

*Określenie heterogenności mikrośrodowiska immunologicznego glejaków doświadczalnych o zdefiniowanym genotypie i ich odpowiedzi na immunoterapię dzięki wykorzystaniu multi-omiki pojedynczych komórek.*

Komórki nowotworowe powinny być rozpoznawane przez układ odpornościowy, który po ich rozpoznaniu powinien wywołać odpowiedź przeciwnowotworową prowadzącą do zniszczenia guza. Niestety, właściwa odpowiedź przeciwnowotworowa jest często ograniczana przez czynniki wydzielane przez nowotwór i immunosupresyjne mikrośrodowisko guza. Mikroglej to specyficzne makrofagi ośrodkowego układu nerwowego (OUN), które pełnią liczne funkcje w rozwoju OUN, a także w utrzymaniu dobrostanu, wzmacniania neuronów i naprawie uszkodzeń oraz ochronie przed mikroorganizmami. W zależności od bodźca pochodzącego z otoczenia, mikroglej może włączać lub wyłączać określone funkcje, aktywując różne programy ekspresji genów. Badania kliniczne i eksperymentalne wykazały, że glejaki złośliwe (często występujące guzy mózgu o złym rokowaniu) powodują gromadzenie się mikrogleju i jego reedukację w komórki wspomagające rozrost guza. W rzeczywistości zarówno mikroglej, jak i naciekające monocyty/makrofagi obwodowe, koordynują miejscową odpowiedź immunologiczną, która wpływa na odpowiedź przeciwnowotworową i przeżywalność pacjentów z glejakiem. Niewiele wiadomo na temat tego, w jaki sposób naciekające komórki mikrogleju i makrofagi obwodowe koordynują swoje funkcje włączając specyficzne programy ekspresji genów w guzach mózgu ze specyficznymi zmianami genetycznymi, które wpływają na mikrośrodowisko guza i odporność ogólnoustrojową. W tym projekcie proponujemy zastosowanie innowacyjnych technik profilowania transkryptomów pojedynczych komórek w połączeniu z unikalnymi mysimi modelami glejaków w celu identyfikacji unikalnych profili transkrypcyjnych mikrogleju, podtypów makrofagów obwodowych, a także limfocytów T, aby celu zrozumieć funkcje poszczególnych komórek. Postulujemy, że glejaki wywołane przez różne zmiany genetyczne, będą miały odmienne, specyficzne kombinacje powiązanych w odpowiedzią przeciwnowotworową. Glejaki są nowotworami słabo reagującymi na immunoterapię inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych. Planujemy określić, czy specyfika mikrośrodowiska glejaków z predefiniowanymi zmianami genetycznymi (przypominającymi te obserwowane u ludzi) będzie determinować odpowiedź guza na immunoterapię. Proponujemy modulację mikrośrodowiska immunologicznego glejaków za pomocą określonych związków chemicznych w celu poprawy działania immunoterapii. Określenie dokładnych funkcji subpopulacji mieloidalnych w glejakach otworzy obiecujące nowe możliwości interwencji terapeutycznych specyficznych dla konkretnej podgrupy, najpierw u myszy, potem także u ludzi. W projekcie kładziemy nacisk na konieczność interdyscyplinarnego podejścia do rozwiązywania tak złożonego problemu. W tym interdyscyplinarnym projekcie badawczym zajmujemy się ważnymi i aktualnymi pytaniami naukowymi, i planujemy zastosować najnowsze dostępne technologie, aby zdobyć nową wiedzę na niespotykanym dotąd poziomie pojedynczej komórki układu odpornościowego wyizolowanej z nowotworu. Możemy odkryć nowe typy komórek układu odpornościowego i uzyskać informacje o mechanizmach molekularnych leżących u podstaw unikania odporności przez nowotwory, które mogłyby ukierunkować badania w przyszłości. W mysich modelach glejaka przetestujemy nowe, kombinatoryczne podejścia ukierunkowane na różne komórki w mikrośrodowisku glejaków, mające na celu obudzenie odpowiedzi przeciwnowotworowej. Uzyskana wiedza ta może pozwolić na stworzenie nowatorskich metod diagnostycznych i terapeutycznych, które mogą być potencjalnie dostosowane do pacjentów.