

Rola bezpośredniej międzykomórkowej wymiany pęcherzyków i białek w modulowaniu funkcji biologicznych komórek białaczki przez komórki podścieliska

Badania ostatnich lat wykazują bardzo duże znaczenie oddziaływań zachodzących pomiędzy sąsiadującymi komórkami oraz istnienie intensywnej wymiany materiału biologicznego między nimi. Jest to proces przyciągający wiele uwagi, ponieważ z jednej strony zdaje się przeczyć teorii komórkowej, która mówi, że każda komórka jest autonomiczna, a z drugiej strony może mieć istotne znaczenie w warunkach zarówno fizjologicznych, jak i patologicznych i pozwala wytłumaczyć wiele zjawisk dotychczas obserwowanych, których mechanizm był nieznany. Wydaje się, że może on odgrywać istotną rolę w rozwoju nowotworów.

Postanowiliśmy zbadać proces międzykomórkowej wymiany materiału biologicznego w przewlekłej białaczce szpikowej. Białaczkę tę charakteryzuje ekspresja onkogenu BCR-ABL o aktywności kinazy tyrozynowej. Choroba ta w pierwszej fazie (przewlekłej) poddaje się leczeniu inhibitorami kinaz tyrozynowych (imatinib, dasatinib), jednak po pewnym czasie występuje nawrót choroby i progresja do fazy ostrej (kryzy blastycznej), tym razem w większości przypadków odpornej na dotychczas stosowane terapie. W rozwoju, jak i w nabywaniu oporności na leczenie niebagatelną rolę odgrywają oddziaływania komórek białaczkowych z komórkami podścieliska, obecnymi w szpiku kostnym.

Jednymi ze struktur, które umożliwiają wyżej omawianą komunikację między komórkami są cienkie i długie kanaliki, nazywane TnTs (ang. *tunneling nanotubes*). Są one pokryte błoną komórkową, a wewnątrz zawierają elementy cytoszkieletu, po którym cząsteczki i organelle komórkowe mogą być bezpośrednio transportowane z jednej komórki do drugiej. W badaniach wstępnych zidentyfikowaliśmy obecność TnTs łączących komórki białaczkowe z komórkami podścieliska oraz wykazaliśmy, że transport pęcherzyków komórkowych zależał od bezpośredniego kontaktu między komórkami oraz podlegał regulacji przez lek stosowany w aktualnie proponowanej terapii przeciw białaczce - imatinib.

Sformułowaliśmy zatem hipotezę, że bezpośredni transfer pęcherzyków komórkowych i białek ma istotne znaczenie w regulacji funkcji biologicznych w komórkach białaczki. W niniejszym projekcie badawczym skoncentrujemy się szczególnie na identyfikacji i analizie białek, które mogą być przekazywane do komórek białaczkowych w pęcherzykach komórkowych za pomocą TnTs. Zweryfikujemy także, czy pęcherzyki komórkowe przekazywane przez bezpośredni kontakt z komórkami podścieliska do komórek białaczkowych wpływają na ich funkcje biologiczne, mające znaczenie dla rozwoju choroby. Uzyskane dane pozwolą na szersze poznanie znaczenia komunikacji komórek białaczkowych z ich mikrośrodowiskiem dla rozwoju i przebiegu białaczki. W dalszej perspektywie, wyniki mają potencjał wytypować nowe procesy regulowane przez komórki mikrośrodowiska nowotworu, które mogłyby stać się celem terapii przeciwbiałaczkowych.