

mgr inż. Klaudyna Fidył

**Ocena układu tioredoksyny jako nowego celu
terapeutycznego w ostrej białaczce limfoblastycznej
z prekursorów limfocytów B**

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne**

Promotor: dr hab. Magdalena Winiarska

Promotor pomocniczy: dr Małgorzata Firczuk

Zakład Immunologii

Wydział Lekarski

Warszawski Uniwersytet Medyczny



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2021

Fidył

Winiarska

Małgorzata Firczuk

Streszczenie w języku polskim

Ostra białaczka limfoblastyczna z prekursorów limfocytów B (B-ALL) jest heterogennym genetycznie nowotworem charakteryzującym się wzmożoną proliferacją i akumulacją niedojrzałych form limfocytów B. Pomimo zadowalającej odpowiedzi na leczenie i wysokiego wskaźnika całkowitego przeżycia obserwowanego u większości chorych dzieci, część chorych należąca do grupy wysokiego ryzyka (10-50% w zależności od wieku) wykazuje oporność na chemioterapię i częściej rozwija wznowę choroby. Z tego powodu, obecne schematy terapeutyczne dla chorych z grupy wysokiego ryzyka są w sposób ciągły udoskonalane. Celem niniejszej pracy doktorskiej było poszukanie alternatywnej strategii terapeutycznej, umożliwiającej leczenie podtypów B-ALL z grupy wysokiego ryzyka.

Komórki nowotworowe, ze względu na zwiększoną proliferację, nasilony metabolizm i aktywność onkogenów produkują zwiększone ilości reaktywnych form tlenu (RFT). Z tego względu są one zależne od mechanizmów antyoksydacyjnych, które umożliwiają im neutralizację RFT. Jednym z systemów antyoksydacyjnych umożliwiających usuwanie RFT w komórkach jest układ tioredoksyny. Układ ten składa się z trzech zależnych od siebie enzymów: reduktazy tioredoksyny (TXNRD), tioredoksyny (TXN) oraz peroksyredoksyny (PRDX).

Głównym celem opisywanej pracy doktorskiej było scharakteryzowanie ekspresji enzymów układu tioredoksyny w B-ALL oraz zbadanie, czy enzymy te mogą być nowym celem terapeutycznym w B-ALL. Kolejnym celem badań było znalezienie odpowiedniego leku do użycia w kombinacji z inhibitorami układu tioredoksyny, głównie u chorych z rearanzacją genu *MLL* (MLLr ALL), których komórki nowotworowe wykazują chemiooporność prowadzącą często do nawrotu białaczki.

Wyniki uzyskane w ramach opisywanego projektu doktorskiego pokazały zwiększoną ilość poszczególnych enzymów należących do układu tioredoksyny w liniach komórkowych oraz komórkach pierwotnych B-ALL w porównaniu do prawidłowych limfocytów B. Ponadto zaobserwowano, że inhibitory układu tioredoksyny, auranofina (AUR) oraz adenantyna (ADE), zmniejszyły żywotność komórek B-ALL w warunkach *in vitro* – w monokulturze, jak również w kohodowli z pierwotnymi komórkami mezenchymalnymi pochodzenia szpikowego, które wspomagają przeżycie komórek B-ALL. Co więcej, monoterapia z użyciem AUR prowadziła do spowolnienia progresji białaczki i wydłużenia przeżycia myszy w modelu ksenotransplantacji komórek MLLr ALL do myszy NSG. Wyniki uzyskane w tej pracy doktorskiej pokazały również, że skuteczność AUR w MLLr ALL może być

dodatkowo wzmocniona przez leki celowane. Silną, synergistyczną interakcję zaobserwowano *in vitro* oraz *in vivo* dla kombinacji AUR z wenetoklaksem (VEN) - selektywnym inhibitorem białka antyapoptotycznego, BCL-2. Badania nad mechanizmem odpowiedzialnym za tę synergistyczną kombinację wskazały istotne znaczenie proapoptotycznego białka NOXA. Co ciekawe, indukcja NOXA w odpowiedzi na AUR wynikała między innymi ze zwiększenia dostępności chromatyny w obrębie genu kodującego NOXA (*PMAIP1*).

Podsumowując, zastosowanie drobnocząsteczkowych inhibitorów specyficznych wobec układu tioredoksyny jest obiecującym podejściem w leczeniu chorych na B-ALL. Co więcej, przeprowadzone badania przedkliniczne wskazują, że działanie inhibitora tego układu, AUR, może być dodatkowo wzmocnione w kombinacji z lekiem celowanym, VEN w komórkach MLLr ALL. Mechanizm działania tej kombinacji jest związany z indukcją proapoptotycznego białka NOXA w wyniku modulacji zmian epigenetycznych. Mając na uwadze, że zarówno AUR jak i VEN są lekami zarejestrowanymi w leczeniu innych schorzeń, zgromadzone wyniki wskazują, że kombinacja tych związków może mieć potencjalne zastosowanie u chorych na MLLr ALL.