

INNOWACJE W MEDYCYNIE

PRZEGLĄD WYBRANYCH
TECHNOLOGII XXI W.

TOM XXI

REDAKCJA
JAKUB KUFEL
PIOTR LEWANDOWSKI

ARCHAEOGRAPH
Wydawnictwo Naukowe

**Innowacje w medycynie.
Przegląd wybranych technologii XXI wieku**

Tom 21

Redakcja
**Jakub Kufel
Piotr Lewandowski**

INNOWACJE W MEDYCYNIE

PRZEGLĄD WYBRANYCH
TECHNOLOGII XXI W.

TOM XXI

REDAKCJA
JAKUB KUFEL
PIOTR LEWANDOWSKI

ARCHAEGRAPH
Wydawnictwo Naukowe

Redakcja
Jakub Kufel, Piotr Lewandowski

Opieka naukowa
dr hab. n. med. Zbigniew Nawrat, prof. IPS

Recenzenci:

lek. Dominika Kondoł
mgr Karol Krystek
lek. Jakub Kufel
mgr Kamila Kuśpiel
lek. Piotr Lewandowski

Korekta redaktorska, skład i projekt okładki:
Karol Łukomiak

© Copyright by authors & ArchaeGraph

ISBN: 978-83-68410-32-7

Wersja elektroniczna dostępna na stronie internetowej wydawcy:
www.archaeograph.pl

ARCHAEGRAPH
Wydawnictwo Naukowe

ŁÓDŹ, WRZESIEŃ 2025

SPIS TREŚCI

Przedmowa	9
Rewolucja w medycynie nuklearnej: jak sztuczna inteligencja przekształca diagnostykę i leczenie nowotworów - przegląd najnowszej literatury	11
Krzysztof Żerdziński, Michał Gałuszewski, Julita Janiec, Kamil Jóźwik, Paweł Łajczak, Bartłomiej Jurek	
Stalowa precyzja. Zastosowanie robotów w neurochirurgii - przegląd aktualnej literatury	36
Paweł Łajczak, Kamil Jóźwik, Bartłomiej Jurek, Michał Gałuszewski, Julita Janiec, Krzysztof Żerdziński	
Ocena potencjału diagnostycznego kapsulek endoskopowych wykrywania zmian śluzówkowych jelita cienkiego u pacjentów z celiakią	56
Kamila Wawrzyniak, Kaja Hanys, Kacper Jaros, Martyna Szymańska	
Rola radioterapii Gamma Knife w leczeniu glejaka niskiego i wysokiego stopnia	81
Dominika Nicz, Szymon Nolewajka, Katarzyna Lis, Gabriela Mysłək, Monika Otocka	
Histotrypsja – nowoczesna metoda leczenia guza wątroby	98
Gabriela Mysłək, Katarzyna Lis, Dominika Nicz, Monika Otocka	
Najnowsze Trendy w Zastosowaniu Terapii Genowej	122
Maciej Baron, Bartosz Bula, Małgorzata Wachowicz, Andrzej Skrzypiec, Kamil Liberka	

Terapia genowa CRISPR – potencjalne wykorzystanie, wyzwania i zagrożenia	136
Martyna Szlenk, Wojciech Wysocki, Adrianna Sobolewska, Alicja Suchocka, Patryk Walocha	
Betibeglogene autotemcel – przełom w leczeniu β-Talasemii	160
Piotr Głodek, Aleksandra Kaluża, Julia Parkolap, Rafał Górka, Patryk Adamczyk	
Terapia genowa w leczeniu hemofilii B	184
Paulina Piech, Natalia Ostrowska, Alicja Dubiel, Liwia Olejniczak	
Początek terapii genowej w stanie przedrzucawkowym u kobiet w ciąży	199
Gabriela Najdek, Agnieszka Sawina, Sara Rakotoarison, Zuzanna Michalak, Martyna Żurek, Martyna Miśkiewicz	
Infigratynib jako nowa strategia leczenia przyczynowego achondroplazji- znaczenie wczesnej interwencji u dzieci	210
Piotr Sobków, Daria Kłaczka	
Terapia komórkowa z wykorzystaniem limfocytów T regulatorowych (TREGS) w leczeniu cukrzycy typu 1	233
Wiktoria Bartnikowska	
Koniugaty przeciwciało-lek – nowoczesne rozwiązanie do terapii przeciwnowotworowej	244
Katarzyna Lis, Gabriela Mysiek, Monika Otocka, Dominika Nicz, Szymon Nolewajka	
Glofitamab w leczeniu chłoniaków - skuteczność, bezpieczeństwo i perspektywy kliniczne zastosowania bispecyficznych przeciwciał monoklonalnych	279
Jakub Kmiec, Karolina Zięba, Paweł Krupa, Sebastian Kościjański, Zuzanna Złotnicka	
Elranatamab jako nowa nadzieja w leczeniu pacjentów z opornym/nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym	290
Jakub Kołodziej, Aleksandra Skowronek, Zofia Graca	

Revumenib w terapii nawrotowej i odpornej na leczenie ostrej białaczki z translokacją genu KMT2A	305
Julia Konieczny, Natalia Krauzowicz, Martyna Kulwicka	
Ensartynib - obiecująca nowa opcja leczenia dla pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z rearanzacją genu ALK	319
Martyna Kulwicka, Natalia Krauzowicz, Julia Konieczny	
Ponsegromab – nadzieja w leczeniu kacheksji nowotworowej	336
Kinga Krzywonos, Zuzanna Kolanko, Aleksandra Kotapka, Adam Iwanicki, Julia Jeziorna	
Belzutifan w leczeniu zespołu Von Hippel-Lindaua (VHL)- nowa era terapii celowanej w onkologi	355
Alicja Suchocka, Martyna Szlenk, Wojciech Wysocki, Adrianna Sobolewska, Patryk Walocha	
Innowacyjne rozwiązania w walce z czerniakiem – szczepionka mRNA-4157	383
Monika Otocka, Dominika Nicz, Szymon Nolewajka, Katarzyna Lis, Gabriela Mysłək	

Przedmowa

Szanowni Czytelnicy,

Z ogromną radością przekazujemy Państwu dwudziesty pierwszy tom cyklicznej monografii „Innowacje w Medycynie. Przegląd wybranych technologii XXI w.”. Każde kolejne wydanie stanowi świadectwo postępu, jaki dokonuje się na styku nauki, kliniki i inżynierii. Tegoroczny tom ukazuje się w momencie, gdy medycyna wkracza w erę konsolidacji przełomowych narzędzi diagnostycznych z terapiami tworzonymi na miarę pojedynczego pacjenta.

Rozpoczynamy publikację od części poświęconej nowatorskim technologiom obrazowania i chirurgii opartej na robotyce, podkreślając rolę sztucznej inteligencji oraz bezinwazyjnych metod ablacji. Kolejna sekcja zabiera Czytelnika w świat terapii komórkowych i genowych – od CRISPR i edytowanych limfocytów po wysoce spersonalizowane wektory wirusowe. W dalszych rozdziałach przedstawiamy immunoterapie i terapie celowane w onkologii, które przesuwały granice możliwego w leczeniu chorób nowotworowych, łącząc przeciwciała bispecyficzne, szczepionki mRNA i terapię plazmą atmosferyczną.

Nie pomijamy również schorzeń metabolicznych, kardiologicznych i nerwowych, prezentując innowacyjne molekuly, które już dziś zmieniają standardy opieki nad pacjentem z cukrzycą, NAFLD czy kardiomiopatią przerostową. Znaczącą część tomu poświęcamy chorobom układu oddechowego, neurologii oraz psychiatrii, gdzie mikrodawkowanie psychodelików i neuromodulacja torują drogę nowym metodom terapii. W ostatnich sekcjach omawiamy postępy w dermatologii, hemostazie, chorobach zakaźnych oraz zagadnienia medycyny

prewencyjnej i starzenia, pokazując, jak holistyczne podejście do zdrowia zyskuje na znaczeniu.

Adresujemy tę monografię do szerokiego grona odbiorców: badaczy, klinicystów, inżynierów biomedycznych oraz wszystkich entuzjastów innowacji w ochronie zdrowia. Wierzymy, że zaproponowany układ rozdziałów ułatwi poruszanie się po tematach i uwidoczni łączące je wątki: personalizację terapii, integrację zaawansowanych technologii informatycznych oraz dążenie do minimalnie inwazyjnych, a zarazem maksymalnie skutecznych metod leczenia.

Serdecznie dziękujemy Autorom za pasję badawczą i wysiłek włożony w przygotowanie swoich prac, a Czytelnikom życzymy inspirującej lektury. Mamy nadzieję, że tom 21 będzie dla Państwa nie tylko kompendium aktualnej wiedzy, lecz także impulsem do dalszych badań i wdrożeń, które przełożą się na poprawę jakości życia naszych pacjentów.

Z wyrazami szacunku,

Jakub Kufel

Piotr Lewandowski

Redaktorzy naukowci

REWOLUCJA W MEDYCYNIE NUKLEARNEJ: JAK SZTUCZNA INTELIGENCJA PRZEKSZTAŁCA DIAGNOSTYKĘ I LECZENIE NOWOTWORÓW - PRZEGLĄD NAJNOWSZEJ LITERATURY

Krzysztof Żerdziński, Michał Gałuszewski, Julita Janiec,
Kamil Józwik, Paweł Łajczak, Bartłomiej Jurek

Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Biofizyki im. prof. Zbigniewa Religi,
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: Wstęp: Sztuczna inteligencja (AI) odgrywa kluczową rolę w medycynie nuklearnej, przyczyniając się do rewolucji w diagnostyce i leczeniu. Algorytmy uczenia maszynowego (ML) i głębokiego uczenia (DL) pozwalają na analizę danych obrazowych, takich jak PET i SPECT, z precyzją przewyższającą możliwości ludzkie. Celem pracy było przeglądowe omówienie potencjału AI w medycynie nuklearnej, w tym jej wpływu na diagnostykę, personalizację terapii i efektywność opieki zdrowotnej. Materiały i metody: Dokonano analizy 34 publikacji naukowych z ostatniego roku, wyselekcjonowanych za pomocą słów kluczowych, takich jak „AI”, „PET”, „SPECT”, „machine learning” i „deep learning”, w bazie PubMed. Ocenę przeprowadzono według schematu PICO, skupiając się na parametrach, takich jak czułość, swoistość i AUC. Zastosowano retrospektywne podejście, uwzględniając wyniki badań nad AI w różnych obszarach medycyny nuklearnej. Wyniki: AI znacząco poprawia precyzję diagnostyczną, czułość (do 97%) i swoistość (do 92%) w zastosowaniach takich jak diagnostyka raka prostaty i płuc. W obrazowaniu PET/CT modele AI osiągnęły AUC na poziomie 0,98 w przewidywaniu progresji raka prostaty oraz 0,93 w różnicowaniu zmian nowotworowych. Automatyzacja segmentacji obrazów skróciła czas analizy z godzin do minut, redukując zmienność międzyobserwacyjną. Wyniki te potwierdzają potencjał AI w personalizacji terapii oraz prognozowaniu wyników leczenia. Wnioski: AI w medycynie nuklearnej oferuje przełomowe możliwości diagnostyczne i terapeutyczne, zwiększając precyzję oraz efektywność opieki zdrowotnej. Kluczowe pozostają jednak dalsze badania nad walidacją modeli, ich interpretowalnością oraz integracją w praktyce klinicznej. Pełne wykorzystanie potencjału AI wymaga harmonizacji danych i wielośrodkowej walidacji. AI stanowi narzędzie przyszłości, które może znacząco poprawić jakość opieki medycznej.

Słowa kluczowe: sztuczna inteligencja, medycyna nuklearna, uczenie maszynowe, rak prostaty, rak płuc

Abstract: Introduction: Artificial Intelligence (AI) plays a crucial role in nuclear medicine, driving a revolution in diagnostics and treatment. Machine Learning (ML) and Deep Learning (DL) algorithms enable image data analysis, such as PET and SPECT, with accuracy surpassing human capabilities. This study aims to review the potential of AI in nuclear medicine, focusing on its impact on diagnostics, therapy personalization, and healthcare efficiency. Materials and Methods: A total of 34 scientific publications from the past year were analyzed, selected using keywords like "AI," "PET," "SPECT," "machine learning," and "deep learning" in the PubMed database. The evaluation followed the PICO framework, focusing on parameters such as sensitivity, specificity, and AUC. A retrospective approach was adopted to examine the results of AI studies across various areas of nuclear medicine. Results: AI significantly enhances diagnostic accuracy, sensitivity (up to 97%), and specificity (up to 92%) in applications such as prostate and lung cancer diagnosis. In PET/CT imaging, AI models achieved an AUC of 0.98 for predicting prostate cancer progression and 0.93 for differentiating malignant lesions. Automated image segmentation reduced analysis time from hours to minutes while decreasing interobserver variability. These findings confirm AI's potential in therapy personalization and outcome prediction. Conclusions: AI in nuclear medicine offers groundbreaking diagnostic and therapeutic opportunities, improving precision and healthcare efficiency. However, further research is needed to validate models, ensure interpretability, and integrate AI into clinical practice. Fully harnessing AI's potential requires data harmonization and multicenter validation. AI represents a tool of the future, capable of significantly enhancing healthcare quality.

Keywords: artificial intelligence, nuclear medicine, machine learning, prostate cancer, lung cancer

WPROWADZENIE

Sztuczna inteligencja (ang. Artificial Intelligence, AI) to technologia umożliwiająca maszynom naśladowanie inteligentnego zachowania człowieka. Termin ten został zaproponowany przez Johna McCarthy'ego w 1956 roku, ale już wcześniej Alan Turing zaprojektował test, który miał odróżniać ludzi od maszyn. AI korzysta z zaawansowanych algorytmów oraz mocy obliczeniowej, aby analizować ogromne zbiory danych w czasie rzeczywistym. W medycynie AI jest stosowana m.in. w obrazowaniu medycznym, analityce danych i wspomaganiu decyzji klinicznych. Przykładowo, AI pomaga w diagnozowaniu chorób na podstawie obrazów radiologicznych, analizie wyników badań oraz prognozowaniu wyników leczenia, co przyspiesza procesy diagnostyczne i zwiększa ich dokładność. Uczenie maszynowe (ang. Machine Learning, ML) to poddziedzina AI, wykorzystująca algorytmy do nauki z danych bez potrzeby programowania i ingerencji człowieka. Głębokie uczenie (ang. Deep Learning, DL), będące częścią ML, opiera się na sieciach neuronowych (ang. Neural Networks, NN) naśladowujących strukturę mózgu. Algorytmy DL automatycznie uczą się cech z danych, umożliwiając modelowanie złożonych, nieliniowych zależności i często przewyższając ludzkie możliwości [1-4].

Medycyna nuklearna to dziedzina medycyny, która wykorzystuje materiały promieniotwórcze i ich emisję do diagnozowania i leczenia chorób. Radiofarmaceutyki, czyli związki chemiczne znakowane radionuklidami, są podawane pacjentom drogą doustną, dożylną lub inną, aby celować w określone narządy lub procesy patologiczne. Specjalistyczne kamery rejestrują promieniowanie, co pozwala na wizualizację patologii oraz monitorowanie terapii. Najczęściej stosowane techniki diagnostyczne to pozytonowa tomografia emisyjna (ang. Positron Emission Tomography, PET) i tomografia komputerowa z użyciem pojedynczego fotonu (ang. Single-Photon Emission Computed Tomography, SPECT). W terapii radionuklidy, takie jak jod-131 czy lutet-177, wykorzystuje się do leczenia nowotworów i innych chorób. Kluczowe są również aspekty fizyczne, takie jak dobór odpowiednich osłon radiacyjnych oraz zarządzanie odpadami radioaktywnymi, co wymaga ścisłej współpracy interdyscyplinarnej [5-7].

AI w medycynie nuklearnej wykazuje ogromny potencjał, rewolucjonizując diagnostykę i leczenie poprzez automatyzację i optymalizację procesów medycznych. AI wprowadza nową jakość w obrazowaniu, np. kardiologii nuklearnej, gdzie poprawia dokładność diagnostyki, skraca czas skanowania i minimalizuje ekspozycję na promieniowanie, jednocześnie umożliwiając bardziej precyzyjne przewidywanie ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Wykorzystanie ML w analizie danych PET otwiera możliwości głębszej interpretacji skomplikowanych wzorców, co wspiera wcześniejsze wykrywanie chorób i personalizację terapii. Dodatkowo AI zwiększa przejrzystość systemu medycznego, umożliwiając wykrywanie oszustw w procedurach medycyny nuklearnej, co usprawnia zarządzanie zasobami i poprawia efektywność operacyjną. Te innowacje czynią AI kluczowym narzędziem przyszłości w medycynie precyzyjnej [8-10].

Celem pracy jest przegląd najnowszej literatury na temat potencjału i możliwości wykorzystania AI w medycynie nuklearnej w kontekście praktyki klinicznej.

MATERIAŁY I METODY

W celu odpowiedniego doboru literatury przygotowano kombinację słów kluczowych do wyszukiwania w bazie danych PubMed. W skład zestawu słów kluczowych weszły: Nuclear Medicine, Molecular Imaging, PET, SPECT, Positron Emission Tomography, Single Photon Emission Computed Tomography, artificial intelligence, AI, machine learning, deep learning, CNN, DL, ML, Neural Networks. Każde z tych haseł wyszukiwano z użyciem filtra [Title], aby uwzględnić w badaniu najbardziej trafne publikacje. Analizą objęto prace

opublikowane w ciągu ostatniego roku (stan na 23.12.2024), co pozwoliło dokonać przeglądu najnowszej literatury.

Uwzględniono wszystkie typy publikacji, niezależnie od języka, a w razie wątpliwości dotyczących tłumaczenia korzystano z narzędzi OpenAI. W wyniku wyszukiwania początkowo zidentyfikowano 44 publikacje, z których 40 włączono do dalszego przeglądu po ocenie tytułów. Ostatecznie do analizy wybrano 34 prace, które były zgodne z tematyką badania oraz zawierały transparentne wyniki. Pełne teksty analizowano według schematu PICO (patrz tabela 1.), koncentrując się na wartościach dotyczących dokładności, swoistości i czułości. Do przeglądu włączano wyłącznie badania bezpośrednio związane z tematem; nie prowadzono pośredniej analizy wyników innych badań.

Tabela 1. Rozwinięcie akronimu PICO, [opracowanie własne na podstawie Cochrane Polska]

P	Population	populacja włączona do badania
I	Intervention	interwencja lub leczenie zastosowane w grupie badanej
C	Comparison	interwencja lub leczenie zastosowane w grupie kontrolnej
O	Outcome	punkt końcowy/wyniki badania

Ponadto, aby prześledzić dynamikę publikacji w czasie, ustalono, że od 2002 roku w bazie PubMed opublikowano łącznie 193 prace zawierające wskazane frazy kluczowe. Analiza liczby publikacji wykazała wzrost o charakterze wykładniczym, przy czym w 2024 roku opublikowano 44 artykuły. W okresie 2014–2019 liczba publikacji zwiększyła się jedenastokrotnie. Niemniej jednak w ciągu ostatnich trzech lat zauważono spowolnienie tego trendu – w 2024 roku opublikowano mniej prac niż w 2023 roku, co może świadczyć o stopniowym nasyceniu rynku medycznego tą tematyką. W tej sytuacji przeprowadzenie podsumowania dotychczasowych osiągnięć wydaje się szczególnie uzasadnione.

WYNIKI

W niniejszej części pracy zaprezentowano kluczowe zagadnienia związane z zastosowaniem sztucznej inteligencji w medycynie nuklearnej. Na podstawie analizy najnowszych publikacji naukowych omówiono najczęściej poruszane tematy badawcze oraz najbardziej obiecujące kierunki rozwoju technologii w tej dziedzinie.

1. Precyzyjna diagnostyka i leczenie raka prostaty

Rak prostaty (ang. Prostate Cancer, PCa) to jeden z najczęstszych nowotworów u mężczyzn, w którego diagnostyce i leczeniu medycyna nuklearna odgrywa kluczową rolę dzięki technologiom, takim jak PSMA PET/CT 9 (ang. Prostate-Specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography–Computed Tomography) i PET/MRI. Te metody umożliwiają wykrywanie zmian nowotworowych z wysoką precyzją, co wspiera personalizację terapii. AI automatyzuje analizę obrazów, redukuje zmienność między obserwatorami, standaryzuje raportowanie i wspiera prognozowanie oraz ocenę odpowiedzi na leczenie. Wykorzystanie AI w medycynie nuklearnej poprawia skuteczność diagnostyki, umożliwia wcześniejsze wykrywanie zmian i optymalizuje proces leczenia, dostosowując go do potrzeb pacjenta [11, 12].

Publikacja Tapper i wsp. [13] analizuje zastosowanie AI i radiomiki w obrazowaniu molekularnym PCa z wykorzystaniem PET/CT, w szczególności PSMA-PET. AI osiągała AUC 0,81–0,86 (Area Under Curve) w przewidywaniu Gleason Score, przerzutów i rozległości pozagruzołowej, a modele radiomiczne umożliwiały wykrywanie zmian z czułością 97% i swoistością 82% (AUC 0,98). Wykrywalność trudnych do zauważenia zmian osiągnęła AUC 0,93. AI poprawiła personalizację terapii w 50% przypadków nawrotu biochemicznego, a dokładność radiomiki w przewidywaniu progresji choroby na podstawie obrazów 18F-choline PET/CT wyniosła 67,6% (Tumor: 87%, Nodes: 82,6%, Metastasis: 72,5%). Wyniki potwierdzają potencjał AI w poprawie diagnostyki i terapii PCa, jednak wymagają walidacji na większych populacjach.

Przegląd zastosowań AI w PSMA PET/CT dla obrazowania PCa Belal i wsp. [14] wykazał, że modele AI dorównują interpretacji przez lekarzy w detekcji zmian pierwotnych i przerzutów. W detekcji węzłów chłonnych czułość AI osiągnęła 82% (77% dla lekarzy), a w ocenie obciążenia nowotworowego wykazano istotną korelację z manualnymi wynikami ($P=0,53$ – $0,83$). Modele klasyfikacji zmian osiągały AUC 0,95–0,98, z czułością do 95% i swoistością 92%. Modele prognozujące odpowiedź na terapię [177Lu]Lu-PSMA-617 osiągnęły AUC 0,80, z czułością i swoistością 75%. Wykazano, że AI może przyspieszyć analizę obrazów, zredukować zmienność między ekspertami i dostarczać danych ilościowych, jednak potrzeba dalszej walidacji i badań nad wpływem na wyniki kliniczne, aby narzędzia AI były szerzej stosowane w praktyce klinicznej.

Przegląd systematyczny Liu i wsp. [12] oceniający zdolność AI do analizy PSMA PET w diagnostyce PCa wykazał, że AI pozwala różnicować PCa

wysokiego stopnia (International Society of Urological Pathology Grade Group, ISUP GG ≥ 3) z dokładnością 0,671–0,992, czułością 91% i swoistością 35%. W przypadku ISUP GG ≥ 4 dokładność wynosiła 0,83–0,88, czułość 89%, a swoistość 87%. AI identyfikowała zmiany niewidoczne w PSMA PET z dokładnością 87% (AUC 0,93). Modele AI wykazały potencjał w automatycznej segmentacji i pomiarze objętości guza (ang. Gross Tumor Volume, GTV), osiągając czas segmentacji ~6 s przy braku różnic w porównaniu z ręcznymi ocenami (Dice Similarity Coefficient, DSC > 0,8). Modele wykazywały zdolność do prognozowania inwazji pozaprzewodowej (AUC 0,70–0,77) i wykrywania zmian niewykrywalnych tradycyjnie. Mimo obiecujących wyników AI pozostaje narzędziem eksperymentalnym, wymagającym walidacji na większych, wielośrodkowych populacjach przed wprowadzeniem do rutynowej praktyki klinicznej.

Badanie Huag i wsp. [15] oceniające automatyczną segmentację i detekcję zmian nowotworowych u pacjentów z PCa z nawrotem po prostatektomii wykazało, że model oparty na Konwolucyjnych Sieciach Neuronowych 3D (ang. Convolutional neural network, CNN) osiągnął DSC na poziomie 0,631 (wewnętrzny test) i 0,596 (zewnętrzny test). Czułość modelu wyniosła 72,1% wewnątrznie i 79,2% zewnątrznie, a precyzja odpowiednio 96,1% i 88,8%, co przełożyło się na F1-score na poziomie 82,4% wewnątrznie i 83,7% zewnątrznie. Model wykazał wysoką korelację z wartościami wyznaczanymi manualnie dla obciążenia guzem ($R^2 \geq 0,991$, $p < 0,05$). Automatyczna metoda umożliwia szybkie (ok. 5 minut) i powtarzalne wyznaczanie obciążenia nowotworowego, co może wspierać planowanie terapii i poprawiać efektywność pracy klinicznej. Wskazano jednak na konieczność dalszej poprawy w rozpoznawaniu zmian o małej intensywności metabolicznej i objętości, a także zwiększenia różnorodności danych treningowych.

Badanie Zang i wsp. [16] oceniło zastosowanie DL na obrazach 68Ga-PSMA-11 PET/CT w przewidywaniu patologicznego zaawansowania u pacjentów z PCa. W analizie porównano modele 3D ResNet-18 i DenseNet-121, które w testach osiągnęły AUC odpowiednio 0,612 i 0,559. Model 3D ResNet-18 osiągnął dokładność 68,2%, czułość 54,6% i swoistość 81,8%. Połączenie danych klinicznych z sygnaturą modelu DL poprawiło wyniki, osiągając najwyższą dokładność 72,7% oraz swoistość 90,9%, choć czułość pozostała na poziomie 54,6%. Wyniki sugerują, że techniki DL mogą wspierać prognozowanie patologicznego zaawansowania, jednak wymagają dalszej walidacji na większych i zróżnicowanych zestawach danych.

W retrospektywnym badaniu Janbain i wsp. [17] oceniono zastosowanie modelu Losowego Lasu Przetrwania (ang. Random Survival Forest, RSF) oparte-go na obrazach PSMA-PET w przewidywaniu odpowiedzi biochemicznej u 1029 pacjentów z nawrotem PCa po radykalnej prostatektomii, poddanych radioterapii ratunkowej. Model RSF osiągnął wskaźniki Harrella (C-index) wynoszące 0,79 dla treningu, 0,72 dla walidacji wewnętrznej i 0,69 dla walidacji zewnętrznej, przewyższając wcześniejszy nomogram (C-index: 0,67–0,71). Skorygowane wyniki Brier Score wskazywały na spójność modelu (0,13–0,14). Kluczowymi predyktorami były poziomy PSA przed sRT i występowanie nawrotów w węzłach chłonnych na PSMA-PET. Wyniki sugerują, że RSF może poprawić dokładność prognozowania, wspierając decyzje terapeutyczne i personalizując leczenie w nawrotach biochemicznych PCa.

Badanie Cao i wsp. [18] oceniło zastosowanie radiomików PSMA-PET oraz parametrów klinicznych do predykcji 2-letniego przeżycia bez przerzutów (ang. Metastasis-Free Survival, MFS) u 92 pacjentów z oligometastatycznym, kastracyjno czułym rakiem prostaty (ang. Oligometastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer, omCSPC) po terapii ukierunkowanej na przerzuty (ang. Metastasis-Directed Therapy, MDT). Model Lasu Losowego (ang. Random Forest, RF) osiągnął dokładność 80% oraz AUC 0,82 w teście Leave-One-Out. W walidacji międzyinstytucjonalnej, model przewidział zdarzenia MFS z dokładnością 75% dla danych z JHH (AUC 0,77) i 78% dla danych z BU (AUC 0,80). Kluczowymi cechami były: Total Energy, Entropia i Standard Deviation z GTV w pre-PSMA-PET oraz Total Energy i Kontrast z post-PSMA-PET. Wyniki potwierdzają potencjał PSMA-PET i radiomików w prognozowaniu wyników terapii MDT, co może wspierać decyzje terapeutyczne i poprawiać opiekę nad pacjentami.

Badanie Wang i wsp. [19] porównujące skuteczność diagnostyczną całego ciała [68Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT i krótkiego pola widzenia (ang. Small-Area Field of View, SAFOV) u pacjentów z wczesnym nawrotem PCa i poziomem PSA < 0,2 ng/mL wykazało wyższy wskaźnik wykrywania dla total-body PET/CT (73,75% vs. 43,75%, $p < 0,001$). Total-body PET/CT poprawiło również obrazowanie kości (31,25% vs. 13,75%, $p = 0,008$) oraz zmieniło schematy leczenia u 80% pacjentów, w porównaniu do 55% dla SAFOV PET/CT ($p = 0,001$). Wartości AUC i specyficzność były istotnie wyższe dla total-body PET/CT, co wskazuje na większą dokładność diagnostyczną, szczególnie w przypadku niskich poziomów PSA. Wyniki te podkreślają znaczenie całego ciała PET/CT

w bardziej precyzyjnym prowadzeniu terapii w przypadku wczesnych nawrotów PCa.

Badanie Li i wsp. [20] zaprezentowało automatyczne podejście oparte na DL do segmentacji i klasyfikacji wzorców wychwytu w PSMA PET/CT u pacjentów z nawrotowym i/lub przerzutowym PCa. Wewnętrzne testy wykazały skuteczność segmentacji podejścia DL z Dice 0,700, IoU 0,566, precyzją 0,809 i czułością 0,660. W testach zewnętrznych uzyskano Dice 0,680, IoU 0,548, precyzję 0,749 i czułość 0,740. Klasyfikacja wzorców wychwytu podejściem multi-modalnym osiągnęła dokładność 76,4% (AUC 0,863) na danych wewnętrznych i 79,6% (AUC 0,851) na zewnętrznych. Framework DL przewyższył inne podejścia, skutecznie różnicując zmiany podejrzane od niepodejrzanych o raka, co wspiera diagnozę i prognozowanie u pacjentów z zaawansowanym PCa.

Badanie Glemser i wsp. [11] oceniło zastosowanie [18F]-PSMA-1007 PET/MRI wzbogaconego o analizę semi-ilościową (ang. Dynamic Contrast-Enhanced Imaging, DCE) i AI w diagnostyce pierwotnego PCa. Analiza DCE pozwoliła na różnicowanie tkanek łagodnych od złośliwych za pomocą parametrów takich jak wash-in slope oraz fitted maximum contrast ratio, które w całej kohorcie skutecznie rozróżniały zmiany podejrzane od zdrowych. Z kolei pipeline AI oparty na DL automatycznie wykrył klinicznie istotne zmiany w 6/7 pacjentów z Gleason Score $\geq 7a$, osiągając zgodność DICE na poziomie 0,44 między manualną a automatyczną segmentacją. Połączenie tych metod zwiększyło dokładność diagnostyczną, umożliwiając precyzyjne lokalizowanie i klasyfikację zmian w stagingu PCa.

Przegląd systematyczny Liu i wsp. [21] ocenił zastosowanie AI w analizie PSMA PET w diagnostyce PCa z przerzutami oraz zajęciem węzłów chłonnych. AI osiągnęła wysoką dokładność (AUC do 98%) i czułość (62–97%) w wykrywaniu zmian przerzutowych, przy zmiennych wartościach PPV (39,2–66,8%). Modele AI były skuteczne w automatyzacji zadań, takich jak segmentacja organów i alokacja anatomiczna zmian, oraz w redukcji zmienności między obserwatorami. Wykorzystywano różne algorytmy, m.in. CNN i ML, z których jeden model osiągnął czułość 91,5% dla węzłów chłonnych regionalnych (aPROMISE). Modele AI różnicowały także zmiany przerzutowe od łagodnych (AUC 0,98, czułość 94%, specyficzność 89%) oraz przewidywały odpowiedź na terapię z czułością 75% i AUC 80%. Chociaż wyniki są obiecujące, potrzebne są większe, prospektywne badania z bardziej reprezentatywnymi zestawami danych przed pełną integracją AI w praktyce klinicznej.

W badaniu Holzschuh i wsp. [22] oceniono 161 pacjentów z pierwotnym PCa, z danych pochodzących z czterech ośrodków (Freiburg: $n = 96$, Monachium: $n = 19$, Cypr: $n = 32$, Drezno: $n = 14$). Wykorzystano modele CNN oparte na architekturze nnU-Net do automatycznego konturowania wewnątrzprostatycznych GTV na obrazach PET z 18F-PSMA-1007. Modele trenowano na danych wieloośrodkowych i jednookręgowych, a skuteczność oceniano za pomocą DSC oraz Hausdorff Distance (HD95). Model wieloośrodkowy osiągnął medianę DSC 0,76 (IQR: 0,64–0,84) przy cross-walidacji i 0,74 (IQR: 0,56–0,86) w podejściu leave-one-center-out ($p = 0,18$). W analizie per ośrodek, istotna poprawa wyników odnotowana została dla Drezna (DSC 0,71 vs. 0,68, $p < 0,001$) i Cypru (0,74 vs. 0,72, $p < 0,01$), podczas gdy dla Monachium (0,74 vs. 0,72, $p > 0,05$) i Freiburga (0,78 vs. 0,71, $p > 0,05$) różnice nie były statystycznie istotne. Wartości HD95 dla modeli wieloośrodkowych nie różniły się istotnie od modeli jednookręgowych w poszczególnych ośrodkach ($p > 0,05$). Badanie potwierdza, że trening na danych wieloośrodkowych zwiększa zdolność generalizacji modeli CNN w segmentacji GTV przy użyciu PET z 18F-PSMA-1007.

W retrospektywnym badaniu Urso i wsp. [23] 29 pacjentów z oligorekurencyjnym PCa oceniono modele ML bazujące na parametrach klinicznych oraz radiomicznych wyodrębnionych z obrazów 18F-cholina PET/CT. Modele miały na celu predykcję biochemicznej wznowy (ang. Biochemical Recurrence, BCR) po MDT. Z 46 zmian 76,1% dotyczyło grupy BCR1. W 2-letniej obserwacji BCR wystąpiło u 69% pacjentów. Spośród pięciu algorytmów ML, model Stochastic Gradient Descent (SGD) dla PET osiągnął najlepsze wyniki: AUC 0,95, CA 0,90, czułość 0,90, PPV 0,94, NPV 0,93. Model RF dla CT wykazał również wysoką skuteczność (AUC 0,92, CA 0,85, czułość 0,85, PPV 0,91, NPV 0,74). Modele PET przewyższyły CT w predykcji BCR, co przypisano lepszym możliwościom obrazowania metabolicznego 18F-cholina. Wskazano na konieczność walidacji na większych, zewnętrznych zbiorach danych, aby wprowadzić modele do codziennej praktyki klinicznej w kontekście medycyny spersonalizowanej.

2. Innowacje w diagnostyce i leczeniu raka płuc

Rak płuc (ang. Lung Cancer, LC) jest jedną z głównych przyczyn zgonów związanych z nowotworami na świecie, z 5-letnim wskaźnikiem przeżycia poniżej 20%. Nowoczesne terapie, takie jak immunoterapia i leczenie ukierunkowane molekularnie, znacząco poprawiają rokowania u pacjentów z mutacjami kierunkowymi, ale pozostają nieskuteczne u większości pacjentów. Medycyna

nuklearna z wykorzystaniem 18F-FDG PET/CT odgrywa kluczową rolę w diagnostyce, ocenie odpowiedzi na leczenie i monitorowaniu nawrotów. Włączenie AI w analizę obrazów pozwala na poprawę dokładności diagnostycznej i obniżenie błędów wynikających z subiektywnej oceny. AI umożliwia identyfikację wzorców niedostrzegalnych dla ludzkiego oka, co wspiera personalizację terapii, szczególnie w rozróżnianiu zmian związanych z leczeniem od nawrotu czy ocenie biomarkerów, takich jak PD-L1. Dzięki AI możliwe jest także zmniejszenie kosztów i czasu potrzebnego na diagnostykę oraz poprawa opieki nad pacjentami z LC [24-27].

W badaniu Yuan i wsp. [28] zastosowanie ML i DL na obrazach PET/CT znacząco poprawiło diagnostykę i prognozowanie LC. Algorytmy CNN wykryły 90% przypadków z poziomem automatycznej segmentacji porównywalnym do manualnej analizy, redukując fałszywie dodatnie wyniki z 72,8 do 4,9 na przypadek. Modele SVM osiągnęły czułość 95,6% i niski odsetek wyników fałszywie dodatnich. W prognozowaniu dynamiki zmian nowotworowych dla guzów powyżej 5 mL uzyskano AUC = 0,854. Dodatkowo ML umożliwiło diagnozę przy ultraniskich dawkach PET/CT (3,3%), osiągając czułość 91,5% i swoistość 94,2%. Modele ResNet-18 poprawiły dokładność identyfikacji mutacji EGFR z AUC w zakresie 0,81–0,86. Wnioski wskazują, że ML i DL w analizie PET/CT znacząco podnoszą dokładność diagnostyczną, redukują fałszywe wyniki i wspierają personalizację terapii przy niższym narażeniu na promieniowanie.

W badaniu Bo Li i wsp. [29] opracowano model radiomiki DL oparty na PET/CT w celu przewidywania ekspresji ligandu programowanej śmierci komórkowej (ang. Programmed Death-Ligand 1, PD-L1) u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (ang. Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC). W analizie wzięło udział 136 pacjentów (42 PD-L1-negatywnych i 94 PD-L1-pozytywnych). Wyodrębniono łącznie 2446 cech radiomicznych i 4096 cech DL na pacjenta. W treningu model DL osiągnął AUC = 0,935 (95% CI: 0,865–0,975), a model radiomiczny AUC = 0,829 (95% CI: 0,738–0,898). Po fuzji obu modeli (Nomo_model) uzyskano AUC = 0,954 (95% CI: 0,890–0,986) w kohorcie treningowej i 0,910 (95% CI: 0,779–0,977) w walidacyjnej. Czułość i swoistość Nomo_model wynosiły odpowiednio 80,88% i 96,30% w treningu oraz 76,92% i 100% w walidacji. Model ten oferuje precyzyjne i nieinwazyjne narzędzie wspierające identyfikację pacjentów PD-L1-pozytywnych, poprawiając decyzje terapeutyczne.

W badaniu Zhang i wsp. [30] opracowano modele oparte na radiomice i cechach kliniczno-metabolicznych przy użyciu PET/CT z 18F-FDG w celu

różnicowania podtypów histologicznych LC: raka płaskonabłonkowego (ang. Squamous Cell Carcinoma, SCC) i gruczolakoraka. W analizie wzięło udział 255 pacjentów z NSCLC, podzielonych na kohorty treningowe ($n=177$) i walidacyjne ($n=78$). Zidentyfikowano cechy kliniczne (płeć, wiek, CEA [Carcino-embryonic Antigen, Antygen rakowo-płodowy], SUVmax, SUVmin [Wartość standaryzowanego wychwytu, Standardized Uptake Value]) oraz radiomiczne, które w połączeniu dały model z najwyższym AUC = 0,870 (95% CI: 0,791–0,948) w walidacji. Model radiomiczny osiągnął AUC = 0,774, a kliniczny AUC = 0,848. Modele testowano przy użyciu algorytmu regresji logistycznej, który zapewnił najwyższą czułość i swoistość w walidacji. Połączenie radiomiki i cech klinicznych poprawiło skuteczność przewidywań, oferując narzędzie wspierające decyzje kliniczne w diagnostyce NSCLC.

W badaniu Ju i wsp. [31] opracowano system stratyfikacji ryzyka (ang. Clinical Risk Stratification, CRS) oparty na cechach DL i całkowitej metabolicznej objętości guza w obrazach PET/CT u pacjentów z NSCLC. Zbadano dane 590 pacjentów (413 w kohorcie treningowej i 177 w walidacyjnej). CRS osiągnął lepsze wskaźniki w porównaniu z klasyfikacją TNM (międzynarodowy system klasyfikacji nowotworów, Tumor-Nodes-Metastasis) w prognozowaniu całkowitego przeżycia (ang. Overall Survival, OS) i przeżycia wolnego od progresji (ang. Progression-Free Survival, PFS), osiągając C-index dla OS = 0,71 (trening) i 0,73 (walidacja) oraz dla PFS = 0,702 i 0,732. Połączenie CRS z TNM w nomogramie zwiększyło skuteczność predykcijną, osiągając C-index = 0,741 (trening) i 0,771 (walidacja). CRS umożliwił dokładniejszą identyfikację pacjentów wysokiego ryzyka, przewidyując 9-krotnie wyższe ryzyko śmierci w najwyższym poziomie ryzyka w porównaniu z najniższym. Narzędzie to wspiera lekarzy w podejmowaniu decyzji terapeutycznych i poprawia prognozy pacjentów z NSCLC.

W badaniu retrospektywnym Torbati i wsp. [32] oceniono 79 pacjentów z zaawansowanym NSCLC (54 mężczyzn, 25 kobiet), u których przed terapią wykonano badanie [18F]FDG PET/CT. Pacjentów podzielono na kohorty treningową ($n=44$) i testową ($n=35$). Ekstrakcja cech teksturalnych z pierwotnych guzów i przerzutów w węzłach chłonnych wykonano za pomocą programu LIFEx. Spośród sześciu metod ML, najwyższą dokładność w predykcji odległych przerzutów uzyskano dla drzewa decyzyjnego (dokładność 74,4%, AUC 0,63). Optymalna kombinacja cech (shape sphericity, GLRLM_RLNU, TLG [Całkowita glikoliza zmiany], MTV [Metaboliczna objętość guza], shape compacity) pozwalała na przewidywanie ryzyka przerzutów z akceptowalną skutecznością.

Wyniki sugerują, że analiza teksturalna połączona z klasycznymi metodami ML może wspierać decyzje terapeutyczne u pacjentów z wysokim ryzykiem przerzutów. Limitacje badania obejmują retrospektywny charakter, niewielką liczbę pacjentów oraz brak walidacji zewnętrznej.

W retrospektywnym badaniu Hosseini i wsp. [33] z udziałem 126 pacjentów z NSCLC (średni wiek 47 ± 12 lat; 28,6% z LVI) oceniano różne metody segmentacji obrazów PET ([^{18}F]FDG), selekcji cech radiomicznych i algorytmy ML w predykcji inwazji limfowaskularnej (ang. Lymphovascular Invasion, LVI). Spośród wielu kombinacji najlepsze wyniki osiągnięto przy zastosowaniu metody segmentacji Iterative Thresholding (IT) z progiem 45%, algorytmu Recursive Feature Elimination (RFE) oraz klasyfikatora regresji logistycznej (LR) wspomaganego przez SMOTE (AUC = 0,93, dokładność = 0,84, czułość = 0,85, swoistość = 0,84). Alternatywnie, metoda segmentacji Fuzzy-C-Mean z selekcją MRMR i klasyfikatorem LR osiągnęła AUC = 0,92 i dokładność = 0,87. Wyniki wskazują, że wybór odpowiedniej kombinacji segmentacji i algorytmów ML umożliwia skuteczną predykcję LVI w NSCLC. Limitacje badania obejmowały niewielką liczebność próby i brak walidacji zewnętrznej, co podkreśla potrzebę dalszych badań z większymi, wieloośrodkowymi zbiorami danych.

W retrospektywnym badaniu Zhu i wsp. [34] oceniano 226 pacjentów z NSCLC (średni wiek 58,7 lat; 34% z przerzutami do mózgu) pod kątem predykcji przerzutów do mózgu (ang. Brain Metastases, BM) za pomocą danych radiomicznych z obrazów PET/CT ([^{18}F]FDG). Analizowano cechy płytkie i głębokie, wykorzystując PyRadiomics oraz 3D NN (C3D, Res18, R3D). Najwyższą skuteczność w predykcji BM osiągnął model C3D_LungBrain, integrujący cechy płuc i mózgu (AUC = 0,964, dokładność = 95%, F1 = 96%). Modele oparte wyłącznie na cechach płuc (ONLY_TRAD, AUC = 0,531) były znacząco mniej efektywne. Wykazano stabilność cech głębokich niezależnie od NN (AUC > 0,95). Wyniki sugerują, że integracja cech płytkich i głębokich z płuc i mózgu poprawia predykcję BM, co może wspierać personalizację leczenia pacjentów z NSCLC. Limitacje badania obejmowały brak zewnętrznej walidacji i trudność interpretacji cech głębokich w kontekście klinicznym.

W retrospektywnym badaniu Ortiz i wsp. [24] analizowano dane 309 pacjentów z potwierdzonym LC (103 w każdej grupie: gruczolakorak, rak płaskonabłonkowy, drobnokomórkowy) za pomocą obrazów PET/CT i metod ML. Stosowano modele Stacking i Boosting (AdaBoost) w celu oceny ich skuteczności w wykrywaniu LC. Model Stacking osiągnął najwyższą dokładność (94%), precyzję (94%), czułość (94%) i F1-score (94%) w porównaniu do modelu Boosting,

który uzyskał niższe wyniki we wszystkich kategoriach (77%). Stosowanie technik równoważenia danych pozwoliło na uniknięcie problemów z nadmiernym dopasowaniem. Wyniki podkreślają potencjał złożonych modeli, takich jak Stacking, w integracji różnych algorytmów bazowych (RF, SVM, regresja logistyczna) dla poprawy jakości predykcji w diagnostyce LC. Limity badania obejmują retrospektywny charakter i niewielką liczbę pacjentów, co wymaga dalszych badań prospektywnych.

W retrospektywnym badaniu Zhao i wsp. [25] oceniano skuteczność siedmiu modeli DL w klasyfikacji podtypów histologicznych NSCLC (adenocarcinoma, ADC; squamous cell carcinoma, SqCC) na podstawie obrazów PET/CT z 18F-FDG. Analizowano dane 189 pacjentów (107 ADC, 82 SqCC), z czego Mobilenet v2 osiągnął najlepsze wyniki (AUC = 0,744, AP = 0,759 w wewnętrznej kohorcie testowej; AUC = 0,767, AP = 0,768 w rozszerzonej kohorcie testowej). Model wykazał wysoką precyzję (0,750), czułość (0,818), specyficzność (0,688) i F1-score (0,800) w rozszerzonej kohorcie testowej. Wyniki wskazują na potencjał modelu Mobilenet v2 w nieinwazyjnej klasyfikacji NSCLC, z istotną wartością kliniczną dla pacjentów, którzy nie mogą być diagnozowani za pomocą biopsji. Limity obejmują niewielką próbę i retrospektywny charakter badania, co wymaga dalszych badań prospektywnych oraz większej liczby danych dla poprawy ogólności modelu.

