

Wprowadzenie do leczenia inhibitorów kinaz tyrozynowych takich jak imatinib diametralnie poprawiło wyniki leczenia i rokowania przewlekłej białaczki szpikowej (PBSz). Z drugiej jednak strony, przyjmowanie przez chorych leku przez okres kilku lat związane jest zawsze z ciągłym narażeniem na działanie efektów ubocznych jego stosowania, jak również wiąże się dużymi kosztami prowadzonej terapii. Do tej pory przeprowadzono wiele testów klinicznych które wykazały, że po odstawieniu leczenia u chorych na PBSz w trwającej minimum dwa lata molekularnej remisji choroby, prawie 40% pacjentów nie wymagało już podawania leku. Zaobserwowano również, że większość nawrotów choroby występuje w ciągu pierwszych 6 miesięcy po odstawieniu imatinibu. Może być to dowodem na to, że utrzymanie ciągłej remisji choroby nawet po odstawieniu leczenia celowanego hamującego kinazy tyrozynowe jest związane z przywróceniem kontroli układu immunologicznego nad komórkami nowotworowymi.

Przebieg kliniczny PBSz charakteryzuje się głębokim upośledzeniem mechanizmów odpowiedzi immunologicznej skierowanej przeciwko komórkom białaczkowym, co skutkuje ich ucieczką spod kontroli układu immunologicznego. Celem naszego projektu jest zbadanie zmian zachodzących w układzie immunologicznym chorych na PBSz po odstawieniu leczenia imatinibem. Planujemy zidentyfikować nowe markery immunologiczne, które w porównaniu z bardzo czułą oceną odpowiedzi molekularnej pozwolą jednoznacznie przewidzieć u których chorych odstawienie leczenia będzie bezpieczne i nie doprowadzi do ponownego nawrotu choroby. Badania immunologiczne obejmą charakterystykę populacji komórek układu odporności oraz białek odpowiedzialnych za utratę kontroli immunologicznej w przebiegu nowotworu przy użyciu techniki cytometrii przepływowej. Poziom odpowiedzi immunologicznej komórek cytotoksycznych skierowanej przeciwko antygenom występującym na komórkach białaczkowych zostanie zbadany za pomocą testu swoistego wydzielania interferonu gamma - ELISpot. Dodatkowo, ocenimy poziom reaktywacji wirusa cytomegalii, który może mieć znaczenie w utrzymaniu długotrwałej remisji nie wymagającej leczenia. Ostatecznie dokonamy również analizy „zespołu odstawienia inhibitora kinazy tyrozynowej”, który występuje u około 20-25% chorych, prawdopodobnie jako efekt odblokowania tego enzymu.

Wyznaczenie nowych markerów immunologicznych odpowiedzialnych za przywrócenie funkcji układu immunologicznego po odstawieniu imatinibu w połączeniu z czułą metodą oceny dynamiki zmian odpowiedzi molekularnej pozwoli na lepsze zrozumienie mechanizmów zaangażowanych w proces leczenia. Realizacja projektu może przyczynić się do wzrostu odsetka chorych u których odstawienie leczenia zakończy się całkowitym sukcesem