

Białczkowe pęcherzyki zewnątrzkomórkowe, zawierające białko BCR-ABL, jako nowy, immunosupresyjny czynnik kontrolujący funkcje regulatorowych limfocytów T

Badania przeprowadzone w ciągu ostatnich kilku dekad jasno wskazały na kluczową rolę układu odpornościowego w zwalczaniu, ale też i rozwoju różnych nowotworów. U zdrowych ludzi komórki układu odpornościowego niszczą komórki nowotworowe, zapobiegając rozwojowi choroby. Jednakże, wraz z rozwojem choroby, nowotwór „wylacza” przeciwnowotworową część układu odpornościowego, wywołując stan immunosupresji. Immunosupresja jest w dużej mierze tworzona i kontrolowana przez regulatorowe limfocyty T – subpopulację limfocytów T, która u zdrowych ludzi zapewnia równowagę i homeostazę organizmu. Regulatorowe limfocyty T (Treg) charakteryzują się ekspresją czynnika transkrypcyjnego Foxp3, który reguluje ich funkcję supresyjną (hamującą).

Do rozwoju immunosupresji dochodzi również w przebiegu przewlekłej białaczki szpikowej (ang. *chronic myeloid leukemia* – *CML*), która jest nowotworem krwi. Do rozwoju przewlekłej białaczki szpikowej dochodzi w szpiku kostnym na skutek translokacji chromosomowej w komórce macierzystej szpiku kostnego i powstawania tzw. chromosomu Filadelfia i genu fuzyjnego *BCR-ABL1*. Gen ten koduje białko fuzyjne BCR-ABL o aktywności kinazy, które inicjuje niekontrolowane podziały niedojrzałych komórek krwi. BCR-ABL aktywuje szereg białek sygnałowych i tym samym zróżnicowane procesy biologiczne w komórkach białaczki. Komórki CML bardzo intensywnie oddziałują z komórkami w niszy szpiku kostnego, ale również, w raz z postępem i rozprzestrzenianiem się choroby, w innych tkankach. Oddziaływania te mogą być zależne od bezpośredniego kontaktu komórek lub regulowane przez czynniki wydzielane na ich zewnątrz. Ostatnie badania przedstawiają coraz silniejsze dowody na rolę pęcherzyków zewnątrzkomórkowych (ang. *extracellular vesicles, EVs*) w komunikacji międzykomórkowej. Pęcherzyki zewnątrzkomórkowe, zawierające białka, RNA i inne czynniki, są również wydzielane przez komórki białaczki.

Uzyskane przez nas wyniki wstępne pokazują, że EVs wydzielane przez komórki przewlekłej białaczki szpikowej mogą stymulować immunosupresję, co może mieć duże znaczenie dla progresji choroby. Zaobserwowaliśmy również, że białczkowe pęcherzyki zewnątrzkomórkowe zawierają w sobie białko BCR-ABL. Nasze wstępne obserwacje sugerują rolę BCR-ABL, zawartego w białczkowych pęcherzykach zewnątrzkomórkowych, w kontroli kluczowych szlaków sygnałowych w regulatorowych limfocytach T, co przyczynia się do powstawania immunosupresyjnego środowiska w przewlekłej białaczce szpikowej.

Celem niniejszego projektu jest dokładne zbadanie mechanizmu, w którym Treg są regulowane przez białczkowe pęcherzyki zewnątrzkomórkowe i zawarte w nich białko BCR-ABL. Pragniemy również zaobserwować szerszy kontekst biologiczny zjawiska, w oparciu o doświadczenia *in vivo* (na modelu mysim) i analizę materiału od pacjentów chorych na przewlekłą białaczkę szpikową. W naszych badaniach zastosujemy najnowsze metody używane w badaniach nad biologią komórki i biologią białaczek, takie jak wysokorozdzielcza mikroskopia konfokalna i elektronowa, wielokolorowa cytometria przepływowa i sortowanie komórek.

Proponowane przez nas badania przyczynią się do zrozumienia mechanizmów promujących rozwój i progresję przewlekłej białaczki szpikowej. Potencjalnie mogą one również wskazać nowe biomarkery rozwoju oraz nawrotu przewlekłej białaczki szpikowej, jak również stanowić przesłankę do immunoterapii białaczki, skierowanej przeciwko regulatorowym limfocytom T.