

Jednym z najbardziej agresywnych nowotworów mózgu u osób dorosłych jest glejak wielopostaciowy. Ten nowotwór pierwotny o wysokim stopniu złośliwości charakteryzuje się krótkim czasem przeżycia pacjentów, który wynosi jedynie niewiele ponad rok od diagnozy. Jest to spowodowane tym, że, pomimo znaczącego postępu w badaniach podstawowych i klinicznych nowotworów, w dalszym ciągu nie uzyskano sukcesu w leczeniu glejaka. Nowatorskie terapie oparte na pobudzaniu odpowiedzi układu odpornościowego (immunoterapie) pacjentów przyniosły oczekiwane rezultaty w przypadku innych guzów litych. Wiodącą przyczyną niepowodzenia immunoterapii w przypadku glejaka są warunki panujące wewnątrz masy guza, które hamują aktywność układu odpornościowego polegającą na usuwaniu złośliwych komórek z organizmu. Głównym celem naszych badań jest znalezienie sposobu, który pozwoliłby na połączenie bezpośrednich mechanizmów niszczenia komórek nowotworowych - oraz pośrednich poprzez wzmacnianie odpowiedzi immunologicznej. Takie podejście mogłoby poza skutecznym leczeniem zapobiec również nawrotom glejaka w przyszłości.

W ostatnich latach, w celu efektywnego zwalczania komórek nowotworowych, zaczęto używać zmodyfikowane genetycznie wirusy (tzw. wirusy onkolityczne), które są selektywnie ukierunkowane na dany typ komórki, w tym również na komórki glejaka. Działają one cytotoksycznie, tzn. posiadają zdolność do rozpoznawania i niszczenia komórek nowotworowych. Połączenie cytotoksyczności i wzmocnienia odpowiedzi immunologicznej mogłoby sumarycznie zapewnić oczekiwany efekt terapeutyczny. Niestety działanie wirusów onkolitycznych ściśle zależy od warunków panujących w środowisku nowotworowym, a najważniejszym czynnikiem osłabiającym ich skuteczność jest niskie stężenie tlenu (hipoksja), nieodłączna i nieunikniona cecha glejaka. Dodatkowo podczas postępu choroby niedotlenienie komórek wzrasta w sposób niekontrolowany, co stanowi poważną przeszkodę terapeutyczną. W konsekwencji hipoksji, w komórkach nowotworowych w przeciwieństwie do komórek zdrowych, obserwuje się szereg mechanizmów adaptacyjnych prowadzących do wzmocnienia ich odporności na warunki szkodliwe. Okazuje się, że dla każdego typu komórki nowotworowej mechanizmy te są różne, niemniej jednak łącznie prowadzą do zwiększenia odporności na terapię. Podczas naszych badań poszukiwaliśmy więc bodźca, który mógłby modyfikować odpowiedź adaptacyjną komórek nowotworowych w warunkach hipoksji.

Od dawna wiadomo, że niektóre niekodujące cząsteczki RNA (ncRNA) pełnią kluczową rolę w chorobach nowotworowych. Pomimo, iż cząsteczki te nie kodują białek, ich obecność wiąże się z regulacją różnorodnych, skomplikowanych mechanizmów zachodzących w komórce. Nasze wieloletnie badania obejmowały analizę ncRNA występujących w glejaku, podczas których wytypowaliśmy cząsteczkę HIF1A-AS2, która mogłaby okazać się idealnym kandydatem do regulacji wpływu hipoksji na immunoterapię. Głównym powodem wyboru tego ncRNA był unikatowy charakter jego ekspresji - ilość i występowanie konkretnej cząsteczki w danym typie komórkowym, co czyni z niego idealne narzędzie tzw. terapii celowanej. Zaobserwowaliśmy, że cząsteczka HIF1A-AS2 jest wyjątkowo utrzymywana na wysokim poziomie w niedotlenionych obszarach guza i in vitro w warunkach niskiego poziomu tlenu. Można przypuszczać, że ten mechanizm umożliwia komórkom nowotworowym dostosowanie się do toksycznych warunków środowiska i prowadzi do ich odporności na zwalczanie ich przez komórki immunologiczne, prowadząc do zwiększenia ich przeżywalności.

Wykazaliśmy, że inaktywacja HIF1A-AS2 prowadzi do zredukowania i opóźnienia odpowiedzi adaptacyjnej komórek nowotworowych do warunków niedotlenienia, jednocześnie nie powodując negatywnych efektów w zdrowych komórkach układu odpornościowego. Co ważniejsze, zależne od HIF1A-AS2 osłabienie odpowiedzi adaptacyjnej komórek w wyniku niedotlenienia doprowadziło do poprawy i przedłużenia skuteczności terapii wirusem onkolitycznym. Komórki glejaka skutecznie zakażone wirusem onkolitycznym aktywują odpowiedź układu odpornościowego poprzez uwalnianie tzw. pęcherzyków zewnątrzkomórkowych wielkości nanometrów, które pełnią ważną rolę w komunikacji międzykomórkowej przekazując informacje, które regulują wieloetapowe mechanizmy biologiczne w środowisku komórkowym.

Uzyskane przez nas wyniki sugerują dalsze wykorzystanie naturalnie wydzielanych przez komórki nowotworowe pęcherzyków zewnątrzkomórkowych do przekazywania sygnałów wzmacniających odpowiedź komórek odpornościowych. Dotychczasowe badania pozwoliły nam na postawienie hipotezy, że przy pomocy ncRNA HIF1A-AS2 możliwe będzie pokonanie ograniczeń związanych z adaptacją w hipoksji, co znacząco wzmocni efekty immunoterapii z wykorzystaniem wirusów onkolitycznych.