego. Kolejnym etapem będą badania skuteczności terapeutycznej na modelach zwierzęcych (in vivo), zarówno w immunokompetentnych modelach syngenicznych, jak i na modelach ludzkich guzów wszczepianych myszom z obniżoną odpornością (ksenografty). Ocenie będą podlegały m.in. tempo wzrostu guzów, zdolność do przerzutowania, specyficzność dostarczania egzosomów do guzów oraz bezpieczeństwo stosowania terapii. Ponadto projekt obejmuje badania mające na celu ocenę synergii terapii opartej na NK-EVs z obecnie stosowanymi immunoterapiami, zwłaszcza inhibitorami punktów kontrolnych układu odpornościowego (przeciwciałami anty-PD-1). Przewiduje się, że takie podejście może istotnie zwiększyć efektywność terapii poprzez jednoczesne pobudzenie zarówno wrodzonej (komórki NK, makrofagi), jak i nabytej odpowiedzi immunologicznej (limfocyty T).

Wprowadzenie zaproponowanych innowacji pozwoli pokonać aktualne bariery w stosowaniu NK-EVs, co znacząco przybliży ich wykorzystanie w klinice. Wyniki projektu przyczynią się nie tylko do pogłębienia wiedzy o mechanizmach działania egzosomów w terapii nowotworów, ale mogą także stać się podstawą rozwoju nowej generacji skutecznych i bezpiecznych immunoterapii nowotworów, szczególnie tych opornych na obecnie dostępne metody leczenia.