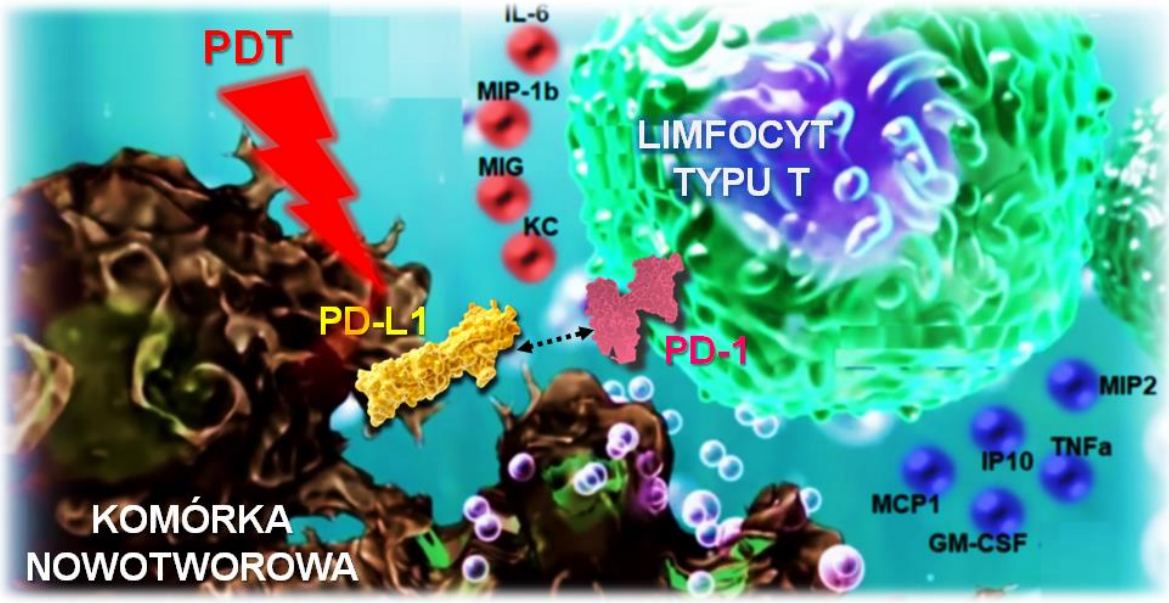
Terapia fotodynamiczna skojarzona z immunoterapią skierowaną na punkty kontrolne PD-1/PD-L1: nowe możliwości w leczeniu nowotworów immunogennych

Choroby nowotworowe stanowią drugą pod względem częstości przyczynę zgonów na świecie. Nowotwór jest stanem patologicznym, w którym dochodzi do zaburzenia homeostazy w zakresie proliferacji, apoptozy, różnicowania komórek oraz funkcjonowania systemów naprawczych. Ponadto, do cech nowotworu które ograniczają skuteczność obecnie stosowanych schematów leczenia, zalicza się: i) zdolność do pobudzania angiogenezy; ii) możliwość naciekania sąsiednich tkanek i tworzenia odległych przerzutów, iii) umiejętność ucieczki spod kontroli układu odpornościowego, który w prawidłowych warunkach przeciwstawia się progresji nowotworów. W ostatnich latach zahamowanie aktywności negatywnych punktów kontrolnych układu odpornościowego stało się atrakcyjną strategią leczenia nowotworów. Najczęściej stosowana jest blokada wiązania pomiędzy receptorem programowanej śmierci 1 (PD-1) oraz jego ligandem PD-L1. Jednak, w celu osiągnięcia całkowitego sukcesu terapeutycznego kluczowym jest zastosowanie strategii działającej wielokierunkowo, poprzez zróżnicowane mechanizmy biologiczne ukierunkowane na zniszczenie nowotworu. Przykładem terapii wielokierunkowej jest terapia fotodynamiczna (PDT). PDT polega na wprowadzeniu do organizmu związku, który aktywowany światłem w docelowym miejscu, prowadzi do generowania reaktywnych form tlenu (ROS), które prowadzą do śmierci komórek nowotworowych, zamykania naczyń krwionośnych oraz stymulacji układu immunologicznego.



Schemat ilustrujący możliwość łączenia PDT z immunoterapią

Celem niniejszego projektu jest opracowanie skutecznych protokołów terapii przeciwnowotworowej łączącej PDT z blokadą punktów kontrolnych układu odpornościowego PD-1/PD-L1. W ramach przewidzianych w projekcie zadań badawczych planowane jest otrzymywanie i charakterystyka fotosensybilizatorów skierowanych na mikrośrodowisko nowotworowe (ang. TME), oraz określenie mechanizmów fotochemicznych, jakim ulegają po wzbudzeniu promieniowaniem z zakresu bliskiej podczerwieni (NIR). Kolejnym etapem badań będą testy cytotoksyczności i fototoksyczności tych fotosensybilizatorów, najpierw względem komórek charakteryzujących się różnym poziomem ekspresji PD-1/PD-L1, a następnie w trójwymiarowych hodowlach komórkowych, sieciach naczyń 3D oraz w organoidach. Przewidziane są również badania farmakokinetyczne i toksykologiczne na wybranych modelach zwierzęcych oraz monitorowanie niedotlenienia guzów, w celu optymalizacji i poprawy skuteczności terapii. Kluczowym etapem badań będzie ocena systemowej odporności przeciwnowotworowej wywołanej PDT połączonej z blokadą punktów kontrolnych układu immunologicznego (PD-1/PD-L1).

Postulujemy, że terapia fotodynamiczna w połączeniu z immunoterapią skierowaną przeciwko białkom PD-1/PD-L1, może okazać się skutecznym podejściem w leczeniu nowotworów opornych na inne schematy leczenia. Proponowane w projekcie skojarzenie PDT z immunoterapią z pewnością przyczyni się do wzmocnienia przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej tak, aby możliwe było nie tylko niszczenie guzów pierwotnych, ale również kontrolowanie odległych przerzutów.