W retrospektywnym badaniu Liang i wsp. [26] oceniano 101 pacjentów z NSCLC (średni wiek 64,6 lat, 57 mężczyzn, 44 kobiety), którzy przeszli badanie 18F-FDG PET/CT i analizę PD-L1. Wykorzystano DL z modelem DenseNet121 w trzech sesjach (PET, CT, PET+CT). Najwyższą skuteczność w predykcji ekspresji PD-L1 uzyskano dla modelu PET+CT połączonego z cechami klinicznymi (AUC = $0,96 \pm 0,009$, dokładność = $0,95 \pm 0,025$, czułość = 0,958, swoistość = 0,962). Samo PET (AUC = 0,814) i CT (AUC = 0,721) miały niższą skuteczność. Połączenie danych obrazowych z cechami klinicznymi, takimi jak wiek, płeć, historia palenia, średnia SUV, maksymalna SUV i TLG, znacząco poprawiło dokładność predykcji. Wyniki potwierdzają potencjał 18F-FDG PET/CT jako biomarkera w przewidywaniu ekspresji PD-L1, z potencjalnym zastosowaniem w planowaniu terapii immunologicznej. Limity badania obejmują małą próbę oraz brak analizy warstwowej ekspresji PD-L1, co wymaga dalszych badań.

W retrospektywnym badaniu Sung i wsp. oceniono 308 pacjentów z rakiem płuca, którzy przeszli radioterapię (RT) i mieli podejrzenie nawrotu na podstawie obrazów 18F-FDG PET/CT. Wykorzystano 2D model CNN do odróżnienia zmian związanych z RT od nawrotu nowotworu. Model osiągnął

wysoką skuteczność diagnostyczną z AUC w zakresie 0,98–0,99, czułością 95–98% i swoistością 87–95% w pięciu niezależnych zestawach testowych. Porównanie wyników modelu z raportami formalnymi wykazało wyższą dokładność (95,5% vs. 85,4%) i swoistość (95,9% vs. 80,1%) modelu. Grad-CAM umożliwił wizualizację obszarów decyzyjnych modelu, co zwiększyło zrozumienie procesu klasyfikacji. Wyniki sugerują potencjał modelu jako narzędzia wspomagającego w diagnostyce nawrotów po RT, choć konieczne są dalsze badania wieloośrodkowe w celu walidacji zewnętrznej. Limitacje obejmowały brak zewnętrznej walidacji, ograniczoną liczebność próby oraz różnice w harmonizacji skanerów PET.

W prospektywnym badaniu Meng i wsp. [35] oceniono 145 pacjentów z NSCLC, w tym 101 w zbiorze treningowym (67 z przerzutami do węzłów chłonnych, 66,34%) i 44 w zbiorze testowym (29 z przerzutami, 65,91%). Opracowano model [18F]FDG PET/3D-UTE MRI oparty na czynnikach klinicznych, radiomice PET i 3D-UTE za pomocą metod ML. Model z wykorzystaniem RF osiągnął AUC 0,912 w zbiorze treningowym i 0,791 w testowym, przewyższając modele indywidualne (AUC dla PET: 0,828/0,768, 3D-UTE: 0,834/0,745, kliniczny: 0,838/0,756). Model PET/3D-UTE wykazał podobną skuteczność do modelu PET/CT (AUC: 0,890/0,793), przy czym różnice nie były istotne statystycznie. Czułość i swoistość modelu PET/3D-UTE wyniosły odpowiednio 72,41% i 86,67% w zbiorze testowym. Krzywe kalibracji wskazywały na dobrą zgodność (C-index: 0,912/0,791), a analiza DCA potwierdziła użyteczność kliniczną modelu. Model oferuje nieinwazyjną ocenę stanu węzłów chłonnych przy niższym obciążeniu promieniowaniem niż PET/CT.

3. Analiza obrazów, modelowanie prognostyczne i efektywność terapii

Współczesna medycyna nuklearna korzysta z zaawansowanych metod analizy obrazów i modelowania prognostycznego w celu oceny skuteczności terapii i prognozowania wyników leczenia. Integracja obrazów PET/CT z danymi klinicznymi, przy zastosowaniu AI i metod ML oraz DL, pozwala na kompleksową ocenę procesów metabolicznych i strukturalnych nowotworów oraz personalizację terapii. Techniki takie jak mechanizmy cross-attention, Q-Former czy projekcje MA-MIP umożliwiają efektywne wykorzystanie wielomodalnych danych, eliminując subiektywność manualnych segmentacji. Omówione w podsekcji metody podkreślają znaczenie integracji danych obrazowych i tekstowych w kontekście prognozowania przeżycia pacjentów i poprawy diagnostyki w onkologii [35-38].

W retrospektywnym badaniu Zhi i wsp. [39] przeanalizowano dane 327 pacjentów z rakiem żołądka poddanych obrazowaniu 18F-FDG PET/CT. Pacjentów losowo podzielono na zbiór treningowy ($n = 229$) i walidacyjny ($n = 98$). Z obrazów PET wyodrębniono 171 cech radiomicznych i skonstruowano wskaźniki PET RS za pomocą analizy LASSO i RSF. W modelu uwzględniono PET RS, wiek, poziom CEA i stadium TNM, co pozwoliło na przewidywanie OS. Model osiągnął C-index 0,817 (95% CI: 0,790–0,844) w zbiorze treningowym i 0,707 (95% CI: 0,640–0,774) w walidacyjnym. Pacjenci z wyższym PET RS mieli istotnie gorsze rokowanie (HR 7,99, $p < 0,001$). Model przewyższał skutecznością modele oparte wyłącznie na danych klinicznych (C-index: 0,630–0,730). Kalibracja i krzywe DCA wskazały na dobrą zgodność i użyteczność kliniczną modelu. Wyniki sugerują, że PET RS, w połączeniu z cechami klinicznymi, może poprawić personalizację terapii i prognozowanie w raku żołądka.

W retrospektywnym badaniu Jannusch i wsp. [40] obejmującym 143 pacjentki z rakiem piersi przeanalizowano dane kliniczne i obrazowe pochodzące z [18F]FDG-PET/MRI w celu predykcji całkowitej patologicznej odpowiedzi (ang. Pathological Complete Response, pCR) na neoadiuwantową terapię systemową. Do stworzenia modelu predykcyjnego wykorzystano 56 cech w modelu XGBoost (ML). Model osiągnął średnie AUC na poziomie 80,4% ($\pm 6,0\%$) w walidacji krzyżowej, przy czułości 54,5% ($\pm 21,3\%$), swoistości 83,6% ($\pm 4,2\%$), PPV 63,6% ($\pm 8,5\%$) oraz NPV 77,6% ($\pm 8,1\%$) dla progu decyzyjnego 0,5. Kluczowe cechy obejmowały dane histopatologiczne (ER+, Ki67, PR+, histologiczny stopień złośliwości) oraz wskaźniki PET, takie jak stosunek SUVmean zmiany do SUVmean aorty. Wyniki sugerują potencjał modelu w predykcji pCR, choć obecna wydajność nie jest wystarczająca do zastosowań klinicznych. Wskazano na potrzebę większych zbiorów danych i badań longitudinalnych dla poprawy skuteczności modelu.

W retrospektywnym badaniu Wu i wsp. [41] z udziałem 194 pacjentów z rakiem gardła oceniono predykcję wyników radioterapii na podstawie obrazów [18F]FDG PET/CT przy użyciu modeli DL. Modele trenowano na 162 pacjentach, a walidację przeprowadzono na 32 pacjentach. Używając metody Ensemble Voting Classifier, osiągnięto AUC dla lokalnej wznowy 0,850, nawrotu węzłów szyjnych 0,878 i odległych przerzutów 0,893. Dokładność wyniosła odpowiednio 87,5%, 68,8% i 78,1%. Najwyższą dokładność w predykcji lokalnej wznowy osiągnięto modelem ViT (AUC 0,831, dokładność 78,1%). Wyniki sugerują, że modele DL mogą wspierać predykcję odpowiedzi na radioterapię, ale predykcja nawrotu węzłów szyjnych i odległych przerzutów wymaga dalszej optymalizacji,

m.in. przez integrację parametrów klinicznych. Wskazano na konieczność walidacji zewnętrznej w celu potwierdzenia użyteczności klinicznej modeli.

W badaniu Duan i wsp. [42] z udziałem 23 pacjentów z miejscowo zaawansowanym NSCLC oceniono model GWO+RuleFit (ML), łączący interpretowalny algorytm RuleFit z heurystycznym algorytmem Gray Wolf Optimizer (GWO) w celu przewidywania odpowiedzi na chemioradioterapię na podstawie zmian SUV na obrazach FDG-PET w trakcie leczenia. W analizie klasyfikacyjnej osiągnięto AUC w zakresie 0,58–0,86, przewyższając inne modele w większości konfiguracji. W regresji osiągnięto RMSE w zakresie 0,162–0,192 dla niskowymiarowych modeli i 0,189–0,200 dla wysokowymiarowych modeli opartych na radiomice, co było istotnie lepsze dla modeli wysokowymiarowych w czterech z pięciu analizowanych regionów ($p < 0,004$). Model GWO+RuleFit wykazał wyższą interpretowalność, dzięki czemu może wspierać podejmowanie decyzji klinicznych w zakresie stratygrafii ryzyka i personalizacji terapii. Wskazano na potrzebę dalszych badań z większymi kohortami dla walidacji i ulepszenia modelu.

W retrospektywnym badaniu De Biase i wsp. [43] 399 pacjentów z rakiem jamy ustnej i gardła poddano ocenie modele predykcyjne DL, wykorzystując dane PET/CT oraz mapy prawdopodobieństwa guza (ang. Tumor Probability Map, TPM). Modele przewidywały lokalną kontrolę, kontrolę regionalną, przeżycie wolne od odległych przerzutów (DMFS) oraz przeżycie całkowite (OS). Mapy TPM zastąpiły tradycyjne maski objętości guza pierwotnego (GTVp). Najlepsze wyniki uzyskano dla lokalnej kontroli (C-index 0,74) i regionalnej kontroli (0,60) w modelach z TPM. Dla OS, modele z TPM i GTVp wykazały podobną skuteczność (C-index 0,82). Hybrydowe modele (łącznie predykcje DL i dane kliniczne) osiągnęły najwyższe wartości C-index dla OS (0,82) i DMFS (0,81). Wyniki sugerują, że TPM dostarcza bardziej zróżnicowanych informacji niż GTVp, poprawiając predykcję wyników lokalnej kontroli i RC. Dalsze badania z udziałem większych zbiorów danych są konieczne dla walidacji zewnętrznej.

W retrospektywnym badaniu Kovacs i wsp. [37] oceniono skuteczność pięciu modeli DL do automatycznego wyznaczania GTV w obrazach 18F-FDG PET/CT u pacjentów z rakiem głowy i szyi. Wykorzystano 1095 wewnętrznych skanów do treningu ($n = 835$) i walidacji ($n = 260$) oraz 125 zewnętrznych skanów do testowania. Model nnU-Net osiągnął najwyższy współczynnik DSC 0,80 (95% CI: 0,77–0,86) w testach wewnętrznych i podobny wynik w testach zewnętrznych (DSC 0,81). Wewnętrzna zmienność między AI a ekspertami (DSC 0,78) była porównywalna do zmienności między ekspertami (DSC 0,82, $p = 0,12$). Analiza biomarkerów opartych na GTV wykazała dobre porozumienie

między AI a ekspertami (LoA dla SUVmean: -1,1 do 2,1 dla AI, -2,1 do 2,0 dla ekspertów). Wskazano, że DL może automatyzować wyznaczanie GTV w planowaniu radioterapii i poprawiać powtarzalność oraz stabilność biomarkerów. Badanie podkreśla potrzebę dalszych badań nad integracją AI w codziennej praktyce klinicznej, w tym szczególnie w skomplikowanych przypadkach, takich jak obrazy pooperacyjne.

W badaniu Toosi i wsp. [36] przeanalizowano dane 489 pacjentów z rakiem głowy i szyi zebrane z 7 ośrodków. Opracowano metodę bezsegmentacyjną opartą na głębokim uczeniu (DL) do predykcji RFS na podstawie obrazów FDG PET/CT. Zamiast manualnej segmentacji, wykorzystano automatyczne przycinanie regionu głowy i szyi oraz wielokątowe maksymalne projekcje intensywności (MA-MIP). Zastosowanie modelu EfficientNet Large z globalnym średnim pool-owaniem i fuzją cech metodą maksymalizacji kanałowej osiągnęło najwyższy c-index $0,719 \pm 0,032$ w walidacji krzyżowej na pięciu zestawach testowych, przewyższając wcześniejsze najlepsze metody z HECKTOR 2022 (c-index 0,688). Metoda wykazała wysoką powtarzalność i efektywność, eliminując subiektywność manualnej segmentacji i zwiększając wydajność procesu predykcji. Wyniki sugerują potencjał tej metody do zastosowań klinicznych przy ograniczonych zasobach obliczeniowych.

W retrospektywnym badaniu Wang i wsp. [38] na danych 642 pacjentów z rakiem głowy i szyi zebranych z siedmiu ośrodków zastosowano nowatorski model DL, łączący dane tekstowe (np. TNM, wiek, płeć) oraz obrazy PET/CT, wykorzystując mechanizmy cross-attention i Q-Former do integracji wielomodalnych danych. W predykcji OS, RFS, MFS oraz PFS model osiągnął najwyższe C-indeksy: 0,796 (MFS), 0,691 (OS), 0,641 (PFS) i 0,626 (RFS). Integracja PET i CT poprzez cross-attention przewyższyła wyniki uzyskane przy użyciu samych danych PET lub CT (C-indeksy: 0,730–0,742). Zastosowanie proponowanej funkcji strat (loss) znacząco poprawiło dokładność predykcji (C-indeks do 0,796), przewyższając tradycyjny model Coxa. Wyniki wskazują na potencjał multi-modalnych modeli DL w personalizacji medycyny, eliminując ograniczenia segmentacji i integrując dane tekstowe z obrazami.

W badaniu Wang i wsp. [44] opracowano nomogram oparty na cechach DL, radiomice oraz parametrach klinicznych w celu predykcji przerzutów do węzłów chłonnych w raku jelita grubego przy użyciu obrazów 18F-FDG PET/CT. W badaniu wzięło udział 119 pacjentów (54 z przerzutami i 65 bez), z kohortą walidacyjną 33 pacjentów. Model DLR Nomogram osiągnął AUC = 0,934 (95% CI: 0,884–0,983) w treningu, 0,902 (95% CI: 0,769–1,000) w walidacji i 0,836

(95% CI: 0,673–0,998) w testach. Model przewyższał klasyczne podejścia oparte na cechach radiomicznych (AUC = 0,876 w treningu) i klinicznych (AUC = 0,817 w treningu). Uwzględnienie parametrów takich jak SUVmax, krótkie średnice węzłów chłonnych oraz obszary tłuszczowe przyczyniło się do poprawy precyzji predykcji. Model ułatwia rozróżnienie między stanem zapalnym a przerzutami, co zwiększa jego przydatność kliniczną w planowaniu terapii i podejmowaniu decyzji terapeutycznych. DLR Nomogram oferuje zintegrowane podejście, które znacząco podnosi dokładność diagnostyczną w porównaniu z tradycyjnymi metodami obrazowania i klasyfikacji.

PODSUMOWANIE GŁÓWNYCH WYNIKÓW

Przegląd literatury wykazał, że AI znacząco wpływa na poprawę diagnostyki i personalizację terapii w medycynie nuklearnej. Modele AI osiągają wysoką precyzję diagnostyczną, m.in. AUC 0,98 w przewidywaniu progresji PCa oraz AUC 0,95 w diagnostyce LC. Automatyczna segmentacja obrazów pozwoliła na redukcję czasu analizy z godzin do minut, przy jednoczesnym zachowaniu wysokiej zgodności z ocenami ekspertów (Dice > 0,80). Wyniki potwierdzają potencjał AI w standaryzacji procesu diagnostycznego oraz zwiększaniu skuteczności decyzji klinicznych. Konieczne jest jednak dalsze badanie możliwości pełnej integracji AI w praktyce klinicznej.

DYSKUSJA

AI odgrywa coraz istotniejszą rolę w medycynie nuklearnej, rewolucjonizując procesy diagnostyczne i terapeutyczne poprzez automatyzację skomplikowanych zadań oraz identyfikację wzorców niewidocznych dla ludzkiego oka. Przykładem jest diagnostyka PCa, gdzie zastosowanie technik radiomiki i głębokiego uczenia pozwoliło osiągnąć AUC na poziomie 0,98. Podobne korzyści obserwowano w LC, gdzie algorytmy CNN zmniejszyły liczbę fałszywie dodatnich wyników oraz umożliwiły analizę obrazów o ultraniskich dawkach promieniowania. Modele predykcyjne integrujące dane kliniczne i obrazowe wspierają personalizację terapii, dostosowując leczenie do indywidualnych potrzeb pacjenta. AI zwiększa także powtarzalność wyników i standaryzację diagnostyki, co ma kluczowe znaczenie w wieloośrodkowych badaniach klinicznych.

OGRANICZENIA I WYZWANIA

Pomimo obiecujących wyników, wdrożenie AI w medycynie nuklearnej napotyka na liczne trudności. Brakuje wieloośrodkowych badań prospektywnych, co utrudnia walidację modeli na dużych populacjach. Ponadto różnorodność danych oraz brak standaryzacji protokołów obrazowania ograniczają możliwości generalizacji wyników. Kolejnym wyzwaniem jest interpretowalność algorytmów DL, co wpływa na zaufanie klinicystów. Dodatkowe bariery obejmują wysokie koszty implementacji, wymagania sprzętowe oraz konieczność ochrony danych zgodnie z regulacjami prawnymi. Aby zapewnić skuteczne wdrożenie AI w codziennej praktyce klinicznej, niezbędne są dalsze badania nad harmonizacją danych i usprawnieniem modeli.

PERSPEKTYWY ROZWOJU

Perspektywy rozwoju AI w medycynie nuklearnej obejmują zastosowanie uczenia federacyjnego, które umożliwia analizę danych z wielu ośrodków bez naruszania ich prywatności. Rozwój algorytmów generatywnych wspierających identyfikację nowych biomarkerów oraz integracja danych multimodalnych (obrazowanie, genomika, dane kliniczne) może zwiększyć precyzję diagnostyki i personalizacji terapii. Rozwiązania takie jak Grad-CAM poprawiają interpretowalność algorytmów, zwiększając zaufanie klinicystów. Ponadto optymalizacja zasobów obliczeniowych i redukcja kosztów implementacji mogą ułatwić szersze wdrożenie AI w różnych ośrodkach, przyczyniając się do rewolucji w medycynie nuklearnej.

WNIOSKI

Sztuczna inteligencja wykazuje ogromny potencjał w medycynie nuklearnej, znacząco poprawiając precyzję diagnostyki oraz skuteczność personalizacji terapii. Automatyzacja procesów, takich jak segmentacja obrazów, zmniejsza czas analizy i obciążenie personelu medycznego. Pomimo obiecujących wyników, pełne wdrożenie AI wymaga dalszych badań nad walidacją modeli, poprawą ich interpretowalności oraz harmonizacją danych. Pełna integracja AI z systemami opieki zdrowotnej ma potencjał do rewolucjonizacji diagnostyki i terapii, oferując nową jakość w opiece nad pacjentem.

REFERENCJE

1. Mintz Y, Brodie R. Introduction to artificial intelligence in medicine. *Minimally Invasive Therapy & Allied Technologies*. 2019;28(2):73-81. doi:<https://doi.org/10.1080/13645706.2019.1575882>
2. Hamet P, Tremblay J. Artificial intelligence in medicine. *Metabolism*. 2017;69(69):S36-S40. doi:<https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.01.011>
3. Nensa F, Demircioglu A, Rischpler C. Artificial Intelligence in Nuclear Medicine. *Journal of Nuclear Medicine*. 2019;60(Supplement 2):29S-37S. doi:<https://doi.org/10.2967/jnumed.118.220590>
4. Balyen L, Peto T. Promising Artificial Intelligence-Machine Learning-Deep Learning Algorithms in Ophthalmology. *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology*. 2019;8(3). doi:<https://doi.org/10.22608/apo.2018479>
5. Tafti D, Banks KP. Nuclear Medicine Physics. StatPearls. Published online Spring 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33760490/>
6. Najam H, Dearborn MC, Tafti D. Nuclear Medicine Instrumentation. StatPearls. Published online Summer 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37983326/>
7. Heston TF, Tafti D. Nuclear Medicine Safety. StatPearls. Published online Summer 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38753905/>
8. Eli A, Oladele S, Ping X, Shai L. Detecting Fraudulent Claims in Nuclear Medicine Using Machine Learning Algorithms. ResearchGate. Published November 19, 2024. <https://www.researchgate.net/publication/385943265>
9. Xu K, Kang H. A Review of Machine Learning Approaches for Brain Positron Emission Tomography Data Analysis. *Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2024;58(4):203-212. doi:<https://doi.org/10.1007/s13139-024-00845-6>
10. Robert JH, Slomka PJ. Artificial Intelligence in Nuclear Cardiology: An Update and Future Trends. *Seminars in Nuclear Medicine*. 2024;54(5). doi:<https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2024.02.005>

11. Glemser PA, Freitag M, Kovacs B, et al. Enhancing the diagnostic capacity of [18F]PSMA-1007 PET/MRI in primary prostate cancer staging with artificial intelligence and semi-quantitative DCE: an exploratory study. Deleted Journal. 2024;8(1). doi:<https://doi.org/10.1186/s41824-024-00225-5>
12. Liu J, Cundy TP, Dixon, Desai N, Marimuthu Palaniswami, Lawrentschuk N. A systematic review on artificial intelligence evaluating PSMA PET scan for intraprostatic cancer. BJU International. 2024;134(5). doi:<https://doi.org/10.1111/bju.16412>
13. Tapper W, Carneiro G, Christos Mikropoulos, Thomas SA, Evans PM, Stergios Boussios. The Application of Radiomics and AI to Molecular Imaging for Prostate Cancer. Journal of Personalized Medicine. 2024;14(3):287. doi:<https://doi.org/10.3390/jpm14030287>
14. Sarah Lindgren Belal, Frantz S, Minarik D, et al. Applications of Artificial Intelligence in PSMA PET/CT for Prostate Cancer Imaging. Seminars in Nuclear Medicine. 2023;54(1). doi:<https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2023.06.001>
15. Huang B, Yang Q, Li X, et al. Deep learning-based whole-body characterization of prostate cancer lesions on [68Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT in patients with post-prostatectomy recurrence. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. 2023;51(4):1173-1184. doi:<https://doi.org/10.1007/s00259-023-06551-3>
16. Zang S, Jiang C, Zhang L, et al. Deep learning based on 68Ga-PSMA-11 PET/CT for predicting pathological upgrading in patients with prostate cancer. Frontiers in Oncology. 2024;13. doi:<https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1273414>
17. Janbain A, Farolfi A, Armelle Guenegou-Arnoux, et al. A Machine Learning Approach for Predicting Biochemical Outcome After PSMA-PET-Guided Salvage Radiotherapy in Recurrent Prostate Cancer After Radical Prostatectomy: Retrospective Study. JMIR Cancer. 2024;10:e60323. doi:<https://doi.org/10.2196/60323>
18. Cao Y, Sutura P, Silva Mendes W, et al. Machine learning predicts conventional imaging metastasis-free survival (MFS) for oligometastatic castration-sensitive prostate cancer (omCSPC) using prostate-specific

- membrane antigen (PSMA) PET radiomics. *Radiotherapy and Oncology*. 2024;199:110443. doi:<https://doi.org/10.1016/j.radonc.2024.110443>
19. Wang Y, Dong L, Zhao H, et al. The superior detection rate of total-body [68Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT compared to short axial field-of-view [68Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT for early recurrent prostate cancer patients with PSA < 0.2 ng/mL after radical prostatectomy. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2024;51(8):2484-2494. doi:<https://doi.org/10.1007/s00259-024-06674-1>
 20. Li Y, Imami MR, Zhao L, et al. An Automated Deep Learning-Based Framework for Uptake Segmentation and Classification on PSMA PET/CT Imaging of Patients with Prostate Cancer. *Deleted Journal*. 2024;37(5):2206-2215. doi:<https://doi.org/10.1007/s10278-024-01104-y>
 21. Liu J, Cundy TP, Dixon, Lawrentschuk N. A Systematic Review on Artificial Intelligence Evaluating Metastatic Prostatic Cancer and Lymph Nodes on PSMA PET Scans. *Cancers*. 2024;16(3):486. doi:<https://doi.org/10.3390/cancers16030486>
 22. Holzschuh JC, Mix M, Freitag MT, et al. The impact of multicentric datasets for the automated tumor delineation in primary prostate cancer using convolutional neural networks on 18F-PSMA-1007 PET. *Radiation Oncology*. 2024;19(1). doi:<https://doi.org/10.1186/s13014-024-02491-w>
 23. Urso L, Corrado Cittanti, Manco L, et al. ML Models Built Using Clinical Parameters and Radiomic Features Extracted from 18F-Choline PET/CT for the Prediction of Biochemical Recurrence after Metastasis-Directed Therapy in Patients with Oligometastatic Prostate Cancer. *Diagnostics*. 2024;14(12):1264. doi:<https://doi.org/10.3390/diagnostics14121264>
 24. Guzmán Ortiz S, Hurtado Ortiz R, Jara Gavilanes A, Ávila Faican R, Parra Zambrano B. A serial image analysis architecture with positron emission tomography using machine learning combined for the detection of lung cancer. *Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular (English Edition)*. 2024;43(3):500003. doi:<https://doi.org/10.1016/j.remnie.2024.5000034>

25. Zhao H, Su Y, Lyu Z, et al. Non-invasively Discriminating the Pathological Subtypes of Non-small Cell Lung Cancer with Pretreatment 18 F-FDG PET/CT Using Deep Learning. *Academic Radiology*. 2024;31(1):35-45. doi:<https://doi.org/10.1016/j.acra.2023.03.032>
26. Liang C, Zheng M, Zou H, et al. Deep learning-based image analysis predicts PD-L1 status from 18F-FDG PET/CT images in non-small-cell lung cancer. *Frontiers in Oncology*. 2024;14. doi:<https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1402994>
27. Sung C, Oh JS, Park BS, Kim SS, Song SY, Lee JJ. Diagnostic performance of a deep-learning model using 18F-FDG PET/CT for evaluating recurrence after radiation therapy in patients with lung cancer. *Annals of Nuclear Medicine*. 2024;38(7):516-524. doi:<https://doi.org/10.1007/s12149-024-01925-5>
28. Yuan L, An L, Zhu Y, et al. Machine Learning in Diagnosis and Prognosis of Lung Cancer by PET-CT. *Cancer Management and Research*. 2024;Volume 16:361-375. doi:<https://doi.org/10.2147/cmar.s451871>
29. Li B, Su J, Liu K, Hu C. Deep learning radiomics model based on PET/CT predicts PD-L1 expression in non-small cell lung cancer. *European Journal of Radiology Open*. 2024;12:100549. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ejro.2024.100549>
30. Zhang Y, Liu H, Chang C, Yin Y, Wang R. Machine learning for differentiating lung squamous cell cancer from adenocarcinoma using Clinical-Metabolic characteristics and 18F-FDG PET/CT radiomics. *PloS One*. 2024;19(4):e0300170. doi:<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0300170>
31. Ju L, Li W, Zuo R, et al. Deep Learning Features and Metabolic Tumor Volume Based on PET/CT to Construct Risk Stratification in Non-small Cell Lung Cancer. *Academic Radiology*. 2024;31(11):4661-4675. doi:<https://doi.org/10.1016/j.acra.2024.04.036>
32. Hakkak Moghadam Torbati A, Pellegrino S, Fonti R, Morra R, Placido SD, Vecchio SD. Machine Learning and Texture Analysis of [18F]FDG PET/CT Images for the Prediction of Distant Metastases in Non-Small-Cell Lung Cancer Patients. *Biomedicines*. 2024;12(3):472. doi:<https://doi.org/10.3390/biomedicines12030472>

33. Hosseini SA, Ghasem Hajianfar, Pardis Ghaffarian, et al. PET radiomics-based lymphovascular invasion prediction in lung cancer using multiple segmentation and multi-machine learning algorithms. *Physical and Engineering Sciences in Medicine*. 2024;47:1613-1625. doi:<https://doi.org/10.1007/s13246-024-01475-0>
34. Zhu Y, Cong S, Zhang Q, et al. Multimodal radiomics-based methods using deep learning for prediction of brain metastasis in non-small cell lung cancer with 18F-FDG PET/CT images. *Biomedical Physics & Engineering Express*. 2024;10(6):065011. doi:<https://doi.org/10.1088/2057-1976/ad7595>
35. Meng N, Feng P, Yu X, et al. An [18F]FDG PET/3D-ultrashort echo time MRI-based radiomics model established by machine learning facilitates preoperative assessment of lymph node status in non-small cell lung cancer. *European Radiology*. 2023;34(1):318-329. doi:<https://doi.org/10.1007/s00330-023-09978-2>
36. Toosi A, Shiri I, Zaidi H, Rahmim A. Segmentation-Free Outcome Prediction from Head and Neck Cancer PET/CT Images: Deep Learning-Based Feature Extraction from Multi-Angle Maximum Intensity Projections (MA-MIPs). *Cancers*. 2024;16(14):2538. doi:<https://doi.org/10.3390/cancers16142538>
37. Kovacs DG, Ladefoged CN, Andersen KF, et al. Clinical Evaluation of Deep Learning for Tumor Delineation on 18F-FDG PET/CT of Head and Neck Cancer. *Journal of Nuclear Medicine*. 2024;65(4):623-629. doi:<https://doi.org/10.2967/jnumed.123.266574>
38. Wang Z, Zheng C, Han X, Chen W, Lu L. An Innovative and Efficient Diagnostic Prediction Flow for Head and Neck Cancer: A Deep Learning Approach for Multi-Modal Survival Analysis Prediction Based on Text and Multi-Center PET/CT Images. *Diagnostics*. 2024;14(4):448. doi:<https://doi.org/10.3390/diagnostics14040448>
39. Zhi H, Xiang Y, Chen C, et al. Development and validation of a machine learning-based 18F-fluorodeoxyglucose PET/CT radiomics signature for predicting gastric cancer survival. *Cancer Imaging*. 2024;24(1). doi:<https://doi.org/10.1186/s40644-024-00741-4>

40. Jannusch K, Dietzel F, Bruckmann NM, et al. Prediction of therapy response of breast cancer patients with machine learning based on clinical data and imaging data derived from breast [18F]FDG-PET/MRI. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2023;51(5):1451-1461. doi:<https://doi.org/10.1007/s00259-023-06513-9>
41. Wu KC, Chen SW, Chang RF, et al. Early prediction of radiotherapy outcomes in pharyngeal cancer using deep learning on baseline [18F] Fluorodeoxyglucose positron emission Tomography/Computed tomography. *European Journal of Radiology*. 2024;181:111811. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2024.111811>
42. Duan C, Liu Q, Wang J, et al. GWO+RuleFit: rule-based explainable machine-learning combined with heuristics to predict mid-treatment FDG PET response to chemoradiation for locally advanced non-small cell lung cancer. *Physics in Medicine & Biology*. 2024;69(15):155018. doi:<https://doi.org/10.1088/1361-6560/ad6118>
43. De Biase A, Ma B, Guo J, et al. Deep learning-based outcome prediction using PET/CT and automatically predicted probability maps of primary tumor in patients with oropharyngeal cancer. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*. 2023;244:107939. doi:<https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2023.107939>
44. Wang H, Zhang J, Li Y, et al. Deep-learning features based on F18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (18F-FDG PET/CT) to predict preoperative colorectal cancer lymph node metastasis. *Clinical Radiology*. 2024;79(9):e1152-e1158. doi:<https://doi.org/10.1016/j.crad.2024.05.017>

STALOWA PRECYZJA. ZASTOSOWANIE ROBOTÓW W NEUROCHIRURGII - PRZEGLĄD AKTUALNEJ LITERATURY

**Paweł Łajczak, Kamil Jóźwik, Bartłomiej Jurek,
Michał Gałuszewski, Julita Janiec, Krzysztof Żerdziński**

Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Biofizyki im. prof. Zbigniewa Religi,
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: Celem rozdziału jest przegląd zastosowań robotów w neurochirurgii, ze szczególnym uwzględnieniem ich wpływu na precyzję operacji, efektywność kliniczną oraz bezpieczeństwo pacjentów. Praca przedstawia aktualny stan technologii robotycznych w neurochirurgii, omawiając wybrane systemy robotyczne, takie jak ROSA, Mazor X, CorPath GRX oraz inne, analizując ich budowę, zastosowanie oraz korzyści płynące z ich wdrożenia w salach operacyjnych. W opracowaniu wykorzystano metodę przeglądu literatury, bazując na dostępnych artykułach naukowych, raportach badań klinicznych oraz dokumentacjach technicznych. Analiza skupia się na ocenie skuteczności robotów w różnych dziedzinach neurochirurgii, takich jak chirurgia kręgosłupa, neuro-radiologia zabiegowa, neurochirurgia funkcjonalna oraz diagnostyka inwazyjna. Wyniki analizy wskazują na znaczną poprawę precyzji zabiegów, zmniejszenie ryzyka powikłań oraz skrócenie czasu operacji, co przyczynia się do lepszych wyników leczenia i szybszej rekonwalescencji pacjentów. W pracy poruszono również wyzwania związane z kosztami, szkoleniem personelu oraz dostępnością technologii, które mogą ograniczać powszechne wdrożenie robotów w neurochirurgii. Zakończenie rozdziału przedstawia perspektywy rozwoju robotyki w tej dziedzinie, wskazując na potencjał sztucznej inteligencji oraz technologii 6G w dalszym rozwoju robotów medycznych. Wnioski z pracy podkreślają konieczność dalszych badań nad optymalizacją tych technologii, aby w pełni wykorzystać ich możliwości w praktyce klinicznej.

Słowa kluczowe: Robot, neurochirurgia, ROSA, technologia

Abstract: The purpose of the chapter is to review the applications of robots in neurosurgery, with a focus on their impact on surgical precision, clinical efficiency and patient safety. The paper presents the current status of robotic technologies in neurosurgery, discussing selected robotic systems such as ROSA, Mazor X, CorPath GRX and others, analyzing their design, application and benefits of their implementation in operating rooms. The study uses a literature review method, relying on available scientific articles, clinical study reports and technical documents. The analysis focuses on evaluating the effectiveness of robots in various fields of neurosurgery, such as spinal surgery, procedural neuroradiology, functional neurosurgery and invasive diagnostics. The results of the analysis indicate a significant improvement in the precision of procedures, a reduction in the risk of complications, and shorter surgery times, all of which contribute to better patient outcomes

and faster recovery. The paper also addresses challenges related to cost, staff training and technology availability that may limit widespread robotic implementation in neurosurgery. The chapter concludes with an outlook for the development of robotics in the field, pointing to the potential of artificial intelligence and 6G technology in the further development of medical robots. The conclusions of the paper emphasize the need for further research into optimizing these technologies to fully exploit their potential in clinical practice.

Keywords: Robot, neurosurgery, ROSA, technology

WSTĘP

Neurochirurgia jest dziedziną medycyny, która zajmuje się chirurgicznym leczeniem patologii i zaburzeń w obrębie mózgu i rdzenia kręgowego (OUN, ośrodkowy układ nerwowy) oraz obwodowego układu nerwowego [1]. Zabiegi w dziedzinie neurochirurgii obejmują usuwanie nowotworów, leczenie zwyrodnień kręgosłupa, urazów mózgu, czy też padaczki [1]. W przeszłości zabiegi te były wykonywane bez jakiegokolwiek wsparcia technologicznego. Jednakże wymóg wysokiej precyzji w tychże operacjach wymusił zmianę strategii oraz wprowadzenie nowoczesnych technologii do sal zabiegowych [2].

Neurologia chirurgiczna przeszła znaczące zmiany w zakresie organizacji, planowania i przeprowadzania operacji na układzie nerwowym. Tradycyjne metody nawigacji obarczone są większym ryzykiem powikłań ze względu na naturalnie występujące drżenie rąk, niską precyzję u niedoświadczonych rezydentów, czy też zmęczenie neurochirurga podczas długotrwałych operacji [3, 4]. To zaś może doprowadzić do powikłań u pacjentów, w tym do zaburzeń w obszarze funkcjonalnym układu nerwowego.

W ciągu ostatnich kilkunastu lat wprowadzono wiele komputerowych technologii, które miałyby zmniejszyć ludzki błąd. Neurochirurdzy mają obecnie dostęp do zaawansowanych systemów nawigacji trójwymiarowej, przyrządów stereotaktycznych, minimalnie inwazyjnych technik chirurgicznych, czy nawet SI (sztucznej inteligencji) [5-7].

Bez wątpienia, jednym z najistotniejszych osiągnięć tej dziedziny jest wprowadzenie robotów, które wspierają zespół w różnych zabiegach [8]. Dodanie robotów do sal operacyjnych pozwoliło na znaczne zwiększenie precyzji wykonywanych zabiegów, zminimalizowanie potencjalnych błędów i komplikacji u pacjentów, czy też wykonywanie nowoczesnych procedur [9, 10]. Roboty, dzięki swojej precyzji, stały się nieocenionym narzędziem wspomagającym pracę neurochirurgów.

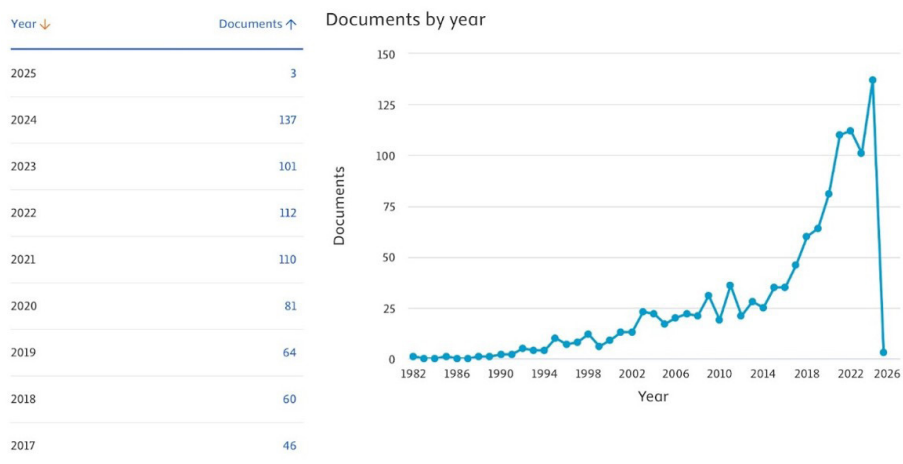
Celem niniejszego rozdziału monografii jest przegląd oraz analiza zastosowań robotów w neurochirurgii, uwzględniając takie aspekty jak zwiększona precyzja podczas operacji, kliniczna efektywność, oraz bezpieczeństwo pacjentów poddających się takim zabiegom. Praca skupi się na przeglądzie stosowanych klinicznie systemów robotycznych w neurochirurgii, takich jak ROSA, Mazor X, CorPath GRX oraz innych, badając ich „anatomie”, korzyści oraz wady płynące z takich rozwiązań, a także wyzwania związane z wprowadzeniem robotów do praktyki klinicznej. Ponadto zostanie poruszony temat korzyści dla samych pacjentów, uwzględniając redukcję ryzyka powikłań, skrócenie czasu operacji oraz poprawa wyników leczenia. Trudności i ograniczenia związane z adaptacją robotów neurochirurgicznych będą omówione w dyskusji.

Na koniec, przyszłość robotyki w neurochirurgii będzie przeanalizowana, bazując na obecnych trendach, ale również, uwzględniając wysoce zaawansowane technologie komputerowe, takie jak SI, autonomiczne systemy robotyczne oraz wbudowane systemy diagnostyki, które stanowią potencjalną rewolucję w leczeniu neurochirurgicznym.

METODOLOGIA

Do przeprowadzenia przeglądu literatury do niniejszego rozdziału, autorzy wykorzystali medyczne bazy danych PubMed oraz Scopus. Przeszukano literaturę fachową, w tym recenzowane artykuły naukowe, raporty badań klinicznych, prace poglądowe, oraz dokumentacje techniczne robotów stosowanych w zabiegach neurochirurgicznych. Rzetelne źródła pozwalają na obiektywną ocenę możliwości tej technologii w warunkach klinicznych.

Wpisując dwie frazy „robot” i „neurosurgery”, baza PubMed zwróciła 3423 wyniki, zaś Scopus 1168. Zauważono wyraźny wzrost publikacji dotyczących robotów w neurochirurgii w ostatnich latach (Rycina 1). Dodatkowo przeanalizowano trendy dotyczące literatury w bazie Scopus. Najwięcej prac opublikowano w czasopiśmie *World Neurosurgery* (59), a ponadto w *Neurosurgical Review* (29) oraz *Operative Neurosurgery* (29). Beihang University to uczelnia mogąca się pochwalić największą ilością prac opublikowanych w tej dziedzinie (39). Ponadto, na podium znalazły się Imperial College of London (36) oraz University of Calgary (28). Zdecydowana większość prac pochodzi ze Stanów Zjednoczonych (339), na drugim miejscu uplasowały się Chiny (178) oraz Niemcy (118). National Natural Science Foundation of China jest instytucją, która ufundowała najwięcej wsparcia oraz grantów w tej dziedzinie (53).



Rycina 1. Przegląd literatury w bazie Scopus. Zauważono wyraźny wzrost publikacji dotyczących robotów w neurochirurgii w ostatnich latach. Opracowanie własne

PRZEGLĄD ROBOTÓW W RÓŻNYCH DZIEDZINACH NEUROCHIRURGII

Ze względu na obszerność i skomplikowanie działu neurochirurgii, stworzenie uniwersalnego robota do wszystkich rodzajów procedur, nie zostało do tej pory przeprowadzone. Obecnie, rynek jest dość obszerny i można zauważyć wiele specyficznych rodzajów robotów, które są wyspecjalizowane do poszczególnych zadań. Te urządzenia różnią się zastosowaniem, budową, rodzajem wspomagania, czy też systemem nawigacji, dlatego stwierdzenie robot, robotowi nierówny jest jak najbardziej aktualne. Jednakże cechą łączącą te urządzenia, co czytelnik zauważy w dalszej części rozdziału, jest niesamowita, niemalże milimetrowa precyzja, która znacząco zwiększa bezpieczeństwo podejmowanych procedur. Poniżej przedstawiono przykłady robotów oraz ich skuteczność w poszczególnych dziedzinach.

Roboty do neuroradiologii zabiegowej

Neuroradiologia zabiegowa, czy też neurochirurgia wewnątrznaczyniowa zajmuje się głównie zagadnieniami związane z leczeniem tętniaków, stentowaniem tętnic szyjnych, czy też angiografią mózgową [11, 12]. Jest to jedna z najmłodszych i obecnie najmniej rozwiniętych dziedzin robotycznie wspomaganej

neurochirurgii. Liczba robotów, które zostały przetestowane na pacjentach, była dość ograniczona, przykładami takich robotów to CorPathGRX czy też chiński VIR-2 [13]. Warto nadmienić, że wraz z wycofaniem sprzętu CorPath, nie ma obecnie ogólnie dostępnego robota na rynku do tych zabiegów.

Roboty stosowane w neuroradiologii zabiegowej składają się z mechanicznego ramienia, które służy do kontrolowania cewnika w zabiegach stentowania, czy też angiografii [13]. Cewnik jest sterowany poprzez konsolę, w której operator posługuje się joystickiem do precyzyjnej nawigacji. Ponadto posiada on zaawansowane metody obrazowania w czasie rzeczywistym, co pozwala na dokładną lokalizację osprzętu. Robot może być sterowany w pełni zdalnie, co pozwala na przeprowadzenie interwencji z teoretycznie kilkudziesięciu kilometrów [14]. Jednakże w większości obecnych badań, operatorzy przeprowadzali procedury z kokpitu, który był odpowiednio zabezpieczony przed fluoroskopią [13]. Pozwoliło to na znacznie zredukowanie szkodliwego promieniowania jonizującego, co zwiększa bezpieczeństwo operatorów podczas procedur [15, 16]. Roboty są uniwersalne i mogą być zastosowane w wielu typach zabiegów wewnątrznaczyniowych. Jednakże skuteczność robotów w radiologii interwencyjnej nie jest do końca poznana, ze względu na niską liczbę badań. Niedawna meta-analiza znalazła tylko 3 prace porównujące skuteczność różnych zabiegów neurochirurgii wewnątrznaczyniowej, porównując tradycyjne zabiegów oraz te przeprowadzone za pomocą robota [17]. Co więcej, nie zaobserwowano żadnych różnic w zakresie czasu wykonywania procedur, podczas gdy zabiegi z użyciem robotów miały statystycznie niższą liczbę procedur zakończonych z powodzeniem ($p < 0,05$). Obszar neuroradiologii interwencyjnej pozostaje wciąż we wczesnym stadium rozwoju, i być może wprowadzenie technologii 6G bardziej pozwoli na rozwój w tym zakresie, oraz wykorzystanie potencjału wykonywania zabiegów zdalnie.

Roboty do neurochirurgii kręgosłupa

Chirurgia kręgosłupa obejmuje leczenie różnych patologii, włączając w to nowotwory kręgosłupa, choroby degeneracyjne, patologie dysków międzykręgowych, czy też leczenie skoliozy [18-20]. W tradycyjnej chirurgii kręgosłupa chirurdzy polegają głównie na wizualizacji rentgenowskiej, co może wiązać się z błędami w rozmieszczeniu implantów. Roboty pozwalają na przeprowadzenie zabiegów z wykorzystaniem zaawansowanej nawigacji 3D, co zapewnia idealne dopasowanie implantów do anatomicznych uwarunkowań pacjenta i redukcję ryzyka uszkodzenia nerwów [21, 22]. Roboty takie jak Mazor X, Spine Assist, czy

też Renaissance od wielu lat są skutecznie stosowane w przeprowadzaniu różnych skomplikowanych operacji, niemalże na każdym dostępnym odcinku kręgosłupa [23-25]. Roboty mogą być wykorzystywane do przeprowadzenia dekompresji, minimalnie inwazyjnej wertebroplastyki kręgów, czy też bardziej inwazyjnej instrumentacji kręgosłupa za pomocą implantów i śrub [26, 27]. Modele stosowane w zabiegach kręgosłupa służą raczej jako bezpośrednia asysta neurochirurga, aniżeli bezpośredni osprzęt przeprowadzający zabieg. Ramię robota w tym wypadku naprowadza chirurga oraz jego narzędzia w optymalne miejsca wejścia w kręgosłupie. Jest to możliwe dzięki zastosowaniu nawigacji komputerowej oraz na podczerwień. Dokładna trajektoria ruchów jest przygotowywana przed operacją, bazując na badaniach obrazowych. Dodatkowo, w czasie samej operacji, chirurg może być ostrzegany w przypadku, gdy jest ryzyko znacznego powikłania, ze względu na obniżoną kalibrację albo potencjalną trajektorię narzędzi na zdrowe tkanki.

