

ΔΗΜΟΚΡΙΤΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΡΑΚΗΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

“Ανοσολογική αντίδραση στον καρκίνο της τραχηλοπροσωπικής χώρας”

Υποψήφια Διδάκτωρ: **Γκέγκα Αναστασία**

Τριμελής επιτροπή:

Επιβλέπουσα: **Γιατρομανωλάκη Αλεξάνδρα**, Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομίας ΔΠΘ

Μέλος: **Κουκουράκης Μιχαήλ**, Καθηγητής Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας ΔΠΘ

Μέλος: **Χατζηπαντελής Πασχάλης**, Επίκουρος Καθηγητής Παθολογικής Ανατομίας ΔΠΘ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟΥ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΥ ΤΗΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

Το ανοσοποιητικό σύστημα, έχοντας διττό ρόλο στην παθογένεια του καρκίνου, αφενός δρώντας προστατευτικά έναντι των καρκινικών κυττάρων και αφετέρου προάγοντας την έναρξη και εξέλιξη της καρκινογένεσης, έχει αποτελέσει αντικείμενο εξέχοντος ενδιαφέροντος και μελέτης για αρκετές δεκαετίες και, τα τελευταία χρόνια, ο κλάδος της ανοσολογίας του καρκίνου δείχνει ταχύτατη εξέλιξη με την ανάπτυξη θεραπειών που ενισχύουν την ανοσολογική απάντηση του οργανισμού έναντι των καρκινικών κυττάρων.

Πιο συγκεκριμένα, ο καρκίνος της τραχηλοπροσωπικής χώρας (HNC) (με το 90% να αποτελούν καρκινώματα από το πλακώδες επιθήλιο – SCCHN) λαμβάνει ιδιαίτερη προσοχή όσον αφορά τη θεραπευτική αντιμετώπιση, με την ανοσοθεραπευτική προσέγγιση ολοένα να κερδίζει έδαφος, αφού αποτελεί τον έκτο συχνότερο καρκίνο παγκοσμίως, με την πενταετή επιβίωση να παραμένει χαμηλή παρά τις ποικίλες θεραπευτικές μεθόδους αντιμετώπισης, οι οποίες, επιπλέον, επηρεάζουν κατά πολύ τη νοσηρότητα και τη θνητότητα των ασθενών.

Έχει φανεί σε μελέτες, ότι η ανταπόκριση στην ανοσοθεραπεία εξαρτάται από το γενετικό υπόβαθρο του όγκου, ενώ η πρόγνωση σχετίζεται με τη διήθηση του όγκου από λεμφοκύτταρα (TILs). Τα καρκινικά κύτταρα αλληλεπιδρούν, κυρίως, με τα λεμφοκύτταρα αλλά και με τα λοιπά συστατικά του ανοσοποιητικού συστήματος, με σκοπό να καταστείλουν την ανοσολογική αντίδραση, την οποία ο οργανισμός υποκινεί εναντίον τους. Γίνεται, λοιπόν, σαφές ότι με την αναστολή αυτού του είδους της αλληλεπίδρασης καθιστάται εφικτή η ενίσχυση του ανοσοποιητικού συστήματος έναντι των καρκινικών κυττάρων και, ειδικότερα, έχουν ήδη εγκριθεί από τον FDA αναστολείς της PD-1 και ενός μονοκλωνικού αντισώματος έναντι του υποδοχέα του αυξητικού επιδερμικού παράγοντα (EGFR) για χρήση στην κλινική πράξη.

Στην παρούσα ερευνητική πρόταση, θα διερευνήσουμε σε ιστοπαθολογικά δείγματα από ανθρώπινους όγκους καρκίνου της τραχηλοπροσωπικής χώρας (συγκεκριμένα καρκινώματα από το πλακώδες επιθήλιο του λάρυγγα, της γλώσσας και των χειλέων) που παρελήφθησαν μετά από χειρουργική επέμβαση, μια ομάδα ανοσογόνων/ ανοσοκατασταλτικών αντιγόνων που εκφράζονται στα καρκινικά κύτταρα και στα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος που διηθούν το στρώμα του όγκου (tumor infiltrating immune cells/ TILs),

χρησιμοποιώντας τις τεχνικές της ανοσοϊστοχημείας. Στη συνέχεια, το ανοσολογικό προφίλ των όγκων θα συσχετιστεί με χαρακτηριστικά του μικροπεριβάλλοντος του όγκου που ενέχονται σε διάφορες δραστηριότητες που λαμβάνουν χώρα σε αυτό, όπως η υποξία και το οξειδωτικό stress, η αγγειογενετική και αυτοφαγική δραστηριότητα. Η στατιστική ανάλυση και η προετοιμασία και παρουσίαση των γραφημάτων θα πραγματοποιηθεί με τη χρήση κατάλληλου λογισμικού (GraphPad PRISM 7.0).

