

Ostra białaczka limfoblastyczna B-komórkowa (B-OBL) jest zróżnicowaną biologicznie grupą chorób u podłoża, której leżą specyficzne zmiany genetyczne powodujące zaburzenia różnicowania i proliferacji komórki krwiotwórczej. W ostatnich latach obserwuje się duży postęp w leczeniu B-OBL, szczególnie u dzieci. Niestety wyniki leczenia u dorosłych pozostają ciągle niesatysfakcjonujące. Jedną z przyczyn tego stanu rzeczy może być występowanie u ponad połowy dorosłych z B-OBL dwóch genetycznych podtypów białaczki o bardzo wysokim ryzyku progresji choroby – *BCR-ABL1*-pozytywnej i *BCR-ABL1-like*. Obydwa podtypy białaczek mimo występowania u ich podłoża różnych zmian genetycznych wykazują podobny profil ekspresji genów, który w konsekwencji prowadzi do aktywacji szlaku JAK-STAT.

Ostatnie doniesienia wskazują, że zarówno B-OBL *BCR-ABL1*-pozytywna, jak i *BCR-ABL1-like* może łączyć podobny mechanizm odpowiedzialny za progresję choroby, co ma związek z niekorzystnym rokowaniem. Wykazano, że zarówno białaczka *BCR-ABL1*-pozytywna jak i *BCR-ABL1-like* charakteryzują się wysokim odsetkiem występowania specyficznych mutacji genetycznych (zmian w liczbie kopii fragmentów DNA; CNAs), głównie delecji. Ich obecność wynika prawdopodobnie z nieprawidłowej aktywności niektórych enzymów komórkowych. Kompleks rekombinaz – RAGs oraz białek z rodziny APOBEC, w tym deaminaza cytydyny AID są enzymami zaangażowanymi w bardzo ważny proces fizjologiczny, a mianowicie wytworzenie funkcjonalnych przeciwciał oraz powstanie ich różnorodność w kontakcie z patogenem. Aktywność obu enzymów jest charakterystyczna dla tkanek limfoidalnych z których wywodzi się właśnie B-OBL. Jest to jednak obosieczny miecz, który z jednej strony pozwala organizmowi na wytworzenie przeciwciał, które chronią nas przed zagrożeniem ze strony drobnoustrojów, z drugiej natomiast może być przyczyną zmian genetycznych prowadzącym do powstawania i progresji nowotworów. Dlatego w projekcie uwaga zostanie skupiona właśnie na endogennych mutatorach genomowych jakimi są RAGs, AID, APOBEC3A, APOBEC3B. W tym celu zostaną zastosowane różne metody biologii molekularnej w tym sekwencjonowania DNA oraz analiza ekspresji genów.

Projekt ma na celu wyjaśnienie podłoża molekularnego prowadzącego do złej prognozy u dorosłych z B-OBL, a konkretnie zjawiska niestabilności genetycznej mediowanej przez RAGs oraz białka z rodziny APOBEC. Podczas niestabilności genetycznej dochodzi do akumulacji mutacji, co sprzyja selekcji klonów białaczkowych i powoduje progresję choroby. Pomimo dużego postępu w tej dziedzinie nauki wciąż za mało jest wiedzy na ten temat. Powyższe badania mogą również mieć przełożenie na inne dziedziny onkologii, stanowiąc punkt wyjścia i inspirację do powtórzenia podobnych badań w innych jednostkach chorobowych.