

Czerniak (melanoma) to nowotwór złośliwy skóry, błon łączkowych i błony naczyniowej gałki ocznej. Wywodzi się on z komórek produkujących barwnik –melanocytów. Zachorowalność na czerniaka skóry wykazuje tendencję rosnącą u obu płci – współczynnik zachorowalności w ciągu trzech dekad wzrósł prawie 3-krotnie. W Polsce w 2010 roku liczba zgonów z powodu czerniaka skóry wyniosła prawie 1200 [Krajowy Rejestr Nowotworów]. Czerniak to nowotwór wyjątkowo oporny na działanie chemio- i radioterapii.

Od wielu lat wysiłki badaczy koncentrują się nie tylko na eliminacji komórek nowotworowych, ale również na obserwacji właściwości komórek wspierających strukturę i metabolizm guzów nowotworowych tzw. mikrośrodowiska nowotworowego. W skład mikrośrodowiska nowotworowego wchodzi komórki układu immunologicznego, komórki błonki naczyń krwionośnych, fibroblasty i in. Komórki układu odpornościowego obecne w mikrośrodowisku guza nowotworowego ulegają swojemu „przeprogramowaniu”, nie rozpoznają komórek nowotworowych jako obcych, tracą zdolność rozpoznawania i prezentacji antygenów nowotworowych komórkom efektorowym, zdolnym do eliminacji komórek nowotworowych. Naczynia powstające w guzie, w procesie zwanym angiogenezą, są czynnikiem promującym wzrost i inwazyjność nowotworu –umożliwiają komórkom nowotworowym niezdolnym wymianę metabolitów. Naczynia nowotworowe, często niefunkcjonalne i nieszczelne, powodują powstawanie rejonów przebiegu niedotlenienia, co przyspiesza progresję nowotworu.

Działania terapeutyczne mające na celu eliminację nowotworowych naczyń krwionośnych oraz stymulację komórek układu odpornościowego to rozwiązania kompleksowe, skutecznie ograniczające wzrost guzów nowotworowych.

W ostatnich latach mezenchymalne komórki zrębu (MSC) stały się przedmiotem zainteresowania badaczy na całym świecie. Dostępność komórek MSC, ich potencjał proliferacyjny oraz zdolność do swoistej migracji w kierunku komórek nowotworowych czyni je idealnym narzędziem w terapii przeciwnowotworowej. MSC *in vivo* są ważnym elementem funkcjonalnym niszy macierzystych komórek hematopoetycznych oraz integralnym elementem budulcowym ścian naczyń krwionośnych. MSC wydzielają m.in. czynniki antyapoptotyczne, proangiogenne, stymulujące proliferację komórek oraz immunostymulujące. MSC izolowane ze szpiku kostnego wykazują tendencję w kierunku komórek nowotworowych. Komórki MSC podane do krwioobiegu zwierzęt z wykształconymi guzami lokalizują się głównie w okolicach nowotworu. Swoisty tropizm komórek MSC do guza nowotworowego został potwierdzony w modelach czerniaka, raka jajnika, raka piersi, glejaka czy raka w trąbce.

IL-12 to cytokina produkowana m.in. przez komórki układu odpornościowego o szerokim spektrum działania. IL-12 wykazuje zarówno działanie immunostymulujące jak i antyangiogenne. Problemem wydaje się dostarczenie terapeutycznego białka do trudno dostępnych rejonów nowotworu. Lokalne uwalnianie IL-12 w guzie prowadzi do stymulacji układu odpornościowego i niszczenia komórek nowotworowych. DMXAA to czynnik przeciwnaczyńowy, skuteczny w eliminacji naczyń nowotworowych. DMXAA inicjuje uwalnianie z makrofagów czynników uszkadzających nowotworowe naczynia krwionośne (TNF- α , tlenek azotu (NO)), indukuje wydzielanie przez komórki dendrytyczne i makrofagi chemokin stymulujących migrację limfocytów T oraz polaryzuje makrofagi z fenotypu przeciwzapalnego (M2) do fenotypu prozapalnego (M1).

Projekt jest kontynuacją naszych badań nad wykorzystaniem w terapii przeciwnowotworowej kombinacji leków antyangiogennych i immunostymulujących. Taka kombinacja okazała się skuteczna w terapii myszy z guzami czerniaka B16-F10. *Novum* projektu polega na wykorzystaniu w terapii zmodyfikowanych genetycznie komórek MSC będących nośnikami terapeutycznego białka IL-12, swoich dostarczającymi białko immunostymulujące i antyangiogenne w trudno dostępne rejon guza nowotworowego. Cytokina IL-12, wydzielana przez komórki MSC, powinna aktywować komórki układu odpornościowego w najbliższym sąsiedztwie komórek nowotworowych. Dodatkowo podawanie DMXAA powoduje niszczenie i eliminację naczyń krwionośnych w guzie nowotworowym.

Mamy nadzieję, że zaproponowane przez nas rozwiązanie terapeutyczne: niszczenie naczyń przez DMXAA i stymulacja odpowiedzi odpornościowej przy udziale IL-12, swoich dostarczanej przez komórki MSC, okaże się skuteczne w eliminacji komórek nowotworowych. Kombinacja DMXAA z IL-12 powinna: (1) zmniejszyć liczbę nowotworowych naczyń krwionośnych, (2) zwiększyć poziom limfocytów efektorowych oraz (3) obniżyć poziom limfocytów immunosupresyjnych. W razie powodzenia, zaproponowane przez nas rozwiązanie może stać się przedmiotem badań klinicznych.