

Weryfikacja personalizowanej strategii terapeutycznej opartej o hamowanie zintegrowanej odpowiedzi na stres komórek w leczeniu białaczek szpikowych z mutacjami PTPN11.

Według danych WHO i Europejskiego Towarzystwa Onkologii Medycznej (ESMO), białaczki szpikowe, w tym ostra białaczka szpikowa (ang.: *Acute Myeloid Leukemia (AML)*), stanowią jedno z najczęstszych białaczek u dorosłych (ok. 80%), i odpowiadają za ponad 3% wszystkich zgonów związanych z chorobami nowotworowymi u dorosłych. W przypadku AML, ostatnie dziesięciolecia nie doprowadziły do istotnej poprawy w terapii, a 5-letni okres przeżycia istotnie skraca się z wiekiem, wynosząc tylko 17% w przypadku chorych starszych niż 65 lat. Razem ze starzeniem się społeczeństwa, stanowi to istotny problem kliniczny, ekonomiczny i społeczny. Także w przypadku przewlekłej białaczki szpikowej (ang.: *Chronic Myeloid Leukemia (CML)*), mimo sukcesu terapeutycznego związanego z wprowadzeniem nowoczesnych leków – inhibitorów kinaz tyrozynowych, ich skuteczność dotyczy chorych w fazie chronicznej, a w przypadku fazy ostrej, obserwuje się pojawiającą się często oporność prowadzącą do wznowy choroby. Głównym warunkiem skutecznej terapii przeciwnowotworowej jest eliminacja komórek wykazujących oporność. Wprowadzenie analizy genetycznej do diagnostyki nowotworów, pozwoliło na identyfikację zmian genetycznych odpowiadających za rozwój choroby i oporność, pozwalając na identyfikację grup pacjentów z konkretnymi zmianami genetycznymi. Wprowadzenie tej technologii zainicjowało także rozwój tzw. terapii personalizowanych, nowych, efektywnych strategii terapeutycznych zaplanowanych dla konkretnych, specyficznych typów/podtypów danej choroby. Tak więc, rozwój i powstawanie nowych celowanych terapii personalizowanych, w celu specyficznej i skutecznej terapii białaczek z fenotypem oporności jest obecnie potrzebą i istotnym kierunkiem badań.

Za nabywanie oporności na terapię białaczek odpowiadają często wewnątrzkomórkowe szlaki sygnałowe. Jednymi z istotniejszych są prożyciowe szlaki sygnałowe RAS/RAF/ERK and JAK2/STAT5, które, między innymi mogą być aktywowane w wyniku wystąpienia mutacji w genie *PTPN11*. Mutacja w *PTPN11* w efekcie prowadzi to do niekontrolowanej aktywacji szlaków RAS/RAF/MAPK, JAK/STAT i PI3K/AKT. Co ważne, mimo, że mutacje w genie *PTPN11* nie są bardzo częste w białaczkach szpikowych, zawsze wiążą się z opornością, nieskutecznością terapii i złymi rokowaniami klinicznymi oraz krótkim czasem przeżycia. W związku z tym, istnieje potrzeba opracowania skutecznych terapii, zaprojektowanych specyficznie dla podtypu odpornej białaczki z mutacją *PTPN11*. Ponadto, nasze badania wykazały, że inny szlak sygnałowy – tzw. zintegrowana odpowiedź na stres komórek (ang.: *Integrated Stress Response (ISR)*), jest także silnie związany z protekcją i promocją przeżycia komórek nowotworowych. ISR umożliwia adaptacje komórek białaczki do zmienionych warunków mikrośrodowiska, poprzez przeprogramowanie funkcji i sygnałów komórek. Aby skutecznie znieść oporność, terapie powinny celować w całą tę skomplikowaną sieć sygnałową aktywną w komórkach nowotworowych.

Celem przedstawionego projektu jest weryfikacja nowej personalizowanej strategii terapeutycznej, bazującej na hamowaniu zintegrowanej odpowiedzi na stres komórek, w połączeniu ze standardową terapią opartą o inhibitory kinaz tyrozynowych, aby globalnie zahamować prożyciowe szlaki sygnałowe aktywne w komórkach białaczki szpikowej z mutacjami *PTPN11*.

Badania prowadzone będą z wykorzystaniem szerokiego spectrum nowoczesnych wszechstronnych metod, w różnych modelach komórkowych *in vitro* i w modelach mysich *in vivo*, w tym także z wykorzystaniem myszy o obniżonej odporności oraz mysich modeli białaczek z mutacją *PTPN11*. Wyniki zostaną zweryfikowane z wykorzystaniem materiału pierwotnego od pacjentów z białaczkami szpikowymi z mutacją *PTPN11*, wyselekcjonowanych na podstawie badań genetycznych.

Projekt ten proponuje nowatorskie i istotne badania, wpisując się w aktualne potrzeby stworzenia nowych celowanych terapii personalizowanych dla białaczek szpikowych opornych na terapię. Jego realizacja doprowadzi do powstania wielu nowych wyników poszerzających naszą wiedzę, doprowadzi do powstania nowych modeli i metod, pozwalających na badania terapii białaczek oraz proponuje badania translacyjne w celu weryfikacji nowej terapii personalizowanej, co razem może mieć istotne znaczenie terapeutyczne.