

Contents lists available at [SciVerse ScienceDirect](#)

Acta Haematologica Polonica

journal homepage: www.elsevier.com/locate/achaem

Praca poglądowa/Review

Translational research w szpiczaku plazmocytowym polską szansą na przyspieszenie?



“Translational research” in multiple myeloma – Polish opportunity to accelerate?

Dominik Dytfeld*

Katedra Klinika Hematologii i Chorób Rozrostowych Układu Krwiotwórczego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Kierownik: prof. dr hab. med. Mieczysław Komarnicki, Poznań, Polska

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 31.05.2013

Zaakceptowano: 02.07.2013

Dostępne online: 18.07.2013

Słowa kluczowe:

- szpiczak plazmocytowy
- badania kliniczne
- badania przedkliniczne
- optymalizacja leczenia
- translational research

Keywords:

- Multiple myeloma
- Clinical studies
- Preclinical studies
- Treatment optimization
- “Translational research”

A B S T R A C T

Although multiple myeloma still remains an incurable disease, the introduction of new drugs like thalidomide, bortezomib and lenalidomide, and recently carfilzomib and pomalidomide (not in the EU) has significantly prolonged life of patients with multiple myeloma. One of the key factors affecting the dramatic improvement in the effectiveness of the therapy is the development of so-called translational research which is defined by intensive laboratory work, mainly based on molecular studies, focused on the extremely fast introduction of this knowledge in clinical practice. The use of modern methods of molecular biology by identifying new therapeutic targets in preclinical studies has allowed the introduction of new particles such as perfosine or elotuzumab for clinical trials, which will probably result in their rapid introduction into everyday clinical practice. “Translational research” is also used in the work on the optimization of treatment with substances already registered as exemplified by studies using GEP and proteomics. Consolidated and consistent actions of hematological centers in Poland, in cooperation with the Polish non-clinical research centers, as well as with foreign institutions, given the large clinical population of patients with multiple myeloma, it is a huge Polish opportunity to develop knowledge about the disease. This will give a chance to people for easier access to modern forms of therapy to ultimately make myeloma from “incurable” to “chronic” disease.

© 2013 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Urban & Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

Wstęp

Mimo że szpiczak plazmocytowy ciągle pozostaje chorobą nieuleczalną, to jednak wprowadzenie nowych leków: najpierw talidomidu, następnie bortezomibu (Velcade®) oraz

lenalidomidu (Revlimid®), a ostatnio także carfilzomibu i pomalidomidu w sposób znaczący zmieniło przebieg choroby [1–5]. Do lat 90. ubiegłego wieku żadne metody leczenia z wyjątkiem chemioterapii wysokodawkowej nie wydłużały w sposób istotny życia chorym ze szpiczakiem, w porównaniu z klasyczną, małoefektywną chemioterapią wg

* Adres do korespondencji: Katedra i Klinika Hematologii i Chorób Rozrostowych Układu Krwiotwórczego UM, ul. Szamarzewskiego 84, 60-569 Poznań, Polska. Tel.: +48 61 85 49 571; fax: +48 61 85 49 578.

Adres email: dytfeld@me.com.

schematu MP (melfalan, prednizon). Ostatnia dekada przyniosła bezprecedensowy postęp w leczeniu tej choroby. Co najważniejsze, ten postęp jest mierzalny wydłużeniem życia chorych, ze średnio 3 lat w końcu ubiegłego dziesięciolecia, do obecnie 6–7, a nawet 10 lat [6, 7]. Jednym z kluczowych elementów mających wpływ na imponującą poprawę warunków leczenia chorych ze szpiczakiem był rozwój tzw.: *translational research*.

Translational research i badania nad nowymi cząstkami

Translational research (określenie trudne do przetłumaczenia na język polski) to maksymalne skoordynowanie działań na poziomie nauk podstawowych, dające podstawę poprzez poszerzenie wiedzy o biologii choroby do intensywnych prac przedklinicznych, co przy konsekwentnym i sprawnym wprowadzaniu nowych cząstek do badań klinicznych umożliwia ich szybką rejestrację i wprowadzenie do powszechnego użytku.

Szersze poznanie biologii szpiczaka plazmocytoowego przy użyciu nowoczesnych technik biologii molekularnej otworzyło drogę badaniom przedklinicznym, a w konsekwencji klinicznym nad wpływem cząstek hamujących wewnątrz- i zewnątrzkomórkowe szlaki sygnałowe. Blokowanie aktywności zaangażowanych w nie białek daje możliwość wykorzystania licznych substancji o potencjalnych właściwościach hamujących rozwój szpiczaka. Część z tych cząstek znajduje się już w fazie badań klinicznych, co zapewne w niedalekiej przyszłości zaowocuje pojawieniem się na rynku jeszcze nowszych leków o aktywności przeciwszpiczakowej i poprawi tym samym warunki terapeutyczne. Do substancji tych należy między innymi perifosyna (KRX-0401), która jest związkami hamującym fosforylację kinazy białkowej ARK, a tym samym prowadzi do apoptozy komórek nowotworowych. Inne substancje hamujące szlak związany z ARK to sirolimus (rapamycyna), temsirolimus (CCI-779), everolimus (RAD001) działające poprzez hamowanie kinazy mTOR (*Mammalian Target of Rapamycin*), która integruje szereg szlaków komunikacji wewnątrzkomórkowej [8, 9]. Inne potencjalne punkty uchwytu terapeutycznego to: białko szoku termicznego HSP90 oraz dwa enzymy biorące udział w acetylacji białek histonowych: acetyltransferaza (HAT) i deacetylaza (HDAC) histonowa.

