

Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL) charakteryzuje się specyficzną dla tej choroby dysfunkcją populacji limfocytów T, która prowadzi do osłabionego nadzoru immunologicznego i ograniczonej skuteczności immunoterapii, w tym terapii CAR-T. Coraz więcej doniesień wskazuje, że limfocyty T w CLL przyjmują fenotyp przypominający wyczerpanie, któremu towarzyszą istotne zaburzenia funkcji mitochondrialnych, w tym depolaryzacja błony, nadmierna produkcja reaktywnych form tlenu (ROS) oraz deregulacja sygnalizacji AMPK–mTOR. Wczesne manifestacja tych zaburzeń oraz ich obecność w wielu subpopulacjach limfocytów T sugerują wrodzoną predyspozycję do zaburzeń metabolicznych i rozwoju stanu wyczerpania w mikrośrodku CLL.

Co więcej, w PBL obserwuje się istotne zmiany w składzie i potencjale metabolicznym mikrobiomu jelitowego, w tym zmniejszoną liczebność kluczowych bakterii produkujących krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (short chain fatty acids, SCFA). Nasze wstępne analizy, oparte na predykcyjnych profilach funkcjonalnych mikrobiomu jelitowego, wskazują na szerokie osłabienie szlaków metabolicznych mikrobiomu związanych z fermentacją, biosyntezą kwasów tłuszczowych i metabolizmem energetycznym. Wykazaliśmy również, że określone metabolity wytwarzane przez mikrobiom, w tym przedstawiciel SCFA maślan, wpływają na fenotyp immunologiczny *ex vivo*, zwiększając odsetek limfocytów CD8+ oraz obniżając ekspresję markerów wyczerpania, w tym TIGIT, zarówno na limfocytach T, jak i na białaczkowych komórkach B (CD5+CD19+).

Metabolity produkowane przez mikrobiom są uznanymi regulatorami procesów immunometabolicznych, oddziałując m.in. na aktywację AMPK, sygnalizację PI3K/Akt/mTOR, biogenezę mitochondriów, homeostazę ROS oraz dostępność epigenetyczną chromatyny. Ich niedobór w PBL może zatem pozbawiać komórki kluczowych sygnałów homeostatycznych niezbędnych do utrzymania sprawności metabolicznej i zapobiegania wyczerpaniu.

W związku z tym, niniejszy projekt ma na celu określenie mechanistycznego wpływu metabolitów produkowanych przez mikrobiom jelitowy na dysfunkcję metaboliczną limfocytów T w PBL. W ramach projektu planujemy: (1) kompleksową charakterystykę wyczerpania i zaburzeń mitochondrialnych u nowo zdiagnozowanych i nieleczonych wcześniej chorych na PBL; (2) ocenę zdolności wybranych metabolitów mikrobiomowych do modulowania metabolizmu i funkcji limfocytów T *ex vivo*; (3) analizę transkrypcyjną i epigenetyczną odpowiedzi komórek na ekspozycję na wybrane metabolity z wykorzystaniem metod bulk i single-cell; oraz (4) zbadanie dynamiki zmian sygnatur immunometabolicznych w trakcie terapii celowanej. Poprzez integrację immunofenotypowania, analiz metabolicznych i technik multiomicznych, projekt dąży do zidentyfikowania szlaków zależnych od metabolitów, które determinują rozwój wyczerpania limfocytów T w CLL, co może dostarczyć podstaw do tworzenia nowych biomarkerów i terapii ukierunkowanych na poprawę kompetencji immunologicznej.