

Θέμα Διδακτορικής Διατριβής: Πειραματική μελέτη της δράσης του atezolizumab σε λειομυοσαρκώματα και λιποσαρκώματα

Υποψήφια διδάκτωρ: Στεφανία Κόκκαλη, Παθολόγος-Ογκολόγος

Τριμελής επιτροπή: Σταμάτιος ΘΕΟΧΑΡΗΣ (επιβλέπων), Μιχαήλ ΚΑΡΑΜΟΥΖΗΣ, Jerzy KLIJANIENKO

Η ανοσοθεραπεία αποτελεί ένα νέο όπλο στη φαρέτρα κατά των καρκίνων και έχει δώσει σημαντικά αποτελέσματα. Δρα ενισχύοντας το ανοσοποιητικό σύστημα των ασθενών με σκοπό αυτό να εξοντώσει τα καρκινικά κύτταρα, κυρίως μέσω της διέγερσης κυτταροτοξικών Τ-λεμφοκυττάρων. Τα πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα φάρμακα ανοσοθεραπείας ανήκουν στην κατηγορία των αναστολέων των σημείων ανοσιακού ελέγχου, όπως το atezolizumab, ένα μονοκλωνικό ενατίσωμα έναντι του PD-L1 (programmed death-ligand 1). Έχει εγκριθεί στον ουροθηλιακό καρκίνο, στον μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα και στον τριπλά αρνητικό καρκίνο μαστού.

Οι πρώτες απόπειρες χρήσης αναστολέων σημείων ανοσιακού ελέγχου ως μονοθεραπεία σε μη επιλεγμένα σαρκώματα δεν ήταν πολύ επιτυχείς, ενώ σημειώθηκαν μεμονωμένες ανταποκρίσεις σε κάποιους υποτύπους. Έχουν γίνει και απόπειρες συνδυασμών ανοσοθεραπείας με πιο ενθαρρυντικά αποτελέσματα, ενώ αρκετές μελέτες είναι σε εξέλιξη. Το atezolizumab δεν έχει αξιολογηθεί σε σαρκώματα, εκτός από μία μικρή μελέτη σε κυψελιδικό σάρκωμα μαλακών μορίων.

Τα λιποσαρκώματα και λειομυοσαρκώματα έχουν σχετικά υψηλούς βιοδείκτες ανοσοθεραπείας στις διάφορες μελέτες, όπως η ανοσοϊστοχημική έκφραση της πρωτεΐνης PD-L1. Επίσης, έχει αναφερθεί ότι τα σαρκώματα με σύνθετες γενετικές ανωμαλίες όπως τα λειομυοσαρκώματα επιδεικνύουν υψηλά επίπεδα διηθούντων τον όγκο λεμφοκυττάρων. Επιπλέον τα λιποσαρκώματα έχουν βρεθεί να έχουν το υψηλότερο φορτίο μεταλλάξεων (TMB) μεταξύ των σαρκωμάτων μαλακών μορίων και ένα υψηλό ποσοστό δορυφορικής αστάθειας (MSI).

Λαμβάνοντας υπόψη την έλλειψη δεδομένων του atezolizumab στα σαρκώματα μαλακών μορίων και την ανάγκη για νέες συστηματικές θεραπείες, θελήσαμε να διερευνήσουμε την δράση του φαρμάκου στο λειομυοσάρκωμα και λιποσάρκωμα μόνο του καθώς και σε συνδυασμό με τα φάρμακα trabectedin, doxorubicin, dacarbazine και razoranib. Σε πρώτη φάση θα δοκιμαστεί σε κυτταρικές σειρές λειομυοσαρκωμάτων και λιποσαρκωμάτων του εμπορίου, μέσω δοκιμασιών κυτταρικού πολλαπλασιασμού και κυτταροτοξικότητας. Σε μία προσπάθεια να εκτιμηθεί η δράση των φαρμάκων εν όψει του μικροπεριβάλλοντος του όγκου, θα αναπτύξουμε επίσης τρισδιάστατες κυτταροκαλλιέργειες. Για την ενίσχυση των αποτελεσμάτων, μπορεί να πραγματοποιήσουμε και in vivo πειράματα σε NOD/SCID μύες για να δημιουργηθούν xenografts με τις προαναφερθείσες σειρές, στα οποία θα ενεθούν ανθρώπινα λευκοκύτταρα από περιφερικό αίμα (humanized mice). Επίσης, οι διάφοροι βιοδείκτες ανοσοθεραπείας θα μελετηθούν πιθανότατα σε ανθρώπινα δείγματα ασθενών με λειομυοσαρκώματα και λιποσαρκώματα.

Immunotherapy constitutes a new therapy in the armamentarium against cancers with remarkable results. It induces the activation of the patient's immune system in order to attack cancer cells, mainly through activation of cytotoxic T lymphocytes. The most widely used drugs belong to immune checkpoint inhibitors (ICI), such as atezolizumab, a monoclonal antibody against PD-L1 (programmed death-ligand 1). It is approved in urothelial carcinoma, non-small cell lung cancer and triple-negative breast cancer.

The first attempts of ICI monotherapy in unselected sarcomas were not very successful, whereas some isolated responses were noted in some histotypes. Combinations of immunotherapy have also been attempted leading to more encouraging results and many trials are ongoing. Atezolizumab has not been evaluated in sarcomas, apart from a small study in alveolar soft part sarcoma.

Leiomyosarcoma and liposarcoma exhibit relatively high levels of immunotherapy biomarkers in the different studies, such as the immunohistochemical expression of PD-L1 protein. In addition, it has been reported that sarcomas with complex genetic aberrations like leiomyosarcomas exhibit high levels of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs). Furthermore, liposarcomas have been shown to harbor the highest tumor mutational burden (TMB) among soft tissue sarcomas and a high incidence of microsatellite instability (MSI).

Given the lack of data on atezolizumab in soft tissue sarcomas and the unmet need for new systemic therapies, we want to investigate atezolizumab efficacy in leiomyosarcoma and liposarcoma as monotherapy, as well as in combination with the drugs trabectedin, doxorubicin, dacarbazine and pazopanib. It will be tested initially in leiomyosarcoma and liposarcoma cell lines, through cell proliferation and cytotoxicity assays. In an attempt to evaluate the drugs activity in view of the tumor microenvironment, we will also establish 3D cell cultures. To strengthen the results of the in vitro experiments, we may realize in vivo experiments in NOD/SCID mice to establish xenografts derived from the above cell lines, which will be injected with human leucocytes (peripheral blood mononuclear cells) to generate humanized mice. Furthermore, immunotherapy biomarkers will probably be tested in human leiomyosarcomas and liposarcomas tissues from patients.