

Przewlekła białaczka szpikowa (PBSz) jest modelową chorobą nowotworową, badania nad tą chorobą zaowocowały przełomowymi odkryciami i doprowadziły do rozwoju terapii celowanej w onkologii; po raz pierwszy w tej chorobie powiązano zmianę genetyczną z procesem nowotworowym, również po raz pierwszy w tym nowotworze osiągnięto sukces przy zastosowaniu terapii celowanej inhibitorami kinaz tyrozynowych (TKI). Niestety u znaczącej części chorych pojawia się oporność na taką terapię, innym problem to brak całkowitego wyleczenia związany z niewrażliwością na terapię białaczkowych komórek macierzystych. PBSz rozpoczyna się od komórek macierzystych krwiotworzenia, które po zmianie genetycznej -powstaniu chromosomu Filadelfia wskutek zrównoważonej translokacji pomiędzy chromosomami 9 i 22 - $t(9;22)(q34;q11)$ i transformacji nowotworowej przekształcają w białaczkowe komórki macierzyste. Białaczkowe komórki macierzyste stanowią jedną z najważniejszych przeszkód w wyleczeniu przewlekłej białaczki szpikowej. Ponieważ są niewrażliwe na inhibitory kinaz tyrozynowych (TKI) to terapia imatynibem czy inhibitorami następnych generacji, niestety nie eliminuje tych komórek. W ewolucji choroby białaczkowe komórki macierzyste wykazują cechy niestabilności genetycznej i nabierają wtórnych zmian genetycznych. Mogą być to zjawiska w skali makro na poziomie genomu komórki takie jak dodatkowe translokacje, czy delecje fragmentów chromosomów, mogą być to zmiany o charakterze mikro, jak mutacje punktowe, które mogą mieć jednak równie poważne konsekwencje – np. nabycie oporności na inhibitory kinaz tyrozynowych. Co ciekawe, wspomnianym zmianom chromosomowym często towarzyszy silne skrócenie telomerów. Telomery jako nukleoproteinowe struktury zlokalizowane na końcach eukariotycznych chromosomów są jednymi z kluczowych elementów odpowiedzialnych za utrzymanie genomowej stabilności. Waga tego odkrycia, w szczególności w odniesieniu do poznania fundamentalnych mechanizmów funkcjonowania organizmów na poziomie komórkowym, jak również związku zaburzeń w obszarze telomerów z chorobami nowotworowymi czy procesem starzenia zostało docenione Nagrodą Nobla w roku 2009 z fizjologii i medycyny dla E. Blackburn, C. Greider i J. Szostak za odkrycie "jak chromosomy są chronione przez telomery i enzym telomerazę". Odkrycie możliwości wydłużenia telomerów na drodze alternatywnego szlaku w oparciu o mechanizmy rekombinacji, czy stwierdzeniu braku ekspresji lub aktywności telomerazy w komórkach nowotworowych wskazuje na znacznie bardziej niż sądzono złożoność mechanizmów kontrolujących kompleks telomerowy. Poznanie tych molekularnych mechanizmów jest zatem istotne nie tylko dla samego faktu zrozumienia przyczyn masowych uszkodzeń chromosomowych ale także dla wykorzystania zmian zachodzących w obrębie telomerów w celach diagnostycznych czy prognostycznych. Istniejące opracowania jak również własne wstępne wyniki jednoznacznie wskazują na silny związek tego procesu ze zmianami zachodzącymi w obrębie telomerów. We wstępnej analizie komórek białaczkowych od pacjentów w różnych fazach PBSz zaobserwowaliśmy różnice w długości telomerów przy zupełnym braku lub bardzo niskiej ekspresji genów *TERC* i *TERT* (podjednostek telomerazy) oraz różnice w poziomie ekspresji niektórych białek należących do kompleksu szelteryнового (związanego z telomerami). Tym samym otrzymane wyniki wstępne pozwoliły sformułować hipotezę dotyczącą aktywnej roli kompleksu telomerowego w lekooporności oraz progresji choroby.

Dokładne poznanie mechanizmów odpowiedzialnych za rosnącą wraz z postępowaniem choroby niestabilność genomową komórek przewlekłej białaczki szpikowej, a zwłaszcza białaczkowych komórek macierzystych, mogłoby pomóc w terapii tych chorych, u których doszło do progresji choroby. Mogłoby to też przyczynić się do pogłębienia naszej wiedzy na temat roli telomerów i kompleksu telomerowego w nowotworach.