

W ciągu ostatnich trzydziestu lat pojawienie się immunoterapii opartych o przeciwciała monoklonalne zrewolucjonizowało leczenie nowotworów. Przeciwciała monoklonalne celują w cząsteczki, które ulegają nadekspresji lub występują wyłącznie na komórkach nowotworowych, oszczędzając w ten sposób zdrowe tkanki i minimalizując toksyczność. Jednym z największych osiągnięć w hematologii jest opracowanie przeciwciał anti-CD20, takich jak rytuksymab, który w połączeniu z chemioterapią prowadzi do remisji u 50-60% pacjentów z agresywnymi chłoniakami wywodzącymi się z komórek B. Jednakże immunoterapie oparte o przeciwciała monoklonalne często prowadzą do rozwoju oporności charakteryzującej się złym rokowaniem i krótkim czasem przeżycia. Jak dotąd zjawisko oporności na rytuksymab i inne przeciwciała monoklonalne nie zostało w pełni wyjaśnione.

Skuteczne zwalczanie nowotworu przez przeciwciała monoklonalne opiera się na dwóch uzupełniających się mechanizmach układu odpornościowego – cytotoksyczności zależnej od dopełniacza (CDC) i cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ADCC) z udziałem komórek NK. Jednakże, komórki nowotworowe wielokrotnie poddawane działaniu przeciwciał monoklonalnych w rezultacie stają się odporne na CDC. Wyniki naszych ostatnich badań wskazują, że komórki te nabywają również oporności na cytotoksyczność komórek NK, chociaż nigdy nie miały z nimi kontaktu. W oparciu o tę obserwację, stawiamy hipotezę, że przeciwciała monoklonalne indukują zmiany w komórkach nowotworowych, które prowadzą do oporności nie tylko na CDC, ale także na cytotoksyczność komórek NK. Co ciekawe, mechanizmy CDC i ADCC charakteryzują się wspólną cechą– prowadzą do śmierci komórek nowotworowych poprzez tworzenie porów w błonie komórkowej. W CDC, w tworzeniu porów pośredniczy kompleks atakujący błonę (MAC), podczas gdy w ADCC pośredniczy perforyna. Ponieważ MAC i perforyna należą do tej samej rodziny białek i pełnią analogiczne funkcje w odpowiedzi immunologicznej, stawiamy hipotezę, że mogą one również oddziaływać z tymi samymi inhibitorami. Wstępne wyniki naszych badań wskazują, że CD59 – znany inhibitor tworzenia MAC, który ulega nadekspresji w komórkach opornych na CDC, może również hamować aktywność perforyny w błonie komórkowej.

Dlatego celem tego projektu jest wyjaśnienie zjawiska oporności krzyżowej zarówno na CDC, jak i ADCC, ponieważ może to pomóc w lepszym zrozumieniu mechanizmów odpowiedzialnych za upośledzone działanie przeciwciał monoklonalnych i w konsekwencji zaproponować strategie poprawiające skuteczność dostępnych immunoterapii lub wyznaczyć nowe schematy leczenia dla pacjentów z nawrotem/opornością na leczenie. Ponadto, w ramach proponowanego projektu, planujemy zbadać potencjalną rolę CD59 jako czynnika pośredniczącego w upośledzeniu działania dopełniacza i perforyny, aby określić jego potencjalną użyteczność jako celu dla immunoterapii.

W proponowanym projekcie, wykorzystując narzędzia biologiczne – ludzkie linie nowotworowe z nabytą opornością na wybrane przeciwciała monoklonalne szeroko stosowane w hematologii oraz nowe modele, które zostaną wygenerowane w trakcie tego projektu, zamierzamy wyjaśnić mechanizmy wzajemnego upośledzania cytotoksyczności zależnej od dopełniacza i od komórek NK. Przeprowadzając charakterystykę tych modeli, dążymy do zidentyfikowania wspólnych zmian odpowiedzialnych za ochronę przed CDC i ADCC.

Mamy nadzieję, że w ramach tego projektu odkryjemy jeszcze nieznane mechanizmy odpowiedzialne za rozwój oporności na cytotoksyczność zależną od dopełniacza i cytotoksyczność komórek efektorowych, co rzuci nowe światło na słabości obecnie dostępnych opcji terapeutycznych. Wierzymy, że wiedza nabyta w związku z realizacją projektu przyczyni się do stworzenia nowych, skuteczniejszych strategii przeciwnowotworowych.