

Chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL) jest agresywnym i najczęstszym nowotworem limfoidalnym u dorosłych. W większości przypadków DLBCL powstaje, z mających kontakt z antygenem, prawidłowych limfocytów B rezydujących w węzłach chłonnych. W związku z powyższym, komórki chłoniaka DLBCL oraz prawidłowe limfocyty B w dużej mierze wykorzystują te same ścieżki sygnałowe aby przetrwać, spośród których, jedną z najważniejszych jest ścieżka sygnałowa od receptora B komórkowego (BCR).

Sygnal generowany przez BCR prowadzi do aktywacji czynników transkrypcyjnych regulujących ekspresję genów zaangażowanych w przeżycie, aktywację i różnicowanie limfocytów B. Ścisła regulacja sygnalizacji BCR ma kluczowe znaczenie dla biologii komórek B, a jej zaburzenia aktywują limfocyty B, co prowadzi do pierwotnych niedoborów odporności, chorób autoimmunologicznych, a nawet nowotworów złośliwych z linii limfoidalnej. Chociaż u pacjentów z DLBCL zidentyfikowano zmiany genetyczne w genach kodujących mediatory sygnału od BCR, to nie wyjaśniają one wszystkich przypadków patologicznej sygnalizacji BCR.

W ostatnich latach, przy pomocy nowoczesnych technik obrazowania, odkryto, że cytoszkielet błonowy odgrywa ważną funkcję w kontrolowaniu dynamiki dyfuzji i sygnalizacji BCR. Cytoszkielet błonowy to cienka sieć znajdująca się tuż pod błoną plazmatyczną, która jest dominującą strukturą aktywną w komórkach B. Składa się on z włókien aktynowych związanych z błoną plazmatyczną i może działać jako regulator sygnalizacji z BCR. Z jednej strony może ograniczać ruchliwość BCR, a co za tym idzie, jego spontaniczną agregację i sygnalizację. Z drugiej strony może działać jako rusztowanie biorące udział w rekrutacji odpowiednich cząsteczek sygnalizacyjnych zaangażowanych we wzmacnianie lub tłumienie sygnału BCR. W związku z powyższym, istnienie mutacji lub innych czynników zakłócających funkcjonowanie cytoszkieletu aktynowego, może istotnie zaburzać sygnał z BCR, potencjalnie prowadząc do powstawania nowotworów układu chłonnego.

Przeprowadzone przez nas analizy danych genomicznych pacjentów z DLBCL ujawniły występowanie licznych mutacji w białkach regulujących funkcjonowanie cytoszkieletu, a nawet w samej β -aktynie. Przeprowadzone eksperymenty wyraźnie sugerują, że zmiany te mogą wpływać na funkcjonowanie cytoszkieletu aktynowego, prowadząc do aktywacji sygnału z BCR w komórkach DLBCL. Ponieważ inhibitory sygnału od BCR są związkami dostępnymi klinicznie, uważamy, że leki te mogą być szczególnie skuteczne u pacjentów z DLBCL z mutacjami zakłócającymi cytoszkielet aktynowy.

W związku z powyższym, planujemy szczegółowo scharakteryzować, w jaki sposób zaburzenia cytoszkieletu wpływają na sygnalizację w komórkach DLBCL oraz ocenić ich znaczenie jako markera w wyborze strategii terapeutycznej u pacjentów z DLBCL.

Szczegółowe zrozumienie tych procesów pozwoli na identyfikację zupełnie nowych mechanizmów odpowiedzialnych za deregulację sygnalizacji BCR w komórkach DLBCL i potencjalnie zaproponować nowe strategie terapeutycznych dla dużej liczby pacjentów z DLBCL.