

### **Cel projektu:**

Celem projektu jest opracowanie nowych, celowanych strategii terapeutycznych do leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej B-komórkowej, opartych na chemio-immunoterapii. W projekcie eksplorujemy unikalne podejście koncentrujące się na zwiększeniu aktywności szlaków kinazowych w komórkach białaczkowych, aby zaindukować ich śmierć oraz zwiększyć ekspresję antygenów kluczowych dla immunoterapii.

### **Znaczenie projektu:**

Ostra białaczka limfoblastyczna B-komórkowa to nowotwór złośliwy charakteryzujący się szybkim i niekontrolowanym wzrostem niedojrzałych limfocytów B, który występuje zarówno u dzieci, jak i u dorosłych. Podstawą pierwszych linii leczenia tej białaczki jest wielolekowa chemioterapia, która wiąże się z ciężkimi skutkami ubocznymi. Ponadto, dla pewnej grupy chorych nie gwarantuje ona długoterminowej skuteczności, co podkreśla pilną potrzebę opracowania bardziej skutecznych i potencjalnie mniej toksycznych terapii. Proponowana w projekcie nowa strategia terapeutyczna ma potencjał wspomóc pierwsze linie leczenia chorych na białaczkę poprzez zwiększenie skuteczności przeciwciał monoklonalnych stosowanych obecnie razem z chemioterapią. To ulepszenie może otworzyć drogę do zmniejszenia dawek chemioterapii, co z kolei może zmniejszyć związane z nią skutki uboczne. Ponadto podejście to ma szansę wspomóc leczenie pacjentów z nawracającą i oporną na leczenie postacią choroby, dla których obecne formy terapii, w tym immunoterapia celująca w cząsteczkę CD19, okazują się nieskuteczne.

### **Nasze badania:**

Projekt zostanie zrealizowany przez interdyscyplinarny zespół badaczy z Pracowni Immunologii IMDiK PAN i Pracowni Modelowania w Biologii i Medycynie IPPT PAN. Współpracować będą oni z Instytutem Badań nad Białaczką Josepa Carrerasa w Barcelonie. Kluczowym elementem projektu jest zbadanie nadmiernej aktywacji kinaz w dwóch aspektach: po pierwsze, aby zahamować wzrost i zaindukować śmierć komórek białaczkowych, a po drugie, aby zwiększyć ekspresję kluczowych antygenów, CD20 i CD22, które są ważnymi celami dla immunoterapii. Projekt obejmuje dwa etapy. W pierwszym etapie testowane będą związki drobnocząsteczkowe, które aktywują szlaki kinazowe w komórkach białaczkowych. Wybrane zostaną te związki, które wykazują działanie przeciwbiałaczkowe oraz zdolność do zwiększenia ilości wybranych antygenów - celów dla immunoterapii. W kolejnym etapie, zostanie oceniona skuteczność i selektywność wybranych związków w połączeniu z immunoterapią i chemioterapią w modelach przedklinicznych białaczki. Badania te zostaną przeprowadzone przy użyciu zaawansowanych technik wysokoprzepustowych, takich jak cytometria przepływową i mikroskopia połączona zaawansowaną analizą obrazu.

### **Oczekiwane wyniki i efekty długofalowe:**

Oczekiwane rezultaty obejmują identyfikację związków, które indukują śmierć komórek białaczkowych i zwiększają ekspresję antygenów CD20 i CD22 na ich powierzchni, kluczowych dla skutecznej immunoterapii. Optymalizacja wysokoprzepustowych metod umożliwi skuteczne testowanie efektywności i selektywności różnych kombinacji chemio-immunoterapii względem komórek białaczkowych obecnych w szpiku i krwi chorych, co może prowadzić do spersonalizowanych opcji terapeutycznych. Pomyślne wyniki mogą mieć potencjalne zastosowanie kliniczne w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej B-komórkowej, oferując zwiększoną skuteczność terapeutyczną, lepsze narzędzia przewidywania oraz nowatorskie podejścia wobec nawrotów choroby.