

Zależne od mikrobiomu jelitowego mechanizmy odpowiedzi leczniczej i działań ubocznych Irinotekanu oraz nowych analogów kamptotecyny

Nowotwory są drugą najczęstszą przyczyną zgonów na świecie i odpowiadają za około 9,6 miliona zgonów w 2018 roku. Irinotekan, analog alkaloidu roślinnego kamptotecyny, jest stosowany od ponad dekady w leczeniu niemożliwych do usunięcia operacyjnie, przerzutowych lub nawrotowych nowotworów różnych typów. Irinotekan znajduje się na liście podstawowych leków Światowej Organizacji Zdrowia, czyli najważniejszych leków potrzebnych w podstawowym systemie opieki zdrowotnej. Zastosowanie kliniczne irinotekanu jest jednak znacznie ograniczone z powodu poważnych działań niepożądanych. Spośród różnych testowanych strategii obejmujących modyfikację dawki, modyfikację strukturalną, terapię farmakologiczną, probiotyki, antybiotyki i inne różne środki, żaden z nich nie był wystarczająco skuteczny w zapobieganiu toksyczności wywołanej irinotekaniem. Dlatego nadal potrzebujemy nowych strategii w celu zminimalizowania toksycznego efektu irinotekanu, a w konsekwencji poprawienia wyniku terapeutycznego leczenia nowotworu. Bakterie jelitowe mogą zmienić metabolizm leków, w tym irinotekanu, poprzez wytwarzanie toksycznych lub nietoksycznych pochodnych w jelitach, dlatego też kompozycja bakterii jelitowych może decydować o powodzeniu terapii.

Celem tego projektu jest powiązanie składu i ilości bakterii oraz metabolitów w próbkach kału ze skutecznością leczenia irinotekaniem i nasileniem działań niepożądanych u pacjentów z rakiem jelita grubego (RJG) oraz w modelu eksperymentalnym ludzkiego RJG i przeszczepienia kału do myszy z upośledzonym układem immunologicznym. Dodatkowo, w tym projekcie zamierzamy ocenić mechanizmy działania i potencjalne zastosowanie kliniczne nowych pochodnych kamptotecyny o wykazanych korzystnych właściwościach biologicznych, i zwiększonej cytotoxyczności w stosunku do komórek rakowych. Nasze wstępne dane wskazują na przeciwnowotworowe działanie tych związków w modelach heteroprzeszczepów ludzkiego RJG.

Oczekujemy, że określenie profili bakterii i metabolitów w kale, które korelują się z tolerowaną i nietolerowaną odpowiedzią na Irinotekan u ludzi, oraz w modelach zwierzęcych raka, umożliwi zdefiniowanie bakterii lub metabolitów, których obecność może przewidzieć skuteczność terapii irinotekaniem. Wyniki naszych badań nad nowymi pochodnymi kamptotecyny w zwierzęcych modelach raka odpowiedzą, w jaki sposób hamowanie wzrostu nowotworu i efekty uboczne ich stosowania są porównywalne z irinotekaniem, co może stanowić podstawę do dalszych prac nad możliwością zastosowania tych pochodnych w leczeniu nowotworów.