

Szpiczak mnogi (ang. multiple myeloma, MM) jest schorzeniem cechującym się nowotworowym rozrostem komórek plazmatycznych, zdolnych do produkcji monoklonalnych immunoglobulin, których geny uległy rekombinacji lub somatycznej hipermutacji. MM odpowiada za 1% wszystkich nowotworów złośliwych i jest drugą pod względem częstości występowania chorobą nowotworową układu krwiotwórczego, z częstością występowania w Europie 6/100 tys. Jest schorzeniem o nieznanym, złożonej etiologii i dotyczy głównie populacji starszych pacjentów, których mediana wieku przy rozpoznaniu wynosi 65 – 70 lat. Przebieg choroby i czas przeżycia pacjentów są bardzo zróżnicowane, jednak w ostatniej dekadzie obserwuje się wyraźny postęp w leczeniu tej nieuleczalnej jak dotąd choroby. Poznanie molekularnych mechanizmów działania cząsteczek adhezyjnych, cytokin i szlaków sygnałowych uczestniczących w rozwoju i progresji MM doprowadziło do opracowania nowoczesnych, celowanych terapii, poprawiających jakość życia oraz znacznie wydłużających medianę czasu przeżycia chorych. Aktualnie stosowane leki są substancjami o charakterze immunomodulującym, ukierunkowanymi na różne drogi przewodzenia sygnałów w komórce szpiczakowej, ingerują w mechanizmy proliferacji, apoptozy, angiogenezy, a także wpływają na interakcje między komórką szpiczakową a komórkami podścieliska szpiku. Do leków, które okazały się wysoce aktywnymi należą leki immunomodulujące: talidomid i jego nowsze analogi lenalidomid i pomalidomid oraz inhibitory proteasomu: bortezomib i karfilzomib. Zastosowanie ich w leczeniu szpiczaka mnogiego przyczyniło się do ponad dwukrotnego przedłużenia czasu przeżycia chorych. Jednak stosowanie talidomidu i bortezomibu wiąże się również z wystąpieniem poważnego oraz często występującego problemu, jakim jest polekowa polineuropatia obwodowa. Mechanizm rozwoju neuropatii obwodowej indukowanej chemioterapią jest mało poznany.

Głównym celem projektu jest ocena wpływu neurotrofin i czynników proangiogennych na występowanie neuropatii obwodowej indukowanej leczeniem schematami zawierającymi leki mogącymi w swoim profilu działań niepożądanych wzbudzać PN (Bortezomib, Talidomid). Ocena stężenia oraz ekspresji genów kodujących badane czynniki może dostarczyć kluczowych informacji w celu dogłębnego zrozumienia mechanizmów patofizjologicznych biorących udział w rozwoju neuropatii.

W ramach niniejszego projektu planuje się zrekrutować pacjentów do grup badanych: i) pacjenci z rozpoznaniem szpiczakiem mnogim, bez neuropatii, przed leczeniem; ii) pacjenci po leczeniu schematem VMP (Bortezomib, Melfalan, Prednizon) lub VTD (Bortezomib, Thalidomid, Dexamethasone), u których wystąpiła neuropatia 3^o lub 4^o w trakcie terapii; iii) pacjenci z rozpoznaniem szpiczakiem mnogim z polineuropatią w jego „naturalnym” przebiegu; oraz dodatkowo 80 zdrowych dojrzałych wiekowo osób, które będą stanowić grupę kontrolną. Analizie zostanie poddana zarówno krew obwodowa jak i szpik kostny. W ramach projektu zostanie przeprowadzona szczegółowa ocena neurotrofin i czynników proangiogennych za pomocą nowoczesnych metod molekularnych, obejmujących technologię Luminex oraz separację plazmocytów ze szpiku kostnego metodą immunomagnetyczną opartą na zastosowaniu antygenowo-specyficznych przeciwciał połączonych z paramagnetycznymi cząsteczkami. Wyizolowane z plazmocytów RNA oraz białko całkowite umożliwią następnie: i) precyzyjną analizę zmian ekspresji genów kodujących badane czynniki w tych komórkach; ii) ocenę ilości białek; iii) wizualizację neurotrofin i czynników angiogennych w uzyskanych plazmocytach. Dodatkowo przeprowadzona zostanie ocena odsetka plazmocytów w szpiku kostnym za pomocą cytometrii przepływowej oraz analiza szerokiego panelu zmian ekspresji genów oraz cząsteczek miRNA z zastosowaniem mikromacierzy. Analiza bioinformatyczna danych mikromacierzowych pozwoli na zidentyfikowanie poszczególnych miRNA oraz genów o zmienionym profilu ekspresji u pacjentów chorych na MM, co w efekcie umożliwi szersze spojrzenie na przedstawiony problem badawczy.

Otrzymane wyniki mogą stanowić zatem istotny wkład w rozszerzenie wiedzy dotyczącej patogenezы polineuropatii, a w przyszłości przyczynić się do ograniczenia występowania tego powikłania u pacjentów ze szpiczakiem. Dodatkowo, poziom neurotrofin i innych rozpuszczalnych czynników białkowych o działaniu neuroprotektynym, mógłby stać się również nowym markerem, umożliwiającym estymację przewidywalnego przebiegu klinicznego choroby w tym aspekcie oraz uniknięcie powikłań wynikających z zastosowanego leczenia.