

Odkrywanie i opracowywanie leków to długi i kosztowny proces. Pomimo ogromnych inwestycji w rozwój leków, wskaźnik sukcesu leków trafiających do badań klinicznych jest bardzo niski. Notuje się, że z 250 leków, które przeszły fazę przedkliniczną i zostały wyselekcjonowane do badań klinicznych, tylko 1 lek został ostatecznie wprowadzony na rynek farmaceutyczny. Jest to konsekwencją złego przełożenia wyników uzyskanych w badaniach przedklinicznych na wyniki badań klinicznych. Obecnie stosowane modele komórkowe *in vitro* w badaniach przedklinicznych są ogromnym uproszczeniem warunków panujących w organizmie człowieka. Natomiast w przypadku modeli zwierzęcych proces powstawania chorób, ich rozwoju i odpowiedzi na zastosowanie terapii jest często inny niż w przypadku organizmu ludzkiego. W związku z tym istnieje ogromna potrzeba zaprojektowania i tworzenia zaawansowanych modeli etapu badań przedklinicznych. Rozwiązaniem tego problemu stały się poniekąd mikrofluidyczne systemy Organ-on-a-Chip (OoC). Technologia OoC pozwala na uzyskanie modeli komórkowych morfologicznie zbliżonych do *in vivo* (*in vivo*) warunki naśladujące złożone i specyficzne cechy tkanek, co nie jest możliwe w warunkach standardowych hodowli. Pomimo, że wytworzono wiele zaawansowanych modeli OoC, okazuje się, że nie ma złotego standardu określającego, że dana tkanka w systemach Organ-on-a-chip powinna być modelowana opierając się o zadane parametry technologiczne, przy użyciu określonego modelu komórkowego 3D. W związku z tym celem projektu jest opracowanie systemów Organ-on-a-Chip imitujących mikrośrodowisko wybranych organów jako rozwiązania, które umożliwi badania przedkliniczne jako alternatywę dla standardowej hodowli komórkowej *in vitro* i przedklinicznych badań na zwierzętach. Dostarczymy również nowej wiedzy na temat tego, który model hodowli jest najbardziej odpowiedni i skuteczny dla konkretnego organu.

Aby osiągnąć zakładany cel geometria i technologia wytwarzania mikrostruktury zostaną wybrane w celu uzyskania i) monowarstwy 2D, ii) wielowarstwy 3D, iii) agregatów/sferoidów 3D oraz iv) kultur hydrożelowych 3D dla każdego narządu. Następnie dokonany zostanie wybór odpowiednich warunków hodowli w zależności od rodzaju narządu i modelu komórkowego w OoC. Na tym etapie zostanie naśladowane mikrośrodowisko tkanki i ustalona zostanie heterogeniczność komórkowa modelu komórkowego. W kolejnym kroku przeprowadzona zostanie charakterystyka biochemiczna uzyskanych modeli wątroby, płuc i serca w systemach OoC. Następnie, komórki zostaną wystawione na działanie wybranego związku, aby zbadać, czy występują różnice między modelami hodowli. Aby odpowiedzieć na analizę hipotez uzyskanych wyników dla różnych modeli OoC, zostaną przeprowadzone badania makroskopowe i *in vivo*. Ponadto interpretacja oparta na dostępnych bazach danych dotyczących badań klinicznych i konsultacjach z klinicystami może pozwolić na wyciągnięcie wniosku, czy technologia OoC może być stosowana jako model przedkliniczny. Należy zauważyć, że tak złożone analizy nie zostały dotychczas przedstawione w literaturze.

Uzyskane w ramach projektu wyniki pozwolą na głębsze zrozumienie, w jaki sposób typ komórkowego modelu wątroby, w tym raka wątroby, płuc, w tym raka płuc i serca, wpływa na prawidłową reprezentację narządu *in vivo*. Ponadto opracowane modele narządów w technologii OoC mogą ułatwić przesiew i rozwój nowych leków w przyszłości. Dodatkowo podejście zaproponowane i zoptymalizowane w projekcie (modelowanie i metody analityczne) może być wykorzystane w medycynie spersonalizowanej (z wykorzystaniem komórek pacjenta). Na koniec zakładamy, że wyniki uzyskane w ramach projektu mogą odpowiedzieć na pytanie, czy systemy Organ-on-a-chip mogą być przydatne w badaniach przedklinicznych.