

Wpływ redukcji stężenia interleukiny 10 w mikrośrodowisku nowotworowym na skuteczność terapii z udziałem cyklofosfamidu i komórek dendrytycznych stosowanej w modelu mysiego raka jelita grubego MC38

Wykorzystanie w immunoterapii przeciwnowotworowej szczepionek zawierających komórki dendrytyczne umożliwia pobudzenie swoistej odpowiedzi przeciwnowotworowej. Jednak akumulacja czynników immunosupresorowych w mikrośrodowisku nowotworu, które hamują proces aktywacji mechanizmów odpornościowych, znacznie obniża potencjał terapeutyczny komórek dendrytycznych. Podejmowane są zatem próby opracowania protokołów terapii skojarzonych, w których obok szczepionek komórkowych wdraża się czynniki znoszące supresję w nowotworze. Potencjalnym celem takiej immunoterapii jest interleukina 10 (IL-10). Podczas rozwoju nowotworu, IL-10 indukuje powstawanie komórek o charakterze immunosupresorowym, blokuje wydzielanie cytokin prozapalnych, a także hamuje dojrzewanie komórek dendrytycznych, przyczyniając się do progresji choroby.

Celem niniejszej pracy było określenie wpływu redukcji stężenia IL-10 w mikrośrodowisku nowotworowym na skuteczność chemioimmunoterapii z udziałem cyklofosfamidu (CY) i komórek dendrytycznych stymulowanych antygenami nowotworowymi (BMDC/TAg) stosowanej w modelu mysiego raka jelita grubego MC38. W doświadczeniach wykorzystano wektory lentiwirusowe trzeciej generacji kodujące sekwencje shRNA skierowane przeciwko mRNA dla IL-10 (LV shIL-10), które umożliwiały wyciszenie ekspresji cytokiny w komórkach docelowych.

Przeprowadzone badania wykazały, że podawane doguzowo wektory LV shIL-10 są wydajnym nośnikiem shRNA i redukują poziom wydzielania IL-10 w guzach MC38. Po zastosowaniu immunoterapii, w której wektory LV shIL-10 i szczepionki zawierające BMDC/TAg podawano trzykrotnie w odstępach tygodniowych obserwowano istotne zahamowanie wzrostu guzów. Wyciszenie ekspresji IL-10 indukowało zwiększenie stopnia dojrzałości populacji komórek mieloidalnych naciekających guzy, czemu towarzyszył napływ limfocytów T CD4⁺ i T CD8⁺. Po immunoterapii z udziałem wektorów LV shIL-10 i BMDC/TAg odnotowano również pobudzenie ogólnoustrojowej odpowiedzi przeciwnowotworowej. Rozszerzenie protokołu o jednokrotne podanie CY, zastosowanego w niskiej, immunomodulującej dawce, przyczyniło się do zwiększenia skuteczności terapeutycznej wektorów LV shIL-10 i BMDC/TAg. Chemioimmunoterapia indukowała zwiększony naciek limfocytów T CD4⁺ i T CD8⁺ oraz komórek NK i NKT przy jednoczesnym obniżeniu odsetków populacji komórek o aktywności immunosupresorowej w guzach MC38. Zmianom tym towarzyszyło pobudzenie miejscowej i ogólnoustrojowej odpowiedzi typu Th1.

Przedstawione w niniejszej pracy wyniki wykazują, że redukcja stężenia IL-10 w mikrośrodowisku guzów przy jednoczesnej immunomodulacji za pomocą cyklofosfamidu przyczynia się do zwiększenia skuteczności szczepionkowych komórek dendrytycznych w indukcji swoistej odpowiedzi przeciwnowotworowej.