**Prof. Sebastian Giebel: Leczenie nowotworów krwi rozwija się w kosmicznym tempie | Wywiad**

**Leki celowane, immunoterapia, immunotoksyny, przeciwciała bispecyficzne, wreszcie „żywy lek”, jakim jest technologia CAR-T spowodowały, że w większości przypadków diagnoza nie jest już wyrokiem, a chorzy na nowotwory krwi mogą z nimi żyć przez długie lata – mówi prof. dr hab. n. med. Sebastian Giebel, kierownik Kliniki Transplantacji Szpiku i Onkohematologii Narodowego Instytutu Onkologii w Gliwicach, prezes Stowarzyszenia Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych oraz wiceprezes Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków.**

**Co roku kilkanaście tysięcy osób w Polsce słyszy diagnozę nowotworu krwi. I pada pytanie: dlaczego się rozwijają?**

Przyczyną każdego nowotworu są mutacje tj. uszkodzenia DNA, struktury genetycznej komórki. Taka komórka żyje dłużej niż powinna i wciąż się namnaża. W przypadku nowotworów hematologicznych mutacje mogą dotyczyć komórek wywodzących się z linii limfoidalnej (czyli tej, która zmierza do rozwoju komórek odpornościowych); albo z linii mieloidalnej, z której powstają inne rodzaje komórek, jak granulocyty, erytrocyty czy płytki krwi.

Powstawaniu mutacji sprzyja promieniowanie jonizujące. Mamy doświadczenia z katastrof nuklearnych, dowodzące, że osoby poddane takiemu napromieniowaniu częściej zapadają na białaczki czy chłoniaki. Jednak w większości przypadków nie jesteśmy w stanie zidentyfikować bodźca, który spowodował wystąpienie mutacji. Trzeba też podkreślić, że samo wystąpienie mutacji nie wystarcza, by rozwinął się nowotwór. Zwykle musi jednocześnie wystąpić wiele zaburzeń i ten fakt musi być przeoczony przez układ odpornościowy. Codziennie w naszych organizmach dochodzi do mutacji, tworzą się komórki nowotworowe, jednak na szczęście w większości przypadków są one rozpoznawane i niszczone przez limfocyty tj. komórki naszego układu odpornościowego.

**Na nowotwory hematologiczne chorują przede wszystkim osoby starsze, jednak zachorowania zdarzają się też u młodych osób. Jaka jest tego przyczyna?**

Sprawność naszego organizmu, jeżeli chodzi o zdolność do naprawy DNA czy usuwania komórek nowotworowych, w których powstały mutacje, zmniejsza się z wiekiem. Im jesteśmy starsi, tym większe ryzyko wystąpienia nowotworu. Zdecydowanie częściej na nowotwory hematologiczne chorują osoby w starszym wieku, jednak występują one również u dzieci. Przykładem jest ostra białaczka limfoblastyczna, agresywny nowotwór występujący najczęściej w wieku dziecięcym.

**W momencie diagnozy nowotworu każdy zadaje sobie pytanie: „dlaczego to mnie dotknęło”, jednak najczęściej takie pytanie pojawia się w przypadku dziecka, które nie było narażone na czynniki ryzyka. Czy nauka potrafi odpowiedzieć na to pytanie: dlaczego u dzieci rozwijają się nowotwory krwi?**

U dzieci dochodzi do bardzo szybkiego i dynamicznego rozwoju układu odpornościowego, a właśnie z komórek tego układu rozwijają się nowotwory typowe dla wieku dziecięcego. Komórki namnażają się dużo bardziej częściej, w toku kolejnych podziałów łatwiej dochodzi do mutacji onkogennych, skutkujących nowotworem. Na szczęście dotyczy to bardzo małej liczby dzieci.

**W ostatnich latach mówi się o ogromnych przełomach, jeżeli chodzi o leczenie nowotworów hematologicznych. Które z nich uznałby Pan za największe?**

W XX wieku leczenie nowotworów hematologicznych było oparte na chemioterapii, czasem była ona uzupełniana o procedurę związaną z transplantacją komórek krwiotwórczych. W uzasadnionych, lecz nielicznych przypadkach, stosowano również radioterapię.

