

## **Bezpośrednie połączenia międzykomórkowe tunneling nanotubes (TNTs) w mikrośrodkowisku białaczki; rola zmian metabolicznych i wpływ na terapię.**

Interakcje komórek nowotworowych z otaczającymi je komórkami mikrośrodkowiska są kluczowe dla biologii i rozwoju nowotworów, także białaczek. Komunikacja między różnymi komórkami w mikrośrodkowisku białaczki wpływa na uformowanie specyficznej niszy i warunków sprzyjających rozwojowi i przeżyciu komórek białaczkowych. Wykazano, że element podścieliska szpiku kostnego, który stanowi mikrośrodkowisko białaczki, przekazuje komórkom nowotworu sygnały do przeżycia i adaptacji. Tak więc można powiedzieć, że mikrośrodkowisko odgrywa kluczową rolę zarówno na etapie powstawania i rozwoju choroby, jak i rozwoju oporności na terapię. Do tej pory scharakteryzowano różne mechanizmy odpowiedzialne za interakcje pomiędzy komórkami, takie jak wydzielanie cytokin i innych czynników, oddziaływania z receptorami, kontakt bezpośredni, komunikacja poprzez czynniki wydzielane w zewnątrzkomórkowych pęcherzykach. W ostatnich latach odkryto nowy mechanizm bezpośredniego oddziaływania pomiędzy komórkami, poprzez struktury zwane tunneling nanotubes (TNTs), które umożliwiają transfer różnych cargo pomiędzy dwoma oddalonymi od siebie komórkami. Istnieją już dowody, że mechanizm ten może odgrywać kluczową rolę w regulacji interakcji między komórkami i całymi sieciami komórkowymi.

Głównym celem projektu jest zbadanie nowych regulatorów i funkcji TNTs tworzonych pomiędzy komórkami podścieliska i komórkami białaczki, jako mechanizmu wspomagającego adaptację do niekorzystnych warunków, przeżycie i oporność komórek białaczki na terapię. Jako, że struktury te zostały odkryte niedawno, niewiele wiadomo na temat regulacji ich powstawania i funkcji. Nasze wyniki wstępne wykazały, że połączenia TNTs są tworzone w mikrośrodkowisku białaczki pomiędzy komórkami podścieliska i nowotworu, oraz że ich tworzenie i aktywność zależą od typu komórek i warunków metabolicznych. Co więcej, wykazaliśmy, że transfer cargo wpływa na funkcje komórek białaczkowych.

Realizacja tego projektu pozwoli zweryfikować hipotezę, że specyficzne komponenty są przekazywane od komórek podścieliska do komórek białaczki oraz że ich skład odgrywa istotną rolę w regulacji funkcji komórek białaczki. Ponadto proponujemy, że przemodelowanie metabolizmu może regulować powstawanie i funkcje TNTs. Mechanizm ten może istotnie wpływać na progresję choroby i rozwój oporności na terapię.

Spodziewamy się dostarczyć nowych danych na temat regulacji komunikacji międzykomórkowej zachodzącej poprzez TNTs. Biorąc pod uwagę, że interakcje poprzez tunneling nanotubes zostały wskazane jako potencjalny cel terapeutyczny nie tylko w nowotworach, ale także innych chorobach, nasz projekt może być atrakcyjny także w szerszym kontekście, zarówno nauk podstawowych jak i translacyjnych.