

Przewlekła białaczka szpikowa (CML) jest nowotworem krwi związanym z ekspresją onkogenu BCR-ABL i białka o tej samej nazwie. Mimo rozwoju bardzo specyficznych terapii opartych o inhibitory kinazy BCR-ABL i skutecznych u pacjentów w fazie chronicznej choroby, u wielu pacjentów w fazie progresji rozwija się oporność na terapię. Stąd konieczne jest poszukiwanie nowych celów terapii przeciwbiałaczkowych. Badania ostatnich lat doprowadziły do poznania nowych szlaków sygnałowych związanych z pojawieniem się i rozwojem białaczek, w tym CML, oraz do zaproponowania nowych strategii terapeutycznych. Jest to szczególnie istotne w przypadku pacjentów CML opornych na obecnie stosowane leczenie inhibitorami kinaz tyrozynowych 1 i 2 generacji.

Wiele z nowych strategii leczenia opiera się na idei tzw. terapii zindywidualizowanej (*personalized therapy*), czyli doborze odpowiedniego leczenia dla konkretnych pacjentów na podstawie wcześniejszej diagnostyki. Jedną z nich jest terapia inhibitorami PARP oparta o zjawisko tzw. syntetycznej letalności, która jest proponowana u pacjentów z niedoborami BRCA1, przede wszystkim w przypadku nowotworów piersi i jajnika związanych z mutacjami genu *BRCA1*.

Założenia przedstawionego projektu oparte są o nasze wcześniejsze badania, które wykazały, że ekspresja onkogenu BCR-ABL, odpowiedzialnego za rozwój przewlekłej białaczki szpikowej, prowadzi do obniżenia poziomu białka BRCA1. Wcześniej nie wiązano białaczki z niedoborami BRCA1, gdyż u pacjentów nie obserwuje się zmian genetycznych w genie *BRCA1*. W naszych dalszych pracach wyjaśniliśmy, że w komórkach CML, mimo wysokiego poziomu mRNA *BRCA1*, dochodzi do zahamowania syntezy (translacji) białka BRCA1. Dzieje się tak poprzez tworzenie kompleksu mRNA *BRCA1* z białkiem wiążącym RNA - TIAR i lokalizację powstałego kompleksu w granulach stresowych - strukturach zaangażowanych w przechowywanie mRNA. Efektem lokalizacji mRNA w granulach stresowych jest niedostępność mRNA *BRCA1* do procesu translacji a w konsekwencji obniżony poziom białka w komórce. Stąd poznanie czynników odpowiadających za regulację syntezy/translacji BRCA1 w białaczce jest bardzo istotne i może przyczynić się do wskazania nowych celów terapeutycznych lub strategii leczenia oraz wskazania nowych biomarkerów predestynujących do terapii inhibitorami PARP.

Nasze badania wstępne wykazały, że inne białko wiążące RNA - FMRP (*Fragile-X Mental Retardation Protein*) może być także zaangażowane w regulację syntezy BRCA1. Co ciekawe, białko FMRP badane jest przede wszystkim w kontekście regulacji funkcji neuronów i plastyczności synaptycznej i nie opisano jego funkcji w komórkach białaczki. W ostatnich latach pojawiły się prace wskazujące na możliwe funkcje FMRP w nowotworzeniu, nie dotyczyły jednak nowotworów krwi.

Celem przedstawionego projektu jest zweryfikowanie nieznanej dotąd funkcji białka FMRP jako regulatora translacji BRCA1 w komórkach przewlekłej białaczki szpikowej.