

Radioterapia (RT) jest jedną z głównych metod leczenia pacjentów chorych na nowotwory. Niszczy komórki nowotworowe. Radioterapia działa również na mikrośrodowisko guza (nowotworowe naczynia krwionośne i komórki układu odpornościowego), aktywując powstanie mechanizmów radio-oporności. Uszkadza naczynia i indukuje popromienny stan zapalny. Dochodzi do nagromadzenia radioopornych komórek hamujących przeciwnowotworową odpowiedź odpornościową. Powstają liczne obszary niedotlenienia (hipoksji) guza. Hipoksja osłabia przeciwnowotworowy efekt RT. Aktywuje tworzenie nowych naczyń krwionośnych (angiogenezę) i prowadzi do nawrotu choroby. Uzasadnione jest zatem zastosowanie terapii skojarzonej: radioterapii z lekami, które zapobiegną niepożądanym zmianom zachodzącym w mikrośrodowisku nowotworowym.

Głównym celem projektu badawczego jest udowodnienie hipotezy, że odpowiednia kombinacja radioterapii z lekami przekształcającymi mikrośrodowisko nowotworowe może ominąć niektóre mechanizmy oporności na radioterapię i zwiększyć jej skuteczność terapeutyczną. Planujemy zastosować radioterapię kontaktową (brachyterapia) w połączeniu z imikwimodem i sunitynibem. Imikwimod (agonista TLR7) jest lekiem stymulującym odpowiedź odpornościową i może pełnić rolę radiouczulacza. Sunitynib (inhibitor kinaz tyrozynowych: VEGF, PDGFR, c-kit, FLT3) hamuje tworzenie nowotworowych naczyń krwionośnych i działa jako czynnik immunostymulujący. Proponowana kombinacja jest przykładem nowej terapii celowanej o szerokim spektrum działania.

Szczegółowe cele projektu obejmują uzyskanie odpowiedzi na kilka zasadniczych pytań w tym: w jaki sposób różne dawki radioterapii, imikwimodu i sunitynibu wpływają na mikrośrodowisko nowotworowe? Czy kombinacja optymalnych dawek imikwimodu i sunitynibu ominie niektóre mechanizmy oporności (głównie immunosupresję i hipoksję) na radioterapię i zwiększy jej skuteczność przeciwnowotworową? Która z subpopulacji komórek układu odpornościowego (makrofagi, limfocyty T, komórki NK) odgrywa główną rolę w skutecznym efekcie terapeutycznym wybranej kombinacji? Odpowiedzi na te pytania powinny pozwolić nam zaproponować strategię terapeutyczną: radioterapię połączoną z imikwimodem i sunitynibem, która ominie niektóre mechanizmy radio-oporności mikrośrodowiska nowotworowego.

Nie ma jednoznacznych danych dotyczących optymalnej dawki radioterapii w leczeniu chorych na nowotwory. Dlatego uzasadnione jest przeprowadzanie dalszych badań w tym zakresie. Dodatkowo, podejmowane są próby połączenia radioterapii z immunoterapią albo z terapią skierowaną przeciwko nowotworowym naczyniom krwionośnym. Jeżeli nasza hipoteza okaże się prawdziwa, to uzyskane przez nas wyniki pokażą nowe możliwości łączenia radioterapii z lekami immunomodulującymi i antyangiogennymi w ramach jednej przeciwnowotworowej strategii terapeutycznej. W przyszłości może przyczynić się to do zmiany stosowanych w klinice schematów leczenia.

Projekt jest oryginalny i jest kontynuacją naszych poprzednich badań dotyczących mikrośrodowiska nowotworowego (Jarosz M i wsp., *Gene Ther.* 2013; 20:262-73; Jarosz-Biej M i wsp., *Arch Immunol Ther Exp.* 2015; 63:451-64; Smolarczyk R i wsp., *Sci Rep.* 2018;8:7355; Jarosz-Biej i wsp., *PLoS One.* 2018; 13:e0191012).