

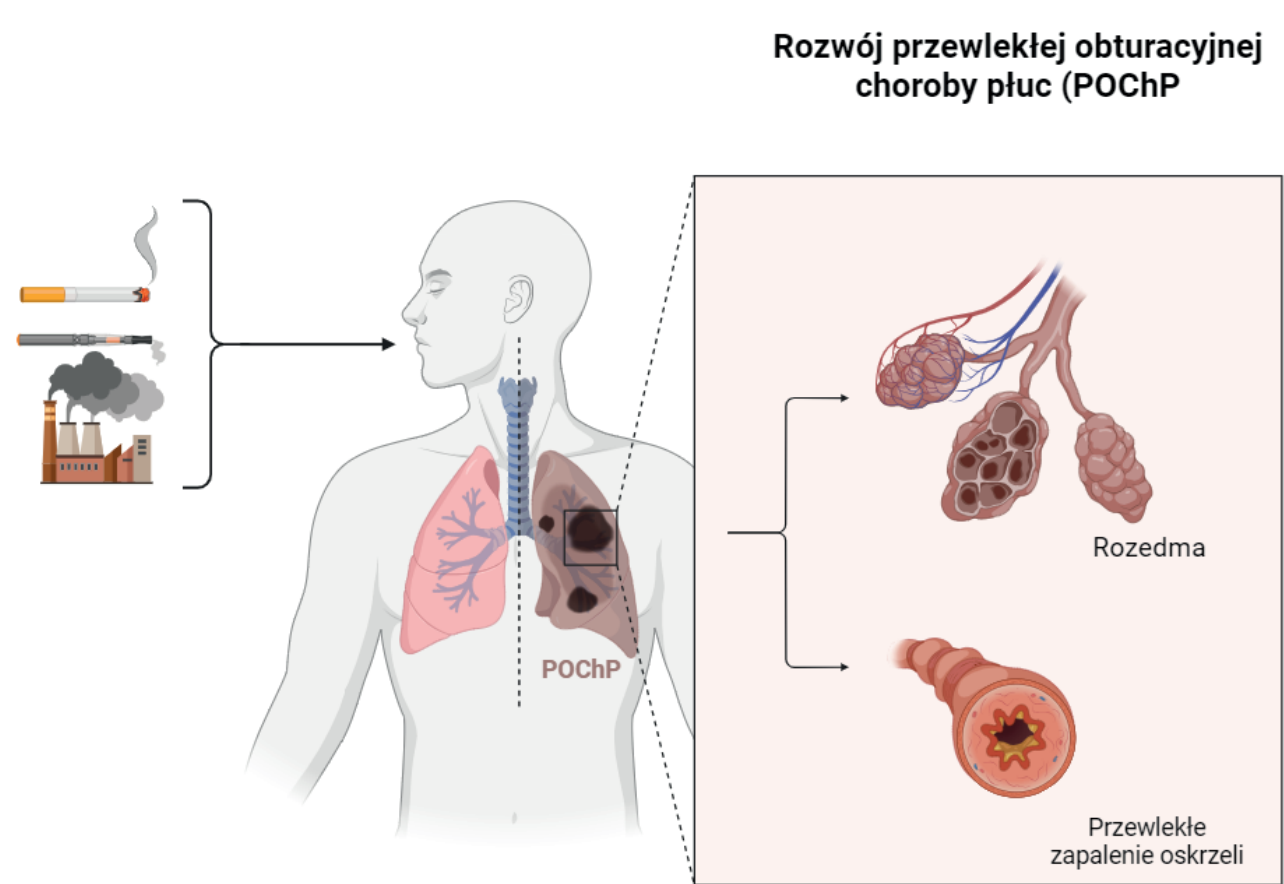
IMMUNE REGULATION IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE-ASSOCIATED LUNG CARCINOMA

HANNA POLEWACZ

Zakład Chemii Leków, Analizy Farmaceutycznej i Biomedycznej
Promotor pracy: **dr hab. n. farm. Joanna Giebułtowicz** | Opiekun naukowy pracy: **dr Arnaud Pommier**

