

**Lek. Piotr Oleś**

**Zachowanie wybranych cytokin wydzielanych przez  
komórki raka jelita grubego indukowanego terapią  
fotodynamiczną**

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych**

**Promotor: dr hab. n. med. Aleksandra Kawczyk-Krupka**

**Katedra i Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych,  
Angiologii i Medycyny Fizykalnej**

**Kierownik: prof. dr hab. n. med. dr h. c. Aleksander Sieroń**

**Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze  
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach**

**Zabrze 2017**

## STRESZCZENIE

Tytuł: "Zachowanie wybranych cytokin wydzielanych przez komórki raka jelita grubego indukowanego terapią fotodynamiczną"

**Wprowadzenie.** Terapia fotodynamiczna (PDT) jest nieinwazyjną metodą stosowaną w leczeniu wybranych chorób przednowotworowych i nowotworów. Najważniejszym problemem w badaniach nad biologią nowotworów jest zrozumienie mechanizmów odporności komórek rakowych na stosowaną terapię onkologiczną i dobór różnych form leczenia wchodzących w schemat zindywidualizowanej terapii nowotworów. Wydaje się, iż PDT mogłaby stać się składnikiem takiej spersonalizowanej terapii, m.in. raka jelita grubego. W związku z powyższym celem mojego badania było określenie roli terapii fotodynamicznej z użyciem kwasu 5-aminolewulinowego (ALA) w warunkach normoksji i w środowisku niedotlenienia indukowanego dodaniem chlorku kobaltu ( $\text{CoCl}_2$ ) na sekrecję czynników progresji nowotworu - interleukin 6, 8 i 10, uwalnianych przez komórki raka jelita grubego o różnym stopniu złośliwości.

**Material i metody.** Eksperyment przeprowadziłem *in vitro* na dwóch liniach komórkowych ludzkiego raka jelita grubego SW480 i SW620. Hodowlę komórek prowadziłem na pożywce Leibovitza z dodatkiem płodowej surowicy bydlęcej w środowisku normoksji i hipoksji indukowanej przez dodanie do hodowli roztworu ( $\text{CoCl}_2$ ). Komórki poddawałem działaniu ALA-PDT w dawkach subletalnych ( $1000 \mu\text{mol/l}$  ALA, PGE  $10 \text{ J/cm}^2$ ), a w następnym etapie oznaczałem żywotność, apoptozę i stężenie wybranych czynników progresji raka: interleukiny 6, interleukiny 8 i interleukina 10.

**Wyniki.** Po zastosowaniu ALA-PDT w dawkach subletalnych w warunkach normoksji i w środowisku niedotlenienia indukowanego przez dodanie ( $\text{CoCl}_2$ ) odnotowałem spadek produkcji IL-6, IL-10 oraz wzrost produkcji IL-8. Wyniki te sugerują wpływ ALA-PDT na wydzielanie wybranych cytokin przez linie komórek raka jelita grubego.

**Wnioski.** Wyniki eksperymentu potwierdziły, że terapia fotodynamiczna z użyciem kwasu 5-aminolewulinowego w dawkach subletalnych wpływa *in vitro* na wydzielanie czynników progresji i przerzutowania przez przetrwałe komórki raka jelita grubego, co wymaga jednak potwierdzenia w badaniach klinicznych. Zindywidualizowane leczenie raka jelita grubego powinno opierać się na kompleksowym doborze różnych metod leczenia. Wydaje się, że terapia fotodynamiczna poprzedzona i monitorowana oznaczaniem biomarkerów progresji raka, może znaleźć swoje miejsce w spersonalizowanej terapii raka jelita grubego.

**Słowa kluczowe:** rak jelita grubego, terapia fotodynamiczna, sekrecja interleukin.

## 10. ABSTRACT

Title: "The activity of selected cytokines secreted by photodynamic-induced colorectal cancer cells"

**Background.** Photodynamic therapy (PDT) is a non-invasive therapeutic method applied in treatment of precancerous and neoplastic diseases. The most fundamental problem in cancer biology research is to understand the mechanisms of cancer cell resistance to oncological therapies and choice of various form of treatment included in the scheme of personalized therapy of neoplasms. It seems that PDT could become the component of such personalized approach to colorectal cancer. That is why the aim of my study was to evaluate the role of the photodynamic therapy with use of 5-aminolevulinic acid (ALA) in normoxia and hypoxia-like condition induced by cobalt chloride ( $\text{CoCl}_2$ ) addition on some cytokines released by colorectal cancer cells with different degree of malignancy.

**Material and methods.** I performed experiment *in vitro* with two cell lines of human colorectal cancer: SW480 and SW620. I incubated the cell culture lines in Leibovitz's medium with fetal bovine serum in normoxia and hypoxia-like conditions - induced by addition of  $\text{CoCl}_2$  solution to the cell culture. I exposed cell cultures to ALA-PDT in sublethal dosis (1000  $\mu\text{mol/l}$  ALA, PGE 10  $\text{J/cm}^2$ ) and next I assessed the viability, apoptosis, and the concentration of selected cancer progression factors: interleukin 6, interleukin 8 and interleukin 10.

**Results.** After application of ALA-PDT in sublethal dosis in normoxia and hypoxia-like condition induced by  $\text{CoCl}_2$  addition, I observed the decrease of IL-6 and IL-10 production as well as the increase of IL-8 production. The results suggest the impact of ALA-PDT applied in sublethal dosis on the secretion of selected cytokines by colon cancer cell lines.

**Conclusions.** The results of experiment confirmed that PDT with use of 5-aminolevulinic acid in sublethal dosis has influence on the secretion of progression and metastasis factors, especially cytokines, released by the surviving cancer cells, but this fact requires the confirmation in the clinical trials. The personalized therapy of colorectal cancer should be based on the complex choice of various methods of treatment. It seems, that photodynamic therapy, preceded and monitored by determination of the cancer progression markers, may find its place in the personalized colorectal cancer treatment.

**Key words:** colon cancer, photodynamic therapy, secretion of interleukins.