

Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL) należy do chorób limfoproliferacyjnych, charakteryzujących się akumulacją dojrzałych limfocytów B we krwi obwodowej, szpiku kostnym oraz narządach limfatycznych, w tym śledzionie i węzłach chłonnych. Heterogeny przebieg kliniczny PBL wyraża się w odmiennym czasie przeżycia, różnej odpowiedzi na leczenie i dynamice progresji choroby. PBL stanowi najczęściej rozpoznawaną postać białaczki u osób dorosłych w krajach cywilizacji zachodniej. Częstość występowania PBL wyraźnie wzrasta wraz z wiekiem, przy czym szacuje się, że ponad 70% chorych w momencie rozpoznania przekroczyło 60 rok życia.

Postęp w dziedzinie technik sekwencjonowania następnej generacji (next generation sequencing, NGS) pozwolił na identyfikację zmian genetycznych związanych z rozwojem, progresją i opornością na leczenie u chorych na PBL. Co więcej, badania dotyczące mikrośrodowiska nowotworu i kluczowych dla leukemogenezy czynników sygnałowych przyczyniły się do opracowania nowych strategii terapii celowanych, opartych o sygnalizację receptora komórek B (B cell receptor, BCR) i mechanizmy programowanej śmierci komórki – apoptozy. Wdrożenie drobnocząsteczkowych inhibitorów, takich jak inhibitory kinazy tyrozynowej Brutona (Bruton tyrosine kinase inhibitors, BTKIs) oraz inhibitory białka BCL-2 (B-cell lymphoma 2), wpłynęło na zmianę obowiązujących standardów leczenia i przyczyniło się do istotnego wydłużenia przeżycia chorych na PBL. Przeprowadzone w ostatniej dekadzie badania genetyczne i epigenetyczne pozwoliły na identyfikację wielu zmian odpowiedzialnych za patogenezę PBL, wzbogacając tym samym dotychczasową wiedzę na temat pochodzenia tej choroby. Pomimo identyfikacji różnych markerów prognostycznych w PBL, choroba ta pozostaje nieuleczalna, a jej zróżnicowany przebieg kliniczny niesie za sobą potrzebę prowadzenia dalszych poszukiwań nowych markerów prognostycznych, zwłaszcza takich, których aktywność jest ściśle związana z patomechanizmem choroby.

Badania wstępne obejmowały analizę poziomu ekspresji dominującego transkryptu *RI* genu kodującego nukleofosminę-1 (*NPM1.RI*) w grupie 100 chorych na PBL. *NPM1* jest białkiem pełniącym szereg różnorodnych funkcji w komórce, a jego aktywność ma kluczowe znaczenie dla prawidłowej biologii komórki. Główną funkcją *NPM1* jest regulacja procesów przetwarzania cząsteczek pre-RNA, co warunkuje prawidłową proliferację i różnicowanie komórek. Wyniki badań wstępnych wskazują, że wysoki poziom ekspresji *NPM1.RI* wiąże się z gorszym rokowaniem u chorych na PBL.

Celem projektu jest określenie wpływu poziomu ekspresji transkryptu *NPM1.RI* na progresję choroby i odpowiedź na leczenie u chorych na PBL. W ramach badania przeprowadzona zostanie ocena poziomu ekspresji *NPM1.RI* w powiększonej grupie chorych na PBL z wykorzystaniem 100 zbankowanych próbek, co pozwoli na określenie wartości prognostycznej poziomu ekspresji *NPM1.RI* w tej chorobie. Ponadto, do badania zrekrutowanych zostanie dodatkowo 50 chorych na PBL. Pobrane próbki zostaną wykorzystane do określenia profilu ekspresji genów w komórkach białaczkowych charakteryzujących się wysoką lub niską ekspresją *NPM1.RI* oraz w komórkach z wyciszoną ekspresją genu *NPM1* z wykorzystaniem technologii RNA-seq. Ponadto, analizie poddane zostaną procesy komórkowe, które zachodzą po swoistym wyciszeniu ekspresji *NPM1.RI* oraz w odpowiedzi na działanie substancji ukierunkowanych molekularnie: wenetoklaksu (inhibitora BCL-2) oraz ibrutynibu (inhibitora BTK) z użyciem techniki Western Blot oraz cytometrii przepływowowej.

Wyniki niniejszego badania pozwolą na weryfikację hipotezy badawczej, że poziom ekspresji *NPM1.RI* jest niezależnym czynnikiem prognostycznym u chorych na PBL, a odpowiedź na terapie celowane jest uzależniona od poziomu *NPM1.RI*. Ponadto, identyfikacja nowych celów terapeutycznych zależnych od NPM-1 może stanowić podstawę dla innowacyjnych strategii leczenia.