**OPUS 27**

**dr hab. Małgorzata Firczuk**

**Zakład Immunologii**

***w konsorcjum z Uniwersytetem Medycznym w Łodzi – liderem projektu;   
kierownik projektu: dr hab. Agata Pastorczak, Klinika Pediatrii, Onkologii, Hematologii   
i Diabetologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi***

**Genetyczne uwarunkowanie chromotrypsji, jej rola w klonalnej ewolucji i odpowiedzi   
na leczenie dziecięcej ostrej białaczki limfoblastycznej**

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.

   
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.