Na początku XXI wieku przełomem było opracowanie tzw. leczenia celowanego; małych cząsteczek, które w sposób wybiórczy zakłócają wewnątrzkomórkowe szlaki metaboliczne komórek nowotworowych, obarczonych określoną mutacją. Opracowanie takiej terapii było możliwe po dokładnym poznaniu danej mutacji i skutków, jakie zachodzą wewnątrz komórki. Klasycznym przykładem jest przewlekła białaczka szpikowa, która jest związana z mutacją BCR-ABL. Okazało się, że skutkiem tej mutacji jest produkcja białek, które wydłużają czas życia komórki, a przede wszystkim sprzyjają jej namnażaniu, i w ten sposób dają początek nowotworowi. Pierwszy lek celowany (imatynib) był właśnie ukierunkowany na tę mutację, tzn. blokował białko powstające na skutek tej mutacji. Wcześniej przewlekła białaczka szpikowa charakteryzowała się złym rokowaniem. Rozwijała się w ciągu kilku/ kilkunastu miesięcy, nie była więc agresywną chorobą, jednak jedynie przeszczep szpiku był szansą, by uratować chorego. Wprowadzenie imatynibu pozwoliło na uzyskanie u prawie wszystkich chorych remisji, czyli stanu, w którym wartości morfologii są prawidłowe. To był absolutny przełom, okazało się, że lek może być stosowany przez długie lata, dzięki czemu można kontrolować chorobę. Później wynajdowano kolejne generacje leków celowanych, charakteryzujące się coraz większą skutecznością. Obecnie większość chorych na przewlekłą białaczkę szpikową może żyć tak samo długo jak osoby, które nie są obarczone tą chorobą. Leczenie celowane rozwinęło się także w odniesieniu do innych chorób, jak ostra białaczka szpikowa czy przewlekła białaczka limfocytowa, co też zawdzięczamy bardzo dokładnemu poznaniu mechanizmów zachodzących w komórkach.

Kolejnym przełomem było wprowadzenie immunoterapii, czyli wykorzystanie białek, które wywodzą się z układu odpornościowego. Pierwszym przełomowym lekiem był rytuksymab, przeciwciało rozpoznające antygen CD20, który występuje na powierzchni komórek większości chłoniaków. Okazało się, że dołączenie tego leku do chemioterapii istotnie zwiększa szansę na wyleczenie i wkrótce stało się standardem. Obecnie przeciwciał jest więcej, są ich nowsze generacje, zwiększa się skuteczność i szansa wyleczenia.

Immunoterapia ma też inne odsłony. Ciekawą grupą leków są immunotoksyny. To przeciwciała, do których jest dołączona cząsteczka trucizny. Przeciwciało łączy się z antygenem na komórce nowotworowej, zostaje przez nią wchłonięte. Wewnątrz komórki uwalniana jest toksyna, która w sposób wybiórczy zabija komórkę nowotworową. Przykładem takiego leku jest brentuksymab vedotyny, stosowany w leczeniu chłoniaka Hodgkina. Kolejna grupa leków to przeciwciała bispecyficzne: podwójne przeciwciała, które rozpoznają dwa różne antygeny. Pierwszym lekiem z tej klasy był blinatumomab, który z jednej strony łączy się z antygenem CD19, występującym na komórkach ostrej białaczki limfoblastycznej, a z drugiej strony rozpoznaje antygen CD3 znajdujący się na limfocytach T, czyli na najbardziej skutecznych „obrońcach” w naszym układzie odpornościowym. Powoduje to, że limfocyty T są bezpośrednio zaangażowane w niszczenie komórki nowotworowej. Takich leków mamy obecnie więcej, np. mosunetuzumab w leczeniu chłoniaka guzkowego. Kolejne dwa leki z tej grupy są w trakcie rejestracji w leczeniu agresywnych chłoniaków. Spodziewamy się, że ten kierunek będzie się bardzo intensywnie rozwijał w kolejnych latach.

I wreszcie najbardziej zaawansowana technologicznie forma immunoterapii, czyli CAR-T: modyfikowane genetycznie limfocyty T. Ta metoda polega na tym, że z organizmu pacjenta pobieramy limfocyty T, a następnie w laboratorium są one zmieniane genetycznie. Wszczepia im się gen, który jest matrycą dla białka pozwalającego rozpoznać komórkę nowotworową. Limfocyty rozpoznają antygeny różnych wirusów, bakterii, a my wszczepiamy im gen, który pozwala rozpoznać komórkę nowotworową i ją niszczyć. Taki receptor to receptor chimerowy, dlatego że oprócz normalnego receptora limfocytu T pojawiają się na jego powierzchni sztucznie wprowadzone receptory. Komórki stymuluje się, namnaża, a następnie podaje pacjentowi. Rozchodzą się one w organizmie, rozpoznają komórki nowotworowe i je niszczą. Co więcej, pod wpływem kontaktu z komórką nowotworową namnażają się, jest ich coraz więcej. Stanowią armię, która jest w stanie doprowadzić do wyleczenia nowotworów, które są oporne na wiele wcześniej zastosowanych linii leczenia. To chorzy, dla których nie było innego ratunku. Oczywiście, skuteczność nie wynosi 100 proc., jednak jest znacznie wyższa w porównaniu z terapiami, które do tej pory były stosowane.