Niedawna sieciowa meta-analiza porównała tradycyjną instrumentację kręgosłupa opierającą się na nawigacji opartej na strukturach anatomicznych, instrumentację z zastosowaniem technik nawigacji komputerowej, oraz z asystą robotów pośród pacjentów z idiopatyczną skoliozą młodzieńczą [28]. Autorzy porównali 3 różne metody nawigacji śrub pedikularnych przedstawionych w 12 badaniach, i wyniki wskazały, że chirurdzy przeprowadzający operacje z użyciem robotów osiągnęli najwyższą dokładność wstawionych implantów. Interesujące okazały być wnioski, sugerujące, że zarówno nawigacja komputerowa jak i z użyciem robotów nie osiągnęły dłuższego czasu operacji w porównaniu do standardowej chirurgii bez nawigacji. Jednakże nie wykazano znaczących różnic w całkowitej objętości krwawienia, poprawy kąta Cobba, czy też skuteczności korekty kręgosłupa. Ponadto nie było statystycznie znaczących różnic między grupą z użyciem robotów a grupą opierającą się tylko na nawigacji w liczbie klinicznie akceptowalnych implantów (bezpiecznych dla pacjenta). Sugeruje to, że mimo osiągnięcia znacząco lepszej dokładności implantów, te wyniki nie przeniosły się bezpośrednio na inne parametry kliniczne. Być może było to spowodowane różnicami między pacjentami, protokołami dotyczącymi technik operacji, czy też niewystarczającą liczbą badań.

Neurochirurgia kręgosłupa może być szczególnie skomplikowana w odcinkach wymagającej szczególnej ostrożności, w tym odcinka szyjnego [29]. Ze względu na bliskość ważnych naczyń oraz anatomicznej zmienności, nadzwyczajna precyzja jest niezbędna, by nie doprowadzić do uszkodzenia naczyń [30]. Wyjątkowym wyzwaniem jest tętnica kręgowa, która przebiegając przez kręgi,

stanowi potencjalne źródło masywnego krwawienia w wypadku jej uszkodzenia [31, 32]. Inna meta-analiza przeprowadziła porównanie pomiędzy tradycyjną instrumentacją a chirurgią z zastosowaniem robota w odcinku szyjnym u pacjentów z przemieszczeniem stawu szczytowo-obrotowego [33]. Wynik meta-analizy jednocześnie potwierdził, że zastosowanie robotów znacząco poprawiło dokładność umieszczanych implantów oraz zmniejszyło narażenie na promieniowanie z przeprowadzanej fluoroskopii, jednakże wydłużyło statystycznie znacząco czas operacji w porównaniu do tradycyjnych metod o ponad 36 minut. Mimo iż wyniki wydają się obiecujące w tym szczególnie skomplikowanym odcinku kręgosłupa, liczba badań na temat tego odcinka z użyciem robotów pozostaje mocno ograniczona.

Podczas gdy konwencjonalne otwarte operacje pozostają standardem w leczeniu wielu patologii kręgosłupa, minimalnie inwazyjne zabiegi znacznie zyskały popularność, ze względu na zminimalizowanie potencjalnych komplikacji, a w szczególności nadmiernego krwawienia, czy też infekcji [34]. Robotyka została więc nieodłączną częścią przezskórnych zabiegów instrumentacji kręgosłupa, pozwalając na osiąganie satysfakcjonujących wyników. Jednym z takich zabiegów jest operacja kifoplastyki [35]. Zabieg ten polega na wprowadzeniu balonu, który ma za zadanie przywrócić prawidłową wysokość złamanego kręgu. Następnie zostaje wprowadzony przezskórnie cement igłą. Zabieg jest mało inwazyjny, jednakże istnieje ryzyko wycieku cementu podczas wykonywania danej procedury [36, 37]. Meta-analiza przeprowadzona przez Chang i współpracowników porównała kifoplastykę tradycyjną i z użyciem robotów [38]. Przegląd ten obejmował 5 retrospektywnych badań porównujących obie metody. Badania wykazały, że zastosowanie robotów obniżyło pooperacyjny ból u pacjentów, jak i ten długoterminowy (6 miesięcy). Inna meta-analiza składająca się z 8 badań, przeprowadzona przez Chen i in. wykazała, że chirurgia robotyczna znacząco poprawiła kąt Cobb'a [39]. Ponadto, w grupie chirurgii robotycznej odnotowano znacząco zmniejszone ryzyko wycieku cementu. Nie odnotowano jednak różnic całkowitego czasu przeprowadzanego zabiegu.

Roboty w inwazyjnej diagnostyce

Inwazyjna biopsja jest złotym standardem w diagnostyce wielu chorób w obszarze OUN. Tradycyjna biopsja stereotaktyczna, mimo iż efektywna, może być mniej dokładna w głębszych strukturach OUN [40]. Meta-analiza przeprowadzona przez Porto-Junior i in. wykazała średni błąd 1.04-1.08 mm pośród

włączonych 27 badań (2605 pacjentów) [41]. Dokładność diagnostyczna robotów wynosiła 98%, zaś wystąpienie deficytów neurologicznych zaobserwowano u 4% pacjentów. Te wyniki potwierdzają wysoką dokładność robotycznej biopsji.

Roboty w neurochirurgii funkcjonalnej

W neurochirurgii funkcjonalnej roboty zaczęły odgrywać coraz większą rolę w leczeniu pacjentów cierpiących na choroby takie jak padaczka, choroba Parkinsona czy inne zaburzenia neurologiczne. Dzięki precyzyjnym technikom robotycznym możliwe jest przeprowadzanie procedur, które wcześniej były nieosiągalne lub zbyt ryzykowne. SEEG (stereoelektroencefalografia) jest małoinwazyjnym badaniem diagnostycznym, służącym do lokalizacji ognisk padaczki [42]. Jest to badanie dokładniejsze od standardowego elektroencefalogramu. Neurochirurg wierci otwory w czaszce, wprowadzając elektrody bezpośrednio na powierzchnię mózgu. Monitoring mózgu pozwala na odnalezienie ognisk padaczki, które mogą być potem poddane operacji. Ze względu na ryzyko uszkodzenia zdrowych struktur mózgu, precyzja jest niezwykle ważna, aby odpowiednio zlokalizować patologiczne obszary i uniknąć operowania funkcjonalnych części OUN, aby uniknąć potencjalnych neurologicznych deficytów. Roboty zostały niedawno wprowadzone w celu zwiększenia precyzji kładzionych elektrod. Meta-analiza przeprowadzona przez Gomes i współ. uwzględniła 11 badań bezpośrednio porównujących tradycyjną SEEG a SEEG przeprowadzoną z asystą robota [43]. Wyniki potwierdziły, że wsparcie robota obniżyło znacząco margines błędu podczas nawigowania elektrod do punktów wejścia w czaszce, jednakże nie znaleziono różnic w trajektorii w docelowym punkcie. Co interesujące, czas operacji był znacząco krótszy, o średnio 23 minuty, podczas gdy czas wymagany na implantację jednej elektrody został skrócony o 3 minuty w grupie nawigowanej robotem. Jednakże mimo zwiększonej precyzji, nie było różnicy między deficytami neurologicznymi, czy też krwotokami śródczaszkowymi. Niemniej jednak roboty mają potencjał w optymalizacji wykonywanym procedur.

Roboty w leczeniu krwaka śródczaszkowego

Krwotok śródczaszkowy mózgu, zwany inaczej udarem krwotocznym, jest stanem zagrożenia życia wymagającym pilnej interwencji neurologicznej [44]. Mimo iż krwotok śródmózgowy odpowiada za około 5-15% wszystkich udarów mózgu, może szybko doprowadzić do niedowładu, śpiączki, czy też zgonu

pacjenta [45]. Nielezione nadciśnienie tętnicze może doprowadzić do uszkodzenia naczyń krążenia mózgowego, doprowadzając do wylewu krwi w okolicach OUN. Mimo iż stanowi to poważny problem, obecnie leczenie krwotoku pozostaje mocno kontrowersyjne i istnieje wiele metod terapii, od konserwatywnej obserwacji po zabiegi kraniotomii czy też endoskopii [46, 47].

Jedną z metod leczenia jest drenaż krwiaka za pomocą minimalnie inwazyjnej aspiracji. Pacjent jest zabezpieczony ramą stereotaktyczną, a następnie odpowiednia narzędzia są wprowadzane do krwiaka [48]. Następuje aspiracja i odessanie patologicznej masy krwotocznej. Podobnie jak w poprzednich procedurach, odpowiednia nawigacja może zminimalizować uszkodzenie nienaruszonych struktur OUN. W tym celu, roboty takie jak ROSA, CAS-R-2, czy też Remebot znalazły zastosowanie w ewakuacji krwiaka śródczaszkowego. Niedawna meta-analiza, w której znalazło się 17 badań, porównała tradycyjne metody leczenia krwiaka do tych z użyciem robotów [49]. Terapia z użyciem robotów miała statystycznie krótszy czas operacji. Ponadto, ryzyko zgonu u pacjenta było znacznie niższe, w porównaniu do metod konwencjonalnych. Co więcej, funkcjonalność neurologiczna mierzona w skali Glasgow była znacząco poprawiona, co mogło być skutkiem zwiększonej precyzji i uniknięcia uszkodzeń zdrowych struktur. Zwiększona precyzja prawdopodobnie wpłynęła także na zmniejszone występowanie infekcji śródczaszkowych, infekcji układu oddechowego, jak i nawrotów krwawienia. Warto jednak wspomnieć, że badania były obciążone dość wysokim ryzykiem stronnictwa, zaś sama meta-analiza składała się tylko z dwóch badań randomizowanych.

ZALETY STOSOWANIA ROBOTÓW W NEUROCHIRURGII

Neurochirurgia obejmuje wiele różniących się od siebie dziedzin, które łączą wymóg wysokiej precyzji wymaganych zabiegów. Wiele innowacji technologicznych zostało wprowadzonych na sale operacyjne, niemniej jednak nie rozwiązały one tego problemu. Dopiero niedawne wprowadzenie robotyki do zabiegów neurochirurgicznych pozwoliło na jeszcze dokładniejsze planowanie operacji oraz zredukowanie błędu ludzkiego poprzez stabilniejsze opanowanie narzędzi chirurgicznych. Jak wykazano w wielu wcześniej wspomnianych meta-analizach, roboty podnoszą skuteczność wykonywanych zabiegów, optymalizując czas wykonywanych operacji oraz redukując potencjalne komplikacje wynikające nie tylko z poprawionej dokładności, ale też większej sterylności, redukując infekcje u pacjentów. Jednakże, pomimo tych obiecujących wyników, wady w postaci wysokich

kosztów sprzętu czy też konieczności odpowiedniego przeszkolenia zabiegowców, mogą spowolnić adaptację tych narzędzi globalnie.

Największym atutem zastosowania robotów jest zwiększenie precyzji. Pozwala to na dokładniejsze umieszczanie implantów podczas instrumentacji kręgosłupa, precyzyjne dostarczenie cementu podczas zabiegów wertybroplastyki i kifoplastyki, układanie elektrod podczas zabiegów SEEG, wykonywanie inwazyjnej biopsji, a nawet ewakuacji krwiaka śródczaszkowego. Neurochirurgia wymaga o wiele większej precyzji niż inne dziedziny chirurgii, gdyż każdy milimetr ma znaczenie, a potencjalne uszkodzenia zdrowych struktur OUN może mieć katastrofalny wpływ na funkcjonalność neurologiczną pacjenta. Naprowadzanie narzędzi jest oparte na zaawansowanych systemach planowania, które wykorzystują obrazowanie 3D i podczerwień. Pozwala to na ułatwione przeprowadzanie bardziej skomplikowanych zabiegów, w szczególności w skomplikowanych anatomicznych wariantach.

Co więcej, roboty pozwalają na zastosowanie minimalnie inwazyjnego podejścia w operacji. Ze względu na zwiększoną precyzję i dokładniejsze planowanie, pozwala to na zmniejszenie nacięć w porównaniu do otwartych, a nawet tradycyjnych minimalnie inwazyjnych metod. Mniejsza ilość nacięć podczas zabiegów pozwala na poprawioną kosmetykę po operacji, zmniejszone ryzyko komplikacji, w tym infekcji, a także zmniejszenie czasu operacji [50, 51]. W dodatku poprawiona precyzja zmniejsza uszkodzenie okolicznych tkanek, pozwalając na krótszą hospitalizację u pacjentów.

Zwiększenie bezpieczeństwa pacjentów jest możliwe dzięki zaawansowanemu monitoringowi w czasie rzeczywistym. Ponadto chirurg może dostać ostrzeżenie, gdy trajektoria instrumentu może uszkodzić sąsiednie struktury. Dlatego, ryzyko komplikacji często jest zmniejszone. Zaawansowane planowanie przedoperacyjne pozwala na dokładniejsze ustalenie i poprawki potencjalnej trajektorii narzędzi.

Kolejną zaletą zastosowania robotów jest poprawiony komfort dla samego neurochirurga. Systemy stabilizacji, które znajdują się w robotach, redukują drgania ręki, które fizjologicznie występują u chirurgów. Ramię robota pozwala na trzymanie np. endoskopu, co może być szczególnie przydatne, gdy zabieg jest wykonywany przez jednego chirurga. Ponadto niektóre roboty (np. CorPath GRX) pozwalają na wykonywanie zdalnie zabiegów, z zabezpieczonego kokpitu. Jest to szczególnie przydatne w długo trwających zabiegach.

WYZWANIA

Pomimo wielu zalet związanych z wprowadzeniem robotów do neurochirurgii, wciąż istnieje wiele wyzwań, które mogą stanowić barierę we wdrażaniu tych systemów na masową skalę.

Największą potencjalnie wadą, która hamuje gwałtowny wzrost robotów w salach operacyjnych, jest koszt takich systemów [52-54]. Roboty takie jak ROSA, CorPath GRX, czy Mazor SpineAssist, są drogim sprzętem, kosztującym kilkaset tysięcy dolarów. Ponadto rynek chińskich robotów, mimo iż intensywnie rozwijany, nie jest ogólnie dostępny, a roboty takie jak CAS-R-2, VIR-2, czy też Rembot nie są dostępne obecnie poza Chinami. Oprócz kosztów zakupu należy wziąć pod uwagę koszty eksploatacji takich robotów, szkolenie operatorów, jak i jednorazowe wyposażenie, wykorzystywane podczas operacji. Roboty te dlatego mogą być mniej dostępne dla mniejszych placówek, gdzie ilość wykonywanych operacji z wykorzystaniem tej technologii byłaby niska.

Dodatkowo personel musi być odpowiednio przeszkolony. Badania wykazały, że optymalna skuteczność wykonywanych zabiegów osiągana jest po wielu przeprowadzonych operacjach [55, 56]. Wymaga to także wcześniej wspomnianych nakładów finansowych. Ponadto brak haptycznego sprzężenia zwrotnego wymaga adaptacji, szczególnie w przypadku rezydentów z niskim doświadczeniem.

W dodatku, mimo iż wiele badań wykazuje, że zastosowanie robotów może skrócić czas wykonywanych procedur, te porównania często nie uwzględniają badań obrazowych, przygotowania systemu nawigacji, czy też rozłożenie i kalibracja robota. Całkowity czas może znacząco się wydłużyć, co może być szczególnie problematyczne u pacjentów, wymagających pilnych interwencji chirurgicznych (np. krwotok śródmózgowy).

W końcu, zastosowanie robotów w neurochirurgii wiąże się z potencjalnym ryzykiem awarii systemu podczas operacji. Pomimo iż takie zdarzenia występują raczej rzadko, neurochirurg musi być przygotowany na potencjalną awarię robota podczas operacji. Nowoczesne systemy są wyposażone w odpowiednie czujniki bezpieczeństwa, a są w stanie wycofać ramię robotyczne w odpowiednim protokole bezpieczeństwa. Przykładowo, system CorPath GRX jest w stanie w pełni wycofać ramię oraz cewnik z przyrządami do angiografii lub stentowania z tętnic pacjenta w razie takiej awarii. Taka awaria wiąże się z częściowo-manualną asystą podczas operacji, bądź pełną konwersją do tradycyjnej metody. Wydłuża to znacząco czas operacji, zwiększając potencjalne ryzyko infekcji i krwawień, ze względu na dłuższą ekspozycję pacjenta w sali zabiegowej.

PRZYSZŁOŚĆ

Przyszłość robotyki neurochirurgicznej wydaje się mocno obiecujący. SI jest coraz to bardziej powszechna w różnych gałęziach medycyny, pozwalając na predykcję, diagnostykę, czy też planowanie wielu zabiegów [57]. Przede wszystkim integracja SI pozwoli na jeszcze dokładniejsze planowanie operacji, co może jeszcze bardziej obniżyć potencjalne błędy [58]. Ponadto, dzięki danym demograficznym pacjenta, będzie możliwe dokładniejsze oszacowanie potencjalnych komplikacji, włączając w to krwotoki, infekcji, czy nawet długość pobytu w szpitalu [59]. Rozwój SI pozwoli na jeszcze większy rozwój spersonalizowanej medycyny, pozwalając na uzyskanie lepszych rezultatów leczenia, a także, potencjalną redukcję kosztów.

Inną dziedziną robotyki jest telemedycyna, czyli zastosowanie robotów w chirurgii na duże odległości. Obecnie, systemy takie jak CorPath GRX mogą być wykorzystywane z zabiegach neurochirurgii wewnątrznaczyniowej, pozwalając na redukcję promieniowania jonizującego [60]. Rozwój technologii 6G w teorii mógłby pozwolić na przeprowadzanie zabiegów z dalekich odległości (> 50 kilometrów), z minimalnym opóźnieniem. Obecnie, prowadzone są badania z zastosowaniem technologii 5G, jednakże literatura jest mocno ograniczona. Zdalne zabiegi mogą być przeprowadzane z różnych części świata, co może być szczególnie ważne, gdy aktualnie brakuje specjalistów z wąskich dziedzin neurochirurgii, np. neuroplastyki [61].

Ostatnim etapem rozwoju robotów w neurochirurgii są potencjalnie w pełni autonomiczne roboty, które by mogłyby wykonywać zabiegi z minimalnym nadzorem neurochirurga [62]. Jednakże dalszy i intensywny rozwój SI jest niezbędny do wprowadzenia takich systemów.

PODSUMOWANIE ROZDZIAŁU

Podsumowując, zastosowanie robotów w neurochirurgii stanowi przełom w leczeniu skomplikowanych schorzeń neurologicznych, oferując pacjentom bezpieczniejsze i bardziej efektywne leczenie, a chirurgom – narzędzia do przeprowadzania jeszcze bardziej precyzyjnych zabiegów. Rozwój tej technologii będzie miał kluczowe znaczenie dla przyszłości neurochirurgii, poprawiając jakość życia pacjentów na całym świecie.

REFERENCJE

1. Barrow DL, Bendok BR. Introduction: What is Neurosurgery? Operative Neurosurgery. 2019;17(Supplement_1):S1-S2. doi:<https://doi.org/10.1093/ons/opz071>
2. Marcus HJ, Hughes-Hallett A, Kwasnicki RM, Darzi A, Yang GZ, Nandi D. TECHNOLOGICAL INNOVATION IN NEUROSURGERY: A QUANTITATIVE STUDY. Journal of neurosurgery. 2015;123(1):174-181. doi:<https://doi.org/10.3171/2014.12.JNS141422>
3. Janhofer DE, Lakhiani C, Song DH. Addressing Surgeon Fatigue. Plastic and Reconstructive Surgery. 2019;144(4):693e699e. doi:<https://doi.org/10.1097/prs.00000000000006075>
4. Hanrahan J, Sideris M, Pasha T, et al. Hands train the brain—what is the role of hand tremor and anxiety in undergraduate microsurgical skills? Acta Neurochirurgica. 2018;160(9):1673-1679. doi:<https://doi.org/10.1007/s00701-018-3609-6>
5. Faraj MK, Kailan SL, Al-Neami AQH. A New Simple, Cost-Effective Navigation System (EASY Navigator) for Neurosurgical Interventions. World Neurosurgery. 2022;164:143-147. doi:<https://doi.org/10.1016/j.wneu.2022.04.100>
6. Grunert P, Darabi K, Espinosa J, Filippi R. Computer-aided navigation in neurosurgery. Neurosurgical Review. 2003;26(2):73-99. doi:<https://doi.org/10.1007/s10143-003-0262-0>
7. Tangsrivimol JA, Schonfeld E, Zhang M, et al. Artificial Intelligence in Neurosurgery: A State-of-the-Art Review from Past to Future. Diagnostics (Basel, Switzerland). 2023;13(14):2429. doi:<https://doi.org/10.3390/diagnostics13142429>
8. Bagga V, Bhattacharyya D. Robotics in neurosurgery. Annals of The Royal College of Surgeons of England. 2018;100(6 sup):23-26. doi:<https://doi.org/10.1308/rcsann.suppl.19>
9. Łajczak P, Żerdziński K, Jóźwik K, Laskowski M, Dymek M. Enhancing Precision and Safety in Spinal Surgery: A Comprehensive Review of Robotic Assistance Technologies. World neurosurgery. 2024;191:109-116. doi:<https://doi.org/10.1016/j.wneu.2024.08.051>

10. Lin T, Xie Q, Peng T, Zhao X, Chen D. The role of robotic surgery in neurological cases: A systematic review on brain and spine applications. *Heliyon*. 2023;9(12):e22523. doi:<https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e22523>
11. Pelz DM, Lownie SP, Mayich MS, Pandey SK, Sharma M. Interventional Neuroradiology: A Review. *The Canadian journal of neurological sciences / Le journal canadien des sciences neurologiques*. 2021;48(2):172-188. doi:<https://doi.org/10.1017/cjn.2020.153>
12. Raymond J. Endovascular Neurosurgery: Personal Experience and Future Perspectives. *World Neurosurgery*. 2016;93:413-420. doi:<https://doi.org/10.1016/j.wneu.2016.06.071>
13. Łajczak PM, Jóźwik K, Nawrat Z. Mechanical marvels: robots in carotid artery stenting - a systematic review of effectiveness in neuroendovascular interventions. *Artificial Intelligence Surgery*. 2024;4(2):48-58. doi:<https://doi.org/10.20517/ais.2024.05>
14. Pereira VM, Nicholson P, Cancelliere NM, et al. Feasibility of robot-assisted neuroendovascular procedures. *Journal of Neurosurgery*. 2022;136(4):992-1004. doi:<https://doi.org/10.3171/2021.1.jns203617>
15. Weinberg J, Sweid A, Sajja K, et al. Comparison of robotic-assisted carotid stenting and manual carotid stenting through the transradial approach. *Journal of Neurosurgery*. 2020;135(1):21-28. doi:<https://doi.org/10.3171/2020.5.jns201421>
16. Sajja KC, Sweid A, Al Saiegh F, et al. Endovascular robotic: feasibility and proof of principle for diagnostic cerebral angiography and carotid artery stenting. *Journal of NeuroInterventional Surgery*. 2020;12(4):345-349. doi:<https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2019-015763>
17. Roy JM, Musmar B, Fuleihan AA, et al. Robotic versus manual diagnostic and stenting procedures: a systematic review and meta-analysis. *Neurosurgical Review*. 2024;47(1). doi:<https://doi.org/10.1007/s10143-024-03141-1>
18. Fisher CG, Vaccaro AR, Patel AA, et al. Evidence-Based Recommendations for Spine Surgery. *Spine*. 2020;45(12):851-859. doi:<https://doi.org/10.1097/brs.00000000000003512>

19. Momin AA, Steinmetz MP. Evolution of Minimally Invasive Lumbar Spine Surgery. *World Neurosurgery*. 2020;140:622-626. doi:<https://doi.org/10.1016/j.wneu.2020.05.071>
20. Wang TY, Wang MY. Advances and Challenges in Minimally Invasive Spine Surgery. *Journal of Clinical Medicine*. 2024;13(11):3329-3329. doi:<https://doi.org/10.3390/jcm13113329>
21. Antonacci CL, Zeng F, Block A, Davey A, Makanji H. Robotic-assisted spine surgery—a narrative review. *Journal of Spine Surgery*. 2024;10(2):305-312. doi:<https://doi.org/10.21037/jss-23-40>
22. Gajjar AA, Huy Dinh Le A, Swaroop Lavadi R, Boddeti U, Barpujari A, Agarwal N. Evolution of Robotics in Neurosurgery: A Historical Perspective. *Interdisciplinary Neurosurgery*. Published online January 2023;101721. doi:<https://doi.org/10.1016/j.inat.2023.101721>
23. Qi Z, Da H, Yanming F, Mingxing F. Current status and prospects of robot-assisted spine surgery. *Expert Review of Medical Devices*. Published online February 15, 2025. doi:<https://doi.org/10.1080/17434440.2025.2467779>
24. Lee NJ, Boddapati V, Mathew J, et al. Does robot-assisted spine surgery for multi-level lumbar fusion achieve better patient-reported outcomes than free-hand techniques? *Interdisciplinary Neurosurgery*. 2021;25:101214. doi:<https://doi.org/10.1016/j.inat.2021.101214>
25. Bu Kwang Oh, Son DW, Lee JS, et al. A Single-Center Experience of Robotic-Assisted Spine Surgery in Korea : Analysis of Screw Accuracy, Potential Risk Factor of Screw Malposition and Learning Curve. *Journal of Korean neurosurgical society/Journal of Korean Neurosurgical Society/ Daehan sin'gyeong oegwa hag'hoeji*. 2024;67(1):60-72. doi:<https://doi.org/10.3340/jkns.2023.0128>
26. Li S, Du Z, Yu H. A Robot-Assisted Spine Surgery System Based on Intraoperative 2D Fluoroscopy Navigation. *IEEE Access*. 2020;8:51786-51802. doi:<https://doi.org/10.1109/access.2020.2979993>
27. Pennington Z, Judy BF, Zakaria HM, et al. Learning curves in robot-assisted spine surgery: a systematic review and proposal of application to residency curricula. *Neurosurgical Focus*. 2022;52(1):E3. doi:<https://doi.org/10.3171/2021.10.focus21496>

28. Łajczak P, Ayesha A, Jabbar R, et al. Comparison of accuracy of pedicle screw placement for adolescent idiopathic scoliosis using freehand fluoroscopic, navigation, and robotic-assisted techniques - a systematic review and bayesian network meta-analysis. *Neurosurgical Review*. 2025;48(1). doi:<https://doi.org/10.1007/s10143-025-03333-3>
29. Lazennec JY, d'Astorg H, Rousseau MA. Cervical spine surgery in ankylosing spondylitis: Review and current concept. *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research*. 2015;101(4):507-513. doi:<https://doi.org/10.1016/j.otsr.2015.02.005>
30. Denaro V, Di Martino A. Cervical Spine Surgery: An Historical Perspective. *Clinical Orthopaedics and Related Research*®. 2011;469(3):639-648. doi:<https://doi.org/10.1007/s11999-010-1752-3>
31. Klepinowski T, Pala B, Cembik J, Sagan L. Prevalence of High-Riding Vertebral Artery: A Meta-Analysis of the Anatomical Variant Affecting Choice of Craniocervical Fusion Method and Its Outcome. *World Neurosurgery*. 2020;143:e474-e481. doi:<https://doi.org/10.1016/j.wneu.2020.07.182>
32. Klepinowski T, Żyłka N, Pettersson SD, et al. Types of high-riding vertebral artery: a classification system for preoperative planning of C2 instrumentation based on 908 potential screw insertion sites. *The Spine Journal*. Published online September 2024. doi:<https://doi.org/10.1016/j.spinee.2024.08.021>
33. Łajczak P, Łajczak A, Buczkowski S, et al. An early evaluation of robot-assisted and conventional techniques for posterior approach atlantoaxial displacement instrumentation - a systematic review and meta-analysis. *Neurosurgical Review*. 2025;48(1). doi:<https://doi.org/10.1007/s10143-025-03256-z>
34. Garfin SR, Yuan HA, Reiley MA. New Technologies in Spine. *Spine*. 2001;26(14):1511-1515. doi:<https://doi.org/10.1097/00007632-200107150-00002>
35. Heini PF, Orler R. Kyphoplasty for treatment of osteoporotic vertebral fractures. *European Spine Journal*. 2004;13(3):184-192. doi:<https://doi.org/10.1007/s00586-003-0654-4>

36. Li Z, Yu K, Chang X, Cai S, Gao J, Wang Y. Cement leakage following percutaneous kyphoplasty in a patient after a posterior lumbar fusion: a case report. *BMC Surgery*. 2020;20(1). doi:<https://doi.org/10.1186/s12893-020-00733-8>
37. Zhan Y, Jiang J, Liao H, Tan H, Yang K. Risk Factors for Cement Leakage After Vertebroplasty or Kyphoplasty: A Meta-Analysis of Published Evidence. *World Neurosurgery*. 2017;101:633-642. doi:<https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.01.124>
38. Chang Y, Chen WC, Chi KY, et al. Robot-Assisted Kyphoplasty versus Fluoroscopy-Assisted Kyphoplasty: A Meta-Analysis of Postoperative Outcomes. *Medicina*. 2023;59(4):662-662. doi:<https://doi.org/10.3390/medicina59040662>
39. Chen H, Li J, Wang X, Fu Y. Effects of robot-assisted percutaneous kyphoplasty on osteoporotic vertebral compression fractures: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Robotic Surgery*. 2024;18(1). doi:<https://doi.org/10.1007/s11701-024-01996-6>
40. Mathon B, Favreau M, Degos V, et al. Brain Biopsy for Neurological Diseases of Unknown Etiology in Critically Ill Patients: Feasibility, Safety, and Diagnostic Yield. *Critical Care Medicine*. 2022;50(6):e516-e525. doi:<https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000005439>
41. Porto Junior S, Meira DA, da Cunha BLB, et al. Robot-assisted stereotactic brain biopsy: A systematic review and meta-analysis. *Neurosurgical Review*. 2024;47(1). doi:<https://doi.org/10.1007/s10143-024-03122-4>
42. Minotti L, Montavont A, Scholly J, Tyvaert L, Taussig D. Indications and limits of stereoelectroencephalography (SEEG). *Neurophysiologie Clinique*. 2018;48(1):15-24. doi:<https://doi.org/10.1016/j.neucli.2017.11.006>
43. Gomes FC, Larcipretti ALL, Nager G, et al. Robot-assisted vs. manually guided stereoelectroencephalography for refractory epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Neurosurgical Review*. 2023;46(1). doi:<https://doi.org/10.1007/s10143-023-01992-8>
44. Magid-Bernstein J, Girard R, Polster S, et al. Cerebral Hemorrhage: Pathophysiology, Treatment, and Future Directions. *Circulation Research*. 2022;130(8):1204-1229. doi:<https://doi.org/10.1161/circresaha.121.319949>

45. McGurgan IJ, Ziai WC, Werring DJ, Salman RAS, Parry-Jones AR. Acute intracerebral haemorrhage: diagnosis and management. *Practical Neurology*. 2020;21(2). doi:<https://doi.org/10.1136/practneurol-2020-002763>
46. Seiffge DJ, Anderson CS. Treatment for intracerebral hemorrhage: Dawn of a new era. *International Journal of Stroke*. 2024;19(5):482-489. doi:<https://doi.org/10.1177/17474930241250259>
47. Greenberg SM, Ziai WC, Cordonnier C, et al. 2022 Guideline for the Management of Patients With Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2022;53(7). doi:<https://doi.org/10.1161/str.0000000000000407>
48. Deng C, Ji Y, Song W, Bi J. Clinical effect of minimally invasive aspiration and drainage of intracranial hematoma in the treatment of cerebral hemorrhage: *Pakistan Journal of Medical Sciences*. *Pakistan Journal of Medical Sciences*. 2022;38(1):95-99. doi:<https://doi.org/10.12669/pjms.38.1.4618>
49. Łajczak P, Łajczak A. Pedal to the metal: accelerating intracerebral hemorrhage treatment with robotic-assisted surgery. A systematic review & meta-analysis of clinical effectiveness. *Neurosurgical Review*. 2024;47(1). doi:<https://doi.org/10.1007/s10143-024-03039-y>
50. Hyun SJ, Kim KJ, Jahng TA, Kim HJ. Minimally Invasive Robotic Versus Open Fluoroscopic-guided Spinal Instrumented Fusions. *SPINE*. 2017;42(6):353-358. doi:<https://doi.org/10.1097/brs.0000000000001778>
51. McClelland S, Goldstein JA. Minimally Invasive versus Open Spine Surgery: What Does the Best Evidence Tell Us? *Journal of Neurosciences in Rural Practice*. 2017;08(02):194-198. doi:https://doi.org/10.4103/jnrp.jnrp_472_16
52. Chumnanvej S, Ariyaprakai K, Pillai BM, Suthakorn J, Gurusamy S, Chumnanvej S. Cost-effectiveness of robotic-assisted spinal surgery: A single-center retrospective study. *Laparoscopic, Endoscopic and Robotic Surgery*. 2023;6(4):147-153. doi:<https://doi.org/10.1016/j.lers.2023.11.004>

53. Menger RP, Savardekar AR, Farokhi F, Sin A. A Cost-Effectiveness Analysis of the Integration of Robotic Spine Technology in Spine Surgery. *Neurospine*. 2018;15(3):216-224. doi:<https://doi.org/10.14245/ns.1836082.041>
54. D'Souza M, Gendreau J, Feng A, Kim LH, Ho AL, Veeravagu A. Robotic-Assisted Spine Surgery: History, Efficacy, Cost, And Future Trends. *Robotic Surgery: Research and Reviews*. 2019;Volume 6:9-23. doi:<https://doi.org/10.2147/rsrr.s190720>
55. Akazawa T, Torii Y, Ueno J, et al. Learning curves for robotic-assisted spine surgery: an analysis of the time taken for screw insertion, robot setting, registration, and fluoroscopy. *European Journal of Orthopaedic Surgery & Traumatology*. 2023;34(1):127-134. doi:<https://doi.org/10.1007/s00590-023-03630-x>
56. Sundaram M, Lai MC, Kaliya-Perumal AK, Oh JYL. Overcoming the Learning Curve in Robot-Assisted Spinal Surgery—How Does It Compare to O-Arm Navigation? *Surgeries*. 2024;5(4):896-907. doi:<https://doi.org/10.3390/surgeries5040072>
57. Noh SH, Cho PG, Kim KN, Kim SH, Shin DA. Artificial Intelligence for Neurosurgery : Current State and Future Directions. *J Korean Neurosurg Soc*. 2023;66(2):113-120. doi:<https://doi.org/10.3340/jkns.2022.0130>
58. Kazemzadeh K, Akhlaghdoust M, Zali A. Advances in artificial intelligence, robotics, augmented and virtual reality in neurosurgery. *Frontiers in Surgery*. 2023;10. doi:<https://doi.org/10.3389/fsurg.2023.1241923>
59. Awuah WA, Adebuseye FT, Wellington J, et al. Recent outcomes and challenges of artificial intelligence, machine learning and deep learning applications in neurosurgery – Review applications of artificial intelligence in neurosurgery. *World Neurosurgery*: X. Published online March 1, 2024;100301-100301. doi:<https://doi.org/10.1016/j.wnsx.2024.100301>
60. Gomez-Paz S, King P, Gomez A, Grandhi R. Exploring robotic advances, applications, and challenges in neuroendovascular surgery: A scoping review of the CorPath GRX system. *Interventional Neuroradiology*. Published online December 20, 2024. doi:<https://doi.org/10.1177/15910199241305691>

61. Pereira VM, Rice H, de Villiers L, et al. Evaluation of effectiveness and safety of the CorPath GRX robotic system in endovascular embolization procedures of cerebral aneurysms. *Journal of NeuroInterventional Surgery*. Published online October 4, 2023;jnis-020161. doi:<https://doi.org/10.1136/jnis-2023-020161>
62. Samprón N, Lafuente J, Presa-Alonso J, Ivanov M, Hartl R, Ringel F. Advancing spine surgery: Evaluating the potential for full robotic automation. *Brain and Spine*. 2025;5:104232. doi:<https://doi.org/10.1016/j.bas.2025.104232>

OCENA POTENCJAŁU DIAGNOSTYCZNEGO KAPSULEK ENDOSKOPOWYCH WYKRYWANIA ZMIAN ŚLIZÓWKOWYCH JELITA CIENKIEGO U PACJENTÓW Z CELIAKIĄ

Kamila Wawrzyniak, Kaja Hanys, Kacper Jaros, Martyna Szymańska

Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Biofizyki im. prof. Zbigniewa Religi,
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: Celiakia (ang. *celiac disease*, DC) jest przewlekłą chorobą autoimmunologiczną, która prowadzi do uszkodzenia błony śluzowej jelita cienkiego w odpowiedzi na spożycie glutenu. Wczesna diagnoza oraz monitorowanie zmian śluzówkowych są kluczowe dla skutecznego leczenia i zapobiegania powikłaniom. W ostatnich latach postęp technologiczny w zakresie urządzeń endoskopowych znacząco zwiększył precyzję makroskopowej oceny układu kosmków dwunastnicy, co w rezultacie podnosiło możliwości diagnostyczne endoskopii CD. Kapsułki endoskopowe są obiecującym narzędziem w diagnostyce celiakii, pozwalającym na skuteczniejsze wykrywanie zmian śluzówką owych w porównaniu do tradycyjnych metod. Praca ta podkreśla znaczenie dalszych badań nad zastosowaniem kapsulek endoskopowych oraz ich potencjalną rolę w rutynowej diagnostyce i monitorowaniu pacjentów z celiakią.

Słowa kluczowe: Celiakia, Diagnostyka, Endoscopia kapsułkowa

Abstract: Celiac disease (CD) is a chronic autoimmune disorder that leads to damage of the small intestinal mucosa in response to gluten ingestion. Early diagnosis and monitoring of mucosal changes are crucial for effective treatment and the prevention of complications. In recent years, technological advancements in endoscopic devices have significantly improved the precision of macroscopic assessment of duodenal villous structures, thereby enhancing the diagnostic capabilities of endoscopy in CD. Capsule endoscopy is a promising tool in celiac disease diagnostics, allowing for more effective detection of mucosal changes compared to traditional methods. This study highlights the importance of further research into the application of capsule endoscopy and its potential role in routine diagnostics and monitoring of patients with celiac disease.

Keywords: Celiac disease, Diagnosis, Capsule endoscopy

WSTĘP

Celiakia (łac. *coeliakia*, ang. *celiac disease*, *CD*) to przewlekła autoimmunologiczna choroba układu pokarmowego, charakteryzująca się nieprawidłową reakcją układu immunologicznego na gluten – białko obecne w pszenicy, życie i jęczmieniu. Odpowiednia diagnostyka odgrywa kluczową rolę w skutecznym leczeniu oraz monitorowaniu pacjentów. W ostatnich latach rozwój technologii endoskopowych, w tym kapsulek endoskopowych, otworzył nowe możliwości w wykrywaniu zmian śluzówkowych jelita cienkiego. Celiakia jest chorobą o podłożu genetycznym, występującą u około 1% populacji na świecie. Kluczowym czynnikiem etiologicznym jest gluten, który wywołuje nieprawidłową odpowiedź immunologiczną, prowadzącą do uszkodzenia błony śluzowej jelita cienkiego. Charakterystyczne zmiany patofizjologiczne obejmują zanik kosmków jelitowych, hiperplazję krypt oraz naciek limfocytarny. Choroba może przebiegać w sposób klasyczny z objawami ze strony przewodu pokarmowego lub w postaci niemej, bez wyraźnych symptomów jelitowych [1].

Wczesne i precyzyjne rozpoznanie celiakii ma istotne znaczenie dla skutecznego leczenia oraz zapobiegania powikłaniom takim jak osteoporoza, anemia czy inne choroby autoimmunologiczne. Standardem diagnostycznym jest gastroduodenoskopia z biopsją, pozwalająca na ocenę histopatologiczną błony śluzowej dwunastnicy. W wybranych przypadkach stosuje się enteroskopię dwubalonową, która umożliwia dokładniejszą ocenę dalszych odcinków jelita cienkiego. Jest to jednak metoda inwazyjna i ograniczona w zastosowaniu klinicznym. Zmiany śluzówkowe w celiakii obejmują zanik kosmków jelitowych, wzrost liczby limfocytów śródnałonkowych oraz przebudowę strukturalną błony śluzowej. Ich dokładna ocena ma kluczowe znaczenie dla potwierdzenia diagnozy, monitorowania efektów diety bezglutenowej oraz identyfikacji przypadków celiakii odpornej na leczenie. Tradycyjne metody diagnostyczne, takie jak biopsja, mają swoje ograniczenia, m.in. ze względu na możliwość oceny jedynie fragmentu dwunastnicy, co niesie ryzyko błędów diagnostycznych.

Gastroduodenoskopia z biopsją, mimo że jest standardem diagnostycznym, umożliwia ocenę jedynie początkowego odcinka jelita cienkiego. U niektórych pacjentów zmiany śluzówkowe mogą być zlokalizowane w dalszych odcinkach jelita cienkiego, które nie są dostępne w standardowej endoskopii. Enteroskopia, mimo że umożliwia penetrację dalszych odcinków jelita, jest metodą czasochłonną, inwazyjną i wymagającą specjalistycznego sprzętu oraz doświadczenia lekarza [2,3]. Endoskopia kapsułkowa stanowi rewolucyjny krok w diagnostyce chorób

jelita cienkiego. Technologia ta polega na połknięciu przez pacjenta niewielkiej kapsułki zawierającej kamerę, która rejestruje obrazy podczas przechodzenia przez przewód pokarmowy. Zalety kapsułek endoskopowych to nieinwazyjność i większy komfort dla pacjenta, możliwość oceny całej długości jelita cienkiego oraz wyższa wykrywalność zmian śluzówkowych w odcinkach trudno dostępnych dla tradycyjnych metod endoskopowych. Wczesne wykrywanie zmian śluzówkowych może przyczynić się do szybszej diagnozy celiakii oraz skuteczniejszego monitorowania efektów leczenia dietą bezglutenową. Rozwój technologii kapsułek endoskopowych może mieć istotne implikacje dla praktyki klinicznej, poprawiając skuteczność diagnostyczną i komfort pacjentów.

Głównym celem niniejszej pracy jest ocena potencjału diagnostycznego kapsułek endoskopowych w wykrywaniu zmian śluzówkowych jelita cienkiego u pacjentów z celiakią. Analizie zostaną poddane możliwości tej metody w porównaniu z innymi dostępnymi technikami diagnostycznymi, a także jej potencjalne zastosowanie w codziennej praktyce klinicznej [4].

CELIAKIA – CHARAKTERYSTYKA CHOROBY

Celiakia jest przewlekłą chorobą immunologiczną o podłożu genetycznym. Ponad 95% pacjentów z celiakią posiada allele HLA-DQ2 lub HLA-DQ8, które są niezbędne do prezentacji peptydów gliadyny (składnika glutenu) komórkom układu immunologicznego. Obecność tych haplotypów zwiększa ryzyko choroby, jednak nie jest wystarczająca do jej rozwoju – występują one u około 30% zdrowej populacji. Choroba ta charakteryzuje się nietolerancją glutenu. Jego metabolit, taki jak deamidowana gliadyna, aktywują limfocyty T, wywołując odpowiedź immunologiczną [5]. Spożycie glutenu u osób z celiakią prowadzi do nieprawidłowej reakcji układu odpornościowego skierowanej przeciwko własnym tkanekom, szczególnie w obrębie jelita cienkiego. Proces ten wywołuje stan zapalny oraz uszkodzenie błony śluzowej jelita cienkiego, skutkujące zanikiem kosmków jelitowych i zaburzeniami wchłaniania składników odżywczych. Celiakia może objawiać się bardzo różnorodnie, zarówno w obrębie przewodu pokarmowego, jak i poza nim, co znacząco utrudnia rozpoznanie. Choroba ta często współwystępuje z innymi chorobami autoimmunologicznymi, takimi jak cukrzyca typu 1, choroby tarczycy czy łuszczyca [6].

Wyróżniamy cztery rodzaje celiakii. Klasyczna celiakia obejmuje objawy złego wchłaniania, przewlekłą biegunkę z rozdęciem brzucha oraz utratą masy ciała. Mogą występować również inne symptomy, takie jak utrata apetytu, zmiany

nastroju, wymioty i niedokrwistość. Nieleczona może prowadzić do kryzysu celiakalnego, często wywołanego infekcją. Nietypowa celiakia charakteryzuje się obrazem klinicznym, w którym objawy trawienne są nieobecne lub drugorzędne, a przeważają symptomy pozajelitowe, takie jak niski wzrost, osteoporoza, zapalenie stawów czy miopatia. Celiakia bezobjawowa występuje u osób, które nie wykazują żadnych dolegliwości, ale mają zmiany serologiczne i histologiczne w błonie śluzowej jelita cienkiego. Celiakia latentna charakteryzuje się pozytywną serologią i brakiem zaniku kosmków w biopsji jelitowej, jednak u pacjentów mogą później rozwinąć się objawy i/lub zmiany histologiczne. Wiele przypadków celiakii pozostaje niezdiagnozowanych, a pacjenci w Polsce średnio 9 lat czekają na prawidłową diagnozę [7].

Epidemiologia

Celiakia jest jedną z najczęstszych chorób autoimmunologicznych na świecie. Jej częstość występowania w populacji ogólnej wynosi od 0,5% do 1%, choć w Europie średnia zapadalność szacowana jest na około 1%. Występują jednak znaczące różnice regionalne – najwyższą częstość zachorowań odnotowano w Finlandii (2,0%), natomiast w Niemczech wskaźnik ten wynosi zaledwie 0,3%. Choroba częściej dotyka kobiet niż mężczyzn, stosunek ten wynosi od 1,5:1 do nawet 3:1.

W przeszłości celiakia była postrzegana jako choroba dziecięca, jednak obecnie wiadomo, że może się ujawnić w każdym wieku. Pierwszy szczyt zachorowań przypada na wczesne dzieciństwo (do 2. roku życia), po wprowadzeniu glutenu do diety. Drugi szczyt występuje w wieku 20–30 lat. Szacuje się, że aż 20% przypadków celiakii diagnozowanych jest u osób powyżej 60. roku życia. W ostatnich dekadach zaobserwowano istotny wzrost zachorowań na celiakię – szacuje się, że liczba nowych przypadków rośnie rocznie o około 7,5%. Przyczyny tego zjawiska nie są do końca poznane, jednak podejrzewa się udział wielu czynników, w tym zmiany w diecie, takie jak większe spożycie produktów zawierających gluten, modyfikacje genetyczne zbóż zwiększające zawartość glutenu, a także nieokreślonych jeszcze czynników środowiskowych. Zwiększona wykrywalność może również wynikać z rosnącej świadomości choroby wśród lekarzy i pacjentów oraz szerszego dostępu do nowoczesnych metod diagnostycznych.

Celiakia częściej występuje u osób, których krewni pierwszego stopnia (rodzice, rodzeństwo, dzieci) również na nią chorują – ryzyko zachorowania w tej grupie wynosi od 5% do 15%. Ponadto celiakia często współwystępuje z innymi

chorobami autoimmunologicznymi, takimi jak cukrzyca typu 1, autoimmunologiczne choroby tarczycy, zespół Turnera, zespół Downa czy pierwotny zespół suchości. W niektórych przypadkach zaleca się wykonywanie badań przesiewowych u osób z grupy ryzyka [8].

