

J3-9268 Uravnavanje imunoterapije raka z ultrazvokom

Cancer immunotherapy modulation by ultrasound

Vodja projekta:
Dr. Mojca Benčina

1. VSEBINSKI OPIS PROJEKTA:

Imunoterapija ima z aktivacijo imunskega sistema, ki prepozna in uniči rakave celice, izjemen potencial pri zdravljenju raka. Terapije, ki nadzorujejo biološke procese z manipulacijo specifičnih signalov z namenom zmanjšane citotoksičnosti, ter izboljšanja varnosti in nadzora, so zelo redke. Glavni cilj projekta je razviti potencial ultrazvoka kot neinvazivnega in specifičnega signala za aktivacijo imunskih celic in za ultrazvočno aktivacijo transkripcijske regulacije izbranih genov *in vivo*. Pripraviti nameravamo genetska orodja, ki bodo povečala občutljivost celic na ultrazvok ali na druge mehanske signale, reporterje, ki nam bodo omogočali spremljati celični odgovor *in vivo* ter sklopiti aktivacijo mehanoreceptorjev s transkripcijo izbranih genov vključenih v imunski odziv tumorjev.

Immunotherapy has great potential to treat cancer by activating the immune system to recognize and kill cancer cells. However, therapies controlling biological processes by manipulating specific signals in order to enhance safety and precise control, and reduce cytotoxicity have been limited. The goal of this proposal is to develop the potential of ultrasound as a noninvasive trigger for activation of APC and T-cells for immunotherapeutic intervention and for induction of the transcriptional regulation of selected genes involved in immune response to tumors *in vivo* by ultrasound stimulation. In short, we aim to construct genetic tools to enhance sensitivity of cells to ultrasound or other mechanical signal stimulus, design reporters to detect cellular response *in vivo* and to couple mechanoreceptor activation to transcription of selected genes involved in immune response to tumors.

Sodelujoče organizacije:

- EN-FIST CENTER ODLIČNOSTI

a. osnovni podatki glede financiranja:

Projekt financira ARRS v okviru cenovne kategorije D za obdobje treh let v obsegu 2284 letnih ur. Trajanje financiranja je 1. 7.2018 – 30.6.2021.

b. sestava projektne skupine s povezavami na SICRIS

Na Kemijskem inštitutu v projektne skupini J3-9268 sodelujejo:

14360; Mojca Benčina – <http://www.sicris.si/search/rsr.aspx?lang=slv&id=8380>
35277; Tina Fink – <http://www.sicris.si/search/rsr.aspx?lang=slv&id=40263>
17915; Helena Gradišar – <http://www.sicris.si/search/rsr.aspx?lang=slv&id=10174>
23563; Iva Hafner Bratkovič – <http://www.sicris.si/search/rsr.aspx?lang=slv&id=16734>
28881; Karolina Ivičak Kocjan – <http://www.sicris.si/search/rsr.aspx?lang=slv&id=31432>
06628; Roman Jerala – <http://www.sicris.si/search/rsr.aspx?lang=slv&id=5855>
34252; Tina Lebar – <http://www.sicris.si/search/rsr.aspx?lang=slv&id=38797>
17917; Andreja Majerle – <http://www.sicris.si/search/rsr.aspx?lang=slv&id=10176>
38257; Maja Meško – <http://www.sicris.si/search/rsr.aspx?lang=slv&id=44147>

39111; Tjaša Plaper – <http://www.sicris.si/search/rsr.aspx?lang=slv&id=45131>
38021; Bojana Stevović – <http://www.sicris.si/search/rsr.aspx?lang=slv&id=43898>

2. faze projekta in njihova realizacija

Predlog projekta je strukturiran v **tri sklope**, znotraj katerih bomo načrtovali in raziskali mehanogenetska omrežja in stimulacijo z ultrazvokom za sprožitev specifičnega odziva celic.

- 1: Povečana občutljivost celic na stimulacijo z ultrazvokom
- 2: Povezava aktivacije mehanosenzitivnega receptorja z nadzorom transkripcije
- 3: Izvedba *in vivo* ultrazvočne aktivacije v medicinsko ustreznem okolju

Realizirali smo:

- a) Priprava celic s stabilno transficiranimi ionskimi kanali, ultrazvočna stimulacija celic in upodabljanje kalcijevega inluksa.
- b) Ultrazvočna stimulacija celic z lipidnimi mikromehurčki.
- c) Priprava proteinskih plinskih mehurčkov in testiranje ultrazvočnih pogojev za selektivno aktivacijo celic.
- d) Ektopično izražanje proteinov, ki so pod regulacijo NFAT-a.
- e) Regulacija endogeno izraženega proteina z dizajniranim NFAT-TALE transkripcijskih faktorjem.

3. bibliografske reference, ki izhajajo neposredno iz izvajanja projekta

MEŠKO, Maja, LEBAR, Tina, DEKLEVA, Petra, JERALA, Roman, BENČINA, Mojca. Engineering and rewiring of a calcium-dependent signaling pathway. ACS synthetic biology. 21 Aug. 2020, vol. 9, iss. 8, str. 2055-2065, ISSN 2161-5063, <https://dirros.openscience.si/lzpisGradiva.php?id=12765>, DOI: [10.1021/acssynbio.0c00133](https://doi.org/10.1021/acssynbio.0c00133). [COBISS.SI-ID [23754243](https://www.cobiss.si/record/23754243)]

4. logotip ARRS in drugih sofinancerjev



arrrs

JAVNA AGENCIJA ZA RAZISKOVALNO DEJAVNOST
REPUBLIKE SLOVENIJE