

## **Rozwój i różnicowanie mieloidalnych komórek supresorowych „wczesnego stadium” (e-MDSCs) w raku jelita grubego – rola anemii**

Rak jelita grubego (RJG) jest trzecim najczęściej występującym nowotworem na świecie. W 2020 roku zdiagnozowano milion nowych przypadków RJG, z czego 0,94 miliona osób zmarło, podczas gdy w 2040 roku przewiduje się, że liczba nowych przypadków RJG sięgnie 3,2 miliona. Tak więc zrozumienie mechanizmów leżących u podstaw rozwoju, progresji i oporności na leczenie RJG wydaje się istotnym wyzwaniem dla współczesnej medycyny.

Wśród czynników sprzyjających rozwojowi i progresji nowotworu istotną rolę odgrywają mieloidalne komórki supresorowe (MDSC), które gromadzą się lokalnie w mikrośrodowisku guza i krążą w krwi obwodowej. W zależności od pochodzenia, w obrębie MDSC wyróżnia się trzy różne ich subpopulacje: granulocytarne (PMN-MDSC), monocytarne (Mo-MDSC) i tzw. „wczesnego stadium” (e-MDSC). Rola i mechanizmy działania Mo-MDSC i PMN-MDSC w chorobach nowotworowych są przedmiotem badań od wielu lat, natomiast pochodzenie i funkcje e-MDSC w rozwoju i progresji nowotworów nie są jeszcze poznane. Uważa się, że komórki te mogą się różnicować do dwóch pozostałych subpopulacji MDSC, choć brak jest bezpośrednich dowodów potwierdzających tę tezę. Ostatnie badania wskazują również na możliwość różnicowania się komórek erytroidalnych szpiku kostnego do komórek funkcjonalnie przypominających MDSC, z równoczesnym zachowaniem markerów tej linii (komórki mieloidalne pochodzenia erytroidalnego – EDMC). Wyniki te wskazują na dodatkową drogę powstawania MDSC, a jednym z istotnych czynników związanych z tym procesem może być niedokrwistość (anemia). W RJG niedokrwistość jest jednym z pierwszych objawów rozwoju nowotworu i wskaźnikiem złego rokowania przy immunoterapii. Dotychczasowe badania w tym zakresie prowadzono jednak na całej populacji MDSC i brakuje szczegółowych informacji na temat powstawania poszczególnych ich subpopulacji, a zwłaszcza e-MDSC. W tym kontekście interesującym wydaje się ustalenie czy populacja e-MDSC powstaje głównie w stanach niedokrwistości z EDMC oraz czy komórki te mogą różnicować się w inne typy MDSC.

Głównym celem proponowanych badań jest weryfikacja roli niedokrwistości w procesie generowania MDSC w RJG, zwłaszcza w odniesieniu do e-MDSC. W tym celu przeanalizujemy dane dotyczące poziomu MDSC w krwi pacjentów i materiale z guza, wykazujących ekspresję i bez obecności markerów erytroidalnych. Wyniki te skorelujemy z występowaniem niedokrwistości (wywołanej przez rosnący guz lub utratę krwi podczas operacji) oraz stadium nowotworu. Jednocześnie proponujemy analizę sekwencjonowania jednokomórkowego RNA CITEseq krążących i naciekających guz MDSC oraz jej korelację z niedokrwistością, w celu dokładnej identyfikacji różnych populacji MDSC. Ponadto, w swoich badaniach planujemy wykorzystać indukowany chemicznie myszy model RJG, w którym spróbujemy ustalić związek pomiędzy niedokrwistością (dodatkowo wywołaną), a immunosupresją związaną z MDSC i EDMC oraz zbadamy czy leczenie anemii będzie miało wpływ na zahamowanie powstawania komórek tych populacji. Ostatnim, aspektem proponowanego projektu będzie pogłębienie charakterystyki i roli e-MDSC w RJG, w szczególności w odniesieniu do oceny ich potencjału do różnicowania w inne populacje MDSC.

Nasze badania mogą wzbogacić obecny stan wiedzy w zakresie biologii mieloidalnych komórek regulatorowych w RJG, a w przyszłości mogą przynieść wymierne korzyści w postaci opracowania nowych form leczenia nakierowanych na hamowanie rozwoju tych komórek.