

Białaczka jest heterogenną chorobą, w której nieprawidłowo funkcjonujące prekursorzy komórek krwi namnażają się z dużą szybkością i przenikają ze szpiku kostnego do krwi obwodowej. Nieleczona białaczka jest chorobą śmiertelną. By lepiej zrozumieć proces onkogenezy i odpowiedzi prekursorów białaczkowych na środki farmakologiczne, konieczne są **badania modelowe** wielokomórkowego środowiska przedziałów szpiku kostnego, zwanych niszami, gdzie odbywa się rozwój prekursorów białaczkowych. Niszę naczyniową tworzą głównie mezenchymalne komórki zrębu i komórki śródbłonna, które wytwarzają czynniki mogące sprzyjać rozwojowi choroby i chronić prekursorzy białaczki przed niekorzystnymi skutkami lekoterapii.

Wyzwaniem jest więc z jednej strony stworzenie odpowiednich modeli badania lokalnego wielokomórkowego mikrośrodowiska szpiku kostnego, a z drugiej zastosowanie odpowiednich metod badawczych. Dostępne metody badania interakcji komórkowych ograniczają się zasadniczo do technik fluorescencyjnych. Oferują one śledzenie pojedynczych znakowanych molekuł, ale szeroki profil emisji uniemożliwia detekcję wielu znaczników jednocześnie, jak również ich rozmiar może zakłócać badany system. Alternatywą jest **konfokalne obrazowanie ramanowskie**, która zapewnia wgląd w globalną strukturę molekularną, morfologię i metabolizm. W szczególności, **znakowane obrazowanie ramanowskie** ma potencjał do badań na poziomie subkomórkowym przy użyciu reporterów ramanowskich, które akumulują się w określonej strukturze komórkowej zgodnie z powinowactwem do czynników takich jak pH, potencjał błonowy, hydro/lipofilowość i wykazują charakterystyczne wąskie pasma w obszarze widmowym wolnym od sygnału większości składników komórkowych.

Biorąc pod uwagę aktualne ograniczenia w pogłębianiu wiedzy nt. onkogenezy i nisz naczyniowych, **hipoteza badawcza** tego projektu to wykazanie przydatności konfokalnej mikroskopii ramanowskiej do tych badań, w tym do oceny integralnego stanu biochemicznego komórek i ich organelli. W połączeniu z zastosowaniem reporterów ramanowskich można zidentyfikować odpowiedzi komórkowe na leki i wykorzystać do oceny skuteczności terapeutycznej w mikrośrodowisku niszy naczyniowej szpiku kostnego. Zapewnia to wgląd w metabolomikę pojedynczych komórek, co rzuca światło na aktywne procesy zachodzące w komórce dzięki wysokiej rozdzielczości i znakowaniu stanu organelli komórkowych. **Celem** tego projektu jest opracowanie nowego podejścia analitycznego opartego na mikroskopii ramanowskiej, wspieranego przez statystyczną analizę danych i uczenie maszynowe, do badania szerokiego zakresu interakcji w mikrośrodowisku niszy naczyniowej z liniami komórkowymi ostrej białaczki promielocytowej i przewlekłej białaczki szpikowej. Przeprowadzone zostaną badania interakcji komórka-komórka i ich wzajemnego wpływu na fenotyp i funkcje w mikrośrodowisku niszy naczyniowej szpiku kostnego *in vitro*, a następnie ocena wpływu środków leczniczych stosowanych w terapii białaczki. Dodatkowe wykorzystanie metod uczenia maszynowego w analizie danych spektroskopowych pozwoli na poznanie profili kinetycznych badanych procesów komórkowych i efektywności terapii.

Nowatorski charakter projektu polega na wykorzystaniu mikroskopii ramanowskiej do badania mikrośrodowiska szpiku kostnego i rozwoju białaczki. Zostanie opracowane innowacyjne podejście analityczne do badania przedstawionego systemu, a markery spektroskopowe cech metabolicznych i biochemicznych prekursorów białaczkowych i komórek niszy naczyniowej zostaną umieszczone w ogólnodostępnej bazie danych. Perspektywicznie, projekt może być rozszerzony o komórki białaczkowe i mezenchymalne pochodzące od pacjentów zamiast komercyjnych linii komórkowych, gdyż opracowane metody będą uniwersalne.