Patogeneza i obraz kliniczny

Celiakia jest chorobą o złożonej etiologii, na którą wpływa wiele czynników. Kluczową rolę w jej rozwoju odgrywają czynniki genetyczne – około 90% pacjentów posiada geny HLA-DQ2.5 (allele: HLA-DQA105:01 i HLA-DQB102:01), a pozostałe 5% ma geny HLA-DQ2.2 lub HLA-DQ8. Obecność tych genów jest warunkiem koniecznym, ale niewystarczająca do rozwoju choroby, co wskazuje na udział innych czynników. Osoby homozygotyczne względem HLA-DQ2 mają większe ryzyko zachorowania niż heterozygoty. Ponadto badania asocjacyjne całego genomu (GWAS) wykazały istnienie 41 dodatkowych loci genetycznych związanych z celiakią, które wpływają na funkcje układu odpornościowego oraz integralność bariery jelitowej. Głównym czynnikiem wyzwalającym odpowiedź immunologiczną w celiakii jest gluten, białko występujące w pszenicy, życie i jęczmieniu. Zawarte w nim peptydy bogate w prolinę i glutaminę, są odporne na trawienie przez enzymy żołądkowe i trzustkowe, co czyni je wysoce immunogennymi. W jelicie cienkim gluten ulega częściowemu rozkładowi przez enzymy gospodarza i mikroflorę jelitową, a następnie przenika do blaszki właściwej, gdzie wywołuje odpowiedź immunologiczną [9]. Kluczowym enzymem w patogenezie celiakii jest transglutaminaza tkankowa (TG2), który deamiduje reszty glutaminy w peptydach glutenu, zwiększając ich powinowactwo do cząsteczek HLA-DQ2 lub HLA-DQ8 na komórkach prezentujących antygen (APC). Proces ten prowadzi do aktywacji limfocytów T CD4+, które wydzielają prozapalne cytokiny, takie jak interferon gamma (IFN- γ), interleukina 12 (IL-12) i czynnik martwicy nowotworów (TNF). Transglutaminaza może również tworzyć kompleksy z glutenem, które aktywują limfocyty B do produkcji autoprzeciwciał przeciwko TG2, wykorzystywanych w diagnostyce serologicznej celiakii [10]. W odpowiedzi na gluten dochodzi do aktywacji zarówno wrodzonego, jak i adaptacyjnego układu odpornościowego. Limfocyty T CD4+ specyficzne dla glutenu wydzielają cytokiny prozapalne, które indukują stan zapalny i uszkodzenie tkanki. Cytokiny, takie jak IL-15, prowadzą do aktywacji cytotoksycznych limfocytów śródnamionkowych (IEL), które niszczą enterocyty i powodują zanik kosmków jelitowych.

Proces ten prowadzi do charakterystycznych zmian histologicznych, takich jak przerost krypt i zanik kosmków.

Oprócz glutenu, rolę w inicjacji choroby mogą odgrywać czynniki środowiskowe, takie jak infekcje wirusowe (rotawirusy, reowirusy czy enterowirusy) oraz zaburzenia mikrobioty jelitowej. Niektóre bakterie, np. *Pseudomonas*, mogą zwiększać immunogenność glutenu, inne – jak *Lactobacillus* – mogą ją redukować. Zaburzenia mikroflory mogą również prowadzić do zmniejszenia produkcji ligandów receptora arylowego węglowodorowego (AhR), nasilając odpowiedź zapalną. Celiakia jest chorobą autoimmunologiczną, w której układ odpornościowy atakuje zarówno gluten, jak i własne tkanki. Autoprzeciwiactwa przeciw TG2 są swoiste dla celiakii i odgrywają kluczową rolę w diagnostyce. Przewlekła odpowiedź zapalna może prowadzić do powikłań pozajelitowych, takich jak zapalenie tarczycy, cukrzyca typu 1 czy schorzenia wątroby [11]. Typowe zmiany histologiczne w celiakii obejmują zanik kosmków jelitowych, przerost krypt i zwiększoną liczbę limfocytów śródnałonkowych. Stopień uszkodzenia jelita może być różny – od łagodnego zwiększenia liczby limfocytów śródnałonkowych (Marsh 1) do całkowitego zaniku kosmków (Marsh 3c). Zmiany te są wynikiem przewlekłego stanu zapalnego i odpowiedzi immunologicznej na gluten. Mikrobiom jelitowy może modulować odpowiedź immunologiczną – niektóre bakterie wspomagają trawienie glutenu, inne zwiększają immunogenność przez reakcje krzyżowe z peptydami glutenu. Zaburzenia mikroflory mogą też wpływać na ekspresję cytokin i funkcję bariery jelitowej. U osób z tzw. celiakią potencjalną, czyli posiadających pozytywne markery serologiczne, ale bez zaniku kosmków, choroba może przejść w pełnoobjawową postać. Czynniki takie jak zwiększone spożycie glutenu, infekcje czy zmiany w mikrobiocie jelitowej mogą przyczyniać się do tej progresji [9].

Celiakia może przybierać różne postacie kliniczne, co utrudnia jej szybkie i trafne rozpoznanie. Typowe objawy celiakii związane są głównie z zaburzeniami wchłaniania i funkcjonowania przewodu pokarmowego. Do najczęstszych objawów należą biegunka, często tłuszczowa (steatorrhea), występująca u około 27% dorosłych chorych, która może prowadzić do niedożywienia, utraty masy ciała i zespołu złego wchłaniania. Wzdęcia i bóle brzucha są zgłaszane przez większość pacjentów, zarówno dorosłych, jak i dzieci. Utrata masy ciała wynika z zaburzeń wchłaniania składników odżywczych, a niedożywienie objawia się niedoborami witamin i minerałów, co może prowadzić do anemii, osteoporozy i innych powikłań. U dzieci mogą występować zaburzenia wzrostu i rozwoju, opóźnienie wzrostu, niski wzrost oraz opóźnione dojrzewanie płciowe. Celiakia

może również manifestować się objawami pozajelitowymi, które często są mniej charakterystyczne i mogą prowadzić do opóźnienia w diagnozie. Przewlekłe zmęczenie zgłaszane jest przez około 52% chorych i u niektórych pacjentów może być jedynym objawem choroby. Niedokrwistość, często z niedoboru żelaza, występuje u około 40-60% chorych i może być spowodowana zaburzeniami wchłaniania żelaza, kwasu foliowego lub witaminy B12. Celiakia może powodować także dolegliwości ze strony układu mięśniowo-szkieletowego, takie jak bóle stawów, zapalenie stawów, bóle mięśni i kości, a także osteoporoza i osteomalacja, wynikające z zaburzeń wchłaniania wapnia i witaminy D. Zaburzenia neurologiczne obejmują neuropatię obwodową, ataksję, padaczkę oraz bóle głowy – neuropatia obwodowa występuje u około 6-10% chorych, a ryzyko jej wystąpienia jest 2,5 razy większe niż w populacji ogólnej.

Innym objawem mogą być nawracające aftowe zapalenie jamy ustnej, które występuje częściej niż w populacji ogólnej i często współistnieje z opryszczkowatym zapaleniem skóry. Zmiany skórne, takie jak opryszczkowane zapalenie skóry (choroba Duhringa), są najczęstszą manifestacją skórną celiakii i charakteryzują się swędzącymi pęcherzykami oraz rumieniami, głównie na łokciach, kolanach i pośladkach. Celiakia może także powodować zaburzenia hormonalne i niepłodność – niewyjaśniona niepłodność, nawracające poronienia, opóźnione miesiączkowanie i wczesna menopauza mogą być związane z chorobą. Często występują również zaburzenia psychiczne, takie jak depresja, lęk, deficyty uwagi i zaburzenia nastroju, które zgłasza około 24% dorosłych chorych. Celiakia może również wpływać na inne narządy i układy. W obrębie wątroby mogą występować zaburzenia, takie jak bezobjawowa hipertransaminazemia, stłuszczenie wątroby czy zapalenie wątroby. W przypadku trzustki możliwe są ostre lub przewlekłe zapalenie trzustki oraz zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki. Celiakia może zwiększać ryzyko zaburzeń sercowo-naczyniowych, takich jak miażdżyca, zapalenie osierdzia i kardiomiopatia rozstrzeniowa. Może również wpływać na funkcjonowanie nerek, zwiększając ryzyko nefropatii, szczególnie u pacjentów z współistniejącą cukrzycą typu 1 [8].

Diagnostyka celiakii

W 2020 roku Europejskie Towarzystwo Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci (ESPGHAN) wprowadziło kolejne aktualizacje do swoich wytycznych, kładąc jeszcze większy nacisk na znaczenie przeciwciał przeciwko transglutaminazie tkankowej (anti-tTG) w klasie IgA oraz na oznaczenie całkowitego

poziomu IgA. W celu uniknięcia fałszywie ujemnych wyników konieczne jest oznaczenie całkowitego poziomu IgA, ponieważ jego niedobór może prowadzić do niskiego poziomu przeciwciał anti-tTG. U dzieci z typowymi objawami, u których poziom przeciwciał anti-tTG jest 10-krotnie wyższy od normy, a poziom całkowitego IgA jest prawidłowy, diagnoza celiakii może być postawiona bez konieczności wykonania biopsji jelita cienkiego. Nadal zaleca się badanie genetyczne w kierunku obecności HLA-DQ2/DQ8, szczególnie u pacjentów z niejednoznacznymi wynikami badań serologicznych.

U dorosłych diagnoza celiakii nadal wymaga wykonania biopsji jelita cienkiego, która powinna wykazać charakterystyczne zmiany histologiczne, takie jak zanik kosmków jelitowych (Marsh 3). Badania serologiczne (przeciwciała anti-tTG, EMA) oraz genetyczne (HLA-DQ2/DQ8) są również istotne, ale nie zastępują biopsji. Kryteria ESPGHAN są zgodne z wytycznymi innych organizacji, takich jak *American College of Gastroenterology (ACG)* oraz *World Gastroenterology Organisation (WGO)*, które również podkreślają znaczenie badań serologicznych, genetycznych i histologicznych w diagnostyce celiakii [12].

Badania serologiczne

Badania Serologiczne odgrywa kluczową rolę w wykrywaniu celiakii, umożliwiając wstępne rozpoznanie choroby oraz są przydatne w monitorowaniu skuteczności diety bezglutenowej. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi, podstawowym testem przesiewowym w diagnostyce celiakii jest oznaczenie poziomu przeciwciał przeciw transglutaminazie tkankowej klasy IgA (tTG-IgA). Badanie to charakteryzuje się wysoką czułością i swoistością, co czyni je preferowanym narzędziem diagnostycznym. U pacjentów z potwierdzonym niedoborem IgA lub podejrzeniem tzw. celiakii seronegatywnej, zaleca się oznaczenie przeciwciał przeciw deamidowanym peptydom gliadyny klasy IgG (DGP-IgG). Test ten jest szczególnie przydatny u małych dzieci oraz dorosłych z niedoborem IgA, dla których test tTG-IgA może być niewiarygodny. W przypadkach jednoznacznych wyników badań serologicznych, bardzo wysokiego poziomu tTG-IgA oraz obecności typowych objawów klinicznych, możliwe jest postawienie diagnozy bez konieczności przeprowadzania biopsji jelita cienkiego (głównie u dzieci). W pozostałych sytuacjach badania serologiczne stanowią element kwalifikujący do dalszej diagnostyki histopatologicznej.

Badania serologiczne odgrywają także ważną rolę w monitorowaniu pacjentów z rozpoznaną celiakią. Spadek poziomu przeciwciał po wprowadzeniu diety

bezglutenowej świadczy o skuteczności leczenia. Utrzymujące się wysokie wartości mogą natomiast sugerować nieprzestrzeganie zaleceń dietetycznych lub celiakię oporną na leczenie [11,12].

Gastroduodenoskopia z biopsją

Gastroduodenoskopia z biopsją jest kluczowym narzędziem w diagnostyce celiakii, umożliwiającym ocenę morfologii błony śluzowej jelita cienkiego i potwierdzenie rozpoznania. Podczas gastroduodenoskopii pobierane są wycinki błony śluzowej dwunastnicy, które następnie poddawane są analizie histopatologicznej. Charakterystyczne zmiany, takie jak zanik kosmków jelitowych, hiperplazja krypt oraz zwiększona liczba limfocytów śród nabłonkowych, są typowe dla celiakii. Biopsja jelita cienkiego pozostaje złotym standardem w potwierdzeniu diagnozy, mimo że testy serologiczne, takie jak oznaczenie przeciwciał przeciw transglutaminazie tkankowej (tTG), są użyteczne w przesiewowym wykrywaniu celiakii.

Znaczenie kliniczne polega na wczesnym wykryciu celiakii, co pozwala na szybkie wdrożenie diety bezglutenowej i zapobieganie powikłaniom, takim jak niedobory żywieniowe, osteoporoza czy nowotwory przewodu pokarmowego. Gastroduodenoskopia nie jest rutynowo stosowana w monitorowaniu odpowiedzi na leczenie dietą bezglutenową, jednak może być zalecana w przypadkach niepełnej odpowiedzi klinicznej lub podejrzenia powikłań [13,14].

ZMIANY ŚLUZÓWKOWE JELITA CIENKIEGO W CELIAKII

Zmiany śluzówkowe jelita cienkiego w celiakii obejmują przede wszystkim zanik kosmków jelitowych, który prowadzi do zmniejszenia powierzchni wchłaniania. Dodatkowo występuje hiperplazja krypt, czyli nadmierna proliferacja komórek w obrębie gruczołów jelitowych. W histopatologii można także zaobserwować zwiększoną liczbę limfocytów śród nabłonkowych, co świadczy o przewlekłym stanie zapalnym. Te zmiany są charakterystyczne dla celiakii i stanowią podstawę do postawienia diagnozy po przeprowadzeniu biopsji jelita cienkiego. Zanik kosmków oraz inne zmiany morfologiczne prowadzą do upośledzenia funkcji wchłaniania i mogą powodować objawy kliniczne, takie jak biegunki czy niedobory żywieniowe.

Patologiczne zmiany śluzówki

Celiakia prowadzi do istotnych zmian w błonie śluzowej jelita cienkiego, wynikających z reakcji immunologicznej na gluten. Charakterystycznym obrazem histopatologicznym jest zanik kosmków jelitowych (atrofia), który skutkuje zmniejszeniem powierzchni wchłaniania składników odżywczych. Towarzyszy temu hiperplazja krypt jelitowych, czyli ich nadmierny rozrost oraz wzrost liczby limfocytów śród nabłonkowych (*IEL – intraepithelial lymphocytes*), co wskazuje na aktywację układu odpornościowego. Zmiany te są klasyfikowane według skali Marsha, gdzie stopień Marsh 1 oznacza naciek limfocytów śród nabłonkowych przy zachowanej strukturze kosmków, Marsh 2 obejmuje dodatkowo przerost krypt, a Marsh 3 oznacza stopniowy zanik kosmków – od łagodnego (3a) po całkowity (3c). Ocena stopnia uszkodzenia śluzówki jest kluczowa w diagnostyce celiakii i pozwala na różnicowanie jej z innymi chorobami jelit [5,15].



Rycina 1. Na rycinie przedstawiono obraz histopatologiczny nieprawidłowej struktury spłaszczonych wyniku celiakii kosmków jelitowych (z lewej) w porównaniu z obrazem prawidłowym osoby zdrowej (z prawej) [5]

Znaczenie oceny zmian śluzówkowych w diagnostyce celiakii

Ocena histopatologiczna błony śluzowej jelita cienkiego jest kluczowym elementem diagnostyki celiakii, pozwalającym na potwierdzenie choroby oraz ocenę stopnia uszkodzenia jelit. Badanie to opiera się na klasyfikacji Marsha-Oberhubera, która wyróżnia kilka stopni zmian: od nacieku limfocytów śród nabłonkowych (Marsh 1), przez hiperplazję krypt (Marsh 2), aż po stopniowy zanik kosmków jelitowych (Marsh 3a–3c). Wykrycie zaawansowanych zmian, zwłaszcza atrofii kosmków, jest kluczowym kryterium diagnostycznym.

Znaczenie oceny histopatologicznej polega nie tylko na potwierdzeniu celiakii, ale także na monitorowaniu skuteczności diety bezglutenowej, która w wielu przypadkach pozwala na regenerację śluzówki jelita. Dokładna analiza histopatologiczna pomaga również w różnicowaniu celiakii z innymi chorobami jelit, takimi jak choroba Crohna czy nieceliakalna nadwrażliwość na gluten, co jest kluczowe dla prawidłowego leczenia pacjentów [5,15].

Marsh 0	prawidłowa błona śluzowa jelita, brak zmian morfologicznych
Marsh 1	typ naciekowy, w którym kosmki jelitowe nie są zmienione, ale stwierdza się obfity naciek z limfocytów śródnabłonkowych w śluzówce jelita
Marsh 2	typ rozrostowy, w którym oprócz nacieku limfocytów w nabłonku widoczne są cechy rozrostu krypt (wgłobień nabłonka jelita) w stosunku do kosmków jelitowych
Marsh 3a	typ destrukcyjny, z obfitym naciekiem limfocytów i łagodnym zaniem kosmków
Marsh 3b	typ destrukcyjny, z obfitym naciekiem limfocytów i wyraźnym zaniem kosmków
Marsh 3c	typ destrukcyjny, z obfitym naciekiem limfocytów i całkowitym zaniem kosmków (atrofia)

Rycina 2. Rycina przedstawia klasyfikację Marsh, która jest powszechnie stosowaną skalą do oceny zmian histopatologicznych w błonie śluzowej jelita cienkiego, związanych z celiakią. Skala Marsh obejmuje sześć stopni (Marsh 0–Marsh 3c), które opisują różne etapy uszkodzenia jelita, od prawidłowej błony śluzowej (Marsh 0) do całkowitego zaniku kosmków jelitowych (Marsh 3c) [5]

ENDOSKOPIA KAPSUŁKOWA JAKO NARZĘDZIE DIAGNOSTYCZNE

Endoskopia kapsułkowa (*CE – capsule endoscopy*) jest nowoczesną, nieinwazyjną metodą diagnostyczną umożliwiającą szczegółową ocenę błony śluzowej przewodu pokarmowego, zwłaszcza jelita cienkiego. Polega ona na połknięciu niewielkiej kapsułki zawierającej kamerę, która wykonuje i przesyła obrazy w czasie rzeczywistym. Technika ta odgrywa kluczową rolę w diagnostyce chorób trudnych do zbadania za pomocą klasycznej endoskopii, takich jak celiakia, choroba Leśniowskiego-Crohna, krwawienia z przewodu pokarmowego czy nowotwory jelita cienkiego.

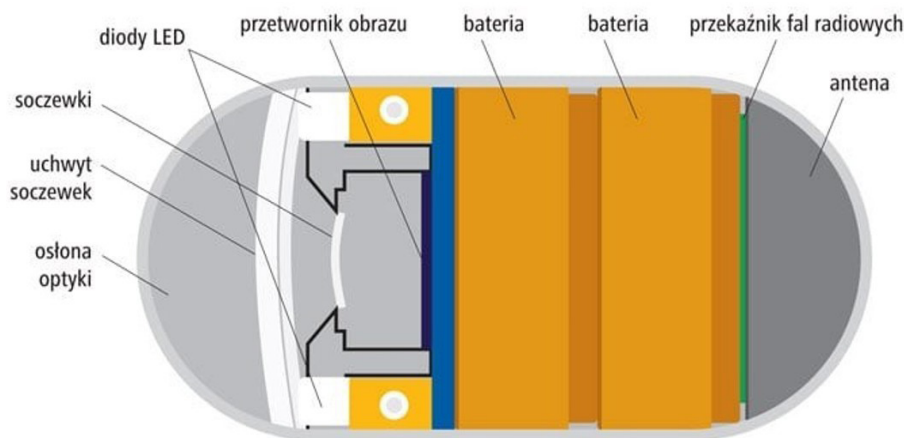
Opis technologii kapsulek endoskopowych

Kapsułka endoskopowa to nowoczesne urządzenie diagnostyczne przeznaczone do obrazowania wnętrza przewodu pokarmowego. Ma formę niewielkiego, bezprzewodowego urządzenia o wymiarach około 11 × 26 mm. Wyposażona jest w kamerę, źródło światła LED, czujniki, bateria oraz systemy komunikacji bezprzewodowej.

Działanie kapsułki polega na rejestrowaniu obrazów w trakcie jej naturalnego przemieszczania się w przewodzie pokarmowym. Zarejestrowane zdjęcia są przesyłane do odbiornika umieszczonego na ciele pacjenta, skąd trafiają do analizy przez lekarza.

Nowoczesne kapsułki endoskopowe mogą być wyposażone w dodatkowe funkcje, takie jak aktywna nawigacja, dwukierunkowa komunikacja oraz zaawansowane algorytmy sztucznej inteligencji wspomagające wykrywanie zmian chorobowych. W niektórych przypadkach kapsułki mogą również pełnić funkcje terapeutyczne, na przykład umożliwić wykonanie biopsji lub podanie leki bez konieczności przeprowadzania inwazyjnych procedur¹⁶. Badanie kapsułkowe rozpoczyna się od połknięcia kapsułki endoskopowej przez pacjenta, co nie wymaga znieczulenia ani hospitalizacji. Kapsułka przemieszcza się wzdłuż przewodu pokarmowego w sposób naturalny, rejestrując obrazy i przysyłając je do zewnętrznego odbiornika. Podczas badania pacjent może prowadzić normalną aktywność, jednak zaleca się unikanie intensywnego wysiłku fizycznego. Cały proces trwa od kilku do kilkunastu godzin, a kapsułka ostatecznie jest wydalana z organizmu w sposób naturalny. Następnie zebrane dane są analizowane przez lekarza, który na ich podstawie może postawić diagnozę lub zaplanować dalsze leczenie.

Nowoczesne kapsułki endoskopowe oferują zaawansowane możliwości diagnostyczne, w tym automatyczne wykrywanie zmian chorobowych za pomocą algorytmów sztucznej inteligencji. Dzięki temu skraca się czas analizy materiału wideo i zwiększa precyzję diagnozy. W niektórych przypadkach można również sterować ruchem kapsułki za pomocą systemów magnetycznych, co pozwala na dokładniejsze obrazowanie wybranych obszarów przewodu pokarmowego [16,17].



Rycina 3. Na rycinie przedstawiono schemat budowy kapsułki endoskopowej, nowoczesnego urządzenia diagnostycznego stosowanego w obrazowaniu przewodu pokarmowego [18]

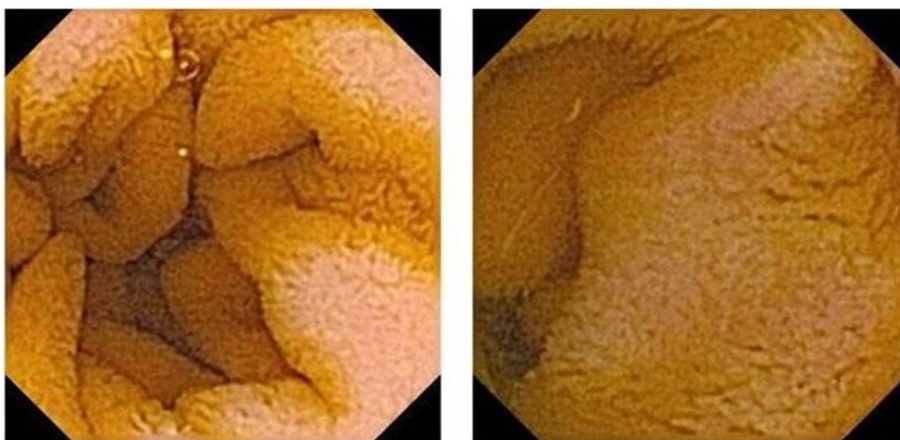
Zastosowanie kapsułek endoskopowych w diagnostyce jelita cienkiego

Endoskopia kapsułkowa zrewolucjonizowała diagnostykę chorób jelita cienkiego, umożliwiając kompleksową ocenę jego całej długości. Tradycyjne metody, takie jak endoskopia górnego odcinka przewodu pokarmowego i kolonoskopia, nie pozwalają na dokładną wizualizację środkowego odcinka jelita cienkiego. Kapsułka endoskopowa, dzięki swojej zdolności do samodzielnego przemieszczania się zgodnie z perystaltyką, rejestruje obraz wnętrza przewodu pokarmowego, co pozwala na wykrycie zmian patologicznych, takich jak krwawienia, owrzodzenia, zmiany zapalne oraz nowotworowe. Metoda ta charakteryzuje się wysoką czułością diagnostyczną w przypadku podejrzenia chorób, takich jak choroba Leśniowskiego-Crohna, celiakia czy nowotwory jelita cienkiego [19,20].

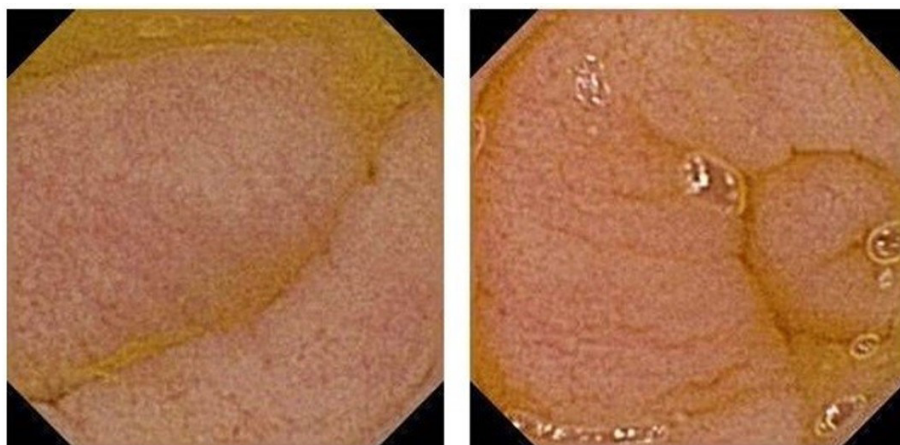
Do głównych zalet kapsułki należą jej nieinwazyjność, brak konieczności stosowania sedacji oraz możliwość oceny całej długości jelita cienkiego w sposób minimalnie obciążający pacjenta. W porównaniu do tradycyjnych metod, kapsułka endoskopowa pozwala na dokładniejsze wykrycie krwawień utajonych oraz zmian chorobowych w trudno dostępnych miejscach. Wysoka skuteczność diagnostyczna czyni ją cennym narzędziem w wykrywaniu i monitorowaniu chorób przewodu pokarmowego.

Niemniej jednak, metoda ta ma swoje ograniczenia. Przede wszystkim brak możliwości pobrania wycinków do analizy histopatologicznej oraz przeprowadzenia zabiegów terapeutycznych, co pozostaje domeną klasycznej endoskopii.

Ponadto, w przypadku zwężeń jelitowych istnieje ryzyko zatrzymania kapsułki, co może wymagać interwencji chirurgicznej. Ostateczny wybór metody diagnostycznej powinien być dostosowany do indywidualnych potrzeb pacjenta oraz specyfiki podejrzewanej choroby [19].



Rycina 4. Endoskopia kapsułkowa - obraz zarejestrowany w 3 godzinie 54 minucie oraz 3 godzinie 58 minucie badania: prawidłowa struktura kosmków błony śluzowej jelita cienkiego [21]



Rycina 5. Endoskopia kapsułkowa - obraz zarejestrowany w 3 godzinie 55 Minucie i 3 godzinie 56 minucie: zanikowa błona śluzowa jelita cienkiego [21]

Obserwacje w obrazie z kapsułki w diagnostyce celiakii oraz nowe techniki analizy

Kapsułka endoskopowa zapewnia obraz o wysokiej rozdzielczości i nawet ośmiokrotnym powiększeniu, co pozwala na dokładną ocenę struktury kosmków jelitowych, w tym zaników, mozaikowatości czy pogłębionych fałdów błony śluzowej. Badania wykazują, że kapsułka endoskopowa jest bardziej czuła niż tradycyjna endoscopia w wykrywaniu zaniku kosmków, osiągając czułość do 92% i swoistość nawet 100% w niektórych analizach. Szczególne zastosowanie endoscopia kapsułkowa znajduje w diagnostyce celiakii o niejednoznacznym przebiegu oraz u pacjentów z tzw. celiakią oporną na leczenie dietą bezglutenową, gdzie może wskazywać na obecność powikłań, takich jak chłoniaki czy wrzodziejące zapalenie jelita czczego.

Pomimo wielu zalet, endoscopia kapsułkowa ma również ograniczenia. Nie umożliwia pobrania wycinków tkankowych, a interpretacja uzyskanych obrazów pozostaje subiektywna i wymaga doświadczenia od osoby analizującej wynik badania. W odpowiedzi na te ograniczenia rozwijane są nowe techniki wspomagające analizę obrazu, w tym narzędzia komputerowe pozwalające na automatyczne wykrywanie zaniku kosmków jelitowych [22]. Istotne jest uwzględnienie innych możliwych zmian w obrazie endoskopowym, takich jak owrzodzenia, erozje, nowotwory czy inne patologie, które mogą współistnieć z celiakią lub stanowić alternatywne źródło objawów. W analizie 47 pacjentów z celiakią i opornością na dietę bezglutenową, aż u 18% wykryto owrzodzenia lub erozje jelita, a u 4% – nowotwory złośliwe (m.in. gruczolakorak jelita cienkiego). Zaawansowana ocena obrazu pozwalała na ich rozpoznanie, nawet gdy wcześniejsze badania endoskopowe i obrazowe nie dawały jednoznacznych wyników [23].

Jednym z kierunków rozwoju technologicznego jest zastosowanie algorytmów sztucznej inteligencji oraz technik analizy obrazu (np. *shape-from-shading*), które pozwalają na rekonstrukcję trójwymiarowej struktury błony śluzowej na podstawie dwuwymiarowych nagrań z kapsułki. Dzięki temu możliwe jest obiektywne wykrywanie i ilościowe określanie zaniku kosmków oraz innych cech teksturalnych, takich jak mozaikowatość, pofałdowanie czy zmienność struktury powierzchni jelita. Równolegle rozwijane są algorytmy umożliwiające wykrywanie patologii w czasie rzeczywistym oraz ocena zaburzeń motoryki jelitowej na podstawie analizy ciągu obrazów kapsułkowych. Badania pokazują, że techniki te mają potencjał osiągać czułość na poziomie ok. 84% i swoistość do 93%, co czyni je obiecującym narzędziem uzupełniającym klasyczną ocenę endoskopową oraz

histopatologiczną. W przyszłości mogą one umożliwić standaryzację diagnostyki celiakii z wykorzystaniem endoskopii kapsułkowej, a nawet ograniczenie liczby koniecznych biopsji [22].

Skuteczność kapsulek endoskopowych w wykrywaniu zmian śluzówkowych

Skuteczność kapsulek endoskopowych w wykrywaniu zmian śluzówkowych jest wysoka, zwłaszcza w przypadku chorób takich jak choroba Leśniowskiego-Crohna, celiakia czy przewlekłe krwawienia z przewodu pokarmowego. Kapsułka endoskopowa pozwala na ocenę znacznej części jelita cienkiego, co jest niemożliwe przy użyciu tradycyjnych endoskopów. Jednakże, kapsułka endoskopowa ma pewne ograniczenia, takie jak brak możliwości pobrania materiału do badania histopatologicznego, co jest kluczowe w przypadku podejrzenia nowotworów lub innych zmian wymagających dokładniejszej analizy. Biopsja endoskopowa jest złotym standardem w diagnostyce zmian śluzówkowych, ponieważ umożliwia bezpośrednie pobranie tkanki do badania histopatologicznego. Dzięki temu można dokładnie ocenić charakter zmian, co jest szczególnie ważne w przypadku nowotworów, stanów zapalnych czy innych patologii wymagających szczegółowej analizy mikroskopowej.

Pod względem czułości, kapsułka endoskopowa jest skuteczna w wykrywaniu zmian widocznych na powierzchni śluzówki, zwłaszcza w jelicie cienkim, gdzie tradycyjna endoskopia ma ograniczony dostęp. Jednakże, kapsułka endoskopowa nie jest w stanie wykryć zmian, które nie są widoczne na powierzchni śluzówki, takich jak wczesne zmiany nowotworowe czy zmiany pod śluzówkowe. W takich przypadkach biopsja endoskopowa ma wyższą czułość, ponieważ pozwala na pobranie tkanki z głębszych warstw.

Pod względem swoistości, kapsułka endoskopowa może być mniej skuteczna niż biopsja endoskopowa, ponieważ nie pozwala na pobranie próbek do badania histopatologicznego. W przypadku biopsji endoskopowej, lekarz może dokładnie ocenić charakter zmian na poziomie komórkowym, co zwiększa swoistość diagnozy. Kapsułka endoskopowa może natomiast dać fałszywie dodatnie wyniki, zwłaszcza w przypadku zmian, które wyglądają podobnie do patologii, ale nie są nimi (np. zmiany zapalne vs. nowotworowe) [24,25].

PORÓWNANIE ENDOSKOPII KAPSUŁKOWEJ Z INNYMI METODAMI DIAGNOSTYCZNYMI

Współczesna diagnostyka przewodu pokarmowego opiera się na szeregu zaawansowanych technik obrazowania, które umożliwiają dokładną ocenę struktur anatomicznych oraz identyfikację zmian patologicznych. Wśród nich coraz większą popularność zdobywa endoskopia kapsułkowa, będąca nowoczesną, nieinwazyjną metodą pozwalającą na ocenę wnętrza jelita cienkiego i innych odcinków przewodu pokarmowego. Celem niniejszego rozdziału jest porównanie tej techniki z tradycyjnymi metodami diagnostycznymi, takimi jak klasyczna endoskopia, kolonoskopia czy badania obrazowe, w kontekście ich skuteczności, bezpieczeństwa, komfortu dla pacjenta oraz zakresu zastosowań klinicznych.

Endoskopia kapsułkowa a gastroduodenoskopia

Diagnostyka przewodu pokarmowego obejmuje szereg metod pozwalających na ocenę jego stanu, wykrycie nieprawidłowości oraz wdrożenie odpowiedniego leczenia. Dwie z takich metod – gastroduodenoskopia i endoskopia kapsułkowa – mają różne zastosowania, sposób przeprowadzania oraz możliwości. W poniższym tekście przedstawiono porównanie tych technik na podstawie dwóch źródeł naukowych.

Gastroduodenoskopia to klasyczne badanie endoskopowe górnego odcinka przewodu pokarmowego, pozwalające na bezpośrednią ocenę przełyku, żołądka i dwunastnicy. Wykonywana jest za pomocą giętkiego endoskopu wprowadzanego przez jamę ustną pacjenta. Procedura ta może być przeprowadzana w sedacji lub znieczuleniu ogólnym – szczególnie u dzieci lub osób odczuwających silny lęk przed badaniem. Poza funkcją diagnostyczną gastroduodenoskopia umożliwia także interwencje terapeutyczne, takie jak tamowanie krwawień, usuwanie polipów czy ciał obcych.

Endoskopia kapsułkowa, z kolei, to nowoczesna i nieinwazyjna metoda diagnostyczna, polegająca na połknięciu miniaturowej kapsułki wyposażonej w kamerę. W trakcie pasażu przez przewód pokarmowy kapsułka wykonuje tysiące zdjęć, które są przesyłane do rejestratora noszonego przez pacjenta. Po zakończeniu badania zapis obrazu jest analizowany przez lekarza. Technika ta umożliwia ocenę odcinków jelita cienkiego, a w niektórych przypadkach także jelita grubego, obszarów trudno dostępnych przy użyciu klasycznych endoskopów. Choć endoskopia kapsułkowa nie pozwala na wykonanie biopsji ani na

zastosowanie procedur terapeutycznych, jej zaletą jest wysoki komfort pacjenta oraz możliwość obrazowania dużego odcinka przewodu pokarmowego w sposób nieinwazyjny [25,26].

Tabela 1. Przedstawia porównanie kluczowych cech endoskopii kapsułkowej oraz gastroduodenoskopii [opracowanie własne]

Cecha	Gastroduodenoskopia	Endoskopia kapsułkowa
Inwazyjność	Wymaga wprowadzenia endoskopu; potencjalnie niekomfortowe	Nieinwazyjna; komfortowa dla pacjenta
Możliwość pobrania wycinków p	TAK – możliwe pobranie materiału do badania histopatologicznego	NIE – brak możliwości interwencji
Obszar badania	Tylko górny odcinek przewodu pokarmowego	Jelito cienkie, a w przypadku kapsułki kolon – jelito grube
Zastosowanie terapeutyczne	TAK (np. usuwanie ciał obcych, tamowanie krwawień)	NIE
Przeciwwskazania	Ciężki stan ogólny, brak zgody, perforacje itp.	Zwężenia jelit, stymulator serca, zaburzenia połykania

Endoskopia kapsułkowa a enteroskopia dwubalonowa

Endoskopia kapsułkowa i enteroskopia dwubalonowa to dwie nowoczesne metody diagnostyczne stosowane w gastroenterologii, szczególnie przy ocenie odcinka jelita cienkiego trudno dostępnego dla klasycznych technik endoskopowych. Obie techniki różnią się zarówno charakterem przeprowadzenia, jak i zakresem możliwości diagnostycznych oraz terapeutycznych. Wybór odpowiedniej metody zależy przede wszystkim od wskazań klinicznych, podejrzeń diagnostycznych oraz ogólnego stanu pacjenta.

Endoskopia kapsułkowa polega na połknięciu przez pacjenta niewielkiej kapsułki zawierającej kamerę, źródło światła i nadajnik, która w sposób naturalny przemieszcza się przez przewód pokarmowy, rejestrując i przysyłając obrazy jelita cienkiego do zewnętrznego rejestratora. Metoda ta charakteryzuje się wysoką tolerancją przez pacjentów, w tym dzieci i nie wymaga znieczulenia, co czyni ją szczególnie atrakcyjną w populacji pediatrycznej. Endoskopia kapsułkowa cechuje się wysoką czułością w wykrywaniu drobnych zmian śluzówkowych, takich jak nadżerki czy owrzodzenia oraz pozwala na pełną wizualizację jelita cienkiego. Jej ograniczeniem jest jednak brak możliwości pobrania wycinków do badania histopatologicznego, a także niemożność wykonania zabiegów terapeutycznych.

Ponadto istnieje ryzyko zatrzymania kapsułki w przypadku obecności zwężeń jelita, co może wymagać interwencji chirurgicznej²⁷.

Enteroskopia dwubalonowa to z kolei metoda bardziej inwazyjna, wymagająca użycia specjalistycznego endoskopu wyposażonego w dwa balony. Balony te, naprzemiennie napełniane i opróżniane, umożliwiają wciąganie jelita na endoskop i jego stopniowe penetrowanie. Technika ta pozwala nie tylko na diagnostykę, ale również na leczenie chorób jelita cienkiego. Możliwe jest wykonanie zabiegów takich jak koagulacja zmian naczyniowych, polipektomia czy rozszerzanie zwężeń. Metoda ta znajduje szczególne zastosowanie w przypadkach niewyjaśnionego krwawienia z przewodu pokarmowego oraz w chorobach zapalnych jelit, w tym w chorobie Leśniowskiego-Crohna. Enteroskopia dwubalonowa umożliwia również pobranie wycinków do badań histopatologicznych, co stanowi jej istotną przewagę nad endoskopią kapsułkową. Ograniczenia tej techniki obejmują jej inwazyjność, konieczność znieczulenia oraz wyższe ryzyko powikłań, takich jak perforacja jelita. Ponadto, metoda ta wymaga specjalistycznego sprzętu oraz wysoko wykwalifikowanego zespołu medycznego [28].

Porównując obie metody, należy zauważyć, że nie są one konkurencyjne, lecz komplementarne. Endoskopia kapsułkowa często stanowi pierwszy etap diagnostyczny, zwłaszcza w przypadkach podejrzenia choroby Leśniowskiego-Crohna lub utajonego krwawienia z przewodu pokarmowego. Jej nieinwazyjność i łatwość wykonania czynią ją dogodnym badaniem przesiewowym. Z kolei enteroskopia dwubalonowa znajduje zastosowanie w sytuacjach, w których konieczne jest pobranie materiału do badań histopatologicznych lub przeprowadzenie interwencji terapeutycznych. W przypadkach podejrzenia obecności zwężeń, które mogłyby uniemożliwić przejście kapsułki endoskopowej, enteroskopia dwubalonowa może stanowić bezpieczniejszą i skuteczniejszą alternatywę diagnostyczną [27,28].

Tabela 2. Przedstawia porównanie kluczowych cech endoskopii kapsułkowej i enteroskopii dwubalonowej [opracowanie własne]

Cecha	Endoskopia kapsułkowa	Enteroskopia dwubalonowa
Inwazyjność	Nieinwazyjna, bez konieczności znieczulenia	Inwazyjna, wymaga sedacji lub znieczulenia
Możliwość pobrania wycinków	Brak możliwości pobrania materiału do badania histopatologicznego	Możliwość pobrania wycinków z podejrzanych zmian
Obszar badań	Całe jelito cienkie (przy prawidłowej perystaltyce)	Wybrane odcinki jelita cienkiego (zależnie od dojścia endoskopu)

Zastosowanie terapeutyczne	Brak – metoda wyłącznie diagnostyczna	Tak – możliwość wykonania zabiegów, np. koagulacji, polipektomii
Przeciwwskazania	Zwężenia jelita, zaburzenia połykania, stymulator serca	Zły stan ogólny, ciężkie choroby układu krążenia lub oddechowego, ryzyko perforacji

Zalety i ograniczenia endoskopii kapsułkowej w celiakii

Endoskopia kapsułkowa stanowi nowoczesną, nieinwazyjną metodę diagnostyczną, która umożliwia obrazowanie całego jelita cienkiego, co czyni ją potencjalnie przydatnym narzędziem w diagnostyce celiakii. Choć rozpoznanie tej choroby nadal opiera się głównie na histopatologicznym potwierdzeniu zaniku kosmków jelitowych w biopsji dwunastniczej, endoskopia kapsułkowa zdobywa coraz większe uznanie jako alternatywa w wybranych przypadkach.

Wśród głównych zalet endoskopii kapsułkowej wymienia się jej nieinwazyjność, dobrą tolerancję przez pacjentów, a także możliwość oględzin całego jelita cienkiego, co pozwala na ocenę stopnia i rozległości zmian śluzówkowych. Kapsułka oferuje ośmiokrotne powiększenie obrazu, umożliwiając szczegółową analizę architektury kosmków jelitowych. Endoskopia kapsułkowa jest przydatna nie tylko w potwierdzaniu celiakii u pacjentów z pozytywnymi wynikami serologicznymi i klinicznymi objawami, lecz również w monitorowaniu gojenia śluzówki po zastosowaniu diety bezglutenowej oraz w wykrywaniu powikłań, takich jak chłoniak T-komórkowy związany z enteropatią czy wrzodziejące zapalenie jelita cienkiego [29].

Badania wykazały, że endoskopia kapsułkowa wykazuje wysoką czułość (70–95,2%) oraz specyficzność (63,6–100%) w rozpoznawaniu zaniku kosmków, a także bardzo wysoką wartość predykcyjną dodatnią (96,5–100%). Szczególnie skuteczna jest w identyfikowaniu zmian typu Marsh III. Jej przydatność może być porównywalna z endoskopią powiększającą oraz techniką immersyjną, choć przewagą kapsułki pozostaje możliwość zobrazowania zmian „patchworkowych”, często pomijanych w standardowej biopsji, ograniczonej do dwunastnicy. Jednakże ograniczenia tej metody również są istotne. Po pierwsze, brak możliwości pobrania materiału do badania histopatologicznego oznacza, że nie może ona całkowicie zastąpić biopsji w standardowej diagnostyce. Po drugie, jej skuteczność w wykrywaniu zmian Marsh I i II, czyli o mniejszym nasileniu, jest ograniczona – pacjenci z tymi zmianami mogą wykazywać prawidłowy obraz śluzówki w kapsułce. Dodatkowo, pomimo dobrej rozdzielczości obrazu, interpretacja

wyników jest subiektywna, a zgodność między obserwatorami w ocenie markerów endoskopowych bywa tylko umiarkowana. Wymaga to doświadczenia oraz szkoleń specjalistycznych³⁰. Co więcej, dane literaturowe sugerują, że endoskopia kapsułkowa może odegrać rolę jako pierwsza linia diagnostyczna u pacjentów z wysokim prawdopodobieństwem celiakii, którzy nie mogą lub nie chcą poddać się tradycyjnej gastroskopii. W takim scenariuszu biopsja byłaby zarezerwowana tylko dla przypadków o niejednoznacznym lub prawidłowym obrazie kapsułkowym. Jednak pełna implementacja takiego podejścia wymaga dalszych, perspektywicznych badań.

Podsumowując, endoskopia kapsułkowa w celiakii to metoda o dużym potencjale diagnostycznym, zwłaszcza w trudnych klinicznie przypadkach, monitorowaniu powikłań i rozpoznawaniu zmian rozlanych. Jej największymi atutami są nieinwazyjność, możliwość zobrazowania całego jelita cienkiego oraz wysoka dokładność w identyfikowaniu zaniku kosmków. Ograniczeniem pozostaje brak możliwości pobrania wycinków oraz niepełna skuteczność w przypadkach łagodniejszych zmian histologicznych. W przyszłości, po odpowiednim ugruntowaniu w badaniach klinicznych, metoda ta może znaleźć szersze zastosowanie w rutynowej diagnostyce choroby trzewnej [29].

PODSUMOWANIE

Podsumowując celiakia jako choroba o złożonym obrazie klinicznym i histopatologicznym, wymaga precyzyjnych metod diagnostycznych pozwalających nie tylko na potwierdzenie rozpoznania, ale także na ocenę rozległości zmian oraz monitorowanie skuteczności leczenia dietetycznego. Choć biopsja dwunastnicy podczas gastroduodenoskopii nadal stanowi standard w diagnostyce, rosnące znaczenie zyskuje endoskopia kapsułkowa, oferująca nieinwazyjną i kompleksową wizualizację jelita cienkiego. Przeprowadzone analizy dowodzą, że kapsułka endoskopowa może odgrywać istotną rolę w wybranych przypadkach diagnostycznych, szczególnie gdy klasyczne metody są niewystarczające lub niewskazane. Jej zastosowanie znajduje również uzasadnienie w wykrywaniu powikłań celiakii, co czyni ją przydatnym narzędziem uzupełniającym w praktyce klinicznej.

Endoskopia kapsułkowa jest nowoczesną metodą diagnostyczną, która wnosi istotną wartość w ocenie jelita cienkiego u pacjentów z podejrzeniem celiakii. Jej główne atuty to nieinwazyjność, wysoka tolerancja przez pacjentów, w tym dzieci, oraz zdolność do obrazowania całej długości jelita cienkiego, co pozwala na wykrycie nawet rozlanych i nieregularnych zmian błony śluzowej. Dzięki

wysokiej czułości i specyficzności w wykrywaniu zaniku kosmków, szczególnie w bardziej zaawansowanych stadiach choroby, kapsułka może stanowić przydatne narzędzie w przypadkach, gdzie wyniki biopsji są niejednoznaczne lub nie możliwe do uzyskania. Ograniczenia metody – w szczególności brak możliwości pobrania wycinków do badania histopatologicznego oraz mniejsza skuteczność w wykrywaniu łagodniejszych zmian typu Marsh I i II – sprawiają jednak, że endoskopia kapsułkowa nie może obecnie zastąpić klasycznej gastroduodenoskopii. Jej zastosowanie powinno być rozważane indywidualnie, zwłaszcza u pacjentów z przeciwwskazaniami do tradycyjnych badań endoskopowych lub w celu oceny rozległości zmian i powikłań choroby trzewnej. W przyszłości, wraz z rozwojem technologii i dalszymi badaniami prospektywnymi, możliwe będzie dokładniejsze określenie miejsca endoskopii kapsułkowej w algorytmie diagnostycznym i terapeutycznym celiakii [31].

