

Contents lists available at [SciVerse ScienceDirect](#)

Acta Haematologica Polonica

journal homepage: www.elsevier.com/locate/achaem

Praca poglądowa/Review

Translational research w szpiczaku plazmocytowym polską szansą na przyspieszenie?



“Translational research” in multiple myeloma – Polish opportunity to accelerate?

Dominik Dytfeld*

Katedra Klinika Hematologii i Chorób Rozrostowych Układu Krwiotwórczego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Kierownik: prof. dr hab. med. Mieczysław Komarnicki, Poznań, Polska

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 31.05.2013

Zaakceptowano: 02.07.2013

Dostępne online: 18.07.2013

Słowa kluczowe:

- szpiczak plazmocytowy
- badania kliniczne
- badania przedkliniczne
- optymalizacja leczenia
- translational research

Keywords:

- Multiple myeloma
- Clinical studies
- Preclinical studies
- Treatment optimization
- “Translational research”

A B S T R A C T

Although multiple myeloma still remains an incurable disease, the introduction of new drugs like thalidomide, bortezomib and lenalidomide, and recently carfilzomib and pomalidomide (not in the EU) has significantly prolonged life of patients with multiple myeloma. One of the key factors affecting the dramatic improvement in the effectiveness of the therapy is the development of so-called translational research which is defined by intensive laboratory work, mainly based on molecular studies, focused on the extremely fast introduction of this knowledge in clinical practice. The use of modern methods of molecular biology by identifying new therapeutic targets in preclinical studies has allowed the introduction of new particles such as perfosine or elotuzumab for clinical trials, which will probably result in their rapid introduction into everyday clinical practice. “Translational research” is also used in the work on the optimization of treatment with substances already registered as exemplified by studies using GEP and proteomics. Consolidated and consistent actions of hematological centers in Poland, in cooperation with the Polish non-clinical research centers, as well as with foreign institutions, given the large clinical population of patients with multiple myeloma, it is a huge Polish opportunity to develop knowledge about the disease. This will give a chance to people for easier access to modern forms of therapy to ultimately make myeloma from “incurable” to “chronic” disease.

© 2013 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Urban & Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

Wstęp

Mimo że szpiczak plazmocytowy ciągle pozostaje chorobą nieuleczalną, to jednak wprowadzenie nowych leków: najpierw talidomidu, następnie bortezomibu (Velcade®) oraz

lenalidomidu (Revlimid®), a ostatnio także carfilzomibu i pomalidomidu w sposób znaczący zmieniło przebieg choroby [1–5]. Do lat 90. ubiegłego wieku żadne metody leczenia z wyjątkiem chemioterapii wysokodawkowej nie wydłużały w sposób istotny życia chorym ze szpiczakiem, w porównaniu z klasyczną, małoefektywną chemioterapią wg

* Adres do korespondencji: Katedra i Klinika Hematologii i Chorób Rozrostowych Układu Krwiotwórczego UM, ul. Szamarzewskiego 84, 60-569 Poznań, Polska. Tel.: +48 61 85 49 571; fax: +48 61 85 49 578.

Adres email: dytfeld@me.com.

schematu MP (melfalan, prednizon). Ostatnia dekada przyniosła bezprecedensowy postęp w leczeniu tej choroby. Co najważniejsze, ten postęp jest mierzalny wydłużeniem życia chorych, ze średnio 3 lat w końcu ubiegłego dziesięciolecia, do obecnie 6–7, a nawet 10 lat [6, 7]. Jednym z kluczowych elementów mających wpływ na imponującą poprawę warunków leczenia chorych ze szpiczakiem był rozwój tzw.: *translational research*.

Translational research i badania nad nowymi cząstkami

Translational research (określenie trudne do przetłumaczenia na język polski) to maksymalne skoordynowanie działań na poziomie nauk podstawowych, dające podstawę poprzez poszerzenie wiedzy o biologii choroby do intensywnych prac przedklinicznych, co przy konsekwentnym i sprawnym wprowadzaniu nowych cząstek do badań klinicznych umożliwia ich szybką rejestrację i wprowadzenie do powszechnego użytku.

