

„Rak jajnika” to zbiorcze określenie nowotworów znacznie różniących się odpowiedzią na leczenie. Najbardziej złośliwym nowotworem ginekologicznym pozostaje surowiczy rak jajnika wysokiego stopnia (HG-SOC). Rak jajnika powoduje ponad sto tysięcy zgonów rocznie. Wczesne metody przesiewowe i wykrywania są nieskuteczne.

Leczenie obejmuje chirurgię i chemioterapię cytostatykami, tj. lekami działającymi toksycznie na komórki rakowe (np. cisplatyna lub karboplatyna w połączeniu z paklitaksemem). U 80% pacjentek pojawia się jednak oporność na leczenie i z powodu nawrotu prawie wszystkie pacjentki umierają. Chociaż nowe podejścia terapeutyczne obejmują terapie celowane (np. przeciwciałami monoklonalnymi), to dotychczasowe wyniki pokazują, iż wydłużają one czas wolny od progresji, ale nie całkowite przeżycie. Brak skutecznej diagnostyki skutkującej późnym rozpoznaniem i statystyki przeżycia pięcioletniego sprawiają, że pilnie poszukiwane są inne nowatorskie metody leczenia.

U pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika często rozwija się wodobrzusze, czyli nieprawidłowe gromadzenie się płynu w jamie brzusznej. Komórkowe składniki mikrośrodowiska wodobrzusza obejmują sferoidy, komórki T, makrofagi i fibroblasty związane z nowotworem i komórki supresorowe pochodzenia mieloidalnego. Wodobrzusze ułatwia rozprzestrzenianie się komórek nowotworowych w otrzewnej, tworząc zmiany przerzutowe. Sprawia to, że wodobrzusze jest głównym celem nowych terapii.

Do najnowocześniejszych potencjalnych narzędzi terapeutycznych w onkologii zaliczają się wirusy onkolityczne. Zdolne są one do wybiórczego namnażania w komórkach nowotworowych, powodując stopniowe niszczenie patologicznych ognisk nowotworowych. Wirusy onkolityczne można modyfikować genetycznie na różne sposoby, np. w celu pobudzenia odpowiedzi immunologicznej gospodarza przeciwko nowotworowi, dostarczania do komórek nowotworowych określonych substancji terapeutycznych lub umożliwienia wywołania apoptozy komórek nowotworowych czy redukcji tzw. desmoplazji towarzyszącej niektórym nowotworom.

Celem prostego w istocie Projektu jest przetestowanie przydatności w doświadczalnej terapii raka jajnika skojarzonego działania konstruktów onkolitycznego wirusa myksomatozy zmodyfikowanych genetycznie w połączeniu z cytotoksycznym białkiem fuzyjnym. Białko fuzyjne, IL-13-DT390 składa się z cytokiny IL-13 oraz fragmentu toksyny błonicy (DT390). Białko to powinno być wysoce skuteczne i selektywne w eliminacji komórek nowotworowych wykazujących nadekspresję receptora IL-13R α 2 dla którego IL-13 jest ligandem. Taka nadekspresja, obecna na komórkach raka jajnika czyni białko fuzyjne IL-13-DT390 obiecującym kandydatem lekowym.

Projekt ma osiągnąć swój cel poprzez zbadanie skuteczności niszczenia komórek nowotworowych raka jajnika na dwóch poziomach. Pierwszy to badania w warunkach *in vitro* czyli w hodowli dwuwymiarowej jak również w hodowli trójwymiarowej (3D) tzw. sferoidów pozwalającej na odwzorowywanie oddziaływań hodowanych komórek z macierzą zewnątrzkomórkową. Poziom drugi to badania *in vivo* i ma on polegać na próbach terapii z zastosowaniem dwóch modeli raka jajnika wywołanego doświadczalnie u myszy.

Badania sferoidów raka jajnika planujemy po ich izolacji bezpośrednio z próbek wodobrzusza pacjentek w zaawansowanym stadium choroby albo też dzięki wyprowadzeniu ich z hodowli linii komórek raka jajnika. Uzyskane dotychczas dane wskazują, że konstrukty wirusa myksomatozy są rzeczywiście zdolne do infekowania i eliminowania komórek nowotworowych obecnych w sferoidach. Wynik ten sprawia, że jest on szczególnie warty dokładniejszego zbadania, po pierwsze ze względu na stosunkowo łatwe podejście doświadczalne, a po drugie ze względu na intuicyjnie oczywiste przełożenie na zastosowanie kliniczne. Powody dla których podjęta została omawiana tematyka badawcza to niska skuteczność dotychczasowego leczenia raka jajnika oraz atrakcyjność społeczno-ekonomiczna proponowanego podejścia. Najważniejsze spodziewane efekty Projektu to odnotowanie postępu w eliminowaniu komórek nowotworowych obecnych w sferoidach izolowanych z ascytu pozyskiwanego od pacjentek w zaawansowanym stadium raka jajnika oraz w przeciwnowotworowej terapii doświadczalnej raka jajnika na zwierzęcym modelu przedklinicznym. Znaczenie tego multidyscyplinarnego Projektu, który łączy wiedzę z dziedziny biologii, onkologii, wirusologii, chemii projektowania leków oraz mysich modeli nowotworów polega na zaproponowaniu zbadania nowego, w miarę prostego i stosunkowo niedrogoego podejścia do prób doświadczalnej terapii zaawansowanego raka jajnika. Przy dotychczasowych niepowodzeniach leczenia raka jajnika i równolegle dużych nakładach finansowych na terapię tego schorzenia wyniki potwierdzające ewentualne założenia Projektu mogą mieć istotny wpływ na rozwój spersonalizowanych terapii leczenia czy wydłużenie przeżycia chorych.