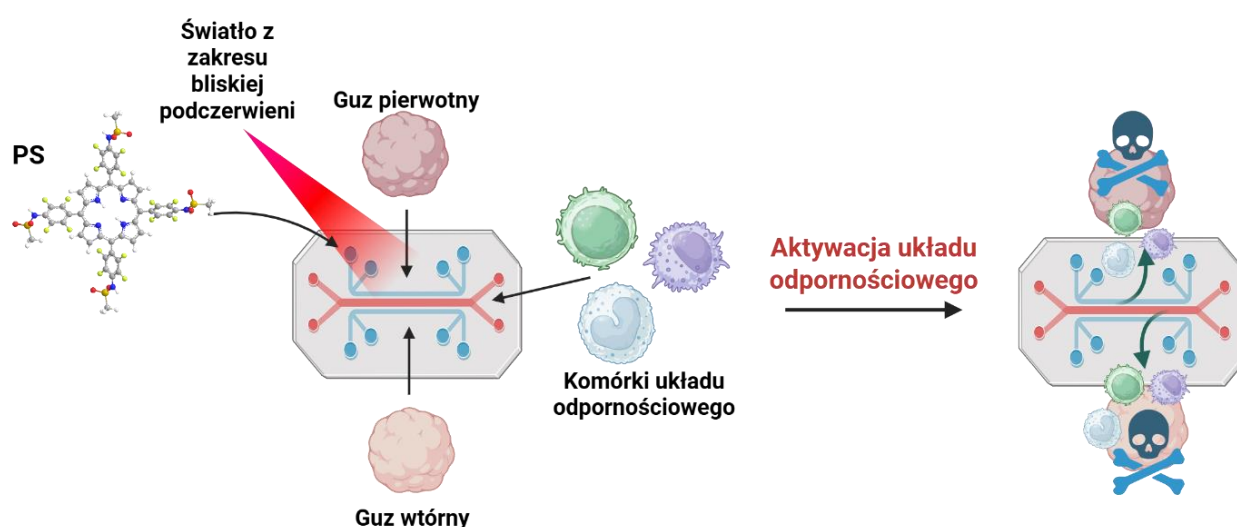


Mini-guzy, duże odpowiedzi: Modelowanie aktywacji układu odpornościowego za pomocą technologii PDT-on-Chip opartej na organoidach

W ostatnich latach obserwujemy dynamiczny rozwój nowoczesnych metod terapii przeciwnowotworowych. Jednym z intensywnie rozwijających się podejść jest terapia fotodynamiczna (PDT), polegająca na selektywnym aktywowaniu światłem (z zakresu widzialnego lub bliskiej podczerwieni) specjalnych związków chemicznych tzw. fotosensybilizatorów zgromadzonych w komórkach nowotworowych. Po naświetleniu dochodzi do powstania reaktywnych form tlenu, które niszczą komórki guza. Co ciekawe, coraz więcej badań wskazuje, że PDT może także aktywować odpowiedź immunologiczną organizmu, która prowadzi do eliminacji nie tylko pierwotnego guza, ale również jego odległych przerzutów - zjawisko to nazywane jest efektem abskopalnym.

Pomimo obiecujących wyników licznych badań nad PDT, większość opracowywanych fotosensybilizatorów nigdy nie przekracza etapu testów *in vitro*. Głównym powodem tego ograniczenia jest brak odpowiednich modeli badawczych, które w sposób wierny odtwarzałyby złożone mikrośrodowisko guza oraz interakcje z układem odpornościowym człowieka. Dlatego pojawiła się potrzeba opracowania bardziej realistycznych, a jednocześnie kontrolowalnych i powtarzalnych modeli przedklinicznych, które mogłyby wspierać badania przesiewowe nad nowymi terapiami.



Celem niniejszego projektu jest opracowanie nowego modelu badawczego typu organ-on-chip, który w warunkach laboratoryjnych umożliwi odtworzenie mikrośrodowiska guza oraz jego interakcji z komórkami układu odpornościowego. Model ten będzie stanowił innowacyjne narzędzie do badań przesiewowych nad nowymi fotosensybilizatorami stosowanymi w terapii fotodynamicznej. Proponowany układ (chip) ma składać się z trzech połączonych komór: jednej zawierającej guz pierwotny, drugiej - komórki układu odpornościowego (np. limfocyty T, komórki NK), oraz trzeciej symulującej guz wtórny (przerzut). W celu zapewnienia wysokiego stopnia zgodności z fizjologią ludzkich nowotworów, model guza zostanie oparty na organoidach raka jelita grubego uzyskanych z ludzkich indukowanych pluripotencjalnych komórek macierzystych (hiPSC). W tym modelu przeprowadzana będzie terapia fotodynamiczna w komorze z guzem pierwotnym, a następnie oceniany będzie wpływ PDT na aktywację komórek układu odpornościowego, ich zdolność do migracji oraz eliminacji komórek nowotworowych w komorze wtórnej. Takie podejście pozwoli na ocenę aktywności fotosensybilizatorów wraz z analizą zjawiska efektu abskopalnego w warunkach laboratoryjnych.

Projekt ma charakter interdyscyplinarny: łączy biologię nowotworów, immunologię, inżynierię mikrocząsteczkową oraz terapię fotodynamiczną. Jego rezultaty przyczynią się do lepszego zrozumienia mechanizmów działania PDT oraz otworzą drogę do opracowania nowych metod testowania terapii przeciwnowotworowych w warunkach laboratoryjnych, zanim zostaną one wdrożone w badaniach przedklinicznych czy klinicznych. Opracowany model "tumor-on-chip" może w przyszłości stać się użytecznym narzędziem do oceny skuteczności i immunogenności nie tylko PDT, ale także innych terapii celowanych i immunoterapii nowotworów.