Szersze poznanie biologii szpiczaka plazmocytoowego przy użyciu nowoczesnych technik biologii molekularnej otworzyło drogę badaniom przedklinicznym, a w konsekwencji klinicznym nad wpływem cząstek hamujących wewnątrz- i zewnątrzkomórkowe szlaki sygnałowe. Blokowanie aktywności zaangażowanych w nie białek daje możliwość wykorzystania licznych substancji o potencjalnych właściwościach hamujących rozwój szpiczaka. Część z tych cząstek znajduje się już w fazie badań klinicznych, co zapewne w niedalekiej przyszłości zaowocuje pojawieniem się na rynku jeszcze nowszych leków o aktywności przeciwszpiczakowej i poprawi tym samym warunki terapeutyczne. Do substancji tych należy między innymi perifosyna (KRX-0401), która jest związkami hamującym fosforylację kinazy białkowej ARK, a tym samym prowadzi do apoptozy komórek nowotworowych. Inne substancje hamujące szlak związany z ARK to sirolimus (rapamycyna), temsirolimus (CCI-779), everolimus (RAD001) działające poprzez hamowanie kinazy mTOR (*Mammalian Target of Rapamycin*), która integruje szereg szlaków komunikacji wewnątrzkomórkowej [8, 9]. Inne potencjalne punkty uchwytu terapeutycznego to: białko szoku termicznego HSP90 oraz dwa enzymy biorące udział w acetylacji białek histonowych: acetyltransferaza (HAT) i deacetylaza (HDAC) histonowa.

Skomplikowana transdukcja sygnału między komórkami szpiczaka plazmocytoowego a komórkami podścieliska odgrywa kluczową rolę w patogenezie szpiczaka. Do związków intensywnie badanych na poziomie laboratoryjnym i klinicznym należą inhibitory: interleukina 6 (IL-6), glikoproteiny powierzchniowej CD2-S1, CD40, a także inhibitory czynników angiogenezy: naczyniowego śródbłonkowego czynnika wzrostu (*Vascular Endothelial Growth Factor*; VEGF) oraz czynnika wzrostu fibroblastów (*Fibroblast Growth Factor*; FGF). Liczne badania przedkliniczne wykazały obiecujące efekty hamowania wpływu tych substancji na komórki szpiczaka plazmocytoowego ograniczającego ich przeżycie, co jest weryfikowane obecnie na poziomie badań klinicznych [10, 11].

Liczba aktualnie prowadzonych badań klinicznych nad szpiczakiem przekracza obecnie 1000, a liczba analizowanych cząstek – ponad 100. O ile nie należy się spodziewać,

by większość z badanych związków weszła do codziennej praktyki, to prowadzone obecnie badania zapewne zmienią podejście do leczenia w perspektywie najbliższych lat. Aktualne informacje dotyczące prowadzonych badań można śledzić na stronie internetowej amerykańskiego Narodowego Instytutu Zdrowia (<http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=myeloma>).

