

STRESZCZENIE

Temat pracy doktorskiej: Znaczenie układu dopełniacza w powstawaniu nowotworów oraz w terapii przeciwnowotworowej.

Układ dopełniacza stanowi jeden z podstawowych składników odporności nieswoistej organizmu. W jego skład wchodzi kilkadziesiąt białek obecnych w surowicy krwi i w płynach ustrojowych, wraz z receptorami i regulatorami zlokalizowanymi na powierzchni komórek. Tradycyjnie dopełniacz był postrzegany jako jedna z pierwszych linii obrony przed patogenami. Wzrastająca liczba doniesień naukowych sugeruje, iż zaburzenia w funkcjonowaniu układu dopełniacza prowadzą do wielu patologii, w tym powstawania i stworzenia warunków permissywnych dla wzrostu nowotworów. W świetle dostępnych badań nie jest jednak jasne czy układ dopełniacza sprzyja, czy też przeciwdziała powstawaniu nowotworów. Z jednej strony istnieje wiele immunoterapeutyków wykorzystujących dopełniacz jako mechanizm działania. Z drugiej strony, w świetle ostatnich badań pojawiła się hipoteza, iż w pewnych warunkach aktywność układu dopełniacza może stanowić element wspomagający progresję nowotworu.

Celem realizowanej pracy doktorskiej jest poszerzenie wiedzy na temat znaczenia układu dopełniacza w nowotworzeniu oraz roli jaką spełnia w terapiach opartych o przeciwciała antynowotworowe. Pracę podzielono na trzy części:

I. Analiza markerów aktywacji układu dopełniacza powstających w czasie leczenia chorych na białaczki limfocytarne B-komórkowe przy pomocy przeciwciał anti-CD20. Korelacja otrzymanych wyników z danymi klinicznymi.

Pokazaliśmy aktywność cytotoksyczną surowic pobranych przed kolejnymi wlewami przeciwciał terapeutycznych alemtuzumabu i ofatumumabu od grupy dwunastu pacjentów biorących udział w badaniu klinicznym. Do badań wykorzystaliśmy nową, opisaną przez nasz zespół metodę pomiaru aktywności cytotoksycznej zależnej od dopełniacza (ang. complement-dependent cytotoxicity, CDC). Zbadaliśmy także konsumpcję dopełniacza i akumulację leku w grupie pacjentów poddanej leczeniu przeciwciałem anti-CD20 rituksimabem. We wspomnianych badaniach wykorzystano surowicę i osocze pacjentów z przewlekłą białaczkę limfocytarną oraz chłoniakami B-komórkowymi uzyskane dzięki współpracy z Katedrą i Kliniką Hematologii i Transplantologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego oraz Kliniką Hematologii Instytutu Karolinska w Sztokholmie.

II. Zbadanie możliwości wykorzystania czynników patogennych powodujących schorzenia autoimmunologiczne zależne od układu dopełniacza jako uniwersalnych wspomagaczy immunoterapii.

W tej części mojej pracy doktorskiej proponuję nowatorskie rozwiązanie polegające na wykorzystaniu zmutowanych ludzkich białek układu dopełniacza w celu wzmocnienia aktywności cytotoksycznej immunoterapeutyków. Wyniki w niej przedstawione zostały zaprezentowane na międzynarodowej konferencji European Meetings on Complement in Human Diseases (EMCHD, Madryt 2019, na której prezentacja uzyskała wyróżnienie) i stanowią przedmiot ochrony patentowej na terenie Polski oraz analogicznej aplikacji patentowej złożonej do Europejskiego Biura Patentowego oraz jego amerykańskiego odpowiednika.

III. Poznanie roli czynnika I (inhibitora układu dopełniacza) w rozwoju guzów litych z wykorzystaniem modelu ludzkiego niedrobnokomórkowego raka płuca.

Z najnowszych badań wynika, że komórki nowotworowe mogą w pewnych warunkach korzystać z aktywacji dopełniacza. Zbadaliśmy związek między ekspresją FI w tkankach pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z danymi klinicznymi. Materiał kliniczny wraz z dostępną bazą danych został udostępniony przez prof. Rubena Pio oraz prof. Luisa Montuengę z Uniwersytetu Nawarry w Pamplonie. Podczas stażu EMBO Short-Term Fellowships w instytucie Sanquin w Amsterdamie wykorzystałam metodę CRISPR/Cas9 w celu trwałego usunięcia czynnika I z komórek linii komórkowych w których białko to naturalnie występuje. Uzyskane linie komórkowe posłużyły do dalszych badań nad rolą czynnika I (FI) w rozwoju raka płuc, wykorzystujących m.in. analizę transkryptomu.

Prowadzone przeze mnie badania mogą przyczynić się nie tylko do lepszego zrozumienia interakcji nowotwór - układ immunologiczny, lecz również mogą nieść za sobą możliwość praktycznego wykorzystania zdobytej wiedzy.