

Między komórkami nowotworowymi guza a komórkami tworzącymi ich mikrośrodowisko, do których zalicza się: fibroblasty, komórki rąbłonki naczyń krwionośnych i limfatycznych oraz komórki układu immunologicznego (makrofagi, neutrofile, komórki dendrytyczne, limfocyty T regulatorowe i inne) zachodzą one interakcje warunkujące rozwój guza. Polegają one, m.in. na komunikowaniu się drogami sygnałowymi, które mobilizują wybrane populacje komórek szpiku kostnego do migracji do krwioobiegu i w dalszej kolejności do zasiedlenia guza nowotworowego. Wspólnymi cechami tych komórek jest fenotyp komórek niedojrzałych i sprzyjanie rozwojowi choroby, pełniące nieprawidłowe funkcje. Należą do nich, m.in. mieloidalne komórki supresyjne (ang. MDSC – *myeloid-derived suppressor cells*), opisane po raz pierwszy w latach 90 ubiegłego wieku, które są zdolne do regulowania układu immunologicznego, u myszy uciekają od nadzoru immunologicznego. Są one obecne w szpiku kostnym, śledzionie, guzach nowotworowych oraz we krwi pacjentów z nowotworami. W zdrowym organizmie myszy stanowią one około 2-4% splecytów, podczas gdy u myszy z nowotworem ich ilość może wzrosnąć nawet do 50% wszystkich komórek śledziony. Odsetek MDSC we krwi pacjentów chorych na nowotwory znacznie wzrasta, co pozytywnie koreluje ze stopniem zaawansowania procesu nowotworowego.

MDSC stanowi populację komórek, które pod względem morfologicznym i fenotypowym przypominają niedojrzałe monocyty i granulocyty. U myszy ich fenotyp charakteryzuje ekspresja antygenów Gr1 oraz CD11b, zaś u człowieka fenotyp MDSC opisywany jest jako CD11b⁺/CD33⁺/HLADR^{low}. Jest to heterogenna grupa komórek, którą na podstawie fenotypu podzielono na dwie główne subpopulacje: G-MDSC przypominające granulocyty i M-MDSC wykazujące podobieństwo do monocytów. Obie subpopulacje są zdolne do upośledzania funkcji limfocytów T, chociaż do tego odmiennie mechanizmy. Efektem ich działania jest: supresja limfocytów T CD8⁺ cytotoksycznych, komórek NK i NK-T, makrofagów, komórek dendrytycznych oraz limfocytów Th. Dobrze znane jest także ich działanie w kierunku pobudzenia aktywności supresyjnych limfocytów T regulatorowych. Ponadto MDSC mają charakter komórek prezentujących antygen (APC) wzbudzających tolerancję immunologiczną, co oznacza, że indukują specyficzną antygenową tolerancję limfocytów T. W nowotworach, odsetek subpopulacji M-MDSC jest zwykle niższy niż G-MDSC, ale ich właściwości supresyjne są silniejsze, co sugeruje, że nie można ich ignorować. U ludzi i u myszy opisano już kilka subpopulacji MDSC, które mogą mieć nieco odmiennie funkcje. Dodatkowo, każda z nich może wykazywać różną aktywność w konkretnym typie nowotworu. Wiadomo, że w takich rozrostach jak raki, mięsaki, czy czerniaki odsetek niektórych z tych subpopulacji jest znacznie podwyższony. Natomiast wciąż niewiele wiadomo na temat MDSC w chłoniakach.

Chłoniaki u psów pod względem morfologii, cech biologicznych, przebiegu choroby, czy odpowiedzi na leczenie przypominają analogiczne rozrosty układu limfoidalnego występujące u ludzi. Z tego powodu gatunek ten znajduje zastosowanie jako model do badań nad chłoniakami występującymi u ludzi. Ze względu na długie życie psów w stosunkowo krótkim czasie można monitorować przebieg całej choroby. Przewagą modelu psiego nad mysim polega głównie na możliwości porównania wyników badań klinicznych oraz analizie spontanicznie pojawiających się rozrostów nowotworowych. Zaobserwowano, że odsetek MDSC we krwi zarówno ludzi jak i psów chorych na nowotwory jest podwyższony, co umożliwia ocenę stanu supresji układu odpornościowego, ale stanowi również wartość jako biomarker oceny odpowiedzi na zastosowaną terapię. Niedawno, dwa zespoły opublikowały wyniki identyfikacji MDSC we krwi psów z nowotworowymi proponując ich molekularny fenotyp. Bazując na tych danych, celem badań będzie identyfikacja MDSC w guzach u psów z chłoniakami. Wyniki przeprowadzonych w ramach projektu badań pierwszym krokiem do oceny roli tych komórek w mikrośrodowisku chłoniaków oraz oceny ich wartości jako markerów prognostycznych, a także mogą być pomocne w poszukiwaniu nowych rozwiązań terapeutycznych.

Wpływ komórek mikrośrodowiska na rozwój guzów oraz przerzutowanie jest obecnie jednym z kluczowych elementów w badaniach nad nowotworami. Liczne i wciąż odkrywane nowe populacje komórek towarzyszących nowotworom stanowią szerokie pole badawcze o wartościowym potencjale naukowym. Ponieważ rola mikrośrodowiska nowotworów nie jest jeszcze dobrze poznana, temat ten wymaga dalszych badań, których wyniki poszerzą podstawy wiedzy w zakresie onkologii. W niniejszych badaniach dokonana zostanie ocena korelacji pomiędzy występowaniem komórek MDSC a ekspresją enzymów upośledzających funkcje limfocytów T (arginazy-1 i dioksygenazy indolaminy). W tym celu przeprowadzona zostanie cytometryczna identyfikacja oraz izolacja MDSC w chłoniakach u psów a także ocena aktywności supresyjnej MDSC w stosunku do limfocytów T. W podsumowaniu pracy dokonana zostanie ocena korelacji pomiędzy MDSC a typem chłoniaka, badaniem klinicznym i wynikami badań krwi pacjenta. Planowane badania pozwolą na lepsze poznanie populacji komórek MDSC pod względem ich funkcji oraz zależeć od tego jakie występują między nimi, a komórkami chłoniaka u psa. Badanie mikrośrodowiska chłoniaków u psów może przyczynić się nie tylko do postępu w zakresie diagnostyki tej choroby (markery nowotworowe) i rozwoju immunoterapii przeciwnowotworowej w weterynarii, ale również może być pomocny w medycynie.