

Ostra białaczka limfoblastyczna B komórkowa (OBL) jest genetycznie zróżnicowanym nowotworem układu krwiotwórczego. Ten rodzaj białaczki najczęściej występuje u dzieci, może jednak dotyczyć również osób dorosłych. W ostatnich latach skuteczność leczenia OBL znacznie się poprawiła, jednak najlepsze efekty leczenia obserwuje się głównie u dzieci. Niestety, nie wszystkie podtypy OBL odpowiadają na standardowe leczenie chemioterapeutykami. Jednym z podtypów, który charakteryzuje się szczególnie złym rokowaniem, jest OBL z rearanżacją genu *MLL* (MLLr OBL). Zachorowalność na ten konkretny podtyp OBL dotyczy głównie niemowląt, rzadziej młodzieży, jednak u osób starszych ryzyko wystąpienia choroby wzrasta z wiekiem. Biorąc pod uwagę złą odpowiedź na chemioterapeutyki oraz kwalifikację MLLr OBL do grupy wysokiego ryzyka, niezbędne jest poszukiwanie nowych, celowanych terapii w celu poprawy rezultatów leczenia.

Jednym z nowych leków testowanych w MLLr OBL w badaniach przed klinicznych jest wenetoklaks. Związek ten indukuje proces programowanej śmierci w komórkach nowotworowych i jest zaakceptowany przez Agencję Żywności i Leków do leczenia innego nowotworu wywodzącego się z limfocytów B – przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL). Działanie wenetoklaksu przeciwko MLLr OBL zostało potwierdzone w wielu badaniach, jednak wykazano, że lek ten w monoterapii nie jest całkowicie skuteczny. Protokoły leczenia OBL składają się z kombinacji wielu związków, mogących wywierać efekt synergistyczny. W naszym projekcie chcielibyśmy wyjaśnić jakie mechanizmy zaangażowane są w osłabianie działania wenetoklaksu w MLLr OBL i zidentyfikować związki, które poprawią jego skuteczność w terapii skojarzonej.

Jednym z podstawowych problemów terapii przeciwnowotworowych jest nabywanie oporności na leki przez komórki nowotworowe. Oporność na wenetoklaks jest obserwowana w wielu typach nowotworów hematologicznych, które początkowo odpowiadają na leczenie. Mechanizmy tej nabytej oporności są jednak zróżnicowane, zależne od typu komórek nowotworowych, i jak dotąd nie zostały zbadane w MLLr OBL. Z tego powodu, wykorzystując potencjał nowych, wysokoprzepustowych technologii sekwencjonowania, chcielibyśmy zidentyfikować szlaki które odpowiadają za nabycie oporności na wenetoklaks w MLLr OBL. Aby osiągnąć ten cel, przeprowadzimy badania przedkliniczne *in vitro* i *in vivo*, wykorzystujące linie komórkowe MLLr OBL, jak również komórki pierwotne B-ALL, pobrane od pacjentów.

Wierzimy, że nasze badania pozwolą na znalezienie odpowiednich, bardziej bezpiecznych leków, które mogą być użyte w kombinacji z wenetoklaksem w badaniach klinicznych. W dłuższej perspektywie czasowej, poznanie mechanizmów oporności na wenetoklaks może przyczynić się do poprawy leczenia i tym samym jakości życia chorych na MLLr OBL.