

POPULARNONAUKOWE STRESZCZENIE PROJEKTU

Mimo wielu lat badań, problem skutecznego leczenia chorób nowotworowych nadal nie został rozwiązany, a nowotwory rokrocznie są przyczyną śmierci około 8 mln ludzi na świecie, w tym w Polsce około 100 tysięcy. Większość obecnie stosowanych terapii to terapie agresywne, których skutki są odczuwane przez pacjentów na długo po zakończeniu terapii. Nowotwór jelita grubego jest trzecim najczęściej diagnozowanym złośliwym. Najczęściej nowotwór jelita grubego dotyka ludzi żyjących w krajach rozwiniętych i rozwijających się. Do czynników sprzyjających zachorowaniu należą m.in. palenie tytoniu, siedzący tryb życia, dieta ubogo-błonnikowa i bogato-tłuszczowa, podeszły wiek, predyspozycje genetyczne oraz przebyte w przeszłości choroby zapalne jelit. Objawy choroby (problemy z wypróżnianiem, występowanie krwawych stolców) często ujawniają się w zaawansowanym stadium choroby związanym z obecnością odległych przerzutów uniemożliwiających skuteczne leczenie. Z tego powodu mniej niż 60% zdiagnozowanych pacjentów udaje się przeżyć.

Zahamowanie rozwoju nowotworu jest możliwe dzięki zdolności układu odpornościowego do rozróżniania swoich od obcych komórek. Niestety, zdolność układu odpornościowego do efektywnego rozpoznania komórek nowotworowych jest często ograniczona m.in. ze względu na fakt, że komórki nowotworowe nie posiadają antygenów rozpoznawanych przez limfocyty T oraz posiadają wspólne pochodzenie genotypowe z komórkami prawidłowymi. Jednym z receptorów obecnych na powierzchni komórek nowotworowych, pełniącego rolę „usypiacza” układu odpornościowego jest receptor CD47. Jego oryginalna nazwa to Integrin-Associated Protein (IAP), ponieważ receptor CD47 po raz pierwszy został wyizolowany w kompleksie z integryną $\alpha\beta3$ pochodzącą z łożyska i granulocytów. W latach osiemdziesiątych ubiegłego wieku poznano strukturę przestrzenną receptora CD47 ze względu na fakt, że jego budowa odpowiadała strukturze antygenu OA-3/OVTL3, typowej dla nowotworu jajnika. Wtedy również po raz pierwszy receptor CD47 został zidentyfikowany jako marker nowotworowy. Obecnie wiadomo, że receptor CD47 jest często występującą glikoproteiną na powierzchni różnych nowotworów litych, białaczek, chłoniaków oraz glejaków. Receptor CD47 stanowi tzw. „marker zgodności”, który wiąże się z obecnym na powierzchni makrofagów receptorem SIRP α . Utworzony w ten sposób kompleks CD47-SIRP α zapobiega fagocytozie komórek nowotworowych.

Jednym z najnowszych osiągnięć w walce z nowotworem jest immunoterapia, opierająca się na efektywnym rozpoznaniu i usunięciu komórek nowotworowych z organizmu pacjenta. Jednakże, hipoteza mówiąca o zdolności układu odpornościowego do rozpoznawania specyficznych antygenów na powierzchni komórek nowotworowych została zaproponowana przez Sir Franka Macfarlance Burneta już ponad 40 lat temu. Jednymi z najczęściej wybieranych leków są przeciwciała monoklonalne. Obecnie wiele grup badawczych prowadzi badania z wykorzystaniem przeciwciała anti-CD47. W celu wzmocnienia efektu terapeutycznego stosowanego przeciwciała chcemy użyć substancji naturalnej wywołującej apoptozę komórek nowotworu jelita grubego oraz potencjalnie stymuluje makrofagi do fagocytozy. Przy okazji chcemy sprawdzić, czy powyższa substancja odpowiada za immunogenną śmierć komórek nowotworowych. Immunogenna śmierć komórek jest odpowiedzialna za aktywację układu odpornościowego, która składa się z kilku głównych etapów, takich jak: uwalnianie i prezentacja antygenów nowotworowych przez komórki prezentujące antygen, aktywacja limfocytów T przez aktywowane komórki prezentujące antygen, migracja limfocytów T do wnętrza guza oraz zabicie komórek nowotworowych. Ze względu na niską biodostępność substancja zostanie zamknięta w liposomach.

Celem projektu jest opracowanie zintegrowanej immunoterapii nowotworu jelita grubego, która będzie prowadzi do aktywacji układu immunologicznego i w konsekwencji fagocytozy komórek nowotworowych. Projekt obejmuje prowadzenie badań przeżywalności komórek nowotworowych, testów biochemicznych określających ich stan fizjologiczny jak i testów fagocytozy sprawdzających efekt działania wybranej substancji w połączeniu z przeciwciałem anti-CD47.