

Ostra białaczka limfoblastyczna jest najczęstszym nowotworem wieku dziecięcego spowodowanym zaburzeniami dojrzewania krwinek białych w szpiku kostnym. Chorobę tą powodują różnego typu defekty genetyczne w DNA komórek prekursorowych, które najczęściej akumulują się w czasie ich różnicowania do stadium dojrzałego limfocyta. Od niedawna wiemy jednak, że transformacja nowotworowa prowadząca do wystąpienia białaczki może być również rezultatem pojedynczego katastrofalnego zdarzenia w genomie zwanego chromotrypsją. Zjawisko to polega na pofragmentowaniu określonego regionu chromosomu na kawałki, które następnie są ze sobą nieprawidłowo łączone na skutek dysfunkcji systemów naprawy DNA w komórce. Przy czym część fragmentów DNA ulega nieodwracalnej utracie, co może skutkować brakiem funkcji istotnych genów. Inne fragmenty na drodze rearanżacji ulegają fuzji i mogą działać w sposób nieprawidłowy np. intensywnie promować dzielenie się komórki i tym samym sprzyjać transformacji nowotworowej.

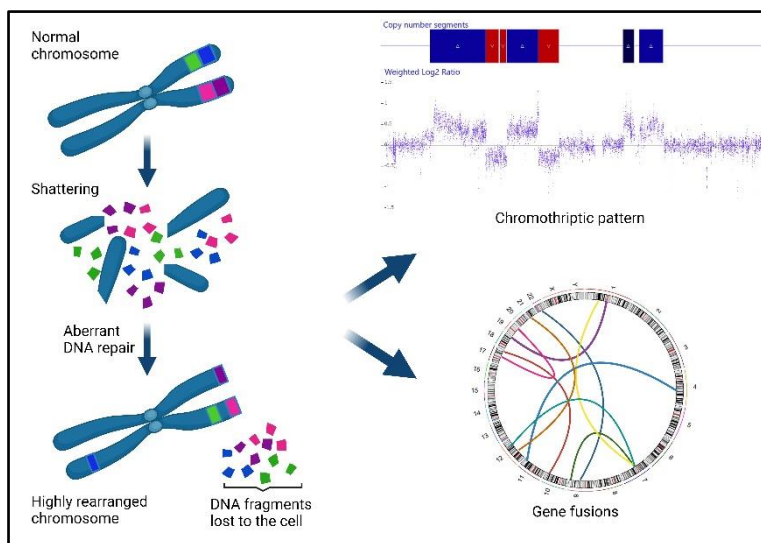


Fig. 1. Schematyczna prezentacja chromotrypsji

Chromotrypsja słabo poznanym zjawiskiem w ostrej białaczce limfoblastycznej, wiadomo jedynie, że niektórzy pacjenci z wrodzonymi zaburzeniami naprawy DNA mają zwiększone ryzyko jej wystąpienia. W przypadku innych nowotworów chromotrypsja jest związana z większą agresywnością choroby i gorszym przeżyciem pacjentów. W naszym projekcie chcielibyśmy prześledzić zarówno przebieg kliniczny białaczki z chromotrypsją, poznać podłoże genetyczne jej wystąpienia jak i zbadać konsekwencje biologiczne tego zdarzenia w genomie. Z tego powodu planujemy prześledzić występowanie defektów genetycznych w całym genomie komórek ostrej białaczki limfoblastycznej z cechami chromotrypsji oraz w genomie komórek prawidłowych pacjenta, który ją rozwinął. Naszym celem jest również przeanalizowanie, jakie zmiany genetyczne przyczyniają się do nawrotu choroby w przypadkach białaczki z chromotrypsją. Mamy zamiar sprawdzić również czy identyfikowane defekty genetyczne mogłyby stać się celami terapeutycznymi dla skutecznego leczenia tego nowotworu.