

Ostra białaczka limfoblastyczna B komórkowa (B-ALL) należy do złośliwych nowotworów układu krwiotwórczego, o dużym zróżnicowaniu genetycznym. Nowotwór ten charakteryzuje się wzmożoną produkcją niedojrzałych limfocytów B w szpiku kostnym. Obecnie w leczeniu stosuje się kombinacje wielu chemioterapeutyków, które dają szansę przeżycia wielu pacjentom, niemniej obciążone są występowaniem wielu skutków ubocznych. Co więcej, w B-ALL występują podtypy które nie odpowiadają na standardowe leczenie. Wśród pacjentów należących do grupy wysokiego ryzyka są pacjenci z obecnością białka fuzyjnego BCR-ABL1 oraz z rearanżacją genu *MLL* (MLLr B-ALL). W celu poprawy wyników leczenia pacjentów, dla których prognozy przeżycia są niskie, niezbędne jest poszukiwanie nowych celów terapeutycznych, co umożliwi zastosowanie ich inhibitorów jako nowych leków o bardziej selektywnym i bezpiecznym profilu działania.

Komórki B-ALL charakteryzują się intensywną proliferacją, stąd mają duże zapotrzebowanie metaboliczne. W wyniku przyspieszonego metabolizmu produkują duże ilości reaktywnych form tlenu (RFT), co prowadzi do stresu oksydacyjnego. Jednym z elementów adaptacji do warunków stresu jest wzmożona produkcja enzymów antyoksydacyjnych, które neutralizują toksyczne działanie RFT w komórkach. Jednym z ważnych mechanizmów antyoksydacyjnych w komórkach jest układ tioredoksyny. W moim projekcie doktorskim chciałam odpowiedzieć na pytanie, czy enzymy należące do układu tioredoksyny mogą być nowym celem terapeutycznym w leczeniu B-ALL oraz jak zahamowanie tych enzymów wpłynie na przeżycie komórek białaczkowych.

Jak dotąd udało mi się wykazać, że nowotworowe limfocyty B pochodzące od pacjentów B-ALL mają podwyższony poziom enzymów należących do układu tioredoksyny w porównaniu do zdrowych limfocytów B. Dodatkowo sprawdziłam, że zahamowanie tych enzymów |z użyciem odpowiednich inhibitorów drobnocząsteczkowych, zmniejsza żywotność komórek B-ALL, w testach *in vitro* oraz w mysim modelu *in vivo*. Ponadto, skupiając się na podtypie B-ALL z rearanżacją genu *MLL* (MLLr B-ALL) charakteryzującym się złym rokowaniem, sprawdziłam, czy inhibitory układu tioredoksyny mogą nasilić cytotoksyczne działanie innych, selektywnych leków testowanych obecnie w tym podtypie białaczki w badaniach klinicznych. Z przeprowadzonych przeze mnie doświadczeń wynika, że zarejestrowany już w klinice lek, wenetoklaks, uwrażliwia komórki MLLr B-ALL na działanie jednego z testowanych inhibitorów układu tioredoksyny. Na obecnym etapie badań skupiam się na wyjaśnieniu mechanizmu, który odpowiedzialny jest za działanie tej kombinacji. W celu realizacji tego zadania kluczowe dla mnie jest odbycie stażu w grupie Prof. Thomasa Milne z Uniwersytetu w Oksfordzie, która specjalizuje się w badaniach dotyczących charakterki MLLr B-ALL na poziomie molekularnym oraz poszukiwaniu nowych celów terapeutycznych.