

Designing Viruses to Attack Cancer: The New Era of Immunovirotherapy

Ογκολυτικοί ιοί και η νέα εποχή της ιοθεραπείας και ανοσοθεραπείας

Αξιότιμε κύριε πρύτανη, κύριε πρόεδρε της Ιατρικής σχολής, κύριε κοσμήτορα της Ιατρικής σχολής, σεβασμιώτατε, κυρίες και κύριοι υπουργοί, πανοσιολογιώτατε, αγαπητοί συνάδελφοι, φίλοι και φίλες,

Αποδέχομαι τον ύψιστο ακαδημαϊκό τίτλο του πανεπιστημίου μας με βαθειά συγκίνηση. Είναι μοναδική τιμή θα έλεγα, καθώς ο τίτλος προέρχεται από μία σχολή που αριθμεί 186 χρόνια ιστορίας, και βασίζεται με τη σειρά της σε μια παράδοση χιλιετιών αφού σε αυτόν εδώ τον τόπο, στον τόπο μας, 2.500 χρόνια πριν η Ιατρική διαχωρίστηκε για πρώτη φορά από τις δοξασίες και τη μαγεία και τέθηκαν οι βάσεις της επιστήμης "...αλλά [... νούσος...] φύσιν (δηλαδή αίτιο) μεν έχει και αυτή και πρόφασιν ην και λοιπά νουσήματα, οι δ' άνθρωποι ενόμισαν θεϊόν τι πρήγμα είναι υπό απειρίης και θαυμασιότητος..." όπως διαβάζουμε στην Ιπποκρατική "περί ιερής νούσου".

Στέκομαι, λοιπόν, με ευγνωμοσύνη γιατί πολλά χρόνια πριν στα έδρανα της Ιατρικής σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών ξεκίνησε για μένα ένα ωραίο ταξίδι όπως θα έλεγε και ο ποιητής.

Στα επόμενα 20 λεπτά, θα προσπαθήσω να μοιραστώ μαζί σας αυτό το συναρπαστικό ερευνητικό ταξίδι στο σχεδιασμό ιών για την καταπολέμηση του καρκίνου, το οποίο αποτελεί τη μία από τις δύο προσωπικές μου αναζητήσεις στην επιστήμη και την ιατρική; η δεύτερη αναζήτηση με μερική επικάλυψη αφορά στους όγκους του εγκεφάλου.

Επιτρέψτε μου να ανοίξω μια χρονοκάψουλα και να μας ταξιδέψω πίσω στα μέσα της δεκαετίας του '90. Εκείνη την εποχή, ήμουν ειδικευόμενη αιματολογίας/ογκολογίας στη Mayo Clinic. Το πάθος μου; Να αναπτύξω καινοτόμες μεθόδους στην αντιμετώπιση του καρκίνου. Η πραγματικότητα, όπως αντιλαμβάνεστε, ήταν αρκετά σκληρή. Είχαμε, στην κυριολεξία, μόνο μια χούφτα χημειοθεραπευτικά φάρμακα για συμπαγείς όγκους, με συχνά αμφίβολο αποτέλεσμα και τρομερές παρενέργειες.

Ταυτόχρονα, στον επιστημονικό ορίζοντα αχνοφαινόταν μια αχτίδα ελπίδας: Το πρόγραμμα για το ανθρώπινο γονιδίωμα είχε ξεκινήσει το 1990 με τα

πρώτα ερευνητικά αποτελέσματα να γίνονται διαθέσιμα στην επιστημονική κοινότητα.

Οι εξελίξεις αυτές ήταν καθοριστικές για τον τρόπο σκέψης μου γιατί κυριολεκτικά άνοιξαν καινούργιους ορίζοντες:

- Αφενός οδήγησαν στη συνειδητοποίηση ότι ο καρκίνος δεν είναι μία νόσος αλλά πολλές ασθένειες που για να ιαθούν πρέπει να αντιμετωπιστούν με τρόπο εξατομικευμένο.
- Αφετέρου έγειραν το ερώτημα τι θα γινόταν αν μπορούσαμε να χρησιμοποιήσουμε κάποια από τα νεοαναπτυχθέντα μοριακά εργαλεία για να αποκαταστήσουμε τις γενετικές αλλοιώσεις που οδήγησαν στην καρκινογένεση.

