

POPULARNONAUKOWE STRESZCZENIE PROJEKTU

Szczepionki komórkowe stosowane w terapii chorób nowotworowych są obecnie obiektem zainteresowania licznych grup badawczych. Jednak ich skuteczność w dużej mierze zależy od rodzaju zastosowanej chemioterapii.

Celem projektu jest opracowanie schematu leczenia obejmującego wieloskładnikową chemioimmunoterapię, która zostanie wykorzystana w dwóch modelach mysich nowotworów: raka jelita grubego MC38 oraz czerniaka B16.

Zastosowanie chemioterapeutyków przed podaniem szczepionek komórkowych może umożliwić przywrócenie reaktywności komórek odpornościowych na antygeny nowotworowe i powodować długotrwałe opóźnienie wzrostu nowotworów nie tylko przez efekt cytoredukcyjny, ale także w wyniku eliminacji określonych subpopulacji komórek supresorowych. Jako chemioterapeutyk zastosowany zostanie nanokoniugat metotreksatu (MTX), w których nośnikiem leku są wysokocząsteczkowe polisacharydy takie jak hydroksytyloskrobia (HES), zapewniające przedłużone działanie leku w organizmie oraz zmniejszające skutki uboczne w porównaniu do wolnego MTX. Nanokoniugat MTX-HES wnika do komórek nowotworowych inną drogą niż wolny MTX – poprzez α -receptor folianowy, który obficie występuje na komórkach nowotworowych (m.in. raka jelita grubego), i jest nieobecny na większości prawidłowych komórek.

Jego działanie będzie uzupełnione za pomocą immunoterapii opartej na komórkach dendrytycznych (ang. dendritic cells – DC) pochodzenia szpikowego genetycznie zmodyfikowanych do równoczesnego wytwarzania IL-12 i IL-18 (alternatywnie - IL-15) i stymulowanych antygenem nowotworowym. Dodatkowo, w charakterze okresowego immunomodulatora mikrośrodowiska nowotworowego i promotora polaryzacji odpowiedzi odpornościowej, użyte będą przeciwciała skierowane przeciwko receptorowi IL-10.

Istnieje coraz więcej przesłanek, że supresję odpowiedzi odpornościowej promowaną przez dysfunkcyjne komórki dendrytyczne znajdujące się w mikrośrodowisku nowotworu można odwrócić przez zastosowanie komórek dendrytycznych generowanych i stymulowanych *ex vivo*. Z tego względu, podejmowane są próby zastosowania różnych strategii antygenowej stymulacji DCs np. za pomocą lizatów komórek nowotworowych. Jednak wciąż innowacyjnym podejściem jest jednoczesne wprowadzenie genów cytokin do DC, co może pomóc w dojrzewaniu DC obecnych w organizmie gospodarza.

Wyniki analizy przeprowadzonej w trakcie tego projektu doprowadzą do oszacowania skuteczności stosowanej terapii, określenia zróżnicowania fenotypowego i funkcjonalnego komórek obecnych w śledzionach i tkankach nowotworowych uzyskanych od myszy obciążonych nowotworem. Szczególną uwagę skupimy na komórkach supresorowych odpowiedzialnych za upośledzenie odpowiedzi przeciwnowotworowej. Po pomyślnym zakończeniu badań, opracowany schemat może być zarekomendowany do dalszych badań klinicznych.

Projekt jest kontynuacją badań nad wykorzystaniem MTX i wysokocząsteczkowych nośników w terapii przeciwnowotworowej oraz badań skupiających się na wykorzystaniu szczepionek komórkowych opartych na komórkach dendrytycznych w terapii mysiego raka jelita grubego MC38.