

Choroby nowotworowe stanowią jedną z głównych przyczyn zgonów w Polsce i na świecie. Niestety, zachorowalność na nowotwory wciąż rośnie, co jest poważnym problemem społecznym i gospodarczym. Głównymi metodami leczenia nowotworów są obecnie: chemioterapia, radioterapia i chirurgia. Niestety, metody te nie u wszystkich pacjentów są skuteczne, a poza tym wywołują poważne efekty uboczne. Z tego względu, niezwykle pożądane jest poszukiwanie bardziej skutecznych i bezpiecznych metod leczenia nowotworów. W ostatnich latach, dzięki przełomowym odkryciom w dziedzinie immunologii i postępom w technikach modyfikacji genetycznej, immunoterapia nowotworów stała się realną alternatywą dla wielu chorych na nowotwór. W ostatniej dekadzie nowoczesna immunoterapia uznawana jest za największy przełom w leczeniu nowotworów.

Immunoterapia nowotworów ma na celu zmobilizowanie układu odpornościowego pacjenta przeciwko komórkom nowotworowym. Układ odpornościowy chroni nas przed obcymi cząsteczkami - antygenami, nie tylko pochodzącymi z patogenów, ale także z komórek nowotworowych. Kluczowe dla rozwoju odpowiedzi immunologicznej są tzw. komórki prezentujące antygen, które pochłaniają a następnie prezentują obce cząsteczki limfocytom T i pobudzają je do intensywnych podziałów. W ten sposób zaktywowane limfocyty T zdolne są do zabicia komórek nowotworowych. Niestety, nowotwór rozwija liczne mechanizmy umożliwiające mu ucieczkę spod kontroli układu odpornościowego. Przez to dochodzi do zahamowania limfocytów T oraz osłabienia skuteczności immunoterapii. Niniejszy projekt ma na celu zbadanie wybranych mechanizmów blokowania odpowiedzi immunologicznej przez nowotwór, co w dalszej perspektywie może przyczynić się do poprawy skuteczności immunoterapii nowotworów.

Przykładem nowotworu, którego u wielu pacjentów nie udaje się jeszcze skutecznie wyleczyć za pomocą immunoterapii, jest przewlekła białaczka limfocytowa (PBL). Jest to jeden z najczęstszych nowotworów krwi występujących u dorosłych. PBL jest chorobą przewlekłą, jednak u wielu pacjentów dochodzi stopniowo do rozwoju postaci agresywnej, odpornej na leczenie. Dla tej grupy chorych często jedyną alternatywą jest immunoterapia. Jednak ze względu na liczne zaburzenia układu odpornościowego obserwowane u chorych na PBL, immunoterapia często nie jest wystarczająco skuteczna. Jednym z opisywanych zaburzeń jest zwiększony odsetek limfocytów T regulatorowych (Treg). Są to komórki o działaniu hamującym funkcje układu odpornościowego. W mysich modelach guzów litych wykazano, że usunięcie limfocytów Treg stymuluje przeciwnowotworową odpowiedź immunologiczną i może doprowadzić do zahamowania wzrostu guza. Rola limfocytów Treg w białaczkach jest słabo poznana. U chorych na PBL obserwuje się zwiększoną liczbę limfocytów Treg we krwi obwodowej. Dotychczas jednak nie zbadano, jaka jest ich funkcja. Co więcej, u chorych na PBL odnotowano podwyższoną aktywność enzymu metabolizującego tryptofan - 2,3-dioksygenazy indoloaminy (IDO), jednego z kluczowych aktywatorów limfocytów Treg. Obecna wiedza na temat roli limfocytów Treg, mechanizmów ich indukcji i migracji nie jest jednak wystarczająca, aby zastosować ją do poprawy skuteczności terapii.

W niniejszym projekcie zbadamy rolę Treg i IDO w PBL, używając mysiego modelu tej choroby, który bardzo dobrze odzwierciedla dysfunkcje układu odpornościowego obserwowane u chorych na PBL. Chcemy odpowiedzieć na następujące pytania: (1) czy limfocyty Treg wpływają na progresję białaczki?, (2) w jaki sposób eliminacja limfocytów Treg wpływa na liczbę i funkcję efektorowych limfocytów T i komórek prezentujących antygen?, (3) jaka jest rola IDO w akumulacji limfocytów Treg w czasie progresji białaczki?, (4) czy IDO wpływa na progresję białaczki? (5) czy i jak zahamowanie IDO wpływa na funkcje innych komórek układu odpornościowego?

Mamy nadzieję, że wyniki projektu znacznie poprawią wiedzę na temat mechanizmów immunoregulacyjnych wpływających na odpowiedź immunologiczną w PBL. Uważamy, że lepsze zrozumienie mechanizmów immunosupresji w PBL przyczyni się do udoskonalenia terapii tej choroby.