

Wiele raportów wskazuje, iż jedna na trzy kobiety oraz jeden na dwóch mężczyzn zachoruje na nowotwór w ciągu swojego życia. Pomimo wzrostu nakładów na leczenia chorób nowotworowych, leki przeciwnowotworowe są skuteczne u mniej niż 50% pacjentów. Przyczyną często niezadowolających wyników leczenia i dysproporcji pomiędzy poziomem inwestycji w nowe terapie a poprawą zdrowia pacjentów onkologicznych jest ogromna złożoność chorób nowotworowych. **Wśród wszystkich nowotworów ginekologicznych rak jajnika (OC) zbiera największe żniwo, jeśli chodzi o śmiertelność.**

Z powodu braku charakterystycznych objawów choroba rozpoznawana jest zazwyczaj w zaawansowanym stopniu rozwoju co sprawia, że wyniki leczenia są niezadowolające. Ponadto, przyczyn tak wysokiej śmiertelności upatruje się w złożonej biologii, dużej heterogenności guzów oraz występowaniu zjawiska immunosupresji w mikrośrodowisku nowotworowym (TME). W TME głównym zadaniem komórek odpornościowych jest ochrona przeciwnowotworowa, jednak część z nich wymyka się spod kontroli immunologicznej i staje się "sprzymierzeńcami" guza. Liczne badania dowodzą, iż tacy "sprzymierzeńcy" o właściwościach immunosupresyjnych są również spotykani w TME w raku jajnika. W związku z powyższym, komórki supresyjne pochodzące z linii mieloidalnej (MDSC) mogą odgrywać kluczową rolę w patogenezie OC, ponieważ są współodpowiedzialne za hamowanie aktywności układu odpornościowego.

MDSC to heterogenna populacja niedojrzałych komórek mieloidalnych, wśród których wyróżnia się trzy podstawowe subpopulacje: polimorfonuklearną (PMN)-MDSC, monocytarną (M)-MDSC oraz we wczesnej fazie rozwoju (e)MDSC. MDSC są obecne we krwi obwodowej, szpiku kostnym, śledzionie, oraz w guzie nowotworowym. Badania wskazują, iż odsetek MDSC może być znacznie zwiększony u pacjentów z nowotworami. Ponadto, komórki te posiadają silnie immunosupresyjne właściwości, przez co wpływają negatywnie na obraz kliniczny choroby. Pomimo, iż opisano wiele różnych kluczowych markerów powierzchniowych MDSC, ich profil wydaje się różnić w poszczególnych chorobach nowotworowych, a nawet u poszczególnych pacjentów. Ogromne kontrowersje dotyczące fenotypu ludzkich MDSC jak i sposobu ich oceny są przyczyną uzyskiwania często nieporównywalnych wyników badań. Chociaż, MDSC są obecnie przedmiotem intensywnych badań zespołów naukowców na całym świecie, według mojej najlepszej wiedzy dotychczas nie scharakteryzowano wszystkich trzech subpopulacji MDSC w trzech TME u pacjentek z rakiem jajnika. Ze względu na doniesienia dotyczące aktywności MDSC w chorobach nowotworowych, jak również obecność różnych populacji komórek o właściwościach immunosupresyjnych w raku jajnika, wysunęłam **hipotezę**, iż MDSC pełnią istotną funkcję w tworzeniu immunosupresyjnego mikrośrodowiska nowotworu, co może wpływać negatywnie na obraz kliniczny choroby.

Celem projektu jest identyfikacja oraz charakterystyka profilu fenotypowego oraz funkcjonalnego wszystkich trzech subpopulacji MDSC w trzech TME (tj. krwi obwodowej (PB), płynie otrzewnowym (PF) oraz guzie nowotworowym (TT)) u chorych z rakiem jajnika w aspekcie ich znaczenia klinicznego.

W swoich wstępnych badaniach wykazałam, iż odsetek M- oraz eMDSCs we krwi był wyższy u pacjentek z rakiem jajnika w porównaniu do grupy kontrolnej. Ponadto, zwiększony odsetek M-MDSC w guzie był związany z bardziej zaawansowanym typem nowotworu według klasyfikacji FIGO (Międzynarodowa Federacja Ginekologii i Położnictwa) oraz wyższym stopniem złośliwości histologicznej. Dodatkowo, zwiększony odsetek eMDSC we krwi wiązał się z bardziej zaawansowanym typem nowotworu według klasyfikacji Kurmana i Shiha. Badając immunosupresyjny charakter MDSC, zaobserwowałam, iż poziom ekspresji PD-L1 (ligand receptora programowanej śmierci 1) w populacji M- oraz eMDSC we krwi pacjentek z rakiem jajnika jest wyższy w porównaniu z grupą kontrolną oraz wiąże się z bardziej zaawansowanym stopniem złośliwości histologicznej guza. Co więcej, zwiększony poziom ekspresji PD-L1⁺eMDSC we krwi koreluje z bardziej zaawansowanym stopniem nowotworu według FIGO. Ponadto, wyniki badań wskazują, iż rozpuszczalna forma PD-L1 (sPD-L1) może służyć jako nowy, nieinwazyjny biomarker w raku jajnika. Natomiast wysoki odsetek M-MDSC we krwi oraz guzie, jak i zwiększona ekspresja PD-L1⁺eMDSC we krwi mogą służyć jako czynniki prognostyczne u pacjentek z rakiem jajnika.

Zaplanowana koncepcja badań pozwoli na szeroką charakterystykę MDSC w raku jajnika. Ponadto, badania dostarczą nowego spojrzenia na znaczenie kliniczne MDSC w tej chorobie. Jest to kluczowy krok, jeśli rozważamy przyszłe zastosowanie MDSC w immunoterapii, czy monitorowaniu raka jajnika.