

Rak jajnika (ang. *ovarian cancer*; OC) jest nowotworem ginekologicznym o wysokim wskaźniku śmiertelności, który jest wynikiem braku dostępnych badań przesiewowych oraz specyficznych objawów we wczesnych stadiach raka jajnika. Przekłada się to na diagnozę w zaawansowanych stadiach choroby. Jest to związane z genomową, proteomiczną i, najmniej poznaną, immunologiczną heterogennością OC.

Masa guza nowotworowego, oprócz heterogennej populacji komórek nowotworowych, zawiera również komórki układu immunologicznego gospodarza, m.in. limfocyty T i B, makrofagi związane z guzem, komórki dendrytyczne, wydzielane czynniki i białka macierzy wewnątrzkomórkowej. Wszystkie wymienione czynniki stanowią mikrośrodowisko nowotworu (ang. *tumor microenvironment*; TME). TME jest polem bitwy układu immunologicznego oraz komórek nowotworowych. Oddziaływania międzykomórkowe w TME determinują tolerancję na komórki nowotworowe bądź odpowiedź immunologiczną skierowaną przeciwko nim. Nowotwór aktywnie rekrutuje komórki układu odpornościowego i modyfikuje ich fenotypy oraz funkcje, prowadząc do zjawiska immunosupresji oraz tolerancji na antygeny nowotworowe. Zwiększenie immunogenności nowotworu oraz zablokowanie czynników immunosupresyjnych może prowadzić do zahamowania progresji nowotworu oraz opracowania skutecznych immunoterapii. **Zrozumienie zmian zachodzących w TME podczas rozwoju nowotworu jest kluczowe dla projektowania skutecznych metod leczenia.**

Mechanizm tworzenia przerzutów oraz unikania odpowiedzi immunologicznej przez komórki raka jajnika nie został w pełni wyjaśniony. Najnowsze doniesienia z obszaru immunologii nowotworów, podkreślają, że komórki raka jajnika mogą unikać odpowiedzi immunologicznej gospodarza poprzez immunologiczne punkty kontrolne i stymulować wzrost guza poprzez dezaktywację kluczowych komórek efektorowych układu immunologicznego - limfocytów T oraz komórek NK. Jednym z negatywnych regulatorów aktywowanych limfocytów T jest receptor programowanej śmierci komórki (ang. *programmed cell death receptor 1*; PD-1) oraz jego ligandy (PD-L1 i PD-L2). W warunkach fizjologicznych, immunologiczne punkty kontrolne odpowiadają za regulację i utrzymanie równowagi pomiędzy odpowiedzią immunologiczną oraz tolerancją. Jest to możliwe przez stymulowanie oraz hamowanie aktywności limfocytów T.

Jednakże, na limfocytach T oraz komórkach NK ulegają koekspresji również inne punkty kontrolne układu immunologicznego. Analogiczną rolę do szlaku PD-1/PD-L1/PD-L2 w unikaniu odpowiedzi immunologicznej odgrywa TIGIT/DNAM-1/CD155 (ang. *T cell immunoglobulin and ITIM domain*), a także TIM-3 (ang. *T cell immunoglobulin-3*) i jego ligand galektyna-9 (Gal-9). Przewyciężenie immunosupresji w może doprowadzić do uwrażliwienia nowotworu na immunoterapeutyki. Niemniej jednak, wiele czynników oddziałujących na tę efektywność jest nieznanymi, a dane dotyczące koekspresji punktów kontrolnych układu immunologicznego są niewystarczające. Podobnie, dane dotyczące wpływu mikroRNA i cytokin na regulację tych szlaków są ograniczone.

Co więcej, kliniczny obraz pacjentek z rakiem jajnika zależy od wielu czynników, w tym od stopnia zaawansowania wg FIGO (ang. *the International Federation of Gynecology and Obstetrics*), stopnia zróżnicowania guza (ang. *grading*) i histologicznego typu guza. Dlatego istotne jest poszukiwanie czynników immunologicznych u pacjentek z różną manifestacją choroby.

Biorąc pod uwagę te informacje, postawiłam hipotezę, że silna immunosupresja w raku jajnika jest wynikiem aktywności czynników immunologicznych takich jak TIGIT/DNAM-1/CD155, TIM-3/Gal-9, i PD-1/PD-L1/PD-L2 wydzielanych zarówno przez komórki nowotworowe jak i komórki układu immunologicznego, regulowanych przez mikroRNA i cytokiny.

Dlatego głównym celem projektu jest przeprowadzenie wieloparametrycznej analizy komórek układu immunologicznego, na których ulegają ekspresji punkty kontrolne układu immunologicznego, tj. PD-1/PD-L1/PD-L2, TIGIT/DNAM-1/CD155 i TIM-3/Gal-9, ich rozpuszczalnej formy oraz regulujących je cytokin (IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17A, TNF- α , IFN- γ) i mikroRNAs (miR-21, miR-34a, miR-424, miR-513, miR-570) w krwi obwodowej i mikrośrodowiskach raka jajnika, tj. płynie otrzewnowym i tkance nowotworowej, w porównaniu do grupy referencyjnej pacjentek z nowotworami łagodnymi (krew obwodowa i tkanka nowotworowa) i zdrowych dawczyń krwi (krew obwodowa). Uzyskane dane zostaną skorelowane z klinikopatologicznymi danymi pacjentek.

Wyniki uzyskane podczas realizacji projektu mogą pomóc (immuno)onkologom wdrożyć skuteczne leczenie raka jajnika oparte na inhibitorach immunologicznych punktów kontrolnych. Co więcej, wyniki badań mogą przyczynić się do zaprojektowania skutecznego markera prognostycznego i/lub diagnostycznego, który pozwoli rozróżnić nowotwory łagodne od złośliwych poprzez płynną biopsję.