Κάπως έτσι, ξεκινήσαμε με την χορήγηση γενετικού υλικού (DNA) σε μεταστατικούς όγκους ασθενών μας. Στη συνέχεια πειραματιστήκαμε με DNA ενσωματωμένο σε νανοσώματα λιπιδίων και ακολούθησε η χρήση ιών φορέων που δεν πολλαπλασιάζονται, για να μεταφέρουν τα γονίδια που μας ενδιέφεραν.

Σήμερα, η παραπάνω πορεία ακούγεται κάπως οικεία, ακόμη και στο ευρύ κοινό. Είναι επειδή πολύ παρόμοιες πλατφόρμες με αυτές που δοκιμάσαμε σε ασθενείς με καρκίνο πριν από 25 χρόνια, χρησιμοποιήθηκαν πρόσφατα για την ανάπτυξη εμβολίων κατά του COVID.

Μιλώντας για τον καρκίνο, βέβαια, καμία από τις προαναφερόμενες προσεγγίσεις δεν είχε στην πραγματικότητα τη δυνατότητα να διασπείρει το καινούργιο γενετικό υλικό σε ολόκληρο τον όγκο.

Έγινε, επομένως, προφανές ότι, για να έχει αντίκτυπο αυτή η τεχνολογία στη θεραπεία του καρκίνου, έπρεπε να ακολουθήσουμε μία εντελώς διαφορετική προσέγγιση. Να δοκιμάσουμε αυτό που εκείνη την εποχή θεωρούνταν αδιανόητο και ενδεχομένως εξαιρετικά επικίνδυνο, δηλαδή να χρησιμοποιήσουμε ζωντανούς οργανισμούς που πολλαπλασιάζονται. Πιο συγκεκριμένα, να χρησιμοποιήσουμε αναπαραγόμενους ογκολυτικούς ιούς.

Θα κάνω μία παρένθεση για να μιλήσω για τους ιούς, αυτούς τους πανίσχυρους μικροοργανισμούς που έχουν επιβιώσει χιλιαίων εξέλιξης. Οι ιοί δρουν

μολύνοντας τα κύτταρα ενός οργανισμού. Λειτουργούν ως υποχρεωτικά ενδοκυτταρικά παράσιτα χρησιμοποιώντας για τον πολλαπλασιασμό τους, τους μηχανισμούς αντιγραφής, μεταγραφής και μετάφρασης του κυττάρου. Αυτό συχνά οδηγεί σε θάνατο και καταστροφή κυττάρων και ιστών. Έτσι, το σκεπτικό πίσω από τον τομέα της ογκολυτικής ιοθεραπείας είναι να αξιοποιήσουμε αυτό το καταστροφικό δυναμικό των ιών, να το τιθασεύσουμε και να το στρέψουμε ενάντια στον καρκίνο, ενώ παράλληλα προστατεύουμε τα φυσιολογικά κύτταρα.

Όταν δημιούργησα το πρόγραμμα κλινικής ιοθεραπείας στη Mayo, πήραμε με τους συνεργάτες μου τη στρατηγική απόφαση της επιστημονικής αμεροληψίας όσον αφορά τους τύπους των ιών, και τις δικές πλατφόρμες, DNA ιούς και RNA ιούς που θα εισάγαμε σε κλινικές δοκιμές, μερικοί από τους οποίους απεικονίζονται σε αυτές τις δύο διαφάνειες. Δύο από αυτές τις πλατφόρμες που εμείς σχεδιάσαμε, γενετικά τροποποιημένοι ράβδοι και γενετικά τροποποιημένα στελέχη του ιού της ιλαράς για πρώτη φορά δοκιμάστηκαν σε ασθενείς στη Mayo Clinic.

