

Opracowanie nowej immunoterapii przeciwnowotworowej w leczeniu międzybłoniaka z użyciem adenowirusów onkolitycznych uzbrojonych w ligandy ICOS i CD40 w połączeniu z inhibitorami punktów kontrolnych anty-PD-1 i anty-CTLA-4

Proponowany projekt badawczy ma na celu opracowanie nowego schematu leczenia w terapii międzybłoniaka poprzez kontynuację nowego frontu badawczego w zakresie immuno-onkologii z wykorzystaniem adenowirusów onkolitycznych w Polsce. Pomimo znacznych postępów w leczeniu nowotworów z użyciem chirurgii, chemioterapii, radioterapii, immunoterapii i ich kombinację, wynik leczenia klinicznego jest niezadowolający do wielu typów nowotworów, takich jak międzybłoniak. Ponadto, ze względu na czynniki oporności i późniejszą utratę odpowiedzi, która może wystąpić szybko podczas konwencjonalnych schematów leczenia, istnieje duże zapotrzebowanie na nowe leki przeciwnowotworowe, prezentujące nowe mechanizmy działania i pozbawione oporności krzyżowej na powszechnie stosowane terapie. Złośliwy międzybłoniak (MM) to nowotwór oporny na standardowe terapie, bez skutecznych możliwości wyleczenia pacjentów z zaawansowanym stadium choroby.

Do niedawna jedynym zatwierdzonym leczeniem była chemioterapia skojarzona z cisplatyną i pemetrekselem, lub z karboplatiną i pemetrekselem jako alternatywą. W 2020 roku immunoterapia skojarzona została zatwierdzona w leczeniu międzybłoniaka, po tym jak ipilimumab w połączeniu z niwolumabem wykazał poprawę przeżywalności (OS) w porównaniu z cisplatyną i pemetrekselem. Odnotowano poprawę OS u pacjentów leczonych immunoterapią skojarzoną (anty-PD-1 (niwolumab) anty-CTLA-4 (ipilimumab)) w porównaniu z chemioterapią. Niemniej jednak odsetek obiektywnych odpowiedzi w ramieniu z niwolumabem i ipilimumabem wyniósł tylko 40% w porównaniu z 44% w przypadku chemioterapii, co sugeruje, że istnieje niezaspokojona potrzeba medyczna leczenia międzybłoniaka.

Wiroterapia onkolityczna jest obiecującą strategią przeciwnowotworową, a pierwszy wirus onkolityczny Imlygic (T-Vec, talimogen laherparepvec) został zatwierdzony przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) oraz Europejską Agencję Leków (EMA) i otworzył nowe perspektywy lepszego leczenia nowotworów. Ostatnio również w Japonii wirusoterapia onkolityczna z użyciem wirusa Delytact (G47Δ; teserpaturev) została zatwierdzona do leczenia glejaka złośliwego.

W ramach tego projektu postawiono hipotezę badawczą, że łącząc unikalny adenowirus onkolityczny produkujący ligand ICOS (ICOSL) i ligand CD40 (CD40L) z inhibitorami punktów kontrolnych (CPI), możemy poprawić skuteczność przeciwnowotworową poprzez synergistyczne działanie przeciwnowotworowe.

Projekt badawczy oferuje wyzwania w dziedzinie immuno-onkologii w celowanej terapii przeciwnowotworowej. Badana strategia leczenia będzie miała szeroki pozytywny wpływ na środowisko akademickie i opiekę zdrowotną. Oczekiwany wynik tych badań przyniesie możliwość udoskonalenia leczenia międzybłoniaka.

Adenowirusy onkolityczne są stosowane od dawna i chociaż były testowane w różnych scenariuszach klinicznych, dotychczasowe wyniki są mało zadowolające. Ostatnio zainteresowanie wirusami onkolitycznymi znacznie wzrosło, ponieważ potwierdzono ich duży potencjał jako platforma szczepionkowa (a nie jako prostych czynników cytotoxicywnych). Jednak ich zastosowanie jako szczepionka onkolityczna jest ograniczona ze względu na ich niską skuteczność. Projekt ten ma na celu przezwyciężenie tego ograniczenia poprzez połączenie wirusa AdV-D24-ICOSL-CD40L z przeciwciałami anty-PD-1 i anty-CTLA-4 celem osiągnięcia synergistycznych interakcji przeciwnowotworowych. Projekt ma za cel opracowywanie szczepionek onkolitycznych dla pacjentów w połączeniu z inhibitorami punktów kontroli. Jeśli projekt zakończy się pomyślnie, nowa terapia może zostać przetestowana w badaniu klinicznym fazy I. Ponadto wyniki badań dostarczą ważnych informacji z zakresu immunologii nowotworów i immunoterapii, w tym wiedzy na temat mechanizmu działania, kompleksowego profilu immunogenomicznego guza i jego mikrośrodowiska (szeroka charakterystyka immunogenomiczna).