

Spatio-temporal regulation of conventional dendritic cells type 1 in cancer

Περίληψη (Ελληνικά)

Τα συμβατικά δενδριτικά κύτταρα τύπου 1 (cDC1) αποτελούν τον μοναδικό κυτταρικό πληθυσμό που παρουσιάζει καρκινικά αντιγόνα στους παρακείμενους λεμφαδένες του όγκου. Η έλλειψή τους αποτελεί αρνητικό προγνωστικό παράγοντα για την εξέλιξη του όγκου τόσο στον άνθρωπο όσο και στο ποντίκι. Τα συμβατικά δενδριτικά κύτταρα τύπου 1 (cDC1) έχουν περίπλοκη βιολογική λειτουργία η οποία ρυθμίζεται χωροχρονικά κατά τη μετάβασή τους από το αίμα στον όγκο και εν συνεχεία στους παρακείμενους λεμφαδένες. Ο μοριακό μηχανισμός που επάγεται μέσω του όγκου στα cDC1 δεν είναι ακόμα καλά κατανοητός. Έχουμε αναπτύξει ένα ορθοτοπικό μοντέλο ποντικού για τον καρκίνο του πνεύμονα στο οποίο παρατηρήσαμε ότι η διαγραφή των cDC1 μειώνει την αντικαρκινική ανοσολογική απόκριση και αυξάνει το μέγεθος του όγκου. RNA αλληλούχηση (bulk RNA-sequencing) των cDC1 που απομονώθηκαν από όγκο και από υγιή πνεύμονα αποκάλυψαν πως τα cDC1 διακρίνονται σε δύο διαφορετικές συστάδες (clusters) που διαφέρουν ως προς τη γονιδιακή τους έκφραση. Στόχος μας είναι η κατανόηση των μοριακών μηχανισμών που καθορίζουν τη λειτουργία των cDC1 στον καρκίνο. Για το σκοπό αυτό θα χαρακτηρίσουμε το μεταγράφημα των cDC1 σε πραγματικό χρόνο και σε διαφορετικές ανατομικές περιοχές (αίμα, όγκος, παρακείμενοι λεμφαδένες, υγιή πνεύμονας) μέσω αλληλούχησης μοναδιαίου κυττάρου (single-cell RNA sequencing 10x genomics) σημειωμένων cDC1 που θα έχουν προηγουμένως ενεθεί στο ζώο σε διαφορετικά χρονικά σημεία. Τα αποτελέσματα θα αναλυθούν με αλγορίθμους βιοπληροφορικής για την ταυτοποίηση των μοριακών μηχανισμών που καθορίζουν τη λειτουργία των cDC1. Τέλος ο ρόλος επιλεγμένων ρυθμιστικών μορίων στόχων θα αξιολογηθεί και με μεθόδους γενετικής μηχανικής CRISPR-CAS9. Μέσα από την κατανόηση της λειτουργίας των cDC1 στην επαγωγή T ανοσολογικών αποκρίσεων στον καρκίνο ανοίγουν νέοι δρόμοι στην ανακάλυψη νέων αντικαρκινικών θεραπειών.

Περίληψη (Αγγλικά)

Conventional dendritic cells type 1 (cDC1s) are exclusively cross-presenting tumor antigens in tumor draining lymph nodes. Their paucity is a negative prognostic factor for human and murine cancers. cDC1s have a complex biology that is spatio-temporally regulated as they transition from blood to tumor tissues and draining lymph nodes. The molecular underpinnings of tumor-guided instructive programs are not well understood. We have generated an orthotopic mouse model of lung cancer and found that cDC1 deletion reduces antitumor immunity and increases tumor burden. We aim to untangle the regulatory modules that shape cDC1 functionality in cancer. We profiled cDC1 from tumor and tumor-free lungs using bulk RNA-sequencing. Principal component analysis showed that tumor and healthy tissue cDC1s form two distinct clusters. Differential expression and pathway analysis revealed tumor-induced transcriptional programs that instruct cDC1 function. We will quantitatively characterize the transcriptional dynamics of cDC1 in real time and in different micro-anatomical locations (blood, healthy lung, tumor tissue, draining lymph nodes) by integrating transfer of labeled cDC1 with time-series single-cell RNA sequencing (10x genomics), trajectory analysis and network inference algorithms. We will validate the function of selected targetable regulatory molecules by CRISPR gene editing. By defining cDC1 biology that drives T cell responses in cancer we will open new avenues in engineering anti-tumoral immunity.