Αυτό που σήμερα ακούγεται λογικό, 20 χρόνια πριν ήταν καθαρά στη σφαίρα της επιστημονικής φαντασίας.

Φυσικά, δεν υπάρχει τίποτα πιο κολακευτικό από το να εμπνέεται ακόμη και το Χόλιγουντ από το έργο μας στη Mayo και να το κάνει μέρος μιας ταινίας δράσης «I am Legend». Η ταινία αρχίζει με μία γιατρό ογκολόγο τη Dr Krippin που πληροφορεί τη δημοσιογράφο του CNN ότι έχει πετύχει ίαση του καρκίνου χρησιμοποιώντας τον ιό της ιλαράς. Μετά τους αρχικούς πανηγυρισμούς, δυστυχώς όλοι αυτοί οι θεραπευμένοι από τον καρκίνο ασθενείς, έγιναν τέρατα που εξάπλωσαν τη μόλυνση σε όλο τον κόσμο....

Στην ταινία αναδεικνύονται οι φόβοι του σκηνοθέτη και πίσω από αυτούς οι φόβοι πλήθους ανθρώπων που δαιμονοποιούν τις νέες τεχνολογίες καθώς θεωρούν πως ανοίγουν την πύλη για τη γενετική χειραγώγηση.

Ευτυχώς κάτι τέτοιο δεν συνέβη στην περίπτωση μας και φυσικά δεν συμβαίνει στην πραγματικότητα....

Αφήνοντας κατά μέρος την αίγλη, την υπερβολή και την τρομολαγνεία του Χόλιγουντ, η σκληρή πραγματικότητα του καρκίνου που μεταφράζεται σε

τουλάχιστον 10 εκατομμύρια θανάτους κάθε χρόνο στον κόσμο, μας καλούσε - και καθημερινά εξακολουθεί να μας προκαλεί- να την αντιμετωπίσουμε.

Από τη μία πλευρά, αντιμετωπίζουμε κρίσιμες καθημερινές προκλήσεις στο πρόσωπο εκατοντάδων χιλιάδων ασθενών με καρκίνο που μάχονται για τη ζωή τους. Από την άλλη πλευρά, η πρωτοποριακή προκλινική και εφαρμοσμένη έρευνα που εμείς και άλλοι διεξάγουν, δημιουργεί την ελπίδα ενός καλύτερου μέλλοντος συχνά μέσα από την κατάργηση δογμάτων του παρελθόντος. Αυτό τουλάχιστον αποδεικνύει η έρευνά μας με τους ογκολυτικούς ιούς.

Παρόλα αυτά, η γεφύρωση του χάσματος της κοιλάδας του θανάτου, the “Valley of death” όπως περιγράφεται, ανάμεσα στις επιστημονικές ανακαλύψεις και στην κλινική ανάγκη, είναι πραγματικά δύσκολη, πολύ δαπανηρή και βασανιστικά αργή. Επηρεάζεται από αντικρουόμενες προτεραιότητες στον τομέα της υγείας, τη δυσκαμψία των αρμοδίων αρχών και κάποιες φορές από την ελλειπή κατανόηση της νέας τεχνολογίας.

Στη Mayo εξασφαλίζονται μοναδικές συνθήκες για να επιτύχουμε την ολοκλήρωση αυτής της προσπάθειας από τη βασική έρευνα έως την κλινική εφαρμογή. Μπορώ να πω ειλικρινά ότι δεν πιστεύω πως θα μπορούσαμε να επιτύχουμε αυτό που κάναμε, στο χρονικό πλαίσιο που ολοκληρώθηκε, σε οποιοδήποτε άλλο μέρος του κόσμου. Έχουμε μονάδες παραγωγής βιολογικών φαρμάκων συμπεριλαμβανομένων των ιών και κυτταρικών θεραπειών εγκεκριμένες από τον οργανισμό φαρμάκων των Ηνωμένων Πολιτειών (FDA) και κέντρο ελέγχου της τοξικότητας σε πειραματόζωα. Πράγματι, ακόμη και σε εκείνη την αρχική φάση, καταφέραμε να περάσουμε από την προκλινική απόδειξη της αποτελεσματικότητας στην χορήγηση των καινούριων αυτών ιικών φαρμάκων σε ανθρώπους σε λιγότερο από τρία χρόνια, ενώ το βιομηχανικό πρότυπο, τότε και σε πολλές περιπτώσεις ακόμη και σήμερα, είναι της τάξης των 7-10 ετών.

