

Ostra białaczka limfoblastyczna T-komórkowa (T-ALL) rozwija się na skutek niekontrolowanego namnażania zmienionych nowotworowo komórek, z których prawidłowo powinny rozwinąć się limfocyty T. T-ALL jest rzadszym podtypem najczęstszego nowotworu u dzieci, rocznie w Polsce rozpoznawanym zaledwie u około 30 pacjentów. Współcześnie, trwale wyleczenie osiąga około 80% chorych. To stosunkowo dobry rezultat na tle innych nowotworów; wciąż jednak 20% dzieci z T-ALL umiera z powodu niepowodzenia leczenia.

Leczenie białaczek opiera się o dostosowanie intensywności chemioterapii do ryzyka nawrotu nowotworu, określanego indywidualnie dla każdego pacjenta. Chorzy bez cech niekorzystnych rokowniczo otrzymują mniej intensywnej terapię w porównaniu do chorych z grupy wysokiego ryzyka, co pozwala zmniejszyć występowanie efektów ubocznych leczenia, przy zachowaniu jego skuteczności.

Kluczowym aspektem tej, szeroko rozumianej, personalizacji leczenia jest wiarygodność czynników, w oparciu o które klasyfikuje się pacjentów do poszczególnych grup ryzyka i schematów leczenia. W przypadku T-ALL, czynniki prognostyczne uznane za wiarygodne w ostrej białaczce limfoblastycznej z limfocytów B często zawodzą, ponieważ nie odzwierciedlają w pełni ryzyka nawrotu choroby. Najbardziej wiarygodnym czynnikiem prognostycznym w T-ALL jest minimalna choroba resztkowa (obecność komórek białaczkowych, które przetrwały, pomimo zastosowanego leczenia). Jednak wynik badania minimalnej choroby resztkowej jest dostępny dopiero w trakcie leczenia - w ustalonych dniach terapii (15, 33 i 78 dniu). Tymczasem w T-ALL szczególne znaczenie ma wczesna identyfikacja pacjentów wysokiego ryzyka (najlepiej już przy rozpoznaniu T-ALL), ze względu na często gwałtowny postęp choroby.

Celem mojego projektu doktorskiego jest identyfikacja genetycznych markerów prognostycznych oraz scharakteryzowanie profilu ekspresji mikroRNA w dziecięcej T-ALL. Scharakteryzowanie profilu ekspresji mikroRNA pozwoli ocenić, czy profil ten jest unikalny dla podtypu białaczki T-ALL i różni ją od innych białaczek, a także czy wykazuje zróżnicowanie w obrębie T-ALL. Zidentyfikowane w toku projektu doktorskiego markery genetyczne mogą umożliwić bardziej wiarygodną klasyfikację pacjentów do grup ryzyka, a przez to bardziej adekwatne dostosowanie intensywności leczenia. Badanie markerów genetycznych możliwe jest już w chwili rozpoznania T-ALL, a zatem identyfikacja takich markerów o znaczeniu prognostycznym umożliwi odpowiednią modyfikację intensywności leczenia w niedługim czasie od rozpoznania choroby, a przez to może poprawić skuteczność leczenia.

Kluczowa, z punktu widzenia praktyki klinicznej, jest stabilność prognostycznych markerów genetycznych. Protokoły leczenia T-ALL stosowane w poszczególnych krajach są modyfikowane i udoskonalane. Poszukuje się zatem takich markerów, których przydatność w klasyfikacji do grup ryzyka będzie niezmienna mimo zmieniających się protokołów leczenia.

Prowadzone badania obejmują ocenę znaczenia prognostycznego mutacji i zmian liczby kopii (delekcji oraz amplifikacji) genów o potwierdzonym lub potencjalnym udziale w T-ALL i jak dotąd nieustalonej wartości rokowniczej. Część badań prowadzona jest w ramach współpracy międzynarodowej z krajami, które stosują inne protokoły leczenia T-ALL, ale oparte o podobny schemat terapeutyczny. Wspólne badania umożliwią ocenę stabilności analizowanych genetycznych markerów prognostycznych, w różnych protokołach leczenia. Natomiast charakterystyka profilu ekspresji mikroRNA ma na celu lepsze poznanie podłoża molekularnego choroby i wyjaśnienie wysokiej niejednorodności T-ALL, a także ocenę potencjału diagnostycznego i/lub prognostycznego charakterystycznych dla T-ALL cząsteczek mikroRNA. MikroRNA mogą potencjalnie stanowić kolejne nowe czynniki prognostyczne w T-ALL. Łączna analiza wszystkich czynników genetycznych w końcowym etapie realizacji projektu ma na celu identyfikację kombinacji stabilnych markerów prognostycznych, dostępnych już w rozpoznaniu choroby. Uzyskane wyniki przyczynią się do rozwoju wiedzy o genetycznym podłożu T-ALL, a także potencjalnie do poprawy wyników leczenia T-ALL u dzieci.

W ramach stypendium doktorskiego *ETIUDA* zaplanowane jest odbycie 6 miesięcznego stażu w *Centrum Genetyki Medycznej w Gandawie w Belgii* (Center for Medical Genetics in Ghent, CMGG). W trakcie pobytu w jednostce zagranicznej, w oparciu o doświadczenie opiekuna stażu i placówki, a także unikatowe wyniki profilowania ekspresji mikroRNA w T-ALL, uzyskane w ramach pracy doktorskiej, przeprowadzona zostanie walidacja funkcjonalna wybranych cząsteczek mikroRNA (w modelu *in vitro*, oraz opcjonalnie *in vivo*).