

Pomimo wielu badań przyczyny rozwoju przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL) wciąż pozostają niewyjaśnione. Badania ostatnich lat wykazały, że czynniki immunologiczne oraz zapalne, w tym stymulacja antygenem, mogą odgrywać rolę w rozwoju PBL. Niezależni, niespokrewnieni i geograficznie niepowiązani chorzy na PBL posiadają niemal identyczne receptory B-komórkowe (ang. *B cell receptor*, BCR) obecne na nowotworowych komórkach B, co wskazuje na ewolucyjnie przystosowanie do stymulacji konkretnym, tym samym antygenem. Z tego powodu, niektóre wspólne antygeny, będące fragmentami określonych bakterii lub grzybów, mogą być zaangażowane w rozwój PBL poprzez stymulowanie rozrostu nowotworowych limfocytów B.

Istnieją dowody wskazujące na rolę niektórych antygenów w patogenezie PBL. Jednym z nich jest występowanie nawracających infekcji, które często obserwuje się podczas przebiegu choroby. Ponadto, zaobserwowano, że niektóre szczepy bakterii wydzielają czynniki utrzymujące środowisko prozapalne w organizmie, co pośrednio przyczynia się do procesu nowotworzenia. W ramach niniejszego projektu planujemy zbadać odwrotną hipotezę, według której infekcje mogą być nie tylko konsekwencją, ale również przyczyną rozwoju i progresji PBL. W poprzedniej analizie wykazaliśmy nagromadzenie komórek B1 o fenotypie CD5+CD19+ podobnym do komórek białaczkowych PBL w tkance migdałków podczas przewlekłej stymulacji antygenowej towarzyszącej przewlekłym lub nawracającym zapaleniom migdałków u dzieci. Na podstawie tych wyników planujemy ocenić pochodzenie limfocytów B, uzyskanych z przerostu migdałków w odniesieniu do repertuaru receptorów BCR, charakterystycznego dla dorosłych chorych na PBL, co pozwoli na określenie rodzaju komórek, z których pochodzą komórki białaczkowe. Wyniki analizy molekularnej pozwolą na określenie zależności pomiędzy uzyskanym profilem flory bakteryjnej a obecnością znanych czynników rokowniczych w PBL.

Planujemy również przeanalizować wpływ danego profilu flory bakteryjnej jamy ustnej i przewodu pokarmowego na rozwój nowotworowych komórek B stawiając hipotezę dotyczącą stymulacji przez antygeny mikrobiologiczne, które mogą być zaangażowane w patogenezę PBL, jak również odpowiedzialne za progresję choroby.

W ramach projektu przeprowadzone zostaną badania genetyczne pozwalające na ocenę zróżnicowania flory bakteryjnej jamy ustnej i przewodu pokarmowego. Planujemy również ocenić pochodzenie limfocytów B CD5+CD19+ otrzymanych z przerostu migdałków w odniesieniu do repertuaru BCR, charakterystycznego dla chorych na PBL z zastosowaniem metod inżynierii genetycznej, biologii molekularnej oraz badań czynnościowych, co pozwoli wyjaśnić czy i które gatunki patogenów mogą powodować nowotworzenie. Analizując mikroflorę zarówno jamy ustnej jak i jelit u chorych na PBL, chcielibyśmy nie tylko określić profil flory bakteryjnej charakterystycznej dla PBL, ale także zdefiniować które gatunki bakterii obecne są u pacjentów nie wymagających leczenia. Ponadto, planujemy ocenić potencjalną wartość rokowniczą różnorodności mikroorganizmów i odnieść ją do szeregu znanych czynników diagnostycznych, co pozwoli na hierarchizację mikroflory jako markera prognostycznego.

Projekt ten pozwoli na wyjaśnienie kilku istotnych kwestii dotyczących roli mikroflory w PBL: (1) czy PBL może powstawać w wyniku przewlekłego stanu zapalnego, na przykład zapalenia migdałków, (2) czy flora bakteryjna może mieć wpływ na przebieg choroby, (3) które szczepy bakteryjne mogą powodować rozwój komórek nowotworowych i w jakim stopniu? Ostatnie pytanie zostanie wyjaśnione z wykorzystaniem bazy danych >25 000 sekwencji genów odpowiadających za różnorodność przeciwciał zgromadzonych przez stowarzyszenie *ERIC* (ang. *European Research Initiative for CLL*), z którym współpracuje Zakład Hematoonkologii Doświadczalnej.