

[najnowocześniej na świecie](#)

Dzieci z białaczką w Polsce będą leczone najnowocześniej na świecie

„Panaceum”: Klinika Pediatrii, Onkologii i Hematologii, której Pan Profesor jest kierownikiem, rusza z nowym dużym projektem, na czym on polega?

Prof. Wojciech Młynarski – Szczęśliwie udało nam się uzyskać finansowanie w ramach I Konkursu Agencji Badań Medycznych dla naszego projektu, który nazywa się CALL-POL (*Childhood ALL in Poland*). Projekt, który złożyliśmy do konkursu ABM, jest badaniem klinicznym i zyskał najwyższą notę ze wszystkich złożonych tam projektów, czyli 198,5 pkt na 200 możliwych. Kolejny projekt dostał 190 punktów, a trzeci z kolei – 179 pkt. Na nasze badania otrzymaliśmy ponad 28 mln złotych. Moim zdaniem projekt jest bardzo ambitny, wierzę, że sobie z nim poradzimy. Patrząc na zespół wybitnych lekarzy i naukowców, z którym mam zaszczyt pracować w Klinice, z pewnością nam się to uda.

„P” – Ile ośrodków bierze udział w projekcie?

W.M. – Liderem projektu jest Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ale w skład wchodzi również Centralny Szpital Kliniczny UM w Łodzi, Śląski Uniwersytet Medyczny, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, a także Instytut Technik Innowacyjnych EMAG z Katowic.

Z klinicznego punktu widzenia do projektu będą włączone wszystkie ośrodki onkologii dziecięcej w Polsce. Chcemy, aby projekt objął leczeniem wszystkie dzieci, u których będzie rozpoznana ostra białaczka limfoblastyczna (ang. *Acute Lymphoblastic Leukemia*) w najbliższych trzech latach w Polsce. Szacujemy, że będzie to minimum 600 dzieci. Białaczka ta jest najczęstszym nowotworem złośliwym w populacji pediatrycznej, stanowi około 25–30 proc. wszystkich nowotworów u dzieci i jej częstość powoli rośnie. Projekt ma charakter badania klinicznego, interwencyjnego, w którym będą aż cztery różne randomizacje i będą badane cztery nowe leki zastosowane poza wskazaniami rejestracyjnymi. Cały projekt ukierunkowany jest przede wszystkim na bardzo zaawansowaną diagnostykę molekularną ostrej białaczki limfoblastycznej. Idea jest taka, że badamy cały genom komórek białaczkowych i kwalifikujemy pacjenta do danej terapii na podstawie zidentyfikowanej sygnatury molekularnej. Analiza komórek nowotworowych będzie obejmowała badania z wykorzystaniem technologii mikromacierzowej (ang. *dense SN“P” – array*), sekwencjonowania RNA metodą NGS (ang. *next-generation sequencing*, NGS), badań cytogenetycznych i cytofluorometrycznych, a także cytometrii spektroskopii masowej (CyTOF). Zakładamy, że będziemy mieć nawet kilkanaście różnych ścieżek terapeutycznych dla indywidualnych dzieci z ALL. Część z tych dzieci będzie leczona

lekami ukierunkowanymi molekularnie, takimi jak inhibitory kinaz tyrozynowych, inhibitory proteosomu czy celowaną humoralną immunoterapią, te leki – jak już wspomniałem – będą stosowane poza wskazaniami rejestracyjnymi. Z drugiej strony takie leczenie będzie propozycją dla pacjentów z grupy tzw. wysokiego ryzyka (HR), czyli pacjentów, u których prawdopodobieństwo nawrotu białaczki sięga nawet 50 proc.

„P” – Czyli szukacie metod leczniczych dla tych dzieci, które nie poddają się leczeniu standardowemu?

W.M. – Tak. Na podstawie badań molekularnych jesteśmy w stanie zidentyfikować grupę pacjentów nazywaną grupą standardowego ryzyka (SR). W tej grupie dzieci obecnie dostępne i zarejestrowane postępowanie terapeutyczne daje wyleczalność na poziomie 95-98 proc. To jest grupa, w której nie poszukujemy nowych metod terapeutycznych, tylko standaryzujemy obecne. Ale istnieje też grupa tzw. pośredniego ryzyka (IR) i są to pacjenci, którzy mogliby uzyskiwać takie same efekty terapeutyczne jak pacjenci ze standardowego ryzyka, ale ich nie osiągają. To jest bardzo interesująca grupa chorych, u których badanie genomu komórek białaczkowych pozwoli również na wybranie optymalnej ścieżki terapeutycznej. U tych pacjentów będziemy oceniali również odpowiedź na leczenie z zastosowaniem oceny tzw. choroby resztkowej.

„P” – Co to jest choroba resztkowa?