Θα αναφέρω ένα ενδεικτικό παράδειγμα των δυσκολιών που έπρεπε να αντιμετωπίσουμε στα πρώτα βήματα της προσπάθειάς μας: Αφού μελέτησε την αίτηση μας, ο εθνικός οργανισμός φαρμάκων των Ηνωμένων Πολιτειών μας διαβίβασε ότι μπορούσαμε να χορηγήσουμε μόνο μία δόση του ιού ανά ασθενή. Επιστημονικά σκεπτόμενοι αντιδράσαμε... Τονίσαμε ότι αν ο ιός ήταν ασφαλής και αποτελεσματικός, θα έπρεπε η θεραπεία να μπορεί να χορηγηθεί

σε επαναλαμβανόμενες δόσεις στους ασθενείς όπως και κάθε άλλο αντικαρκινικό φάρμακο. Δεύτερο παράδειγμα: οι μελέτες τοξικότητας που μας ζητήθηκε αρχικά να κάνουμε σε ανθρώπινα πρωτεύοντα θηλαστικά, πιθήκους βασίζονταν στην εμπειρία των δοκιμών εμβολίων για την προστασία υγιών ατόμων, ενός εντελώς διαφορετικού πληθυσμού, και ως εκ τούτου θα χρειαζόταν πάνω από δέκα χρόνια για να πραγματοποιηθούν. Το αντιμετωπίσαμε δραστικά κι αυτό με ισχυρά επιχειρήματα: οι ασθενείς μας με καρκίνο δεν έχουν την πολυτέλεια δεκαετιών αναμονής.

Τον κύκλο που περιέγραψα από τη βασική έρευνα σε κλινικές μελέτες (first in human phase I, με φάρμακα ιοθεραπείας που σχεδιάσαμε στο εργαστήριο και για πρώτη φορά χορηγήσαμε σε ασθενείς στη Mayo) και αντίστροφα από τα αποτελέσματα αυτών των κλινικών μελετών πίσω στη βασική εργαστηριακή έρευνα, τον επαναλάβαμε πολλές φορές στο πρόγραμμα γονιδιακής και ιοθεραπείας της Mayo, του οποίου είχα την τιμή να ηγηθώ από το 2012. Αισθάνομαι πραγματικά ότι αυτό το πρόγραμμα αποτελεί παράδειγμα-πρότυπο παραγωγής ομαδικής επιστήμης. Είναι ένα από τα μεγαλύτερα και πιο καινοτόμα προγράμματα στον κόσμο με περισσότερες από 12 ερευνητικές νέες αιτήσεις φαρμάκων για διαφορετικά στελέχη θεραπευτικών ιών που αναπτύχθηκαν στα εργαστήρια μας στη Mayo, κλινικές δοκιμές σε 15 διαφορετικούς τύπους όγκων (όπως όγκους εγκεφάλου, ωοθηκών, μαστού, σαρκώματα μεσοθηλίωμα, ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα, αιματολογικές κακοήθειες), και περισσότερους από 400 ασθενείς με καρκίνο που πήραν μέρος σε δοκιμές γονιδιακής θεραπείας και ιοθεραπείας. Το πλαίσιο ολοκληρώνεται με την εμπορική αξιοποίηση αυτών των ανακαλύψεων με τη δημιουργία δύο εταιρειών βιοτεχνολογίας, οι οποίες έχουν συνιδρυθεί με το πανεπιστήμιο.

