

Inżynieria tkankowa ma na celu wytworzenie „sztucznych” tkanek, czyli konstrukcji zawierających żywe komórki i spełniających funkcje tkanek, jednak wyhodowanych poza organizmem. Tak opracowane tkanki znalazłyby wiele zastosowań, w tym (i) w medycynie regeneracyjnej, gdzie można by je wykorzystać jako implanty w celu zastąpienia uszkodzonych tkanek, (ii) w badaniach podstawowych z zakresu biologii tkanek—oferując wysoce kontrolowane warunki eksperymentalne, w przeciwieństwie do tych spotykanych *in vivo*, umożliwiające wgląd w konkretne zjawiska fizjologiczne, oraz (iii) testowanie leków, zarówno w przemyśle farmaceutycznym—jako alternatywa dla modeli zwierzęcych—jak i w medycynie spersonalizowanej, np. w leczeniu nowotworów. Podstawowym problemem inżynierii tkankowej jest wytworzenie tkanek z wbudowanym układem naczyniowym, niezbędnym w celu podtrzymania krążenia składników odżywczych i ogólnie funkcji życiowych hodowanych tkanek. W szczególności, układ naczyniowy musi spełniać swoją funkcję na wszystkich skalach odległości, aż do skali komórkowej, w której najmniejsze naczynia, zbudowane z komórek śródbłonna (EC), mają za zadanie dostarczać tlen i usuwać produkty uboczne przemiany materii z wewnątrz tkanki. Obecne podejścia do inżynierii tkankowej naczyń kapilarnych wykorzystują zazwyczaj spontaniczną samoorganizację komórek śródbłonna w rozgałęzione sieci. Jednak takie samoorganizujące się sieci często nie są optymalnym rozwiązaniem ze względu na (i) ich powolny wzrost, wynikający z tego że komórki muszą migrować na stosunkowo duże odległości, (ii) niejednorodność i niewystarczającą ilość połączeń oraz (iii) brak jakiegokolwiek zewnętrznej kontroli nad globalną strukturą powstającej sieci.

W ramach projektu opracujemy nową metodę inżynierii tkanek naczyniowych opartą na wykorzystaniu tzw. „nasion” kapilarnych, czyli wstępnie zagregowanych komórek śródbłonna, które—po rozmieszczeniu w tkance w kontrolowany sposób—mogłyby dać początek sieci kapilarnej o wcześniej zaprojektowanej globalnej architekturze. W projekcie będziemy badać tworzenie się sieci naczyniowych „kiefkujących” z wielu „nasion” rozproszonych w hydrożelu naśladującym macierz międzykomórkową. Aby kontrolować odstęp między „nasionami”, połączymy je w uporządkowane struktury za pomocą sił magnetycznych i zastosujemy podejście organ-on-chip, w którym komórki wraz z hydrożelem zostaną zamknięte w płaskiej, przezroczystej komorze umożliwiającej bezpośrednio obrazowanie tworzącej się sieci kapilarnej. Aby scharakteryzować sieci, opracujemy nowoczesne narzędzia do analizy danych oparte m.in. na uczeniu maszynowym, a także stworzymy szczegółowy model teoretyczny ewoluujących sieci, obejmujący po raz pierwszy bezpośrednią interakcję komórek śródbłonna z macierzą międzykomórkową. Wykorzystamy ten model do zaprojektowania optymalnych sieci, które mogłyby najskuteczniej zasilać tkanki w substancje odżywcze.

W końcowej fazie projektu wykorzystamy opracowaną technologię hodowli sieci kapilarnych do stworzenia realistycznego modelu tkanki nowotworowej *in vitro*. Powszechnie wiadomo, że angiogeneza (tworzenie naczyń krwionośnych) odgrywa kluczową rolę w rozwoju raka, jego inwazji i przerzutach. Guzy nowotworowe, np. chłoniaki, mięsaki, a także nowotwory piersi, prostaty czy tarczycy, potrzebują dopływu substancji odżywczych i tlenu w celu wzrostu (ponad rozmiar 1 mm). Z tych względów sieci naczyniowe są celem terapii przeciwnowotworowych, a także wykorzystywane do dostarczania leków bezpośrednio do komórek rakowych. W projekcie opracujemy platformę do testowania leków na kilku różnych liniach komórek rakowych (np. różnych podtypów raka piersi), aby stworzyć narzędzia do przyszłego zastosowania w spersonalizowanych podejściach do terapii nowotworów, w których komórki rakowe można by pobrać bezpośrednio od pacjenta w celu opracowania optymalnej strategii leczenia.

Podsumowując, projekt znacząco przyczyni się do postępu w dziedzinie inżynierii tkanek naczyniowych, dostarczy nowych narzędzi do analizy danych w badaniach nad sieciami biologicznymi, oraz, przy pomocy modelu teoretycznego, pozwoli ustalić ogólne reguły rządzące rozwojem sieci naczyniowych, a także otworzy nowe perspektywy rozwoju zminiaturyzowanych platform do testowania leków, np. w spersonalizowanych terapiach onkologicznych.