REFERENCJE

1. Levescot A, Malamut G, Cerf-Bensussan N. Immunopathogenesis and environmental triggers in coeliac disease. *Gut*. 2022;71(11):2337-2349. doi:<https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-326257>
2. What's New in Celiac Disease News? Are Biopsies a Necessary Step in Celiac Disease Diagnosis? - Here's What Experts Say | Celiac Disease Foundation. Celiac Disease Foundation. Published October 12, 2023. <https://celiac.org/2023/10/12/whats-new-in-celiac-disease-news-are-biopsies-a-necessary-step-in-celiac-disease-diagnosis-heres-what-experts-say/>
3. Iversen R, Sollid LM. The Immunobiology and Pathogenesis of Celiac Disease. *Annual Review of Pathology*. 2022;18:47-70. doi:<https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-031521-032634>
4. Tsuboi A, Oka S, Tanaka S. Capsule endoscopy: clinical insights, challenges, and evolving perspectives in the 21st century. *Minimally Invasive Surgery*. Published online November 4, 2024. doi:<https://doi.org/10.20517/2574-1225.2023.94>
5. Celiakia - co to za choroba? - informacje dla pacjenta. Celiakia. Published July 25, 2024. <https://celiakia.pl/celiakia/celiakia/>

6. Caio G, Volta U, Sapone A, et al. Celiac disease: a Comprehensive Current Review. *BMC Medicine*. 2019;17(1). doi:<https://doi.org/10.1186/s12916-019-1380-z>
7. administrator. Everything You Need to Know About Celiac Disease. Synlab. Published May 21, 2024. <https://www.synlab-sd.com/en/blog/health-and-wellness-en/everything-you-need-to-know-about-celiac-disease/>
8. Maciążek-Chyra B. Występowanie Celiakii U Pacjentów Z Wybranymi Układowymi Chorobami Tkanki Łącznej Oraz Spondyloartropatiami Zapalnymi. Repozytorium Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu Repository of Wrocław Medical University; 2023. Accessed February 23, 2025. <https://ppm.umw.edu.pl/info/phd/UMW22362051b4294be19c501c5ec479aeca/>
9. Catassi C, Verdu EF, Bai JC, Lionetti E. Coeliac disease. *The Lancet*. 2022;399(10344):2413-2426. doi:[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(22\)00794-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(22)00794-2)
10. Karell K, Louka AS, Moodie SJ, et al. Hla types in celiac disease patients not carrying the DQA1*05-DQB1*02 (DQ2) heterodimer: results from the european genetics cluster on celiac disease. *Human Immunology*. 2003;64(4):469-477. doi:[https://doi.org/10.1016/s0198-8859\(03\)00027-2](https://doi.org/10.1016/s0198-8859(03)00027-2)
11. Fukunaga M, Ishimura N, Abe T, et al. Serological screening for celiac disease in adults in Japan: Shimane CoHRE study. *JGH Open*. Published online April 7, 2020. doi:<https://doi.org/10.1002/jgh3.12334>
12. Kowalski MK, Domżał-Magrowska D, Małecka-Wojcieszko E. Celiac Disease—Narrative Review on Progress in Celiac Disease. *Foods*. 2025;14(6):959. doi:<https://doi.org/10.3390/foods14060959>
13. Kvamme JM, Sørbye S, Florholmen J, Halstensen TS. Population-based screening for celiac disease reveals that the majority of patients are undiagnosed and improve on a gluten-free diet. *Scientific Reports*. 2022;12(1). doi:<https://doi.org/10.1038/s41598-022-16705-2>
14. Poyrazoglu OB, Dulger AC. Celiac disease is increased in esophageal squamous cell Carcinoma. *Pakistan journal of medical sciences*. 2021;37(5):1445-1450. doi:<https://doi.org/10.12669/pjms.37.5.2757>

15. Dobrzycka A, Wilk I. Celiac disease: Definition, diagnosis, symptoms, and methods of treatment. *Nursing and Public Health*. 2021;10(4):255-262. doi:<https://doi.org/10.17219/pzp/125436>
16. Cao Q, Deng R, Pan Y, et al. Robotic wireless capsule endoscopy: recent advances and upcoming technologies. *Nature Communications*. 2024;15(1). doi:<https://doi.org/10.1038/s41467-024-49019-0>
17. Vasile Denis Manolescu, Hamzah AlZu'bi, Secco EL. Review on endoscopic capsules. Published online November 25, 2024:346-359. doi:<https://doi.org/10.37349/edht.2024.00033>
18. Endoskopia kapsułkowa u dzieci. *Www.mp.pl*. Published 2025. <https://www.mp.pl/chirurgia/chirurgia-dziecieca/312986>
19. Small Bowel Video Capsule Endoscopy Guidance in Practice: Expert Opinion Report. *Turkjgastroenterol.org*. Published 2023. <https://turkjgastroenterol.org/en/small-bowel-video-capsule-endoscopy-guidance-in-practice-expert-opinion-report-137039>
20. Wrońska E. Endoskopia kapsułkowa jelita cienkiego — evidence based medicine. *Gastroenterologia Kliniczna Postępy i Standardy*. 2019;11(1):12-15. https://journals.viamedica.pl/gastroenterologia_kliniczna/article/view/63571
21. Polskie Towarzystwo Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci. *Ptghizd.pl*. Published 2020. <https://ptghizd.pl/sekcje/sekcja-endoskopowa/celiakia-pozazasiegiem-gastroduodenoskopu/>
22. Lewis SK, Semrad CE. Capsule Endoscopy and Enteroscopy in Celiac Disease. *Gastroenterology Clinics of North America*. 2019;48(1):73-84. doi:<https://doi.org/10.1016/j.gtc.2018.09.005>
23. Rokkas T, Niv Y. The role of video capsule endoscopy in the diagnosis of celiac disease. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2012;24(3):303-308. doi:<https://doi.org/10.1097/meg.0b013e32834fa914>
24. Kayamba V, Kelly P. Introducing the Sanguis-Filum for Detection of Gastric Mucosal Lesions Prior to Endoscopy: A Study Protocol. *Diagnostics*. 2022;12(5):1160-1160. doi:<https://doi.org/10.3390/diagnostics12051160>

25. Pieniążek W. 2. BADANIA POMOCNICZE W GASTROENTEROLOGII 2.1. BADANIA ENDOSKOPOWE GASTRODUODENOSKOPIA, KOLONOSKOPIA. <https://ppm.sum.edu.pl/docstore/download/SUM2abc6649e43e4265b7d22514cb65109d/Badania+pomocnicze+w-A.wcag.pdf>
26. MacLeod C, Monaghan E, Banerjee A, et al. Colon capsule endoscopy. *The Surgeon*. 2020;18(4):251-256. doi:<https://doi.org/10.1016/j.surge.2020.01.008>
27. Szaflarska-Popławska A, Cezary Popławski, Mierzwa G. Utility of capsule endoscopy in children and youth – own experience. *Gastroenterology Review*. 2012;4:209-215. doi:<https://doi.org/10.5114/pg.2012.30504>
28. Kosmala W, Milewski J, Rydzewska G. Artykuł poglądowy Cztery lata doświadczeń w enteroskopii dwubalonowej na świecie. *Przegląd Gastroenterologiczny*. 2008;2(6). Accessed February 23, 2025. <https://www.termedia.pl/Streszczenie-pogladowy-Cztery-lata-doswiadczen-w-enteroskopii-dwubalonowej-na-swiecie,41,9653,1,0.html>
29. Spada C, Riccioni ME, Urgesi R, Costamagna G. Capsule endoscopy in celiac disease. *World Journal of Gastroenterology*. 2008;14(26):4146. doi:<https://doi.org/10.3748/wjg.14.4146>
30. Ianiro G. Endoscopic tools for the diagnosis and evaluation of celiac disease. *World Journal of Gastroenterology*. 2013;19(46):8562. doi:<https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i46.8562>
31. Endoskopia kapsułkowa w codziennej praktyce klinicznej. *Gastroenterologia-forum.pl*. Published July 5, 2024. https://www.gastroenterologia-forum.pl/arttykul/endoskopia-kapsulkowa-w-codziennej-praktyce-klinicznej?utm_source=chatgpt.com

ROLA RADIOTERAPII GAMMA KNIFE W LECZENIU GLEJAKA NISKIEGO I WYSOKIEGO STOPNIA

**Dominika Nicz, Szymon Nolewajka,
Katarzyna Lis, Gabriela Mysiek, Monika Otocka**

Studenckie Koło Naukowe im. Zbigniewa Religii przy Katedrze Biofizyki w Zabrze,
Wydział Nauk Medycznych w Zabrzu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: Radiochirurgia nożem gamma GKRS, z ang. *gamma knife radiosurgery* to mało inwazyjna metoda usuwania guzów mózgu, konkurencyjna dla klasycznej neurochirurgii. Jej przewagą jest przede wszystkim mniejsza liczba powikłań po zabiegu. GKRS zdobyła szczególne zainteresowanie w terapii glejaków niskiego i wysokiego stopnia, a także glejaków nawracających. Pomimo postępu w zakresie agresywnej chirurgii, chemioterapii oraz frakcjonowanej radioterapii, skuteczność leczenia glejaków pozostaje ograniczona, a większość stosowanych terapii jedynie nieznacznie poprawia przeżywalność pacjentów. Podstawową metodą leczenia pozostaje chirurgiczna resekcja, jednak jej zastosowanie może być ograniczone w sytuacjach, gdy guz zlokalizowany jest w kluczowych obszarach mózgu lub dochodzi do nawrotu miejscowego bądź odległego, co stwarza poważne wyzwanie dla zespołu terapeutycznego. Celem niniejszego przeglądu jest analiza rozwoju metody GKRS w leczeniu glejaków oraz jej konsekwencje kliniczne.

Słowa kluczowe: glejak, glejak niskiego stopnia, glejak wysokiego stopnia, nóż gamma, radiochirurgia

Abstract: Gamma knife radiosurgery (GKRS) is a minimally invasive method of removing brain tumors that competes with classical neurosurgery. Its advantage is primarily the lower number of complications after surgery. GKRS has gained particular interest in the treatment of low-grade and high-grade gliomas, as well as recurrent gliomas. Despite advances in aggressive surgery, chemotherapy and fractionated radiotherapy, the effectiveness of glioma treatment remains limited, with most therapies used only modestly improving patient survival. Surgical resection remains the primary method of treatment, but its use may be limited in situations where the tumor is localized to key areas of the brain or there is local or distant recurrence, creating a significant challenge for the treatment team. The purpose of this review is to analyze the development of the GKRS method for treating gliomas and its clinical implications.

Keywords: glioma, low-grade glioma, high-grade glioma, gamma knife, radiosurgery

WSTĘP

Stereotaktyczna radioterapia ciała SBRT, z ang. *stereotactic body radiotherapy* to zaawansowany sposób leczenia radioterapeutycznego, który umożliwia dostarczanie bardzo precyzyjnych i wysokich dawek promieniowania do miejsc, w których znajduje się guz, w możliwie najbardziej skoncentrowany sposób [1]. Tę wyjątkową precyzję uzyskuje się dzięki zastosowaniu zaawansowanej technologii obrazowania, innowacyjnych algorytmów planowania leczenia oraz ścisłych protokołów zapewniania jakości. Coraz więcej dowodów wskazuje na korzyści wynikające z zastosowania SBRT w porównaniu ze standardowymi metodami frakcjonowania w radioterapii [1]. Ball i in. wykazali, że SBRT zapewnia lepszą miejscową kontrolę pierwotnego nowotworu bez zwiększenia liczby poważnych działań niepożądanych w porównaniu do konwencjonalnej radioterapii u pacjentów z nieoperacyjnym stadiem I niedrobnokomórkowego raka płuca, gdy guz znajduje się w obwodowej części płuc [2]. Sahgal i in. udowodnili, że SBRT przewyższa dotychczas stosowaną radioterapię frakcjonowaną pod względem poprawy całkowitego wskaźnika odpowiedzi na ból u pacjentów z bolesnymi przerzutami do kręgosłupa. Z kolei badanie PACE-B wykazało, że SBRT stosowane w leczeniu raka prostaty jest bezpieczne i wiąże się z minimalnym ryzykiem działań niepożądanych w porównaniu do standardowych metod radioterapii [3]. Radiochirurgia nożem gamma GKRS, z ang. *gamma knife radiosurgery* jest uznawana za skuteczną metodę leczenia różnorodnych zmian, zarówno łagodnych, jak i złośliwych, w obrębie czaszki. Pomimo wprowadzenia bardziej intensywnych metod leczenia, takich jak skojarzenie metody chirurgicznej z chemioterapią i frakcjonowaną radioterapią w leczeniu glejaków, większość terapii nie przynosiła znacznej poprawy przeżywalności pacjentów [4]. Sytuację pogarsza fakt, że glejaki wysokiego stopnia HGG, z ang. *high grade glioma* są najczęstszym rodzajem złośliwego, pierwotnego guza mózgu, stanowiącym 35–45% wszystkich takich nowotworów u dorosłych. Chirurgiczne usunięcie glejaka nadal jest podstawową metodą jego leczenia, ale w przypadkach, gdy znajduje się on w krytycznym obszarze mózgu lub występuje nawrót miejscowy lub odległy, stwarza to poważne wyzwania dla zespołu medycznego [4].

Celem niniejszego przeglądu jest przeanalizowanie rozwoju i zasadności stosowania metody GKRS w leczeniu glejaków niskiego i wysokiego stopnia, zarówno pierwotnych, jak i nawracających oraz omówienie skutków ubocznych takiej terapii i określenie jej zalet w porównaniu z innymi metodami leczenia.

POCZĄTKI RADIOTERAPII STEREOTAKTYCZNEJ

Zastosowanie radioterapii stereotaktycznej ma swój początek w roku 1951, kiedy profesor Lars Leksell użył urządzenia o napięciu 250KV emitującego promienie X. W kolejnych latach dopracowywano technikę napromieniowania wykorzystując pierwiastek kobalt-60 jako źródło emisyjne w obecnie używanym nożu gamma GK, z ang. *gamma knife* [5]. 179 źródeł kobaltu znajdowało się na hełmie półkuli. Wszystkie były skierowane w punkt ogniskowy półkuli, a pacjenta układano w taki sposób, aby guz znajdował się w tym punkcie [5]. Technika opracowana przez Leksella była początkowo wykorzystywana w leczeniu zaburzeń funkcjonalnych mózgu, takich jak zespół bólowy pochodzenia wzgórzowego, choroba Parkinsona i jej pochodne, padaczka, neuralgia nerwu trójdzielnego i zaburzenia psychiczne [5]. W 1988 Winston i Lutz wprowadzili test mierzący izocentrum, który stał się mechanicznym testem kontroli jakości dla stereotaktycznej radiochirurgii na bazie akceleratora liniowego, który stosuje się obecnie. Rozwiązało to problem dokładnej lokalizacji zmiany patologicznej [6,7]. Testy dotyczyły kontroli usytuowania celu, dokładności lasera, ułożenia leżanki pacjenta i ram stabilizacyjnych [8]. W 1994 roku John Adler leczył pierwszych pacjentów z użyciem CyberKnife, który był 6-megapikselowym akceleratorem liniowym, wyposażonym w sterowanie obrazem na żywo. Umożliwiał leczenie małych guzów w różnych miejscach ciała [9]. W roku 2010 opracowano maszynę Vero, wyposażoną w możliwość wykonywania stereotaktycznej radioterapii ciała kierowanej obrazem z niekoplanarnym obrotem gantry. Dawało to większą swobodę w leczeniu guzów [7]. Najnowszym wynalazkiem, opracowanym w ostatnich latach jest Zap-X, autonomiczne urządzenie terapeutyczne z funkcją samoosłony, opracowane i wyprodukowane przez ZAP Surgical Systems. Aparat ten został zaprojektowany specjalnie do stereotaktycznej ablacji radiochirurgicznej zmian wewnątrzczaszkowych oraz zmian głowy i szyi [11].

Tabela 1. Istotne osiągnięcia w dziedzinie radiochirurgii stereotaktycznej i radioterapii na przestrzeni lat [opracowanie własne]

Urządzenie	Rok wynalezienia
GK	1968
Radiochirurgia oparta na akceleratorze liniowym	Lata 80. XX wieku
CyberKnife	1994
Tomoterapia	2002
Vero	2010
Zap-X	2020

NÓŻ GAMMA

GK dostarcza wysoką dawkę promieniowania do guza w trakcie jednej sesji. Wśród różnych metod radiochirurgii stereotaktycznej jest to jedna z najczęściej stosowanych technik na świecie. Urządzenie składa się z około 200 źródeł kobaltu-60, których izotopowy rozpad generuje wiązki promieniowania gamma. Te precyzyjnie ukierunkowane i zbieżne wiązki skupiają się w jednym punkcie, zazwyczaj w obrębie zmiany nowotworowej [12]. Ta metoda pozwala na precyzyjne dostarczenie wysokich dawek promieniowania do wyznaczonego obszaru, minimalizując jednocześnie ekspozycję zdrowej tkanki mózgowej, co często bywa problemem w innych technikach. Jedną z głównych zalet GKRS jest redukcja liczby ciężkich skutków ubocznych u pacjentów. Dodatkowo, coraz częściej uznaje się ją za skuteczną opcję leczenia ratunkowego, szczególnie w przypadku nawrotów glejaków, jednocześnie obniżając obciążenie organizmu związane z leczeniem nowotworu [13]. Ograniczenia tej terapii obejmują trudności w precyzyjnym namierzaniu guzów przekraczających 40 mm lub tych, które są słabo widoczne w badaniach obrazowych. Ponadto GKRS nie jest rekomendowana w przypadku nowo zdiagnozowanego glejaka wielopostaciowego GBM, z ang. *glioblastoma multiforme*, ze względu na jej niewystarczającą skuteczność. Z tego powodu GKRS jest najczęściej wykorzystywana jako terapia wspomagająca chemioterapię u pacjentów z nawrotem nowotworu [14].

GLEJAK

Wyróżnia się ponad sto różnych typów pierwotnych guzów mózgu i ośrodkowego układu nerwowego (OUN), które można wyodrębnić na podstawie cech histologicznych. Pomimo faktu, że stanowią jedynie 2% wszystkich pierwotnych nowotworów, odpowiadają za aż 7% zgonów z powodu raka u osób powyżej siedemdziesiątego roku życia [15]. Glejaki to szerokie pojęcie opisujące guzy neuroepitelialne wywodzące się z komórek glejowych lub komórek podporowych OUN. Komórki glejowe to najliczniejszy typ komórek w OUN, których zadaniem jest izolacja oraz dostarczanie składników odżywczych i tlenu neuronom [16]. 24% wspomnianych pierwotnych nowotworów OUN stanowią właśnie glejaki. Ich histologia jest bardzo zróżnicowana [17]. Większość tego typu guzów wykazuje rozległe naciekanie miąższu OUN. Glejaki rozlane można dalej typizować jako astrocytarne, oligodendroglijalne lub rzadkie mieszane oligodendroglijalno-astrocytarne stopnia II (niski stopień), III (anaplastyczne) lub IV (glejak

wielopostaciowy) według klasyfikacji opracowanej przez Światową Organizację Zdrowia WHO, z ang. *World Health Organization* [18]. Występują niemal wyłącznie w czterech płatach mózgu: czołowym (23,6%), skroniowym (17,4%), ciemieniowym (10,6%) i potylicznym (2,8%), ale niewielki odsetek może pojawić się także w pniu mózgu, mózdzku lub rdzeniu kręgowym [19]. Wskaźniki zapadalności na te nowotwory różnią się w zależności od ich typu, przy czym gwiaździki PA, z ang. *pilocytic astrocytoma* występują częściej u dzieci i młodzieży, oligodendrogliomy niskiego stopnia osiągają szczyt w wieku od 30 do 40 lat, a GBM u osób w wieku 60 do 70 lat [17].

Glejaki niskiego stopnia

Glejaki niskiego stopnia LGG, z ang. *low grade glioma* to nowotwory klasyfikowane przez WHO jako stopnia I i II. Stanowią około 15% pierwotnych guzów ośrodkowego układu nerwowego u dorosłych. Do najczęściej występujących należą PA, rozlane astrocytoma stopnia II oraz oligodendroglioma [14]. Od GBM, guza mózgu o IV stopniu złośliwości, odróżnia je wolniejszy wzrost i korzystniejsze rokowanie [20]. Stanowią ponad 30% nowotworów OUN u dzieci, co czyni je najczęściej spotykanymi guzami mózgu w tej grupie wiekowej. Charakterystyczne dla LGG jest lokalizowanie się w obszarach mózgu o wysokiej funkcjonalności, przy czym nierzadko jest to wyspa oraz dodatkowy obszar ruchowy. Standardowym postępowaniem w leczeniu LGG jest resekcja chirurgiczna, której celem, oprócz możliwie najbezpieczniejszego usunięcia guza, jest uzyskanie materiału do dokładnej analizy molekularnej i genetycznej. Pobrany w taki sposób materiał umożliwia zbadanie podtypu molekularnego LGG, które są obecnie coraz lepiej definiowane [21]. Oprócz leczenia chirurgicznego, innymi stosowanymi metodami w leczeniu LGG jest radio- i chemioterapia [14]. W ciągu ostatnich lat opracowano niewiele skutecznych nowych strategii terapeutycznych dla glejaków, a poprawa wskaźników przeżycia (pięcioletnie przeżycie na poziomie 60%, a dziesięcioletnie przeżycie wynoszące 40%) jest prawdopodobnie spowodowana pojawieniem się lepszych narzędzi obrazowania, co umożliwia znacznie wcześniejszą diagnozę [14].

Glejaki wysokiego stopnia

HGG to glejaki stopnia III i IV według WHO. Należy do nich GBM, guz mózgu stopnia IV, który stanowi jeden z najbardziej śmiertelnych nowotworów

u ludzi [22,23]. Częstotliwość występowania GBM wzrasta z wiekiem osiągając najwyższy poziom w grupie wiekowej 75–84 lat [23]. Leczenie HGG obejmuje różne metody terapeutyczne. Pierwszym krokiem jest maksymalna mikrochirurgiczna resekcja guza w celu jego cytoredukcji. W kolejnym etapie zazwyczaj stosuje się frakcjonowaną konformalną radioterapię w połączeniu z chemioterapią adiuwantową, która może zostać przeprowadzona w schemacie PCV (prokarbazyna, lomustyna, winkrystyna) lub z wykorzystaniem temozolomidu. Podczas ustalania zakresu resekcji, głównym kryterium jest lokalizacja nowotworu, ale nie bez znaczenia pozostają obecne u pacjenta deficyty neurologiczne. W przypadkach, gdy guz znajduje się w obszarach krytycznych dla funkcji mowy, postępowaniem pierwszego wyboru jest przeprowadzenie biopsji, w celu uzyskania diagnozy histopatologicznej i zaplanowania dalszej radio- i chemioterapii [24]. W przypadku GBM i innych HGG pięcioletnie wskaźniki przeżycia utrzymują się poniżej 5%, mimo ciągłych wysiłków mających na celu znalezienia nowych metod terapeutycznych, które wyraźnie poprawią wyniki kliniczne [25].

GKRS W LECZENIU GLEJAKÓW

Jednym z wielu sposobów radiochirurgii stereotaktycznej jest często stosowana w przypadku glejaka GKRS. Jest ona w stanie dostarczyć dużą dawkę promieniowania do guza, minimalizując ilość promieni przyjmowanych przez otaczającą tkankę [26]. GKRS staje się w ostatnim czasie coraz popularniejszą opcją leczenia ze względu na krótki okres rekonwalescencji oraz niskie obciążenie ekonomiczne [27]. Jej wadą jest brak dostępu do obszarów guza, które nie są dobrze widoczne w obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego, dlatego wpływ tej terapii zarówno na miejscową kontrolę guza, jak i ogólne przeżycie nie jest do końca udowodniony [26].

GKRS w leczeniu LGG

Leczeniem z wyboru w przypadku PA jest całkowita resekcja makroskopowa, natomiast zastosowanie GKRS jest ograniczone do ogniskowych glejaków pnia mózgu, guzów podwzgórza i szlaku wzrokowego, czyli obszarów kluczowych dla funkcji neurologicznych, oraz resztkowych zmian w trudno dostępnych lokalizacjach [14]. El-Shehaby i in. przedstawili serię przypadków obejmującą 22 pacjentów z glejakami drogi wzrokowej i podwzgórza, leczonych na przestrzeni 10 lat. W badaniu uwzględniono osoby w wieku od 5 do 43 lat, ze średnią

wieku wynoszącą 16 lat. Objętość guzów mieściła się w przedziale od 0,15 do 18,2 cm³, ze średnią wielkością 3,1 cm³. Dawka GKRS wynosiła od 8 do 14 Gy, przy średniej wartości 11,5 Gy. Spośród leczonych pacjentów 20 było obserwowanych przez co najmniej rok, a średni czas obserwacji wyniósł 43 miesiące. Glejaka podwzgórza lub skrzyżowania wzrokowego zdiagnozowano u 13 pacjentów—u czterech na podstawie badania histopatologicznego, u dwóch za pomocą rezonansu magnetycznego MRI, z ang. *magnetic resonance imaging*, a u siedmiu przy użyciu spektroskopii rezonansu magnetycznego. Powikłania endokrynologiczne, u badanych pacjentów leczonych z użyciem GKRS, obejmowały rozwój moczówki prostej u siedmiu pacjentów oraz niedobór hormonów przedniego płata przysadki u czterech, natomiast u pięciu pacjentów nie stwierdzono żadnych zaburzeń hormonalnych [28]. Trifiletti i in. przeanalizowali skuteczność GKRS u grupy 28 pacjentów z PA. Mediana wieku pacjentów wynosiła 17,4 lat, przy przedziale wiekowym od 2 do 70,3 lat. Mediana objętości guza wynosiła 1,84 cm³, a mediana dawki na marginesie zmiany sięgała 16 Gy. Jeden z pacjentów otrzymał frakcjonowaną stereotaktyczną radioterapię SRS, z ang. *stereotactic radiosurgery* z łączną dawką 15 Gy podaną w trzech sesjach. Wskaźnik miejscowej kontroli guza sięgał 93%, przy braku istotnych powikłań popromiennych. Wykładniki przeżycia wolnego od progresji po 1, 3, 6 i 12 latach wynosiły odpowiednio 96%, 96%, 96% i 80%. Autorzy stwierdzili, że GKRS stanowi skuteczną metodę leczenia PA zarówno w przypadkach pierwotnych, jak i nawrotowych, zapewniając wysoką skuteczność kontroli nowotworu [29]. Murphy i in. przeanalizowali wyniki leczenia PA za pomocą GKRS. Mediana wieku pacjentów w chwili terapii wynosiła 14 lat, przy przedziale od 2 do 84 lat. Mediana objętości guza wynosiła 3,45 cm³ przy zakresie 0,17–33,7 cm³, a mediana dawki marginesu wynosiła 14 Gy przy zakresie 4–22,5 Gy. W ostatnim etapie obserwacji wskaźniki całkowitego przeżycia OS, z ang. *overall survival* po 5 i 10 latach wynosiły odpowiednio 95,7% i 92,5%, natomiast przeżycie wolne od progresji PFS, z ang. *progression-free survival* po 5 i 10 latach osiągnęło wartości 74,0% i 69,7%. Badanie obejmowało 141 pacjentów z 9 ośrodków zrzeszonych w International Radiosurgery Research Foundation, co czyni je największym analizowanym przypadkiem pojedynczej sesji GKRS. Autorzy stwierdzili, że metoda ta zapewnia długoterminową skuteczność w zakresie PFS i OS [30]. Jumah i in. zastosowali GKRS u 13-letniej pacjentki z glejakiem podwzgórza niskiego stopnia, potwierdzonym na podstawie biopsji. Zastosowano marginalną dawkę 15 Gy przy 50% linii izodozowej dla guza o objętości 2,2 cm³. Pacjentka była monitorowana przez 17 lat, a guz stopniowo zmniejszał się, aż całkowicie zanikł. W trakcie obserwacji

nie stwierdzono żadnych deficytów wzrokowych, zaburzeń endokrynologicznych ani problemów neuropoznawczych [31]. Ge i in. przeprowadzili badanie obejmujące 52 pacjentów z glejakami drogi wzrokowej, którzy byli leczeni za pomocą GKRS w latach 1997–2020. Średni wiek pacjentów wynosił 13,8 lat, a w grupie badanej przeważały kobiety. Spośród wszystkich uczestników tylko sześciu miało guz zlokalizowany w podwzgórzu lub skrzyżowaniu wzrokowym. Średnia marginalna dawka napromieniania wynosiła 66,6 Gy, przy zakresie od 26,7 do 126,0 Gy. Mediana okresu obserwacji wyniosła 39 miesięcy. Wśród pacjentów z guzem podwzgórza lub skrzyżowania wzrokowego jeden wymagał interwencji chirurgicznej, natomiast u pięciu konieczne było ponowne zastosowanie GKRS. Autorzy doszli do wniosku, że GKRS jest skuteczną i bezpieczną metodą leczenia glejaków drogi wzrokowej i może stanowić opcję terapeutyczną u dzieci z szybko postępującym guzem lub pogarszającą się ostrością wzroku [32]. Pacjenci z postępującymi, astrocytomami stopnia 2 według WHO, zlokalizowanymi w krytycznych lub głębokich obszarach mózgu, są idealnymi kandydatami do radiochirurgii. Zastosowanie SRS w ich przypadku jest bezpieczną i obiecującą metodą terapeutyczną. GKRS zyskuje stopniowo coraz większe znaczenie w leczeniu glejaków o niskim stopniu złośliwości [33].

Tabela 2. Zestawienie badań nad wynikami leczenia LGG za pomocą GKRS.
[opracowanie własne]

Autorzy	Artykuł	Rok wydania	Liczba badanych pacjentów	Wiek pacjentów
El-Shehaby, AM i in.	Single-session Gamma Knife radiosurgery for optic pathway/hypothalamic gliomas	2016	22	5-43 lat, mediana wieku 16 lat
Trifiletti i in.	Evaluation of outcomes after stereotactic radiosurgery for pilocytic astrocytoma	2017	28	2-70,3 lat, mediana wieku 17,4 lat
Murphy i in.	Outcomes of stereotactic radiosurgery for pilocytic astrocytoma: an international multiinstitutional study.	2019	141	2-84 lat, mediana wieku 14 lat
Jumah i in.	Gamma Knife Radiosurgery in the Management of Hypothalamic Glioma: A Case Report with Long-Term Follow-Up.	2022	1	13 lat

Ge i in.	A Single-Center Treatment Experience of Gamma Knife Radiosurgery for Optic Pathway Glioma.	2022	52	2-53 lata, mediana wieku 13,8 lat
----------	--	------	----	-----------------------------------

GKRS w leczeniu HGG

Standardowe leczenie GBM, zgodnie z protokołem Stupp, obejmuje całkowitą resekcję makroskopową guza, radioterapię skoncentrowaną na obszarze nowotworu oraz jednoczesną chemioterapię temozolomidem w połączeniu z określoną dawką promieniowania [34]. Nowatorskie podejście do leczenia, skoncentrowane na obszarze guza, przyczynia się do wydłużenia PFS oraz OS. Niemniej jednak, strategia ta nie została jeszcze uwzględniona w aktualnych wytycznych dotyczących terapii GBM. Istnieje niewiele prac potwierdzających skuteczność wykorzystania GKRS w terapii HGG pierwotnych i nawracających [34]. Cheon i in. przeprowadzili badanie obejmujące 29 pacjentów z nawracającym HGG. Każdy z nich był leczony za pomocą GKRS, a przedział dawki wynosił od 10 do 24 Gy (mediana wynosiła 16 Gy), z kolei mediana objętości docelowej wynosiła 7,0 ml przy zakresie 1,1-15,7. 13 pacjentów otrzymało jednocześnie chemioterapię. Mediana PFS i OS wynosiły odpowiednio 5 miesięcy i 13 miesięcy. Ustalono, że GKRS może stanowić dodatkową opcję leczenia w przypadku nawrotowego HGG [33]. Sadik i in. przeanalizowali retrospektywne wyniki pacjentów, którzy przeszli GKRS w latach 2002-2015. Do analizy włączono 92 pacjentów z nawracającym LGG lub HGG w wieku 7-76 lat. Progresja miejscowa wynosiła 58% dla HGG. Nowe, odległe zmiany zaobserwowano u 31% pacjentów z HGG. Mediana PFS i OS wynosiła odpowiednio 5,7 miesiąca i 12,8 miesiąca dla guzów o wysokim stopniu złośliwości. Potwierdzono, że GKRS można bezpiecznie stosować jako leczenie ratunkowe w przypadku nawrotów HGG i wydaje się, że poprawia ono wskaźniki przeżycia pacjentów [13]. Smith i in. przeanalizowali wyniki pacjentów po leczeniu ratunkowym GKRS nawracających HGG, w celu określenia czy stopień zaawansowania nowotworu lub wielkość zmiany wpływają na PFS i OS. Leczono łącznie 121 pacjentów z 132 guzami. Mediana PFS wynosiła 4,7 (3,9-5,4) miesiąca dla kohorty, 6,8 (4,6-8,9) miesiąca dla guzów początkowego stopnia II, 4,2 (1,9-6,5) miesiąca dla guzów początkowego stopnia III i 4,3 (3,7-4,9) miesiąca dla guzów początkowego stopnia IV. Dowiedziono, że GKRS oferuje znaczącą terapię ratunkową z minimalną

zachorowalnością u odpowiednio wyselekcjonowanych pacjentów z ogniskowymi nawrotami HGG [36]. Zhao i in. oceniali skuteczność GKRS jako terapii ratunkowej w przypadku HGG. Do badania włączono 140 pacjentów, z których u 110 stwierdzono pojedynczą zmianę, a u 30 pacjentów wykryto wiele zmian. Mediana objętości guza wynosiła 13,5 cm³. Średnia dawka promieniowania wynosiła 14,35 Gy przy zakresie 6–18 Gy. Badanie MRI kontrolne wykazało, że wskaźnik kontroli miejscowej wynosił 61,4% po 3 miesiącach od GKRS, 25,0% po 6 miesiącach i 7,1% po 12 miesiącach. Mediana PFS wynosiła 4 miesiące. OS po GKRS wynosiło 3–62 miesiące ze średnią 16,7 miesięcy, a mediana przeżycia wynosiła 13 miesięcy. 1-, 2- i 5-letnie wskaźniki przeżycia stanowiły odpowiednio 51,4%, 10,0% i 2,9%. Nie wystąpiły żadne poważne powikłania. Uznano, że GKRS może być stosowana w celu skutecznego leczenia złośliwego glejaka mózgu i jest alternatywną opcją leczenia [37]. Yakar i in. przeprowadzili retrospektywne badanie 99 pacjentów z HGG, z dwóch grup: grupa 1 składała się z 68 pacjentów, u których zastosowano tylko zewnętrzną radioterapię wiązką EBRT, z ang. *external beam radiation therapy*, a grupa 2 składała się z 31 pacjentów, u których zastosowano EBRT i GKRS. Dane demograficzne pacjentów, zakres resekcji, mutacja IDH, dawka promieniowania, PFS, OS i czas obserwacji zostały zarejestrowane i porównane między grupami. Współczynnik guzów III/IV stopnia wynosił odpowiednio 10/58 i 10/21 w grupach 1 i 2. W grupie 2 PFS i OS były wyższe niż w grupie 1. Średni czas obserwacji wynosił odpowiednio 15,02 ± 11,8 (3–52) i 18,9 ± 98,6 (7–43) miesięcy w grupach 1 i 2. Oprócz standardowego leczenia HGG u pacjentów bez całkowitej resekcji brutto, włączenie GKRS we wczesnym okresie pooperacyjnym jest korzystne dla zwiększenia PFS i OS [38]. Gallitto i in. retrospektywnie przeanalizowali pacjentów, którzy otrzymali frakcjonowaną GKRS w przypadku nowo zdiagnozowanego GBM. Mediana wieku w chwili diagnozy wynosiła 73,5 roku (zakres 47–82), 66% stanowili mężczyźni, a mediana stanu sprawności Karnofsky’ego wynosiła 70 (zakres 60–80). Mediana czasu od operacji/biopsji do rozpoczęcia i zakończenia radiochirurgii wynosiła odpowiednio 17 dni (zakres 7–27) i 22 dni (zakres 13–33). Należy zauważyć, że u dwóch pacjentów wykonano całkowite resekcje brutto na podstawie pooperacyjnego MRI, a u trzech pacjentów wykonano resekcje subtotalne. Wszyscy pacjenci oprócz jednego otrzymali temozolamid jednocześnie z radioterapią i co najmniej 1 cykl uzupełniającego temozolamidu. Dawka została przepisana jako 25 Gy do linii izodozy 60% w pięciu frakcjach dla wszystkich pacjentów, z wyjątkiem jednego pacjenta, który otrzymał 15 Gy do linii izodozy 50% w 5 frakcjach. Mediana planowanej docelowej objętości PTV,

z ang. *planning target volume* wynosiła 87 cm³ (zakres 20–147), co obejmowało 2 mm margines PTV. Nie odnotowano żadnych ostrych toksyczności związanych z promieniowaniem u leczonych pacjentów. U dwóch pacjentów wystąpiła całkowita odpowiedź, u dwóch pacjentów choroba była stabilna, a u dwóch pacjentów odpowiedź była częściowa. U żadnego pacjenta nie wystąpiła progresja choroby w momencie pierwszego obrazowania po leczeniu. Mediana PFS wyniosła 5,6 miesiąca (zakres 3,1–36). Mediana OS nie została osiągnięta, ponieważ wszyscy pacjenci, z wyjątkiem jednego, pozostali przy życiu w momencie przeglądu. Uznano, że użycie GKRS w leczeniu nowo zdiagnozowanego glejaka wielopostaciowego jest bezpieczne i daje podobne wyniki onkologiczne, jak w przypadku kontroli historycznych [39].

Tabela 3. Zestawienie badań nad wynikami leczenia HGG za pomocą GKRS.
[opracowanie własne]

Autorzy	Artykuł	Rok wydania	Liczba badanych pacjentów	Wiek pacjentów
Cheon i in.	Efficacy of Gamma Knife Radiosurgery for Recurrent High-Grade Gliomas with Limited Tumor Volume	2018	29	20-75 lat, mediana wieku 53,8 lat
Sadik i in.	Gamma knife radiosurgery for recurrent gliomas	2018	92	7-76 lat, mediana wieku 50 lat
Smith i in.	Long-term outcome data from 121 patients treated with Gamma Knife stereotactic radiosurgery as salvage therapy for focally recurrent high-grade gliomas	2019	121	średnia wieku wynosiła 49,2 lata
Zhao i in.	Gamma Knife Radiosurgery for High-Grade Gliomas: Single-Center Experience of Six Years in China	2021	140	10-83 lat, średnia wieku 49,54
Yakar i in.	The effectiveness of gamma knife radiosurgery for the management of residual high-grade gliomas: A single institutional study	2022	99	13-88 lat
Gallitto i in.	Feasibility of fractionated gamma knife radiosurgery in the management of newly diagnosed Glioblastoma	2022	6	47-82 lata, mediana wieku 73,5 lat

DYSKUSJA

Glejaki to najczęściej występujące nowotwory ośrodkowego układu nerwowego u dorosłych. Rozwijają się w komórkach neurogleju mózgu i cechują dużą agresywnością oraz zdolnością do tworzenia przerzutów. Według klasyfikacji nowotworów ośrodkowego układu nerwowego WHO z 2021 roku dzielą się na cztery stopnie – stopnie I i II zaliczane są do LGG, natomiast stopnie III i IV do HGG [40]. Liczne badania znacząco poszerzyły wiedzę na temat mechanizmów powstawania glejaków, co przełożyło się na poprawę rokowań pacjentów z tym schorzeniem [41]. LGG, z powodu niskiej wrażliwości na radioterapię, jest lepszym kandydatem do tego leczenia niż HGG, jednak duże znaczenie w kwestii powodzenia terapii ma lokalizacja nowotworu. Z tego względu, u niektórych pacjentów z HGG, ze specyficznym umieszczeniem guza, odpowiednią opcją może być GKRS. HGG charakteryzuje się także wysoką inwazyjnością i skłonnością do nawrotów, co ogranicza czas przeżycia pacjentów z tą jego postacią. W takich przypadkach ryzyko powikłań związanych z ponowną operacją lub radioterapią może wzrastać, dlatego pacjenci często decydują się na GKRS jako alternatywną metodę leczenia [42].

Na podstawie przedstawionych w tym artykule badań, można stwierdzić, że GKRS ma wyraźne zalety w leczeniu guzów OUN, dzięki dokładnej lokalizacji i skoncentrowanym napromieniowaniu dużą dawką obszaru ogniskowego, podczas gdy zdrowe tkanki wokół guza są lepiej chronione [27]. W przypadku LGG GKRS stanowi skuteczną i obiecującą metodę terapeutyczną [29, 30, 32, 33]. Yakar i in. w swoim badaniu dowiedli także, że zastosowanie GKRS we wczesnym okresie pooperacyjnym HGG wpływa na zwiększenie PFS i OS [38]. Pod uwagę jednak należy wziąć fakt, że pacjenci z nawracającym glejakiem często otrzymali już radioterapię, a zdrowa tkanka mózgowa mogła osiągnąć maksymalną tolerancję przed leczeniem GKRS. Mimo pozytywów radioterapii stereotaktycznej zawsze należy rozważyć konwencjonalne metody leczenia i ocenić je pod kątem przewidywanych dogodności dla pacjenta [27].

7. WNIOSEK

Leczenie pierwotnych i nawrotowych guzów glejowych niskiego oraz wysokiego stopnia zarówno u pacjentów dorosłych jak i u dzieci pozostaje wyzwaniem. W powyższym artykule zestawiono szereg badań, których celem było określenie zasadności stosowania radioterapii z wykorzystaniem GK u pacjentów zmagających

się z glejakami niskiego i wysokiego stopnia, pierwotnymi i nawracającymi. Wykazano, że GKRS jako leczenie ratunkowe nawrotowego glejaka, jest bezpieczne i skuteczne oraz może znacząco wydłużyć OS i PFS pacjentów, a także poprawić ich jakość życia. W przypadku wybranych pacjentów z LGG lub HGG, dla których istotne jest skrócenie czasu leczenia, GK może być rozważany jako jedna z opcji terapeutycznych. Dodatkową przewagą tej metody jest zmniejszenie ciężkich skutków ubocznych kuracji nowotworu. Konieczne jest przeprowadzenie dodatkowych standaryzowanych badań, które jednoznacznie określą zasadność stosowania GKRS i jej przewagi nad innymi możliwościami leczenia.

