

Klasyczny chłoniak Hodgkina (kcH) jest diagnozowany corocznie u około 20,000 chorych, przeważnie osób młodych. Chociaż większość osób z tym nowotworem dobrze odpowiada na leczenie, jest ono nieskuteczne w około 20% przypadków, a u 25% chorych pierwotnie odpowiadających na leczenie dochodzi do wznowy choroby w przeciągu 3 lat od diagnozy. Uzasadnia to konieczność poszukiwania bardziej skutecznych form terapii. KcH charakteryzuje się obecnością komórek nowotworowych Reed-Sternberga (RS), otoczonych przez komórki infiltrujące. Jakkolwiek komórki układu immunologicznego stanowią >90% masy tego nowotworu, nie są one w stanie wywołać skutecznej odpowiedzi przeciwnowotworowej. Komórki RS łączy z komórkami infiltrującymi złożona sieć wzajemnych powiązań. Komórki RS wydzielają liczne cytokiny/chemokiny rekrutujące i przeprogramowujące komórki układu immunologicznego, oraz produkują białka immunomodulujące hamujące odpowiedź przeciwnowotworową. Przeprogramowane komórki infiltrujące, z kolei produkują czynniki wzrostowe oraz białka immunomodulujące, promując wzrost komórek RS. Zwiększona obecność makrofagów związanych z nowotworem (TAM, Tumor-Associated Macrophages) w kcH wiąże się ze znacznie krótszym przeżyciem chorych co sugeruje rolę TAM w promowaniu wzrostu komórek RS. Dostępne dane wskazują ponadto iż są one głównym źródłem immunomodulującego białka PD-L1 w chorobie. Jednakże, dokładna rola TAM oraz ich wzajemne interakcje z komórkami RS nie zostały jak dotąd dobrze poznane. Identyfikacja mechanizmów odpowiedzialnych za patogenne właściwości tych makrofagów może przyczynić się do opracowania nowych terapii w kcH.

Kinazy są białkami pełniącymi istotną rolę regulacji procesów zachodzących w komórce. Ich funkcja polega na fosforylacji innych wewnątrzkomórkowych białek, prowadząc do ich aktywacji bądź inaktywacji. Do grupy kinaz zaliczane są białka PIM-1, -2 i 3, które modulują aktywność wielu białek zaangażowanych w kluczowe procesy komórkowe, jak namnażanie się (prolifерacja), programowalna śmierć komórki (apoptoza) czy przeżywalność. W dotychczasowych badaniach wykazano zwiększoną ilość (ekspresję) kinaz PIM w komórkach różnych nowotworów litych, układu krwiotwórczego i chłonnego. W tych chorobach ekspresja kinaz PIM często wiązała się z niekorzystnym rokowaniem u chorych, a w badaniach przedklinicznych wykazano, iż zablokowanie kinaz PIM może prowadzić do śmierci komórek nowotworowych.

W naszych badaniach, wykazaliśmy iż kinazy PIM ulegają powszechnej ekspresji w komórkach klasycznego chłoniaka Hodgkina, Reed-Sternberga (RS). Kinazy PIM zwiększały przeżywalność komórek RS a także regulowały ekspresję wielu genów odpowiedzialnych za ich komunikację z komórkami infiltrującymi oraz immunologiczne uprzywilejowanie. Zahamowanie kinaz PIM w komórkach RS wiązało się z obniżeniem ekspresji białek immunomodulujących oraz cytokin i chemokin bezpośrednio związanych z rekrutacją makrofagów i ich reedukacją do wspierających komórki nowotworowe TAM. W materiale diagnostycznym od chorych z kcH wykazaliśmy także, że ekspresja kinaz PIM dotyczy zarówno komórek RS jak i TAM. **Ponieważ kinazy PIM regulują aktywność białek związanych z immunosupresyjnym działaniem TAM, zakładamy iż ekspresja kinaz PIM w makrofagach przyczynia się do patogenicznego fenotypu TAM w kcH.**

W ramach projektu, przy użyciu mikroskopii immunofluorescencyjnej zostanie zbadana szczegółowo ekspresja kinaz PIM w pierwotnych TAM w kcH. W modelu *in vitro*, przy użyciu macierzy cytokinowych oraz fosfo-kinazowych zidentyfikowane zostaną czynniki zależne od komórek RS, które odpowiadają za ekspresję kinaz PIM w TAM. W eksperymentach funkcjonalnych obejmujących hodowle mieszane wygenerowanych *in vitro* TAM z komórkami RS lub limfocytami T, scharakteryzowane zostaną konsekwencje zahamowania kinaz PIM w TAM dla ich właściwości immunosupresyjnych oraz zwiększających wzrost komórek nowotworowych. Używając mysiego modelu z ksenoprzeszczepem komórek RS zbadamy wpływ zahamowania kinaz PIM na rekrutację makrofagów do nowotworu.

Realizacja projektu może pozwolić na lepsze poznanie wzajemnych powiązań komórek nowotworowych z makrofagami w kcH. Ponieważ przeżywalność komórek RS jest uzależniona od ich interakcji z komórkami infiltrującymi w kcH, dane uzyskane z zaplanowanych badań mogą przyczynić się do opracowania bardziej skutecznych form terapii w przyszłości. Zgodnie z naszą hipotezą kinazy PIM mogą wspierać patogeniczny fenotyp TAM w kcH. W związku z tym, farmakologiczna inhibicja PIM w kcH mogłaby powodować efekty plejotropowe i komplementarne, prowadząc równocześnie do śmierci komórek RS, obniżenia ekspresji białek immunomodulujących w komórkach RS i TAM, oraz zahamowania mechanizmów związanych z różnicowaniem się infiltrujących makrofagów do TAM wspierających wzrost nowotworu.