Translational research a optymalizacja leczenia

Wprowadzenie nowych opcji terapeutycznych w sposób istotny poprawiło skuteczność i bezpieczeństwo leczenia chorych ze szpiczakiem. Przebieg kliniczny choroby jest jednak nadal bardzo niejednorodny, co między innymi wyraża się zróżnicowaną skutecznością poszczególnych strategii leczniczych i różnym czasem rozwoju chemiooporności. Ta różnorodność implikuje konieczność określenia optymalnych czynników prognostycznych, które warunkowałyby sposób leczenia u konkretnego chorego. Jest to o tyle ważne, że istnieje coraz więcej dowodów na to, iż głęboka redukcja masy guza podczas leczenia pierwszolinowego, a więc uzyskanie co najmniej bardzo dobrej odpowiedzi częściowej (*Very Good Partial Remission*; VGPR) lub całkowitej remisji (*Complete Response*; CR) wiąże się z dłuższym czasem wolnym od progresji i/lub całkowitym czasem przeżycia [12–14]. Do tej pory nie udało się stworzyć podstaw do prawdziwie zindywidualizowanej terapii, jednak rozwój nauk podstawowych oraz nowe informacje z badań klinicznych sprawiają, że należy oczekiwać takich zaleceń w najbliższej przyszłości. Próbą stworzenia podstaw terapii zindywidualizowanej są zalecenia mSMART (*Mayo Stratification for Myeloma and Risk-Adapted Therapy*) [15]. Chorzy, zgodnie z tymi zaleceniami, są kwalifikowani do trzech grup rokowniczych: do grupy wysokiego ryzyka zaliczani są chorzy, u których, przy braku trisomii (tj. postaci hiperdiploidalnej) stwierdza się delecję 17p lub translokacje: t(14;16) bądź t(14;20); do grupy ryzyka pośredniego – chorzy z obecnością translokacji t(4;14); zaś pozostali chorzy – do grupy ryzyka standardowego. Chorym w zależności od przynależności do poszczególnych grup ryzyka proponuje się inną strategię postępowania nie tylko przy użyciu odmiennych schematów chemioterapii, ale nawet przy założeniu różnorodnych celów terapeutycznych.

Do tej klasyfikacji rokowniczej został niedawno wprowadzony profil GEP „złego rokowania” (*High-risk Gene Expression Profiling*; *High-risk GEP*). Profil ten został opracowany na podstawie analizy ekspresji genów plazmocytoów 532 chorych leczonych dwoma protokołami w ramach oceny skuteczności TT2 oraz 3 (*Total Therapy 2*; TT2) i stanowi jedno ze sztandardowych osiągnięć *translational research*. Na podstawie badań różnicy w ekspresji genów między chorymi o różnym czasie do progresji oraz czasie przeżycia opracowano listę – początkowo 70, a następnie 17 genów, klasyfikującą chorych do dwóch grup rokowniczych: ryzyka wysokiego oraz ryzyka niskiego [16]. Dokładna analiza tych danych pokazała między innymi, że zaburzenia dotyczące chromosomu 1 związane są z gorszym ryzykiem, co jest niejako potwierdzeniem obserwacji z analizy zaburzeń cytogenetycznych. Rokownicze znaczenie profilu ekspresji genów zostało potwierdzone w innych populacjach chorych

i obecnie stanowi podstawę stratyfikacji w ramach prospektywnych badań walidacyjnych [17]. Analogiczna analiza u chorych leczonych wg schematu VDD (bortezomib – Velcade®, liposomalna doksorubicyna – Doxil® oraz deksametazon) pozwoliła na stworzenie podobnego profilu genetycznego dzielącego chorych na dwie grupy: tych, którzy uzyskali co najmniej VGPR w trakcie leczenia pierwszoliniowego, oraz tych, u których odpowiedź na to leczenie była gorsza [18]. Co ważne, miało to przełożenie na czas wolny od progresji oraz całkowity czas przeżycia [12, 19].