REFERENCJE

1. Atsuto Katano, Masanari Minamitani, Ohira S, Yamashita H. Recent Advances and Challenges in Stereotactic Body Radiotherapy. Technology in Cancer Research & Treatment. 2024;23. doi:<https://doi.org/10.1177/15330338241229363>
2. Ball D, Mai GT, Vinod S, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard radiotherapy in stage 1 non-small-cell lung cancer (TROG 09.02 CHISEL): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. The Lancet Oncology. 2019;20(4):494-503. doi:[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30896-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30896-9)
3. Sahgal A, Myrehaug SD, Siva S, et al. Stereotactic body radiotherapy versus conventional external beam radiotherapy in patients with painful spinal metastases: an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 2/3 trial. The Lancet Oncology. 2021;22(7):1023-1033. doi:[https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(21\)00196-0](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(21)00196-0)
4. Elaimy AL, Mackay AR, Lamoereaux WT, et al. Clinical Outcomes of Gamma Knife Radiosurgery in the Salvage Treatment of Patients with Recurrent High-Grade Glioma. World Neurosurgery. 2013;80(6):872-878. doi:<https://doi.org/10.1016/j.wneu.2013.02.030>
5. Wayback Machine. Archive.org. Published 2022. Accessed January 4, 2025. <https://web.archive.org/web/20140307072704/http://www.neurochirurgia.amp.edu.pl/neuroskop/n07/8.pdf>
6. Lutz W, Winston KR, Maleki N. A system for stereotactic radiosurgery with a linear accelerator. International Journal of Radiation

- Oncology*Biology*Physics. 1988;14(2):373-381. doi:[https://doi.org/10.1016/0360-3016\(88\)90446-4](https://doi.org/10.1016/0360-3016(88)90446-4)
7. Khaledi N, Khan R, Gräfe JL. Historical Progress of Stereotactic Radiation Surgery. *Journal of Medical Physics*. 2023;48(4):312. doi:https://doi.org/10.4103/jmp.jmp_62_23
 8. Linear Accelerator as a Neurosurgical Tool for Stereotactic ... : Neurosurgery. LWW. Published 2025. Accessed January 4, 2025. https://journals.lww.com/neurosurgery/abstract/1988/03000/linear_accelerator_as_a_neurosurgical_tool_for.2.aspx
 9. Adler Jr. JR, Chang SD, Murphy MJ, Doty J, Geis P, Hancock SL. The Cyberknife: A Frameless Robotic System for Radiosurgery. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*. 1997;69(1-4):124-128. doi:<https://doi.org/10.1159/000099863>
 10. Depuydt T, Poels K, Verellen D, et al. Treating patients with real-time tumor tracking using the Vero gimbaled linac system: Implementation and first review. *Radiotherapy and Oncology*. 2014;112(3):343-351. doi:<https://doi.org/10.1016/j.radonc.2014.05.017>
 11. Weidlich GA, Schneider MB, Simcic V, Oostman Z, Adler JR. Self-Shielding for the ZAP-X®: Revised Characterization and Evaluation. *Cureus*. Published online March 2, 2021. doi:<https://doi.org/10.7759/cureus.13660>
 12. Albano L, Losa M, Barzaghi LR, et al. Gamma Knife Radiosurgery for Pituitary Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers*. 2021;13(19):4998. doi:<https://doi.org/10.3390/cancers13194998>
 13. Sadik ZHA, Hanssens PEJ, Verheul JB, et al. Gamma knife radiosurgery for recurrent gliomas. *Journal of Neuro-Oncology*. 2018;140(3):615-622. doi:<https://doi.org/10.1007/s11060-018-2988-0>
 14. Tripathi M, Deora H, Tewari M, et al. Role of gamma knife radiosurgery in the management of intracranial gliomas. *Neurology India*. 2020;68(2):290. doi:<https://doi.org/10.4103/0028-3886.284356>
 15. Vigneswaran K, Neill S, Hadjipanayis CG. Beyond the World Health Organization grading of infiltrating gliomas: advances in the molecular genetics of glioma classification. *Annals of Translational Medicine*. 2015;3(7). doi:<https://doi.org/10.3978/j.issn.2305-5839.2015.03.57>

16. Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2010–2014. *Neuro-Oncology*. 2017;19(suppl_5):v1-v88. doi:<https://doi.org/10.1093/neuonc/nox158>
17. McNeill KA. Epidemiology of Brain Tumors. *Neurologic Clinics*. 2016;34(4):981-998. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ncl.2016.06.014>
18. Perry A, Wesseling P. Histologic classification of gliomas. *Handbook of Clinical Neurology*. 2016;134:71-95. doi:<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802997-8.00005-0>
19. Ostrom QT, Gittleman H, Stetson L, Virk SM, Barnholtz-Sloan JS. Epidemiology of gliomas. *Cancer Treatment and Research*. 2015;163:1-14. doi:https://doi.org/10.1007/978-3-319-12048-5_1
20. Diaz M, Pan PC. Management of Low-Grade Gliomas. *The Cancer Journal*. 2025;31(1). doi:<https://doi.org/10.1097/ppo.0000000000000760>
21. Haddad AF, Young JS, Oh JY, Okada H, Aghi MK. The immunology of low-grade gliomas. *Neurosurgical FOCUS*. 2022;52(2):E2-E2. doi:<https://doi.org/10.3171/2021.11.focus21587>
22. Li J, Wang M, Won M, et al. Validation and simplification of the Radiation Therapy Oncology Group recursive partitioning analysis classification for glioblastoma. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2011;81(3):623-630. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.06.012>
23. Wu W, Klockow JL, Zhang M, et al. Glioblastoma multiforme (GBM): An overview of current therapies and mechanisms of resistance. *Pharmacological Research*. 2021;171:105780. doi:<https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105780>
24. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *The Lancet Oncology*. 2009;10(5):459-466. doi:[https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(09\)70025-7](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(09)70025-7)
25. Liu J, Cao S, Imbach KJ, et al. Multi-scale signaling and tumor evolution in high-grade gliomas. *Cancer Cell*. 2024;42(7):1217-1238.e19. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ccell.2024.06.004>

26. Larson EW. Clinical outcomes following salvage gamma knife radiosurgery for recurrent glioblastoma. *World Journal of Clinical Oncology*. 2014;5(2):142. doi:<https://doi.org/10.5306/wjco.v5.i2.142>
27. Sun Y, Liu P, Wang Z, et al. Efficacy and indications of gamma knife radiosurgery for recurrent low-and high-grade glioma. *BMC Cancer*. 2024;24(1). doi:<https://doi.org/10.1186/s12885-023-11772-8>
28. El-ShehabyAMN,Reda WA,AbdelKarimKM,EmadEldinRM,NabeelAM. Single-session Gamma Knife radiosurgery for optic pathway/hypothalamic gliomas. *Journal of Neurosurgery*. 2016;125(Supplement_1):50-57. doi:<https://doi.org/10.3171/2016.8.ghs161432>
29. Trifiletti DM, Peach MS, Xu Z, Kersh R, Showalter TN, Sheehan JP. Evaluation of outcomes after stereotactic radiosurgery for pilocytic astrocytoma. *Journal of neuro-oncology*. 2017;134(2):297-302. doi:<https://doi.org/10.1007/s11060-017-2521-x>
30. Murphy ES, Parsai S, Kano H, et al. Outcomes of stereotactic radiosurgery for pilocytic astrocytoma: an international multiinstitutional study. *Journal of neurosurgery*. 2019;134(1):162-170. doi:<https://doi.org/10.3171/2019.9.JNS191335>
31. Jumah F, Abou-Al-Shaar H, Mallela AN, Wiley CA, Lunsford LD. Gamma Knife Radiosurgery in the Management of Hypothalamic Glioma: A Case Report with Long-Term Follow-Up. *Pediatric neurosurgery*. 2022;57(2):118-126. doi:<https://doi.org/10.1159/000521732>
32. Ge Y, Zhang Z, Li Y, Lin Y, Zong Y, Liu D. A Single-Center Treatment Experience of Gamma Knife Radiosurgery for Optic Pathway Glioma. *BioMed research international*. 2022;2022:2043515. doi:<https://doi.org/10.1155/2022/2043515>
33. Niranjan A, Faramand A, Lunsford LD. Stereotactic Radiosurgery for Low-Grade Gliomas. *Progress in neurological surgery*. 2019;34:184-190. doi:<https://doi.org/10.1159/000493063>
34. Yang K, Wu Z, Zhang H, et al. Glioma targeted therapy: insight into future of molecular approaches. *Molecular Cancer*. 2022;21(1). doi:<https://doi.org/10.1186/s12943-022-01513-z>

35. Cheon YJ, Jung TY, Jung S, Kim IY, Moon KS, Lim SH. Efficacy of Gamma Knife Radiosurgery for Recurrent High-Grade Gliomas with Limited Tumor Volume. *Journal of Korean Neurosurgical Society*. 2018;61(4):516-524. doi:<https://doi.org/10.3340/jkns.2017.0259>
36. Smith CJ, Fairres MJ, Myers CS, et al. Long-term outcome data from 121 patients treated with Gamma Knife stereotactic radiosurgery as salvage therapy for focally recurrent high-grade gliomas. *Journal of radiosurgery and SBRT*. 2019;6(3):199-207. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31998540/>
37. Zhao M, Fu X, Zhang Z, Ma L, Wang X, Li X. Gamma Knife Radiosurgery for High-Grade Gliomas: Single-Center Experience of Six Years in China. *Stereotactic and functional neurosurgery*. 2021;99(3):181-186. doi:<https://doi.org/10.1159/000509782>
38. Yakar F, Egemen E, Dere ÜA, et al. The effectiveness of gamma knife radiosurgery for the management of residual high-grade gliomas: A single institutional study. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*. 2022;95:159-163. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jocn.2021.12.015>
39. Gallitto M, Savacool M, Lee A, Wang TJC, Sisti MB. Feasibility of fractionated gamma knife radiosurgery in the management of newly diagnosed Glioblastoma. *BMC Cancer*. 2022;22(1). doi:<https://doi.org/10.1186/s12885-022-10162-w>
40. Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro-Oncology*. 2021;23(8). doi:<https://doi.org/10.1093/neuonc/noab106>
41. Nabors LB, Portnow J, Ahluwalia M, et al. Central Nervous System Cancers, Version 3.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2020;18(11):1537-1570. doi:<https://doi.org/10.6004/jnccn.2020.0052>
42. Biswas T, Okunieff P, Schell MC, et al. Stereotactic radiosurgery for glioblastoma: retrospective analysis. *Radiation Oncology*. 2009;4(1). doi:<https://doi.org/10.1186/1748-717x-4-11>

HISTOTRYPSJA – NOWOCZESNA METODA LECZENIA GUZA WĄTROBY

Gabriela Mysiek, Katarzyna Lis, Dominika Nicz, Monika Otocka

Studenckie Koło Naukowe im. Zbigniewa Religi przy Katedrze Biofizyki w Zabrze,
Wydział Nauk Medycznych w Zabrzu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: Ludzkie ciało stanowi złożony system wzajemnie powiązanych struktur, których prawidłowe funkcjonowanie warunkuje homeostazę organizmu. Zaburzenia jednego z układów mogą prowadzić do dalekośiężnych konsekwencji zdrowotnych. Wątroba odgrywa kluczową rolę jako narząd metaboliczny, detoksykacyjny oraz magazynujący – jej prawidłowa praca jest niezbędna do życia. Wśród licznych chorób tego narządu, znaczna część może prowadzić bezpośrednio lub pośrednio do rozwoju nowotworów wątroby. Zgodnie z raportem Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) z 2022 roku, nowotwory wątroby i dróg żółciowych były przyczyną 758 725 zgonów na świecie. Oprócz nowotworów pierwotnych, wątroba stanowi częste miejsce przerzutów nowotworowych, co związane jest z jej unikalnym układem naczyniowym. Postęp w medycynie umożliwił rozwój różnych metod leczenia nowotworów wątroby – od resekcji i przeszczepień, przez techniki małoinwazyjne, po terapie systemowe i celowane. Mimo to nadal istnieje potrzeba opracowania nowych strategii terapeutycznych, ponieważ część pacjentów nie odpowiada na dostępne leczenie lub doświadcza nawrotów choroby. Jedną z nowych, nieinwazyjnych metod leczenia rozwijaną we współczesnej medycynie jest histotrypsja – technika wykorzystująca fale ultradźwiękowe do mechanicznego rozbijania tkanek guza. Celem niniejszej pracy jest analiza bezpieczeństwa oraz skuteczności histotrypsji w świetle dotychczas przeprowadzonych badań przedklinicznych i klinicznych u pacjentów z pierwotnymi oraz wtórnymi nowotworami wątroby.

Słowa kluczowe: histotrypsja, leczenie, rak wątroby, THERESA

Abstract: The human body is a complex system of interconnected structures, the correct functioning of which determines the body's homeostasis. Disturbances of one of the systems can lead to far-reaching health consequences. The liver plays a key role as a metabolic, detoxifying and storage organ - its proper function is essential for life. Among the numerous diseases of this organ, a significant proportion can lead directly or indirectly to liver cancer. According to the World Health Organisation (WHO) 2022 report, liver and biliary tract cancers accounted for 758,725 deaths worldwide. In addition to primary cancers, the liver is a frequent site of cancer metastasis, which is related to its unique vascular system. Advances in medicine have enabled the development of a variety of treatments for liver cancer - from resection and transplantation, to minimally invasive

techniques, to systemic and targeted therapies. Nevertheless, there is still a need to develop new therapeutic strategies, as some patients do not respond to the available treatments or experience relapses. One of the new non-invasive treatment methods being developed in modern medicine is histotripsy, a technique that uses ultrasound waves to mechanically break up tumour tissue. The aim of this paper is to analyse the safety and efficacy of histotripsy in the light of preclinical and clinical studies conducted to date in patients with primary and secondary liver tumours.

Key words: histotripsy, liver cancer, THERESA, treatment,

WSTĘP

Wątroba jest jednym z najważniejszych narządów organizmu ludzkiego, pełniąc funkcje metaboliczne, detoksykacyjne, syntetyczne oraz regulacyjne. Jest także jedynym organem wykazującym zdolność do regeneracji [1]. Jest miejscem hematopoezy w życiu płodowym, centralnym narządem detoksykacyjnym oraz głównym ośrodkiem syntezy i magazynowania energii. Ponadto uczestniczy w regulacji łaknienia, bierze udział w procesach zapalnych oraz moduluje odpowiedź immunologiczną [2]. Charakterystyczną cechą wątroby jest podwójne unaczynienie – krew dopływa do niej zarówno przez tętnicę wątrobową, jak i żyłę wrotną [3]. Guzy wątroby mogą być pierwotne lub stanowić nowotwory wtórne. Najczęstszym nowotworem pierwotnym wątroby jest rak wątrobowokomórkowy ang. hepatocellular carcinoma (HCC), wywodzący się z hepatocytów [4]. Pierwotny rak wątroby jest szóstym najczęściej występującym nowotworem i trzecią najczęstszą przyczyną zgonów z powodu raka na świecie [5]. Najważniejszym czynnikiem ryzyka HCC jest zakażenie wirusem HBV, przy czym odsetek przypadków etiologicznie z nim związanych wykazuje znaczne różnice geograficzne. W Afryce i Azji Wschodniej udział HBV jako przyczyny raka wątroby wynosi 60%, z czego w krajach zachodnich tylko 20% jest spowodowanych tym zakażeniem [6]. Kolejnymi czynnikami ryzyka są: HCV, marskość i alkoholowa choroba wątroby, wrodzone choroby metaboliczne oraz przewlekłe uszkodzenie wątroby [7-9]. Naukowcy zwracają również uwagę na rosnące znaczenie niealkoholowego stłuszczenia wątroby jako coraz częstszą przyczynę rozwoju HCC [10]. Do pozawirusowych czynników ryzyka HCC zalicza się m.in. palenie tytoniu, otyłość oraz cukrzycę [11]. Zachorowalność na ten nowotwór wykazuje istotne zróżnicowanie pomiędzy populacjami, co wynika z wieloczynnikowej etiologii choroby, różnic płciowych, uwarunkowań rasowych i etnicznych oraz znacznej heterogeniczności molekularnej guza [12]. Badania podają, że organ ten wykazuje płciowy dymorfizm, związany z obecnością receptorów estrogenowych

i androgenowych, co wpływa na różnice w ekspresji genów, odpowiedzi immunologicznej i podatności na uszkodzenia oraz rozwój nowotworów złośliwych [13-15]. Zapadalność i umieralność na HCC u mężczyzn jest ponad 2,5 razy wyższa niż u kobiet [7]. Wątroba stanowi drugi organ co do częstości występowania przerzutów nowotworowych [16]. Tak wysoką częstość występowania przerzutów wątroba zawdzięcza sprzyjającej architekturze naczyniowej i komórkowej oraz wyjątkowemu składowi komórkowemu, w szczególności hepatocytom mięszszowym i niemięszszowym, komórkom śródbłonna zatokowego wątroby, komórkom Kupffera i komórkom gwiaździstymi wątroby [17, 18]. W wątrobie rozwijają się najczęściej przerzuty z raka jelita grubego i raka trzustki, następnie raka piersi, płuc i czerniaka [19]. Badania przeprowadzone przez Horn i Stoltzfus w USA podają, że około 5,14% z 2.4 milionów przebadanych pacjentów onkologicznych miało przerzuty do wątroby [20].

2. DOTYCHCZASOWE METODY LECZENIA

Prawidłowa ocena stopnia zaawansowania HCC jest kluczowa dla wyboru optymalnej strategii terapeutycznej. Szeroko stosowanym systemem klasyfikacji klinicznej jest Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC), który uwzględnia stan sprawności ogólnej pacjenta, klasyfikację Child-Turcotte-Pugh oraz charakterystykę guza (liczba, rozmiar, naciek naczyniowy) [21]. Mimo szerokiego zastosowania ma swoje ograniczenia, zwłaszcza w kontekście kwalifikacji pacjentów do leczenia chirurgicznego. Zaleca się również indywidualną ocenę guza, funkcji wątroby oraz ogólnej sprawności chorego, ponieważ to one w dużym stopniu determinują możliwość przeprowadzenia resekcji oraz potencjalne korzyści długoterminowe [22].

Metody chirurgiczne

Resekcja chirurgiczna stanowi opcję terapeutyczną dla pacjentów z ograniczonym, dobrze zlokalizowanym guzem wątroby o niewielkich rozmiarach, bez marskości i z odpowiednią rezerwą czynnościową narządu [23, 24]. Jest też zalecana chorym z przerzutami z jelita grubego [25]. Pomimo korzystnych wyników leczenia, z 5-letnim przeżyciem sięgającym około 70%, istotnym problemem pozostaje wysokie ryzyko nawrotu choroby [26]. Do czynników zwiększających prawdopodobieństwo nawrotu zalicza się: zaawansowany wiek, płeć męską,

upośledzenie funkcji wątroby, większy rozmiar guza, obecność zmian satelitar-nych oraz podwyższone stężenie alfa-fetoproteiny [27].

Przeszczep organu uznawany jest za optymalne leczenie dla pacjentów ob-ciążonych niewydolnością wątroby, wieloogniskowym guzem lub nie kwalifiku-jących się do resekcji, przy jednocześnie wczesnym stadium choroby nowotworo-wej [28]. Chorzy, którzy początkowo nie kwalifikowali się do przeszczepu, mogą pojawić się na liście oczekujących po skutecznym leczeniu adjuwantowym, po-nieważ dobra odpowiedź guza na leczenie systemowe lub lokoregionalne stanowi przesłankę prognostyczną wskazującą na korzystniejsze rokowania po transplan-tacji [29-31]. Niestety ograniczeniem tej metody jest dysproporcja pomiędzy do-stępnymi organami do przeszczepu, a listą osób na nich oczekujących [32].

Procedury małoinwazyjne

Miejscowa terapia ablacyjna ang. local ablative treatment (LAT) stanowi skuteczną metodę leczenia poprzez termiczne uszkodzenie i indukcja martwicy komórek nowotworowych. Implementuje techniki nieinwazyjne lub małoinwa-zyje, w tym ablację etanolem, ablację laserową, krioablację, fale radiowe o wyso-kiej częstotliwości ang. radiofrequency ablation (RFA) lub mikrofałe ang. micro-wave ablation (MWA) [33]. U pacjentów z wczesnym HCC, charakteryzującym się pojedynczym guzem <4 cm lub 2–3 guzami <3 cm średnicy, wykazuje ona porównywalne wskaźniki przeżycia do resekcji chirurgicznej [34]. Zgodnie z da-nymi [35,36], w jednoogniskowym HCC <3 cm wskaźnik przeżycia bez nawrotu wynosi 46%, a całkowitego przeżycia 76% [35,36].

Chemoembolizacja przetętnicza ang. ransarterial chemoembolisation (TACE) to połączenie chemioterapii i embolizacji [37]. Polega na podaniu leku przeciwnowotworowego bezpośrednio do tętnicy zaopatrującej guza, a następnie embolizacji w celu odcięcia dopływu tlenu i składników odżywczych do guza [38-39]. Ma swoje zastosowanie w HCC w stadium pośrednim. Jednak przez wysokie ryzyko nawrotu guza po zabiegu, niezbędne jest wielokrotne powtarzanie proce-dury [40]. TACE jest stosowane także w leczeniu nieoperacyjnego raka jelita grube-go z przerzutami w wątrobie, opornymi na pierwszoliniowe leczenie [41,42].

Radioembolizacja przetętnicza ang. transarterial radioembolization (TARE) polega na podaniu przez tętnicę wątrobową mikrosfer (szklanych lub żywicznych) z izotopami promieniotwórczymi (najczęściej Itr-90) [43-44]. Gdy izotop dotrze do guza emituje promieniowanie beta, które niszczy komórki nowotworowe, jed-nocześnie zamykając naczynie, co tak jak w TACE blokuje dopływ składników

odżywczych do tkanki nowotworowej [45]. Ta metoda wdrażana jest wśród pacjentów z HCC, przerzutami do wątroby oraz u osób, które nie kwalifikują się do operacji lub przeszczepu [46].

Chemioterapia infuzyjna tętnicy wątrobowej ang. hepatic arterial infusion chemotherapy (HAIC) to forma leczenia lokoregionalne, w której leki przeciwnowotworowe są dostarczane bezpośrednio do zmian nowotworowych w wątrobie poprzez tętnicę wątrobową [47]. Chociaż HAIC wykazuje obiecujące wyniki w leczeniu zaawansowanego HCC, nie została jeszcze uznana za standard terapeutyczny ze względu na ograniczoną liczbę badań klinicznych potwierdzających jej skuteczność i bezpieczeństwo [48].

Terapie systemowe

Terapia systemowa została wprowadzona do leczenia HCC dopiero 18 lat temu, co kontrastuje z wcześniejszym rozwojem metod chirurgicznych i lokoregionalnych [49].

Sorafenib był pierwszym lekiem z grupy inhibitorów kinazy, który specyficznie hamuje wiele kinaz tyrozynowych, takich jak kinaza RAF (stymuluje proliferację komórek guza) i receptory VEGF (promują angiogenezę guza), do leczenia nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego [50-51]. W leczeniu pierwszej linii sukces w fazie badań klinicznych odniósł też Lenvatinib, wykazując się obiektywnym wskaźnikiem odpowiedzi oraz przeżyciem bez progresji [52, 53]. Przeprowadzane są kolejne badania kliniczne nad nowymi substancjami tej generacji np.: regorafenib [54], kabozantynib [55], ramucirumab [56], pembrolizumab [57, 58].

Punkty kontrolne układu odpornościowego to mechanizmy regulujące homeostazę immunologiczną i tolerancję wobec własnych tkanek, a ich inhibitory umożliwiają reaktywację limfocytów T, zwiększając ich zdolność do rozpoznawania i niszczenia komórek nowotworowych [59]. Początki takich terapii celowanych nie były zbyt obiecujące. Przełom nastąpił podczas połączenia atezolizumabu z bevacizumabem, który wykazywał istotną poprawę wskaźnika przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji [60]. Inne skuteczne połączenie to tremelimumab w zestawieniu z durwalumabem, które również poprawiło przeżycie, działając niezależnie od szlaku VEGF [61]. Niestety nie wszystkie badania nad lekami immunomodulującymi kończą się powodzeniem, dlatego niezbędne jest przeprowadzenie kolejnych [62].

Terapie skojarzone

Pomimo najwyższej skuteczności terapeutycznej chirurgicznego wycięcia guza, nie wszyscy pacjenci spełniają kryteria kwalifikacyjne do zabiegu chirurgicznego. Kombinacje różnych leków oraz modyfikacja sposobów ich podawania stwarzają nowe możliwości poprawy skuteczności leczenia nowotworów. Terapie łączone to wykorzystanie kilku stosowanych dotychczas metod, np. leczenia miejscowego (TACE, TARE, HAIC) z leczeniem systemowym lub połączenie TACE z Lenvatinibem [63]. Celem terapii skojarzonej jest redukcja masy guza oraz poprawa parametrów klinicznych, umożliwiającą przeprowadzenie zabiegu resekcyjnego lub uzyskanie całkowitej remisji. [64].

Szczepionki nowotworowe

Aktualne podejścia do szczepień terapeutycznych w leczeniu HCC obejmują wykorzystanie peptydów nowotworowych, komórek dendrytycznych (DC) oraz wirusów onkolitycznych jako nośników odpowiedzi immunologicznej. W ciągu ostatnich trzech lat prowadzone są badania kliniczne nad ośmioma różnymi strategiami immunoterapeutycznymi opartymi na szczepionkach onkologicznych [65].

CZYM JEST HISTOTRYPSJA?

Histotrypsja jest nieinwazyjną metodą fonoterapii, funkcjonalnie zbliżoną do technologii zogniskowanych ultradźwięków o wysokiej częstotliwości ang. High-intensity focused ultrasound (HIFU). Jednak mechanizm działania istotnie się różni [66]. HIFU bazuje na zewnętrznych wiązkach ultradźwiękowych skupionych docierających do miejsca docelowego, w celu wywołania lokalnego efektu biologicznego [67].

HIFU jest termicznym procesem wykorzystującym ciągle lub długie rozbłyśki fali ultradźwiękowej o umiarkowanie dużej intensywności i wysokim cyklu pracy. Natomiast w histotrypypsi stosowane są krótkie rozbłyśki i niski cykl pracy. Takie parametry umożliwiają ograniczenie efektu cieplnego oraz zwiększenie szczytowego ciśnienia akustycznego niezbędnego do wygenerowania kawitacji akustycznej [66]. Powtarzalne ujemne ciśnienie ogniskowe umożliwia formowanie chmury mikropęcherzyków kawitacyjnych [68]. Późniejsze ich gwałtowne zapadanie się wyzwała wysokie przejściowe odkształcenie ścinające i niszczące

sąsiednie komórki i tkanki [69]. Jeśli proces ten powtórzy się wystarczającą ilość razy, docelowa tkanka ulega upłynnieniu co ułatwia jej degradację [68]. Homogenat jest zwykle resorbowany przez organizm w ciągu około dwóch miesięcy [66,68]. Histotrypsja umożliwia selektywne uszkodzenie tkanek z wysoką precyzją, a przebieg zabiegu może być monitorowany w czasie rzeczywistym przy użyciu ultrasonografii, ponieważ mikropęcherzyki (rozpraszacze) są silnie hiperechogeniczne na obrazach USG [67,68]. Niszczenie komórek powoduje zdegradowanie rozpraszaczy i utworzenie jamy hipoechogenicznej, której stopień odpowiada upłynnieniu tkanki [67].

Wyodrębniono dwa rodzaje histotrypsji: kawitacyjną ang. cavitation histotripsy (CH) i wrzącą ang. boiling histotripsy (BH) [67]. CH działa przy impulsach o niskiej częstotliwości i wysokiej amplitudzie od 5 do 20 cykli długości przy stosunkowo niskim cyklu pracy. Jak wcześniej wspomniano, niezbędne do działania są tutaj pęcherzyki kawitacyjne powstałe we wcześniejszej fazie, które ulegają rozproszeniu pod wpływem fal uderzeniowych. Jest to tak zwany mechanizm rozpraszania fal uderzeniowych [70].

W związku z tym stwierdzono, że CH w porównaniu z HIFU, ma więcej zalet klinicznych, ponieważ oprócz możliwości obrazowania w czasie rzeczywistym, mechanizm jej działania umożliwia selektywne niszczenie tkanek [66,67]. Tkanka nowotworowa wykazuje większą podatność na uszkodzenia mechaniczne w porównaniu do struktur takich jak naczynia krwionośne czy drogi żółciowe. Niedawno Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków ang. Food and Drug Administration (FDA) zatwierdziła histotrypsję jako jedną z metod do leczenia guzów wątroby. Obecnie prowadzone są badania kliniczne oceniające skuteczność histotrypsji w leczeniu guzów nerek oraz łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. [67]. Histotrypsja ma jednak swoje ograniczenia. Zastosowanie metody jest ograniczone w przypadku narządów zawierających gaz (np. płuca) lub znajdujących się w bezpośrednim sąsiedztwie struktur kostnych. W efekcie narządy typu płuco czy trzustka nie mogą być leczone przy użyciu tego mechanizmu. Zarówno CH, jak i BH mogą wiązać się ze zwiększonym ryzykiem zakrzepicy, więc ich użycie na narządach silnie unaczynionych obarczone jest dużym ryzykiem [71].

Histotrypsja wrząca

Już ponad dekadę temu wykazano, że milisekundowe impulsy ultradźwiękowe mogą prowadzić do powstawania wrzących pęcherzyków, które – analogicznie do kawitacyjnej histotrypsji (CH) – powodują upłynnienie tkanki

docelowej. Ujemne ciśnienie szczytowe generowane w tej metodzie jest niższe niż w histotrypsji kawitacyjnej, lecz wyższe niż w technologii HIFU [66].

Różnice dotyczą również morfologii uszkodzeń tkankowych powstałych po zabiegu. W HIFU przypominają kształtem cygaro, natomiast w histotrypsji wrzącej przyjmują mniejszą postać „kijanki”, która w procesie gojenia pozostawia minimalną bliznę [76].

Stosowane są impulsy trwające od 1 do 20 ms, generowane przy niskim współczynniku wypełnienia cyklem pracy. Okresowe wstrząsy o amplitudach powyżej 60 MPa powodują wrzenie tkanki oraz powstanie wnek pary przed końcem impulsu [70]. Czas trwania zjawiska wynosi zaledwie kilka milisekund, co ogranicza rozległość uszkodzeń termicznych w otaczających tkankach. Jednocześnie dochodzi do szybkiej akumulacji neoantygenów w komórkach nowotworowych, co sprzyja przyspieszonej chemotaksji komórek układu odpornościowego w ich kierunku [72].

Zaobserwowano, że struktury takie jak naczynia krwionośne oraz przewody wykazują większą odporność na ablację niż otaczające je tkanki miękkie. W związku z tym BH znalazło zastosowanie w leczeniu guzów wątroby, trzustki czy nerek [73].

W ostatnim czasie przeprowadzono również badania oceniające skuteczność histotrypsji wrzącej w leczeniu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, raka prostaty oraz z włóknienia wątroby [74,75]. Najnowsze badania sugerują, że zastosowanie BH może przyczynić się do przyspieszenia gojenia się ran oraz regeneracji uszkodzonych tkanek [75].

BADANIA PRZEDKLINICZNE

W celu oceny skuteczności histotrypsji jako metody leczenia guzów wątroby, przeprowadzono przedkliniczne badania na modelach zwierzęcych. W pierwszej kolejności skupiono się na analizie ryzyka uszkodzenia ściany naczyń krwionośnych, które mogłoby prowadzić do krwawienia śródzabiegowego. W tym celu wykonano łącznie 15 procedur histotrypsji u 8 zdrowych świń, niewykazujących cech obecności zmian nowotworowych w wątrobie [77]. Objętość poddanej ablacji wynosiła od 12 do 60 ml, a zakres obejmował powierzchnię narządu od 3 do 12 cm. Czas trwania pojedynczej procedury nie przekraczał 75 minut [66,77]. Zwierzęta otrzymywały leczenie przeciwzakrzepowe w postaci warfaryny w dawce początkowej 0,08 mg/kg masy ciała, aż do osiągnięcia docelowego czasu protrombinowego. Po każdej procedurze przeprowadzano badanie tomografii

komputerowej w celu oceny zmian morfologicznych. Okres obserwacji, uwzględniający kontynuację terapii przeciwzakrzepowej, trwał 7 dni po zakończeniu zabiegów [77]. U trzech osobników zaobserwowano krwimocz bez obecności skrzepów, jednak nie stwierdzono cech krwawienia domięśniowego, otrzewowego ani zaotrzewowego. Duże naczynia krwionośne oraz przewody żółciowe pozostały nienaruszone [66,77].

Jak wcześniej wspomniano, obecność struktur kostnych stanowi ograniczenie dla zastosowania histotrypsji ze względu na ich zdolność do odbijania fal ultradźwiękowych. W związku z tym przeprowadzono badania mające na celu ocenę bezpieczeństwa i wykonalności zabiegów wykonywanych przez zębra [66,78]. U 8 świń wykonano nieinwazyjną ablację wątroby, kierując fale ultradźwiękowe przezżebrowo oraz przezbrzuszenie, bez bezpośredniego oddziaływania na struktury kostne. Temperaturę monitorowano przy użyciu igłowych termopar umieszczonych podskórnice. Średni czas trwania pojedynczego zabiegu wynosił 40 minut. Choć w oknach przezżebrowych zaobserwowano większy średni wzrost temperatury, nie doszło do uszkodzenia ściany klatki piersiowej ani tkanek powierzchownych [78]. Wyniki te wskazują na możliwość bezpiecznego wykonywania zabiegów histotrypsji w trybie przezżebrowym, bez konieczności stosowania mechanizmów korekcyjnych [66,78].

Dotychczasowe badania potwierdzają wykonalność oraz względne bezpieczeństwo histotrypsji jako metody ablacji zmian wątrobowych. W związku z tym Vlaisavljevich podjął próbę oceny, czy frakcjonowany homogenat komórkowy ulega resorpcji w dłuższej obserwacji [80]. Badanie przeprowadzono na modelu 20 szczurów z obecnością guzów wątroby. Po zabiegu histotrypsji odnotowano znaczące zmniejszenie objętości zmian, a u większości zwierząt doszło do niemal całkowitego wchłonięcia pozakomórkowego płynnego homogenatu w okresie 28 dni, pozostawiając niewielką bliznę [80,81].

W odrębnym modelu z zastosowaniem immunokompetentnych gryzoni z nowotworem wątroby analizowano odpowiedź biologiczną na leczenie histotrypsją. U wszystkich szczurów, u których wykonano całkowitą ablację guza oraz u ponad 80% myszy po częściowej ablacji, odnotowano całkowitą resorpcję homogenatu w ciągu 7–10 tygodni po zabiegu. Istotne jest, że w 3-miesięcznym okresie obserwacji nie zaobserwowano nawrotu ani obecności zmian resztkowych [66,82].

Zgromadzone do tej pory dane, w tym obserwowane zmniejszenie objętości guzów oraz zahamowanie przerzutowania, sugerują, że histotrypsja może indukować ogólnoustrojową odpowiedź immunologiczną [83]. Przypuszcza się,

że zabieg ten może prowadzić do wzrostu liczby limfocytów T CD8+, aktywujących makrofagi i wspierających rozwój przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej [81].

W kolejnym badaniu oceniano skuteczność redukcji objętości raka wątrobowokomórkowego (HCC) w modelu podskórnym u gryzoni z ciężkim złożonym niedoborem odporności (SCID). Zwierzęta (n=21) podzielono na trzy grupy: grupa A charakteryzowała się ostrym przebiegiem choroby, natomiast grupy B i C – przewlekłym. Zabiegi ablacji przeprowadzano w momencie, gdy guz przekraczał 5 mm średnicy. Tylko w grupie A uzyskano całkowitą remisję bez wznowy. W grupach B i C histotrypsja skutecznie zredukowała objętość guza i doprowadziła do całkowitego wchłonięcia homogenatu; jednakże w związku z immunosupresją związaną z SCID, po około 6 tygodniach obserwowano nawroty nowotworu. W żadnej z grup nie stwierdzono przerzutów do płuc ani mózgu [84,85].

Rzadziej występującym, lecz istotnym klinicznie pierwotnym nowotworem wątroby jest rak dróg żółciowych (cholangiocarcinoma, CC). Ze względu na anatomiczne położenie, ablacja zmian w tej lokalizacji wiąże się z ryzykiem uszkodzenia struktur naczyniowych i potencjalnym krwawieniem. W badaniu przedklinicznym przeprowadzono histotrypsję u myszy z CC. Uzyskano pełną ablację zmiany w obrębie docelowego obszaru, nie obserwując przy tym uszkodzeń dróg żółciowych ani krwawień [86].

DOTYCHCZASOWE BADANIA KLINICZNE

Obiecujące wyniki badań przedklinicznych umożliwiły rozpoczęcie wielośrodkowych badań klinicznych dotyczących zastosowania histotrypsji w leczeniu guzów wątroby [86,87]. Pierwszym badaniem klinicznym fazy I było badanie THERESA, przeprowadzone w 2018 roku w Barcelonie [88]. Jego celem była ocena bezpieczeństwa i skuteczności histotrypsji u pacjentów z pierwotnymi oraz wtórnymi nowotworami wątroby, z zastosowaniem prototypowego systemu opracowanego przez HistoSonics, Inc. (Ann Arbor, MI, USA).

W ramach badania przeprowadzono 8-tygodniową obserwację kliniczną u 8 pacjentów z łącznie 11 guzami wątroby, niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego. U 5 pacjentów ablacji poddano przerzuty raka jelita grubego (7 zmian), u jednego – przerzut raka piersi, u kolejnego – dwa przerzuty raka dróg żółciowych (cholangiocarcinoma, CC), a ostatni pacjent chorował na pierwotnego raka wątrobowokomórkowego (HCC) [68,89]. Kryteriami kwalifikacji

do badania był rozpoznany pierwotny lub przerzutowy rak wątroby, m.in. z jelita grubego, trzustki lub gruczołu piersiowego, przy braku możliwości leczenia chirurgicznego lub zastosowania innych metod lokoregionalnych. Do kryteriów wykluczenia należały: brak wyraźnej wizualizacji zmiany w badaniach obrazowych (MRI lub USG), średnica zmiany przekraczająca 3 cm, czynność wątroby poniżej 40% według oceny TK oraz jakiegokolwiek podejrzenie zaburzeń hemostazy [88].

Badanie spełniło założone cele pierwotne – nie odnotowano żadnych zdarzeń niepożądanych bezpośrednio związanych z procedurą w okresie dwumiesięcznej obserwacji [90]. U wszystkich uczestników zaobserwowano przejściowy wzrost aktywności enzymów wątrobowych, co było zgodne z oczekiwanym działaniem mechanizmu histotrypsji – wartości te normalizowały się w ciągu tygodnia. U dwóch pacjentów wystąpiły ciężkie działania niepożądane niezwiązane z terapią: u jednego zdiagnozowano ropień zęba w 32. dniu od zabiegu, drugi prezentował objawy hipokalcemii wtórnej do choroby Leśniowskiego–Crohna [68]. Odsetek guzów resztkowych wyniósł 20%, a u dwóch pacjentów zaobserwowano sukcesywny spadek markerów nowotworowych [68,90]. U wszystkich chorych po dwóch miesiącach stwierdzono wchłonięcie ponad 70% homogenatu pozostałego po ablacji [66].

Uzyskane wyniki wskazują na obiecującą skuteczność oraz bezpieczeństwo histotrypsji w leczeniu guzów wątroby, co uzasadniało dalszą kontynuację badań [66]. Dane z badania THERESA stanowiły podstawę dla rozpoczęcia rozszerzonych, wieloośrodkowych prób klinicznych w Europie i Stanach Zjednoczonych [86].

Kolejna faza projektu została zapoczątkowana w 2021 roku pod nazwą HOPE4LIVER EU/UK. Badanie prowadzone jest w sześciu ośrodkach: dwóch w Niemczech, dwóch w Wielkiej Brytanii oraz po jednym we Włoszech i Hiszpanii. Zakończenie badania planowane jest na 2026 rok [91]. Równolegle rozpoczęto badanie HOPE4LIVER USA w siedmiu ośrodkach klinicznych na terenie Stanów Zjednoczonych, również z planowanym terminem zakończenia w 2026 roku [92]. Kryteria włączenia i wyłączenia pozostały tożsame z poprzednią fazą [91,92].

Wszyscy pacjenci są poddawani obrazowaniu do 36 godzin po zabiegu w celu oceny jego skuteczności. Następnie rozpoczyna się 30-dniowy okres obserwacji w kierunku wystąpienia działań niepożądanych. Dodatkowe oceny skuteczności zaplanowano po 6 miesiącach oraz w ramach 5-letniego rocznego monitorowania [91,93].

Do badania zakwalifikowano 44 pacjentów z łącznie 49 zmianami nowotworowymi w wątrobie – 23 osoby z Europy i Wielkiej Brytanii oraz 21 ze Stanów

Zjednoczonych. U 18 chorych rozpoznano HCC, natomiast u pozostałych – zmiany przerzutowe [90]. Skuteczność leczenia oceniona po 36 godzinach od zabiegu wynosiła 95%. W okresie 30-dniowej obserwacji zgłoszono trzy poważne działania niepożądane: sepsę u pacjenta ze stentem dróg żółciowych (leczoną skutecznie antybiotykami), ból opłucnej u jednego chorego (wymagający leczenia przeciwbólowego), oraz niewydolność wątroby u pacjenta z licznymi przerzutami do wątroby – przypadek ten zakończył się zgonem w 37 dniu po zabiegu [90,93].

Końcowa analiza wyników oraz kompleksowa ocena bezpieczeństwa i skuteczności histotrypsji w leczeniu pierwotnych i wtórnych guzów wątroby planowana jest na rok 2026, po zakończeniu trwających badań wieloośrodkowych [91,92].

DYSKUSJA

Nowotwory wątroby należą do najczęstszych przyczyn zgonów z powodu chorób nowotworowych na świecie. Pomimo dostępności licznych metod leczenia hepatocarcinoma (HCC), wciąż poszukiwane są alternatywy charakteryzujące się większą skutecznością oraz mniejszą inwazyjnością. Jedną z nowych, obiecujących technik jest histotrypsja — nieinwazyjna metoda wykorzystująca impulsy ultradźwiękowe do mechanicznego niszczenia tkanek nowotworowych. Dotychczasowe badania wykazały jej skuteczność nie tylko w leczeniu HCC, lecz również w terapii przerzutów do wątroby, szczególnie u pacjentów niekwalifikujących się do resekcji chirurgicznej. Mechanizm działania histotrypsji pozwala na precyzyjne usuwanie ognisk nowotworowych przy minimalnym uszkodzeniu otaczających tkanek. Proces ten wiąże się z ograniczonym tworzeniem blizn oraz krótszym czasem rekonwalescencji i niższym odsetkiem powikłań. W badaniach przedklinicznych zaobserwowano jednak pewne działania niepożądane, w tym zwiększone ryzyko krwawień, które udało się ograniczyć dzięki profilaktycznemu stosowaniu leków przeciwzakrzepowych. Dodatkowe ograniczenia dotyczą trudności w zastosowaniu tej metody w obrębie narządów silnie upowietrzonych lub otoczonych strukturami kostnymi. Niemniej jednak badania wskazują, że przeprowadzanie zabiegu przez tzw. „okna kostne” może powodować jedynie niewielki wzrost temperatury, niepowodujący uszkodzeń tkanek. W porównaniu z obecnie stosowanymi metodami ablacyjnymi, takimi jak RFA czy MWA, histotrypsja może wiązać się z niższym ryzykiem uszkodzeń dróg żółciowych oraz naczyń krwionośnych. Przedkliniczne wyniki umożliwiły rozpoczęcie pierwszych badań klinicznych u ludzi. Jedno z nich – badanie THERESA – potwierdziło

bezpieczeństwo oraz skuteczność zastosowania histotrypsji z użyciem prototypowego systemu opracowanego przez firmę HistoSonics, Inc. (Ann Arbor, MI, USA). Obecnie prowadzone są kolejne, wieloośrodkowe badania kliniczne w Stanach Zjednoczonych oraz w Europie, których cele badawcze pozostają niezmiennione. Wyniki tych badań planowane są do publikacji w 2026 roku. Pomimo że technologia ta znajduje się nadal w fazie oceny klinicznej, przewiduje się, iż – przy pozytywnych wynikach obecnych i przyszłych badań – histotrypsja może w najbliższych latach zostać wdrożona jako nowoczesna opcja terapeutyczna w leczeniu nowotworów wątroby.