W.M. – Choroba resztkowa (ang. *minimal residual disease*, MRD) jest miarą odpowiedzi na leczenie, czyli w tym przypadku ocenia się, ile komórek nowotworowych/białaczkowych pozostało w szpiku kostnym pacjenta po zastosowaniu terapii. Im wyższa jest choroba resztkowa, czyli im więcej komórek pozostało, tym ryzyko nawrotu białaczki jest większe. Badanie takie można wykonać za pomocą wielokolorowej cytometrii przepływowej (ocena antygenów powierzchniowych komórek) lub za pomocą metod genetyki molekularnej (ocena rearanżacji genów TCR i genów immunoglobulin). W ten sposób możemy monitorować nawet pojedyncze komórki nowotworowe, które po leczeniu zostały w szpiku pacjenta. To znaczy, że jesteśmy w stanie zidentyfikować jedną komórkę białaczkową na dziesięć tysięcy komórek prawidłowych szpiku kostnego. Bazując na ocenie choroby resztkowej, możemy wytypować pacjentów, u których ryzyko nawrotu choroby będzie sięgać nawet 50 proc. To jest ta grupa, w której zastosujemy leki ukierunkowane molekularnie (bortezomib, imatinib, ruksolitynib), ale również immunoterapię z zastosowaniem bispecyficznych przeciwciał (blinatumomab).

„P” – Czy to daje lepsze perspektywy wyzdrowienia?

W.M. – To jest jedno z pytań naszego projektu, czy włączenie leków ukierunkowanych molekularnie i immunoterapii w tej grupie zmniejszy liczbę nawrotów białaczki.

„P” – Rozumiem, że będziecie badać genom komórek nowotworowych i na tej podstawie dopasowywać terapię, wykorzystując leki, które są dostępne, ale są poza wskazaniami do leczenia białaczki...

W.M. – Trzy z tych leków są już stosowane w ALL, w tym jeden z nich jest stosowany w pierwszej linii terapii u pacjentów z fuzją *BCR-ABL1*, a dwa wyłącznie u pacjentów z nawrotem białaczki (blinatumomab, bortezomib). My chcemy je zastosować wcześniej, oceniając genom nowotworu i wyprzedzając wystąpienie wznowy choroby. Czwarty z leków, który będziemy stosowali, nie ma rejestracji do leczenia białaczek (ruksolitinib). Nasze wstępne badania wskazują, że ruksolitinib może być efektywny u pacjentów z pierwotną opornością na standardową chemioterapię, w przypadku, gdy komórki ALL mają sygnaturę molekularną wskazującą na pobudzenie sygnału JAK-STAT.

„P” – Jak do tej pory kwalifikowano pacjentów do poszczególnych grup ryzyka?

W.M. – Do tej pory kwalifikacja też odbywała się na podstawie badań genetycznych, ale była oparta na badaniach cytogenetycznych komórek nowotworowych oraz na ocenie choroby resztkowej metodą cytometryczną, nie badaliśmy całego genomu. W nowym projekcie będziemy badać cały genom komórek nowotworowych, nowymi metodami, tak aby ocenić liczbę kopii genów w obrębie całego genomu (ang. *copy number variations*, CNV). Chcemy w naszej diagnostyce dojść do rozdzielczości na poziomie pojedynczego eksonu. Będziemy też badali defekty genetyczne na poziomie RNA, identyfikując znane i nieznane obecnie fuzje genowe (RNA-NGS). Ponadto w komórkach białaczkowych każdego dziecka zostanie przeprowadzona analiza aktywności podjednostek enzymatycznych proteosomu i immunoproteosomu. W tym celu zastosujemy unikatowe w skali światowej metody badawcze z wykorzystaniem sond peptydowych znakowanych zarówno fluorescencyjnie, jak i metalami z grupy lantanowców. Pozwoli to na wykorzystanie technologii cytometrii spektroskopii masowej (CyTOF).

„P” – Po co to wszystko?

W.M. – W prawidłowym limfocycie, proteosom i immunoproteosom pełni bardzo ważną rolę w utrzymaniu homeostazy komórki poprzez zaangażowanie w degradację białek. To obecnie bardzo gorący temat w przypadku zastosowania leków, inhibitorów proteosomu, w onkohematologii. Mamy zamiar zdefiniować grupę dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną, w której zastosowanie inhibitorów proteosomu będzie efektywną metodą terapeutyczną.

„P” – Czy te wszystkie badania będą prowadzone w Łodzi?

W.M. – Tak, większość z nich. Przy Klinice Pediatrii, Onkologii i Hematologii zostało

powołane specjalne laboratorium: Centralne Laboratorium Badań Genetycznych w Onkologii Dziecięcej, OncoLab im. Wielkiej Orkiestry Świątecznej Pomocy. OncoLab został w większości wyposażony przez WOŚP. Mamy najnowocześniejszy sprzęt do badań genetycznych, a ludzie pracujący w laboratoriach Kliniki to wybitni specjaliści w dziedzinie biologii i genetyki molekularnej, w większości wykształceni za granicą. Mam szczęście, że pracuję z takim Zespołem badaczy!

Oczywiście, część badań będzie również prowadzona w Zabrze, Lublinie czy Politechnice Wrocławskiej.

„P” - Wracając do podstaw, jaka jest etiologia białaczek?