Η εύλογη απορία που δημιουργείται είναι πώς επιλέγει κάποιος μία ιική πλατφόρμα για περαιτέρω προκλινική ή κλινική ανάπτυξη. Η έμπνευση πολλές φορές προέρχεται από τη φύση. Παραδείγματος χάριν, το ενδιαφέρον μας για τον ιό της ιλαράς ξεκίνησε με βάση παρατηρήσεις όπου η φυσική νόσηση με τον ιό μπορεί να οδηγήσει σε υποστροφή ή ίαση κάποιας κακοήθειας, όπως στο παιδί αυτό με λέμφωμα Burkitt: το παιδί νόσησε με ιλαρά και το λέμφωμα εξαφανίστηκε. Φυσικά δεν θα χρησιμοποιούσαμε ένα μη τροποποιημένο ιό ο

οποίος μπορεί να προκαλέσει συχνά σοβαρές επιπλοκές ή και θάνατο, λόγοι για τους οποίους υφίσταται ο υποχρεωτικός εμβολιασμός ενάντια στην ιλαρά. Στον αντίποδα της σοβαρής νόσου που προκαλεί η φυσική νόσηση, τα ζωντανά εμβόλια εναντίον του ιού έχουν αποδειχθεί πως είναι ιδιαίτερα ασφαλή, καθώς εκατομμύρια δόσεις από αυτά έχουν χορηγηθεί παγκοσμίως, με ελάχιστες ή χωρίς καθόλου παρενέργειες. Τελικά, διαλέξαμε για την επιπλέον γενετική τροποποίηση του ιού, ένα από τα στελέχη του εμβολίου. Ο τροποποιημένος ιός όταν πολλαπλασιάζεται στον όγκο, προκαλεί μαζική σύντηξη των κυττάρων του όγκου. Όπως φαίνεται στις φωτογραφίες, αριστερή κάτω γωνία της διαφάνειας, περίπου 50-100 κύτταρα έχουν συντηχθεί και αυτό στη συνέχεια οδηγεί σε απόπτωση δηλαδή ένα είδος προγραμματισμένης κυτταρικής αυτοκτονίας.

Όταν ένα καινούργιο φάρμακο δοκιμάζεται για πρώτη φορά, ο κύριος στόχος είναι να διαπιστώσουμε την ασφάλειά του στους ασθενείς μας. Στην περίπτωση του ιού της ιλαράς με ιδιαίτερη χαρά διαπιστώσαμε και βιολογική δραστικότητα. Δείτε στη διαφάνεια: σε ασθενείς με καρκίνο των ωοθηκών παρατηρήσαμε σχεδόν τέσσερις φορές μεγαλύτερη από την προβλεπόμενη επιβίωση, με παραδείγματα πλήρους ιστολογικής ανταπόκρισης και αντικατάσταση των μεταστάσεων στην περιτοναϊκή κοιλότητα με ινώδη ιστό. Σε ασθενείς με όγκους εγκεφάλου παρατηρήσαμε ετήσια επιβίωση διπλάσια της προβλεπόμενης. Όμοια, είχαμε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα που πέτυχαν πλήρη κλινική ύφεση μετά από μία μόνο δόση του ιού.

Οι παρατηρήσεις που προέρχονται από την ανάλυση ιστών και κλινικών δειγμάτων των ασθενών μας είναι εξίσου ενδιαφέρουσες. Για παράδειγμα μελετώντας προσεκτικά κλινικά δείγματα όγκων μετά τη θεραπεία, διαπιστώσαμε ενδιαφέρουσες διαφορές στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό του ιού, οι οποίες μας οδήγησαν σε νέες μελέτες στα εργαστήρια. Θα φέρω ένα παράδειγμα. Δείτε στη διαφάνεια τον ασθενή Α με υποτροπιάζον γλοιώμα, του οποίου ο όγκος υποβλήθηκε σε θεραπεία με ιό ιλαράς. Είναι προφανής ο εκτεταμένος πολλαπλασιασμός του ιού, όπως αποδεικνύεται από την έκφραση των πρωτεϊνών του, που είναι το καφέ χρώμα στην ανοσοϊστοχημεία. Από την άλλη πλευρά, στον ασθενή Β ακριβώς δίπλα του, δεν υπήρξε κανένας απολύτως πολλαπλασιασμός. Τα επίπεδα των ιικών υποδοχέων και για τους δύο ασθενείς ήταν συγκρίσιμα, άρα ο ιός εύκολα θα μπορούσε να μολύνει και τους δύο όγκους. Επομένως, με βάση τα παραπάνω, κάτι άλλο συνέβαινε και

