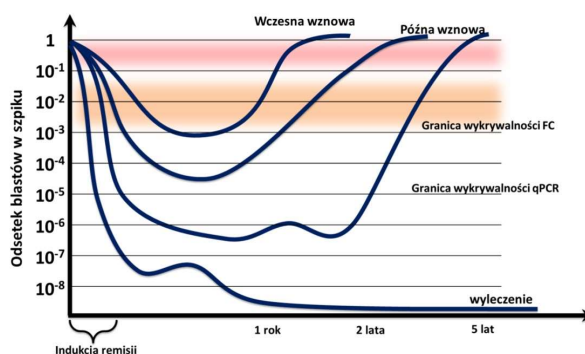


Rozprawa doktorska: „**GATA3 jako marker stratyfikacji ryzyka niepowodzenia terapii u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL)**”

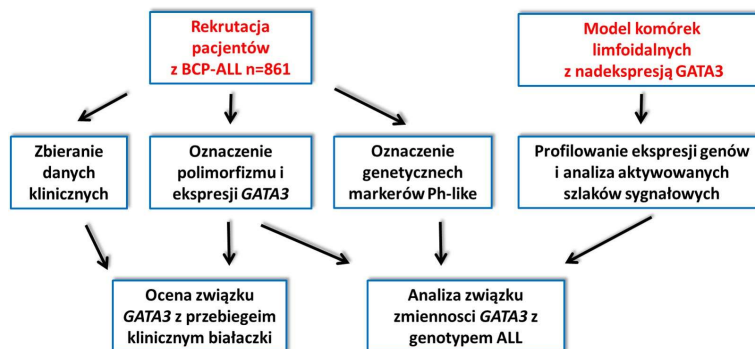
Moja praca doktorska zatytułowana: *GATA3 jako marker stratyfikacji ryzyka niepowodzenia terapii u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL)*. została zrealizowana w **Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym im. Marii Konopnickiej**, gdzie leczonych jest 65,6% dziecięcych pacjentów onkologicznych z województwa łódzkiego. Według mapy potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii dla naszego województwa, nowotwory są drugą co do częstości przyczyną śmierci mieszkańców, a współczynnik zgonów przeliczony na 100 tys. ludności jest wyższy od ogólnopolskiego o 11,3%.

U dzieci najczęstszym nowotworem złośliwym jest **ostra białaczka limfoblastyczna (ALL)**, co roku w Polsce odnotowuje się 200-220 nowych przypadków tej choroby, z czego większość występuje u dzieci w wieku pomiędzy 2. a 5. rokiem życia. Aktualnie stosowane programy terapeutyczne, oparte na **ocenie ryzyka wznowy**, pozwalają na osiągnięcie remisji u 98% chorych, jednak około 15-20% z nich doświadcza nawrotu choroby. Przebieg białaczki u pacjentów opornych na chemioterapię a także u dzieci, które doświadczają kolejnych nawrotów jest zdecydowanie gorszy. Odsetek chorych którzy osiągają pełną remisję spada z każdą kolejną próbą jej uzyskania, do poniżej 40% pacjentów po trzeciej i każdej kolejnej próbie leczenia. Nawroty białaczki powstają z pozostałych komórek nowotworowych, które przeżyły terapię. Prawdopodobnie już w chwili rozpoznania choroby oporny na leki subklon był obecny w szpiku kostnym, a podczas chemioterapii został wyselekcjonowany aby następnie odbudować klonalną populację komórek białaczkowych. Odsetek komórek które przeżyły terapię nazywamy **chorobą resztkową** i jest to jeden z najważniejszych parametrów oceny odpowiedzi pacjenta na leczenie onkologiczne, co również pozwala oszacować ryzyko nawrotu choroby.

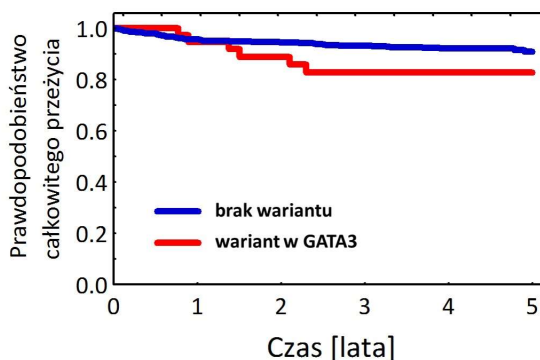


Poznanie czynników biologicznych i zrozumienie mechanizmu w jaki komórki nowotworowe mogą odrodzić się w trakcie remisji umożliwi ocenę ryzyka nawrotu choroby, a w konsekwencji może przyczynić się do poprawy wyników leczenia.

