

## Streszczenie

Terapia przeciwnowotworowa obejmuje różnorodne strategie, wśród których szczególne znaczenie zyskuje chemioimmunoterapia, łącząca działanie chemioterapii i immunoterapii. Chemioterapeutyki, oprócz bezpośredniego efektu cytotoksycznego, mogą modulować mikrośrodowisko nowotworowe, zwiększając immunogenność komórek guza oraz sprzyjając aktywacji odpowiedzi odpornościowej. Szczególnie obiecujące jest zastosowanie nowoczesnych systemów dostarczania leków, takich jak nanokoniugaty, w połączeniu z terapią komórkową opartą na modyfikowanych komórkach dendrytycznych oraz z modulacją cytokinową. Kluczową rolę odgrywają tu cytokiny, takie jak IL-12, IL-15 i IL-18, wpływające m.in. na aktywację komórek NK i limfocytów T CD8<sup>+</sup>, oraz komórki dendrytyczne, inicjujące swoistą odpowiedź przeciwnowotworową.

Takie zintegrowane podejście pozwala uzyskać efekt synergistyczny, prowadzący do skuteczniejszego zahamowania wzrostu nowotworu oraz indukcji trwałej odpowiedzi przeciwnowotworowej. W rezultacie, chemioimmunoterapia uznawana jest za jeden z najbardziej obiecujących kierunków rozwoju onkologii eksperymentalnej.

Celem prezentowanych w niniejszej rozprawie badań było uzyskanie modyfikowanych genetycznie komórek dendrytycznych pochodzenia szpikowego (BMDC) zdolnych do nadprodukcji IL-12, IL-15 lub IL-18 oraz określenie udziału powyższych BMDC w aktywacji i polaryzacji odpowiedzi przeciwnowotworowej w chemioimmunoterapii mysiego raka jelita grubego MC38 oraz mysiego czerniaka B16.

Na rozprawę doktorską składa się cykl czterech powiązanych tematycznie publikacji: jednej pracy przeglądowej i trzech prac oryginalnych.

Pierwsza publikacja z 2019 roku, pt. „Perspektywy zastosowania interleukiny 15 w terapii przeciwnowotworowej”, stanowiła przegląd literatury poświęcony właściwościom biologicznym IL-15 oraz jej potencjalnym zastosowaniom klinicznym. W pracy podkreślono, że IL-15 może stymulować proliferację i aktywację komórek NK oraz limfocytów T CD8<sup>+</sup>, wspierać tworzenie pamięci immunologicznej i synergiczne współdziałanie z innymi immunoterapiami. Omówiono również ograniczenia terapii IL-15, takie jak krótki okres półtrwania biologicznego i możliwość efektów ubocznych, wskazując na konieczność dalszych badań nad optymalnymi schematami podawania. Przegląd ten stanowił istotne wprowadzenie teoretyczne do późniejszych badań eksperymentalnych.

W pracy oryginalnej z 2023 roku, pt. „The modulation of local and systemic anti-tumor immune response induced by methotrexate nanoconjugate in murine MC38 colon carcinoma

and B16 F0 melanoma tumor models”, przedstawiono eksperymentalne wyniki dotyczące wpływu nanokoniugatu metotreksatu (HES-MTX) na odpowiedź odpornościową w modelach mysiego raka jelita grubego MC38 i czerniaka B16. Wyniki tej pracy obejmujące fenotyp komórek naciekających guzy nowotworowe oraz analizę ogólnoustrojowej odpowiedzi odpornościowej pozwoliły na dobranie immunomodulującej dawki chemioterapeutyku oraz zaplanowanie schematu terapeutycznego dla późniejszych doświadczeń chemioimmunoterapeutycznych.

Trzecia praca, pt. „Inhibition of MC38 colon cancer growth by multicomponent chemoimmunotherapy with anti-IL-10R antibodies, HES-MTX nanoconjugate, depends on application of IL-12, IL-15 or IL-18 secreting dendritic cell vaccines” została również opublikowana w 2023 roku. Porównano w niej skuteczność immunoterapii opartej na modyfikowanych komórkach dendrytycznych i przeciwciałach anti-IL-10R z chemioimmunoterapią, w której nanokoniugat HES-MTX podawano jednokrotnie przed zastosowaniem immunoterapii. Użycie nanokoniugatu HES-MTX stworzyło odpowiednie środowisko dla skutecznego działania szczepionek komórkowych, co było szczególnie widoczne w grupach otrzymujących szczepionki oparte na mieszaninach dwóch lub trzech transduktantów komórek dendrytycznych. Publikacja ta stanowiła bezpośrednią podstawę do dalszych badań nad zastosowaniem terapii kombinowanej w innych modelach nowotworowych.

Czwarta, najnowsza, praca opublikowana w 2026 roku, pt. „Co-delivery of IL-12/IL-15/IL-18 engineered DC vaccines with anti-IL-10R and nanoconjugated methotrexate in melanoma” dotyczy oceny skuteczności analogicznej strategii terapeutycznej w modelu mysiego czerniaka B16. Opracowane podejścia prowadziły do zahamowania wzrostu guza, przy czym tempo jego progresji zależało od rodzaju zastosowanej szczepionki opartej na modyfikowanych komórkach dendrytycznych. Wykazano ponadto, że w tym modelu nowotworowym korzystny wpływ podania nanokoniugatu wynikał głównie ze zmniejszenia populacji komórek o charakterze supresorowym. Praca ta stanowi istotne rozszerzenie wcześniejszych badań, ukazując różnice między odpowiedzią odpornościową w modelu raka jelita grubego i czerniaka, a także podkreślając potencjał translacyjny opracowanej strategii chemioimmunoterapii, łączącej modulację cytokinową, terapię komórkową oraz zastosowanie nanokoniugatu chemioterapeutyku.

Przedstawione publikacje tworzą spójną ścieżkę badawczą od przeglądu teoretycznego roli IL-15 po zaawansowane strategie wieloskładnikowej chemioimmunoterapii i stanowią

solidną podstawę dla dalszych eksperymentalnych i translacyjnych zastosowań w terapii przeciwnowotworowej.