θα έπρεπε να επιστρέψουμε στο εργαστήριο για να το αποκρυπτογραφήσουμε. Δουλέψαμε εντατικά με 110 άβαταρς που προέρχονται από ασθενείς με γλοΐωμα ή καρκίνο των ωοθηκών. Για να δημιουργήσουμε αυτά τα άβαταρς παίρνουμε καρκινικά κύτταρα από ασθενείς με την αντίστοιχη νόσο, και τα μεταφυτεύουμε σε πειραματόζωα στο όργανο στόχο Ανακαλύψαμε ότι ο κύριος παράγοντας που επιτρέπει τον πολλαπλασιασμό των ιών στους όγκους μετά την είσοδό τους στα κύτταρα, είναι τα επίπεδα έκφρασης των γονιδίων που ενεργοποιούνται από ιντερφερόνη. Δημιουργήσαμε επίσης έναν καινούργιο αλγόριθμο DLDA. Πρόκειται για μια σταθμισμένη γονιδιακή υπογραφή η οποία, όπως έχουμε δείξει, μπορεί να προβλέψει τον πολλαπλασιασμό των ογκολυτικών ιών στους όγκους.

Επιπλέον, χρησιμοποιώντας ruxolitinib ένα φάρμακο εμπορικά διαθέσιμο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της μυελοΐνωσης και είναι αναστολέας JAK/STAT, δείξαμε ότι μπορούμε να μπλοκάρουμε αυτή την ενεργοποίηση των γονιδίων της ιντερφερόνης και έτσι να αυξήσουμε ακόμα περισσότερο τον πολλαπλασιασμό των ιών και την αποτελεσματικότητα της ιοθεραπείας.

Όταν πρωτοδημιουργήσαμε αυτή την καινούργια θεραπεία εναντίον του καρκίνου, δηλαδή τους ογκολυτικούς ιούς πιστεύαμε ότι ο κύριος μηχανισμός δράσης τους ήταν η μόλυνση όλων των καρκινικών κυττάρων στον όγκο, με επακόλουθο τον κυτταρικό θάνατο. Τα δεδομένα από τα δείγματα όγκων και αίματος ασθενών στις κλινικές δοκιμές, μάς απέδειξαν ότι υπήρχε και ένας δεύτερος εξίσου σημαντικός μηχανισμός τον οποίον στην αρχή κάνεις μας δεν υποπτεύθηκε. Ναι, είχαμε πολλαπλασιασμό των ιών σε καρκινικά κυττάρων αλλά δεν ήταν πάντα εκτεταμένος. Η έκπληξη εδώ, ωστόσο, είναι ότι ακόμη και στο πλαίσιο ενός σχετικά περιορισμένου πολλαπλασιασμού, είδαμε την ενεργοποίηση ισχυρής κυτταρικής ανοσίας εναντίον του όγκου, παρατήρηση η οποία επιβεβαιώθηκε ανεξάρτητα και από άλλα εργαστήρια, αποδεικνύοντας ουσιαστικά ότι η ογκολυτική ιοθεραπεία είναι και μία μορφή ανοσοθεραπείας. Όταν το καρκινικό κύτταρο προσβάλλεται από τους ιούς που παριστάνονται στη διαφάνεια σαν νάρκες εκπέμπει το δικό του SOS με τη μορφή μορίων κινδύνου, απελευθέρωση κυτταρικών υπολειμμάτων από τα κατεστραμμένα κύτταρα και παρουσίαση καινούργιων πρωτεϊνών, αντιγόνων στο ανοσοποιητικό σύστημα που προκαλούν ανοσοδιέγερση. Ως αποτέλεσμα, το μικροπεριβάλλον του όγκου που σε πολλά είδη καρκίνου είναι ψυχρό και κυριολεκτικά μοιάζει με ανοσολογική έρημο, τροποποιείται με την παρουσία κυττάρων μαχητών,

