

Chłoniaki nieziarnicze z komórek B są jedenastym najczęściej występującym nowotworem oraz przyczyną śmierci powiązanej z nowotworami w skali świata. Pięcioletnie odsetki przeżywalności wahają się od bardzo słabych (20%) do ponad 90%, co zależy od stadium rozwoju choroby i jej podtypu. Z powodu częstych wznów oraz toksycznych efektów ubocznych obecnie stosowanych terapii, potrzeba nowych, bardziej specyficznych metod leczenia z mniejszymi skutkami ubocznymi. W nowotworach często występują aberracje w strukturze chromosomów. Charakterystyczną cechą chłoniaków B-komórkowych są translokacje chromosomowe pomiędzy rejonem kodującym podjednostkę łańcucha ciężkiego immunoglobulin (ang. *immunoglobulin heavy chain*, IGH) a onkogenami, takimi jak *MYC*, *BCL2*, *BCL6*, *CCND1*. IGH zawiera trzy enhancery (μ , 3'RR1 and 3'RR2). Są to sekwencje DNA, które kontrolują transkrypcję z rejonu IGH, umożliwiając ekspresję przeciwciał w komórkach B. W procesie tym biorą udział tzw. enhancerowe RNA (eRNA), czyli niekodujące transkrypty RNA produkowane przez enhancery. W wyniku translokacji onkogeny umieszczone są pod kontrolą enhancerów IGH, co prowadzi do ich wysokiej ekspresji. Wykazano, że myszy z translokacjami IGH rozwijają chłoniaki z komórek B. **Jednakże jak dotąd kluczowe elementy regulatorowe w IGH i powiązane eRNA istotne dla wysokiej ekspresji onkogenów i rozwoju chłoniaków nie zostały zidentyfikowane w ludzkich komórkach nowotworowych.** Ta kwestia została przez nas zbadana przy użyciu nowoczesnej technologii CRISPR/Cas9. **Zidentyfikowaliśmy kluczowy dla wzrostu komórek chłoniaka region w enhancerze IGH.** Potwierdziliśmy też, że z regionu tego powstaje transkrypt eRNA, który sam w sobie też jest niezbędny dla komórek nowotworowych.

Biorąc po uwagę fundamentalną rolę regionów regulatorowych IGH w rozwoju chłoniaków, jawią się one jako atrakcyjne cele terapeutyczne. Jak dotąd, kilka substancji wykazało wpływ na aktywność enhancerów IGH. Jednak ich efekt na komórki chłoniaków z translokacjami IGH nie był badany. W naszym projekcie proponujemy nowatorskie podejście nakierowane na eRNA z regionu IGH. RNA nie jest liniową cząsteczką, lecz przyjmuje różnorodne struktury przestrzenne. Te elementy strukturalne mogą być specyficznie blokowane przez małe cząsteczki o właściwościach lekopodobnych. W ostatnich latach to podejście zostało z sukcesem zastosowane dla killku RNA. Biblioteki zawierające tysiące małych cząsteczek nakierowanych na RNA umożliwiają wysokoprzepustowe badania. **Celem projektu jest opracowanie nowego podejścia terapeutycznego dla chłoniaków B-komórkowych w oparciu o inhibicję enhancerowego RNA z regionu IGH.** W pierwszym etapie przeprowadzimy wysokoprzepustowe badanie przesiewowe, aby zidentyfikować małe cząsteczki wiążące się do eRNA z kluczowego regionu IGH. Następnie zidentyfikowane cząsteczki zostaną zwalidowane w komórkach chłoniaka oraz prawidłowych komórkach. Wybrane zostaną cząsteczki, które hamują wzrost komórek chłoniaka, ale nie są toksyczne dla prawidłowych komórek. W ostatnim etapie efektywność i bezpieczeństwo wybranych cząsteczek będzie oceniona *in vivo* w modelach mysich.

Wyniki projektu wskażą nowe możliwości terapeutyczne w leczeniu chłoniaków B-komórkowych. **Nasza strategia zapewni uniwersalne podejście nakierowane na translokacje IGH, bez względu na konkretny onkogen.** To szczególnie ważne dla grupy pacjentów z chłoniakami z podwójną translokacją (dwa onkogeny ulegają translokacji do regionu IGH), którzy słabo reagują na obecnie stosowane leczenie. **Wyniki tego przedklinicznego badania dostarczą nowych opcji terapeutycznych dla chłoniaków B-komórkowych z bezpośrednim przełożeniem na badania kliniczne.**