Projekt 3.4 Przestrzenne uwarunkowania oporności na immunoterapię w chorobie nowotworowej

Promotor: prof. dr hab. Bożena Kamińska-Kaczmarek / dr Marcin Tabaka
Instytut: Instytut Chemii Fizycznej PAN
Zespół: Zespół 3. Optyka Fizyczna i Biofotonika – prof. dr hab. Maciej Wojtkowski
www: icter.pl

Opis:

Postęp w onkologii w ciągu ostatnich dwóch dekad zwiększył nasze zrozumienie skomplikowanych, a czasem przeciwstawnych ról, jakie układ odpornościowy odgrywa w chorobach nowotworowych. Podczas gdy silne odpowiedzi immunologiczne są wymagane do trwałej ochronnej odpowiedzi przeciwnowotworowej, limfocyty T CD8+ penetrujące guz i mające potencjał kontrolowania wzrostu guza, często osiągają stan dysfunkcyjny z powodu przewlekłej ekspozycji na antygen w pozbawionym składników odżywczych i supresyjnym mikrośrodowisku guza (ang. tumor microenvironment, TME). Dysfunkcja limfocytów T charakteryzuje się stopniową utratą funkcji efektorowych połączoną ze zwiększoną ekspresją receptorów immunologicznych punktów kontrolnych takich jak CTLA4, PD-1, Lag3 i Tim-3. W konsekwencji terapia immunologicznych punktów kontrolnych (ang. immune-checkpoint therapy, ICI), wykorzystująca przeciwciała blokujące te receptory, stała się ważną metodą leczenia raka. ICI wykazało bezprecedensowe odpowiedzi u pacjentów z kilkoma typami guzów przerzutowych, które w przeciwnym razie były oporne na dostępne metody leczenia. Jednak ostatnie badania pokazują, że tylko ~13% pacjentów odpowiada na immunoterapię.

Cel projektu:

Do tej pory większość wysiłków zmierzających do zrozumienia, w jaki sposób immunoterapia raka przywraca przeciwnowotworowe odpowiedzi limfocytów T, koncentrowała się na ocenie reaktywacji dysfunkcyjnych limfocytów T. W dużej mierze uważano, że skuteczność blokady punktów kontrolnych jest zależna od bezpośredniej zdolności przeciwciał blokujących do wiązania się z cząsteczkami inhibitorów i odwracania stanu dysfunkcji limfocytów T. Jednak ta koncepcja została zakwestionowana przez przełomową pracę wykazującą, że istniejące wewnątrz nowotworowe limfocyty T CD8+ mają ograniczoną zdolność do odmładzania przy stosunkowo nieelastycznym krajobrazie chromatyny, co sugeruje, że jest mało prawdopodobne, aby ochronny efekt ICI wynikał z przeprogramowania dysfunkcyjnych komórek T. Bez podstawowego zrozumienia, jak dokładnie działa ICI, nie dowiemy się, dlaczego u większości pacjentów ICI zawodzi. W związku z tym istnieje duże zainteresowanie innymi komórki odpornościowymi i dogłębne zrozumienie ich funkcji.

Aby odpowiedzieć na te pytania, zaproponowaliśmy serię eksperymentów analizujących zmiany komórkowe i transkrypcyjne związane z komórkami immunologicznymi infiltrującymi mikrośrodowisko guza. Zaproponowany projekt ma charakter wysoce interdyscyplinarny, polegający na zastosowaniu metod „omicznych" w profilowaniu pojedynczych komórek i podejść do immunologii systemowej w celu dalszego wyjaśnienia zasad rządzących odpowiedziami immunologicznymi podczas choroby nowotworowej. Ponadto planujemy opracować zestaw narzędzi obliczeniowych, które pozwolą nam lepiej zrozumieć organizację mikrośrodowiska guza pod kątem składu komórkowego, przestrzennego rozmieszczenia komórek i komunikacji pomiędzy nimi.

Wymagania:

- tytuł magistra matematyki, statystyki, fizyki, informatyki, bioinformatyki, biologii obliczeniowej lub pokrewnej dyscypliny ilościowej;
- biegła znajomość języka Python
- znajomość narzędzi wiersza poleceń systemu Unix;
- dobra znajomość statystyki i uczenia maszynowego;
- znajomość narzędzi bioinformatycznych.