Podobne próby prawdziwie indywidualizowanej terapii próbuje się stworzyć w oparciu o badania proteomu [20]. Pojęcie proteomika zostało po raz pierwszy użyte przez Jamesa w 1997 roku jako analogia to genomiki [21]. Z definicji proteom stanowi zespół wszystkich białek, które ulegają ekspresji w badanym organizmie bądź komórce, łącznie z białkami, które uległy potranslacyjnym modyfikacjom, i tym samym proteomika stanowi „most” łączący geny z faktyczną funkcją komórki [22]. Pomimo skomplikowanych i niezwykle kosztownych procedur proteomicznych, opartych głównie na spektrometriach masowych, wnioski z nich płynące można wykorzystywać w praktyce klinicznej szybko i tanio. Metody oceniające metabolizm komórkowy na poziomie białka, takie jak ELISA lub Western Blot, są w powszechnym użyciu w laboratoriach analitycznych, w przeciwieństwie do trudniej dostępnych i droższych diagnostycznych metod genetycznych, takich jak np. RT-PCR (*Real Time Polymerase Chain Reaction*). Współczesne metody proteomiczne są oparte na spektrometrycznej analizie peptydów pochodzących z trawionych, najczęściej trypsyną, białek pochodzących z badanych komórek bądź organizmów. Szeroki wachlarz metod proteomicznych umożliwia często nie tylko jakościowe, ale również ilościowe, niezwykle dokładne określenie różnic w poziomie ekspresji analizowanych białek. Spośród metod ilościowych za jedną z najlepszych uznaje się metodę iTRAQ (*Isobaric Tag for Relative and Absolute Quantitation*). Analiza proteomu przy użyciu zmodyfikowanej metody iTRAQ – tzw. wersji 8-plex, umożliwiającej jednoczesowe badanie aż ośmiu próbek podczas jednego doświadczenia, została wykorzystana do oceny proteomu chorych leczonych schematem VDD (bortezomib – Velcade®, liposomalna doksorubicyna – Doxil®, deksametazon) oraz RVD (lenalidomid – Revlimid®, bortezomib – Velcade®, deksametazon) w ramach pierwszej linii, co umożliwiło stworzenie listy białek, których różna ekspresja wskazuje na prawdopodobieństwo uzyskania optymalnej odpowiedzi na leczenie pierwszoliniowe z użyciem tych leków [23, 24]. Dokładne badania walidacyjne oparte na klasycznych badaniach oceniających znaczenie różnej ekspresji poszczególnych białek są w toku, podobnie jak analiza porównawcza profilu rokowniczego stworzonego na podstawie GEP i analizy proteomu. Spośród interesujących biomarkerów oporności bądź wrażliwości komórki szpiczakowej na poszczególne schematy lekowe najciekawsze są: podjednostki kontrolujące funkcję immunoproteasomu (m.in. PSME1), białka zaangażowane w ochronę przed stresem oksydacyjnym (TXN, TXNDC5) bądź enzymy zaangażowane w metabolizm cholesterolu (ALCAT1) i glukozy (TPI). Badania te umożliwią, po ich pozytywnym zweryfikowaniu, nie tylko stworzenie podstaw do optymalizacji terapii

pierwszoliniowej, ale także określenie nowych celów terapeutycznych. Przykładem tego jest thiorredoksyna (TXN), która chroni komórkę nowotworową przed stresem oksydacyjnym wywołanym przed leki przeciwnowotworowe, jak np. doksorubicyna czy bortezomib. Hamowanie tego enzymu może wpływać na zwiększoną odpowiedź na leczenie przeciwnowotworowe [25].

Translational research szansą na przyspieszenie w Polsce?

