

POPULARNONAUKOWE STRESZCZENIE PROJEKTU

Szpiczak plazmocytowy jest jednym z najczęstszych nowotworów hematologicznych, na który choruje obecnie ponad milion osób na świecie. W Polsce corocznie diagnozowanych jest *de novo* ponad 1500 pacjentów. Aktualnie liczba żyjących chorych w naszym kraju szacowana jest na około 8.000 osób. Średnie przeżycie w szpiczaku zwiększyło się w ostatnich latach około dwukrotnie i obecnie wynosi około 7-10 lat. Przedłużenie życia w tej chorobie wynika głównie z wprowadzenia do leczenia nowych leków, w tym przede wszystkim leków z grupy inhibitorów proteasomu (bortezomibu) oraz terapii z wykorzystaniem auto-przeszczepiania szpiku kostnego. Inhibitory proteasomu cechują się wysoką selektywnością wobec komórek szpiczaka (leki niszczą komórki nowotworowe, a nie zdrowe komórki organizmu) i stosunkowo mało wyrażonymi działaniami niepożądanymi. U pacjentów, w trakcie leczenia dochodzi jednak do mutacji warunkujących oporność na leki z tej grupy. U około 20% pacjentów występuje oporność pierwotna, warunkująca brak odpowiedzi na leczenie. U pozostałych chorych do oporności dochodzi na różnym etapie leczenia. Dotychczas mutacje te badano w sposób wybiórczy, zazwyczaj na powszechnie dostępnych szpiczakowych liniach komórkowych.

Celem naszych badań jest poszukiwanie molekularnych przyczyn pierwotnej i wtórnej oporności na leki z grupy inhibitorów proteasomu. Planowane przez nas badania powinny w sposób kompleksowy określić obecność wszystkich opisywanych dotychczas zaburzeń genetycznych mogących warunkować oporność u pacjentów, u których klinicznie stwierdzimy utratę odpowiedzi na leczenie lekami z grupy inhibitorów proteasomu.

Badania zostaną przeprowadzone na wyizolowanych ze szpiku kostnego komórkach szpiczaka w 3 grupach chorych: 1. przed leczeniem, 2. gdy choroba nawróci w trakcie leczenia lekami z grupy PI oraz 3. w grupie chorych leczonych lekami PI po raz drugi. Po pobraniu, w komórkach zostaną ocenione badane zaburzenia genetyczne: oceniona zostanie potranslacyjna modyfikacja zwiększająca ekspresję białek proteasome β_5 , POMP, NRF2, C-MAF i MAFB, Xbp1, utrata chromosomalnego regionu 8p21, punktowe mutacje genu *PSMB5*, *XBP1*. Ocenione zostaną stężenia cytokin w przebiegu klinicznym u pacjentów z rozpoznaniem szpiczakiem plazmocytowym a także ustalony profil miRNA.

Zastosowanie praktyczne markerów oporności pozwoliłoby na stworzenie zaleceń postępowania diagnostycznego u osób chorych na szpiczaka u których w trakcie leczenia dochodzi do rozwoju oporności, ale również pomogło by zoptymalizować wybór terapii u pacjentów z nowo rozpoznaną chorobą. Wyzwaniem dla wykonawców projektu jest nie tylko postęp naukowy, ale również możliwość zaoferowania rezultatów tego postępu pacjentom. Istniejący stan wiedzy w zakresie tematu badań jak i również oryginalny wkład wniesie rozwiązanie postawionego problemu do dorobku danej dyscypliny naukowej na świecie i w Polsce.