Σκοπός είναι η κατανόηση των μηχανισμών που εμπλέκονται στο μικροπεριβάλλον του όγκου και η εύρεση πιθανών παρεμβάσεων με στόχο τη μετατροπή αυτού από «ανοσολογικά αδρανές» σε «ανοσολογικά ενεργό». Το γεγονός αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό για τη συρρίκνωση και τον έλεγχο της τοπικά προχωρημένης ή μεταστατικής νόσου, αλλά και για την εξάλειψη της μικρομεταστατικής νόσου, παρατείνοντας την επιβίωση των ασθενών. Ο συνδυασμός ανοσολογικών θεραπειών με παράγοντες που στοχεύουν στην υποξία/οξειδωτικό stress μπορεί να προσφέρει καλύτερα αποτελέσματα από τις ήδη χρησιμοποιούμενες κυτταροτοξικές θεραπείες.

DEMOCRITUS UNIVERSITY OF THRACE

MEDICAL DEPARTMENT



RESEARCH – DOCTORAL THESIS

“Immune response in head and neck cancer”

PhD Candidate: **Gkegka Anastasia**

Three-member committee:

Supervisor: **Giatromanolaki Alexandra**, Professor of Pathology DUTH

Member: **Koukourakis Michael**, Professor of Radiotherapy-Oncology DUTH

Member: **Chatzipantelis Paschalis**, Assistant Professor of Pathology DUTH

SUMMARY OF THE RESEARCH PROTOCOL – DOCTORAL THESIS

The immune system, having a dual role in the pathogenesis of cancer, acting protectively, on the one hand, against cancer cells, and promoting the onset and development of carcinogenesis, on the other hand, has been the subject of great interest and study for several decades and, in recent years, the branch of immunology of cancer shows a rapid progress in the development of therapies that enhance the body's immune response to cancer cells.

More specifically, head and neck cancer (HNC) (with 90% of them being squamous cell carcinomas – SCCHN) receives special attention in terms of treatment, with the immunotherapeutic approach gaining more and more ground, as it is the sixth most common cancer worldwide, with the five-year survival rate remaining low despite the variety of treatments which, in addition, greatly affect patients' morbidity and mortality.

Studies have shown that the response to immunotherapy depends on the genetic background of the tumor, while the prognosis is related to the infiltration of the tumor by lymphocytes (TILs). Cancer cells interact mainly with lymphocytes, but also with some of the other components of the immune system in order to suppress the immune response, which the body stimulates against them. It is, therefore, loud and clear that inhibiting this type of interaction makes it possible to boost the immune system against cancer cells and, in particular, PD-1 inhibitors and a monoclonal antibody against the epidermal growth factor receptor (EGFR) have already been approved by the FDA for use in clinical practice.

In the present research thesis we will immunohistochemically investigate a group of immunogenic / immunosuppressive antigens/proteins that are expressed in cancer cells and in the immune cells infiltrating the tumor stroma (tumor infiltrating immune cells / TIICs) in histopathological samples of surgically resected head and neck tumors from human patients (specifically squamous cell carcinomas of the larynx, tongue and lips). Subsequently, the immune profile of the tumors will be correlated with the expression of molecules present in the tumor microenvironment and being involved in various activities that take place in it, such as hypoxia and oxidative stress, angiogenic and autophagic activity and others. The statistical analysis and the preparation and presentation of the graphs will be performed using the appropriate software (GraphPad PRISM 7.0).

The aim of the project is to understand the possible mechanisms involved in the tumor microenvironment in order to propose interventions that would transform an “immunologically inactive” microenvironment to "immunologically active". This is particularly important for the remission and control of locally advanced or metastatic disease, but also for the elimination of micrometastatic disease, thus extending the patients' survival. The combination of immunological therapies and agents targeting at hypoxia / oxidative stress can offer better results than the cytotoxic therapies already used.