

Lek. Nina Miązek-Zapała

**Regulacja ekspresji antygeny CD20 przez szlak sygnałowy kinazy
3-fosfatydyloinozytolu i kinazy AKT w komórkach
nowotworowych wywodzących się z limfocytów B**

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

Promotor: dr hab. n. med. Magdalena Winiarska

Promotor pomocniczy: dr n. med. Małgorzata Bobrowicz

Zakład Immunologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2025 r.

Streszczenie w języku polskim

Regulacja ekspresji antygeny CD20 przez szlak sygnałowy kinazy 3-fosfatydyloinozytolu i kinazy AKT w komórkach nowotworowych wywodzących się z limfocytów B

Większość schematów terapeutycznych stosowanych w pierwszej linii w leczeniu chłoniaków nie-Hodgkina opiera się na przeciwciałach monoklonalnych anti-CD20, spośród których najpowszechniej stosowanym jest rytuksymab. Jednym z czynników warunkujących skuteczność rytuksymabu jest ilość antygeny CD20 będącego celem terapeutycznym dla tego przeciwciała na powierzchni komórek. Próby zwiększenia ekspresji CD20 w komórkach nowotworowych wywodzących się z limfocytów B są jedną ze strategii zwiększania przeciwnowotworowej skuteczności rytuksymabu. Jednym ze szlaków mogących wpływać na ekspresję CD20 jest ścieżka PI3K/AKT o szeroko udokumentowanej roli w patogenezie rozrostów limfoproliferacyjnych.

Wiodącym celem pracy doktorskiej była weryfikacja hipotezy możliwości regulacji ilości CD20 przez szlak PI3K/AKT. Kolejnym celem była walidacja *in vitro* salinomycyny jako środka aktywującego szlak PI3K/AKT i zwiększającego w tym mechanizmie skuteczność rytuksymabu.

Prace badawcze miały charakter eksperymentalny i przeprowadzono je w modelach *in vitro* w ustalonych liniach komórkowych reprezentujących różne typy nowotworów wywodzących się z limfocytów B. W kolejnych krokach badawczych rozprawy doktorskiej badano wpływ stosowanych w badaniach klinicznych i przedklinicznych inhibitorów kinaz SYK i BTK, a następnie PI3K i AKT na ilość antygeny CD20 na powierzchni komórek nowotworowych wywodzących się z limfocytów B oraz na skuteczność przeciwciał monoklonalnych anti-CD20 w mechanizmie CDC. Stosując narzędzia biologii molekularnej zaobserwowano spadek ilości CD20 po wyciszeniu szlaku PI3K, natomiast w wyniku aktywacji tego szlaku dochodziło do zwiększenia ilości CD20. W związku z tym, po wykonaniu przeglądu systematycznego literatury, wytypowano salinomycynę jako związek modelowy o udowodnionym działaniu przeciwnowotworowym i potencjalnym działaniu aktywującym na szlak PI3K/AKT. W kolejnych krokach potwierdzono wpływ salinomycyny na aktywację szlaku PI3K/AKT, zwiększenie ekspresji CD20 oraz cytotoksyczności przeciwciał monoklonalnych anti-CD20: rytuksymabu oraz ofatumumabu. Wyniki przeprowadzonych eksperymentów opublikowano w kilku artykułach w recenzowanych czasopismach naukowych.