

TEMAT:

Modyfikacja makrofagów nowotworowych w celu uzyskania odpowiedzi przeciwnowotworowej

PROMOTOR:

dr hab. n. med. Tomasz Rygiel; trygiel@imdik.pan.pl; Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. Mirosława Mossakowskiego PAN; ul. Adolfa Pawińskiego 5; 02-106 Warszawa

OPIS:

Komórkowy skład mikrośrodowiska guza może kształtować odpowiedź terapeutyczną, szczególnie poprzez działanie na infiltrujące komórki odpornościowe. Immunosupresyjne mikrośrodowisko guza wspomaga wzrost komórek nowotworowych i zapobiega skutecznej odpowiedzi komórek nowotworowych system odpornościowy. Makrofagi mogą być aktywowane w spektrum fenotypów między skrajnymi fenotypami M1 i M2, który jest często określany jako „klasyczny” (M1) i „alternatywny” (M2). Polaryzacja „podobna do M1” prowadzi do aktywacji adaptacyjne przeciwnowotworowe odpowiedzi immunologiczne i cytotoksyczność. TAM z większym prawdopodobieństwem są „podobne do M2”, przyczyniając się do powstawania nowotworów progresja dodatkowo powodująca oporność na immunoterapię lub chemioterapię. Aktywacja i przeprogramowanie tych wewnątrznowotworowych szpiku komórki mogą umożliwić skuteczną odpowiedź immunologiczną przeciwko rakowi.

Celem tego projektu jest zbadanie optymalnego mechanizmu ułatwiającego odpowiedź przeciwnowotworową poprzez przeprogramowanie makrofagów nowotworowych (TAM). Aby wywołać TAM przeprogramowanie w kierunku działania przeciwnowotworowego zastosujemy, wykonane na zamówienie liposomy z wybranymi cząsteczkami immunoaktywacyjnymi. Wcześniej opublikowaliśmy, że syntetyczny ligand TLR7 (R848) zmienia mikrośrodowisko guza i hamuje wzrost guza myszy. W badaniach klinicznych testuje się zgotowanie różnych agonistów TLR raka, jednak systemowe stosowanie ligandów TLR napotyka problemy toksyczności i innych działań niepożądanych, w związku z tym wiele wysiłku włożono w rozwój selektywnych metod dostarczania. STING jest wewnątrzkomórkowym receptorem patogenów wewnątrzkomórkowych, jego aktywacja powoduje produkcję IFN typu I. Aktywacja STING wykazała wielki potencjał w zwiększaniu odporności przeciwnowotworowej poprzez indukcja różnych prozapalnych cytokin i chemokin.

Stymulacja receptorów TLR lub SITNG może wywołać aktywację zapalną i przeprogramować makrofagi nowotworowe. Wyzwaniem pozostaje dostarczanie agonisty immunoaktywującego do makrofagów wewnątrz guza. Planujemy to osiągnąć przez opracowanie ukierunkowanego dostarczania opartego na liposomach, które zmaksymalizuje efektywne pobieranie przez makrofagi nowotworowe, do wyzwala ją wewnątrznowotworową aktywację makrofagów i przeprogramują ich funkcję, która może wyzwolić przeciwnowotworową odpowiedź immunologiczną.

Od kandydatów:

- wykształcenia wyższego (kierunki: biologia, biotechnologia lub pokrewne)
- praktycznej znajomości technik: hodowle komórkowe, cytometria przepływową, QPCR, procedury in vivo.
- dobrej znajomości języka angielskiego
- odpowiedzialności i samodzielności

Mile widziane:

- doświadczenie w pracy z komórkami mieloidalnymi
- modulacja immunoaktywacji komórek odpornościowych

- terapia nowotworów w modelach in vivo
- publikacje w powyższych dziedzinach

BIBLIOGRAFIA:

Salvagno, C. et al. Therapeutic targeting of macrophages enhances chemotherapy efficacy by unleashing type I interferon response. *Nat. Cell Biol.* 21, 511-521 (2019).

Pathria, P., Louis, T. L. & Varner, J. A. Targeting Tumor-Associated Macrophages in Cancer. *Trends Immunol.* 40, 310-327 (2019).

Pilch, Z. et al. Antitumor Activity of TLR7 Is Potentiated by CD200R Antibody Leading to Changes in the Tumor Microenvironment. *Cancer Immunol Res* 6, 930-940 (2018).

Zhang, F. et al. Genetic programming of macrophages to perform anti-tumor functions using targeted mRNA nanocarriers. *Nat Commun* 10, 3974 (2019).