Szpiczak plazmocytowy stanowi 19% wszystkich schorzeń limfoproliferacyjnych w Polsce i jest tym samym trzecim pod względem częstości nowotworem układu chłonnego. Liczba nowych zachorowań zgłoszonych w 2010 roku wynosiła 1247 [26]. Według danych rejestru, liczba zachorowań rocznie wynosi 3,23:100 000 mieszkańców, co jest wartością zbliżoną do danych z rejestrów czeskiego i słowackiego (2 oraz 2,4). Jednak w związku z faktem, że wskaźniki zachorowań w krajach EU i Ameryki Północnej oscylują na wyższym poziomie: 3,7 – Szwecja, 4,8 – Włochy, 4,0 – Kanada, należy zakładać, że liczba nowych zachorowań na szpiczaka w Polsce jest istotnie niedoszacowana [27]. Tak duża populacja chorych stanowi ogromny potencjał badawczy – sprawia, że skonsolidowane działania ośrodków badawczych w Polsce mogą zaowocować znaczącym rozwojem wiedzy o biologii choroby, co będzie miało wpływ na rozwój diagnostyki i terapii na poziomie ogólnoświatowym. Prowadzenie badań klinicznych w Polsce jest trudne, głównie z powodów proceduralno-ubezpieczeniowych. Stanowi to wyzwanie dla organizacji zrzeszających naukowców zajmujących się badaniami nad szpiczakiem, takimi jak Polska Grupa Szpiczakowa (PGSz) – roboczej grupy funkcjonującej w ramach Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów, która powstała w 2005 roku. Zrzesza ona kilkanaście doświadczonych ośrodków naukowo-badawczych z całej Polski. Jedną z szans na dynamiczny rozwój badań nad szpiczakiem plazmocytowym jest właśnie *translational research*. Wynika to z dużego doświadczenia polskich naukowców, którzy nawiązują równorzędną współpracę nie tylko z ośrodkami zachodnieuropejskimi i amerykańskimi, ale także z rodzimymi ośrodkami skoncentrowanymi na naukach podstawowych, jak np. Polska Akademia Nauk. Z racji powszechnego systemu ubezpieczeń zdrowotnych w Polsce leczenie prowadzone jest zgodnie z rekomendacjami PGSz i jest tym samym jednolite. Stanowi to niezaprzeczalny atut, zwłaszcza w kontekście dużej populacji leczonych w Polsce z powodu szpiczaka plazmocyto-wego. Stworzenie, na wzór funkcjonującego w USA w ramach MMRC (*Multiple Myeloma Research Consortium*) centralnego banku gromadzącego sukcesywnie materiał biologiczny od chorych, w miarę konsekwentnego gromadzenia próbek, będzie stanowił ogromny potencjał badawczy. Umożliwi to prospektywnie zaplanowane badania przedkliniczne, które dadzą szansę na wprowadzenie na szeroką skalę w Polsce inicjowanych przez badaczy badań klinicznych.

Translational research, mimo że sformułowanie nie posiada idealnego polskiego tłumaczenia, stanowi szansę dla polskich ośrodków naukowo-badawczych na rozwój, a chorym może dać szansę na łatwiejszy i szybszy dostęp

do nowoczesnych opcji terapeutycznych. Warunkiem jest przemyślane, konsekwentne oraz skonsolidowane działanie wszystkich zajmujących się szpiczakiem, którzy mają na uwadze dobro chorych, by szpiczak przestał być nieuleczalnym nowotworem, a stał się jedynie chorobą przewlekłą.