Skomplikowana transdukcja sygnału między komórkami szpiczaka plazmocytoowego a komórkami podścieliska odgrywa kluczową rolę w patogenezie szpiczaka. Do związków intensywnie badanych na poziomie laboratoryjnym i klinicznym należą inhibitory: interleukina 6 (IL-6), glikoproteiny powierzchniowej CD2-S1, CD40, a także inhibitory czynników angiogenezy: naczyniowego śródbłonkowego czynnika wzrostu (*Vascular Endothelial Growth Factor*; VEGF) oraz czynnika wzrostu fibroblastów (*Fibroblast Growth Factor*; FGF). Liczne badania przedkliniczne wykazały obiecujące efekty hamowania wpływu tych substancji na komórki szpiczaka plazmocytoowego ograniczającego ich przeżycie, co jest weryfikowane obecnie na poziomie badań klinicznych [10, 11].

Liczba aktualnie prowadzonych badań klinicznych nad szpiczakiem przekracza obecnie 1000, a liczba analizowanych cząstek – ponad 100. O ile nie należy się spodziewać,

by większość z badanych związków weszła do codziennej praktyki, to prowadzone obecnie badania zapewne zmienią podejście do leczenia w perspektywie najbliższych lat. Aktualne informacje dotyczące prowadzonych badań można śledzić na stronie internetowej amerykańskiego Narodowego Instytutu Zdrowia (<http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=myeloma>).

Translational research a optymalizacja leczenia

Wprowadzenie nowych opcji terapeutycznych w sposób istotny poprawiło skuteczność i bezpieczeństwo leczenia chorych ze szpiczakiem. Przebieg kliniczny choroby jest jednak nadal bardzo niejednorodny, co między innymi wyraża się zróżnicowaną skutecznością poszczególnych strategii leczniczych i różnym czasem rozwoju chemiooporności. Ta różnorodność implikuje konieczność określenia optymalnych czynników prognostycznych, które warunkowałyby sposób leczenia u konkretnego chorego. Jest to o tyle ważne, że istnieje coraz więcej dowodów na to, iż głęboka redukcja masy guza podczas leczenia pierwszolinowego, a więc uzyskanie co najmniej bardzo dobrej odpowiedzi częściowej (*Very Good Partial Remission*; VGPR) lub całkowitej remisji (*Complete Response*; CR) wiąże się z dłuższym czasem wolnym od progresji i/lub całkowitym czasem przeżycia [12–14]. Do tej pory nie udało się stworzyć podstaw do prawdziwie zindywidualizowanej terapii, jednak rozwój nauk podstawowych oraz nowe informacje z badań klinicznych sprawiają, że należy oczekiwać takich zaleceń w najbliższej przyszłości. Próba stworzenia podstaw terapii zindywidualizowanej są zalecenia mSMART (*Mayo Stratification for Myeloma and Risk-Adapted Therapy*) [15]. Chorzy, zgodnie z tymi zaleceniami, są kwalifikowani do trzech grup rokowniczych: do grupy wysokiego ryzyka zaliczani są chorzy, u których, przy braku trisomii (tj. postaci hiperdiploidalnej) stwierdza się delecję 17p lub translokacje: t(14;16) bądź t(14;20); do grupy ryzyka pośredniego – chorzy z obecnością translokacji t(4;14); zaś pozostali chorzy – do grupy ryzyka standardowego. Chorym w zależności od przynależności do poszczególnych grup ryzyka proponuje się inną strategię postępowania nie tylko przy użyciu odmiennych schematów chemioterapii, ale nawet przy założeniu różnorodnych celów terapeutycznych.

Do tej klasyfikacji rokowniczej został niedawno wprowadzony profil GEP „złego rokowania” (*High-risk Gene Expression Profiling*; *High-risk GEP*). Profil ten został opracowany na podstawie analizy ekspresji genów plazmocytoów 532 chorych leczonych dwoma protokołami w ramach oceny skuteczności TT2 oraz 3 (*Total Therapy 2*; TT2) i stanowi jedno ze sztandardowych osiągnięć *translational research*. Na podstawie badań różnicy w ekspresji genów między chorymi o różnym czasie do progresji oraz czasie przeżycia opracowano listę – początkowo 70, a następnie 17 genów, klasyfikującą chorych do dwóch grup rokowniczych: ryzyka wysokiego oraz ryzyka niskiego [16]. Dokładna analiza tych danych pokazała między innymi, że zaburzenia dotyczące chromosomu 1 związane są z gorszym ryzykiem, co jest niejako potwierdzeniem obserwacji z analizy zaburzeń cytogenetycznych. Rokownicze znaczenie profilu ekspresji genów zostało potwierdzone w innych populacjach chorych

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3328341>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3328341>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)