ALTERNATOR
Misliti znanost.

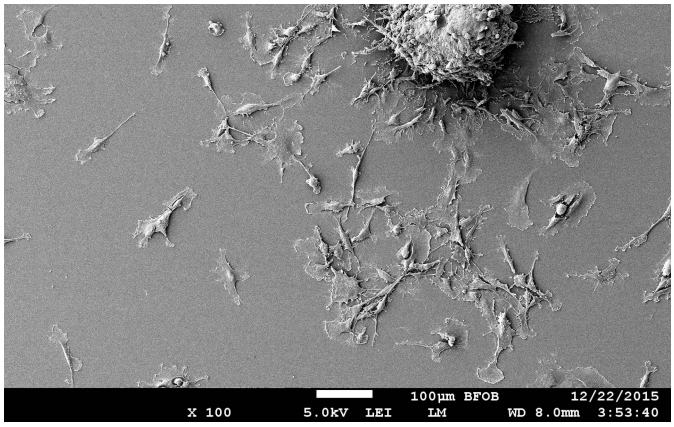
Z imunoterapijo nad izvor tumorjev – tumorske matične celice

2. 7. 2020

Number: 32/2020

Author:

- Barbara Breznik



Možganske rakave celice pod elektronskim mikroskopom

Kot vsak ponedeljek, se tudi ta teden že navsezgodaj odpravimo v živalski laboratorij v zgradbi medicinskega centra in pregledamo laboratorijske miši. Živali v naši skupini kletk na prvi pogled izgledajo kot vse druge miši. Nekatere dremuckajo v jutranjih urah, druge pa so že pri svojem jutranjem obroku. Kljub temu to niso običajne miši, le njihova posebnost je očem skrita. Gre za hibridne miši, v katerih so vzpostavili človeški imunski sistem, kar pomeni, da je večina imunskih celic v teh miših človeškega izvora. Poleg tega imajo te hibridne miši vsajen človeški tumor, a je le-ta še v zgodnji fazi rasti in miši še ne čutijo njegovih posledic. Takšne miši so namenjene preučevanju imunoterapije raka, ki v zadnjih letih doživlja razcvet. Tovrstna terapija z vzpodbujanjem bolnikovega imunskega sistema se je izkazala za zelo učinkovito pri zajezitvi različnih rakavih obolenj.

Imunski odziv pri raku

Za razvoj učinkovitih imunoterapevtskih pristopov za zdravljenje raka je bistveno odlično poznavanje procesov razvoja raka in imunologije. Normalne celice med pretvorbo v tumorske celice pridobijo sposobnost vplivanja na delovanje imunskega sistema in se s tem lahko izognejo njegovemu nadzoru. Pri odstranjevanju tumorskih celic imajo najpomembnejšo vlogo citotoksični limfociti – celice T ubijalke ter naravne celice ubijalke. Citotoksičnost pomeni, da aktivirani limfociti ob stiku s tumorsko celico le-to uničijo. V zgodnjih fazah rasti tumorja lahko imunski sistem še prepozna in odstranjuje tumorske celice, v poznejših fazah rasti pa imunski sistem ni več zmožen nadzorovati rasti tumorja. Tumorske celice preuredijo svoje okolje, kar zavre delovanje citotoksičnih imunskih celic in njihovo namnoževanje ter zmanjša prepoznavo tumorskih antigenov. Tumorski antigeni so specifični proteini na površini tumorskih celic, ki jih lahko prepoznajo celice T ubijalke in zaradi tega uničijo tumorske celice. Poleg tumorskih antigenov, ki vodijo v uničenje tumorskih celic, imajo lahko določene tumorske celice na svoji površini proteine, ki inhibirajo delovanje citotoksičnih limfocitov. Ti proteini, imenovani zaviralci imunskih kontrolnih točk, imajo pomembno vlogo pri preprečevanju avtoimunosti, v primeru tumorskih celic pa preprečijo njihovo uničenje. Imunoterapija lahko na različnih nivojih aktivira citotoksične celice in s tem podkrepi delovanje bolnikovega imunskega sistema: preko zaviranja imunskih kontrolnih točk, vnosa vnetnih signalnih molekul ali z vzpodbujanjem prepoznave površinskih proteinov tumorskih celic.