κυρίως T λεμφοκυττάρων: στη διαφάνεια βλέπετε τη μαζική διείσδυση αυτών των σκουρόχρωμων κυττάρων στον όγκο μετά τη θεραπεία με τον ιό. Το παραπάνω έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία συνεργειών όταν συνδυάζουμε ιούς με ανοσοθεραπείες όπως αναστολείς των σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού συστήματος που ουσιαστικά απελευθερώνουν και ενεργοποιούν αυτά τα κύτταρα-φονιάδες. Η σημασία είναι προφανής. Ακόμη και στην εποχή μας, που χαρακτηρίζεται από πολλούς ως εποχή της ανοσοογκολογίας, μόνο το 20-30% των καρκινοπαθών ωφελείται από τις υπάρχουσες ανοσοθεραπείες και υπάρχουν όγκοι όπως ο καρκίνος του παγκρέατος και τα γλοιοβλαστώματα που δεν έχουν καμία ανταπόκριση. Η υπόθεση που τώρα δοκιμάζουμε προοπτικά σε κλινικές δοκιμές, είναι ότι μπορούμε να αυξήσουμε σημαντικά αυτό το ποσοστό και να αντιστρέψουμε την πρωτογενή και δευτερογενή αντίσταση στην ανοσοθεραπεία συνδυάζοντας τα ανοσολογικά φάρμακα που έχουμε διαθέσιμα σήμερα με ογκολυτικούς ιούς.

Στο μέλλον επίσης, προσβλέπουμε στο συνδυασμό της ογκολυτικής ιοθεραπείας με την αναγεννητική ιατρική και πιο συγκεκριμένα τη χρήση μεσεγχυματικών βλαστικών κυττάρων που προέρχονται από από το μυελό των οστών ή στην περίπτωση μας από λιπώδη ιστό, για την δραστικότερη μεταφορά των ογκολυτικών ιών και την αύξηση της αποτελεσματικότητάς τους. Η έρευνα αυτή διεξάγεται σε συνεργασία με το εργαστήριο κυτταρικής θεραπείας της Mayo Clinic. Μέχρι τώρα έχουμε προχωρήσει με επιτυχία σε δοκιμές σε ασθενείς με καρκίνο ωοθηκών από τη φάση I, στη φάση II με προφανή τα πλεονεκτήματα της χορήγησης μεσεγχυματικών βλαστικών κυττάρων. Ενδεικτικά αναφέρω την προστασία από τα αντισώματα, την προσέλκυση του ιού στους όγκους και την ικανότητα δημιουργίας ισχυρής αντικαρκινικής ανοσολογικής απόκρισης.

Για να συνοψίσω... Η χρήση πολλαπλασιαζόμενων ιών 20 χρόνια πριν ισοδυναμούσε με επιστημονική φαντασία. Ο ίδιος τομέας σήμερα είναι καθημερινή πραγματικότητα. Σήμερα ογκολυτικοί ιοί έχουν εγκριθεί για τη θεραπεία του μελανώματος σε Ηνωμένες Πολιτείες, Ευρώπη, και Ιαπωνία και για τη θεραπεία του γλοιοβλαστώματος στην Ιαπωνία. Το μέλλον περιλαμβάνει συνδυασμούς με ανοσοθεραπεία και αναγεννητική ιατρική, τη δυνατότητα να αυξήσουμε τον πολλαπλασιασμό των ιών στον όγκο με φάρμακα όπως ruxolitinib και να επιλέξουμε τους ασθενείς για τον κατάλληλο ιό και είδος

θεραπείας με βάση τα μοριακά χαρακτηριστικά του όγκου. Αυτή είναι μία χρονοκάψουλα που ελπίζω να ανοίξουμε σε μελλοντική ομιλία.

