

Celowana degradacja kompleksu MLL w białaczce: strategia terapeutyczna oparta na PROTAC

Białaczka to nowotwór krwi i szpiku kostnego, który zaburza produkcję zdrowych krwinek. Zamiast prawidłowych leukocytów odpowiedzialnych za walkę z infekcjami organizm zaczyna wytwarzać nieprawidłowe komórki nowotworowe. Te szybko się namnażają, wypierając zdrowe krwinki i osłabiając układ odpornościowy. Co trzy minuty na świecie ktoś otrzymuje diagnozę białaczki. W Polsce rocznie odnotowuje się około **800** przypadków ostrej białaczki szpikowej (**AML**), a wszystkie nowotwory krwi stanowią blisko **9 000** nowych zachorowań rocznie, co odpowiada **5,5%** wszystkich nowotworów złośliwych w kraju. Białaczka jest także najczęstszym nowotworem u dzieci. Jej ostre postacie rozwijają się błyskawicznie i mogą być śmiertelne, jeśli nie zostaną odpowiednio wcześniej wykryte i leczone.

Dlaczego leczenie białaczki wciąż stanowi wyzwanie? Dzięki postępowi medycyny wiele przypadków białaczki można skutecznie leczyć. Jednak niektóre jej odmiany są wyjątkowo trudne do terapii. W agresywnych postaciach szansa na przeżycie wynosi zaledwie **35%**. Jednym z najbardziej złośliwych typów jest białaczka **MLL-r** (Mixed Lineage Leukemia), która: Odpowiada za ponad **70%** przypadków białaczki u niemowląt, będąc jedną z głównych przyczyn nowotworowych zgonów w tej grupie wiekowej. Dotyczy **5–10%** dorosłych pacjentów, u których tradycyjne metody leczenia często okazują się nieskuteczne. Standardowa chemioterapia w wielu przypadkach nie przynosi oczekiwanych rezultatów. Dlatego badacze koncentrują się na nowych strategiach leczenia, które mogą skuteczniej zwalczać chorobę.

Nowa nadzieja: inhibitory meniny - za rozwój białaczki MLL odpowiadają mutacje w genie **MLL**, prowadzące do powstania białek fuzyjnych MLL, które napędzają nowotwór. Kluczową rolę w tym procesie odgrywa **menina** – białko wspierające rozwój choroby. Badania wykazały, że blokowanie meniny może zatrzymać progresję białaczki. Powstała więc nowa klasa leków – **inhibitory meniny**, które działają jak „wyłącznik” dla mechanizmów sprzyjających nowotworowi.

Problem oporności – dlaczego inhibitory meniny to dopiero początek? - Choć inhibitory meniny stanowią obiecującą terapię, u części pacjentów z czasem przestają działać. Powodem jest zdolność nowotworu do adaptacji i wykształcenia mechanizmów oporności, np. poprzez mutacje w samej meninie.

Aby zwiększyć skuteczność leczenia, naukowcy opracowują dwie innowacyjne strategie:

- **Silniejsze inhibitory meniny** - Projektujemy nową generację inhibitorów, które trwale blokują **meninę**, pozostając skuteczne nawet w przypadku mutacji nowotworowych.
- **Eliminacja meniny** – nowa jakość terapii - Zamiast jedynie hamować **meninę**, wykorzystujemy technologię **PROTAC (PROteolysis TArgeting Chimera)**, która nie tylko blokuje, ale także całkowicie usuwa **meninę** z komórek nowotworowych. Może to oznaczać trwalsze efekty leczenia i mniejsze ryzyko nawrotu choroby.

Jak testujemy nowe terapie? Testy biochemiczne – sprawdzamy, jak skutecznie nasze związki wiążą się z **meniną** i blokują jej działanie. **Badania na komórkach nowotworowych** – oceniamy, czy nowe substancje faktycznie zatrzymują rozwój białaczki, również w przypadkach opornych na leczenie. **Analiza degradacji białek** – upewniamy się, że technologia **PROTAC** skutecznie eliminuje **meninę**. **Testy bezpieczeństwa** – sprawdzamy, czy nowe związki są stabilne i nie powodują skutków ubocznych przed rozpoczęciem badań na modelach zwierzęcych.

Czy to przełom także dla innych chorób? Tak! Oprócz leczenia białaczki, nasze badania mogą otworzyć nowe możliwości terapeutyczne dla innych nowotworów i schorzeń, w których **menina** odgrywa kluczową rolę. Jeśli uda się osiągnąć zamierzone cele, odkrycia te mogą zrewolucjonizować onkologię, wprowadzając nową generację terapii eliminujących białka odpowiedzialne za choroby. To ogromna szansa dla pacjentów, którzy obecnie mają ograniczone możliwości leczenia.

Podsumowując, Białaczka MLL to agresywny nowotwór, zwłaszcza u niemowląt. Standardowe terapie często zawodzą, dlatego opracowujemy **inhibitory meniny** oraz **degradery meniny**, które mogą być skuteczniejsze i trwalsze. Technologia **PROTAC** może wyznaczyć nowy kierunek w leczeniu nowotworów.

Nowe terapie dają nadzieję tam, gdzie dotychczasowe metody zawodziły. Jeśli badania zakończą się sukcesem, tysiące pacjentów na całym świecie zyska szansę na skuteczniejsze leczenie i dłuższe życie.