

Powody podjęcia danej tematyki badawczej:

Chłoniaki nieziarnicze i białaczki B-komórkowe są rozrostami nowotworowymi wywodzącymi się z limfocytów B. Limfocyty B są krwinkami białymi należącymi do układu odpornościowego. Ich unikalną cechą jest zdolność do wytwarzania przeciwciał. Jednak zanim zaczną one produkować specyficzne przeciwciała, muszą przejść wieloetapowy proces rozwoju. Prekursory limfocytów B powstają w szpiku kostnym, gdzie dojrzewają, a następnie migrują do obwodowych narządów limfatycznych. Tam limfocyty B rozpoznają antygeny, zasiedlają odpowiednie struktury zwane ośrodkami namnażania, intensywnie proliferują i różnicują się w komórki efektorowe produkujące przeciwciała. Nowotwory wywodzące się z limfocytów B powstają na różnych etapach rozwoju tych komórek. Chłoniaki nieziarnicze i ostra białaczka limfoblastyczna wywodzą się głównie z ośrodków namnażania. U dorosłych są to zdecydowanie najczęstsze nowotwory układu krwiotwórczego. Główną metodą leczenia jest obecnie mało selektywna chemioterapia w połączeniu z terapią przeciwciałami monoklonalnymi. Odpowiedź na tą metodę leczenia jest zwykle dobra, jednak u części pacjentów, aż do 30% w zależności od podtypu, dochodzi do nawrotu choroby, często opornego na leczenie. Poszukiwanie nowych strategii terapeutycznych może przyczynić się do poprawy skuteczności leczenia nowotworów wywodzących się z limfocytów B.

Nowotworowe limfocyty B, ze względu na podwyższony metabolizm i pod wpływem chemioterapii, generują większe ilości reaktywnych form tlenu w porównaniu do komórek prawidłowych, co prowadzi do stresu oksydacyjnego. To z kolei indukuje ekspresję enzymów antyoksydacyjnych, które umożliwiają komórkom nowotworowym przeżycie w warunkach stresu. Co więcej, enzymy te mogą przyczyniać się do oporności na leczenie. W badaniach wstępnych prowadzonych na liniach komórkowych chłoniaka nieziarniczego i przewlekłej białaczki limfoblastycznej B komórkowej zaobserwowaliśmy synergistyczne, cytotoksyczne działanie dwuskładnikowej kombinacji zawierającej inhibitor jednego z enzymów antyoksydacyjnych oraz związek indukujący powstawanie reaktywnych form tlenu. Co ciekawe, kombinacja ta nie jest toksyczna dla prawidłowych limfocytów B.

Cel projektu:

Głównym celem projektu jest ocena skuteczności i selektywności terapii dwuskładnikowej w leczeniu chłoniaków nieziarnicznych oraz ostrej białaczki limfoblastycznej B komórkowej w badaniach przedklinicznych. Ponadto planujemy zbadanie mechanizmu działania tej terapii oraz wpływu na szlaki sygnałowe odgrywające kluczową rolę dla przeżycia nowotworowych limfocytów B. Na uwagę zasługuje fakt, że obydwie składniki badanej terapii są dopuszczone do stosowania u pacjentów od wielu lat, zatem ich farmakokinetyka, dawkowanie i profil bezpieczeństwa są dobrze poznane. Otrzymane przez nas wyniki mogą być przesłanką do podjęcia badań klinicznych i mogą doprowadzić do bardziej skutecznego leczenia nowotworów wywodzących się z limfocytów B.

Badania realizowane w projekcie:

W projekcie zaplanowaliśmy realizację trzech zadań badawczych. W *Zadaniu 1* planujemy ocenić wpływ badanej, dwuskładnikowej terapii na proliferację i przeżycie nowotworowych i prawidłowych limfocytów B. Zostaną użyte następujące modele badawcze: ustalone linie komórkowe, komórki pierwotne izolowane od pacjentów oraz prawidłowe limfocyty pozyskiwane z ludzkich migdałków. W *Zadaniu 2* przetestujemy skuteczność badanej terapii w modelach mysich. Ocenimy, jak badana kombinacja leków wpływa na wzrost nowotworu zlokalizowanego, rozsianego, jak również na tworzenie przerzutów. *Zadanie 3* ma na celu wyjaśnienie mechanizmu działania badanej terapii. Odpowiemy na pytanie, w jaki sposób dochodzi do synergistycznego efektu cytotoksycznego, i zbadamy rolę reaktywnych form tlenu w tym procesie. Ponadto ocenimy wpływ badanej terapii na szlaki sygnałowe aktywowane w nowotworach wywodzących się z limfocytów B i spróbujemy wyjaśnić szczególną wrażliwość tego typu nowotworów na działanie tej terapii.