

Rak płuca jest najczęstszym powodem śmierci wśród pacjentów onkologicznych na całym świecie. Ze względu na brak początkowych objawów choroby, rak płuca jest często wykrywany w zaawansowanym stadium, co sprawia, że wyleczenie choroby jest bardzo trudne. Dlatego też wciąż poszukuje się nowych, bardziej efektywnych rozwiązań terapeutycznych, aby polepszyć rokowania dla pacjentów z rakiem płuca. Najnowsze dokonania medycyny dostarczyły nowych narzędzi terapeutycznych, które umożliwiają uzbrojenie układu odpornościowego pacjenta do walki z nowotworem. Takie podejście terapeutyczne nosi miano immunoterapii. Obecnie wiele różnych opcji immunoterapii jest testowanych w badaniach przedklinicznych i klinicznych. Mimo to, podobnie jak w przypadku innych form terapii, immunoterapia może być również utrudniona poprzez różne mechanizmy lekooporności.

Nowotwór może być postrzegany jako źle funkcjonujący organ składający się z różnych typów komórek znajdujących się w pewnym mikrośrodkowisku. Co ważne, w guzie obecna jest niewielka ilość nowotworowych komórek macierzystych, które umożliwiają regenerację guza, np. po terapii. Poza komórkami nowotworowymi, w guzie znajdują się komórki układu odpornościowego, fibroblasty, komórki budujące naczynia krwionośne, itd. Razem z białkami (np. kolagenem) tworzą one mikrośrodkowisko guza, które odgrywa ważną rolę podczas jego rozwoju oraz w przypadku odpowiedzi na leczenie. Duża ilość kolagenu sprawia, że guz jako organ staje się wewnątrznie „gęsty”. To z kolei blokuje komórkom odpornościowym oraz dużym cząsteczkom terapeutycznym dostęp do komórek nowotworowych, utrudniając leczenie guza. Komórki nowotworowe pojawiają się stosunkowo często w organizmie. Jednakże ich rozwój jest zahamowany przez układ odpornościowy. Jedną z charakterystycznych cech nowotworu jest jego zdolność ucieczki spod kontroli układu odpornościowego. Nowotwór wydziela różne cząsteczki hamującego przeciwnowotworową odpowiedź układu odpornościowego. Podsumowując, obecność nowotworowych komórek macierzystych, gęste mikrośrodkowisko guza (np. spowodowane wysokim poziomem kolagenu), oraz zahamowanie działania układu odpornościowego powodują niepowodzenie immunoterapii.

Celem naszego projektu jest stworzenie i przetestowanie nowych metod immunoterapii przeciwko ludzkiemu rakowi płuca mających na celu przezwyciężenie mechanizmów lekooporności. Planujemy wygenerować model badawczy z obniżoną produkcją kolagenu, aby zmniejszyć gęstość mikrośrodkowiska i zwiększyć tym samym dostęp komórkom układu odpornościowego do guza. W tym celu użyjemy komórek raka płuca, które poddamy inżynierii genetycznej, aby zmniejszyć ilość genu ZNF714. Wybraliśmy ten gen, ponieważ nasze poprzednie badania wskazują na to, że ZNF714 pozytywnie wpływa na poziom kolagenu oraz innych białek budujących mikrośrodkowisko guza. Następnie, przeprowadzimy serię eksperymentów sprawdzających czy te komórki wydzielają mniejszą ilość białek mikrośrodkowiska i czy w związku z tym będą formowały struktury 3D o luźniejszej budowie umożliwiającej dostęp komórkom odpornościowym.

Dodatkowo, planujemy stworzyć szczepionkę przeciwnowotworową z komórek raka płuca przeprogramowanych in vitro do komórek macierzystych. Taka szczepionka, nazwana LC-iPS, będzie dostarczała antygeny (np. białka) specyficzne dla raka płuca oraz dla nowotworowych komórek macierzystych. Antygeny te będą służyły do tego, aby układ odpornościowy kierował swoje działanie przeciwko komórkom rakowym. Aby pokonać zahamowanie przeciwnowotworowej odpowiedzi układu odpornościowego, szczepionka zostanie zmodyfikowana cząsteczkami stymulującymi aktywność komórek odpornościowych. Przetestujemy trzy szczepionki modyfikowane różnymi cząsteczkami stymulującymi, aby zbadać ich wpływ na zdolność komórek odpornościowych do zabijania nowotworu. Te analizy umożliwią selekcję szczepionki o najwyższym potencjale stymulacji układu odpornościowego.

Aby potwierdzić dane uzyskane w badaniach in vitro, obie części projektu zostaną zintegrowane w modelu zwierzęcym. Komórki raka płuca z obniżonym poziomem ZNF714 oraz komórki kontrolne zostaną wszczepione myszom. Będziemy analizować ich wzrost, tworzenie przerzutów, oraz produkcję białek mikrośrodkowiska. Ponadto, sprawdzimy ich wrażliwość na znane leczenie immunoterapeutyczne, oraz na eksperymentalne leczenie szczepionką wygenerowaną w poprzedniej części projektu. Spodziewane efekty projektu są dwójakie. Po pierwsze, nasze badania pozwolą na dokładną charakterystykę roli ZNF714 w nowotworzeniu, formowaniu mikrośrodkowiska guza i wrażliwości na immunoterapię. Po drugie, stworzymy i przetestujemy nową szczepionkę przeciwnowotworową składającą się z elementów komórek raka płuca, nowotworowych komórek macierzystych, oraz cząsteczki stymulującej układ odpornościowy. Oba zagadnienia nie były wcześniej analizowane, dzięki czemu projekt jest wysoce innowacyjny.