Izvor tumorja – tumorske matične celice

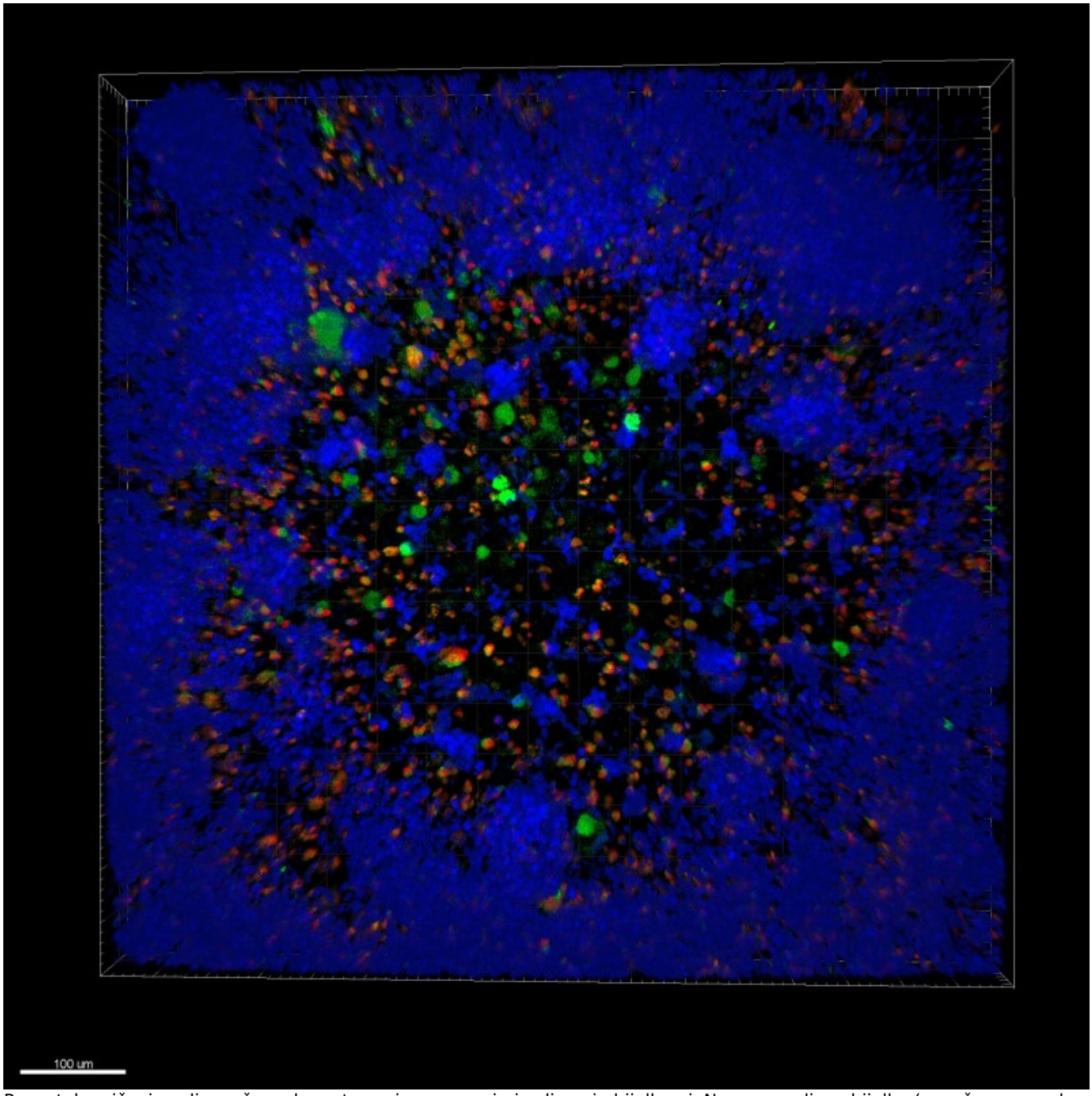
Po zdravljenju rakavih bolnikov z obsevanjem ter kemoterapijo se nekaj tumorskih celic ohrani v tkivu, saj so odporne na zdravljenje. Ker tumorske mase ni mogoče zaznati, je videti, da je rak ozdravljen, vendar preživele tumorske celice po določenem času povzročijo ponoven razrast ali celo metastaze tumorja. Po izolaciji preživelih celic iz tkiv s tumorji so raziskovalci ugotovili, da ima ta populacija tumorskih celic izražane gene in signalne poti, ki so značilni za normalne matične celice. Poleg tega so ugotovili, da so te tumorske celice sposobne neomejenega samoobnavljanja ter diferenciacije, kar je prav tako lastnost normalnih matičnih celic. Zaradi teh podobnosti z normalnimi matičnimi celicami to populacijo celic imenujemo tumorske matične celice. Sedaj vemo, da tumorske matične celice ohranjajo tumor pri življenju. Lahko rečemo, da so izvor tumorjev, saj zaradi zmožnosti samoobnavljanja ter diferenciacije povzročijo nastanek novega tumorja z lastnostmi, kakršne je imel izvorni tumor. Če tumorske matične celice izoliramo iz bolnika in jih vsadimo v laboratorijske miši, te razvijejo tumorje, ki so zelo podobni tumorju bolnika. Tumorske matične celice so odporne na kemoterapijo, saj imajo učinkovite mehanizme popravljanja poškodb DNK. To jim zagotavlja preživetje po zdravljenju ter ohranjanje tumorja. Zaradi vseh teh lastnosti so tumorske matične celice idealna tarča za zajezitev tumorjev. Seveda pa njihovo odstranjevanje še zdaleč ni enostavno! Tumorske matične celice so namreč zelo različne in izražajo različne proteine na svoji površini. Poleg tega se zelo hitro prilagodijo na signale iz okolja in terapijo, spremenijo svoje lastnosti in postanejo odporne na zdravljenje, tako da jih je izjemno težko ciljati v tumorju.

