

Wpływ zastosowania komórek dendrytycznych transdukowanych lentiwirusowymi nośnikami genów IL-12 i IL-18 na aktywację odpowiedzi przeciwnowotworowej w modelu mysiego raka jelita grubego MC38

Streszczenie

Wykorzystanie szczepionek na bazie komórek dendrytycznych (DC, ang. *dendritic cells*) w terapii przeciwnowotworowej umożliwia zwiększenie reaktywności układu odpornościowego u chorych na nowotwory. Stąd też podejmowane są próby modulowania właściwości DC w celu zwiększenia skuteczności ich działania, a jednym z opracowanych sposobów modyfikacji tych komórek jest ich aktywacja *ex vivo* za pomocą antygenów nowotworowych (TAg, ang. *tumor antigen*). Istotnymi czynnikami zaangażowanymi w rozwój odpowiedzi przeciwnowotworowej są cytokiny, m.in. interleukina (IL-) 12 i IL-18, które indukują aktywację cytotoksycznych limfocytów T oraz komórek NK, przyczyniając się do opóźnienia wzrostu guza.

Celem niniejszej pracy było opracowanie i określenie wpływu zastosowania szczepionek na bazie komórek dendrytycznych transdukowanych do produkcji IL-12 i/lub IL-18 oraz stymulowanych antygenami nowotworowymi na powstawanie odpowiedzi przeciwnowotworowej w modelu mysiego raka jelita grubego MC38.

Komórki dendrytyczne transdukowane wektorami lentiwirusowymi niosącymi geny IL-12 lub IL-18 i stymulowane antygenami nowotworowymi okazały się zdolne do zwiększonej produkcji IL-12 (DC/IL-12/TAg) lub IL-18 (DC/IL-18/TAg), lub obu tych cytokin jednocześnie (DC/IL-12+IL-18/TAg), jak również aktywacji specyficznej odpowiedzi przeciwnowotworowej w warunkach *ex vivo*. Co więcej, modyfikowane DC wydzielające cytokiny, a szczególnie DC/IL-12+IL-18/TAg, charakteryzowały się zwiększoną zdolnością do naciekania tkanki nowotworowej, a ich jednokrotne, okołoguzowe podanie miało potencjał do aktywacji miejscowej odpowiedzi przeciwnowotworowej. Tak scharakteryzowane szczepionki zawierające modyfikowane DC zastosowano w terapii myszy obciążonych rakiem jelita grubego MC38. Stwierdzono, że wielokrotne podanie DC/IL-12+IL-18/TAg generuje krótkotrwały efekt terapeutyczny związany ze zmianami w mikrośrodowisku nowotworu oraz aktywację ogólnoustrojowej odpowiedzi odpornościowej. Natomiast terapia skojarzona z udziałem cyklofosfamidu i DC/IL-12+IL-18/TAg prowadziła do wydłużenia czasu zahamowania wzrostu guza MC38. Było to związane ze wzrostem wielkości populacji efektorowych limfocytów T i komórek NKT, zmniejszeniem odsetka makrofagów związanych z nowotworem i komórek T regulatorowych w tkance guza oraz silną indukcją ogólnoustrojowej odpowiedzi przeciwnowotworowej.

Przedstawione w niniejszej pracy wyniki wskazują, że tylko chemioimmunoterapia z zastosowaniem szczepionek na bazie komórek dendrytycznych transdukowanych do jednoczesnej produkcji IL-12 i IL-18 oraz stymulowanych antygenami nowotworowymi może nasilać i znacząco wydłużać swoistą odpowiedź przeciwnowotworową. Ta obserwacja sugeruje duży potencjał wykorzystania zaproponowanej terapii skojarzonej w zwalczaniu guzów litych.