

Badanie dynamiki prezentacji antygenów poprzez kompleks MHCII w ucieczce immunologicznej raka za pomocą multimodalnego sekwencjonowania pojedynczych komórek

Złożona interakcja między układem odpornościowym a nowotworami odgrywa kluczową rolę w rozwoju raka. Chociaż komórki odpornościowe posiadają zdolność do identyfikowania i eliminowania komórek nowotworowych, to komórki nowotworowe wykształciły wiele mechanizmów unikania odpowiedzi immunologicznej, co stanowi znaczne wyzwanie w leczeniu. Immunoterapie takie jak blokada punktów kontrolni immunologicznej (ICB), zrewolucjonizowały leczenie raka i poprawiały przeżywalność pacjentów w wielu rodzajach nowotworów. Niemniej jednak, odpowiedź na leczenie ICB różni się znacznie między pacjentami, a około 50% pacjentów nie wykazuje żadnych korzyści. W związku z tym istnieje pilna potrzeba dalszych badań mechanizmów unikania odpowiedzi immunologicznej, co z kolei może przyczynić się do opracowania ulepszonych terapii immunologicznych.

Rozpoznanie komórek nowotworowych przez limfocyty T jest kluczowe dla aktywacji skutecznej odpowiedzi przeciwnowotworowej. Limfocyty T wykrywają nieprawidłowe komórki za pomocą znaczników molekularnych zwanych antygenami, które są małymi fragmentami białek produkowanymi we wszystkich komórkach. Antygeny komórek rakowych pochodzących np. ze zmutowanego białka są sygnałem dla limfocytów T do aktywacji i zniszczenia danej komórki. Wszystkie komórki w naszym organizmie prezentują na swojej powierzchni własne znaczniki molekularne za pomocą kompleksu głównego układu zgodności tkankowej klasy I (MHC-I). Istnieje również, wyspecjalizowane komórki układu odpornościowego, zwane komórkami prezentującymi antygeny (APC). APC wspomagają proces wykrywania patogenów i nieprawidłowych komórek poprzez prezentowanie antygenów z zewnątrz tj. pochodzących z pochłoniętych przez nie np. fragmentów obcych komórek. APC prezentują antygeny zewnętrzne za pomocą MHC-II limfocytom T pomocniczym. Ostatnie badania, wskazały że prezentacja antygenów poprzez MHC-II jest kluczowa dla utrzymania długotrwałej odpowiedzi odpornościowej skierowanej przeciwko komórkom nowotworowym, jednak ten proces nie został w pełni poznany.

Nasz cel to wyjaśnienie procesu prezentacji antygeny za pomocą MHC-II w aktywowanych przez nowotwór komórkach APC oraz jego wpływ na mechanizmy unikania odpowiedzi immunologicznej. Wykorzystując innowacyjne techniki biologii molekularnej dążymy do kompleksowego zrozumienia dynamiki odpowiedzi immunologicznej w mikrośrodkowisku nowotworu. Wykorzystamy technologię CRISPR-Cas, znaną jako "molekularne nożyczki", do wyłączenia poszczególnych genów zaangażowanych w proces prezentacji antygeny MHC-II. Poprzez ukierunkowane wyłączenie genu, będziemy mogli obserwować, jak jego brak wpływa na procesy w komórce żeby ocenić jego funkcję. Dzięki temu podejściu chcemy zidentyfikować geny istotne dla prezentacji antygeny MHC-II i uzyskać wgląd w ich rolę w indukcji odpowiedzi przeciwnowotworowej. Wykorzystamy również multimodalne sekwencjonowanie pojedynczych komórek, aby ocenić konsekwencje "wyłączenia genów" w poszczególnych komórkach na poziomie ekspresji genów i dostępności chromatyny jednocześnie.

Kompleksowy wgląd w procesy molekularne w poszczególnych komórkach, pomoże rzucić światło na regulację maszynarii prezentacji antygeny MHC-II w mikrośrodkowisku guza. Projekt ten bazuje na doświadczeniach *in vitro*, jednak zastosowanie technologii CRISPR-Cas oraz sekwencjonowania pojedynczych komórek, pomoże stworzyć fundament dla potencjalnego kontynuowania badań w bardziej złożonych systemach np. modelach *in vivo* i próbkach klinicznych. Poznanie mechanizmów leżących u podstaw prezentacji antygenów MHC-II w aktywowanych przez nowotwór komórkach APC może dostarczyć cennych informacji dotyczących mechanizmów ucieczki nowotworu przed układem odpornościowym i przyczynić się do opracowania skuteczniejszych strategii immunoterapeutycznych.