**Jak będzie wyglądała przyszłość leczenia nowotworów hematologicznych?**

W różnych nowotworach poszczególne grupy leków mogą mieć różnie mocną pozycję, więc nie ma jednoznacznej odpowiedzi na to pytanie. Najbardziej pobudza wyobraźnię leczenie komórkami CAR-T. To jest żywy lek, komórki wprowadza się do organizmu, mogą w nim pozostać przez długie lata, broniąc przed nawrotem nowotworu. Ta technologia rozwija się w kosmicznym tempie. Mówiłem o autologicznych CAR-T, czyli pochodzących bezpośrednio od pacjenta, jednak pracuje się również nad CAR-T allogenicznymi, czyli pochodzącymi od zdrowych dawców. Wymagają one jeszcze większej „obróbki” genetycznej, aby nie zostały odrzucone przez układ odpornościowy biorcy, jednak ich zastosowanie wiąże się z dużo łatwiejszą logistyką, gdyż niepotrzebny byłby transport i opracowanie laboratoryjne, które trwa kilka tygodni. Komórki allogeniczne od dawcy, już gotowe do wprowadzenie do organizmu pacjenta, mogłyby niemal „leżeć na półce”. To na pewno ułatwi leczenie. Obecnie mamy CAR-T ukierunkowane na leczenie chłoniaków, szpiczaka plazmocytowego i ostrej białaczki limfoblastycznej, jednak liczba wskazań na pewno będzie się zwiększała. Wierzę, że ta metoda będzie miała zastosowanie również w leczeniu nowotworów niehematologicznych, czyli może stać się uniwersalnym narzędziem w szeroko rozumianej onkologii.

**Dzisiaj osoba, która dowiaduje się, że zachorowała na nowotwór hematologiczny, nie powinna więc myśleć o tym, jak o wyroku. Jest nadzieja w nowych lekach?**

Oczywiście, że tak. Warto pamiętać, że stosujemy wciąż także chemioterapię, aczkolwiek w coraz węższym zakresie. Nawet jeżeli nie jesteśmy w stanie doprowadzić do wyleczenia, to u wielu chorych jesteśmy w stanie panować nad chorobą i sprawiać, żeby nie przeszkadzała ona w życiu. To jest strategia, aby nowotwory hematologiczne uczynić przewlekłymi (jak cukrzyca czy nadciśnienie), z którymi żyje się przez długie lata, pod warunkiem przyjmowania odpowiednich leków.

**Tak efektywne leczenie nie byłoby jednak możliwe bez poprawy w diagnostyce.**

Tak, dziś wiemy, że nowotwory hematologiczne to bardzo różnorodne choroby. Uwzględniając wszystkie podtypy i warianty, możemy stwierdzić, że jest kilkaset nowotworów hematologicznych. Pod samym hasłem „ostra białaczka szpikowa” kryje się kilkadziesiąt różnych podtypów definiowanych na podstawie mutacji, które doprowadziły do rozwoju choroby. Żeby móc zastosować precyzyjne, personalizowane leczenie, ukierunkowane na określone cele molekularne, musimy bardzo dokładnie zdiagnozować chorobę. Nie wystarczy mikroskop, badanie histopatologiczne; konieczne są techniki molekularne, czyli dokładne przebadanie genomu komórek nowotworowych, żeby zobaczyć, gdzie nastąpił błąd, jaka to jest mutacja i jak odpowiednio dobrać leczenie indywidualnie dla każdego pacjenta. Diagnostyka staje się coraz bardziej precyzyjna. Najbardziej zaawansowane metody diagnostyczne, takie jak sekwencjonowanie następnej generacji, są wykonywane w kilku laboratoriach w Polsce, jednak dostępność precyzyjnej diagnostyki staje się coraz większa.

*Autor: Katarzyna Pinkosz | Hematoonkologia.pl*