

Chłoniaki B-komórkowe i przewlekła białaczka limfocytowa (PBL) są najczęściej diagnozowanymi nowotworami wywodzącymi się z układu krwiotwórczego w krajach rozwiniętych. Pomimo niewątpliwego postępu, jaki nastąpił w ostatnich latach w leczeniu tych chorób, nowotwory te są nadal nieuleczalne. Nowotwory te dotyczą najczęściej osób starszych, wyniszczonych i obciążonych innymi chorobami współistniejącymi. Jednym z największych osiągnięć w terapii tych nowotworów są przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko białku CD20 np. rytuksymab. Niemniej, ze względu na liczne doniesienia na temat powstawania oporności na stosowane przeciwciała anti-CD20 oraz inne terapie celowane, prowadzone są intensywne badania mające na celu zidentyfikowanie nowych celów terapeutycznych. Biorąc pod uwagę zaawansowany wiek pacjentów, ilość leków które przyjmują oraz problem immunosupresji związanej z chorobą nowotworową, bardzo istotne jest poszukiwanie nowych wolnych od chemioterapii schematów terapeutycznych o minimalnych działaniach ubocznych i maksymalnej skuteczności. Ponadto, istnieje potrzeba ustalenia tanich i szeroko dostępnych biomarkerów rozwoju choroby i odpowiedzi na leczenie.

Jednym z mechanizmów oporności na terapię przeciwciałami anti-CD20 jest zmniejszenie ilości białka CD20 w błonie komórkowej. Od wielu lat nasz zespół skupia się na zwiększaniu skuteczności immunoterapii poprzez proponowanie nowych schematów terapeutycznych o zwiększonym profilu bezpieczeństwa. Dotychczas, opublikowaliśmy wiele prac, w których pokazaliśmy molekularne mechanizmy regulacji białka CD20. W naszych badaniach zidentyfikowaliśmy leki zarówno zwiększające jak i upośledzające skuteczność terapii przeciwciałami anti-CD20. W niniejszym projekcie skupimy się na scharakteryzowaniu zmian w biologii limfocytów B zachodzących pod wpływem zmniejszenia ilości białka CD20. Wierzmy, że szczegółowe opisanie tych zmian pozwoli nam na zaproponowanie nowych schematów terapeutycznych dedykowanych chorym z opornością na rytuksymab. Wstępne wyniki naszych badań wskazują, że brak białka CD20 w błonie komórkowej znacząco zmniejsza ilość innej cząsteczki istotnej dla biologii limfocytów B – białka CD37. Dlatego w tym projekcie chcemy skoncentrować się na zbadaniu konsekwencji tego zjawiska. Co istotne, CD20 i CD37 należą do tej samej rodziny tetraspanin – białek, które czterokrotnie przechodzą przez błonę komórkową i tworzą w niej wielocząsteczkowe kompleksy. CD37 jest obecnie intensywnie badane jako cel dla terapii przeciwnowotworowych. Wiadomo, że CD37 bierze udział w kontrolowaniu wzrostu limfocytów B. Ponadto, wydaje się, że białko to może kontrolować proces nowotworzenia. Niedawne publikacje wskazują, że utrata białka CD37 może prowadzić do progresji u chorych z chłoniakami B-komórkowymi.

W proponowanym projekcie planujemy rozwickać mechanizmy wzajemnej regulacji białek CD20 i CD37 w błonie komórkowej. W tym celu posłużymy się najnowszymi osiągnięciami nowoczesnej biologii komórki. W celu realizacji projektu stworzyliśmy narzędzia biologiczne – ludzkie linie komórkowe odporne na rytuksymab oraz ludzkie komórki chłoniaków pozbawione białka CD20. Ponadto, w projekcie planujemy szczegółowo zbadać ścieżki aktywowane i dezaktywowane w konsekwencji utraty białek CD20 i CD37. Taka analiza pozwoli nam na identyfikację nowych antygenów, które w przyszłości mogą stać się celami dla immunoterapii. Ponadto, dzięki naszej długofalowej współpracy z lekarzami z Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie, przeprowadzimy analizę ilości CD20 i CD37 w materiale od chorych z chłoniakami B-komórkowymi i PBL w chwili diagnozy i z wczesnymi nawrotami. Przeprowadzimy analizę ilości białek CD20 i CD37 na błonie komórkowej i podejmiemy próbę korelacji tych parametrów z danymi klinicznymi takimi jak przeżycie i odpowiedź na leczenie. Postaramy się odpowiedzieć na pytanie, czy tak prosta, tania i szeroko dostępna procedura jaką jest ocena ilości CD20 i CD37 może stać się nowym narzędziem do oceny prognozy i odpowiedzi na leczenie u chorych z PBL oraz chłoniakami wywodzącymi się z limfocytów B. Mamy nadzieję, że wyniki tego projektu pozwolą nie tylko zidentyfikować nowe opcje terapeutyczne, ale również dostarczą nowych informacji na temat biologicznej roli białka CD20. Chociaż metody wykorzystujące CD20 jako cel terapeutyczny mają od lat ugruntowaną pozycję w leczeniu nowotworów, sama biologiczna rola białka CD20 nie została wystarczająco poznana. Wierzmy, że wyniki proponowanych badań dostarczą nowych danych na temat roli tetraspanin w biologii limfocytów B oraz ich potencjału w terapiach przeciwnowotworowych.