Streszczenie pracy doktorskiej mgr Izabeli Siemińskiej

Promotor: dr hab. Jarosław Baran, prof. UJ

Temat pracy doktorskiej: *„Phenotype and functional characteristics of myeloidderived suppressor cells in solid tumors based on the example of colorectal and prostate cancer - implications for cancer immunotherapy"*

(„Charakterystyka fenotypowa i funkcjonalna mieloidalnych komórek supresorowych w chorobie nowotworowej na przykładzie raka jelita grubego i raka prostaty - implikacje dla immunoterapii nowotworów") – cykl publikacji

Rak prostaty (PC) i rak jelita grubego (CRC) należą do najczęściej diagnozowanych nowotworów złośliwych na świecie. Oprócz predyspozycji genetycznych, kluczową rolę w ich rozwoju odgrywają czynniki środowiskowe tj. nawyki żywieniowe, siedzący tryb życia oraz przewlekły stan zapalny. W rozwoju obu tych nowotworów potwierdzono też udział komórek układu odpornościowego. Ta pro-nowotworowa odpowiedź związana jest z immunosupresją, w indukcji której istotną rolę odgrywają mieloidalne komórki supresorowe (MDSC). MDSC stanowią heterogenną populację, w której wyróżnia się MDSC pochodzenia granulocytarnego (Gr-MDSC), monocytarnego Mo-MDSC i tzw. „early stage" MDSC (e-MDSC). Pomimo dekad badań nad MDSC i ich rolą w różnych nowotworach, wiele aspektów pozostaje wciąż niewyjaśnionych. Niniejsze badania koncentrowały się na charakterystyce populacji MDSC w krwi pacjentów z PC i CRC, korelacji ich poziomu ze stadium zaawansowania nowotworu, poziomem limfocytów T lub markerów nowotworowych, takich jak PSA. W przypadku pacjentów z PC próbowano odpowiedzieć na pytanie, czy stosowana terapia przeciwnowotworowa wpływa na poziom populacji krążących MDSC. W tym celu porównano poziom Gr-MDSC, Mo-MDSC i e-MDSC w krwi pacjentów w różnych stadiach zaawansowania nowotworu i otrzymujących różne formy leczenia (leczenie chirurgiczne lub hormonalne, albo otrzymali leczenie skojarzone, w tym np. radioterapię). W przypadku pacjentów z CRC zweryfikowano wpływ chirurgicznego usunięcia nowotworu na poziom krążących MDSC. Uzyskane wyniki wykazały, że w obu nowotworach populacja Mo-MDSC wydaje się być najbardziej istotna. W CRC poziom Mo-MDSC dodatnio korelował z poziomem limfocytów T regulatorowych, a ujemnie z poziomem limfocytów T $CD8^+$ specyficznych dla antygenu Her2/neu. Biorąc pod uwagę formy leczenia PC, okazało się, że sam zabieg chirurgiczny lub terapia hormonalna, nie wpływają istotnie na obniżenie poziomu Mo-MDSC. Dopiero terapia skojarzona, prowadziła do wyraźnego obniżenia poziomu Mo-MDSC w krwi pacjentów. W przypadku populacji Gr-MDSC, niezależnie od formy leczenia, poziom tych komórek był zbliżony do obserwowanego w grupie kontrolnej. W odniesieniu do pacjentów z CRC, wydaje się, że wkrótce po operacji dochodzi u nich do wzrostu poziomu Mo-MDSC. Wyraźny wzrost poziomu tych komórek po zabiegu może wiązać się z nawrotem nowotworu w ciągu najbliższych 5 lat. Podsumowując, Mo-MDSC wydają się odgrywać kluczową rolę w immunosupresji związanej z CRC i mogą wiązać się z ryzykiem nawrotu choroby po usunięciu guza. Podczas gdy w PC Mo-MDSC wydają się być oporne na monoterapię, np. zabieg chirurgiczny lub terapia hormonalna. Uzyskane wyniki badań sugerują, iż populacja Mo-MDSC stanowi istotny potencjalny cel w leczeniu PC i CRC.

Summary

Prostate cancer (PC) and colorectal cancer (CRC) remain the most diagnosed malignancies worldwide. Despite genetic predispositions, a crucial role in their development plays environmental factors, including dietary habits, sedentary lifestyle, and chronic inflammation. The role of cells of the immune system in their development and progression was confirmed as well. This pro-tumorigenic response is associated with immunosuppression where the myeloid-derived suppressor cells (MDSC) are of the most pivotal players. The MDSC constitute a heterogenic population in which cells of granulocytic (Gr-MDSC), monocytic (Mo-MDSC) origin, as well as so called "early-stage" MDSC (e-MDSC) have been distinguished. Despite decades of research on MDSC and their role in various malignancies, many aspects remain unclear. Hence, this study was focused on the characterization of MDSC in PC and CRC patients, and their relation to the cancer stage and the used treatment. In the case of PC patients, we addressed the question whether commonly used therapies may affect the level of circulating MDSC. Thus, we compared the level of Gr-MDSC, Mo-MDSC and e-MDSC in the blood of patients with different clinical stages and different tumor grading scores, receiving various forms of treatment (surgery or hormonal therapy alone, and a combined therapy, including radiotherapy). Whereas in the case of CRC patients, we verified the effect of surgery on the level of MDSC and their subsets. The obtained results showed that in both cancers the Mo-MDSC seem to be most relevant. In CRC, the blood level of Mo-MDSC positively correlated with regulatory T cells, and negatively with the level of tumor antigen - Her2/neu, specific $CD8^+$ T cells. Considering the effect of the treatment in PC patients, the study revealed that surgery or hormonal therapy alone did not affect the level of Mo-MDSC. In this case, only a combined therapy caused significant decrease in their level. In respect to Gr-MDSC, the level of this subset was comparable to the control group, regardless of the treatment the patients received. These results were independent of the PSA level, tumor grading and the clinical stage of the patients. In the case of CRC patients, after surgery it comes to increase of Mo-MDSC blood level, and its significant increase may be associated with tumor recurrence during a 5-year follow-up. In conclusion, Mo-MDSC seem to be pivotal players in CRC related immunosuppression and may be associated with the risk of tumor recurrence after surgery. Whereas in PC, Mo-MDSC are resistant to a single form of therapy, such as surgery or hormone therapy. Thus Mo-MDSC should be considered as a potential therapy target in the treatment of PC and CRC to enhance its anti-tumor effectiveness.