

Agresywne nowotwory krwi (ostre białaczki szpikowe, AML) charakteryzują się zdolnością do przeprogramowania sposobu w jaki generują energię, wykorzystując procesy z intensywnym wykorzystaniem tlenu, nazywane fosforylacją oksydacyjną (OxPhos). OxPhos jest jedną z kluczowych cech białaczek, warunkujących szybką progresję choroby i słabą odpowiedź na terapię. Znikoma odpowiedź na leczenie jest częściowo spowodowana wpływem komórek białaczkowych (blastów), na upośledzenie funkcji komórek odpornościowych i osłabieniu ich właściwości do zwalczania białaczki. Chociaż blokowanie OxPhos nowymi lekami zwanymi inhibitorami OxPhos, w walce z białaczką przyniosło początkowo obiecujące efekty, szybko okazało się toksyczne, z powodu zdolności blastów do ucieczki przed blokadą OxPhos i przełączenia się na beztlenową drogę zdobywania energii-fermentację. Błasty po blokadzie OxPhos, zmuszone do fermentacji, produkują duże ilości kwasu mlekowego (mleczanu), który zakwasza mikrośrodowisko wszystkich pozostałych komórek w ich otoczeniu, a po wydzieleniu do krwi odpowiada za występowanie groźnej dla pacjentów kwasicy mleczanowej. Nagromadzenie mleczanu wokół komórek białaczkowych negatywnie wpływa na wydajność makrofagów, komórek odpowiedzialnych za usuwanie chorych lub zniszczonych komórek. Makrofagi, pod wpływem mleczanu zmieniają swoje właściwości z obrońców (typ M1) na wrogów (typ M2). Zamiast zwalczać błasty, makrofagi M2 dostarczają im dodatkową ochronę. **Poznanie procesów komunikacji błasty-makrofagi może mieć ogromne znaczenie terapeutyczne i dlatego wymaga intensywnych badań.**

Nasza pilotażowa analiza genów istotnych w rozwoju białaczki uzyskanych z rozdzielczością sygnału na poziomie pojedynczej komórki, wykazała że monocyty białaczkowe, dające początek makrofagom, mają podwyższony poziom ekspresji genów zaangażowanych w metabolizm aminokwasów (budujących białka), transport mleczanu (MCT4 i MCT1) i aminokwasów (ASCT2 i LAT1). Nasze obserwacje sugerują rolę ASCT2, LAT1 i MCT4 w komunikacji błasty-makrofagi, jako przełączniki makrofagów z typu M2 do M1. Wykazaliśmy również, że blokada OxPhos i transportera MCT1 przedłużyła przeżywalność myszy chorych na białaczkę limfoblastyczną typu T (T-ALL), poprzez zatrzymanie mleczanu w komórkach i nieodwracalne uszkodzenie materiału genetycznego prowadzące do śmierci komórkowej. Zebrane wyniki wskazują, że podwójna blokada OxPhos/MCT1 w blastach mogłaby zahamować zakwaszenie makrofagów, zwiększyć pulę makrofagów typu M1 i wzmocnić ich działanie w zwalczaniu blastów. Proponujemy nowe badania, które mogą wydłużyć życie pacjentów, zminimalizować obserwowane skutki uboczne i polepszyć tolerancje leczenia w grupie starszych pacjentów niezdolnych do leczenia agresywną chemioterapią. Postulujemy hipotezę że: **blokada MCT1/MCT4 w komórkach białaczkowych i blokada MCT4 w makrofagach razem z blokadą LAT1 i/lub ASCT2 mogłaby stanowić fundament nowej bezpiecznej terapii.**

W celu zbadania tej hipotezy, przeprowadzimy testy na liniach komórkowych i komórkach pozyskanych od pacjentów, a następnie uzyskane wyniki zweryfikujemy na modelach mysich, realizując pięć szczegółowych celów: badanie wpływu 1) blokady MCT1/MCT4 na aktywność OxPhos w komórkach białaczkowych; 2) podwójnej blokady MCT1/MCT4 z blokadą OxPhos na błasty; 3) blokady MCT1/MCT4/OxPhos na aktywność makrofagów z uwzględnieniem roli ASCT2 i LAT1; 4) blokady MCT1/MCT4/OxPhos na aktywność genów i metabolizm w blastach i makrofagach; 5) efektywności blokady MCT1/MCT4 i OxPhos na skuteczność eliminacji komórek białaczkowych na modelach mysich oraz korzyści wynikających z terapii konsolidacyjnej bazującej na transplantacji zdrowych makrofagów podanej po ukończeniu leczenia inhibitorami. Nasze badania zaplanowaliśmy na okres 4 lat. W realizacji projektu zastosujemy nowoczesne metody biologii molekularnej i kompleksowe techniki uwierzytelniające uzyskane wyniki. Efekty leczenia, uzyskane z podstawowych badań eksperymentalnych, będą weryfikowane w badaniach z udziałem modeli mysich zaszczepionych wygenerowaną od pacjentów białaczką szpikową i leczonych testowanymi przez nas inhibitorami OxPhos/MCT1/MCT4. Będziemy również podejmować próbę zablokowania ASCT2 i/lub LAT1 na makrofagach przy użyciu przeciwciał i inhibitorów ASCT2 i LAT1, aby zwiększyć pulę makrofagów typu M1 i przywrócić prawidłowe funkcje komórek systemu immunologicznego do walki z białaczką.

W ostatnim etapie realizacji projektu zbadamy możliwości pogłębienia efektu terapeutycznego po blokadzie OxPhos/MCT1/MCT4 podając w badanych modelach mysich transfuzję makrofagów pozyskanych od zdrowych dawców, które pomogą wyeliminować z krwioobiegu i szpiku kostnego resztkowe komórki białaczkowe. Ocena skuteczności tej innowacyjnej terapii w zwalczaniu choroby resztkowej w modelach mysich, będzie fundamentem dla zainicjowania badań klinicznych.

Potrzeby energetyczne ostrych białaczek szpikowych są uniwersalne, dlatego zaproponowana terapia mogłaby być uniwersalnie zastosowana u wszystkich pacjentów z uwzględnieniem tych w wieku podeszłym, którzy nie kwalifikują się do leczenia agresywną chemioterapią.