WPROWADZENIE

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) charakteryzuje się zapaleniem oskrzeli oraz rozedmą płuc. W POChP występuje naciek mięszu płuc przez komórki odpornościowe, głównie makrofagi. Komórki zapalne, które naciekają do mięszu płuc wydzielają duże ilości proteaz, które następnie powodują rozpad elastyny, białka znajdującego się w płucach. Rozpad elastyny prowadzi do wydzielania peptydów elastyny (PE), które są kluczowym czynnikiem rozwoju rozedmy. POChP jest czynnikiem ryzyka rozwoju nowotworu płuc, w tym głównie niedrobnokomórkowego raka płuc, niezależnym od narażenia na palenie.^{[1][2]}

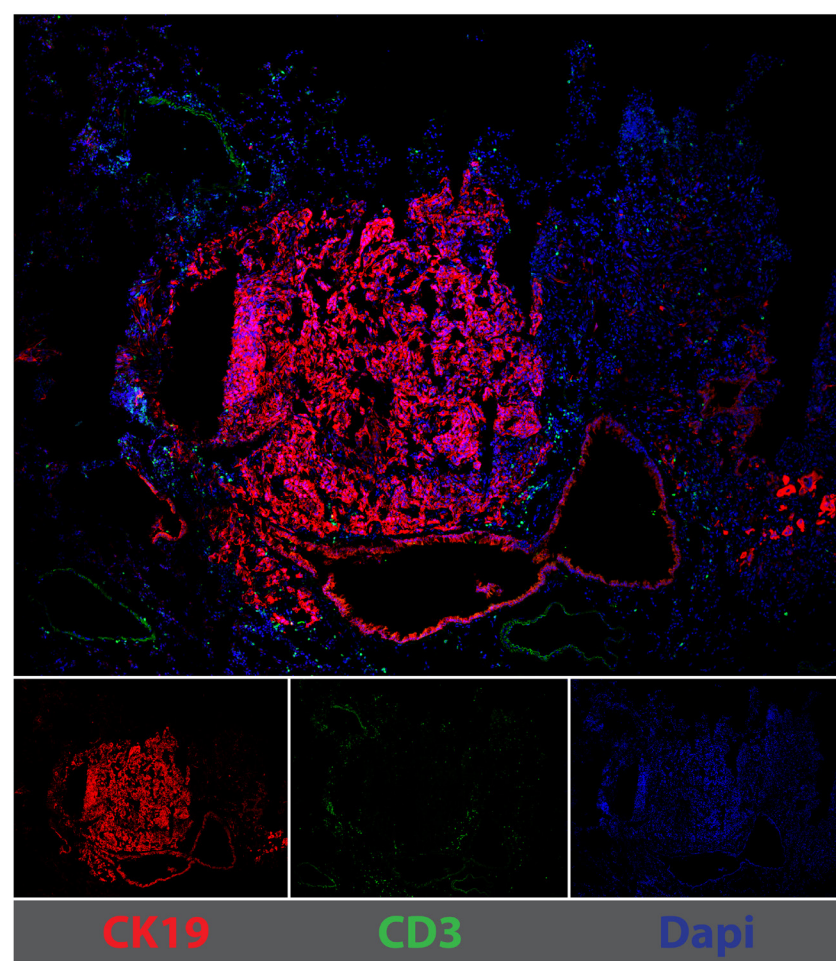
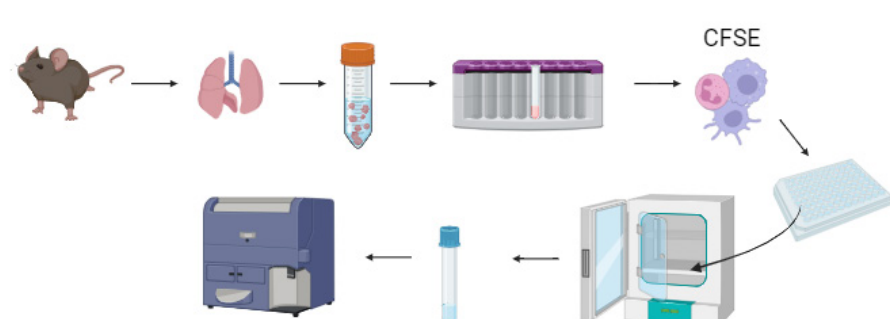


