

Celem projektu jest ocena zmian zachodzących w mikrośrodowisku guza nowotworowego powstałych na skutek stosowania terapii komórkowej opartej na modyfikowanych genetycznie *ex vivo* makrofagach M1. W terapii wykorzystane zostaną cytotoksyczne makrofagi M1, pochodzące ze szpiku kostnego, którym wbudowany zostanie gen kodujący Interleukinę 12 (IL-12) oraz gen kodujący zielone białko fluorescencyjne (GFP) (makrofagi M1/IL-12/GFP). Spodziewamy się, że pod wpływem terapii komórkowej, nastąpi przekształcenie mikrośrodowiska nowotworowego z immunosupresyjnego i proangiogenego - promującego wzrost nowotworu, na mikrośrodowisko antyangiogenne i immunostymulujące - hamujące wzrost nowotworu. Te zachodzące w mikrośrodowisku guza zmiany powinny zwiększyć skuteczność radioterapii. Wymiernym efektem proponowanej przez nas terapii komórkowej, może być stosowanie niższych dawek promieniowania w radioterapii, co może przyczynić się do zmniejszenia negatywnych skutków ubocznych i poprawy komfortu życia pacjentów z chorobą nowotworową.

W tkankach prawidłowych występują dwa rodzaje makrofagów, tzw. makrofagi M1 i M2. M1 to makrofagi cytotoksyczne, prozapalne, zadaniem których jest niszczenie (pochląnianie) mikroorganizmów, drobnoustrojów, obumierających komórek, a także komórek nieprawidłowych np. komórek nowotworowych. Posiadają one zdolność napływania do guza nowotworowego. M2, natomiast, to makrofagi przeciwzapalne, których głównym zadaniem jest tworzenie nowych naczyń, gojenie ran oraz naprawa uszkodzonych tkanek. W mikrośrodowisku guza występują swoiste makrofagi, o charakterze zbliżonym do makrofagów M2, tzw. TAM, które stanowią niekiedy nawet 50% wszystkich komórek znajdujących się w guzie nowotworowym. Makrofagi TAM odpowiedzialne są za wzrost guza, tworzenie naczyń nowotworowych, immunosupresję oraz powstawanie przerzutów.

W zaproponowanej przez nas terapii makrofagi M1/IL-12/GFP będą odpowiedzialne za: (1) pożeranie komórek nowotworowych, (2) wydzielanie interleukiny 12 („bioreaktor”) oraz aktywację komórek układu immunologicznego, (3) zmniejszenie hipoksji (niedotlenowania) w guzie na skutek procesu „normalizacji naczyń nowotworowych”. Interleukina 12 jest cytokiną, która aktywuje układ immunologiczny oraz hamuje tworzenie nowych naczyń krwionośnych. Podawana ogólnoustrojowo wykazuje dużą toksyczność, co ogranicza jej stosowanie jedynie do precyzyjnego, lokalnego podania np. wprost do guza nowotworowego. Wydzielana przez makrofagi M1/IL-12/GFP w mikrośrodowisku guza, przekształci makrofagi TAM do makrofagów M1, zaktywuje komórki układu immunologicznego jak również zahamuje powstawanie nowych nowotworowych naczyń krwionośnych.

Tak zmodyfikowane komórki makrofagów M1/IL-12/GFP podane wprost do guza, rozpoczną proces przemiany mikrośrodowiska nowotworowego. Efektem tego będzie aktywacja układu immunologicznego, poprawa utlenowania guza oraz zwiększenie wrażliwości komórek nowotworowych na radioterapię. W określonym momencie terapii komórkowej guzy nowotworowe zostaną napromienione jednorazową dawką 5Gy.

Przedstawiony przez nas projekt jest nowatorski i oryginalny a uzyskane wyniki dostarczą nowych, cennych informacji na temat możliwości wykorzystania makrofagów jako nośników genów kodujących terapeutyczne białka oraz możliwości ich wykorzystania w procesie przekształcania mikrośrodowiska nowotworowego. Mamy również nadzieję, że zaproponowana terapia komórkowa w przyszłości stanie się przedmiotem badań klinicznych.