

Białaczki to nowotwory krwi polegające na niekontrolowanym i nieprawidłowym rozroście komórek układu krwiotwórczego. Mimo postępu diagnostyki i terapii, wiele z tych chorób wciąż nie może być wyleczona, lub obserwowane jest pojawianie się oporności na terapię. Interakcje komórek nowotworowych z otaczającymi je komórkami mikrośrodowiska są kluczowe dla biologii i rozwoju nowotworów, także białaczek. Komunikacja między różnymi komórkami w mikrośrodowisku białaczki wpływa na uformowanie specyficznej niszy i warunków sprzyjających rozwojowi i przeżyciu komórek białaczkowych. Wiadomo, że oddziaływania zachodzące pomiędzy komórkami białaczki a komórkami niszy szpiku kostnego prowadzą do nabywania przez komórki białaczkowe oporności na stosowane terapie. Wykazano, że komórki nowotworowe pozbawione kontaktu z komórkami podścieliska szpiku stają się ponownie wrażliwe na działanie leków. To wskazuje na znaczącą rolę, jaką pełnią komórki podścieliska szpiku w niepowodzeniu stosowanych dzisiaj terapii.

Do tej pory scharakteryzowano różne mechanizmy odpowiedzialne za interakcje pomiędzy komórkami. Od kilku lat zainteresowanie w badaniach nad bezpośrednią interakcją komórek budzą połączenia międzykomórkowe typu "tunneling nanotubes" (TNTs). Są to cienkie struktury błonowe umożliwiające kontakt pomiędzy oddalonymi od siebie komórkami i przekazywanie pomiędzy nimi białek, mikroRNA czy organelli komórkowych. Istnieją już dowody, że mechanizm ten może odgrywać kluczową rolę w regulacji interakcji między komórkami i całymi sieciami komórkowymi.

Dotychczasowe badania naszego zespołu wykazały, struktury TNTs są tworzone pomiędzy komórkami podścieliska a komórkami przewlekłej białaczki szpikowej i przekazywanie pęcherzyków błonowych z komórek podścieliska do komórek białaczki za pośrednictwem TNTs wiąże się ze zwiększoną opornością tych komórek na terapię imatinibem - lekiem powszechnie stosowanym w leczeniu pacjentów chorych na ten typ nowotworu. Pokazaliśmy również, że w pęcherzykach tych zostały przekazane konkretne grupy białek, których aktywność w komórkach białaczkowych mogła prowadzić do obniżenia wrażliwości komórek na terapię. Wyniki te wskazują na bardzo ważną rolę struktur TNTs w promowaniu zależnej od podścieliska szpiku oporności komórek białaczkowych na leczenie.

Mimo wzmożonych badań, wciąż nie są znane uniwersalne regulatory powstawania połączeń międzykomórkowych typu TNTs. W szczególności, nadal nie odkryto, w jaki sposób można specyficznie zahamować ich powstawanie w mikrośrodowisku białaczki, oraz jak dokładnie regulowany jest transfer cargo, co mogłoby stworzyć podstawy do zaproponowania nowej strategii terapeutycznej. W poniższych badaniach skupimy się na poszukiwaniach takich regulatorów i mechanizmów prowadzących do powstawania TNTs pomiędzy komórkami stromy i białaczki, oraz regulowania transferu pęcherzyków błonowych. Uzyskane wyniki przyczynią się do lepszego poznania tworzenia i funkcjonowania połączeń TNTs w mikrośrodowisku białaczki oraz być może wskazania potencjalnych celów terapeutycznych umożliwiających zaproponowanie nowej strategii terapeutycznej w białaczkach. Biorąc pod uwagę, że interakcje poprzez połączenia TNTs 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.