

Ocena aktywności przeciwnowotworowej chemioimmunoterapii z udziałem nanokoniugatów metotreksatu oraz szczepionek na bazie komórek dendrytycznych z wyciszoną ekspresją receptora IL-10

Wykorzystanie szczepionek na bazie komórek dendrytycznych (DC) w terapii przeciwnowotworowej jest obiecującym rozwiązaniem stosowanym w badaniach przedklinicznych i klinicznych. Jednak pomimo ogromnego potencjału DC w pobudzaniu swoistej odpowiedzi przeciwnowotworowej, efekt terapeutyczny obserwowany po ich podaniu jest umiarkowany. Jednym z powodów zmniejszających skuteczność tej terapii jest obecność w mikrośrodowisku nowotworu (TME) interleukiny 10 (IL-10), która zaburza prawidłowe funkcjonowanie DC. Z tego względu podejmowane są próby odpowiedniego przygotowania szczepionkowych DC zdolnych do inicjowania wydajnej odpowiedzi przeciwnowotworowej w niekorzystnych warunkach środowiskowych. Dodatkowo, w celu zwiększenia skuteczności immunoterapii, schematy leczenia uzupełnia się o podanie cytostatyków, które użyte w odpowiedniej dawce doprowadzą do eliminacji komórek nowotworowych oraz modulacji odpowiedzi odpornościowej. Ten efekt może zostać zwiększony poprzez zastosowanie chemioterapeutyków przyłączonych do nośników, które zapewniają wydajniejszą akumulację leku w tkance nowotworowej.

Celem niniejszej pracy było określenie aktywności przeciwnowotworowej skojarzonej terapii opartej na immunomodulującej dawce nanokoniugatu metotreksatu i hydroksyetyloskrobi (HES-MTX) oraz dojrzałych komórek dendrytycznych z wyciszoną ekspresją receptora IL-10 (DC/IL-10R/TA_g) stosowanej w mysim modelu raka jelita grubego MC38.

Zastosowanie nanokoniugatu w dawce 20 mg/kg doprowadziło do modulacji odpowiedzi odpornościowej oraz do zahamowania wzrostu nowotworu. Efektem tej terapii było zwiększenie wielkości populacji komórek efektorowych oraz wzmocnienie ich aktywności cytotoksycznej. W rezultacie stworzone zostały korzystne warunki do inicjowania odpowiedzi przeciwnowotworowej przez podawane okołoguzowo szczepionki na bazie dojrzałych DC. Jednak ze względu na obecność IL-10 w TME odpowiedź odpornościowa uległa osłabieniu. Rozwiązaniem tego problemu było wyciszenie ekspresji receptora IL-10 w DC prowadzące do obniżenia wrażliwości tych komórek na supresorowy wpływ tej cytokiny. Zastosowanie terapii złożonej z immunomodulującej dawki nanokoniugatu oraz DC/IL-10R/TA_g spowodowało znaczące zahamowanie rozwoju guzów MC38. Było to spowodowane zwiększonym napływem efektorowych komórek odpornościowych do tkanki guza, przy jednoczesnej redukcji wielkości populacji komórek o cechach supresorowych oraz indukcji wydajnej i swoistej odpowiedzi przeciwnowotworowej.

Przedstawione w niniejszej pracy wyniki wskazują, że po podaniu HES-MTX w dawce 20 mg/kg doszło do wytworzenia korzystnej niszy środowiskowej. Umożliwiło to szczepionkowym DC rozwój odpowiedzi przeciwnowotworowej, a efekt terapeutyczny został zwiększony w rezultacie zastosowania DC o obniżonej wrażliwości na działanie IL-10 obecnej w nowotworze MC38.