BILIOGRAFIA

1. Piñeiro Fernández J, Luddy KA, Harmon C, O’Farrelly C. Hepatic Tumor Microenvironments and Effects on NK Cell Phenotype and Function. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(17):4131. doi:<https://doi.org/10.3390/ijms20174131>
2. Li N, Hua J. Immune cells in liver regeneration. *Oncotarget*. 2016;8(2):3628-3639. doi:<https://doi.org/10.18632/oncotarget.12275>
3. Sundström P, Szeponik L, Ahlmanner F, et al. Tumor-infiltrating mucosal-associated invariant T (MAIT) cells retain expression of cytotoxic effector molecules. *Oncotarget*. 2019;10(29):2810-2823. doi:<https://doi.org/10.18632/oncotarget.26866>
4. Moawad AW, Morshid A, Khalaf A, et al. Multimodality annotated hepatocellular carcinoma data set including pre- and post-TACE with imaging segmentation. *Scientific Data*. 2023;10(1). doi:<https://doi.org/10.1038/s41597-023-01928-3>
5. Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global Cancer Statistics 2022: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A cancer journal for clinicians*. 2024;74(3):229-263. doi:<https://doi.org/10.3322/caac.21834>
6. Akinyemiju T, Abera S, Ahmed M, et al. The Burden of Primary Liver Cancer and Underlying Etiologies From 1990 to 2015 at the Global, Regional, and National Level. *JAMA Oncology*. 2017;3(12):1683. doi:<https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.3055>

7. Singal AG, Lampertico P, Nahon P. Epidemiology and surveillance for hepatocellular carcinoma: New trends. *Journal of Hepatology*. 2020;72(2):250-261. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.08.025>
8. Sk A, H D, J E, Ps K. Burden of Liver Diseases in the World. *Journal of hepatology*. Published January 1, 2019. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30266282/>
9. Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2017;67(1):358-380. doi:<https://doi.org/10.1002/hep.29086>
10. Huang DQ, El-Serag HB, Loomba R. Global epidemiology of NAFLD-related HCC: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2020;18(4):223-238. doi:<https://doi.org/10.1038/s41575-020-00381-6>
11. Guo C, Liu Z, Lin C, et al. Global epidemiology of early-onset liver cancer attributable to specific aetiologies and risk factors from 2010 to 2019. *Journal of global health*. 2023;13. doi:<https://doi.org/10.7189/jogh.13.04167>
12. Ma L, Wang XW. Dissecting liver tumor heterogeneity to improve health equity. *Trends in Cancer*. Published online January 2022. doi:<https://doi.org/10.1016/j.trecan.2021.12.001>
13. Kardashian A, Wilder J, Terrault NA, Price JC. Addressing Social Determinants of Liver Disease during the COVID-19 Pandemic and Beyond: A Call to Action. *Hepatology*. 2020;73(2). doi:<https://doi.org/10.1002/hep.31605>
14. Pierluigi Toniutto, Shalaby S, Mameli L, et al. Role of sex in liver tumor occurrence and clinical outcomes: a comprehensive review. *Hepatology*. 2023;79(5):1141-1157. doi:<https://doi.org/10.1097/hep.0000000000000277>
15. Rich NE, Hester C, Odewole M, et al. Racial and Ethnic Differences in Presentation and Outcomes of Hepatocellular Carcinoma. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2019;17(3):551-559.e1. doi:<https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.05.039>

16. Shiraha H, Iwamuro M, Okada H. Hepatic Stellate Cells in Liver Tumor. *Advances in experimental medicine and biology*. 2020;1234:43-56. doi:https://doi.org/10.1007/978-3-030-37184-5_4
17. Clark AM, Ma B, Taylor DL, Griffith L, Wells A. Liver metastases: Microenvironments and ex-vivo models. *Experimental Biology and Medicine*. 2016;241(15):1639-1652. doi:<https://doi.org/10.1177/1535370216658144>
18. Peinado H, Zhang H, Matei IR, et al. Pre-metastatic niches: organ-specific homes for metastases. *Nature Reviews Cancer*. 2017;17(5):302-317. doi:<https://doi.org/10.1038/nrc.2017.6>
19. Tsilimigras DI, Brodt P, Clavien PA, et al. Liver metastases. *Nature Reviews Disease Primers*. 2021;7(1):1-23. doi:<https://doi.org/10.1038/s41572-021-00261-6>
20. Horn SR, Stoltzfus KC, Lehrer EJ, et al. Epidemiology of liver metastases. *Cancer Epidemiology*. 2020;67:101760. doi:<https://doi.org/10.1016/j.canep.2020.101760>
21. Reig M, Forner A, Rimola J, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *Journal of Hepatology*. 2022;76(3):681-693. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.11.018>
22. Orcutt ST, Anaya DA. Liver Resection and Surgical Strategies for Management of Primary Liver Cancer. *Cancer Control : Journal of the Moffitt Cancer Center*. 2018;25(1). doi:<https://doi.org/10.1177/1073274817744621>
23. Sidali S, Trépo E, Sutter O, Nault J. New concepts in the treatment of hepatocellular carcinoma. *United European Gastroenterology Journal*. 2022;10(7):765-774. doi:<https://doi.org/10.1002/ueg2.12286>
24. Krupa K, Fudalej M, Cencelewicz-Lesikow A, Badowska-Kozakiewicz A, Czerw A, Deptała A. Current Treatment Methods in Hepatocellular Carcinoma. *Cancers*. 2024;16(23):4059. doi:<https://doi.org/10.3390/cancers16234059>
25. Aykut B, Lidsky ME. Colorectal Cancer Liver Metastases: Multimodal Therapy. *Surgical Oncology Clinics of North America*. 2023;32(1):119-141. doi:<https://doi.org/10.1016/j.soc.2022.07.009>

26. Singal AG, Kudo M, Bruix J. Breakthroughs in Hepatocellular Carcinoma Therapies. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. Published online February 2023. doi:<https://doi.org/10.1016/j.cgh.2023.01.039>
27. Henry Lik-Yuen Chan, Zhong JH, Berhane S, et al. Development of pre and post-operative models to predict early recurrence of hepatocellular carcinoma after surgical resection. *Journal of Hepatology*. 2018;69(6):1284-1293. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.08.027>
28. Tabrizian P, Holzner ML, Mehta N, et al. Ten-Year Outcomes of Liver Transplant and Downstaging for Hepatocellular Carcinoma. *JAMA Surgery*. 2022;157(9):779-788. doi:<https://doi.org/10.1001/jamasurg.2022.2800>
29. Mehta N, Frenette C, Parissa Tabrizian, et al. Downstaging Outcomes for Hepatocellular Carcinoma: Results From the Multicenter Evaluation of Reduction in Tumor Size before Liver Transplantation (MERITS-LT) Consortium. *Gastroenterology*. 2021;161(5):1502-1512. doi:<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.07.033>
30. Ani Kardashian, Florman S, Haydel B, et al. Liver Transplantation Outcomes in a U.S. Multicenter Cohort of 789 Patients With Hepatocellular Carcinoma Presenting Beyond Milan Criteria. *Hepatology*. 2020;72(6):2014-2028. doi:<https://doi.org/10.1002/hep.31210>
31. Mehta N, Dodge JL, Grab JD, Yao FY. National Experience on Down-Staging of Hepatocellular Carcinoma Before Liver Transplant: Influence of Tumor Burden, Alpha-Fetoprotein, and Wait Time. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2020;71(3):943-954. doi:<https://doi.org/10.1002/hep.30879>
32. Goldaracena N, Gorgen A, Doyle AJ, et al. Live donor liver transplantation for patients with hepatocellular carcinoma offers increased survival vs. deceased donation. *Journal of Hepatology*. 2019;70(4):666-673. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.12.029>
33. Anderson C, Chin HM, Hoverson J, Court C, Wagner T, Newman NB. Treatment of localized hepatocellular carcinoma: resection vs. ablation vs. radiation. *Annals of Palliative Medicine*. 2024;13(2):344-354. doi:<https://doi.org/10.21037/apm-23-486>

34. Hu J, Chen S, Wang X, Lin N, Yang J, Wu S. Image-Guided Percutaneous Microwave Ablation Versus Cryoablation For Hepatocellular Carcinoma In High-Risk Locations: Intermediate-Term Results. *Cancer management and research*. 2019;11:9801-9811. doi:<https://doi.org/10.2147/CMAR.S227961>
35. Nault JC, Sutter O, Nahon P, Ganne-Carrié N, Séror O. Percutaneous treatment of hepatocellular carcinoma: State of the art and innovations. *Journal of Hepatology*. 2018;68(4):783-797. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.10.004>
36. Kloeckner R, Galle PR, Jordi Bruix. Local and Regional Therapies for Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology*. 2020;73(S1):137-149. doi:<https://doi.org/10.1002/hep.31424>
37. Kudo M, Ueshima K, Ikeda M, et al. Randomised, multicentre prospective trial of transarterial chemoembolisation (TACE) plus sorafenib as compared with TACE alone in patients with hepatocellular carcinoma: TACTICS trial. *Gut*. 2019;69(8):1492-1501. doi:<https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318934>
38. Galle PR, Forner A, Llovet JM, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*. 2018;69(1):182-236. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.019>
39. Chang Y, Jeong SW, Young Jang J, Jae Kim Y. Recent Updates of Transarterial Chemoembolization in Hepatocellular Carcinoma. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(21):8165. doi:<https://doi.org/10.3390/ijms21218165>
40. Hiraoka A, Takashi Kumada, Kudo M, et al. Hepatic Function during Repeated TACE Procedures and Prognosis after Introducing Sorafenib in Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Multicenter Analysis. *Digestive Diseases*. 2017;35(6):602-610. doi:<https://doi.org/10.1159/000480256>
41. Ngo A, Conrad von Stempel, Corbo B, et al. Transarterial Chemoembolisation of Colorectal Liver Metastases with Irinotecan-Loaded Beads: A Bi-institutional Analysis of 125 Treatments in 53 Patients. *CardioVascular and Interventional Radiology*. 2019;42(7):979-990. doi:<https://doi.org/10.1007/s00270-019-02219-4>

42. Iezzi R, Kovacs A, Prenen H, Chevallier P, Pereira PL. Transarterial chemoembolisation of colorectal liver metastases with irinotecan-loaded beads: What every interventional radiologist should know. *European journal of radiology Open*. 2020;7:100236-100236. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ejro.2020.100236>
43. Mulcahy MF, Armeen Mahvash, Pracht M, et al. Radioembolization With Chemotherapy for Colorectal Liver Metastases: A Randomized, Open-Label, International, Multicenter, Phase III Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(35):3897-3907. doi:<https://doi.org/10.1200/jco.21.01839>
44. Vilgrain V, Pereira H, Assenat E, et al. Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafenib in locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (SARAH): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2017;18(12):1624-1636. doi:[https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(17\)30683-6](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(17)30683-6)
45. Lentz RW, Messersmith WA. Transarterial Radioembolization in Patients With Unresectable Colorectal Cancer Liver Metastases. *Journal of Clinical Oncology*. Published online September 20, 2021;JCO.21.01993. doi:<https://doi.org/10.1200/jco.21.01993>
46. Engstrand J, Nilsson H, Strömberg C, Jonas E, Freedman J. Colorectal cancer liver metastases – a population-based study on incidence, management and survival. *BMC Cancer*. 2018;18(1). doi:<https://doi.org/10.1186/s12885-017-3925-x>
47. Iwamoto H, Shigeo Shimose, Tomotake Shirono, Takashi Niizeki, Kawaguchi T. Hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma in the era of chemo-diversity. *Clinical and Molecular Hepatology*. 2023;29(3):593-604. doi:<https://doi.org/10.3350/cmh.2022.0391>
48. Liu M, Shi J, Mou T, Wang Y, Wu Z, Shen A. Systematic review of hepatic arterial infusion chemotherapy versus sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2020;35(8):1277-1287. doi:<https://doi.org/10.1111/jgh.15010>

49. Bruix J, da Fonseca LG, Reig M. Insights into the success and failure of systemic therapy for hepatocellular carcinoma. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2019;16(10):617-630. doi:<https://doi.org/10.1038/s41575-019-0179-x>
50. Abdelgalil AA, Alkahtani HM, Al-Jenoobi FI. Sorafenib. *Profiles of Drug Substances, Excipients, and Related Methodology*. 2019;44:239-266. doi:<https://doi.org/10.1016/bs.podrm.2018.11.003>
51. Feng F, Zhao Y. Hepatocellular Carcinoma: Prevention, Diagnosis, and Treatment. *Medical Principles and Practice*. 2024;33(5):414-423. doi:<https://doi.org/10.1159/000539349>
52. Zhao Y, Zhang YN, Wang KT, Chen L. Lenvatinib for hepatocellular carcinoma: From preclinical mechanisms to anti-cancer therapy. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer*. 2020;1874(1):188391. doi:<https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2020.188391>
53. Kudo M, Finn RS, Qin S, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *The Lancet*. 2018;391(10126):1163-1173. doi:[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)30207-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)30207-1)
54. Bruix J, Qin S, Merle P, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2017;389(10064):56-66. doi:[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)32453-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)32453-9)
55. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, et al. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(1):54-63. doi:<https://doi.org/10.1056/nejmoa1717002>
56. Zhu AX, Kang YK, Yen CJ, et al. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2019;20(2):282-296. doi:[https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(18\)30937-9](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(18)30937-9)

57. Finn RS, Ryoo BY, Merle P, et al. Pembrolizumab As Second-Line Therapy in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma in KEYNOTE-240: A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(3):193-202. doi:<https://doi.org/10.1200/jco.19.01307>
58. Qin S, Chen Z, Fang W, et al. Pembrolizumab Versus Placebo as Second-Line Therapy in Patients From Asia With Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. *Journal of Clinical Oncology*. Published online December 1, 2022. doi:<https://doi.org/10.1200/jco.22.00620>
59. Tan S, Li D, Zhu X. Cancer immunotherapy: Pros, cons and beyond. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2020;124(124):109821. doi:<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.109821>
60. Cheng AL, Qin S, Ikeda M, et al. Updated efficacy and safety data from IMbrave150: Atezolizumab plus bevacizumab vs. sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*. 2021;76(4):862-873. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.11.030>
61. Abou-Alfa GK, Lau G, Kudo M, et al. Tremelimumab plus Durvalumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *NEJM Evidence*. 2022;1(8). doi:<https://doi.org/10.1056/evidoa2100070>
62. Rieke J, Klumpen HJ, Amthauer H, et al. Impact of combined selective internal radiation therapy and sorafenib on survival in advanced hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*. 2019;71(6):1164-1174. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.08.006>
63. Peng Z, Fan W, Zhu B, et al. Lenvatinib Combined With Transarterial Chemoembolization as First-Line Treatment for Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Phase III, Randomized Clinical Trial (LAUNCH). *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(1):117-127. doi:<https://doi.org/10.1200/jco.22.00392>
64. Zhou H, Song T. Conversion therapy and maintenance therapy for primary hepatocellular carcinoma. *BioScience Trends*. Published online 2021. doi:<https://doi.org/10.5582/bst.2021.01091>

65. Liu Z, Liu X, Liang J, et al. Immunotherapy for Hepatocellular Carcinoma: Current Status and Future Prospects. *Frontiers in Immunology*. 2021;12. doi:<https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.765101>
66. Xu Z, Hall TL, Vlaisavljevich E, Lee FT. Histotripsy: the first noninvasive, non-ionizing, non-thermal ablation technique based on ultrasound. *International Journal of Hyperthermia: The Official Journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group*. 2021;38(1):561-575. doi:<https://doi.org/10.1080/02656736.2021.1905189>
67. Xu Z, Khokhlova TD, Cho CS, Khokhlova VA. Histotripsy: A Method for Mechanical Tissue Ablation with Ultrasound. *Annual Review of Biomedical Engineering*. 2024;26(1). doi:<https://doi.org/10.1146/annurev-bioeng-073123-022334>
68. Vidal-Jove J, Serres X, Vlaisavljevich E, et al. First-in-man histotripsy of hepatic tumors: the THERESA trial, a feasibility study. *International Journal of Hyperthermia: The Official Journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group*. 2022;39(1):1115-1123. doi:<https://doi.org/10.1080/02656736.2022.2112309>
69. Williams RP, Simon JC, Khokhlova VA, Sapozhnikov OA, Khokhlova TD. The histotripsy spectrum: differences and similarities in techniques and instrumentation. *International Journal of Hyperthermia*. 2023;40(1). doi:<https://doi.org/10.1080/02656736.2023.2233720>
70. Thomas GPL, Khokhlova TD, Sapozhnikov OA, Khokhlova VA. Enhancement of Boiling Histotripsy by Steering the Focus Axially During the Pulse Delivery. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*. 2023;70(8):865-875. doi:<https://doi.org/10.1109/tuffc.2023.3286759>
71. MuhammadFaheemIqbal, MuhammadAshirShafique, MoosaAbdurRaqib, et al. Histotripsy - an innovative approach for minimally invasive tumor and disease treatment. *Annals of Medicine and Surgery*. 2024;86(4):2081-2087. doi:<https://doi.org/10.1097/ms9.0000000000001897>

72. Singh MP, Sethuraman SN, Miller C, Malayer J, Ranjan A. Boiling histotripsy and in-situ CD40 stimulation improve the checkpoint blockade therapy of poorly immunogenic tumors. *Theranostics*. 2021;11(2):540-554. doi:<https://doi.org/10.7150/thno.49517>
73. Song M, Thomas GPL, Khokhlova VA, et al. Quantitative Assessment of Boiling Histotripsy Progression Based on Color Doppler Measurements. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*. 2022;69(12):3255-3269. doi:<https://doi.org/10.1109/tuffc.2022.3212266>
74. Khokhlova VA, Rosnitskiy PB, Tsysar SA, et al. Initial Assessment of Boiling Histotripsy for Mechanical Ablation of Ex Vivo Human Prostate Tissue. *Ultrasound in medicine & biology*. 2023;49(1):62-71. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2022.07.014>
75. Joung C, Heo J, Pahk KJ, Pahk K. Boiling histotripsy exhibits anti-fibrotic effects in animal models of liver fibrosis. *Scientific Reports*. 2024;14(1). doi:<https://doi.org/10.1038/s41598-024-66078-x>
76. Ki Joo Pahk, Lee S, G  lat P, Matheus, Nader Saffari. The interaction of shockwaves with a vapour bubble in boiling histotripsy: The shock scattering effect. *Ultrasonics Sonochemistry*. 2021;70:105312-105312. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2020.105312>
77. Mauch SC, Zlevor AM, Knott EA, et al. Hepatic and Renal Histotripsy in an Anticoagulated Porcine Model. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2022;34(3):386-394.e2. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jvir.2022.11.034>
78. Kim Y, Vlaisavljevich E, Owens GE, Allen SP, Cain CA, Xu Z. *In vivotranscostal histotripsy therapy without aberration correction*. *Physics in Medicine and Biology*. 2014;59(11):2553-2568. doi:<https://doi.org/10.1088/0031-9155/59/11/2553>
79. Vlaisavljevich E, Greve J, Cheng X, et al. Non-Invasive Ultrasound Liver Ablation Using Histotripsy: Chronic Study in an In Vivo Rodent Model. *Ultrasound in Medicine & Biology*. 2016;42(8):1890-1902. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2016.03.018>

80. Li S, Wei Y, Zhang B, Li X. Research progress and clinical evaluation of histotripsy: a narrative review. *Annals of Translational Medicine*. 2023;11(6):263-263. doi:<https://doi.org/10.21037/atm-22-2578>
81. Tejaswi Worlikar, Mishal Mendiratta-Lala, Vlaisavljevich E, et al. Effects of Histotripsy on Local Tumor Progression in an *in vivo* Orthotopic Rodent Liver Tumor Model. *DOAJ (DOAJ: Directory of Open Access Journals)*. 2020;2020. doi:<https://doi.org/10.34133/2020/9830304>
82. Hendricks-Wenger A, Hutchison R, Vlaisavljevich E, Allen IC. Immunological Effects of Histotripsy for Cancer Therapy. *Frontiers in Oncology*. 2021;11. doi:<https://doi.org/10.3389/fonc.2021.681629>
83. Worlikar T, Vlaisavljevich E, Gerhardson T, et al. Histotripsy for Non-Invasive Ablation of Hepatocellular Carcinoma (HCC) Tumor in a Subcutaneous Xenograft Murine Model. *Conference proceedings : Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society IEEE Engineering in Medicine and Biology Society Annual Conference*. 2018;2018:6064-6067. doi:<https://doi.org/10.1109/EMBC.2018.8513650>
84. Worlikar T, Zhang M, Ganguly A, et al. Impact of Histotripsy on Development of Intrahepatic Metastases in a Rodent Liver Tumor Model. *Cancers*. 2022;14(7):1612. doi:<https://doi.org/10.3390/cancers14071612>
85. Hendricks-Wenger A, Weber P, Simon A, et al. Histotripsy for the Treatment of Cholangiocarcinoma Liver Tumors: *In Vivo* Feasibility and *Ex Vivo* Dosimetry Study. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*. 2021;68(9):2953-2964. doi:<https://doi.org/10.1109/tuffc.2021.3073563>
86. Yeats E, Hall TL. Aberration correction in abdominal histotripsy. *International Journal of Hyperthermia*. 2023;40(1). doi:<https://doi.org/10.1080/02656736.2023.2266594>
87. Vidal Jove J. Multi-center, Open-labeled, Non-randomized Study to Evaluate the Acute Technical Performance and Safety Profile of the VORTX Rx® for Ablation of Primary and Metastatic Liver Tumors (Theresa Study). Clinicaltrials.gov. Published 2025. Accessed April 10, 2025. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03741088>

88. HistoSonics Announces Published Results of Phase I Liver Tumor Trial - HistoSonics. HistoSonics. Published September 19, 2022. Accessed April 10, 2025. <https://histosonics.com/news/histosonics-announces-published-results-of-phase-i-liver-tumor-trial/>
89. Chlorogiannis DD, Sotirchos VS, Sofocleous CT. Oncologic Outcomes after Percutaneous Ablation for Colorectal Liver Metastases: An Updated Comprehensive Review. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*. 2024;60(9):1536. doi:<https://doi.org/10.3390/medicina60091536>
90. A Solbiati L. The HistoSonics System for Treatment of Primary and Metastatic Liver Tumors Using Histotripsy (#HOPE4LIVER EU/UK). Clinicaltrials.gov. Published 2025. Accessed April 10, 2025. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04573881#publications>
91. J Ziemlewicz T, S Cho C. The HistoSonics System for Treatment of Primary and Metastatic Liver Tumors Using Histotripsy (#HOPE4LIVER US). Clinicaltrials.gov. Published 2025. Accessed April 10, 2025. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04572633>
92. Mishal Mendiratta-Lala, Philipp Wiggermann, Pech M, et al. The #HOPE4LIVER Single-Arm Pivotal Trial for Histotripsy of Primary and Metastatic Liver Tumors. *Radiology*. 2024;312(3). doi:<https://doi.org/10.1148/radiol.233051>

NAJNOWSZE TRENDY W ZASTOSOWANIU TERAPII GENOWEJ

Maciej Baron¹, Bartosz Bula², Małgorzata Wachowicz¹,
Andrzej Skrzypiec², Kamil Liberka³

- ¹. Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze Histologii i Patologii Komórki,
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
2. Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Biofizyki im. prof. Zbigniewa Religi,
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
3. Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Chirurgii Wad Rozwojowych Dzieci i Traumatologii,
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstract: One of the most significant examples of personalized medicine is the concept of gene therapy. It is determined as the introduction of genes into a cell, or modification of their expression to obtain a therapeutic effect. The introduction of genes is possible by using particles, known as vectors. Two main groups of vectors may be distinguished: viral and non-viral. Currently, viral vectors are used more frequently. However, the relatively high immune system-inducing potential of the viral vectors is the most notable issue in their application. On the other hand, because the etiology of many diseases lies in genetic defects, gene therapy may be used in numerous branches of medicine. Moreover, the results of recent animal studies are vastly promising. Thus, it is believed that gene therapy may become a relevant solution for various diseases in the future.

Key words: Gene therapy, genetics, oncology, cardiology

Abstrakt: Jednym z najbardziej wyrazistych przykładów prób personalizacji medycyny jest terapia genowa. Definiuje się ją jako wprowadzenie genów do komórki lub modyfikację ich ekspresji w celu uzyskania efektu terapeutycznego. Do wprowadzenia genów do komórki stosuje się wektory, które można podzielić na dwie grupy: wirusowe i nie-wirusowe. Obecnie najczęściej stosuje się wektory wirusowe, których największą wadą jest relatywnie wysoki potencjał do stymulacji odpowiedzi układu immunologicznego pacjenta. Z drugiej strony, ze względu na fakt, że wiele chorób ma swoje podłoże w defektach genetycznych, terapia genowa może zostać wykorzystana w rozmaitych dziedzinach medycyny. Ponadto, niedawne badania na zwierzętach dały bardzo optymistyczne wyniki, dlatego też naukowcy pokładają w terapii genowej wielkie nadzieje.

Słowa kluczowe: Terapia genowa, genetyka, onkologia, kardiologia

WSTĘP

Rozwój nowoczesnych technik diagnostyki biomedycznej takich jak PCR, czy sekwencjonowanie DNA pozwolił na dokładniejsze uwidocznienie różnic międzyosobniczych i czynników etiologicznych chorób u pacjentów. Uwidocznienie heterogenności procesów chorobowych pozwala na wdrożenie bardziej precyzyjnej diagnostyki. Ponadto, umożliwia tym samym zastosowanie skuteczniejszych metod leczenia. Ten postęp pozwolił na bardziej zindywidualizowane podejście do pacjenta, dając podwaliny pod nową doktrynę w medycynie tzw. medycyny spersonalizowanej [1].

Medycyna spersonalizowana (PM- z ang. *Personalised medicine*) definiowana jest jako podejście do pacjenta uwzględniające genetykę, środowisko i styl życia w celu dobrania najbardziej optymalnego sposobu zapobiegania chorobom lub ich leczenia [2]. Obecnie jednym z najczęstszych przykładów zastosowania PM jest wykorzystanie technik diagnostyki molekularnej (np. PCR) i farmakogenomiki w onkologii. Techniki te pozwalają przewidzieć odpowiedź na leczenie, tym samym prowadząc do zmniejszenia ilości i nasilenia działań niepożądanych terapii onkologicznej, poprawiając jej skuteczność. Dodatkowo, sądzi się, że PM może być skutecznie wdrażana w gabinetach podstawowej opieki zdrowotnej. Argumentem przemawiającym za tą teorią jest fakt, że bardziej dogłębna diagnostyka genetyczna mogłaby przyczynić się do identyfikacji pacjentów z podwyższonym ryzykiem zachorowania na daną jednostkę chorobową. Tym samym dzięki zastosowaniu PM możliwe będzie wcześniejsze wdrożenie odpowiednich terapii zapobiegawczych. Dlatego też istnieje prawdopodobieństwo, że PM mogłaby wydłużyć życie pacjentów z chorobami przewlekłymi. W szczególności z chorobami sercowo-naczyniowymi, neurodegeneracyjnymi i cukrzycą typu 2 [3].

Innym przykładem personalizacji medycyny może być wykorzystywanie nowoczesnych biomarkerów. Ze względu na relatywną trwałość i swoistość takimi biomarkerami mogą w przyszłości zostać microRNA. Duże nadzieje pokładane są w zastosowaniu microRNA w diagnostyce chorób mięśnia sercowego, a w szczególności jego zapaleń. Obecnie uważa się, że jednymi z najbardziej obiecujących kandydatów do wykorzystania w diagnostyce zapalenia mięśnia sercowego są m.in. miR-155, miR-206 oraz let-7f. Ponadto, kolejnym argumentem przemawiającym za wykorzystaniem microRNA w diagnostyce jest fakt, że może zostać uwolnione do krwi, co sprawia, że microRNA może być pobrane w sposób mniej inwazyjny w porównaniu do klasycznej biopsji [4].

Jednakże, obecnie sztandarowym przykładem zastosowania koncepcji PM jest wykorzystanie tzw. terapii genowej.

CZYM JEST TERAPIA GENOWA?

Terapię genową zdefiniowano jako suplementację, korekcję lub modyfikację nieprawidłowych genów za pomocą funkcjonalnych odpowiedników w celu terapeutycznej korekty braku lub obniżonych poziomów ekspresji genów [5]. Takie modyfikacje genetyczne można przeprowadzić *in vivo* podając pacjentowi określone geny za pomocą wektora (najczęściej wirusa). Można, również przeprowadzić terapię genową *ex vivo*, pobierając komórki własne pacjenta (autologiczne) lub od zdrowego dawcy (alogeniczne) i modyfikować je poza organizmem. Niemniej jednak, w obydwu przypadkach celem modyfikacji jest osiągnięcie pożądanego efektu biologicznego w postaci ekspresji danego białka, bądź wyciszenia tej ekspresji poprzez podanie konkretnych genów [6].

Terapię genową można podzielić ze względu na komórki, które ulegają modyfikacji. Wyróżniamy terapię genową komórek somatycznych i komórek germinalnych. W terapii genowej komórek somatycznych, modyfikacje genomu dotyczą komórek innych niż gamety. Z tego względu charakterystyczną cechą tego rodzaju terapii genowej jest fakt, że zmiany genetyczne dotyczą tylko konkretnego pacjenta i nie są dziedziczone przez potomstwo. Obecnie somatyczna terapia genowa stanowi główny nurt badań nad wykorzystaniem terapeutycznego DNA w medycynie [7]. Z kolei w terapii genowej komórek germinalnych modyfikowane są komórki rozrodcze (plemniki i komórki jajowe). Fakt ten powoduje, że zmiany genetyczne są dziedziczone, a co więcej zmodyfikowane geny będą obecne we wszystkich komórkach w organizmie potomnym [8].

WEKTORY STOSOWANE W TERAPII GENOWEJ

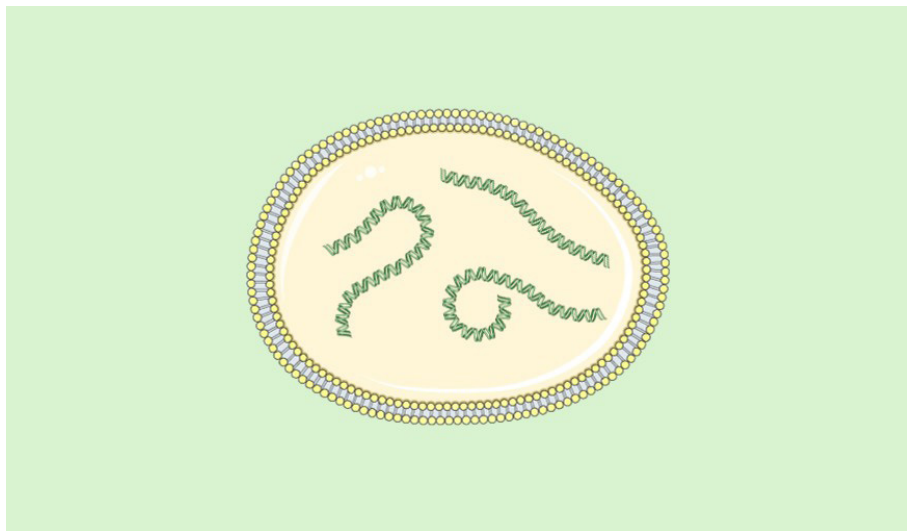
Wektorami w terapii genowej może być szeroka gama cząsteczek, dlatego też jest to bardzo obszerny temat. Obecnie wektory dzielimy na dwie zasadnicze grupy: wirusowe i nie-wirusowe.

Wirusy jako wektor dla przenoszenia materiału genetycznego były dość oczywistym kandydatem, ze względu na swoje unikatowe właściwości. Wirusy mają bowiem zdolność do wprowadzenia swojego materiału genetycznego do komórki gospodarza oraz indukcji jej aparatu translacyjnego. Dlatego też, nic dziwnego, że zmodyfikowane wirusy są wykorzystywane do wprowadzania materiału

genetycznego w terapii genowej [9]. Podobnie jak w przypadku genów wirusowych, terapeutyczny materiał genetyczny, może być zaprojektowany tak, by jego ekspresja była tylko tymczasowa i po pewnym czasie ulegała naturalnej degradacji. Dzieje się tak w przypadku wektorów wirusowych nie integrujących swojego genomu z materiałem genetycznym gospodarza. Z drugiej strony geny terapeutyczne można również skonstruować w taki sposób, by były permanentnie wbudowywane w genom komórki [9]. Wektorami wirusowymi mogą być przykładowo: lentiwirus, adenowirus, wirus opryszczki pospolitej, wirus krowianki i wirus związany z adenowirusem [10]. Co więcej, obecnie istnieją preparaty genetyczne oparte na wektorze wirusowym, które uzyskały zgodę na wprowadzenie do obrotu. Jednakże, mimo licznych zalet, wektory wirusowe nie są idealne. Pod względem klinicznym największym problemem jest fakt, że wirusy mogą indukować odpowiedź immunologiczną gospodarza, tym samym obniżając skuteczność terapii. Ponadto, aktywacja mechanizmów obrony immunologicznej, może także doprowadzić do ogólnoustrojowych objawów stanu zapalnego takich jak gorączka, czy wzrost poziomu białek ostrej fazy w surowicy. Innym istotnym problemem tego rodzaju wektorów jest fakt, że pacjent po zetknięciu z naturalnie występującym wirusem, mógł wykształcić odporność nabytą przeciw niemu, tym samym uodparniając się na wektor, czyniąc potencjalną terapię nieskuteczną [11].

Z kolei pojęcie wektora nie-wirusowego, obejmuje różnorodne sposoby wprowadzenia genu terapeutycznego do komórki, z wyłączeniem wykorzystania wirusów. Przykładem takiego wektora mogą być liposomy. Liposomy to kuliste cząsteczki powstałe z jednej lub więcej dwuwarstw fosfolipidowych. Taka budowa ułatwia im pokonywanie bariery błony komórkowej i tym samym umożliwia wprowadzenie do komórek genów terapeutycznych. Ponadto, pęcherzyki te wykazują znacznie niższą immunogenność. w porównaniu do wektorów wirusowych. Lipidy stosowane do tworzenia liposomów mogą być kationowe, anionowe, obojętne lub stanowić ich mieszaninę. Lipidy anionowe powszechnie stosowane w konstruowaniu liposomów takie jak kwas fosfatydowy, fosfatydyloglicerol i fosfatydyloseryna, są fosfolipidami typowo występującymi w błonach komórkowych. Ta cecha powoduje, że anionowe liposomy, mają większą biokompatybilność, co ułatwia wprowadzanie genu do komórek. Jednakże, ujemny ładunek tych lipidów utrudnia skuteczne zagęszczanie DNA poprzez odpychające siły elektrostatyczne, które występują pomiędzy grupą fosforanową DNA, a anionowymi grupami głównymi lipidów. Tym samym prowadząc do zmniejszenia skuteczności transfekcji. Z kolei liposomy powstałe z kationowych lipidów,

ze względu na przeciwny ładunek w stosunku do kwasów nukleinowych, tworzą uporządkowane struktury fazowe zwane również jako lipopleksy. Dodatkowo, liposomy mogą zostać sprzężone, z innymi cząsteczkami takimi jak przeciwciała, czy białka. Ta cecha prowadzi do zwiększenia selektywności transfekowanych komórek, poprawiając skuteczność terapii [12]. Graficzne zobrazowanie liposomu zostało przedstawione na rycinie 1. Porównanie przykładowych wektorów wirusowych i nie-wirusowych zostało zobrazowane w tabeli 1.



Ryc.1 graficzne przedstawienie budowy liposomu.

Tab. 1 Porównanie przykładowych wektorów wirusowych i nie-wirusowych.

	Wektory wirusowe	Wektory nie-wirusowe
Przykłady wykorzystywanych cząsteczek	lentiwirus, adenowirus, wirus opryszczki pospolitej, wirus krowianki i wirus związany z adenowirusem	Liposomy
Sposób wprowadzania genów do komórki	Infekcja komórki gospodarza	Fuzja z błoną komórki gospodarza
Immunogenność	Znaczna	Mała

TERAPIA GENOWA W LECZENIU MUKOWISCYDOZY

Mukowiscydoza jest chorobą genetyczną, której istotą jest defekt genu kodującego białko błonowe CFTR (błonowy regulator przewodnictwa związany z mukowiscydozą, z *ang. cystic fibrosis transmembran conductance regulator*), będące kanałem chlorkowym. Tym samym, defekt w omawianym genie przyczynia się do zmniejszenia zawartości wody w wydzielinach gruczołów zewnątrzwydzielniczych. Choroba ta najczęściej charakteryzuje się zmianami w układzie oddechowym, oraz występowaniem objawów takich jak wzrost częstości zakażeń płuc, czy odkrztuszanie gęstej wydzieliny [13]. Monogenny i recesywny charakter mukowiscydozy sprawiał, że była ona obiecującym celem terapii genowej polegającej na dostarczeniu do komórek właściwej kopii genu. Przeprowadzono kilka badań przedklinicznych i klinicznych, testując różne sposoby dostarczania genu w celu przywrócenia ekspresji CFTR w komórkach docelowych. Jednakże, przez konieczność podawania genów do komórek progenitorowych nabłonka migawkowego gospodarza oraz przez wielkość genu CFTR, metoda ta okazała się bardzo utrudniona. Niemniej jednak, niedawno pojawiła się nowa koncepcja dająca szanse na zwiększenie skuteczności terapii genowej. Kluczowe eksperymenty wykazały, że ektopowa sekwencja DNA dawcy, niosąca ramiona homologii z miejscem docelowym może zastąpić sekwencję endogenną po pęknięciu podwójnej nici DNA w miejscu docelowym. Ponadto, wykazano, że zastępowanie sekwencji genowej następuje znacznie częściej, gdy określone locus zostało uprzednio pocięte w odpowiednich miejscach nukleazami. Obserwacje te skłoniły do poszukiwania programowalnych nukleaz rozcinających specyficzne miejsca w genomie, w których powinno nastąpić podstawienie naprawcze. Mimo że, obecnie strategia ta jest wciąż mało efektywna, sądzi się, że metoda podstawienia genów może w przyszłości osiągnąć odpowiednią skuteczność, aby umożliwić jej zastosowanie terapeutyczne [14].

TERAPIA GENOWA W LECZENIU CHORÓB NEURODEGENERACYJNYCH

Terapia genowa daje nowe perspektywy w leczeniu nieuleczalnych dotychczas chorób neurodegeneracyjnych, takich jak choroba Huntingtona czy choroba Alzheimera.

Choroba Huntingtona to zaburzenie autosomalne dominujące spowodowane nadmierną liczbą powtórzeń trinukleotydów CAG na eksonie 1 chromosomu

4. Ta mutacja prowadzi do powstania defektywnego białka- huntingtyny, które gromadzi się m.in. w prążkowie, prowadząc do obumierania neuronów. Zmiany w obrębie prążkowie skutkują rozwojem szeregu zaburzeń, w tym psychiatrycznych, poznawczych i motorycznych, których najbardziej charakterystycznym skutkiem są tzw. ruchy płasawicze [15][16]. Popularnym eksperymentalnym podejściem terapeutycznym dla choroby Huntingtona było zaprojektowanie leków obniżających poziom huntingtyny, które mogłyby przyczynić się do redukcji uszkodzeń neuronalnych, umożliwiając zatrzymanie lub przynajmniej spowolnienie rozwoju choroby [17]. Z tego względu w ostatnich latach terapia genowa stała się atrakcyjnym celem badań w kontekście leczenia choroby Huntingtona. Przedkliniczne strategie terapii genowej tej choroby ewoluowały i obecnie koncentrują się na wykorzystaniu procesu interferencji RNA w celu obniżenia poziomu huntingtyny. Proces interferencji RNA obejmuje wykorzystanie małych RNA takich jak siRNA (z ang. *short interfering RNA*), powodujących wyciszenie ekspresji mRNA kodującego wybrane białko. Ponadto, omawiana technika umożliwia selektywne zahamowanie translacji huntingtyny, redukując tym samym potencjalne działanie niepożądane [18].

Z kolei choroba Alzheimera (z ang. *Alzheimer's disease- AD*) to zaburzenie polegające na utracie neuronów cholinergicznym w jądrze podstawnym Meynerta w skutek gromadzenia się złożeń białka tau i amyloidu- β . Dlatego też obecnie głównym sposobem łagodzenia objawów AD pozostają inhibitory acetylocholinoesterazy. Niedawne badania na naczelnym wykazały, że funkcja neuronów cholinergicznym w przodomózgowiu wzmacniana jest przez czynnik wzrostu neuronów (z ang. *Nerve growth factor-NGF*). Badania kliniczne pierwszej fazy na pacjentach z łagodną i umiarkowaną AD dowiodły, że długoterminowe podanie NGF jest bezpieczne i całkowicie wykonalne poprzez zastrzyk śródmózgowy. Ponadto Tuszyński i wsp. wykazali że podanie pacjentom we wczesnej fazie AD genu NGF znacząco poprawia funkcje neuronów. Zaobserwowali również wzmożenie kiełkowania aksonów, aktywację markerów funkcjonalnych oraz hipertrofię neuronów. Co więcej, indukowane NGF kiełkowanie aksonów utrzymywało się przez 10 lat od podania genu i wydawało się względnie bezpieczne. W innym badaniu odkryto, że aktywność genu PGC-1 α (z ang. *peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha*) może znacząco redukować ilość złożeń amyloidu- β w hodowlach komórkowych. Późniejsze badania wykazały, że podanie myszom z AD genu PGC-1 α za pomocą zmodyfikowanego wirusa znacząco łagodzi progresję tej choroby. Myszy leczone omawianym genem cechowały się lepszą pamięcią, zmniejszonym zagęszczeniem złożeń amyloidu- β oraz mniejszą

utratą neuronów po czterech miesiącach od podania PGC-1 α w porównaniu z grupą kontrolną [18][19].

TERAPIA GENOWA W KARDIOLOGII

Badania nad terapeutycznym wykorzystaniem genów są również prowadzone w kontekście leczenia chorób serca. Obecnie jedną z najintensywniej badanych patologii dla potencjalnego wykorzystania terapii genowej jest migotanie przedsionków (z ang. atrial fibrillation- AF). Patologia ta jest najczęściej występującym zaburzeniem rytmu serca i polega na nieskoordynowanych skurczach mięśniówki przedsionków, tym samym czyniąc je nieefektywnymi hemodynamicznie. Co ciekawe koncepcji na terapię genową AF jest relatywnie wiele. Jedną z nich jest zahamowanie ekspresji opóźnionego prostowniczego kanału potasowego IK_f, która powoduje wydłużenie czasu trwania potencjału czynnościowego. Taka modyfikacja kardiomiocytów jest możliwa dzięki hamowaniu ekspresji genu KCNH2 kodującego podjednostkę alfa wspomnianego kanału. Amit i wsp. wykazali, że świńskie modele AF leczone wektorem adenowirusowym kodującym dominującą mutację genu KCNH2, cechują się wzmożoną odpornością na AF wywołaną stymulacją seryjną oraz zwiększoną konwersją AF do rytmu zatokowego. Ponadto, zaobserwowano, że efekty terapii zostały utracone po dwóch tygodniach, co korelowało w czasie z wyciszeniem ekspresji genu terapeutycznego w kardiomiocytach świń [20].

Innym potencjalnym celem terapii genowej AF mogą być kanały potasowe Task-1. Fakt, że wspomniany kanał potasowy występuje specyficznie w przedsionkach oraz jego silne działanie regulacyjne na potencjał czynnościowy serca sprawiają, że omawiany kanał jest atrakcyjnym celem terapii przeciwarytmicznej. Co więcej, wykazano, że pacjenci z utrwalonym AF cechują się zwiększoną ekspresją kanałów Task-1 na kardiomiocytach. Z tego względu w przyszłości kanały Task-1 mogą stanowić obiecujący cel terapeutyczny dla AF [20].

Kolejną koncepcją terapeutyczną dla AF może być naprawa defektywnych połączeń szczelinowych między kardiomiocytami. Omawiane połączenia międzykomórkowe łączą ze sobą cytoplazmy sąsiadujących komórek, pozwalając na bezpośredni transport jonów między nimi, tym samym prowadząc do sprzężenia elektrochemicznego sąsiadujących komórek. Połączenia szczelinowe składają się z mniejszych białek strukturalnych zwanych koneksynami. W sercu dominują dwie główne koneksyny CX40 i CX43 [21]. Co więcej wykazano, że defekty w ekspresji omawianych białek mogą zaburzać refrakcję przedsionków, tym

samym sprzyjając powstawaniu niejednorodnych pobudzeń mięśniówki, prowadząc do rozwoju AF. Ponadto, Bikou i wsp. dowiedli, że w przeciwieństwie do grupy kontrolnej świnię, leczone genem CX43, nie rozwinęły AF pomimo 14-dniowej stymulacji przedsionków [20][22].

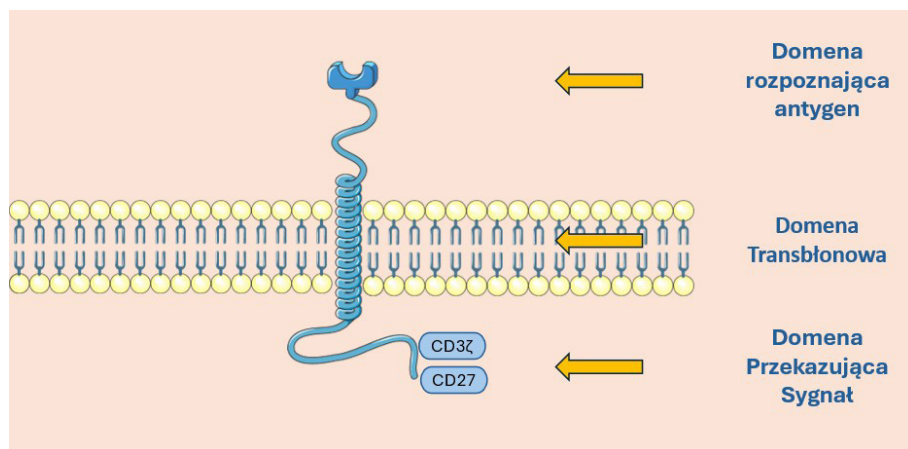
Pomimo olbrzymiego potencjału drzemiącego w terapii genowej chorób serca, badania kliniczne wykazały, że najpowszechniej wykorzystywane wektory wirusowe, mogą indukować zapalenie mięśnia sercowego. Z tego względu konieczne są dalsze prace nad redukcją immunogenności wektorów wirusowych lub rozwojem wektorów nie-wirusowych [23].

TERAPIA GENOWA W ONKOLOGII

Jak już wcześniej wspomniano obecnie najlepszym przykładem wykorzystania koncepcji medycyny spersonalizowanej jest onkologia. Wiele nowotworów u różnych pacjentów może w zupełnie odmienny sposób reagować na leczenie. Idealnym zobrazowaniem tego twierdzenia są różnice międzyosobnicze w przebiegu raka piersi. U części pacjentek rak ten może wykazywać ekspresję naskórkowego czynnika wzrostu 2 (z ang. *human epidermal growth factor receptor 2-HER2*) i tym samym może być podatny na terapię celowaną. Z drugiej strony, część pacjentek może wykazywać nadekspresję receptorów progesteronowych, przy braku ekspresji HER2. Z tego względu ten sam nowotwór często wymaga różnych podejść terapeutycznych. Jednakże, mimo znaczących różnic w przebiegu klinicznym chorób nowotworowych jeden aspekt pozostaje wspólny dla wszystkich chorób z tej grupy, jest to fakt, że etiologia każdego nowotworu związana jest z defektem genetycznym. Dlatego też obecnie trwają intensywne prace nad zastosowaniem terapii genowej w kontekście leczenia chorób onkologicznych [24]. Obiecujące wyniki badań uzyskano w próbach leczenia genetycznego czerniaka. Zaobserwowano, że podanie mysim modelom czerniaka genu czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (z ang. *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor- GM-CSF*) doprowadziło do znaczącej regresji guza [25]. Dodatkowo, inne badanie na mysich modelach dowiodło, że rozwój tego nowotworu może zostać zahamowany poprzez podanie zwierzętom genów interleukiny 12 i 15 [26].

W 2017 roku terapia CAR-T (z ang. *chimeric antigen receptor T-cell-therapy*), czyli wariant terapii genowej została zatwierdzona przez FDA (z ang. *U.S. Food and Drug Administration*) jako potencjalna metoda leczenia nowotworów hematologicznych. Terapia CAR-T polega na wprowadzeniu

transgenu do limfocytów T, tym samym umożliwiając ekspresję chimerycznego receptora. Omawiany receptor składa się z trzech głównych domen: rozpoznającej antygen, transbłonowej i wewnątrzkomórkowej domeny przekazującej sygnał. Domena odpowiedzialna za przekazywanie sygnału składa się głównie z łańcucha czynnika stymulującego CD3 ζ . Ponadto, może być również połączona z cząsteczkami kostymulującymi, takimi jak CD27, CD28, CD134 (OX-40) i CD137, które inicjują aktywację limfocytów T. Jednakże, najważniejszą częścią receptora chimerycznego jest domena rozpoznająca antygen. Składa się ona z regionów zmiennych łańcucha ciężkiego i lekkiego swoistego przeciwciała przeciwko antygenowi nowotworowemu. Tym samym chimeryczny receptor pozwala skierować odpowiedź limfocytów T przeciwko konkretnym komórkom nowotworowym [27-29]. Budowa receptora chimerycznego komórek CAR-T została przedstawiona na rycinie 2.



Ryc.2 Graficzne przedstawienie receptora chimerycznego w terapii CAR-T

PODSUMOWANIE

Terapia genowa mimo pewnych przeszkód wciąż pozostaje obiecującą koncepcją potencjalnego leczenia wielu, często uważanych za nieuleczane chorób. Ze względu na fakt, że podłoże wielu chorób ma swoją etiologię w zmianach genetycznych, spektrum zastosowania tej metody terapii może być niezwykle szerokie. Ta właściwość sprawia, że terapia genowa może być wykorzystana w wielu dziedzinach medycyny, takich jak kardiologia czy onkologia. Ponadto, w przyszłości

omawiana metoda terapeutyczna może być również zastosowana w leczeniu genetycznych chorób wrodzonych. Niestety, mimo wielu zalet największym problemem terapii genowej pozostaje wprowadzenie materiału genetycznego do komórek pacjenta. Najczęściej stosowane wektory wirusowe relatywnie często mogą indukować odpowiedź immunologiczną pacjenta, tym samym obniżając skuteczność terapii. Z tego względu obecne badania nad terapią genową często skupiają się na próbach skonstruowania mniej immunogennych wektorów nie-wirusowych lub też zwiększenia stopnia atenuacji wektorów wirusowych. Pomimo problemów, próby na zwierzętach oraz badania kliniczne dają optymistyczne wyniki. Tym samym dają nadzieje wielu pacjentom na wyleczenie chorób, przy których inne metody leczenia zawiodły.

REFERENCJE

1. Goetz LH, Schork NJ. Personalized medicine: motivation, challenges, and progress. *FertilSteril.* 2018;109(6):952-963. doi:10.1016/j.fertnstert.2018.05.006
2. National Research Council (US) Committee on A Framework for Developing a New Taxonomy of Disease. *Toward Precision Medicine: Building a Knowledge Network for Biomedical Research and a New Taxonomy of Disease.* Washington (DC): NationalAcademies Press (US); 2011.
3. Boyer MS, Widmer D, Cohidon C, et al. Representations of personalised medicine in family medicine: a qualitative analysis. *BMC PrimCare.* 2022;23(1):37. Published 2022 Mar 1. doi:10.1186/s12875-022-01650-w
4. Lewandowski P, Gołowski M, Baron M, Reichman-Warmusz E, Wojnicz R. A Systematic Review of miRNA and cfDNA as Potential Biomarkers for Liquid Biopsy in Myocarditis and Inflammatory Dilated Cardiomyopathy. *Biomolecules.* 2022;12(10):1476. Published 2022 Oct 13. doi:10.3390/biom12101476
5. Lundstrom K. *Novel Approaches and Strategies for Biologics, Vaccines and Cancer Therapies.* Elsevier; San Diego, CA, USA: 2015. New era in gene therapy; pp. 15–37.