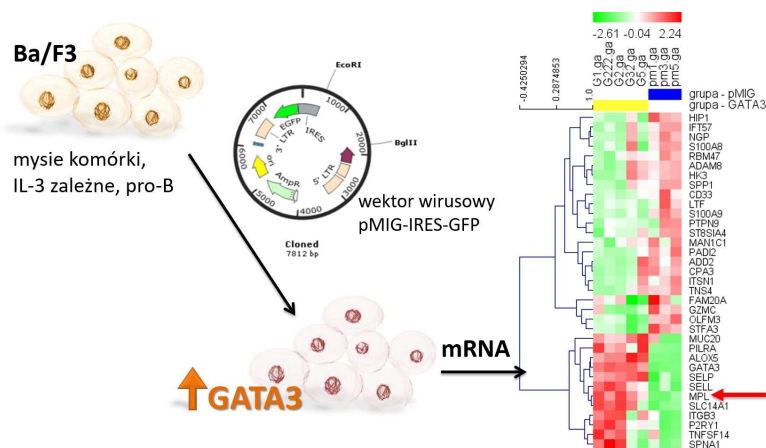
W swojej pracy doktorskiej skupiłam się na molekularnej analizie podtypu białaczki o wysokim ryzyku nawrotów i gorszym rokowaniu, tzw. **Ph-like ALL**. Jest to heterogenna grupa, charakteryzująca się sygnaturą genetyczną podobną do wcześniej już opisanego białaczki z chromosomem Philadelphia oraz **nadaktywnością sygnałów wewnątrzkomórkowych promujących namnażanie się komórek nowotworowych**. Celem pracy było poszukiwanie **markera genetycznego** który pozwoli na szybką identyfikację najgorzej rokujących pacjentów oraz wyjaśnienie, na podstawie modelu komórkowego, mechanizmów które leżą u podłoża tego podtypu białaczki.



Do badania włączono 861 dzieci leczonych według protokołu ALL IC-BFM. Wariant genetyczny AA w genie *GATA3* zaproponowany jako marker ryzyka, okazał się związany z charakterystycznymi cechami Ph-like ALL, na poziomie DNA, mRNA, białka oraz z cechami klinicznymi tej białaczki. Zmienność *GATA3* jest powiązana z wyższym poziomem choroby resztkowej, ryzykiem wznowy choroby oraz przeżyciem pacjentów, co prawdopodobnie jest efektem **wplywu wariantu AA na poziom genu *GATA3***.



Gen *GATA3* koduje białko które pełni funkcję **czynnika transkrypcyjnego**, czyli wpływa na produkcję i poziom innych białek, przez co reguluje przekazywanie informacji wewnątrz komórki i wpływa na jej funkcjonowanie. Zaobserwowany u gorzej rokujących pacjentów podwyższony poziom *GATA3* skłonił mnie do zaprojektowania modelu komórkowego tej choroby, w celu oceny skutków nadmiaru *GATA3* w linii komórek limfoidalnych.



Analizy przeprowadzone na powstałym modelu wykazały, że GATA3 jest zaangażowany w hematopoezę oraz **wzmoczone przekąźnictwo sygnału wewnątrzkomórkowego związane z namnażaniem się komórek nowotworowych**. Wyniki mojej pracy kształtują obraz czynnika transkrypcyjnego GATA3 jako istotnego modulatora dojrzewania limfocytów, którego niefizjologiczne zmiany rozregulowują przepływ informacji wewnątrz komórek, co z kolei może przyczyniać się do rozwoju białaczki i mieć związek ze wznową choroby.

Oznaczanie analizowanego wariantu w *GATA3* jako markera Ph-like ALL może ułatwić **identyfikację źle rokujących pacjentów już na wczesnym etapie diagnozy białaczki**. Co ważne, takie testy są tanie, szybkie i mogą być przeprowadzone w niemal każdym laboratorium diagnostycznym przy użyciu dostępnej aparatury. Wczesne wykrycie grupy dzieci o szczególnie złym rokowaniu ma istotne znaczenie ze względu na możliwość **dostosowania terapii do ryzyka nawrotu białaczki**. Można również przypuszczać, że chorzy na białaczkę z nadaktywnością GATA3, mogą odnieść korzyści kliniczne z zastosowania **leków celowanych**, wykorzystywanych już u pacjentów z podtypem Philadelphia. Taka **personalizacja terapii** może realnie poprawić wyniki leczenia dzieci chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną.