

Rola mikrośrodowiska szpiku kostnego w ochronie i wspieraniu oporności na terapie w białaczce jest intensywnie badana, ale wciąż nie do końca zrozumiana. Badania wskazują, że komórki nowotworowe, w tym białaczki, mają zdolność do adaptacji do różnych warunków stresowych, takich jak chemioterapia czy stres wywołany przez onkogeny, poprzez zmianę swoich procesów metabolicznych. Przeprogramowanie metaboliczne komórek nowotworowych często wiąże się z wyraźnym faworyzowaniem glikolizy jako głównego procesu dostarczającego energię tym komórkom. W białaczkach, podwyższona aktywność glikolizy jest często wiązana z ich zwiększoną opornością na stosowane terapie. Niewiele jest obecnie znanych informacji na temat wpływu mikrośrodowiska szpiku kostnego na proces przemodelowania metabolicznego komórek białaczki, zwłaszcza w odniesieniu do konkretnych czynników regulujących ten proces.

Wykazano, że komórki pościeliska szpiku kostnego i komórki przewlekłej białaczki szpikowej komunikują się ze sobą za pośrednictwem cienkich, obłonionych kanalików zwanych nanotunelami (ang. *tunneling nanotubes*, TNTs). Struktury te umożliwiają bezpośredni transfer różnego rodzaju cząsteczek pomiędzy oddalonymi od siebie komórkami. W naszych badaniach zaobserwowaliśmy, że za pośrednictwem TNTs, z komórek podścieliska szpiku do komórek białaczki transportowane są pęcherzyki komórkowe i białka. Komórki białaczki, które je otrzymały, stawały się bardziej odporne na imatinib – lek stosowany w terapii przewlekłej białaczki szpikowej. Wśród przekazywanych białek o potencjalnym znaczeniu protekcyjnym zidentyfikowaliśmy białko CD44, które ulega nadekspresji w wielu typach nowotworów i jest związane z progresją nowotworów, przerzutami i opornością na leki. Nasze badania wykazały, że transfer tego białka z komórek podścieliska do komórek białaczki wpływa na zwiększoną oporność i zdolność inwazyjną komórek-biorców. Dodatkowo, zauważyliśmy zwiększoną ekspresję białaczkowego CD44 pod wpływem ekspozycji na warunki stresowe (obecne w niszy szpiku kostnego), takie jak hipoksja czy stres siateczki śródplazmatycznej.

Głównym celem projektu badawczego jest zrozumienie, w jaki sposób mikrośrodowisko szpiku kostnego wpływa na zmiany metabolizmu komórek przewlekłej białaczki szpikowej. Skupimy się na roli białka CD44 w tych procesach, zarówno przekazywanego bezpośrednio z komórek podścieliska do białaczki, jak również tego, którego ekspresję w komórkach białaczki zaindukowały warunki imitujące mikrośrodowisko szpiku kostnego (obecność komórek podścieliska, obniżone stężenie tlenu (hipoksja), czynniki indukujące stres komórkowy). Badania prowadzone będą z wykorzystaniem najnowocześniejszych narzędzi służących do badania metabolizmu w konkretnych populacjach komórek, w opracowanych przez nas modelach komórkowych *in vitro*.

Wyniki uzyskane w ramach projektu pozwolą nam lepiej zrozumieć rolę białka CD44 w przewlekłej białaczce szpikowej i tego jak wpływa ono na zmiany metaboliczne w komórkach białaczki. Dodatkowo, analiza wpływu mikrośrodowiska białaczek szpikowych na poziom i funkcje CD44 może otworzyć nowe drzwi do lepszego zrozumienia interakcji między komórkami białaczki a ich otoczeniem. W dalszej perspektywie, lepsze zrozumienie tych procesów może prowadzić do opracowania bardziej ukierunkowanych terapii i poprawić skuteczność leczenia białaczek szpikowych. Mimo że planowane eksperymenty będą dotyczyły komórek przewlekłej białaczki szpikowej (CML), uzyskane dane mogą mieć potencjalne zastosowanie również w innych białaczkach szpikowych, takich jak ostra białaczka szpikowa (AML). Wynika to z tego, że mikrośrodowisko szpiku kostnego jest wspólne dla różnych rodzajów białaczek szpikowych, co oznacza, że mechanizmy metaboliczne i interakcje z mikrośrodowiskiem mogą być podobne.