

POPULARNONAUKOWE STRESZCZENIE PROJEKTU

Głównym celem projektu jest opracowanie chemioimmunoterapii opartej na immunomodulującej dawce nanokoniugatów MTX-HES, która wspomagana będzie immunoterapią w formie szczepionek komórkowych na bazie stymulowanych antygenami nowotworowymi komórek dendrytycznych z wyciszoną ekspresją receptora IL-10.

Jako chemioterapeutyk wykorzystane zostaną nanokoniugaty metotreksatu (MTX), w których nośnikiem leku są wysokocząsteczkowe polisacharydy takie jak hydroksyetyloskrobia (HES), zapewniające przedłużone działanie leku w organizmie oraz zmniejszające skutki uboczne w porównaniu do wolnego MTX. Wspomniane nanokoniugaty są nowym typem związków terapeutycznych, które powstały w wyniku połączenia leków wykorzystywanych dotąd w terapii – metotreksatu wykorzystywanego zarówno w terapii przeciwnowotworowej, jak również w leczeniu chorób o podłożu autoimmunologicznym oraz hydroksyetyloskrobi, która jest amylopektynowym polimerem wykorzystywanym już w medycynie (jest koloidem zwiększającym objętość krwi w hipowolemii). Skoniugowanie MTX z HES przedłuża działanie MTX w organizmie oraz zmniejsza skutki uboczne w porównaniu do MTX podawanego w formie wolnej. Nanokoniugaty MTX-HES wykazują aktywność przeciwnowotworową i ich zastosowanie w terapii przeciwnowotworowej stanowi przedmiot zgłoszenia patentowego.

Dokładne zrozumienie interakcji pomiędzy komórkami nowotworowymi i komórkami odpornościowymi, powinno umożliwić nam świadome wykorzystanie poszczególnych elementów układu odpornościowego w walce z nowotworami. Jednakże, obecne próby z zastosowaniem immunoterapii skupiają się głównie na indukcji swoistej odpowiedzi przeciwnowotworowej, podczas gdy tylko złożone, wielokierunkowe działanie może wpłynąć skutecznie na zwalczanie nowotworu. Dlatego też immunoterapia jest coraz częściej stosowaną metodą w leczeniu chorób nowotworowych, jako uzupełnienie konwencjonalnych form chemioterapii. Wykorzystanie komórek dendrytycznych (DC – dendritic cells) w immunoterapii, jest jedną z najbardziej obiecujących strategii, ponieważ DC są profesjonalnymi komórkami prezentującymi antygeny limfocytom T, co z kolei ma istotne znaczenie w generowaniu odpowiedzi przeciwnowotworowej. Ponadto zastosowanie DC w immunoterapii zmniejsza skutki uboczne podawania chemioterapeutyków i umożliwia skrócenie schematu podawania leku lub zmniejszenie jego dawki.

W środowisku rozwijającego się nowotworu obecne są cytokiny immunosupresorowe (np. IL-10), hamujące odpowiedź odpornościową, dlatego też w niniejszym projekcie, poza chemioterapią, dodatkowo zastosowana zostanie immunoterapia, wspomagająca i pogłębiająca przeciwnowotworowy efekt chemioterapii.

Komórki dendrytyczne posiadają receptor interleukiny 10 (IL-10R) i w środowisku bogatym w tę cytokinę, nabywają cechy komórek regulatorowych, a w konsekwencji - produkując większe ilości IL-10, promują powstawanie limfocytów Treg, a limfocyty efektorowe wprowadzają w stan anergii. Z tego względu chemioterapię opartą na wykorzystaniu MTX-HES chcemy poszerzyć o immunoterapię szczepionkami komórkowymi na bazie komórek dendrytycznych z wyciszoną ekspresją IL-10R, co obniży wrażliwość DC na obecną w mikrośrodowisku nowotworu IL-10 i ukierunkuje oraz wzmocni odpowiedź przeciwnowotworową. Przyczyni się to do opracowania nowej strategii chemioimmunoterapii, złożonej z chemioterapii opartej na niskiej dawce nanokoniugatów MTX-HES oraz immunoterapii szczepionkami komórkowymi na bazie BM-DC/shIL-10R/TA_g. Spodziewanym wynikiem zastosowanej terapii na mysim modelu raka jelita grubego MC38 będzie pełna reaktywacja układu odpornościowego gospodarza i powstanie silnej i swoistej odpowiedzi przeciwnowotworowej.

Niniejszy projekt jest połączeniem naszych wcześniejszych badań. Z jednej strony jest to kontynuacja badań nad wykorzystaniem MTX i wysokocząsteczkowych nośników w terapii przeciwnowotworowej, a z drugiej kontynuowanie badań skupionych wokół wykorzystania szczepionek komórkowych opartych na komórkach dendrytycznych w terapii mysiego raka jelita grubego MC38.