

STRESZCZENIE

Przewlekła białaczka szpikowa (PBSz) jest modelową chorobą nowotworową, nad którą badania umożliwiły opracowanie terapii celowanej z wykorzystaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej (IKT). Jednak pomimo dużej skuteczności leczenia za pomocą IKT, istnieje potrzeba dalszych badań nad patogenezą tej choroby, ponieważ u części chorych dochodzi do powstania lekooporności i progresji do fazy kryzy blastycznej, w której działanie IKT ma ograniczoną skuteczność. Głównym celem pracy doktorskiej było określenie zaangażowania poszczególnych białek kompleksu telomerowego, jak również metabolizmu komórkowego w dynamikę zmian długości telomerów oraz zidentyfikowanie nowych mechanizmów odpowiedzialnych za rozwój lekooporności i progresję PBSz. W trakcie prowadzonych badań wykorzystano komórki progenitorowe CD34+ chorych w różnych stadiach PBSz, jak również komórkowe modele kryzy blastycznej (MEG-A2, MOLM-1, LAMA-84, K-562, KU-812), komórki odporne na działanie imatynibu (K-562 oraz MEG-A2) oraz linię komórkową ludzkiej ostrej białaczki promielocytowej HL-60. Oceniano następujące parametry: ekspresję i aktywność BCR/ABL1, długość telomerów, profil ekspresji kompleksu telomerowego, aktywność telomerazy, aktywację ALT, ekspresję *TERRA*, poziom reaktywnych form tlenu, markery związane z metabolizmem komórki, potranslacyjne nieenzymatyczne modyfikacje białek oraz uszkodzenia DNA w progresji oraz rozwoju lekooporności na IKT. W wyniku przeprowadzonych badań wykazano, że skracanie długości telomerów w komórkach BCR/ABL1-pozytywnych związane z progresją PBSz odwrotnie koreluje z ekspresją BCR/ABL1. Uzyskane wyniki sugerują, że dynamika zmian długości telomerów w PBSz nie wynika wyłącznie z aktywności telomerazy czy zaangażowania ALT, lecz także ze zmian w kompleksie telomerowym, głównie białek TRF2 oraz RAP1, jak również jest konsekwencją aktywności metabolicznej komórek. Na podstawie otrzymanych wyników postuluje się, że wzmożona aktywność BCR/ABL1 koreluje z podwyższonymi wskaźnikami oksydacyjno-glikolitycznymi powodując stres metaboliczny w komórce, a białko kompleksu telomerowego RAP1 działa jako molekularny łącznik pomiędzy metabolizmem komórki, a długością telomerów, regulując ekspresję *TERRA*. Zjawisko to może odgrywać ważną rolę w progresji PBSz, selekcji klonalnej i oporności na leczenie z wykorzystaniem IKT.

Słowa kluczowe: przewlekła białaczka szpikowa, telomery, kompleks telomerowy;

Długopolska A