

STRESZCZENIE POPULARNONAUKOWE PROJEKTU – **Heterogeneity immunocompetent cells during chimeric antigen receptor T cell (CAR-T) CD19 immunotherapy .**

Ostra białaczka limfoblastyczna (ang. Acute Lymphoblastic Leukemia – ALL) jest najczęstszą chorobą nowotworową u dzieci, której szczyt zachorowań przypada na 2-5 rok życia. Wskaźnik zachorowalności wynosi około 200-250 dzieci rocznie. Choroba ta związana jest z dysfunkcją szpiku kostnego, który produkuje ogromne liczby niedojrzałych limfocytów. Rokowanie u dzieci jest bardzo dobre wyleczalność sięga około 90 proc. Pomimo to ALL pozostaje nadal istotną przyczyną zgonu u dzieci. Z pomocą przychodzi nowy rodzaj terapii, pierwszy raz zastosowany u dzieci w 2012 r. mianowicie immunoterapia z zastosowaniem komórek CAR-T (limfocytów T z chimerycznym receptorem antygenowym) dająca obiecujące efekty. W Polsce pierwszy raz terapia została zastosowana w marcu 2020 r., a od września 2022 r. jest również refundowana. W chwili obecnej jedynym zarejestrowanym preparatem u dzieci jest Tisagenlecleucel (Kymriah®). Immunoterapia CAR-T jest terapią ostatniej szansy, niestety u niektórych pacjentów nie udaje się uzyskać komórek CAR-T, niestety nadal nie wiemy dlaczego tak się dzieje. Po infuzji leku dość często dochodzi do ciężkiego powikłania pod postacią zespołu uwalniania cytokin, występują również powikłania neurologiczne takie jak encefalopatia, splątanie czy stan majaczeniowy. Zdarzenia te występują najczęściej w pierwszych tygodniach po podaży preparatu. Całkowity wskaźnik remisji w badaniu rejestracyjnym Kymriah® został oszacowany na ponad 80%. Niestety u pewnego odsetka pacjentów dochodzi do wznowy, która pojawia się w ciągu pierwszych miesięcy po infuzji i koreluje z wczesną utratą komórek CAR-T. Powód, dla którego niektórzy pacjenci tak szybko tracą cenne limfocyty, podczas gdy u innych utrzymują się one ponad 2 lata, wymaga dalszych badań. Być może jest to związane z tzw. ucieczką antygenowa i utratą ekspresji antygeny CD19 na komórkach białaczkowych.

W aktualnym projekcie zamierzamy ocenić zróżnicowanie subpopulacji limfocytów poprzez wykorzystanie najnowocześniejszej techniki analitycznej, cytometrii masowej (CyTOF – ang cytometry by Time-of-Flight). Metoda ta łączy w sobie zalety cytometrii przepływowej oraz spektrometrii mas, polega na użyciu stabilnych izotopów metali przejściowych (głównie lantanowców) jako znaczników dla przeciwciał, sond DNA, czy małowcząsteczkowych markerów chemicznych. W projekcie weźmie udział około 30 pacjentów, poddanych terapii CAR-T. Będą to pacjenci chorujący na ostrą białaczkę limfoblastyczną, poniżej 25 roku życia.

Pacjenci, którzy wezmą udział w badaniu uzyskają dostęp do najnowocześniejszego badania immunologicznego, dzięki któremu możliwa jest bardzo dokładna ocena subpopulacji limfocytów podczas stosowania immunoterapii CAR-T. Pomoże nam to nie tylko uzyskać więcej informacji na temat reakcji układu immunologicznego na tę nowoczesną terapię, takich jak dlaczego u niektórych pacjentów pojawiają się ciężkie powikłania, ale także być może pozwoli nam określić grupę pacjentów narażonych na utratę kom. CAR-T oraz wczesną wznowę choroby. Ponadto zebrane informacje przyczynią się do głębszego poznania preparatu oraz mogą pozwolić udoskonalić tę nowoczesną terapię.