CEL PRACY

Celem pracy było opracowanie modelu zwierzęcego i zastosowanie go do wykazania wpływu wydzielania peptydów elastyny w POChP na rozwój niedrobnokomórkowego raka płuc, na przeciwnowotworową odpowiedź immunologiczną oraz na wystąpienie mechanizmów immunosupresyjnych specyficznych dla POChP.

MATERIAŁY I METODY

Komórki z hodowli komórkowej KP123 podano dotchawczo myszom, po 3 tygodniach myszy uśmiercono, pobrano płuca, zamrożono je, poddano kriosekcji i wybarwiono na obecność CK19 i CD3. Stworzono model myszy z wcześniej wywołaną rozedmą płuc i potraktowano próbki z pobranych płuc PE lub białkiem kontrolnym. Ponadto wykonano cytometrię przepływową w celu analizy komórek nowotworowych *in vitro*. Na koniec wyizolowano komórki mieloidalne oraz same makrofagi rezydujące w płucach i przeprowadzono cytometrię przepływową *ex vivo*.

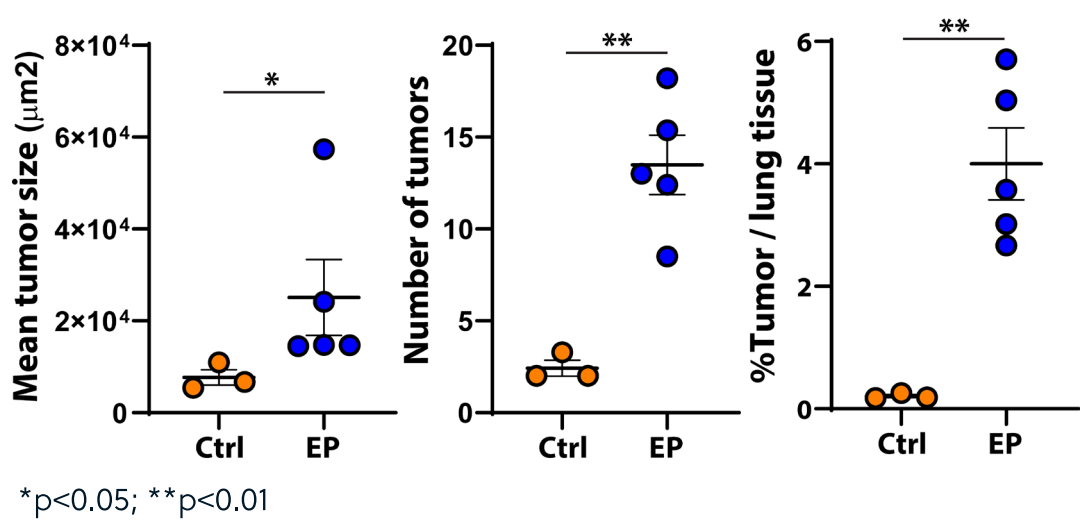


Płuca wybarwiono CK19 (czerwony) w celu identyfikacji gniazd nowotworów i CD3 w celu identyfikacji limfocytów T (zielony). Jądra wybarwiono kontrastowo Dapi (niebieskim). Infiltracja limfocytów T do wnętrza gniazd była mocno ograniczona. Limfocyty T w bardzo ograniczonym stopniu kontaktują się z komórkami nowotworowymi. Otrzymano zadowalający model, który wykorzystano w dalszych badaniach.

