

## **Rola mikrobioty jelitowej w patogenezie dyskrazji plazmocytowych**

### **Cel projektu**

Głównym celem niniejszego projektu jest zbadanie różnic w mikrobiocie jelitowej u pacjentów z nowotworami wywodzącymi się z plazmocytów, na różnym ich etapie rozwoju – od stanów przednowotworowych po objawowe. Skład i potencjał funkcjonalny mikrobioty jelitowej zostanie także porównany z profilem ekspresji genów białych krwinek, w szczególności genów prozapalnych.

### **Opis badań**

Od pacjentów z różnego stopnia zaawansowaniem dyskrazji plazmocytovej (gammapatii monoklonalnej o nieustalonym znaczeniu, szpiczaka tłącego się i objawowego szpiczaka plazmocytovej), w momencie rozpoznania pobrane zostaną próbki kału oraz krwi. Dodatkowo, taki sam materiał biologiczny pobrany zostanie od zdrowych, regularnych dawców mikrobioty jelitowej w banku mikrobioty Human Biome Institute – stanowić oni będą grupę kontrolną. Próbki kału zostaną scharakteryzowane pod kątem składu i potencjału funkcjonalnego mikrobioty jelitowej za pomocą sekwencjonowania następnej generacji (NGS) w metodzie *shotgun sequencing*. Próbki krwi (wyizolowane białe krwinki), poddane zostaną ocenie profilu ekspresji genów (głównie genów związanych z odpornością, ang. „immune-related genes”) dzięki transkryptomice, w metodzie NGS.

### **Dlaczego ten projekt jest ważny?**

Mikrobiota jelitowa to ogół mikroorganizmów żyjących w jelitach, wśród których wyróżniamy bakterie, wirusy, grzyby czy eukarionty. W ostatnich latach nauka dostarczyła wielu dowodów na rolę tych właśnie mikroorganizmów w zdrowiu i chorobie człowieka. Pojawiły się również pierwsze doniesienia o tym, że skład mikrobioty nie tylko zmienia się pod wpływem leczenia chorób, ale również ma istotne znaczenie w ich patogenezie.

Dyskrazje plazmocytovej są grupą nowotworów wywodzących się z plazmocytów, czyli dojrzałych limfocytów B produkujących przeciwciała. Najczęstszą chorobą należącą do tej grupy jest szpiczak plazmocytovej. Szlak prowadzący od zdrowych plazmocytów do zmienionych nowotworowo jest kontinuum – od najbardziej łagodnych form (gammapatia monoklonalna o nieustalonym znaczeniu, do bardziej złośliwych (szpiczak tłący się) oraz do ostatecznej choroby (objawowy szpiczak plazmocytovej). Objawy choroby wynikają ze zmienionego chorobowo klonu komórek produkujących pojedyncze przeciwciała lub jedynie jego część, w znaczących ilościach. Wiemy, że oprócz zmian genetycznych w rozwoju choroby duży udział mają czynniki środowiskowe, jak do tej pory niedookreślone.

Jednym z największych centrów układu immunologicznego człowieka jest jelitowy układ chłonny, w którym stacjonuje około 70% wszystkich komórek immunokompetentnych. Tam dochodzi do stymulacji pomiędzy mikrobiotą i układem odpornościowym warunkującym „ustawienie” układu odpornościowego w stan pro- lub przeciwzapalny. Istnieją przesłanki świadczące o tym, że przynajmniej u części osób utrata prawidłowo zróżnicowanej mikrobioty jelitowej i nadmierny rozwój pojedynczego gatunku bakterii prowadzi do „odzwierciedlenia” tego stanu wśród plazmocytów, co może zapoczątkowywać zmiany nowotworowe. Nie zostało to jednak do tej pory dokładnie zbadane. Określenie wpływu mikrobioty jelitowej na nowotworzenie, szczególnie w przypadku nowotworu bezpośrednio wywodzącego się z układu odpornościowego, ma fundamentalne znaczenie w zrozumieniu rozwoju chorób onkologicznych i wpływu mikrobioty na ciąg zmian prowadzących do zezłośliwienia komórek.

### **Oczekiwane wyniki**

Stawiamy hipotezę, że zmieniony skład i potencjał funkcjonalny mikrobioty jelitowej ma wpływ na wytworzenie prozapalnego stanu układu odpornościowego, skutkującego inicjacją i propagacją nowotworzenia na przykładzie kontinuum chorób wchodzących w skład dyskrazji plazmocytovej. Spodziewamy się zubożenia bioróżnorodności mikrobioty jelitowej, zmiany składu gatunkowego mikrobioty z eliminacją mikroorganizmów mających charakter przeciwzapalny, nagromadzeniem genów antybiotykoodporności i nieprawidłowych szlaków u osób z rozpoznaniem dyskrazji plazmocytovej w porównaniu do osób zdrowych. Ponadto, spodziewane jest ilościowe i jakościowe narastanie różnic w omawianych parametrach wraz z progresją dyskrazji plazmocytovej.