

mgr inż. Olga Sokołowska

Ocena potencjału przeciwnowotworowego białka stymulującego geny dla interferonów (STING) – białka adaptorowego uczestniczącego w indukcji nieswoistej odpowiedzi immunologicznej

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne**

Promotor: prof. dr hab. Dominika Nowis

Centrum Nowych Technologii Uniwersytetu Warszawskiego oraz Centrum Biostruktury Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w ramach studiów doktoranckich w Studium Medycyny Molekularnej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2021

Sokołowska

Laboratorium
Medycyny Doświadczalnej
[Signature]
prof. dr hab. med. Dominika Nowis

Szpiczak plazmocytowy jest nowotworem, w którym dochodzi do klonalnego rozrostu patologicznych komórek plazmatycznych. Choroba ta stanowi prawie 2% wszystkich przypadków zachorowań na nowotwory w Polsce i około 10-15% przypadków nowotworów hematologicznych. Mimo postępu w terapii chorych na szpiczaka plazmocytoowego, wciąż brakuje skutecznych strategii leczenia.

Immunoterapia, polegająca na pobudzaniu układu immunologicznego do rozpoznawania i niszczenia komórek nowotworowych za pomocą naturalnych mechanizmów obronnych, stanowi bardzo skuteczną metodę leczenia nowotworów u części chorych. Liczne badania wskazują, że białko STING odgrywa istotną rolę w indukowaniu przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej. STING to białko adaptorowe indukujące syntezę interferonów typu I w odpowiedzi na wykrycie kwasów nukleinowych w cytoplazmie komórki. Zastosowanie agonistów STING w terapii przeciwnowotworowej jest aktualnie oceniane przez liczne badania kliniczne.

Celem niniejszej pracy doktorskiej było zbadanie działania przeciwszpiczakowego połączenia bortezomibu z podaniem agonisty STING. Przeprowadzone badania wykazały obecność białka STING w komórkach szpiczaka u 47% chorych. Badana kombinacja leków wykazała działanie cytotoksyczne względem komórek szpiczaka plazmocytoowego i doprowadziła do indukcji immunogennej śmierci komórki *in vitro*. Skuteczność proponowanej terapii łączonej zbadano *in vivo* w mysim modelu szpiczaka plazmocytoowego Vk*MYC. Połączenie bortezomibu i agonisty STING skutecznie zahamowało rozwój choroby i doprowadziło do istotnego wydłużenia przeżycia myszy ze szpiczakiem plazmocytoowym. Zastosowana kombinacja leków skutkowała również indukcją wydzielania cytokin prozapalnych oraz zwiększeniem odsetka neutrofilii, aktywowanych komórek dendrytycznych oraz limfocytów T w śledzience badanych myszy po zakończeniu terapii. Zaobserwowane efekty zależne były od aktywacji ścieżki zależnej od białka STING w komórkach gospodarza. Co więcej wykazano, że podanie przeciwciała blokującego PD-1 zwiększa działanie przeciwszpiczakowe połączenia bortezomibu z agonistą STING.

Na podstawie wyników uzyskanych w tej pracy doktorskiej można wnioskować, że terapia łączona z zastosowaniem bortezomibu i agonisty STING prowadzi do rozwoju przeciwszpiczakowej odpowiedzi immunologicznej. Wykazują również możliwe działanie bezpośrednie badanej kombinacji leków na komórki szpiczaka plazmocytoowego. Wyniki przeprowadzonych doświadczeń dostarczają nowych informacji na temat terapii łączonej, a także wskazują, że STING może stanowić obiecujący cel terapeutyczny w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego.