

W hematologii, dziedzinie zajmującej się między innymi chorobami nowotworowymi układu chłonnego, takimi jak białaczki czy chłoniaki, obserwujemy w ostatnim czasie ogromny postęp. Nowe terapie oparte na technikach inżynierii genetycznej umożliwiły poprawę rokowania oraz wyleczenie wielu pacjentów, którzy do tej pory kwalifikowali się jedynie do leczenia paliatywnego. Jednym z najbardziej spektakularnych osiągnięć ostatnich lat było wprowadzenie terapii opartej na limfocytach CAR-T (tzw. terapia CAR-T). Terapia ta polega na modyfikacji limfocytów T pacjenta (rodzaj krwinek białych), w wyniku której zostają one wyposażone w specjalnie zaprojektowany receptor, tzw. chimeryczny receptor antygeny (ang. chimeric antigen receptor, CAR). Receptor ten pozwala na specyficzne wiązanie się z komórką nowotworową i jej eliminację przez limfocyt CAR-T. Zastosowanie terapii CAR-T wiąże się z wysokimi odsetkami odpowiedzi całkowitej (np. do 54% w przypadku chłoniaka z dużych komórek B, do 93% w przypadku ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek B). Spośród pacjentów osiągających remisję choroby, długotrwała odpowiedź jest obserwowana u kilkudziesięciu procent. Pomimo dużej skuteczności terapii CAR-T, wciąż wysoki odsetek pacjentów nie uzyskuje odpowiedzi na leczenie. Ponadto, terapia CAR-T wiąże się z poważnymi działaniami niepożądanymi, takimi jak zespół uwalniania cytokin (ang. cytokine release syndrome, CRS), neurotoksycznością oraz przetrwałymi zaburzeniami morfologii krwi. Do tej pory nie ustalono przyczyn stojących za różnorodnością odpowiedzi na leczenie oraz skłonnością pacjentów do zdarzeń niepożądanych.

Patogeneza powyższych zjawisk jest najprawdopodobniej bardzo złożona a jej wyjaśnienie wymaga „globalnego” podejścia, uwzględniającego procesy zachodzące na poziomie całego organizmu jak i lokalnie. W organizmie człowieka, w każdej chwili obecne są tysiące różnych białek oraz związków drobnocząsteczkowych (metabolitów), które biorą udział w procesach zachodzących na różnych poziomach organizmu. Ogół białek i metabolitów nazywa się odpowiednio proteomem i metabolomem, a badania nad nimi proteomiką i metabolomiką. Rodzaj oraz poziom białek i metabolitów stanowi niejako odcisk palca, na podstawie którego można określić jakie reakcje zachodzą w ustroju, jakie substancje produkowane są w nadmiarze, a jakich brakuje. Pozwala to na określenie podłoża molekularnego zjawisk obserwowanych w klinice oraz na zaprojektowanie celowanych interwencji terapeutycznych.

Obecnie brak jest ugruntowanej wiedzy na temat powiązań proteomu i metabolomu pacjenta z przebiegiem terapii CAR-T. Brak zrozumienia podstaw molekularnych wpływa na ograniczenie skuteczności terapii CAR-T. Celem niniejszego badania jest identyfikacja profili proteomicznych oraz metabolomicznych (wspólnie zwanych „omicznymi”) obecnych u pacjentów poddanych terapii CAR-T oraz powiązanie ich z odpowiedzią na leczenie oraz obecnością zdarzeń niepożądanych. Pozwoli to zweryfikowanie hipotezy o podłożu omicznym obserwowanych w klinice zjawisk, a w perspektywie na zwiększenie skuteczności terapii CAR-T.

Badaniem zostaną objęci dorośli pacjenci zakwalifikowani do terapii CAR-T z powodu opornych/nawrotowych chłoniaków B-komórkowych i ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek B. Po uzyskaniu świadomej zgody, od pacjenta zostanie pobrana surowica krwi w kilku punktach czasowych (przed rozpoczęciem terapii oraz w trakcie). Następnie zostanie dokonana analiza omiczna próbek z wykorzystaniem spektrometrii mas. Uzyskane w ten sposób dane zostaną przeanalizowane za pomocą technik bioinformatycznych oraz powiązane z danymi klinicznymi.

Spodziewanym efektem badania będzie powiązanie uzyskanych profili omicznych ze stanem klinicznym pacjentów poddawanych terapii CAR-T. Uzyskane w ten sposób informacje pozwolą na lepsze poznanie szczegółów patogenetyki zdarzeń niepożądanych oraz scharakteryzowanie czynników prognostycznych odpowiedzi na leczenie terapią CAR-T. W dalszej perspektywie, uzyskane dane pozwolą na optymalizację opieki nad chorym poddanym terapii CAR-T.