

Cel projektu

Przeszczepy krwiotwórcze polegające na podaniu pacjentowi preparatu zawierającego krwiotwórcze komórki macierzyste (KKM), które są w stanie odtworzyć jego układ krwiotwórczy, od ponad 50 lat są nadzieją na wyleczenie dla wielu pacjentów ze schorzeniami nowotworowymi lub uszkodzeniami układu krwiotwórczego. Pacjenci otrzymują swoje własne KKM (przeszczep autologiczny) lub pobrane od dawcy niespokrewnionego (przeszczep allogeniczny). Pacjenci przed przeszczepieniem poddawani są mieloablacji, która polega na całkowitym zniszczeniu uszkodzonego układu krwiotwórczego biorcy za pomocą chemioterapii lub radioterapii. KKM podczas przeszczepu podane są pacjentowi dożylnie, z założeniem, że z krwi obwodowej trafią do szpiku kostnego, ulegną wszczępieniu w środowisko szpiku i odnowią układ krwiotwórczy pacjenta (produkując nowe krwinki czerwone i białe). By opisana w skrócie procedura miała szanse powodzenia, materiał przeszczepowy musi zawierać minimalną wymaganą liczbę KKM (komórek posiadających ekspresję antygenu CD34⁺) na kg masy ciała pacjenta. Niestety w wielu sytuacjach klinicznych istnieje problem pozyskania wystarczającej ilości komórek CD34⁺ do przeszczepu, zwłaszcza w sytuacjach pobrania szpiku kostnego dawcy o niskiej liczbie komórek jednojądrowych, w przypadku dawców, którzy należą do grupy osób nie odpowiadających skutecznie na farmakologicznie podawane czynniki mobilizujące (G-CSF lub AMD3100) oraz w przypadkach izolacji komórek CD34⁺ z krwi pępowinowej. Ponadto szacuje się, iż tylko około 10-20% podanych dożylnie komórek trafia z krwi do szpiku kostnego. Stąd niezwykle istotne jest opracowanie strategii pozwalających na przyspieszenie procesów wszczępienia się KKM. Ma to podstawowe znaczenie zarówno kliniczne jak i aspekty ekonomiczne.

Realizowane badania

Planowane w pierwszym etapie badania zostaną przeprowadzone na populacji mysich krwiotwórczych komórek macierzystych w modelach *in vivo*, a następnie na modelach myszy NOD/SCID, pozbawionych funkcjonalnych limfocytów T i B oraz komórek NK, co znacznie obniża ich możliwość reakcji immunologicznej i pozwala na wszczępienie komórek pochodzących od innych gatunków, bez ryzyka ich odrzucenia i zniszczenia przez układ odpornościowy biorcy. Model ten umożliwi badania na populacji ludzkich krwiotwórczych komórek macierzystych. W celu opracowania strategii ułatwiających procesy wszczępienia się podanych KKM planuje: 1) przeprowadzić *modyfikacje ex vivo przeszczepianych komórek, której celem będzie zwiększenie powstawania tzw. domen (tratw) lipidowych w błonie komórkowej KKM* ułatwiających wszczępienie się oraz/lub inkubację KKM z mikrofragmentami błonowymi płytek krwi, które umożliwią przeniesienie specyficznych białek zaangażowanych w procesy wszczępienia się z powierzchni płytek krwi na powierzchnię KKM; 2) *modyfikacje białek powierzchniowych lub/i enzymów wewnątrzkomórkowych w przeszczepianych komórkach*, które regulują odpowiedź KKM na sygnały promujące wszczępienie do szpiku kostnego; 3) *opracować metody umożliwiające zwiększenie poziomu czynników chemotaktycznych zwiększających wszczępienie KKM w środowisku szpiku kostnego biorcy.*

Uzasadnienie wyboru tematyki badawczej.

Przeszczep szpiku kostnego ma na celu odbudowanie układu krwiotwórczego pacjenta, u którego uległ on uszkodzeniu na skutek procesu patologicznego. Jest to zabieg ratujący życie pacjenta. Jednak opóźnione wszczępienie się KKM, a nawet jego brak stanowi nadal bardzo ważny problem kliniczny, zwłaszcza w sytuacjach gdy liczba KKM w materiale przeszczepowym jest niska. Zaproponowane badania mają na celu opracowanie metod przyspieszających lub ułatwiających wszczępienie się KKM w środowisko szpiku kostnego biorcy i tym samym przyczynią się do poprawy wyników transplantacji krwiotwórczych. Dane uzyskane podczas realizacji projektu pozwolą na opracowanie nowych strategii terapeutycznych opartych głównie na stosunkowo prostej i nieinwazyjnej modulacji KKM przed infuzją do organizmu pacjenta, które zwiększą zdolności odpowiedzi chemotaktycznej KKM na czynniki wydzielane przez komórki szpiku kostnego biorcy.