

Celem proponowanego projektu jest scharakteryzowanie roli Dynaminy-2 oraz jej inhibicji w patogenezie chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL).

DLBCL jest agresywnym i najczęstszym nowotworem limfoidalnym u dorosłych. Najczęściej aktualnie stosowaną terapią w przebiegu DLBCL jest chemioterapia w skojarzeniu z rytuksymabem (przeciwciało monoklonalne) –R-CHOP. Włączenie rytuksymabu poprawiło skuteczność leczenia, jednak u około 40% pacjentów dochodzi do wznowy lub są oporni na terapię tego typu. W związku z powyższym jest ogromne zapotrzebowanie na nowe, celowane terapie w leczeniu DLBCL.

Badania prowadzone przez naszą grupę pozwoliły zidentyfikować Dynaminę-2 jako molekułę niezbędną do przeżycia komórek DLBCL. Przeprowadzone przez nas eksperymenty sugerują, że inhibicja Dynaminy-2 uszkadza wiele mechanizmów zapewniających przeżycie komórek nowotworowych. Wykazaliśmy, że inhibicja Dynaminy-2 może hamować kluczowy dla przeżycia komórek DLBCL sygnał z receptora B komórkowego (BCR) oraz proces autofagii, który wiąże się z opornością na chemioterapię. Ponadto, wykazaliśmy, że zahamowanie Dynaminy-2 zwiększa błonowy poziom rytuksymabu, co może prowadzić do lepszych efektów terapeutycznych. Mimo, że rola Dynaminy-2 w DLBCL nie jest poznana to istnieją klinicznie stosowane związki będące inhibitorami Dynaminy-2. Są nimi leki przeciwpsychotyczne, będące pochodną fenotiazyny, które od lat są stosowane w leczeniu schizofrenii i mogą również okazać się skuteczne w leczeniu chłoniaków.

W proponowanym projekcie planujemy wygenerować modele komórkowe z genetycznie i farmakologicznie wyciszoną Dynamina-2, które pozwolą nam scharakteryzować rolę tego białka w patogenezie DLBCL. W pierwszym etapie sprawdzimy wpływ zahamowania Dynaminy-2 na sygnaling komórek DLBCL za pomocą metod wysokoprzepustowych np. RNA-seq. Następnie, postaramy się precyzyjnie określić rolę Dynaminy-2 na kluczowy dla przeżycia sygnał z receptora BCR. Dodatkowo sprawdzimy wpływ tego białka na autofagię i internalizację rytuksymabu co jest niezwykle istotne w kontekście stosowanej w DLBCL terapii R-CHOP.

Realizacja projektu pozwoli na lepsze poznanie patomechanizmów w DLBCL. Oprócz poznawczego charakteru badań, projekt może mieć duże znaczenie kliniczne, gdyż dokładne zrozumienie roli Dynaminy-2 z dużym prawdopodobieństwem pozwoli na ocenę tego białka jako potencjalnego celu terapeutycznego. Przełożyć się to może na spersonalizowanie terapii przeciwnowotworowej, co znacząco może wpłynąć na sukces terapeutyczny.