1. Rabe, K.F. and H. Watz, Chronic obstructive pulmonary disease. Lancet, 2017, 389(10082): p. 1931-1940
2. Brusselle, G.G., G.F. Joos, and K.R. Bracke, New insights into the immunology of chronic obstructive pulmonary disease. Lancet, 2011, 378(9795): p. 1015-26

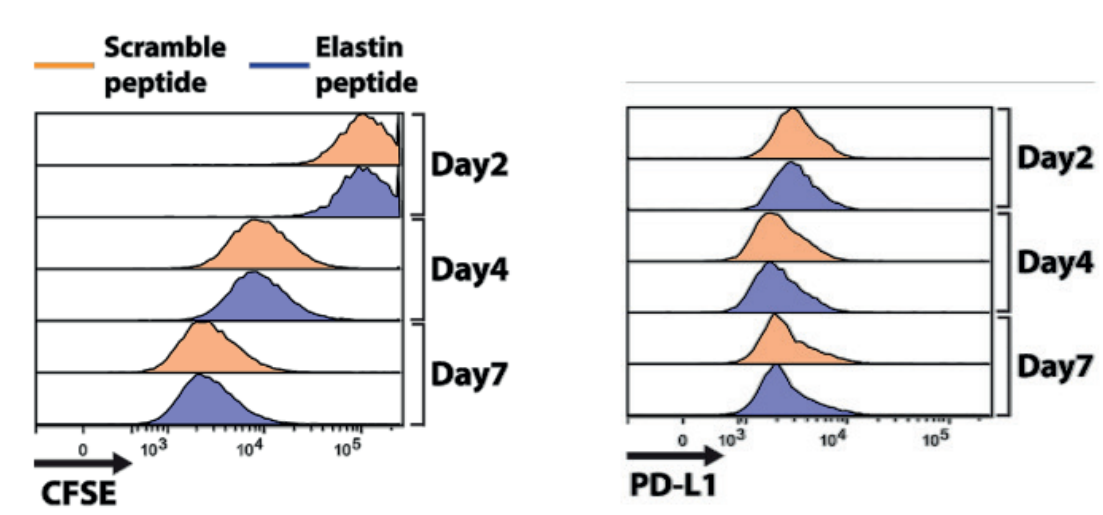
WYNIKI

- Wpływ peptydów elastyny na rozwój niedrobnokomórkowego raka płuc



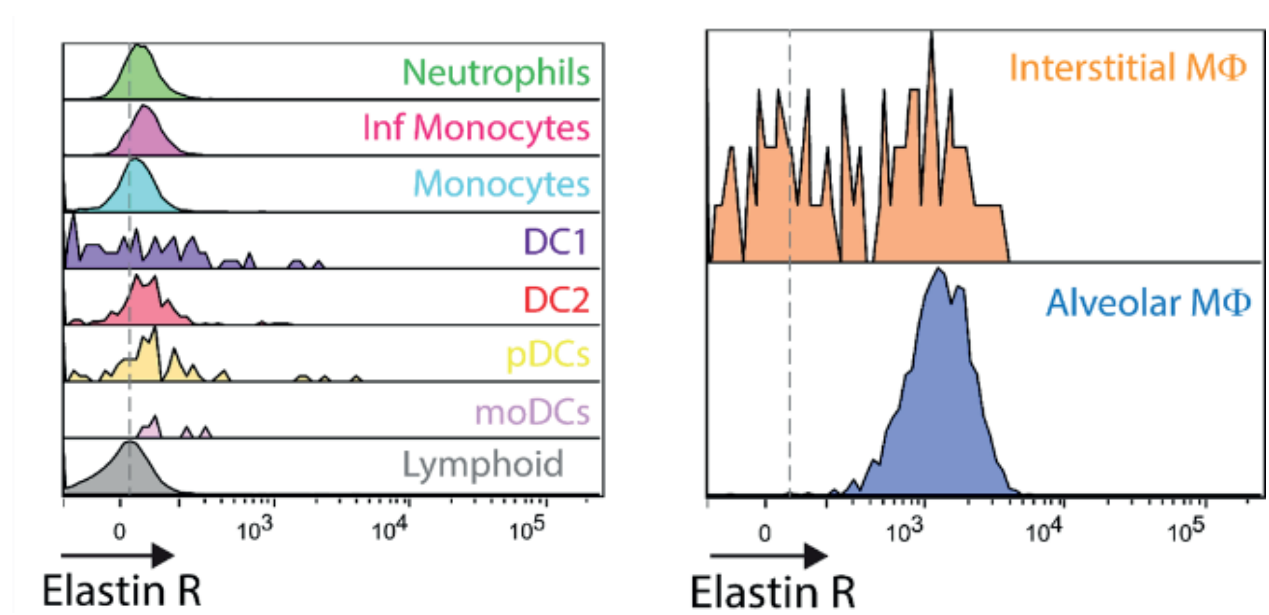
Zarówno średnia wielkość guzów nowotworowych, jak i ich liczba wzrasta po potraktowaniu PE.

