

Popularnonaukowe streszczenie projektu

Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL) jest najczęściej spotykanym typem białaczki wśród dorosłych mieszkańców Europy i Ameryki Północnej. Szacuje się, że aż 25-30% spośród wszystkich rozpoznań białaczek stanowi PBL. Rocznie stwierdza się średnio 3-4 nowe zachorowania wśród 100 000 osób. Choroba ta dotyka najczęściej populację w wielu podszłym, z medianą wieku w chwili rozpoznania wynoszącą 72 lata. Mimo z definicji przewlekłego charakteru choroby, PBL cechuje znaczna heterogenność. Tylko u 30 procent chorych przeżycie sięga 10-20 lat od rozpoznania. U pozostałych osób, pomimo łagodnego początku choroby, w ciągu 5-10 rozwija się faza terminalna. W przypadku agresywnej postaci pacjenci żyją 2-3 lata od ustalenia diagnozy. Samoistna regresja PBL, choć spotykana, zdarza się rzadko. Dotychczas przyczyna różnorodnej historii naturalnej przebiegu choroby pozostaje nieznana. Nawracające zakażenia wirusowe i bakteryjne stanowią istotny problem kliniczny u chorych na PBL, są też częstym powikłaniem leczenia immunosupresyjnego/immunoterapii. Infekcje często komplikują i opóźniają proces leczenia choroby podstawowej, zwłaszcza u chorych w podszłym wieku.

Przewlekła stymulacja antygenowa indukowana reaktywacją latentnych zakażeń wirusowych (CMV, HSV, EBV, VZV) i/lub przewlekłymi/nawracającymi zakażeniami bakteryjnymi (zwłaszcza *Streptococcus pneumoniae*) może prowadzić do rozwoju „anergii” odpowiedzi swoistej oraz rozwoju „profilu immunologicznego ryzyka” (IRP – immune risk profile), obserwowanego często u osób w starszym wieku. Przewlekła stymulacja antygenowa prowadzi do „zużycia limfocytów” i gromadzenia się we krwi obwodowej dysfunkcyjnych (anergicznych), opornych na apoptozę limfocytów T CD8+ oraz klonalnej delecji podatnych na apoptozę limfocytów T CD4+. Patogeneza powyższych zmian nie została dokładnie poznana, prawdopodobnie ma związek z inwolucją grasicy, niedoborem nowych „nawrotnych” limfocytów oraz rozwojem IRP.

Planowane przez nas badania mają na celu ocenę czy nawracające/przewlekłe zakażenia indukują „profil immunologicznego ryzyka” i „anergię komórek układu odpornościowego” u chorych na PBL. Badania pozwolą wykryć wśród chorych na PBL pacjentów z „profilem immunologicznego ryzyka” u których dochodzi do reaktywacji EBV i innych „wszędobylskich” wirusów (CMV, HSV, VZV) i/lub nawracających zakażeń bakteryjnych, mogących prowadzić do rozwoju powikłań klinicznych w przebiegu choroby podstawowej i utrudniających jej leczenie. Realizacja projektu może przyczynić się do istotnego pogłębienia wiedzy na temat przyczyny heterogennego przebiegu PBL i możliwości wykorzystania leków immunomodulujących, przeciwwirusowych i szczepień ochronnych w leczeniu tych chorób. Zdecydowana większość badań diagnostycznych, dotyczących zakażeń wirusowych prowadzona jest przy pomocy metod serologicznych, co u chorych z wtórnymi zaburzeniami odporności, a szczególnie hypogammaglobulinemią prowadzi do niewiarygodnych, często fałszywie ujemnych wyników. Zastosowanie przez nas czulszych metod opartych na technikach biologii molekularnej, skuteczniejszych w wykrywaniu zakażeń oraz najnowszych metod immunologicznych do oceny profilu immunologicznego pozwoli na określenie fenotypu immunologicznego predysponującego do nawracających/przewlekłych infekcji. Realizacja projektu pozwoli po raz pierwszy na świecie na tak szeroką skalę ocenić związek pomiędzy zakażeniami a progresją i nasileniem objawów klinicznych PBL, co może zmienić dotychczasowy sposób postrzegania przyczyn rozwoju białaczki, a w przyszłości być może również innych nowotworów, nie tylko hematologicznych.