

Rozwój wielu chorób nowotworowych uwarunkowany jest wykształceniem odpowiedniego kamuflażu, umożliwiającego uniknięcie rozpoznania i kontroli ze strony układu odpornościowego. Immunoterapia, określana jako innowacyjna metoda leczenia chorób nowotworowych, ma na celu przywrócenie naturalnej zdolności systemu immunologicznego do wykrywania i eliminacji nowotworu. W ostatnich latach spektakularne efekty osiąga terapia skierowana na immunologiczne punkty kontrolne, które w warunkach fizjologicznych są niezbędne do zapobiegania nadmiernej reakcji układu odpornościowego. Największe znaczenie wśród poznanych punktów kontrolnych odgrywa oddziaływanie pomiędzy białkiem PD-1 znajdującym się na powierzchni komórek układu odpornościowego a jego partnerem, białkiem PD-L1. PD-L1 w warunkach fizjologicznych występuje na powierzchni „zdrowych” komórek, jednak nowotwory mogą wykorzystywać to białko jako mechanizm ucieczki przed ich wykryciem przez układ immunologiczny, a zablokowanie nadmiernego oddziaływania PD-1/PD-L1 pozwala w wielu przypadkach na przywrócenie prawidłowej reakcji układu odpornościowego i eliminację komórek nowotworowych.

Wykorzystanie przeciwciał monoklonalnych do blokowania oddziaływania PD-1/PD-L1 jest obecnie jedyną skuteczną metodą leczenia zaawansowanych postaci nowotworów płuc, nerki, pęcherza czy skóry. Zważywszy na negatywne aspekty terapii z wykorzystaniem przeciwciał monoklonalnych, jak na przykład skutki uboczne występujące u pacjentów oraz wysoki koszt terapii, uzasadniona jest potrzeba ciągłego poszukiwania nowych chemicznych inhibitorów oddziaływania PD-1/PD-L1. **Należy podkreślić, że rozwój terapii przeciwnowotworowych jest ograniczony ze względu na brak odpowiednich narzędzi umożliwiających badanie mechanizmów zwalczania komórek nowotworowych przez układ immunologiczny w obecności inhibitorów oddziaływania PD-1/PD-L1.** Obecnie, tylko jeden układ *in vitro*, dostępny wyłącznie komercyjnie, został opisany do prowadzenia tego rodzaju badań. Jest to jednak model daleko odbiegający od układu naśladującego mikrośrodowisko nowotworu, weryfikujący jedynie specyficzną aktywację komórek układu odpornościowego, nie dostarczający informacji o biologicznych efektach potencjalnego wzmocnienia reakcji ze strony układu odpornościowego i pożądanej eliminacji komórek nowotworowych.

Biorąc pod uwagę brak dostępnych układów do weryfikacji aktywności biologicznej inhibitorów PD-1/PD-L1, **celem projektu jest opracowanie innowacyjnego trójwymiarowego (3D) modelu *in vitro* pozwalającego na rzetelne poznanie mechanizmów wzmacniania odpowiedzi odpornościowej przez projektowane związki.** Prowadzone badania wstępne pozwoliły na wyłonienie kilku rodzajów ludzkich linii nowotworowych, naturalnie cechujących się wysokim poziomem białka PD-L1. W projekcie zaplanowano stworzenie i zoptymalizowanie trójwymiarowych hodowli wybranych linii nowotworowych w postaci sferoidów oraz z zastosowaniem rusztowań hydrożelowych. Ponadto, wykorzystywane będą komórki układu odpornościowego pobierane bezpośrednio od zdrowych dawców. **Planujemy, aby tworzony przez nas model jak najlepiej odzwierciedlał mikrośrodowisko nowotworu występujące w warunkach *in vivo*.** Na podstawie zebranych informacji i zdobytego doświadczenia wiemy w jaki sposób prowadzić trójwymiarową ko-hodowlę komórek nowotworowych, aby w rzetelny sposób zapewnić ich oddziaływanie z komórkami pochodzącymi od dawców. Jedną z procedur, którą chcemy rozwinąć w ramach projektu, pozwoli na zbadanie mechanizmów procesu eliminacji komórek nowotworowych przez komórki układu odpornościowego w obecności inhibitorów oddziaływania PD-1/PD-L1.

Wierzmy, że **wyniki badań zaplanowanych w ramach tego projektu przyczynią się do lepszego zrozumienia interakcji zachodzących pomiędzy komórkami nowotworowymi a układem immunologicznym.** Uważamy, że prowadzone w ramach projektu eksperymenty pozwolą na opracowanie nowej platformy *in vitro*, która umożliwi poznanie mechanizmu działania i scharakteryzowanie aktywności potencjalnych leków przeciwnowotworowych i tym samym doskonale wypełni lukę w badaniach prowadzonych w wielu laboratoriach na całym świecie.