

Limfocyty T $\gamma\delta$  stanowią niewielką część ogółu limfocytów T, zwykle nie więcej niż 5% limfocytów T krwi obwodowej. Dzięki ich zdolności do błyskawicznej odpowiedzi na bodźce stanowią jedną z najistotniejszych linii obrony przeciwko infekcjom wirusowym oraz nowotworzeniu. Dotychczas przeprowadzono liczne badania kliniczne z użyciem limfocytów T $\gamma\delta$ , uzyskując niejednokrotnie obiecujące wyniki np w niedrobnokomórkowym raku płuc, raku nerki czy prostaty. Mimo to, lepsze zrozumienie biologii limfocytów T $\gamma\delta$  jest niezbędne by w pełni wykorzystać ich potencjał w immunoterapii różnych chorób u ludzi.

Komórki supresorowe linii mieloidalnej (MDSC) stanowią zróżnicowaną grupę niedojrzałych komórek linii mieloidalnej, szczególnie powszechnie występujących u pacjentów nowotworowych oraz posiadających znaczny potencjał immunosupresyjny. Monocytarne MDSC są populacją szczególnie rozpowszechnioną w wielu nowotworach hematologicznych, w tym przewlekłej białaczce limfocytowej (CLL). Hamują one odpowiedź limfocytów T przeciwko komórkom nowotworowym, tym samym sprzyjając progresji nowotworu. Podwyższony odsetek MDSC zwykle przemawia za gorszym rokowaniem.

Witamina C znacząco zwiększa produkcję cytokin przez limfocyty T $\gamma\delta$ , stymuluje ich proliferację w odpowiedzi na fosfoantygeny oraz reguluje cykl komórkowy. Witamina D promuje dojrzewanie komórek linii mieloidalnej, zwiększając ekspresję HLA-DR, przez co prawdopodobnie obniża immunosupresyjny potencjał komórek MDSC.

Nowotwory złośliwe są znaczącym problemem współczesnego świata, zgodnie z ostatnimi szacunkami, każdy człowiek ma około 40% szans na zachorowanie na nowotwór złośliwy w ciągu swojego życia. Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL) oraz nie-Hodgkinowski chłoniak z małych limfocytów (SLL) są uważane za tą samą jednostkę chorobową o różnych manifestacjach klinicznych – w przypadku CLL choroba zajmuje głównie krew obwodową oraz szpik kostny, natomiast w przypadku SLL głównie węzły chłonne. Łącznie CLL/SLL jest najczęstszym hematologicznym nowotworem złośliwym u dorosłych. Na całym świecie każdego roku diagnozuje się około 200 000 nowych przypadków oraz około 60 000 śmierci z powodu CLL/SLL.

Celem obecnego projektu jest dokładne zbadanie funkcjonalnych zależności między komórkami MDSC oraz limfocytami T $\gamma\delta$ , a także wpływu suplementacji witaminami C oraz D na nie. Z racji, że obecnie niemal nic nie wiadomo na temat związków między komórkami MDSC oraz limfocytami T $\gamma\delta$ , projekt ten ma szansę znacząco uzupełnić naszą wiedzę, a także ma znaczący potencjał innowacyjności. Lepsze zrozumienie interakcji MDSC-T $\gamma\delta$  w nowotworach złośliwych ma istotne znaczenie dla sukcesu immunoterapii z wykorzystaniem namnożonych *in-vitro* limfocytów T $\gamma\delta$ .

Obecny projekt zakłada szeroki wachlarz różnych hodowli komórkowych, zawierających zarówno MDSC jak i limfocyty T $\gamma\delta$ . Do niektórych hodowli dodane zostaną witaminy C lub D dla oceny ich oddziaływania. W projekcie tym zostaną zastosowane różne najnowocześniejsze metody, w tym wielokolorowa cytometria przepływowa, sortowanie cytometrem przepływowym, sortowanie komórek w polu magnetycznym, cytometryczne oznaczanie poziomów cytokin, RT-qPCR dla ilościowej oceny ekspresji genów oraz mikroRNA oraz także sekwencjonowanie następnej generacji z użyciem najmniejszego dostępnego na rynku sekwencera – Oxford Nanopore MinION.