

Streszczenie popularnonaukowe

W ludzkim ciele potencjalnie nowotworowe komórki powstają każdego dnia. Większość tych niebezpiecznych komórek jest szybko niszczone przez układ odpornościowy człowieka. Tylko wtedy, gdy komórka nowotworowa jest w stanie uniknąć lub oszukać odpowiedź immunologiczną gospodarza, może rozpocząć niekontrolowany rozrost. Aby tak zmienione komórki mogły uformować duży guz, potrzebne są również nowe naczynia krwionośne, które będą dostarczały z krwią składniki odżywcze i tlen. Tak więc komórki nowotworowe muszą intensywnie komunikować się z innymi komórkami ciała, aby zahamować odpowiedź immunologiczną gospodarza i zorganizować odpowiednie zaopatrzenie w składniki niezbędne do przeżycia. Komunikacja międzykomórkowa może być realizowana poprzez wydzielane różnych czynników, takich jak hormony lub małe pęcherzyki uwalniane do otoczenia komórki. Wykazano, że specjalna klasa tych pęcherzyków, zwana egzosomami, wspiera przeżycie komórek nowotworowych na wiele różnych sposobów. Egzosomy mogą hamować przeciwnowotworową odpowiedź immunologiczną i indukować wzrost nowych naczyń krwionośnych. Ponadto egzosomy eksportują, z komórki na zewnątrz, substancje szkodliwe dla komórki nowotworowej, Do substancji tych należą między innymi leki cytotoksyczne stosowane w chemioterapii. U niektórych pacjentów z nowotworem zaburzenie przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej może całkowicie zależeć od aktywności egzosomów. U pacjentów tych zablokowanie wytwarzania egzosomów może indukować wystarczająco silną przeciwnowotworową odpowiedź immunologiczną, aby wyeliminować komórki nowotworowe. Na modelu mysim wykazano, że wprowadzone komórki raka prostaty nie były w stanie uformować guza, gdy zablokowano wytwarzanie egzosomów. Co więcej, wstrzyknięcie komórek nowotworowych pozbawionych egzosomów działało jak szczepionka: myszy stały się odporne na kolejne dawki komórek nowotworowych, nawet gdy w kolejnych iniekcjach zastosowano komórki, które wytwarzały egzosomy!

Na podstawie tych obserwacji można wyobrazić sobie immunoterapię przeciwnowotworową, która polega na tymczasowym zablokowaniu produkcji egzosomów, aby dać układowi odpornościowemu szansę na ponowne aktywowanie przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej. Znanych jest kilka leków hamujących produkcję egzosomów. Zanim takie podejście w terapii może być brane pod uwagę na poziomie badań klinicznych, pojawia się kilka pytań: jakich skutków ubocznych można się spodziewać po takiej terapii? Czy niedobór egzosomów zwiększyłby wrażliwość komórek nowotworowych na leki cytotoksyczne, a jeśli tak, to na jakiej klasy cytostatyki? Na razie trudno sobie wyobrazić ograniczenie produkcji egzosomów tylko przez komórki nowotworowe a nie komórki prawidłowe. Czy również te komórki wykazywałyby zwiększoną wrażliwość na leczenie farmakologiczne? Czy stymulacja immunologiczna działałaby również w przypadku innych nowotworów?

Tak postawione pytania stwarzają płaszczyznę do realizacji niniejszego projektu. Dzięki eksperymentom na hodowlach komórkowym można próbować odpowiedzieć na niektóre z tych pytań. Dzięki manipulacjom genowym można otrzymać linie komórkowe czerniaka, które nie wytwarzają egzosomów. Na liniach tych będą badane: cechy wzrostu, wrażliwość na leki, immunogenność, ruchliwość (warunek konieczny przerzutowania) i zdolność różnicowania komórek.

Perspektywa wprowadzenia potencjalnej terapii przeciwnowotworowej opartej na blokowaniu, przez ograniczony czas, produkcji egzosomów jest niezwykle ekscytująca. Nawet gdyby tego typu terapia działała tylko u niewielkiego odsetka wszystkich pacjentów z nowotworem, korzyści dla nich byłyby ogromne. Perspektywa ta uzasadnia wszelkie wysiłki prowadzące do szybkiej realizacji takiej terapii, a projekt ten może przyczynić się do wdrożenia tego obiecującego podejścia.