

Wykorzystanie genetycznej analizy płynnej biopsji do przewidywania i monitorowania odpowiedzi na terapię oraz ewolucji nowotworu u chorych na czerniaka

Czerniak jest najbardziej agresywnym nowotworem skóry, który bardzo szybko rozsiewa się z pierwotnej lokalizacji do pozostałych narządów. Pacjenci w rozsiałym stadium czerniaka są leczeni dwoma typami terapii: inhibitorami zmutowanych białek BRAF oraz MEK oraz immunoterapią. Te dwa rodzaje leków znacząco wydłużyły przeżycie pacjentów z zaawansowanym czerniakiem i obecnie chorzy w IV stadium tej choroby mogą żyć nawet ponad dwa lata. Dotyczy to, jednak tylko części pacjentów. Ponad połowa chorych umiera w trakcie pierwszych trzech lat terapii z powodu dalszego rozwoju choroby nowotworowej. Możliwość przewidywania, czy pacjent skorzysta z proponowanej terapii oraz szybkie wykrycie progresji choroby w trakcie leczenia pozwoliłyby lepiej zaplanować leczenie, zaoszczędzić choremu nieprzyjemnych efektów ubocznych terapii i ograniczyć koszty. Jednym z potencjalnych narzędzi do predykcji i monitorowania odpowiedzi na terapię, a także identyfikacji nowych celów terapeutycznych jest analiza genetyczna płynnej biopsji. Jest to test pozwalający zidentyfikować indywidualne cechy genetyczne nowotworu danego pacjenta i określić zaawansowanie choroby, a wszystko to w pojedynczej próbce krwi.

W niniejszym projekcie planujemy zbadać, czy opracowane przez nas testy genetyczne pozwolą przewidzieć skuteczność proponowanej terapii przed jej rozpoczęciem, a w trakcie leczenia szybko wskazać, czy stosowane leki działają. W tym celu chcielibyśmy przeprowadzić cztery badania: (1) przeanalizować DNA czerniaka krążące we krwi pacjentów na obecność mutacji w wybranych genach i wyznaczyć dla każdego pacjenta tzw. „sygnaturę genetyczną” jego nowotworu, (2) u wybranych 30 pacjentów chcemy tę sygnaturę badać w trakcie leczenia, obserwować, jak zmieniają się cechy genetyczne nowotworu i zidentyfikować te mutacje, które są odpowiedzialne za oporność komórek czerniaka na leczenie. Planujemy również (3) określać ilość zmutowanego DNA czerniaka we krwi pacjenta w trakcie leczenia i zbadać, czy ten parament jest dobrym wskaźnikiem zaawansowania choroby w organizmie, a tym samym skuteczności terapii. Ponadto (4) chcielibyśmy również porównać sygnaturę genetyczną uzyskaną w teście z krwi (płynna biopsja) z sygnaturą uzyskaną w teście z guza (tzw. biopsja standardowa) i sprawdzić, czy łatwiejsze, tańsze i powtarzalne badanie płynnej biopsji może zastąpić analizę materiału z guza nowotworowego. Eksperymenty planujemy wykonać na około 180 pacjentach z zaawansowanym czerniakiem leczonych w Narodowym Instytucie Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – PIB, Oddział w Gliwicach.

Realizacja tego projektu pozwoli odpowiedzieć na pytanie, czy nasz test genetyczny wykonany w płynnej biopsji czerniaka pozwoli przewidzieć, jak pacjent zareaguje na leczenie, a także czy stosowana terapia działa i jeśli nie, jakie cechy genetyczne nowotworu za to odpowiadają. Stosowanie takiego testu w praktyce klinicznej pozwoliłoby lepiej dopasować terapię do nowotworu pacjenta, a w przypadku niepowodzenia odpowiednio szybko wskazać inne potencjalnie skuteczne leki.