

Ostra białaczka limfoblastyczna (ALL) jest najpowszechniejszym nowotworem dziecięcym, stanowi 30% nowotworów dotykających małych pacjentów. Dzięki rozwojowi nauki i postępowi w farmakoterapii, wyleczalność w tej grupie wzrosła w ciągu ostatnich trzydziestu lat z 57% do blisko 90%. Stale przybywa więc osób, które są wyleczone z białaczki, ale jednocześnie narażone na istotne skutki uboczne ostrej terapii przeciwnowotworowej. Do najpoważniejszych komplikacji, obok otyłości czy insulinooporności, należy zagrożenie życia powikłaniem układu sercowo-naczyniowego. W przypadku rodzestw ryzyko zawału serca lub udaru jest kilkukrotnie wyższe dla osoby, która była leczona z ALL niż zdrowego rodzestwa, podobnie wyższe jest ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Przyczyną tych poważnych komplikacji jest stosowanie intensywnej, zabijającej komórki rakowe, ale także toksycznej dla komórek zdrowych, farmakoterapii opierającej się na antracyklinach. Antybiotyki antracyklinowe należą do najskuteczniejszych leków stosowanych m.in. w terapii białaczek, nowotworów limfatycznych, nowotworów piersi i jajników. Mechanizm ich działania przeciwnowotworowego polega na hamowaniu topoisomerazy II – enzymu obecnego w komórkach szybko dzielących się. Toksyczne działanie antracyklin na serce i śródbłonek naczyniowy związane jest z działaniem na topoisomerazę II, powodowaniem dysfunkcji mitochondriów i nasiloną produkcją wolnych rodników. Antracykliny mogą powodować trwałe zmiany w DNA, wpływając w ten sposób także na ekspresję genów i mikro RNA.

Mikro RNA to krótkie fragmenty RNA, które mogą wiązać się z transkryptami dla genów i w ten sposób hamować produkcję białek. Liczne badania wskazują, że antracykliny zmieniają ekspresję mikro RNA w komórkach mięśnia sercowego oraz komórkach śródbłonek. Komórki mają zdolność wpływania na ekspresję innych komórek przez wydzielanie mikro RNA zapakowanego w egzosomy, czyli małe pęcherzyki o rozmiarach 20-120nm, co zwiększa ich stabilność i ułatwia transport do komórki docelowej.

W ramach projektu poszukujemy cząsteczek mikro RNA, które mogłyby być markerami uszkodzenia mięśnia sercowego u pacjentów wyleczonych z ALL leczonych antracyklinami, określanego na podstawie badania echokardiograficznego, i dysfunkcji śródbłonek naczyniowego, określanej na podstawie zmian w produkcji szeregu białek wydzielanych do krwiobiegu przez śródbłonek m.in. asymetrycznej dimetyloargininy, której poziom jest istotnie podniesiony u pacjentów naszej grupy badawczej, a której produkcja może być regulowana przez mir-21.

Celem eksperymentów *in vitro* ma za zadanie poznanie zmian w składzie mikro RNA wydzielanego w egzosomach w kontekście komunikacji pomiędzy komórkami poddawanych działaniu antracyklin. Zbadana zostanie rola miRNA w sygnalizacji komórkowej przez zastosowanie cząsteczek naśladujących działanie wybranych miRNA oraz cząsteczek blokujących działanie naturalnych miRNA.

W celu określenia profilu mikro RNA w cząstce *in vitro* i *in vivo* wykorzystane zostaną najnowsze technologie m.in. sekwencjonowanie nowej generacji, które umożliwi zbadanie ekspresji wszystkich istniejących mikro RNA.

Badanie to może pomóc w wyjaśnieniu mechanizmów toksycznego działania antybiotyków antracyklinowych na układ sercowo-naczyniowy oraz może wytypować łatwy, nieinwazyjny w oznaczaniu marker mikro RNA pozwalający monitorować stan układu sercowo-naczyniowego u pacjentów.