

Próby pobudzania aktywności układu odpornościowego w celu leczenia nowotworów podejmowano wielokrotnie w ciągu ostatniego stulecia - wysiłki naukowców głównie koncentrowały się na rozwoju różnorodnych form immunoterapii, czyli na wzmaganiu naturalnych mechanizmów układu odpornościowego w celu bardziej skutecznego eliminowania komórek nowotworowych. Większość tego typu strategii wynikała z założenia, że układ odpornościowy chorych na raka jest niewydolny lub jest niewystarczająco aktywny aby samodzielnie rozwinąć odpowiedź immunologiczną. Z tego powodu większość podejść do immunoterapii polegało na próbach podawania rekombinowanych cytokin, adiuwantów lub nieswoiście działających związków immunostymulujących pochodzenia bakteryjnego. Mimo pewnych ograniczonych sukcesów terapeutycznych podejścia te okazały się mało skuteczne, natomiast towarzyszyły im nasilone działania niepożądane. Badania doświadczalne prowadzone w zwierzęcych modelach nowotworów dały w międzyczasie jasne i jednoznaczne wskazówki, że odpowiedź immunologiczna skierowana przeciw nowotworom niekoniecznie musi polegać na nadmiernej stymulacji mechanizmów efektorowych limfocytów, a niekiedy znacznie lepsze efekty daje znalezienie i wyłączenie aktywności określonych mechanizmów hamujących aktywność limfocytów, które rozwijają się wraz z progresją guza. Ważnym punktem zwrotnym w badaniach tego typu były badania przedkliniczne, a następnie kliniczne, w których okazało się, że przeciwciała monoklonalne blokujące aktywność określonych cząsteczek uczestniczących w hamowaniu aktywności limfocytów prowadzą do rozwoju silnej odpowiedzi immunologicznej umożliwiającej całkowite wyeliminowanie choroby nowotworowej nawet u znacznego odsetka chorych. Przeciwciała te, zwane inhibitorami punktu kontrolnego (check-point inhibitors) wiążą i blokują błonowe cząsteczki takie jak CTLA-4, PD-1 oraz PD-L1. Niestety dane kliniczne wskazują na to, że przeciwciała te dają szansę na wyleczenie z choroby jedynie u 20-30% chorych. Dlatego nadal trwają próby identyfikowania molekularnych mechanizmów leżących u podłoża oporności na immunoterapię. Szereg doniesień literaturowych oraz nasze wstępne dane doświadczalne wskazują na to, że jednym z takich mechanizmów, które mogą ograniczać działanie inhibitorów punktu kontrolnego jest indukcja w obrębie guza arginazy-1, enzymu rozkładającego L-argininę. Przy braku L-argininy limfocyty T nie mogą ulec aktywacji ponieważ w komórkach tych dochodzi do zmniejszenia ilości cząsteczek powierzchniowych uczestniczących w przekazywaniu informacji o rozpoznaniu przez te komórki antygenie. Celem zaplanowanych przez nas badań jest sprawdzenie, czy rzeczywiście arginaza-1 może być odpowiedzialna za zahamowanie skutecznej odpowiedzi immunologicznej w trakcie terapii inhibitorami punktu kontrolnego. W celu zweryfikowania naszej hipotezy badawczej wykorzystamy genetycznie modyfikowane szczepy myszy, w tym zwierzęta pozbawione genu dla arginazy-1. Wyniki tych badań pozwolą nam odpowiedzieć na pytanie, czy arginaza-1 jest potencjalnie celem terapeutycznym, który można wykorzystać w celu nasilenia skuteczności immunoterapii nowotworów. Wiedza ta jest niezbędna do lepszego rozumienia mechanizmów leżących u podłoża rozwijającej się odpowiedzi immunologicznej. Wyniki projektu mogą być również przydatne w identyfikowaniu nowych molekularnych celów do terapii nowotworów, zrozumieniu niedoskonałości istniejących metod immunoterapii, wyjaśnieniu działań niepożądanych związanych ze stosowaniem immunoterapii u chorych oraz w wyznaczaniu nowych kierunków badań w dziedzinie immunologii i doświadczalnej onkologii. Nawet jeśli arginaza-1 okazałaby się dobrym celem terapeutycznym tylko o niewielkiej podgrupie chorych z nowotworami, to wyniki projektu miałyby niezmiernie ważne implikacje kliniczne.