

Ciężka wrodzona neutropenia to rzadka choroba genetyczna, dotykająca 3–8 osób na milion, w której szpik kostny nie produkuje wystarczającej liczby neutrofili – rodzaju białych krwinek kluczowych dla zwalczania infekcji. Bez tych komórek pacjenci są wyjątkowo podatni na zakażenia bakteryjne i grzybicze. Leczenie z wykorzystaniem czynnika stymulującego kolonie granulocytów może zwiększyć produkcję neutrofili, ale u około 20% pacjentów nie przynosi rezultatów, co wymaga zastosowania bardziej inwazyjnych metod, takich jak przeszczep szpiku kostnego. Dodatkowo, pacjenci z ciężką wrodzoną neutropenią mają znacznie zwiększone ryzyko rozwoju nowotworów krwi, takich jak zespół mielodysplastyczny czy ostra białaczka szpikowa.

Niedawne badania zidentyfikowały mutacje w genie *CLPB* jako nową przyczynę neutropeni, ale mechanizmy, przez które te mutacje upośledzają funkcję neutrofili i prowadzą do zaburzeń krwi, pozostają niejasne. Białko *CLPB* działa jako molekularny "opiekun," pomagając innym białkom poprawnie się składać i utrzymywać zdrowie komórkowe w stresujących warunkach. Mutacje w tym genie mogą zakłócać te kluczowe funkcje, prowadząc do wadliwych neutrofili i potencjalnie tworząc środowisko sprzyjające proliferacji oraz transformacji nowotworowej nieprawidłowych komórek krwi.

Nasze badania mają na celu odkrycie, w jaki sposób mutacje w *CLPB* przyczyniają się do dysfunkcji neutrofili i zwiększają ryzyko białaczki. Zakładamy, że konkretne mutacje w genie *CLPB* wpływają na różne funkcjonalne domeny białka, powodując różnorodne nasilenie objawów neutropeni. Ponadto zakładamy, że mutacje te mogą zapoczątkować klonalną ewolucję – proces, w którym wadliwe komórki krwi nabywają dodatkowe mutacje, przyspieszając rozwój białaczki.

Aby przetestować te hipotezy, wykorzystamy najnowocześniejsze metody badawcze. Po pierwsze, stworzymy wysokiej rozdzielczości modele 3D zmutowanego białka CLPB, aby zrozumieć, jak konkretne zmiany genetyczne wpływają na jego strukturę i funkcję. Te analizy pozwolą nam określić podstawy dysfunkcji CLPB i ukierunkują eksperymentalną weryfikację. Precyzyjna ocena funkcji wymaga produkcji tych wariantów białka w eksperymentalnej formie oraz badania ich podstawowych funkcji, takich jak hydroliza ATP, fałdowanie białek i oligomeryzacja.

Następnie wykorzystamy indukowane pluripotencjalne komórki macierzyste (iPSC) pochodzące od pacjentów z neutropenią, aby odtworzyć rozwój krwinek w laboratorium. Te komórki, które mogą naśladować proces produkcji neutrofili, pozwolą nam obserwować, jak mutacje *CLPB* zakłócają ten proces na różnych etapach. Kluczowe eksperymenty obejmą testy funkcjonalne oceniające aktywność neutrofili, takie jak ich zdolność do zwalczania infekcji poprzez fagocytozę, wybuch tlenowy oraz tworzenie sieci neutrofilowych.

W końcu zbadamy, jak dodatkowe zmiany genetyczne – zwane "drugimi uderzeniami" – łączą się z defektami *CLPB*, przyczyniając się do rozwoju białaczki. Wprowadzając te mutacje do iPSC za pomocą precyzyjnej techniki edycji genów zwanej prime editing, możemy zasymulować zmiany genetyczne obserwowane u pacjentów z neutropenią, którzy rozwijają nowotwory krwi. Następnie przeanalizujemy te komórki, aby zidentyfikować ścieżki prowadzące do klonalnej ekspansji i transformacji nowotworowej. To podejście pomoże nam wskazać markery molekularne do przewidywania ryzyka białaczki u pacjentów z neutropenią.

Zdobyta wiedza może zrewolucjonizować diagnostykę i leczenie neutropeni. Zrozumienie, w jaki sposób konkretne mutacje w *CLPB* wpływają na przebieg choroby, pozwoli lepiej przewidywać, którzy pacjenci są najbardziej narażeni na poważne komplikacje lub rozwój białaczki. Co więcej, odkrycia te mogą otworzyć drogę do nowych terapii ukierunkowanych na molekularne ścieżki zakłócone w neutropenii, oferując nadzieję pacjentom cierpiącym na tę trudną i zagrażającą życiu chorobę.