



Projekt „**Opracowanie nowych przeciwnowotworowych strategii terapeutycznych wykorzystujących cząstki biologiczne wpływające na powstawanie naczyń limfatycznych**” współfinansowany w ramach Polsko-Szwajcarskiego Programu Badawczego (Polish-Swiss Research Programme) Projekt jest współfinansowany przez Szwajcarię w ramach szwajcarskiego programu współpracy z nowymi krajami członkowskimi Unii Europejskiej

Numer projektu: PSPB-057/2010

Beneficjentem Projektu jest Warszawski Uniwersytet Medyczny, a Partnerami: Uniwersytet Jagielloński, Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne (EPFL), School of Life Sciences

Data rozpoczęcia realizacji projektu: 1 października 2012 r.

Data zakończenia realizacji projektu: 31 grudnia 2015 r.

Całkowita wartość projektu wyrażona w PLN: **3 314 319,00 PLN**

Całkowita wartość projektu wyrażona w CHF: **1 097 440,17 CHF**

Kwota dofinansowana przez Szwajcarię: **932 824,14 CHF**

Kwota dofinansowania przeznaczona dla Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego:

1 157 869,00 PLN

Kierownik projektu: prof. dr hab. med. Jakub Gołąb, Warszawski Uniwersytet Medyczny,
Kierownicy części projektu u partnerów: prof. dr hab. Joanna Bereta Uniwersytet Jagielloński, prof. Melody Swartz -Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne:

W wyniku realizacji projektu spodziewamy się, że uda nam się lepiej poznać biologię nowotworów, a w szczególności procesy związane z powstawaniem naczyń limfatycznych, którymi wędrują komórki nowotworowe tworzące przerzuty. Dzięki zdobytej wiedzy być może uda się nie tylko lepiej rozumieć chorobę nowotworową, ale przede wszystkim opracować nowe metody jej leczenia.

Celem projektu jest opracowanie nowych strategii terapeutycznych prowadzących do zahamowania procesu limfangiogenezy oraz zniszczenia naczyń limfatycznych już istniejących w obrębie tkanki nowotworowej

Geneza, kontekst, tło realizacji projektu:

Nowotwory złośliwe czyli takie, które uzyskały zdolność do tworzenia przerzutów są najczęstszą przyczyną zgonów w krajach rozwiniętych. Przez wiele lat za główną drogę rozsiewu komórek nowotworowych uważano sieć nowych naczyń krwionośnych powstałych w wyniku angiogenezy, a inhibitory tego procesu włączono do terapii przeciwnowotworowych. Nowe możliwości badawcze umożliwiły zbadanie roli naczyń limfatycznych w procesie tworzenia przerzutów. Komórki nowotworowe poprzez wydzielanie określonych czynników wzrostu (np. VEGF-C), stymulują tworzenie nowej sieci naczyń w procesie nazywanym limfangiogenezą. Istnieje korelacja pomiędzy zwiększoną gęstością

nowych naczyń limfatycznych, a stopniem zaawansowania choroby nowotworowej. U pacjentów z silnie rozwiniętą siecią nowych naczyń limfatycznych w okolicy guzów, obserwowany jest wysoki stopień ich złośliwości oraz rozsiew komórek nowotworowych do węzłów limfatycznych i odległych narządów, co jest równoznaczne z bardzo złą prognozą. Stąd ogromna nadzieja w terapiach anty-limfangiogennych, które mogłyby prowadzić do zahamowania progresji nowotworów.

Przygotowany przez nasze Konsorcjum projekt badawczy ma na celu stworzenie nowych strategii terapeutycznych prowadzących do zahamowania procesu limfangiogenezy oraz zniszczenia naczyń limfatycznych już istniejących w obrębie tkanki nowotworowej. Wykorzystamy trzy nowatorskie podejścia terapeutyczne. Sprawdzimy wpływ uznanej już terapii fotodynamicznej (PDT) na istniejącą w obrębie tkanki nowotworowej sieć naczyń limfatycznych i stwierdzimy czy PDT hamuje rozwój nowotworu jedynie poprzez cytotoksyczny wpływ na komórki nowotworowe i naczynia krwionośne, czy także poprzez wpływ na naczynia limfatyczne. Ta wiedza może w przyszłości prowadzić do udoskonalenia parametrów terapii fotodynamicznej i zwiększenia jej skuteczności.

Równolegle zbadamy, czy metaloproteaza ADAM17, istotna w procesach proliferacji, różnicowania i modulująca funkcjonowanie układu odpornościowego jest, poprzez pośrednią stymulację syntezy VEGF-C, aktywatorem procesu limfangiogenezy. Nikt do tej pory nie badał roli ADAM17 w nowotworzeniu w aspekcie wpływu tej proteazy na proces limfangiogenezy. Zbadamy czy wyciszenie ekspresji tego białka jak i jego nasilone wytwarzanie w komórkach nowotworowych w istotny sposób wpływa na syntezę VEGF-C, głównego stymulatora limfangiogenezy. Określimy także korelację pomiędzy syntezą ADAM17 oraz gęstością naczyń limfatycznych i rozsiewem komórek nowotworowych do węzłów limfatycznych oraz odległych narządów. W wypadku pozytywnej weryfikacji tej hipotezy sprawdzimy zdolność przeciwciał anti-ADAM17 do blokowania procesu limfangiogenezy i tworzenia przerzutów oraz porównamy ją ze skutecznością przeciwciał anti-VEGF-C. Takie przeciwciała, stworzone w laboratorium Konsorcjum, mogłyby w przyszłości znaleźć zastosowanie kliniczne.

W leczeniu nowotworów często stosuje się terapie łączone, co umożliwia nie tylko zmniejszanie dawek leków i unikanie ogólnoustrojowej toksyczności, ale również może zwiększać skuteczność terapii poprzez wywieranie uzupełniających się mechanizmów przeciwnowotworowych. W naszym projekcie sprawdzimy efektywność kombinowanej terapii: PDT + zahamowanie limfangiogenezy przez przeciwciała anti-ADAM17 i/lub anti-VEGF-C. Zniszczenie naczyń limfatycznych przez PDT oraz uniemożliwienie ich odbudowy po terapii może doprowadzić do wystąpienia nieoczekiwanych interakcji terapeutycznych, które nigdy dotychczas nie były badane.

Układ limfatyczny odgrywa istotną rolę w rozwoju odpowiedzi układu odpornościowego, zarówno tej koniecznej do zwalczania resztkowej choroby nowotworowej jak i tej, która toleruje czy wręcz sprzyja rozwojowi nowotworu. Wszystkim zaproponowanym badaniom będzie towarzyszyła poszerzona analiza zmian zachodzących w mikrośrodowisku nowotworu, w szczególności dotyczących obecności i funkcjonowania poszczególnych typów komórek układu odpornościowego. Dzięki temu uzyskamy pełny obraz efektów zaproponowanych terapii.