

Białaczka jest nowotworem krwi, spowodowanym niekontrolowaną proliferacją niedojrzałych leukocytów. Najczęściej występuje postaci u dzieci jest ostra białaczka limfoblastyczna wywodząca się z komórek prekursorowych limfocytów B (BCP-ALL - ang. B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia).

Leczenie zależy od podtypu białaczki oraz czynników ryzyka, zarówno klinicznych jak i genetycznych. Jest wiele strategii terapeutycznych, które mogą z dużym powodzeniem stosować jeśli molekularny defekt obecny w komórkach białaczkowych jest poprawnie zidentyfikowany. Jednak w niektórych przypadkach lekarze nie potrafią określić, dlaczego u pacjenta rozwinął się dany fenotyp białaczki.

Nowo wyodrębniony podtyp ostrej białaczki limfoblastycznej, opisany, jako BCR-ABL1-like lub Ph-like ALL, jest dużym wyzwaniem dla hematologii dziecięcej. Genetycznie jest to bardzo heterogenna grupa, wiele z opisanych defektów prowadzi do nadaktywności szlaków sygnałowych wewnątrz komórki. Pomimo, że u tych pacjentów nie znajduje się żadnych znanych czynników złego ryzyka, wznowa choroby występuje u nich do 100%, a szanse na wyleczenie są relatywnie niskie. Obecnie największą przeszkodą na drodze do poprawy wyników leczenia ALL jest trafna selekcja pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem wznowy choroby.

Ostatnio zidentyfikowano locus podatności na BCR-ABL1-like ALL w miejscu polimorficznym w genie GATA3. Występowanie allele ryzyka w tym SNP (single nucleotide polymorphism), jest związane z podwyższoną ekspresją genu GATA3, co sugeruje biologiczny udział tego polimorfizmu.

Głównym efektem badania będzie określenie powiązania pomiędzy zmiennością w genie GATA3 a molekularnymi defektami w genomie komórek nowotworowych charakterystycznymi dla BCR-ABL1-like ALL oraz fenotypem białaczki i klinicznym przebiegiem choroby.

Wiadomym jest, że molekularny mechanizm nadaktywnego przekazywania sygnału wewnątrz komórek jest związane ze złym rokowaniem pacjentów, dlatego تعیین GATA3 w modelu komórkowym pomoże ustalić, w jaki sposób jego zmienność może przyczyniać się do kształtowania fenotypu BCR-ABL1-like.

Ustalenie biologicznej roli polimorfizmu oraz funkcjonalna analiza zmienności w genie GATA3, może stać się podstawą do poszukiwania nowych jego zastosowań, jako markera. Określenie genotypu w polimorficznym locus rs3824662 w ramach procedury diagnostycznej pozwoliłoby na bardziej precyzyjne oszacowanie przebiegu choroby oraz identyfikację pacjentów z podtypem BCR-ABL1-like już w chwili diagnozy, za pomocą prostego testu genetycznego. Taki screening umożliwiłby dalszą molekularną diagnostykę wyselekcjonowanych pacjentów, poszukiwanie punktów uchwytu dla terapii celowanej, a w konsekwencji dopasowanie intensywności terapii do ryzyka.