

Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL) należy do grupy chorób układu krwiotwórczego, w których dochodzi do akumulacji dojrzałych limfocytów w krwi i szpiku kostnym, a w miarę progresji choroby także w węzłach chłonnych, śledzionie i wątrobie. PBL jest najczęściej rozpoznawanym typem białaczki u osób powyżej 65 roku życia stanowiąc 30-40% wszystkich białacek rozpoznawanych w Europie Zachodniej i Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej.

Klinicznie PBL charakteryzuje się zróżnicowanym przebiegiem, zawierającym przypadki wymagające rozpoczęcia leczenia w momencie rozpoznania, leczenia opóźnionego, jak również nigdy nie wymagających leczenia. Przeżycie chorych waha się od miesięcy w przypadkach o szybkiej progresji, do kilkunastu lat w przypadkach o łagodnym przebiegu oraz o niskim zaawansowaniu klinicznym. Odzwierciedla to różnorodność zmian genetycznych i epigenetycznych związanych z rozwojem PBL. Pomimo ostatnich postępów w opracowywaniu opcji terapeutycznych, PBL nadal pozostaje w dużej mierze chorobą nieuleczalną.

Badania ukierunkowane na identyfikację nowych terapii celowanych w PBL mają na celu personalizację leczenia, która pozwoli poprawić zarówno efektywność, jak i tolerancję terapii. Poznawanie nowych mutacji odpowiedzialnych za proces rozwoju nowotworów (ang. *driver mutations*), które mogą być wykorzystywane jako cele w spersonalizowanych terapiach, stało się możliwe dzięki szybkiemu rozwojowi sekwencjonowania nowej generacji (ang. *new generation sequencing*, NGS). Istotne jest, aby rozwój nowych terapii opierał się na istnieniu poszczególnych mutacji i ekspresji genów. Przykładem jest mutacja *NOTCH1*, która występuje u ok. 10% pacjentów z PBL i wiąże się z niekorzystnym rokowaniem. Przeprowadzone niedawno badania wykazały, że bepridil, bloker kanałów wapniowych, wykazuje działanie przeciwbiałaczkowe związane z hamowaniem szlaków genu *NOTCH1*. Co więcej, takie same biologiczne konsekwencje jak mutacja aktywująca może mieć nadekspresja określonego genu. Kolejny cel terapii PBL to *Eksportyna 1* (ang. *Exportin1*, *XPO1*), której nadekspresję, dysregulację i dysfunkcję obserwuje się w różnych typach nowotworów. Antagonista *XPO1* - selinexor, jest obecnie w fazie badań klinicznych w leczeniu PBL. Mimo, że mutacja *XPO1* występuje w PBL rzadko (<4%), to nadekspresja genu u większej liczby pacjentów może stanowić uzasadnienie terapii inhibitorem *XPO1* w PBL.

Innym obiecującym celem terapeutycznym jest wzmacniacz białka homologicznego do Zeste 2 (ang. *Enhancer of Zeste Homolog 2*, *EZH2*), który bierze udział w hamowaniu ekspresji genów i procesach epigenetycznych. W PBL stwierdzono mutacje *EZH2* u niektórych pacjentów, jednak nadekspresja *EZH2* jest skorelowana ze złym rokowaniem u pacjentów z PBL. Sugeruje to, że wysoki poziom ekspresji genu bez mutacji również może stanowić uzasadnienie dla terapii celowanej. Ponadto, w trwających badaniach klinicznych dla innych rodzajów nowotworów złośliwych z komórek B (chłoniak rozlany z dużych komórek B i chłoniak grudkowy) jest obecnie inhibitor *EZH2* (tazemetostat). Interesujący jest fakt, że u pacjentów bez mutacji *EZH2* zaobserwowano odpowiedź na leczenie inhibitorem *EZH2* aż w ok. 30% przypadków.

Wyżej wymienione przykłady podkreślają istotność oceny wrażliwości komórek PBL na dostępne inhibitory. Według obecnej wiedzy, nie przeprowadzono dotychczas badań określających biologiczne konsekwencje nadekspresji bez mutacji w porównaniu do nadekspresji z mutacjami. Dlatego projekt obejmuje określenie profilu mutacji dla 50 pacjentów z PBL przy użyciu NGS oraz badania funkcjonalne, które określą biologiczne konsekwencje zarówno mutacji, jak i nadekspresji *EZH2* u pacjentów z PBL. Ponadto przeprowadzone zostaną badania oceniające wrażliwość komórek z mutacją i nadekspresją *EZH2* na działanie inhibitora *EZH2*. Uzyskane wyniki zostaną zestawione z klinicznymi parametrami pacjentów w celu wykonania analizy korelacji. Wykonana zostanie również analiza wyników w zestawieniu do znanych molekularnych czynników prognostycznych (*TP53*, *SF3B1*, *BIRC3*, *MYD88*, *NOTCH1*, *ATM*).

Celem projektu jest określenie, czy inhibicja szlaku sygnałowego *EZH2* może być efektywnie stosowane w PBL w zależności od profilu mutacji molekularnych oraz poziomu ekspresji genów. Badanie może stanowić podstawę dla nowych badań klinicznych i określenia nowych, personalizowanych opcji terapeutycznych dla pacjentów z PBL, które poprawią efektywność leczenia tej choroby.