Konflikt interesu/Conflict of interest

Nie występuje

Finansowanie/Financial support

Nie występuje

Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

PIŚMIENNICTWO / REFERENCES

- [1] Richardson PG, Schlossman RL, Weller E, et al. Immunomodulatory drug CC-5013 overcomes drug resistance and is well tolerated in patients with relapsed multiple myeloma. *Blood* 2002;100:3063–3067.
- [2] Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2007;357:2123–2132.
- [3] Richardson PG, Sonneveld P, Schuster M, et al. Extended follow-up of a phase 3 trial in relapsed multiple myeloma: final time-to-event results of the APEX trial. *Blood* 2007;110:3557–3560.
- [4] Cavo M, Zamagni E, Tosi P, et al. Superiority of thalidomide and dexamethasone over vincristine-doxorubicin-dexamethasone (VAD) as primary therapy in preparation for autologous transplantation for multiple myeloma. *Blood* 2005;106:35–39.
- [5] San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 2008;359:906–917.
- [6] Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood* 2008;111:2516–2520.
- [7] Nair B, Frits van Rhee F, Shaughnessy JD Jr, et al. Superior Results of Total Therapy 3 in Gene Expression Profiling-Defined Low-Risk Multiple Myeloma Confirmed in Successor Protocol. *Blood* 2010, in press.
- [8] Frost P, Moatamed F, Hoang B, et al. In vivo antitumor effects of the mTOR inhibitor GCI-779 against human multiple myeloma cells in a xenograft model. *Blood* 2004;104:4181–4187.
- [9] Fasolo A, Sessa C. mTOR inhibitors in the treatment of cancer. *Expert Opin Investig Drugs* 2008;17:1717–1734.
- [10] Stuhmer T, Zollinger A, Siegmund D, et al. Signalling profile and antitumour activity of the novel Hsp90 inhibitor NVP-AUY922 in multiple myeloma. *Leukemia* 2008;22:1604–1612.
- [11] Richardson P, Mitsiades C, Colson K, et al. Phase I trial of oral vorinostat (suberoylanilide hydroxamic acid, SAHA) in patients with advanced multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 2008;49:502–507.
- [12] Jakubowiak AJ, Kendall T, Al-Zoubi A, et al. Phase II trial of combination therapy with bortezomib, pegylated liposomal doxorubicin, and dexamethasone in patients with newly diagnosed myeloma. *J Clin Oncol* 2009;27:5015–5022.
- [13] van de Velde HJ, Liu X, Chen G, et al. Complete response correlates with long-term survival and progression-free survival in high-dose therapy in multiple myeloma. *Haematologica* 2007;92:1399–1406.
- [14] Harousseau JL, Attal M, Avet-Loiseau H. The role of complete response in multiple myeloma. *Blood* 2009;114:3139–3146.
- [15] Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2013 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2013;88:226–235.
- [16] Shaughnessy Jr JD, Zhan F, Burington BE, et al. A validated gene expression model of high-risk multiple myeloma is defined by deregulated expression of genes mapping to chromosome 1. *Blood* 2007;109:2276–2284.
- [17] Decaux O, Lode L, Magrangeas F, et al. Prediction of survival in multiple myeloma based on gene expression profiles reveals cell cycle and chromosomal instability signatures in high-risk patients and hyperdiploid signatures in low-risk patients: a study of the Intergroupe Francophone du Myelome. *J Clin Oncol* 2008;26:4798–4805.
- [18] Hari M, MacDonald J, Friedman J, et al. Gene Expression Profiles (GEP) To Predict at Least Very Good Partial Response to Velcade, Doxil, and Dexamethasone in Newly Diagnosed Patients with Multiple Myeloma. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2007;110:1489.
- [19] Dytfeld D, Griffith KA, Friedman J, et al. Superior overall survival of patients with myeloma achieving very good partial response or better to initial treatment with bortezomib, pegylated liposomal doxorubicin, and dexamethasone, predicted after two cycles by a free light chain- and M-protein-based model: extended follow-up of a phase II trial. *Leuk Lymphoma* 2011;52:1271–1280.
- [20] Dytfeld D, Hari M, Strahler J, et al. Proteomic Profiling of Multiple Myeloma Using iTRAQ Labeling Followed by Multidimensional Liquid Chromatography and Tandem Mass Spectrometry. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2009;114:4865.
- [21] James P. Protein identification in the post-genome era: the rapid rise of proteomics. *Q Rev Biophys* 1997;30:279–331.
- [22] Wilkins MR, Pasquali C, Appel RD, et al. From proteins to proteomes: large scale protein identification by two-dimensional electrophoresis and amino acid analysis. *Biotechnology (N Y)* 1996;14:61–65.
- [23] Dytfeld D, Kandarpa M, Strahler JR, et al. Proteomic Signature Predicting Achievement of Very Good Partial Response In Patients with Multiple Myeloma Based On Complementary Label-Free and iTRAQ Quantitative Proteome Analysis. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts POSTER SESSION)* 2010;116: 1902.
- [24] Dytfeld D, Kandarpa M, Strahler JR, et al. Proteomic Profiling of Multiple Myeloma (MM) Cells Using iTRAQ and Label-Free Quantitative Proteomics for the Prediction of Complete or near Complete Response (CR/nCR) In Frontline Treatment with Lenalidomide. Bortezomib and Dexamethasone *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts ORAL SESSION)* 2010;116: 618.
- [25] Powis G, Kirkpatrick DL. Thioresdoxin signaling as a target for cancer therapy. *Curr Opin Pharmacol* 2007;7:392–397.
- [26] Krajowy Rejestr Nowotworów, Polska 2010, <http://epid.col.waw.pl/krn>; dostęp 21.12.2012.
- [27] Alexander DD, Mink PJ, Adami HO, et al. Multiple myeloma: a review of the epidemiologic literature. *Int J Cancer* 2007;120:40–61.