

W ciągu ostatnich lat zaobserwowano trudny do wytłumaczenia wzrost zachorowań na nowotwory wywodzące się z układu krwiotwórczego. Obecnie najczęściej diagnozowanym rodzajem białaczki jest przewlekła białaczka limfocytowa (PBL) – rozrost nowotworowy wywodzący się z limfocytów B. Przebieg przewlekłej białaczki limfocytowej wykazuje znaczne różnice – u części pacjentów nowotwór rozwija się powoli i nie wymaga leczenia, u innych choroba szybko postępuje, rozwija się lekoopornie, a choroba wymaga leczenia wielolekowymi schematami. Z uwagi na zaawansowany wiek chorych (w Polsce mediana wieku w chwili rozpoznania wynosi 72 lata), niezmiernie istotne jest opracowanie bezpiecznych schematów terapeutycznych o jak najmniejszych działaniach niepożądanych. W środowisku hematologów w ciągu ostatnich lat wielokrotnie podejmowany był postulat stworzenia terapii wolnej od chemioterapii. Wielu lekarzy skłania się ku zastosowaniu terapii celowanej w skojarzeniu ze specyficznymi inhibitorami szlaków przekazywania sygnału. Opracowanie takich terapii powinno być poprzedzone wnikliwymi badaniami na poziomie biologii komórki.

Jednym z przykładów terapii celowanej są szeroko stosowane przeciwciała monoklonalne anti-CD20. Przeciwciała te wiążą się z obecnym na komórkach nowotworowych antygenem CD20 uruchamiając szereg mechanizmów angażujących komórki układu odpornościowego i prowadzących do eliminacji nowotworu. Związanie się przeciwciała z cząsteczką CD20 powoduje bezpośrednio uśmiercenie komórki nowotworowej na drodze uruchomienia kaskady białek tzw. układu dopełniacza oraz programowanej śmierci komórek. Terapia przeciwciałami anti-CD20 angażuje również mechanizmy nieswoistej odpowiedzi immunologicznej takie jak cytotoksyczne działanie komórek NK oraz fagocytozę, czyli pochłanianie i trawienie komórek nowotworowych przez makrofagi.

Przeciwciała anti-CD20 charakteryzują się dobrą tolerancją oraz niewielkimi działaniami niepożądanymi i z powodzeniem stosowane są w schematach wielolekowych, jednak stosowane w monoterapii rzadko dają całkowite wyleczenia. Dlatego od lat podejmowane są próby zwiększenia skuteczności przeciwciał anti-CD20 poprzez skojarzenie ich z nowymi lekami stosowanymi w onkologii. Wyniki naszych eksperymentów opublikowanych w międzynarodowych czasopismach naukowych wskazują, że zastosowanie pewnych nowych związków stosowanych lub budowanych w fazie badań klinicznych w hematologii prowadzi do uwalniania komórek nowotworowych ustalonych linii komórkowych na działanie przeciwciał anti-CD20. Dzięki współpracy z Instytutem Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie nasze obserwacje potwierdziliśmy w próbkach pozyskanych od pacjentów z PBL.

Następnym etapem naszych badań powinno być zatem zweryfikowanie tych obserwacji w modelu zwieręcym. Taki jest cel niniejszego projektu. Planujemy w nim stworzyć modele mysie pozwalające nam kompleksowo ocenić potencjał terapeutyczny proponowanych przez nas kombinacji. Modele mysie, choć daleko im do idealnego odwzorowania rzeczywistości pozwolą nam na zidentyfikowanie korzystnych i niekorzystnych interakcji pomiędzy przetestowanymi przez nas w układzie in vitro lekami. Ponadto projekt zakłada stworzenie specjalistycznej platformy pozwalającej na ocenę parametrów istotnych dla terapii przeciwciałami anti-CD20.

Połączenie informacji uzyskanych w badaniach in vitro oraz badań w modelu mysim pozwoli nam uzyskać pełniejszy obraz efektywności proponowanych przez nas kombinacji. Otrzymane przez nas wyniki mogą być zatem przesłanką do podjęcia badań klinicznych najbardziej obiecujących kombinacji.