W.M. - Białaczka jest wynikiem akumulacji wielu defektów różnych genów w komórkach hematopoetycznych. Uważa się, że minimum 10 proc. dzieci ma silną predyspozycję genetyczną do rozwoju nowotworów, w tym ALL. To znaczy, że u dzieci znacznie częściej niż u dorosłych choroba nowotworowa jest cechą dziedziczną. Nasza Klinika jest również ośrodkiem, który bada te predyspozycje u dzieci z chorobą nowotworową z całej Polski. Wiemy już, że są zespoły genetyczne, w których występuje wrodzona predyspozycja do wystąpienia ALL n”P” - zespół Nijmegen, ataxia telangiectasia czy zespół Blooma. Mogą to też być mutacje w genach odpowiedzialnych za rodzinną małopłytkowość czy zaburzenia odporności. To bardzo ważny aspekt badawczy Kliniki, który ma bezpośrednie przełożenie na leczenie dzieci z chorobą nowotworową.

„P” - Z punktu widzenia klinicznego na co powinni zwracać uwagę rodzice, jakie objawy mogą sugerować, że mamy do czynienia z białaczką?

W.M. - To są wszystkie objawy powiązane z niedomogą działania szpiku kostnego, ostra białaczka to jest nic innego jak nagłe zatrzymanie się produkcji wszystkich elementów morfotycznych krwi w szpiku kostnym, czyli takie dziecko będzie miało niedokrwistość i wszystkie konsekwencje z tym związane: osłabienie, bladość skóry, męczliwość. Dodatkowe objawy będą pochodną małopłytkowości, czyli łatwe pojawianie się siniaków, krwawienie, a kolejne będą pochodzić z układu białokrwinkowego, czyli częste infekcje. Duży procent dzieci do lat 6, u których rozpoznajemy białaczkę, skarża się na bóle kończyn dolnych, oczywiście taki izolowany objaw nie świadczy o nowotworze. U części dzieci powiększają się narządy, jak węzły chłonne, wątroba czy śledziona, stąd choroby mogą towarzyszyć bóle brzucha.

„P” - Czy kiedyś będzie można zeskanować swój materiał genetyczny i sprawdzić predyspozycje do chorób?

W.M. - Obecnie jest to już możliwe. W naszej Klinice już się to dzieje, ale badania dotyczą

dzieci z już rozpoznanym nowotworem. U dziecka, u którego wystąpiła choroba nowotworowa, szukamy w genomie defektu genetycznego, który predysponuje do wystąpienia białaczki. To jest ważne z punktu widzenia klinicznego, bo dzieci, które odziedziczyły predyspozycje, mają większe ryzyko powikłań leczenia. Mając taką informację, możemy przewidywać wystąpienie takich powikłań i im zapobiegać.

„P” - Czy można zapobiegać białaczce?

W.M. – Czasami tak, my to już robimy. Możemy obserwować dzieci z rodzin, gdzie stwierdzono defekt genetyczny predysponujący do wystąpienia nowotworu. Przykładowo, w przypadku zespołu Nijmegen wiemy, że ryzyko wystąpienia nowotworu sięga 80 proc. w ciągu pierwszych dwudziestu lat życia. Złożyliśmy ostatnio publikację, w której dokumentujemy po raz pierwszy na świecie, że przeszczep komórek hematopoetycznych szpiku kostnego u dzieci z zespołem Nijmegen chroni przed wystąpieniem białaczek i chłoniaków oraz istotnie poprawia wyniki leczenia, jeśli choroba nowotworowa się już pojawi.

„P” - Czyli historia Angeliny Jolie, która usunęła sobie piersi nie jest abstrakcją?

W.M. – Angelina Jolie ma zdiagnozowany defekt genu *BRCA1*, ale tylko w przypadku jednego allele, drugi był prawidłowy. To już niesie ryzyko wystąpienia raka piersi i raka jajnika. U dzieci sytuacja może być jeszcze bardziej dramatyczna. W przypadku, gdy mały człowiek odziedziczy mutację *BRCA1* od ojca i od matki to mówimy o zespole Fanconiego i wtedy mamy chorobę, której nie jesteśmy w stanie wyleczyć. Narzędzia terapeutyczne obecnie po prostu nie istnieją, przede wszystkim, ze względu na wybitne ryzyko ciężkich powikłań leczenia przeciwnowotworowego. Niestety, w Polsce, diagnozujemy kilkoro takich dzieci rocznie.

„P” - Który aspekt projektu jest ważniejszy: kliniczny czy naukowy?

W.M. – Ja jestem lekarzem i naukowcem, z punktu widzenia klinicznego mogę powiedzieć, że dzięki temu projektowi dzieci w Polsce będą leczone tak samo jak dzieci w najlepszych ośrodkach na świecie, a może nawet lepiej. Wiem, to brzmi bardzo ambitnie, ale ja jestem z natury optymistą. Wyleczalności ostrej białaczki limfoblastycznej w latach sześćdziesiątych ubiegłego wieku w Polsce nie przekraczała 5 proc., obecnie choroba ta jest wyleczalna na poziomie 90 proc., w ramach projektu chcemy uzyskać wyleczalność co najmniej 95 proc. pacjentów.

„P” – Dziękuję za ciekawą rozmowę i życzę powodzenia w realizacji projektu.

Rozmawiała Patrycja Proc