

W terapii nowotworów coraz częściej poza komórkami nowotworowymi celem terapii są komórki prawidłowe im towarzyszące, tworzące tzw. mikrośrodowisko nowotworowe, tj. komórki tworzące naczynia krwionośne, komórki makrofagów, komórki fibroblastów, limfocyty. Mikrośrodowisko guza reguluje tworzenie się naczyń krwionośnych oraz hamuje aktywność układu odpornościowego, dzięki czemu komórki nowotworowe uciekają spod nadzoru układu odpornościowego, co prowadzi do wzrostu guza i powstawania przerzutów. Pożądana jest zatem aktywacja komórek układu odpornościowego odpowiedzialnych za niszczenie komórek nowotworowych. Jednym z głównych białek odpowiedzialnych za aktywację układu odpornościowego jest białko STING. Białko to aktywowane jest podczas infekcji bakteryjnych, wirusowych oraz w wyniku uszkodzenia DNA w komórce. Ostatnie prace wskazują, że aktywacja białka STING hamuje wzrost guza, ale nie powoduje całkowitego wyleczenia. Dlatego wydaje się konieczne połączenie takiej terapii z dodatkowymi czynnikami. Poprzednie nasze wyniki wskazują na dużą skuteczność działania związku DMXAA, który powoduje zarówno stymulację białka STING jak również niszczenie naczyń krwionośnych w guzie. W takiej terapii obserwowaliśmy całkowite wyleczenie myszy z guzami. Jednak w klinice związek ten nie wykazywał tak dużej skuteczności. Związek ten zmniejszał przepływ krwi w guzie ale nie aktywował odpowiedzi układu odpornościowego. Związane jest to z inną budową białka STING u myszy i u ludzi. Zbadamy, czy możliwe jest osiągnięcie efektu terapeutycznego stosując czynniki aktywujące białko STING i związki, które specyficznie niszczą naczynia krwionośne w guzie. Taka kombinacja powinna wyeliminować komórki nowotworowe za pomocą specyficznie aktywowanych komórek układu odpornościowego. Zbadamy również czy możliwe jest uzyskanie efektu terapeutycznego w stosunku do guzów odległych, przerzutów. Zweryfikujemy czy poziom białka STING koreluje ze skutecznością stosowanej radioterapii u pacjentów, a w przyszłości czy badając poziom białka STING w guzach, możliwe będzie określenie skuteczności prowadzonej terapii przeciwnowotworowej. Badania będziemy prowadzili na mysich modelach czerniaka i raka piersi. Uzyskane wyniki badań mogą stać się w przyszłości jedną z podstawowych strategii terapeutycznych pacjentów cierpiących na nowotwory.