

## Streszczenie popularno-naukowe

Wszystkie komórki krwi w naszym organizmie są produkowane przez hematopoetyczne komórki macierzyste. Hematopoetyczne komórki macierzyste odnawiają swoją własną populację, dzięki czemu stanowią rezerwuuar regeneracyjny krwi w ciągu całego naszego życia, jak również dają początek komórkom różnicującym dalej do dojrzałych komórek krwi.

Hematopoetyczne komórki macierzyste rezydują w szpiku kostnym. Wiadomo, że ich lokalne mikrośrodowisko, tzw. nisza szpikowa, ma kluczowe znaczenie dla ich prawidłowego funkcjonowania. Nisza jest zbudowana z różnych typów komórek, które zapewniają adhezję i produkują szereg czynników molekularnych niezbędnych dla hematopoetycznych komórek macierzystych. Zaburzenie struktury i funkcji niszy powoduje upośledzenie funkcji hematopoetycznych komórek macierzystych i w rezultacie całej produkcji komórek krwi.

Zdolność do samoodnowy hematopoetycznych komórek macierzystych może mieć natomiast także negatywne skutki. Hematopoetyczne komórki macierzyste w trakcie starzenia się akumulują mutacje. Akumulujące się mutacje mogą powodować transformację hematopoetycznych komórek macierzystych do białaczkowych komórek macierzystych, które pomimo, że stanowią niewielką frakcję komórek białaczkowych, napędzają rozwój choroby.

Uważa się, że częsty brak skuteczności obecnych terapii przeciwbiałaczkowych może wynikać z ich niskiej aktywności wobec białaczkowych komórek macierzystych. Dlatego proponuje się, żeby nowe terapie celowały właśnie w białaczkowe komórki macierzyste.

Celem niniejszego projektu jest poznanie i charakteryzacja niszy szpikowej ludzkich hematopoetycznych komórek macierzystych oraz białaczkowych komórek macierzystych. Chcemy poznać czym różnią się nisze tych różnych populacji i wskazać potencjalne mechanizmy molekularne charakterystyczne dla niszy białaczkowych komórek macierzystych, które nie są aktywne w niszy hematopoetycznych komórek macierzystych. Poznanie i charakteryzacja niszy białaczkowych komórek macierzystych może wskazać nowe potencjalne cele terapeutyczne. Zaburzenie oddziaływania białaczkowych komórek macierzystych z ich niszą może przyczynić się do ich eliminacji.

W celu precyzyjnego scharakteryzowania nisz hematopoetycznych i białaczkowych komórek macierzystych proponujemy wykorzystanie systemu, w którym komórki te po kontakcie z komórkami niszy, będą w nich indukować ekspresję znacznika fluorescencyjnego. Znacznik fluorescencyjny pozwoli na odsortowanie komórek niszy, które pozostają w bezpośrednim kontakcie z badanymi komórkami macierzystymi i analizę ekspresji typowych dla nich genów. Po identyfikacji genów zaangażowanych w interakcję z hematopoetycznymi i białaczkowymi komórkami macierzystymi przeprowadzimy próbę ich inaktywacji i sprawdzimy skuteczność zablokowania ich oddziaływania z niszą. Badania będą przeprowadzone w warunkach *in vitro*, wykorzystując hodowle pierwotne mezenchymalnych komórek stromalnych, jak również z wykorzystaniem modeli mysich.

Podsumowując, projekt zakłada zastosowanie nowego systemu do detekcji oddziałujących ze sobą komórek w celu identyfikacji nisz hematopoetycznych i białaczkowych komórek macierzystych. Realizacja projektu może przyczynić się do wskazania nowych celów terapeutycznych skierowanych przeciwko białaczkowym komórkom macierzystym.