- Analiza komórek nowotworowych *in vitro* metodą cytometrii przepływowej



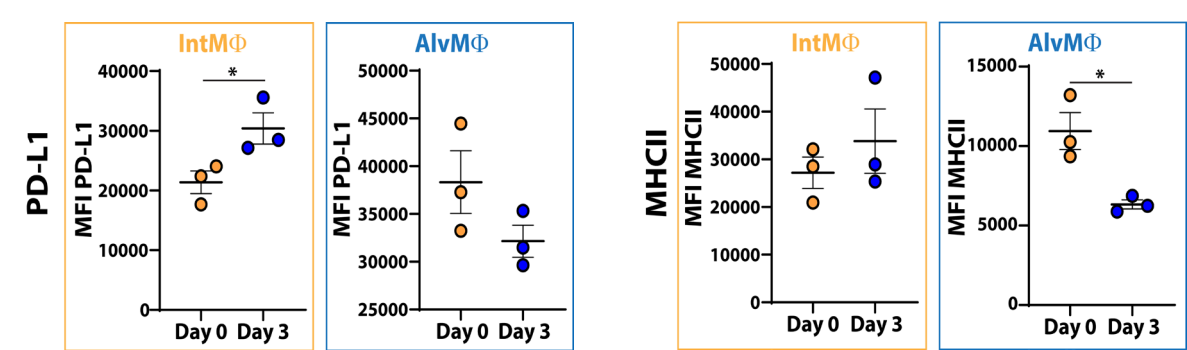
Wykresy dla próby badanej są podobne do próby kontrolnej, nie widać bezpośredniego wpływu PE na komórki nowotworowe.