Οδεύοντας προς την ολοκλήρωση της ομιλίας μου θα ήθελα να κάνω δυο αναφορές.

Η πρώτη, στον κεντρικό πυρήνα της ερευνητικής μου δουλειάς. Πυξίδα και έμπνευσή μου ήταν πάντα ο άνθρωπος, το μέτρο όλων των πραγμάτων. Οι ασθενείς ήταν και είναι οι ήρωές μου. Και επειδή οι ήρωες έχουν πρόσωπο, αυτή είναι η φωτογραφία της κας Dixie Manly (τη δείχνω με την άδειά της), η οποία είναι ο πρώτος άνθρωπος στον κόσμο στον οποίο χορηγήσαμε τροποποιημένα πολλαπλασιαζόμενα στελέχη του ιού της ιλαράς. Πρέπει να πω ότι παρά την αβεβαιότητα και την αγωνία που πολλές φορές συνοδεύει την πρώτη κλινική εφαρμογή ενός καινούριου φαρμάκου για όλη την ερευνητική ομάδα, η ηρεμία και ο ενθουσιασμός της ήταν μεταδοτική και πηγή έμπνευσης. Επίσης, δεν θα ξεχάσω ποτέ τα πρώτα χρόνια της δουλειάς μας στη γονιδιακή θεραπεία για τον καρκίνο, όπου οι ασθενείς μας, μάς καλούσαν κυριολεκτικά λίγο πριν φύγουν από τη ζωή για να βεβαιωθούν -σχεδόν σαν τελευταία τους επιθυμία- ότι θα μελετήσουμε τα όργανά τους μετά το θάνατό τους, επειδή ήθελαν να καταλάβουμε περισσότερα και σε βάθος, όχι για τους ίδιους (αυτό δεν είχε πλέον καμία σημασία), αλλά για τους μελλοντικούς ασθενείς, για την επιστήμη. Το θάρρος και η ανιδιοτέλειά τους ήταν και είναι πάντα για μένα μια κινητήρια δύναμη.

Η δεύτερη αναφορά μου είναι στους μέντορες αφού χωρίς αυτούς, δεν μπορεί να υπάρξει επιστημονικό ταξίδι. Ο Μέντορας στην Οδύσσεια όπως όλοι θυμάστε ήταν η προσωποποίηση της Αθηνάς, της θεάς της σοφίας. Είχα τη χαρά να έχω φωτισμένους μέντορες σε κάθε βήμα της διαδρομής μου αρχής γενομένης από το ΕΚΠΑ, ο καθηγητής Βασίλης Γολεμάτης, η καθηγήτρια Χριστίνα Σπυράκη, η επιβλέπουσα του διδακτορικού μου στο Ινστιτούτο Παστέρ Δρ Πέγκυ Λυμπέρη, όπως και μεγάλα ονόματα της ογκολογίας και έρευνας στην Αμερική αναφέρομαι στους Joe Rubin, Lynn Hartmann, Jan Buckner, Chuck Erlichman, Greg Gores που πραγματικά μου άνοιξαν καινούργιους ορίζοντες. Η γενναιοδωρία και οι γνώσεις των δικών μου μεντόρων δημιούργησαν το χρέος να λειτουργώ ανάλογα με το παράδειγμά τους για την καινούργια γενιά, που θα παραλάβει τη σκυτάλη από

μας...”Λαμπάδια έχοντες διαδώσουσιν αλλήλοις” όπως θα έλεγε και ο Πλάτωνας.

Τέλος, θα ήθελα να αφιερώσω τη σημερινή τιμή στους γονείς μου που δεν είναι πια μαζί μας και στην οικογένειά μου, τα χαμογελαστά πρόσωπα που βλέπετε στο ακροατήριο. Ευχαριστώ πολύ και πάλι.