

Chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma) jest nowotworem wywodzącym się z węzłów chłonnych, w których przebywają komórki układu odpornościowego zwane limfocytami B. Jest to najczęstsza forma nowotworu złośliwego komórek B u dorosłych. Leczenie tej choroby polega na chemioterapii wielolekowej w połączeniu z przeciwciałami. Chłoniaki DLBCL są również podatne na immunoterapie z zastosowaniem zmodyfikowanych limfocytów T. Nasza grupa niedawno wykazała, że zablokowanie aktywności białek zwanych kinazami PIM indukuje śmierć komórek chłoniaka, jednocześnie zwiększając podatność guza na atak ze strony układu odpornościowego.

W trakcie tych wcześniejszych badań zidentyfikowaliśmy dodatkowe, potencjalnie immunogenne konsekwencje hamowania kinaz PIM w komórkach chłoniaka. Hamowanie kinaz PIM wywołało głębokie zmiany w profilu ekspresji genów oraz spowodowało uszkodzenia DNA. Obserwacje te były fascynujące, ponieważ integralność komórkowego DNA i wierność jego replikacji są fundamentalne dla przeżycia komórki nowotworowej, a indukcja uszkodzeń DNA jest centralnym mechanizmem działania wielu terapii przeciwnowotworowych. Po drugie, ostatnie badania wskazują, że uszkodzenia DNA nie są jedynie warunkiem koniecznym do śmierci komórki, ale mogą wywoływać i potęgować odpowiedź immunologiczną, ułatwiając eliminację guza przez układ odpornościowy.

W związku z tym postawiliśmy hipotezę, że hamowanie kinaz PIM może nie tylko bezpośrednio zabijać komórki nowotworowe (jak już wcześniej udowodniliśmy), ale poprzez uszkodzenia DNA i generowanie "sygnałów niebezpieczeństwa" zaangażuje układ odpornościowy w eliminację guza. Z tych powodów planujemy dokładnie scharakteryzować i zrozumieć mechanizmy uszkodzeń DNA wywołanych przez hamowanie kinaz PIM.

Fragmety DNA guza, które przedostają się z jądra do cytozolu, prowadzą do aktywacji układu odpornościowego. Wygenerowane sygnały zapalne mogą zmienić mikrośrodowisko guza z "zimnego" (czyli zubożonego w komórki odpornościowe) na "gorące", co pomaga układowi odpornościowemu zwalczać komórki guza. To zjawisko, znane jako "immunogenna śmierć komórki", ułatwia eliminację guza w odpowiedzi na radioterapię, pewne chemioterapeutyki, a także niektóre nowe leki celowane. Zgodnie z tymi odkryciami, komórki chłoniaka poddane działaniu inhibitorów kinaz PIM wykazywały cechy prozapalne. Z tych powodów będziemy określać i charakteryzować immunogenne konsekwencje uszkodzeń DNA wywołanych przez inhibitor PIM za wykorzystaniem modeli *in vitro* i eksperymentów *in vivo*. Zbadamy dodatkowe cechy śmierci immunogennej komórki i ustalimy racjonalne kombinacje inhibitorów kinaz PIM z innymi lekami, które zwiększą immunogenność guza. Ponieważ inhibitory PIM są obecnie rozwijane klinicznie, te badania mogą być szczególnie istotne dla immunoterapii chłoniaków.