- Badanie ekspresji receptorów elastyny na komórkach pochodzenia mieloidalnego



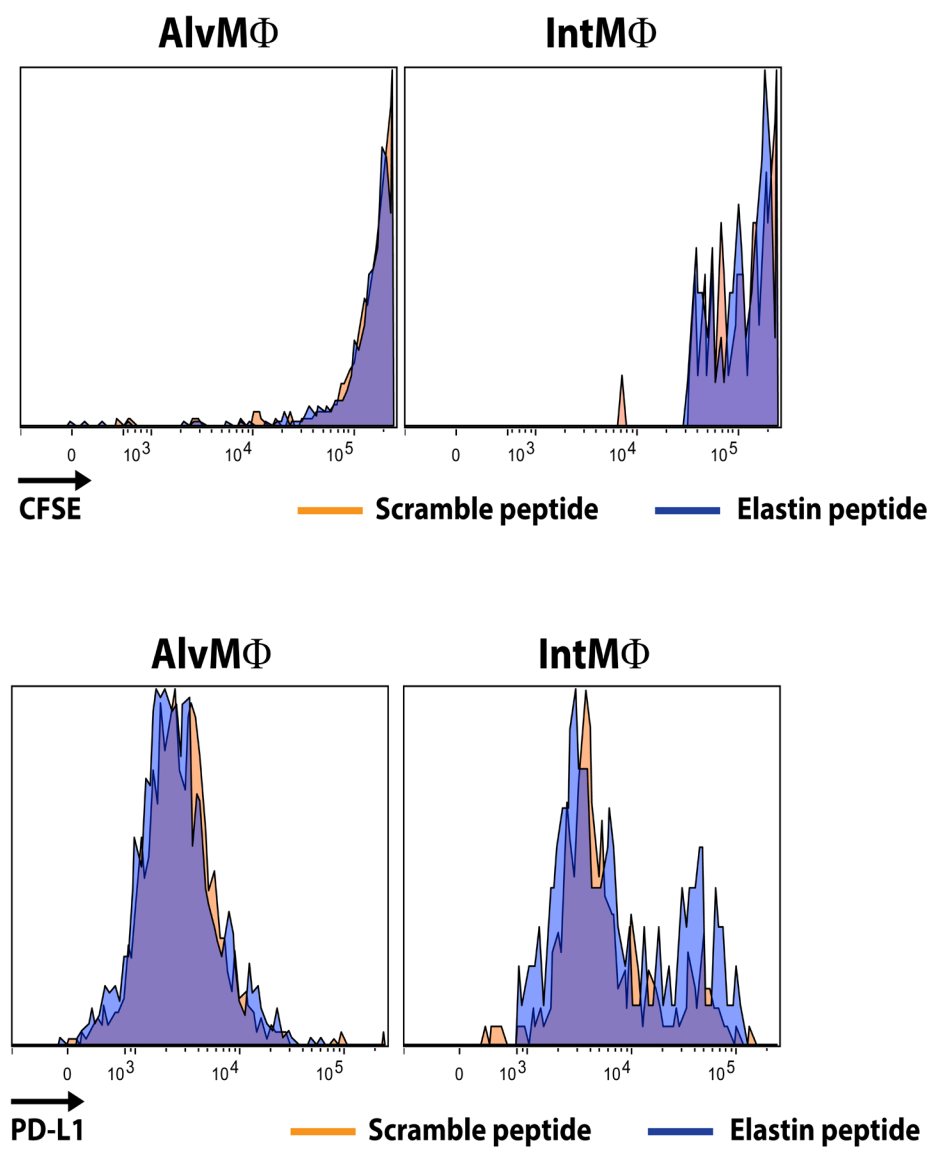
Najwyższą ekspresję zauważono na makrofagach rezydujących w płucach.

- Cytometria przepływowa *in vitro* z wpływem peptydów elastyny na molekuly funkcjonalne PD-L1 i MHCII znajdujące się na makrofagach rezydujących w płucach



Widoczny wzrost ekspresji PD-L1 na makrofagach śródmiąższowych oraz spadek ekspresji MHCII na makrofagach pęcherzykowych.

- Badanie makrofagów rezydujących w płucach z wykorzystaniem cytometrii przepływowej



Zwiększona ekspresja PD-L1 na makrofagach śródmiąższowych. Nie zauważono zmian w proliferacji.

WNIOSKI

Peptydy elastyny pośrednio wpływają na rozwój raka płuc poprzez modulację mikrośrodowiska immunologicznego guza (MIG), przyczyniając się do immunosupresji. Identyfikacja receptorów elastyny na makrofagach rezydujących w płucach zmienia rozumienie modulacji układu odpornościowego w MIG podkreślając złożoną interakcję między elementami strukturalnymi, komórkami nowotworowymi i odpornościowymi. Makrofagi odgrywają podwójną rolę w progresji raka płuc, zachowując równowagę pomiędzy stymulacją immunologiczną a supresją. Wyniki badania sugerują nowe potencjalne cele terapeutyczne, których zadaniem jest przywrócenie równowagi między aktywacją a supresją układu odpornościowego, co ostatecznie wzmocni odpowiedź przeciwnowotworową.

