

Mimo, iż obserwuje się kilka zaburzeń molekularnych, w przewlekłej białaczce limfocytowej (CLL), to są one niejednoznaczne, dlatego immunofenotypowanie nadal odgrywa kluczową rolę w diagnostyce tej choroby. Obecne kryteria diagnostyczne mają pewne ograniczenia związane z wymaganą obecnością i poziomem ekspresji danego markera lub jego braku, co wpływa na powtarzalność. We wstępnych wynikach zaobserwowaliśmy ok. 10-30 razy wyższy poziom 5-hydroksymetylouracylu (5-hmUra) w DNA komórek jednojądrzastych krwi obwodowej u pacjentów z CLL, w porównaniu do osób, u których nie występuje choroba. Postawiliśmy więc hipotezę, że w białaczkowych limfocytach B 5-hydroksymetylocytozyna (półprodukt aktywnej demetylacji DNA) może być deaminowana za pośrednictwem AID (lub innego enzymu z rodziny APOBEC) do 5-hydroksymetylouracylu, bowiem są one genetycznie zaprogramowane na deaminację cytozyny w pewnej części genomu na nieznanym poziomie podczas dywersyfikacji przeciwciał i jako komórki nowotworowe, mogą mieć zaburzone mechanizmy kontrolujące ten proces, pozwalając na nieprawidłowe reakcje.

Głównym założeniem projektu jest zbadanie, czy 5-hmUra może służyć jako nowy, swoisty biomarker komórek białaczkowych w CLL.

Wyniki zaproponowanych przez nas badań powinny przyczynić się do lepszego zrozumienia związku między badaną modyfikacją DNA a przebiegiem choroby, a także dostarczyć uzasadnienia dla opracowania stosunkowo prostego i taniego laboratoryjnego testu cytometrycznego do diagnozowania i monitorowania pacjentów. Jeśli 5-hmUra okaże się być biomarkerem swoistym dla białaczkowych limfocytów B, oznaczanie poziomu 5-hydroksymetylouracylu za pomocą cytometrii przepływowej może stać się standardowym narzędziem diagnostycznym, szczególnie we wczesnej fazie choroby, przedklinicznie przejawianą limfocytozą.