Ali je imunoterapija z naravnimi celicami ubijalkami rešitev?

Tumorske matične celice se učinkovito izogibajo imunskemu sistemu. Na primer, tumorske matične celice na svoji površini ne izražajo molekul poglavitnega histokompatibilnostnega kompleksa (PHK) I, kar onemogoča njihovo prepoznavo in uničenje s strani celic T ubijalk. Naravne celice ubijalke so del naravne imunosti in so edine celice imunskega sistema, ki so sposobne prepoznati in uničiti tumorske matične celice brez predhodne predstavitve antigena. Naravne celice ubijalke po stiku s tumorsko matično celico prepoznajo odsotnost molekule PHK I, kar jih aktivira in povzroči izločanje citotoksičnih granul, to pa uniči tumorsko celico. Poleg tega naravne celice ubijalke ob aktivaciji sprostijo v svojo okolico vnetno signalno molekulo interferon gama, ki aktivira tudi druge celice imunskega sistema in sproži protitumorski imunski odziv. Raziskave na hibridnih miših z vsajenim človeškim tumorjem trebušne slinavke ali ustne votline so pokazale, da po injiciranju naravnih celic ubijalk, pridobljenih iz zdravih človeških darovalcev, v miši pride do zmanjšane rasti tumorja ter aktivacije naravnih celic ubijalk. Aktivirane celice ubijalke imajo večjo sposobnost uničenja tumorskih matičnih celic.

Na Nacionalnem inštitutu za biologijo se že vrsto let ukvarjamo z raziskovanjem možganskih tumorjev. Možganski tumorji astrocitnega izvora – glioblastomi – so zelo maligni in zanje učinkovitega zdravljenja zaenkrat še nimamo. Obetaven pristop za zajezitev teh tumorjev je imunoterapija z naravnimi celicami ubijalkami, saj so za ponovitev tumorjev po zdravljenju tudi v primeru glioblastomov odgovorne tumorske matične celice. Na različnih predkliničnih celičnih in živalskih modelih skupaj s sodelavci z Univerze v Kaliforniji v Los Angelesu raziskujemo učinkovitost naravnih celic ubijalk pri odstranitvi tumorskih matičnih celic. V dosedanjih raziskavah so se naravne celice ubijalke izkazale za zelo obetaven način uničenja hitro rastočih tumorskih matičnih celic možganskih tumorjev. Poleg tega po interakciji z njimi naravne celice ubijalke izločajo veliko vnetne molekule interferona gama, ki aktivira imunski odziv.

Če se vrnemo k mišim iz uvoda – tumorske celične kulture in hibridne miši s človeškim tumorjem ter človeškim imunskim sistemom nam pomagajo v predkliničnih raziskavah imunoterapije, saj takšni tumorski modeli posnemajo interakcije med imunskim sistemom ter tumorjem v človeku. Pri terapiji raka si želimo pristopov, ki bi ciljali zelo maligne in na terapijo odporne tumorske matične celice. In imunoterapija z naravnimi celicami ubijalkami je eden od teh obetavnih pristopov.



Posnetek uničenja celic možganskega tumorja z naravnimi celicami ubijalkami. Naravne celice ubijalke (označene z modro barvo) so bile dodane kulturi tumorskih matičnih celic glioblastoma (označene z zeleno barvo). Že po štirih urah smo zaznali le nekaj živih tumorskih celic (zelena barva), večina pa je bila mrtvih (rdeča barva). Posnetek je bil narejen s konfokalnim mikroskopom.

https://www.alternator.science/en/short/z-imunoterapijo-nad-izvor-tumorjev-tumorske-maticne-celice/