

Radioterapia (RT) stanowi standardowe leczenie dla ponad połowy wszystkich pacjentów chorych na nowotwory i jest wiodącą strategią terapeutyczną w przypadku raka prostaty (PCa) oraz główną metodą leczenia raka płaskonabłonkowego głowy i szyi (HNSCC). Pomimo wysokiej skuteczności terapeutycznej radioterapii, niektórzy pacjenci nie zareagują na zastosowane leczenie ze względu na pojawiającą się radiooporność. To w konsekwencji prowadzi do wznowy i niepowodzenia stosowanego leczenia. U 20–30% pacjentów z rakiem prostaty i 40–50% pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi może wystąpić nawrót choroby w ciągu 5 lat od zakończenia leczenia. Dlatego konieczne jest wprowadzenie bezpiecznej i skutecznej metody mającej na celu poprawę skuteczności radioterapii oraz zminimalizowanie ryzyka rozwoju radiooporności. Może ona polegać na wykorzystaniu radiouczulacza, nietoksycznego związku, który specyficznie lokalizuje się w obrębie guza, a następnie jest aktywowany za pomocą światła o danej długości światła generowanego podczas napromieniania promieniowaniem X. Taki związek nazywany jest fotosensybilizatorem (PS). Aktywacja PS prowadzi do powstania wysoce toksycznych cząsteczek (reaktywnych form tlenu), które zabijają komórki nowotworowe, powodują uszkodzenie naczyń krwionośnych i aktywują układ odpornościowy. Założenia te stanowią podstawę terapii zwanej terapią fotodynamiczną (PDT). Dlatego połączenie RT z PDT powinno znacząco zwiększyć skuteczność eliminacji komórek nowotworowych poprzez generowanie różnych uszkodzeń komórkowych (uszkodzenie DNA i błony komórkowej).

Celem projektu jest sprawdzenie, czy zastosowanie fotosensybilizatora podczas napromieniania zwiększa skuteczność radioterapii.

Podczas RT światło widzialne (UV) może być generowane na dwa sposoby: 1) poprzez promieniowanie Czerenkowa (generowane przez fotony, które poruszają się szybciej niż prędkość światła w ośrodku) – RECA; 2) poprzez nanometrowej wielkości nośniki zawierające cząsteczki, które przekształcają fotony promieniowania rentgenowskiego w fotony światła widzialnego (UV) (zwane nanoscyntylatorami) – X-PDT. Generowane w ten sposób światło aktywuje PS i indukuje PDT w trakcie RT. W projekcie wykorzystamy leki stosowane w klinice o udowodnionym działaniu fototoksycznym oraz właściwościach przeciwnowotworowych (ketoprofen, lomeflokscyna, doksycyklina, 8-metoksypsolaren) do zbadania, czy mogą one służyć jako fotosensybilizatory w terapiach RECA lub X-PDT. Zbadamy także, czy wybrane leki generują cytotoksyczne reaktywne formy tlenu i prowadzą do zwiększonej śmiertelności komórek nowotworowych indukowanej RT. Potencjał fototoksyczny testowanych leków będzie oceniany w stosunku do radioopornego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi oraz raka prostaty. Ponadto sprawdzimy, czy radioodporne komórki poddane badanemu schematowi terapeutycznemu będą bardziej wrażliwe na chemioterapeutyki standardowo stosowane w klinice. Zbadamy również czy zastosowanie małowcząsteczkowych inhibitorów skierowanych na molekularne ścieżki przeżycia komórek nowotworowych zwiększą skuteczność testowanej terapii łączącej RT i PDT. Hipoteza badawcza zostanie zweryfikowana na mysich modelach ludzkich nowotworów głowy i szyi oraz prostaty. Przeciwnowotworowa odpowiedź immunologiczna i rola komórek odpornościowych w badanym schemacie terapeutycznym zostaną zbadane w mysich modelach HNSCC i PCa z wykształconym układem odpornościowym.

Projekt ma charakter innowacyjny. Jego celem jest opracowanie nowej metody uwrażliwiania komórek nowotworowych na radioterapię z wykorzystaniem dostępnych w klinice leków o potencjale fotouczulającym, które mogą znacząco zwiększyć skuteczność radioterapii w opornych na radioterapię nowotworów głowy i szyi oraz prostaty.