1. **Název projektu:** Restartování protinádorové imunitní reakce pomocí experimentální mRNA terapie na modelu nádorů pankreatu a plic
2. **Hlavní řešitel:** xxxxx

x

1. **Pracovišté:** Ústav biofyziky a informatiky, 1. lékařská fakulta Karlovy Univerzity

Salmovská 1, Praha 2, 120 00

Tel: 224 965 842

Fax: 224 965 843

# Stručná charakteristika projektu a realizační výstup

Z pohledu imunogenicity můžeme nádory zjednodušeně rozdělit na skupiny “HOT“ a “COLD“. U “HOT“ nádorů je přítomen infiltrát imunitních buněk schopných rozpoznat nádorové neoantigeny, který je imunosuprimován specifickým mikroprostředím. Obecně jsou tyto nádory (např. nemalobuněčné nádory plic, či hlavy a krku) snadnějším cílem pro nové imunoterapeutické postupy. Naproti tomu u “COLD“ nádorů (např. nádory pankreatu, prostaty, či vaječníků) je infiltrát T-lymfocytů nižší, což terapeutické navození protinádorové odpovědi značně komplikuje. V navrhovaném projektu plánujeme otestovat náš imunoterapeutický přístup jak na “COLD“ nádoru pankreatu, tak na “HOT“ nádoru plic.

Calreticulin je buněčný protein, který se fyziologicky nachází v endoplasmatickém retikulu buněk a je tak pro imunitní systém neviditelný. Je však popsáno, že v některých případech dochází jeho translokaci na vnější stranu buněčné membrány umírajících nádorových buněk, kdy pak dochází (přes dendritické buňky) k navození účinné T-buněčné protinádorové reakce (i proti nádorovým buňkám bez membránového Calreticulinu). Vycházíme tedy z hypotézy, že docílením membránové exprese Calreticulinu na nádorových buňkách dojde k podobnému navození imunitní reakce.

V navrhovaném projektu plánujeme testovat účinnost nově nasyntetizovaných nosičů pro selektivní přepravu mRNA molekul do nádorové tkáně. Mimo samotné účinnosti dopravy do nádorů chceme otestovat hypotézu, že úspěšná exprese připraveného Calreticulinového konstruktu (pro selektivní expresi na vnější membráně nádorových buněk) v nádorových buňkách povede k nastartování imunitní reakce proti nádorovým buňkám. Po pilotních in vivo studií, kde budeme studovat biodistribuci, vybereme 1-2 nejlepší nosiče a zaměříme se na protinádorovou účinnost testovaných systémů s důrazem na stanovení změn protinádorové imunitní reakce a imunologického infiltrátu.

Jako realizační výstup očekáváme minimálně 1 publikaci v recenzovaném časopise, a primárně získání dat pro grantovou žádost o víceletý projekt u Grantové agentury České Republiky, Agentury zdravotnického výzkumu ČR, či mezinárodní grant v gesci MŠMT.

# Stupeň rozpracování projektu, případně kopie publikací

Navrhovaný projekt navazuje na stáž hlavního řešitele a následnou spolupráci se skupinou profesora Oupického na University of Nebraska (USA). Tato skupina pro nás vyvíjí nové nosiče pro dopravu nukleových kyselin do nádorového mikroprostředí. V rámci navrhovaného projektu pro nás tato skupina nasyntetizovala nové makromolekulární nosiče speciálně modifikované pro účinnou přepravu a uvolňování mRNA (odvozeno od nosičů pro DNA molekuly). Naše skupina zkonstruovala fůzní gen pro Calreticulin s membránovou kotvou, který jsme převedli do molekul mRNA pro tento navrhovaný projekt.

Přidělení grantu tak podpoří tuto mezinárodní spolupráci s renomovaným pracovištěm a pomůže ji rozvinout v další nadějný imunoterapeutický přístup k léčbě nádorů plic a pankreatu.

V přiložených publikacích dokládáme spolupráci s výše zmíněným pracovištěm i zaměření na směrování nosičů pro nukleové kyseliny v experimentální terapii pankreatických nádorů.

1. Projekt není podporován i z jiných zdrojů, vyjma mzdových a režijních nákladů zaměstnavatele.
2. **Návrh na výši finanční podpory a jejího využití**

 Celková finanční podpora 227.000,- Kč

1. **Rozpočet**

|  |  |
| --- | --- |
| Laboratorní chemikálie | 15 000,00 Kč |
| Laboratorní plastik | 25 000,00 Kč |
| Reagencie pro tkáňové kultury | 20 000,00 Kč |
| Reagencie pro stanovení exprese Calreticulinu (protilátky, Western blott) | 42 000,00 Kč |
| Nádorové linie | 28 000,00 Kč |
| Myši + ustájení | 50 000,00 Kč |
| Služby (poplatky za užití přístrojů, poplatky při tvorbě publikačních výstupů, přeprava vzorků) | 37 000,00 Kč |
| Spotřební materiál | 10 000,00 Kč |
| **Celkem** | **227 000,00 Kč** |

1. **Bankovní spojení** žadatele: Komerční banka a.s.

č.ú.: xxxxx

1. **Prohlášení žadatele:** Veškeré publikace a souhrny přednášek budou označeny větou *„Práce byla finančně podpořena grantem Ligy proti rakovině Praha“.* Případně zakoupené investiční předměty budou označeny nápisem *„Zakoupeno za finančního přispění Ligy proti*

*rakovině Praha“.*

1. **Žadatel prohlašuje**, že do roka od přidělení finanční podpory předloží přehled o čerpání finančních prostředků a podá stručnou zprávu o získaných výsledcích výzkumu.

V Praze dne 30.8. 2021