

Rak nabłonkowy jajnika (EOC) charakteryzuje się najwyższą śmiertelnością spośród wszystkich nowotworów ginekologicznych. Z powodu braku charakterystycznych objawów, 75% pacjentów jest diagnozowanych w zaawansowanych stadiach choroby oraz 75% tych pacjentów umiera w ciągu 5 lat. Przyczyny tak wysokiej śmiertelności wydają się być związane ze złożoną biologią, ogromną heterogennością guzów oraz immunosupresją w mikrośrodowisku immunologicznym nowotworu (TIME). W TIME główną "misją" komórek odpornościowych jest ochrona przeciwnowotworowa, jednak część tych komórek staje się "sprzymierzeńcami" guza. Biorąc pod uwagę powyższe, mieloidalne komórki supresorowe (MDSCs) mogą odgrywać kluczową rolę, jako że są współodpowiedzialne za hamowanie układu odpornościowego.

MDSCs reprezentują heterogenną populację niedojrzałych komórek szpikowych (IMCs), które obejmują komórki dendrytyczne, makrofagi oraz granulocyty w różnych stadiach różnicowania. Istnieją trzy główne subpopulacje MDSCs - monocytarna (M)-MDSCs, polimorfojądrowa (PMN)-MDSCs oraz komórki we wczesnej fazie rozwoju (e)MDSCs. Pomimo, iż opisano wiele kluczowych markerów powierzchniowych MDSCs oraz naukowcy ustalili kryteria immunofenotypowania dla tych komórek, ich profil wydaje się różnić w różnych typach nowotworów, a także u poszczególnych pacjentów. Ponadto, badania wykazały, że odsetek MDSCs może być znacznie zwiększony u pacjentów z rakiem oraz że komórki te pełnią rolę w rozwoju guza, przerzutach oraz stanowią negatywny czynnik prognostyczny w nowotworach.

Według naszej wiedzy, wieloparametryczne profilowanie MDSCs na różnych poziomach molekularnych (geny, miRNA, białka) jak dotąd nie zostało opisane. Na podstawie wcześniejszych doniesień dotyczących immunosupresyjnej funkcji cMDSCs w różnych typach nowotworów, immunosupresyjnego TIME w EOC oraz znaczenia prognostycznego cMDSCs, postawiliśmy hipotezę, że nieprawidłowa, wieloczynnikowa charakterystyka molekularna cMDSCs może mieć kluczowe znaczenie w biologii EOC. W związku z niniejszym, w tym projekcie zaproponowaliśmy multi-omowe profilowanie molekularne cMDSCs w EOC.

W pierwszym etapie skoncentrujemy się na badaniach przesiewowych przypuszczalnych czynników molekularnych związanych z cMDSCs na poziomie transkryptomowym (matryce PCR RT² Profiler) oraz epigenomowym (miRNAs, miScript z miRNA PCR) we krwi obwodowej pacjentów z EOC. Równoległe, w celu skriningu cytokin obecnych w ludzkim osoczu oraz supernatantach z hodowli komórkowej (poziom proteomiczny) zostaną wykorzystywane macierze białkowe. Takie działania pozwoli nam zidentyfikować kierunek dalszych badań poświęconych swoistemu wzorowi molekularnemu cMDSCs u pacjentów z rakiem.

W drugim etapie skoncentrujemy się na walidacji przypuszczalnych czynników molekularnych związanych z cMDSCs. Na tym etapie zostanie przeprowadzony emulsyjny PCR (ddPCR) w celu walidacji zmian ekspresji genów oraz miRNA w badanych grupach. Równoległe zostanie przeprowadzona analiza ekspresji białek (wieloparametryczna cytometria przepływowa) z użyciem komórek jednojądrzastych krwi obwodowej (PBMCs) pobranych od pacjentów w celu walidacji ekspresji białek w trzech różnych subpopulacjach cMDSCs (tj. M-, PMN-, eMDSCs). Ponadto, przeprowadzony zostanie test Bio-pleks w celu walidacji ekspresji cytokin związanych z cMDSCs w osoczu oraz supernatantach z hodowli komórkowej.

Analiza wielopłaszczyznowa może doprowadzić do odkrycia zbioru czynników molekularnych, które mogą być użyte jako "karty identyfikacyjne" dla MDSCs w EOC. Równoległe określenie genomowych, epigenomowych oraz proteomicznych czynników dla tych komórek, może przyczynić się do odkrycia unikatowych celów dla przyszłej terapii. Manipulacja/modyfikacja MDSCs na różnych poziomach multi-omicznych może stanowić skuteczną "broń" do odwrócenia niekorzystnych zmian w MDSCs, co może mieć korzystny wpływ kliniczny, bez wpływu globalnego na inne komórki układu immunologicznego, czego efektem ubocznym jest ogólna immunosupresja.