

Cel badań

Leczenie nowotworów, wywodzących się z komórek B układu odpornościowego, obejmuje terapię przeciwciałami monoklonalnymi, skierowanymi przeciwko antygenowi CD20, w połączeniu z chemioterapią. Oporność na tę terapię (dotykająca 30–40% pacjentów) jest często związana ze zmniejszonym poziomem CD20 na powierzchni nowotworowych komórek B. Ogólnie wiadomym jest, że przewlekła białaczka limfocytowa (CLL) wykazuje niski poziom CD20 na powierzchni komórek nowotworowych. Dlatego opracowanie nowych leków lub nowych kombinacji leków, zdolnych do zwiększenia poziomu powierzchniowego CD20 oraz zwiększenia skuteczności istniejących terapii, ukierunkowanych na antygen CD20, może pomóc pacjentom z chorobą nawracającą lub oporną na leczenie. W tym projekcie proponujemy przetestowanie nowych pochodnych nośników kationowych, jako obiecujących terapeutyków w leczeniu nowotworów wywodzących się z komórek B.

Wyniki badań wstępnych

Niedawno stwierdziliśmy, że nośniki kationowe (takie jak salinomycyna, narazyna, nigerycyna) są świetnymi stymulatorami wzrostu poziomu CD20 na powierzchni komórek, indukującymi ekspresję mRNA dla *MS4A1* (kodującego białko CD20). Salinomycyna (SAL) w połączeniu z terapeutycznym przeciwciałem anti-CD20 - rytuksymabem (RTX), jest w stanie efektywnie wzmocnić skuteczność działania RTX-u w testach *in vitro* oraz w nowotworowym modelu myszy SCID *in vivo*.

Plan badań

We współpracy z grupą chemików, posiadających doświadczenie w syntezie pochodnych nośników kationowych, planujemy przetestować pochodne SAL w licznych testach biologicznych, w celu znalezienia hitów o potencjalnym zastosowaniu klinicznym w przyszłości. Oczekujemy, że związki te będą wykazywać dwie ważne cechy równocześnie:

1. wysoką skuteczność w zwiększaniu poziomu powierzchniowego antygenu CD20 na komórkach chłoniaka / białaczki;
2. niską toksyczność lub brak toksyczności wobec zdrowych komórek organizmu.

Proponowane eksperymenty zostały pogrupowane w dziesięć zadań badawczych, a ich wdrożenie ma przynieść trzy kamienie milowe, w tym:

1. Wykaz pochodnych SAL o wysokiej efektywności w zwiększaniu poziomu powierzchniowego antygenu CD20;
2. Krótka lista wybranych hitów o niskiej toksyczności w stosunku do normalnych komórek, ale zdolnych do zwiększania poziomu CD20 na komórkach nowotworowych wywodzących się od pacjentów z CLL oraz na komórkach chłoniaka / białaczki w modelach nowotworów mysich.
3. Lista czynników transkrypcyjnych, cząsteczek miRNA i szlaków sygnałowych pośredniczących w indukcji ekspresji CD20 przez pochodne SAL.

Siła tego projektu polega na:

1. nowym (wcześniej nie znanym) odkryciu o potencjale terapeutycznym;
2. interdyscyplinarnej współpracy chemików i biologów;
3. międzynarodowym wsparciu ze strony ekspertów z Wielkiej Brytanii i Włoch.

Wpływ projektu na rozwój dyscypliny

Pilnym wyzwaniem dla medycyny jest identyfikacja bardziej skutecznych schematów terapeutycznych. Ten projekt ma na celu przetestowanie nowych metod poprawy obecnych terapii w leczeniu chłoniaków nieziarniczych. Proponowany projekt będzie prowadzony przez energiczny zespół badaczy z doświadczeniem w licznych technikach biologii molekularnej, w badaniu antygenu CD20, a także efektów przeciwnowotworowych przeciwciał anti-CD20. Jesteśmy zatem przekonani, że badania te mogą stanowić podstawę molekularną do projektowania ulepszonych terapii skojarzonych. Co więcej, projekt bazuje na ciekawych wynikach badań wstępnych, a większość technik oraz sprzęt stosowany w tym projekcie są w zasięgu ręki badaczy i były z powodzeniem stosowane w przeszłości. Na uwagę zasługuje także fakt, że w realizacji najtrudniejszych zadań polscy badacze będą mogli liczyć na pomoc w ramach współpracy krajowej i międzynarodowej, z ekspertami w danej dziedzinie.