

## 7. Streszczenie

Hematopoeza jest jednym z kluczowych procesów, prowadzących do powstawania komórek krwi i układu odpornościowego. Jej zaburzenia manifestują się rozwojem wielu typów nowotworów. Na szczególną uwagę zasługują nowotwory wieku dziecięcego. Ostra białaczka limfoblastyczna wywodząca się z prekursorów limfocytów B (BCP-ALL) jest najczęściej występującym nowotworem hematologicznym w populacji pediatrycznej. Pomimo znaczących postępów w diagnostyce molekularnej oraz intensyfikacji leczenia, u około 20% pacjentów dochodzi do wznowy choroby, która wiąże się z niewrażliwością na chemioterapię oraz wysokim ryzykiem zgonu. Jednym z podtypów BCP-ALL wysokiego ryzyka są rearanżacje genu *KMT2A* (*KMT2Ar*). Spekuluje się, że podtyp ten powstaje już *in utero*, i może wiązać się z ucieczką spod nadzoru układu immunologicznego. Wykazano ponadto, że w tych komórkach dochodzi do pobudzenia szlaku sygnałowego PI3K/AKT/mTOR zarówno podczas rozpoznania, jak i we wznowie białaczki. Szlak mTOR jest jednym z głównych szlaków sygnałowych w komórkach. Odpowiada za regulację procesów translacji mRNA, syntezy białek, wzrostu i różnicowania komórek, proliferacji, regulacji procesów autofagii i apoptozy oraz syntezę lipidów. Udowodniono, że szlak mTOR bierze również udział w regulacji ekspresji białek punktów kontroli immunologicznej w wielu typach nowotworów. Jednym z białek punktów kontroli immunologicznej, ulegających selektywnej ekspresji w komórkach z rearanżacjami genu *KMT2A* jest galektyna 1. Nieznany jest jednak mechanizm jej regulacji w tych komórkach.

Celem niniejszej rozprawy doktorskiej była ocena wpływu modulacji sygnału mTOR na ekspresję galektyny 1 w wybranych komórkach defektywnej hematopoezy. Uzyskane wyniki wskazują, że szlak sygnałowy mTOR ulega pobudzeniu w komórkach BCP-ALL, szczególnie w podtypach: *KMT2Ar*, *BCR::ALB1* i hiperdiploidii powyżej 50 chromosomów. Badania *in vitro* wykazały, że komórki z rearanżacją genu *KMT2A* i *BCR::ABL1* są wrażliwe na ewerolimus – selektywny inhibitor mTOR. Modulacja sygnału mTOR wpływa na ekspresję mRNA galektyny 1 w badanych komórkach BCP-ALL, która może być regulowana przez aktywność czynnika transkrypcyjnego SP1. Wykazano również, że białkowy poziom ekspresji galektyny 1 jest specyficzny dla podtypu *KMT2Ar*, a modulacja sygnału mTOR wpływa na jej zahamowanie w tych komórkach. Jednakże mechanizm ten wydaje się zależeć bardziej od modyfikacji epigenetycznych, niż aktywności czynnika transkrypcyjnego SP1.

Wyniki uzyskane w powyższej pracy dają podstawy do dalszych badań nad wykorzystaniem inhibitorów szlaku mTOR w terapii pacjentów z rearanżacjami genu *KMT2A*, jednak dokładne mechanizmy molekularne, odpowiedzialne za powyższe procesy wymagają dodatkowych badań funkcjonalnych w przyszłości.