6. "Gene & Cell Therapy FAQs | ASGCT - American Society of Gene & Cell Therapy | ASGCT - American Society of Gene & Cell Therapy". asgct.org. Retrieved 23 July 2021
7. Williams DA, Orkin SH. Somatic gene therapy. Current status and future prospects. *J Clin Invest.* 1986;77(4):1053-1056. doi:10.1172/JCI112403
8. Strachnan T, Read AP (2004). *Human Molecular Genetics* (3rd ed.). Garland Publishing. p. 616. ISBN 978-0-8153-4184-0.
9. Nóbrega C, Mendonça L, Matos CA (2020). *A handbook of gene and cell therapy*. Cham: Springer. ISBN 978-3-030-41333-0. OCLC 1163431307
10. "Gene Therapy Clinical Trials Worldwide Database". *The Journal of Gene Medicine*. Wiley. June 2016. Archived from the original on 31 July 2020.
11. Shirley JL, de Jong YP, Terhorst C, Herzog RW. Immune Responses to Viral Gene Therapy Vectors. *Mol Ther.* 2020;28(3):709-722. doi:10.1016/j.ymthe.2020.01.001
12. Luiz MT, Dutra JAP, Tofani LB, et al. Targeted Liposomes: A Nonviral Gene Delivery System for Cancer Therapy. *Pharmaceutics.* 2022;14(4):821. Published 2022 Apr 8. doi:10.3390/pharmaceutics14040821
13. Szczeklik A., *Choroby wewnętrzne. Przyczyny, rozpoznanie i leczenie.*, wyd. MedycynaPraktyczna, 2006.
14. Maule G, Arosio D, Cereseto A. Gene Therapy for Cystic Fibrosis: Progress and Challenges of Genome Editing. *Int J Mol Sci.* 2020;21(11):3903. Published 2020 May 30. doi:10.3390/ijms21113903
15. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. The Huntington's Disease Collaborative Research Group. *Cell.* 1993;72(6):971-983. doi:10.1016/0092-8674(93)90585-e
16. Tabrizi SJ, Estevez-Fraga C, van Roon-Mom WMC, et al. Potential disease-modifying therapies for Huntington's disease: lessons learned and future opportunities. *Lancet Neurol.* 2022;21(7):645-658. doi:10.1016/S1474-4422(22)00121-1
17. Yamamoto A, Lucas JJ, Hen R. Reversal of neuropathology and motor dysfunction in a conditional model of Huntington's disease. *Cell.* 2000;101(1):57-66. doi:10.1016/S0092-8674(00)80623-6

18. Sudhakar V, Richardson RM. Gene Therapy for Neurodegenerative Diseases. *Neurotherapeutics*. 2019;16(1):166-175. doi:10.1007/s13311-018-00694-0
19. Khan S, Barve KH, Kumar MS. Recent Advancements in Pathogenesis, Diagnostics and Treatment of Alzheimer's Disease. *Curr Neuropharmacol*. 2020;18(11):1106-1125. doi:10.2174/1570159X18666200528142429
20. Trivedi A, Hoffman J, Arora R. Gene therapy for atrial fibrillation - How close to clinical implementation?. *Int J Cardiol*. 2019;296:177-183. doi:10.1016/j.ijcard.2019.07.057
21. Lodish HF, Berk A, Matsudaira P, Kaiser CA, Krieger M, Scott MP, Zipursky SL, Darnell J (2004). *Molecular Cell Biology* (5th ed.). New York: W.H. Freeman and Company. pp. 230–31. ISBN 0-7167-4366-3.
22. Bikou O, Thomas D, Trappe K, et al. Connexin 43 gene therapy prevents persistent atrial fibrillation in a porcine model. *Cardiovasc Res*. 2011;92(2):218-225. doi:10.1093/cvr/cvr209
23. Silver E, Argiro A, Hong K, Adler E. Gene therapy vector-related myocarditis. *Int J Cardiol*. 2024;398:131617. doi:10.1016/j.ijcard.2023.131617
24. Kumar, V., Abbas, A. K., & Aster, J. C. (2017). *Robbins Basic Pathology* (10th ed.). Elsevier - Health Sciences Division.
25. Hoang-Le D, Smeenk L, Anraku I, et al. A Kunjin replicon vector encoding granulocyte macrophage colony-stimulating factor for intra-tumoral gene therapy. *Gene Ther*. 2009;16(2):190-199. doi:10.1038/gt.2008.169
26. Niu Z, Bai F, Sun T, et al. Recombinant Newcastle Disease virus Expressing IL15 Demonstrates Promising Antitumor Efficiency in Melanoma Model. *Technol Cancer Res Treat*. 2015;14(5):607-615. doi:10.7785/tcrt.2012.500414
27. Arabi F, Mansouri V, Ahmadbeigi N. Gene therapy clinical trials, where do we go? An overview. *Biomed Pharmacother*. 2022;153:113324. doi:10.1016/j.biopha.2022.113324
28. Ayala Ceja M, Khericha M, Harris CM, Puig-Saus C, Chen YY. CAR-T cell manufacturing: Major process parameters and next-generation strategies. *J Exp Med*. 2024;221(2):e20230903. doi:10.1084/jem.20230903

29. Chen L, Chen F, Li J, et al. CAR-T cell therapy for lung cancer: Potential and perspective. *Thorac Cancer*. 2022;13(7):889-899. doi:10.1111/1759-7714.14375
30. Servier Medical Art. Medical Illustrations Database. Available at: <https://smart.servier.com>. Licensed under CC BY 3.0.

TERAPIA GENOWA CRISPR – POTENCJALNE WYKORZYSTANIE, WYZWANIA I ZAGROŻENIA

Martyna Szlenk, Wojciech Wysocki, Adrianna
Sobolewska, Alicja Suchocka, Patryk Walocha

Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Biofizyki im. prof. Zbigniewa Religi,
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: Postęp w technologii edycji genomu otworzył zupełnie nowe perspektywy w medycynie, w szczególności dzięki systemowi CRISPR-Cas9 (*ang. clustered regularly interspaced short palindromic repeat* – CRISPR). System ten, wykorzystujący precyzyjne ukierunkowanie endonukleazy Cas9 przez przewodnika RNA, umożliwia modyfikację sekwencji DNA, co stanowi podstawę terapii genowych. W niniejszej pracy omawiamy zasady działania CRISPR, a także metody dostarczania narzędzi edycyjnych do komórek, realizowane m.in. za pomocą wektorów wirusowych (AAV) oraz nanocząsteczek lipidowych (LNP). W niniejszym opracowaniu zestawiliśmy potencjalne zastosowania technologii CRISPR w leczeniu chorób genetycznych, zakaźnych oraz nowotworowych, podkreślając jej potencjał w medycynie personalizowanej. Ponadto omówiliśmy wyzwania i problemy związane z techniczną, jak również etyczno-moralną problematyką wykorzystania terapii CRISPR. Pomimo istniejących ograniczeń, CRISPR-Cas9 prezentuje się jako narzędzie o ogromnym potencjale terapeutycznym, które może zrewolucjonizować podejście do leczenia wielu schorzeń. Poniższa praca stanowi kompleksowy przegląd aktualnego stanu wiedzy, wskazując kierunki dalszych badań nad zwiększeniem efektywności i bezpieczeństwa omawianej technologii.

Słowa kluczowe: CRISPR, terapia genowa, medycyna regeneracyjna, bioetyka

Abstract: Advances in genome editing technology have opened up entirely new perspectives in medicine, particularly with the CRISPR-Cas9 system. This system, which uses precise targeting of the Cas9 endonuclease by an RNA guide, enables modification of DNA sequences, which is the basis of gene therapies. In this paper, we discuss the principles of CRISPR, as well as methods of delivering editing tools to cells, implemented using viral vectors (AAVs) and lipid nanoparticles (LNPs), among others. In this paper, we have compiled potential applications of CRISPR technology in the treatment of genetic, infectious and cancerous diseases, highlighting its potential in personalized medicine. In addition, we discussed the challenges and problems

associated with the technical as well as ethical and moral issues of using CRISPR therapy. Despite its limitations, CRISPR-Cas9 presents itself as a tool with tremendous therapeutic potential that could revolutionize approaches to the treatment of many diseases. The following paper provides a comprehensive review of the current state of knowledge, pointing out directions for further research to enhance the effectiveness and safety of the technology in question.

Keywords: CRISPR, gene therapy, regenerative medicine, bioethics

WSTĘP

System CRISPR-Cas (*ang. clustered regularly interspaced short palindromic repeat* – CRISPR) odkryty w 1987 roku, został pierwotnie opisany w 2005 roku jako adaptacyjny system odpornościowy u bakterii oraz archeonów. [1], [2], [3]. Jest to kompleks białkowy występujący u prokariotów, odpowiedzialny za ochronę przed infekcjami fagowymi i transferem obcego materiału genetycznego, co uczyniło z niego potencjalnie przełomowe odkrycie w dziedzinach nauki zajmujących się edycją genomu [2].

Funkcjonalność systemu CRISPR stworzyła nową gamę możliwości dla terapii genowej, której głównym założeniem jest przenoszenie DNA bądź RNA do komórek pacjentów w celach terapeutycznych [4]. Możliwość jego ukierunkowania na określony genom daje potencjalną możliwość usuwania zmutowanych genów i ich zastępowania genami prawidłowymi [5]. Terapie genowe znalazły zastosowanie m.in. w leczeniu chorób nowotworowych, szczególnie ostrej białaczki limfoblastycznej, dziedzicznych niedoborów odporności, wrodzonej ślepoty Lebera, zaburzeń neurologicznych takich jak rdzeniowy zanik mięśni, choroba Huntingtona czy stwardnienie zanikowe boczne [7].

METODYKA

Celem niniejszej pracy jest przedstawienie mechanizmów działania systemu CRISPR oraz opisanie jego zastosowań w leczeniu schorzeń genetycznych, zakaźnych i nowotworowych. Jednocześnie praca podejmuje temat wyzwań technologicznych i etycznych, które stoją na przeszkodzie wdrożenia omawianej terapii w praktyce klinicznej. W tym celu przeszukaliśmy zbiory biomedycznych baz danych: PubMed, Embase, Scopus i Cochrane, uwzględniając prace w języku polskim i angielskim z lat 2010-2025. Łącznie wykorzystaliśmy 76 prac i artykułów naukowych umożliwiających stworzenie niniejszej monografii.

MECHANIZM DZIAŁANIA CRISPR-CAS9

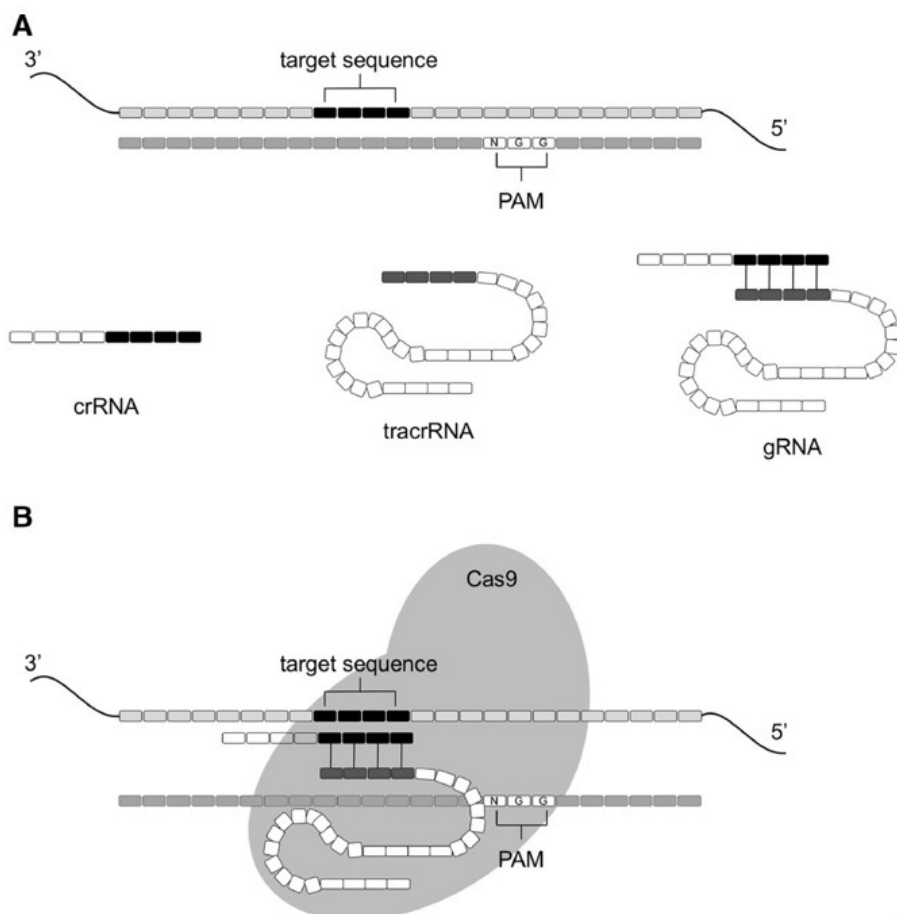
Budowa i funkcja systemu

CRISPR wraz z białkiem Cas są układem odpornościowym prokariotów, dziedziczonym przez kolejne pokolenia bakterii, zapewniającym pamięć immunologiczną i stanowiącym obronę przed ponownymi infekcjami [8]. Mechanizm owego systemu opiera się na włączeniu sekwencji DNA patogenu (wirusa lub plazmidu) do genomu bakterii, co udoskonala fenotyp obrony przed fagami [8] [9]. Dzięki temu bakterie oraz archeony są w stanie rozpoznać i zneutralizować wirusa przy następnym zakażeniu, aktywując nukleazę Cas do identyfikacji oraz degradacji jego sekwencji genetycznych [8],[10]. Systemy CRISPR są heterogenną grupą kompleksów białkowych, dzielącą się na klasy: klasę 1 (obejmującą typ I, III, IV), która złożona jest z wielobiałkowych kompleksów efektorowych i klasę 2 (obejmującą typ II, V, VI) zawierającą pojedyncze białko efektorowe [11].

Największą wartość dla nauki ma system CRISPR-Cas typu II opierający się na niewielkich cząsteczkach RNA (crRNA – docelowy specyficzny CRISPR RNA oraz tracrRNA – pomocniczy transaktywujący RNA), które akuratnie prowadzą nukleazę efektorową Cas9 do konkretnej sekwencji w genomie, komplementarnej do crRNA [2], [8], [10]. Najpowszechniej stosowaną wersją układu CRISPR typu II wykorzystywaną w modyfikacji genetycznej jest CRISPR-Cas9, w skład której wchodzi endonukleaza Cas9 oraz krótki, niekodujący przewodnik RNA (gRNA), powstały z połączenia w 2012 roku crRNA i tracrRNA (Rycina 1.) [8], [11].

Unikalną cechą owego systemu jest to, że do rozpoznania i degradacji DNA wystarczy pojedyncze białko Cas9, kierowane do miejsca docelowego w genomie przez przewodnik RNA [11], [12]. Swoistość kierowania endonukleazy zależy od początkowych 20 nukleotydów na końcu 5' cząsteczki gRNA, które można w prosty sposób modyfikować, aby ukierunkować je na dowolne wybrane miejsce w genomie [13], [14].

Nukleaza efektorowa Cas9 składa się z dwóch domen – HNH i RuvC-like, które odpowiadają za cięcie obu nici DNA w miejscu pasującym do 20-nukleotydowej sekwencji docelowej, jednakże jej rozpoznanie jest uwarunkowane obecnością krótkiego trinukleotydowego protospacerowego motywu sąsiedniego (PAM). Nawet przy pełnej zgodności Cas9-RNA, przy braku PAM, aktywność Cas9 zostaje upośledzona [11], [12], [13], [14].



Rycina 1. Rycina przedstawiająca budowę systemu CRISPR-Cas9 (A) oraz jego mechanizm działania (B) [8]

Modyfikacje i rozwój technologii

CRISPR-Cas12, CRISPR-Cas13

Rzadziej stosowane CRISPR-Cas12a i CRISPR-Cas12b jako jedyne z rodziny CRISPR-Cas12 są wykorzystywane do edycji genów i diagnostyki kwasów nukleinowych jednocześnie [15]. Cas12b ma mniejszy rozmiar niż Cas12a i rozpoznaje prostsze sekwencje PAM (większy zakres docelowy genomu) [16]. Niestety system CRISPR-Cas12b ze względu na swoje właściwości termofilne

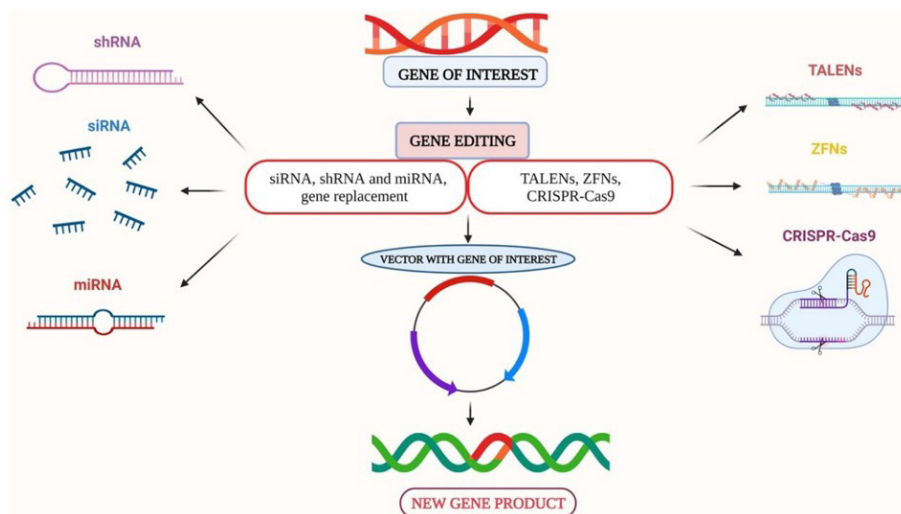
posiada ograniczone zastosowanie w edycji genomu ssaków – jego optymalny zakres temperatury rozszczepiania *in vitro* waha się w granicach 40-55 stopni Celsjusza – co jest nieprawidłowe dla tego typu modyfikacji [15], [16]. Z tego powodu CRISPR-Cas12a jest częściej stosowany. Odznacza się on – w przeciwieństwie do Cas9 - bezpośrednią aktywacją przez dojrzałe crRNA, bez angażowania tracrRNA, co sprawia, że endonukleaza Cas12a bardzo efektywnie degraduje jednoniciowy DNA (ssDNA) [15], [17], [18]. Ten układ wyróżnia się dużą czułością oraz wysoką specyficznością w identyfikacji kwasów nukleinowych, przez co wykazuje znakomity potencjał w projektowaniu i tworzeniu biosensorów [17], [19]. Poprzez połączenie ze specyficznym elementem rozpoznawczym – adapterem, czyli jednoniciowym oligonukleotydem, CRISPR-Cas12a osiąga także większą skuteczność w wykrywaniu celów innych niż kwasy nukleinowe, np. małych cząsteczek, białek, wirusów oraz patogennych bakterii [19].

CRISPR-Cas13 to system kierowany przez RNA oraz celowany na RNA, znany z selektywnego rozpoznawania i rozszczepiania wyłącznie obcego materiału genetycznego [20], [21]. Endonukleazy Cas13 z reguły posiadają dwie domeny HEPN (wyższe domeny wiążące nukleotydy eukariotyczne i prokariotyczne o aktywności RNazy 4 i 6), tworzące jedno centrum katalityczne, degradujące RNA po aktywacji w wyniku parowania zasad między przewodnikiem a docelowym RNA [22]. Bakteryjny mechanizm obronny CRISPR-Cas13 został zaadaptowany do różnych zadań, m.in. do rozwoju innowacyjnych środków przeciwdrobnoustrojowych, precyzyjnych testów diagnostycznych oraz wyciszania ekspresji DNA [21].

Inne metody edycji genów – TALEN, ZFN

Podwaliny dziedziny edycji genów stanowiło odkrycie, że celowe przerwanie obu nici DNA (DSB) może inicjować wewnętrzne mechanizmy naprawcze komórki, które umożliwiają wprowadzenie różnorodnych modyfikacji genomowych w precyzyjnie określonym miejscu. Najważniejszym etapem zastosowania którejkolwiek z metod modyfikacji jest dokładne wdrożenie ukierunkowanego DSB [23]. Trzy fundamentalne elementy terapii genowej wiążą się z: wyciszaniem genów za pomocą siRNA, shRNA i miRNA; zastępowaniem genów przez bezpośrednie podawanie pożądanego genu za pomocą plazmidów i wektorów wirusowych; terapią opartą na edycji genów za pomocą specyficznych nukleaz (Rycina 2.) [24]. Razem z systemem CRISPR-Cas w edycji genomu wykorzystywane są również inne generacje programowalnych nukleaz: TALEN (nukleazy

efektorowe podobne do aktywatorów transkrypcji), ZFN (nukleazy cynkowo-palczaste), które powodują planowane pęknięcia dwuniciowego DNA, co ma na celu modyfikacje mutacji [24], [25].



Rycina 2. Rycina przedstawiająca trzy podstawowe elementy terapii genowej [24]

TALEN w postaci funkcjonalnych par białek tworzą połączenia i rozrywają wyznaczone cele DNA. Powstała w ten sposób przerwa dwuniciowa aktywuje komórkowe mechanizmy naprawy DNA gospodarza, polegające na łączeniu nie-homologicznych końców komórkowych (NHEJ) lub naprawie/rekombinacji kierowanej homologią (HDR) [26],[27]. Aktualnie podejmowane są próby ukierunkowania tych szlaków naprawczych, wykorzystując NHEJ do inaktywacji genów oraz HDR do ich korekcji lub wprowadzania egzogennej DNA [27].

ZFN to hybrydowe białka utworzone przez połączenie domeny białka cynkowo-palczastego wiążącej DNA z katalityczną domeną endonukleazy FokI [28] [29]. Ich specyficzność wynika z obecności regionu białka cynkowego zawierającego od trzech do sześciu placów Cys2-His2, z których każdy rozpoznaje określony triplet nukleotydowy. Dwa białka cynkowe przyłączają się do przeciwnych nici DNA w niewielkiej odległości od siebie, co umożliwia endonukleazie FokI utworzenie aktywnego dimeru i dokonanie precyzyjnego cięcia DNA w wyznaczonym miejscu [29]. Prowadzi to do ukierunkowanej mutagenyzy, ale również do wymiany genów [30].

POTENCJALNE ZASTOSOWANIA TERAPII GENOWEJ CRISPR

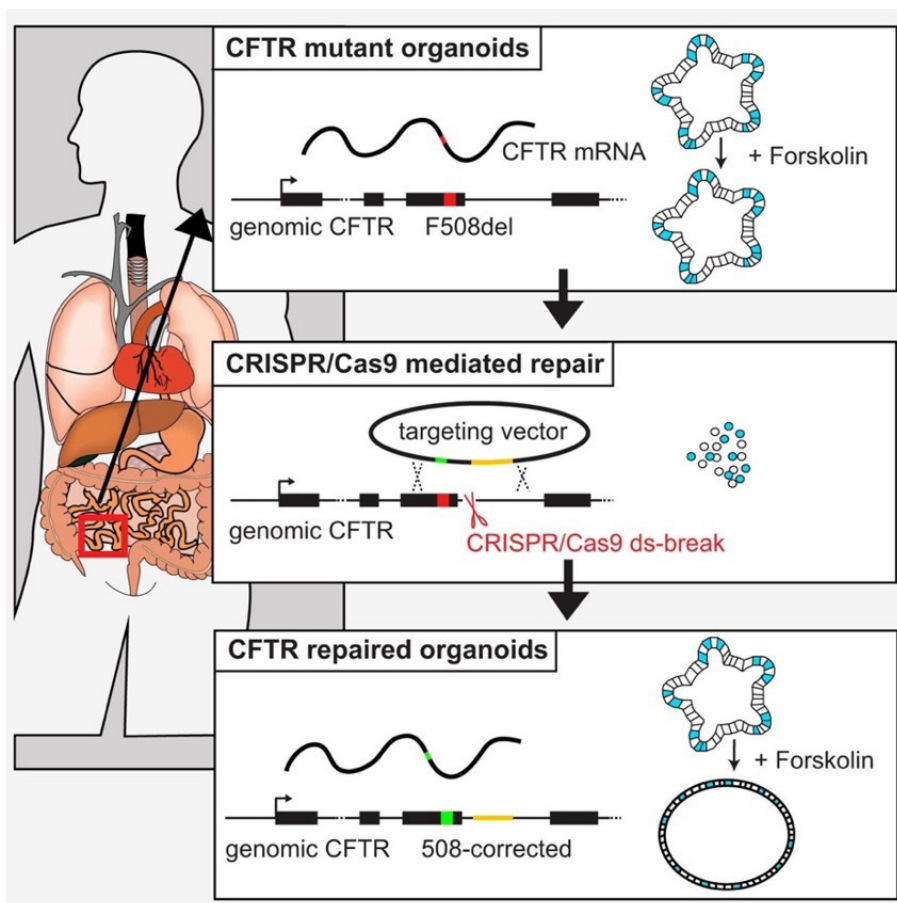
Medycyna personalizowana i leczenie chorób genetycznych

Choroby monogenowe

Mukowiscydoza (CF) jest monogenową recesywną chorobą genetyczną wywołaną przez mutacje w genie CF Transmembrane-conductance Regulator (CFTR), który koduje białko tworzące kanał chlorkowy regulowany cAMP [31]. Nieprawidłowe działanie CFTR skutkuje zaburzeniami równowagi wodno-elektrolitowej, co powoduje dysfunkcje wielu narządów m.in.: płuc, zatok, przewodu pokarmowego, wątroby, trzustki i nasieniowodów [31],[32]. Biorąc pod uwagę syntezę białka CFTR oraz funkcjonowanie kanału jonowego, mutacje związane z CF dzielimy na pięć klas, z czego klasa druga, do której należy mutacja F508del jest najbardziej powszechna - występująca w jednym lub w obu allelach, dotyczy około 85,5% wszystkich pacjentów z CF, podczas gdy pozostałe 14,5% przypadków wynika z innych mutacji genu CFTR [31], [33]. Prowadzi do syntezy pełnowymiarowego, lecz niepoprawnie sfałdowanego białka CFTR, które jest eliminowane w siateczce śródplazmatycznej [31].

Badania udowodniły, że system CRISPR-Cas9 jest w stanie przeprowadzić korektę w locus CFTR przez homologiczną rekombinację w hodowanych komórkach macierzystych jelit osób chorujących na mukowiscydozę F508del [31], [34]. Wykorzystano w tym celu komórki macierzyste jelit z mutacją genu CFTR, które poddano transfekcji plazmidami zawierającymi Cas9 i gRNA ukierunkowane na locus F508 oraz genem odporności na puromycynę, co umożliwiło korektę niefunkcjonalnych genów (Rycina 3.) [34].

Największą problematyką teoretycznego leczenia mukowiscydozy metodą CRISPR jest sposób dostarczenia edytorów genów do komórek docelowych, ułożonych głęboko w tkance nabłonkowej dróg oddechowych. Cas9 może być również dostarczany w formie transkrybowanego in vitro mRNA (informacyjny RNA) w połączeniu z syntetycznym gRNA lub jako oczyszczone białko Cas9, które jest uprzednio załadowane gRNA, tworząc kompleks rybonukleinowy (RNP) [35]. Transfekcję mRNA i RNP do komórek można wykonać przy użyciu elektroporacji, enkapsulacji w nanocząsteczkach umożliwiających przenikanie do komórek lub za pomocą mikroiniekcji [34],[35].



Rycina 3. Rycina przedstawiająca korektę ludzkiego allelu CFTR F508del za pomocą CRISPR-Cas9 [34]

Choroby wielogenowe

Cukrzyca (DM) jest zaburzeniem metabolicznym, które objawia się długotrwałym podwyższonym poziomem glukozy we krwi, wynikającym z zaburzeń w wydzielaniu lub funkcjonowaniu insuliny [35]. Najczęściej występujące formy cukrzycy, czyli cukrzyca typu 1 (T1D) oraz typu 2 (T2D), mają podłoże wieloczynnikowe, w którym istotną rolę odgrywają zarówno czynniki genetyczne – w ich rozwoju uczestniczy wiele genów, jak i środowiskowe [36].

W cukrzycy typu 1, która charakteryzuje się autoimmunologicznym niszczeniem komórek beta trzustki odpowiedzialnych za produkcję insuliny, CRISPR-Cas9 może być wykorzystany do usunięcia RNLS (modyfikator podatności komórek beta), co prawdopodobnie uczyni komórki beta odpornymi na autoimmunologiczne zniszczenie [37]. Technologia systemu CRISPR-Cas9, otwiera również nowe możliwości w medycynie regeneracyjnej, umożliwiając tworzenie komórek o pożądanych właściwościach, wykorzystując indukowane pluripotentne komórki macierzyste (hiPSC) stanowiące jedno z najbardziej obiecujących źródeł do wytwarzania insulinotwórczych komórek beta trzustki. Zaobserwowano również, że system CRISPR-Cas9 wyznacza właściwy kierunek badań, na przykład w kontekście opracowywania metod tworzenia komórek beta trzustki pozbawionych zdolności do syntezy insuliny [38].

Onkologia – terapia przeciwnowotworowa

Nowotwór powstaje w wyniku szeregu nieprawidłowych modyfikacji w genomie i epigenomie, które najczęściej prowadzą do pobudzenia onkogenów lub wyłączenia genów supresorowych hamujących rozwój nowotworu [39]. Edycja genomu z wykorzystaniem systemu CRISPR-Cas9, umożliwia dokładną modyfikację niemalże dowolnej sekwencji DNA, co pozwala na funkcjonalne badanie genów biorących udział w procesie nowotworzenia oraz naprawę mutacji odpowiedzialnych za rozwój nowotworu [40].

Do najbardziej obiecujących zastosowań technologii CRISPR-Cas9 w terapii genowej jest tworzenie chimericznych limfocytów T z receptorami antygenowymi, które znajdują zastosowanie w terapii komórkowej (CAR-T), polegającej na modyfikacji komórek układu odpornościowego *in vitro*, a następnie wprowadzeniu ich do organizmu pacjenta, aby skutecznie zwalczały nowotwór [40], [41]. System CRISPR-Cas9 umożliwia jednocześnie modyfikowanie wielu obszarów genomu, co pozwala uzyskać uniwersalne komórki CAR-T pozbawione endogennego receptora limfocytów T (TCR) oraz antygenów zgodności tkankowej klasy I (HLA-I) [40]. Donosi się, iż technologia CRISPR-Cas9 może usprawnić działanie komórek CAR-T poprzez dezaktywację genów odpowiedzialnych za receptory hamujące komórki T lub cząsteczki sygnałowe [41]. Technologia CRISPR-Cas9 ma potencjał, by umożliwić korektę mutacji genetycznych odpowiedzialnych za rozwój nowotworów lub eliminację genów kluczowych dla przeżycia komórek nowotworowych [40], [41].

Choroby zakaźne

Zakażenie wirusem HIV (wirus niedoboru odporności) oraz rozwijający się w jego wyniku AIDS (zespół nabytego niedoboru odporności wywołany przez HIV) stanowią ogromne wyzwanie dla zdrowia publicznego na skalę światową, będąc niezwykle skomplikowaną i oporną na proces terapeutyczny infekcją wirusową [42], [43]. Aktualne leczenie opiera się na skojarzonej terapii antyretrowirusowej (cART), polegającej na blokowaniu replikacji HIV-1, co zobowiązuje pacjenta do bezterminowej farmakoterapii, mogącej wywoływać wiele skutków ubocznych [44]. Niestety cART nie jest w stanie wyeliminować prowirusowego DNA zintegrowanego z ludzkim genomem, przez co dużym zainteresowaniem cieszą się badania nad wykorzystaniem w tym celu systemu CRISPR-Cas9 [44], [45].

Technologia CRISPR/Cas9 otwiera dwie ścieżki eliminacji utajonego rezerwuaru HIV-1 [45]. Do pierwszej z nich zalicza się ablację *ex vivo* genów odpowiadających za ekspresję koreceptorów CCR5 i CXCR4, stanowiących kluczowy etap wnikania HIV-1 do komórek gospodarza. Owa metoda opiera się kolejno na wyodrębnianiu komórek macierzystych układu krwiotwórczego (HSC) pacjentów, usunięciu receptorów z wykorzystaniem mechanizmu CRISPR-Cas9 i ponowne dostarczenie ich choremu. W konsekwencji zachodzących procesów modyfikacji, leczone komórki stają się niewrażliwe na infekcję, a jeśli ich namnażanie przebiegnie pomyślnie, odporne komórki stopniowo zaczną zastępować te podatne na zakażenie HIV-1 [45], [46]. Druga strategia koncentruje się na eliminacji prowirusowego DNA HIV-1 w rezerwuarze utajonym, przez jego usunięcie lub częściową delecję przy użyciu dwóch jednoczesnych cięć CRISPR-Cas9 lub dezaktywacji promotorów wirusowych w celu zahamowania transkrypcji [45][47].

Prewencja chorób dziedzicznych – edycja linii zarodkowej

Terapia genowa linii zarodkowej człowieka (HGGE) to inaczej naprawa mutacji genetycznej już na etapie zarodka, która obejmuje wszystkie komórki (w tym komórki rozrodcze – gamety) powstałego w ten sposób organizmu [48]. Istnieje możliwość usuwania genów w celu badania ich roli w rozwoju embrionalnym lub skupienie się na wprowadzeniu sekwencji umożliwiających potencjalne korekcje mutacji wywołujących schorzenia [49]. Aktualnie edycja genomu za pomocą mechanizmu CRISPR-Cas9 w stadium 1-komórkowym zygoty myszy nie

stanowi wyzwanie i jest powszechnie przeprowadzana, co daje nadzieję, że owa technologia znalazłaby również użytek w procedurach wspomaganego rozrodu u ludzi [50].

Jak dotąd wśród najtrudniejszych wyzwań związanych z wykorzystaniem ludzkich embrionów i gamet do HGGE, znajdują się ograniczenia etyczne i niedobór materiału, co uniemożliwia zastosowania kliniczne [49]. Należy mieć na uwadze, że system CRISPR-Cas9 jest wysoce wydajny, jednak nie jest nieomylny, w efekcie czego wraz z edycją miejsca docelowego mogą pojawić się ewentualne mutacje, co może przysporzyć problemów rozwojowych lub prowadzić do niepowodzenia [49], [50]. Owe błędy mogą prowadzić do insercji lub delecji nukleotydów, co objawi się mutacjami przesunięcia ramki odczytu i niepełną funkcjonalnością docelowego genu [49]. Ze względu na to, że HGGE może mieć wpływ na przyszłe pokolenia osoby leczonej, powinno się rozważać wszystkie korzyści i straty wynikające z terapii [50].

Medycyna regeneracyjna

Medycyna regeneracyjna wykorzystuje różne typy komórek macierzystych, w tym embrionalne (ESC), tkankowo specyficzne i indukowane pluripotente komórki macierzyste (iPSC) w celu odbudowy i przywrócenia prawidłowego funkcjonowania uszkodzonych lub chorobowo zmienionych komórek, tkanek i narządów [51]. Pluripotente komórki macierzyste (PSC), które wywodzą się z wewnętrznej masy komórkowej blastocyst, mają zdolność różnicowania się w niemal dowolny typ komórek ludzkiego organizmu, co otwiera szereg możliwości związany z ich potencjalnym zastosowaniem w terapii [52][53]. System CRISPR-Cas9 stanowi potężne narzędzie do modyfikacji genetycznych, umożliwiając zarówno korektę mutacji w iPSC pozyskanych od pacjentów, jak i wprowadzenie mutacji chorobotwórczych do zdrowych iPSC w celu opracowania modeli chorób [52]. Przykładowo, aby opracować potencjalną terapię stwardnienia zanikowego bocznego (ALS), przeprowadzono precyzyjną edycję genów w fibroblastach pacjentów z mutacjami w genie Cu-Zn dysmutazy ponadtlenkowej 1 (SOD1) – odpowiada za ok. 15-20% przypadków rodzinnego stwardnienia zanikowego bocznego (fALS) – wykorzystując system CRISPR-Cas9. Poprawność edycji potwierdzono za pomocą analizy PCR i sekwencjonowania DNA, a następnie skorygowane komórki iPSC różnicowano w neurony ruchowe, które poddano szczegółowej ocenie pod kątem ewentualnych nieprawidłowości [51].

WYZWANIA ZWIĄZANE Z TERAPIĄ GENOWĄ CRISPR

Skuteczność i precyzja edycji genów

Błędy off-target i ich konsekwencje

Wykorzystywanie technologii systemu CRISPR-Cas9 wiąże się z ryzykiem wystąpienia błędów off-target, czyli efektów poza celem, które prowadzą do niespodziewanych, niechcianych, bądź niekorzystnych zmian w genomie [54]. Powstają one, gdy nukleaza Cas9 działa na inne niż zamierzone, miejsca w genomie, co powoduje rozszczepienia, prowadzące do przegrupowań chromosomowych – delecje, insercje i translokacje, mogące zakłócać prawidłową ekspresję genów i aktywować onkogeny [54], [55], [56].

Błędy off-target dzielą się na zależne od gRNA, u podstawy których stoi podobieństwo sekwencji między gRNA, a miejscami off-target oraz na niezależne od gRNA zmiany zasad w miejscach różniących się od sekwencji gRNA, będące trudniejsze do określenia [56].

Optymalizacja technologii i mechanizmy poprawy precyzji

Wyróżnia się dwa główne podejścia do zwiększenia specyficzności systemu CRISPR-Cas9 i ograniczenia błędów off-target. Pierwsze z nich opiera się na strategiach wzmacniających skupienie na celu, takich jak stosowanie mutantów endonukleazy Cas9 lub dimerycznych białek Cas9 z parami gRNA [57], [58]. Wymienione metody skutecznie poprawiają precyzję, gdyż zwiększają liczbę dopasowanych par zasad, co może zmniejszać liczbę niepożądanych cięć nawet 1000-krotnie [57], [59]. Niestety ich ograniczeniem jest złożoność dostarczania wielu składników systemu, np. dwóch przewodników RNA jednocześnie [57]. Drugie podejście skupia się na monomerycznym systemie Cas9/gRNA i polega na destabilizacji wiązania poza celem, np. przez skracanie gRNA (poniżej 20 nukleotydów) lub modyfikację białka Cas9 [57], [60]. Opracowano kilka wariantów Cas9 o zwiększonej specyficzności, takich jak SpCas9-HFI, eSpCas9(1.1) oraz HypaCas9, które znacząco redukują ryzyko rozszczepiania DNA w niepożądanych miejscach [57].

Dostarczanie narzędzi CRISPR do komórek docelowych

Systemy CRISPR-Cas jako środki przeciwdrobnoustrojowe

Szybkie rozprzestrzenianie się antybiotykooporności zmusza do tworzenia nowych rozwiązań terapeutycznych, takich jak wykorzystanie systemu CRISPR-Cas do walki z infekcjami bakteryjnymi [61]. Na chwilę obecną największym wyzwaniem w zastosowaniu owego mechanizmu, stanowi skuteczne dostarczanie go do różnych drobnoustrojów. Aktualnie systemy CRISPR-Cas transportowane są do bakterii dzięki nośnikom fagowym: fagomidom i zmodyfikowanym umiarkowanie lub wirulentnie fagom [61], [62].

Fagemidy to plazmidy zawierające sygnały pakowania, marker selekcyjny oraz miejsce inicjacji replikacji, nie posiadają jednak genów kodujących dodatkowe elementy faga, które mogłyby wpłynąć na funkcjonowanie komórki, przez co mogą być modyfikowane metodami *in vitro* w celu wprowadzenia systemów przeciwdrobnoustrojowych opartych na CRISPR [62].

Implementacja systemu CRISPR-Cas w wirulentnych lub umiarkowanych fagach ma na celu zwiększenie ich zdolności do eliminowania bakterii w porównaniu z naturalnie występującymi fagami [61].

Wektory wirusa związanego z adenowirusem (AAV)

AAV stanowią wiodącą metodę dostarczania mechanizmu CRISPR-Cas *in vivo*, charakteryzującą się wysokim poziomem bezpieczeństwa i zdolnością do dostarczenia jednoniciowego DNA (ssDNA) do różnych tkanek i typów komórek [63]. Na ten moment są najskuteczniejszym systemem przenoszenia genów oraz jedynym zatwierdzonym nośnikiem do bezpośredniego dostarczania terapii edycji genomu opartej na CRISPR o organizmie człowieka [63], [64].

Proces dostarczenia CRISPR-Cas9 za pomocą wirusa adenozależnego przebiega kilkietapowo. Początkowo drogą endocytozy rekombinowany AAV transportuje swój materiał genetyczny do jądra, a tam uwalnia genom CRISPR-Cas9 lub homologiczny szablon naprawy rekombinacji. Następnie genom ten ulega replikacji, prowadząc do powstania dwuniciowego DNA, które jest transkrybowane i tłumaczone na aktywne elementy: małe przewodnie RNA i białko Cas9. Owa metoda ze względu na precyzyjne dostarczanie terapeutycznych sekwencji genetycznych do komórek docelowych umożliwia zastępowanie, wycinanie, dodawanie oraz edycję genów. Mechanizm działania obejmuje indukcję

dwuniciowych pęknięć DNA w wybranych allelach, co pozwala na eliminację zmutowanych genów oraz redukcję ich nieprawidłowych produktów białkowych [63], [65], [66]

Nanocząsteczki lipidowe (LNP)

Lipidowe nanocząsteczki zyskały na znaczeniu jako obiecująca metoda nie-wirusowego dostarczania systemu CRISPR do edycji genomu. Wzrost ich popularności wynika między innymi z minimalnej immunogenności oraz szerokiego zakresu możliwości zastosowania [67]. Strukturalnie LNP należą do nanosfer, otaczających transportowane związki i zawierają 4 elementarne składniki lipidowe: jonizowalne kationy lipidowe (kompleksują ujemnie naładowane RNA i wzmacniają ucieczkę endosomalną), lipidy glikolu polietylenowego (PEG) (zmniejszają agregację i niespecyficzne wychwytywanie), fosfolipidy (modyfikują strukturę dwuwarstwy) i cholesterol (pomaga w stabilizacji) [67], [68]. Podstawowym sposobem przemieszania się LNP do komórek jest endocytoza, którą wspiera każdy z elementów lipidowych, działając w koordynacji i umożliwiając skuteczne enkapsulowanie, transport oraz dostarczanie ładunku [67].

Po wnikięciu do komórki, w czasie systematycznego obniżania się pH endosomu, jonizowalne kationy lipidowe ułatwiają uwalnianie ładunku. Plazmidowe DNA w jądrze ulega transkrypcji, a powstałe mRNA w cytoplazmie tworzy kompleks z gRNA, inicjując edycję genomu. Alternatywnym rozwiązaniem jest translacja mRNA Cas9 przed jego połączeniem z gRNA i przedostaniem się do jądra.

Najszybszą z wymienionych metod jest dostarczenie gotowych kompleksów RNP (ribonucleoprotein complex) przez LNP, co umożliwia bezpośrednią edycję genów bez konieczności syntezy Cas9 w komórce [68], [69], [70].

ZAGROŻENIA I DYLEMATY ETYCZNE

Dostępność terapii i problem nierówności

Do naczelných obaw związanych z klinicznym wdrożeniem terapii genowej, zalicza się pogłębianie się i tak sporych na ten moment nierówności w społeczeństwach oraz między nimi [50]. Problem ograniczonego dostępu do usług genetycznych prawdopodobnie będzie wzrastać wprost proporcjonalnie do pojawiania się nowych technologii – zwłaszcza w społecznościach wiejskich [50], [71] Mimo postępu naukowego i spadku kosztów sekwencjonowania genomu,

które sugerują poprawienie warunków opieki zdrowotnej, istniejące bariery mogą predysponować do pogorszenia wyników zdrowotnych dla osób z tych regionów. Warto podkreślić znaczenie niższych dochodów oraz mniejszego poziomu wykształcenia, co może jeszcze bardziej nasilać dysproporcje, zwłaszcza w grupach mniejszościowych [71].

Granice ingerencji w ludzki genom

Współczesna medycyna traktuje mutacje DNA jako zagrożenie dla zdrowia człowieka, jednakże z punktu widzenia ewolucji, kluczowym jest posiadanie zmiennego materiału genetycznego, by dostosowywać się do środowiska i nowych warunków. Z tego powodu znajdują się grupy wyrażające sprzeciw związany z edycją, jakoby miała zaprzepaścić ludzkie dziedzictwo [72][73]. Nie należy również zapominać o istnieniu osób, dla których metody mogące skutkować brakiem zagnieżdżenia lub zniszczeniem zarodka, stanowią problem moralny/religijny i są oznaką kwestionowania roli Boga w stworzeniu [72]

Edycja ludzkiej linii zarodkowej

Nie wyklucza się, że modyfikacje genomu dokonane u jednego osobnika mogą być dziedziczone przez wszystkie kolejne pokolenia, niezależnie od ich woli lub decyzji ich rodziców [50].

Doskonalenie człowieka

Modyfikacja genów dzieci może prowadzić do traktowania ich jak „projektu” zamiast daru, co bezpośrednio wpływałoby na relację na płaszczyźnie rodzic – dziecko. Opiekunowie mogliby być rozczarowani ewentualnymi niepowodzeniami potomstwa, a sami potomkowie zaczęliby kwestionować decyzję dotyczące ich genetyki. Istnieje możliwość tworzenia presji społecznej w celu modyfikowania dzieci, aby utrzymać równe szanse z dziećmi innych rodziców [73].

PRZYSZŁOŚĆ TERAPII CRISPR

Już na chwilę obecną trwają prace nad wykorzystaniem systemu CRISPR-Cas9 w leczeniu m.in.: jaskry pierwotnej z otwartym kątem przesączania (POAG) u pacjentów z nadciśnieniem śródgałkowym i mutacją genu MYOC; terapią dla chorych z naciekającymi guz limfocytami, w których wyciszono PD-1,

przy użyciu systemu CRISPR-Cas9, czy chociażby nad kuracją dla osób z ciężką postacią niedokrwistości sierpowatokrwinkowej (SCD) [74], [75], [76]

Najbardziej obiecujące rezultaty otrzymano w przypadku terapii SCD, gdzie wykorzystano exagamglogene autotemcel (exa-cel), czyli innowacyjną, nie-wirusową terapię komórkową, która wykorzystuje mechanizm CRISPR-Cas9 ex vivo w autologicznych hematopoetycznych komórkach macierzystych i progenitorowych CD34+ (HSPCs) w celu reaktywacji hemoglobiny płodowej (HbF). Badania kliniczne wykazały, iż owy zabieg daje szybki i trwały wzrost poziomu hemoglobiny oraz HbF, prowadząc do eliminacji epizodów ostrej niedokrwistości sierpowatokrwinkowej (VOC) u ok. 94% pacjentów. Odnotowano ogromną poprawę komfortu życia chorych, a sam profil bezpieczeństwa exa-cel pozostał zgodny ze standardami, dając potencjał, by stać się jednorazową, skuteczną terapią dla cierpiących na SCD [76].

PODSUMOWANIE

Nieustannie zmieniający się świat stawia przed medycyną coraz to większe wyzwania, a jedną z odpowiedzi na jego wymagania staje się terapia genowa, w której obiecującą perspektywą jest system CRISPR-Cas9. Owa technologia wykazuje swoją skuteczność w leczeniu chorób zakaźnych, genetycznych, metabolicznych, nowotworów – a jej potencjał stale rośnie. Choć terapia daje obiecujące rezultaty, nadal pojawiają się pytania dotyczące jej długoterminowej skuteczności, bioetyki czy ryzyka skutków ubocznych. Jej możliwości otwierają przed współczesną medycyną zupełnie nowe pole działania, wymagające dalszych badań w celu pogłębienia oceny skuteczności i bezpieczeństwa.

BIBLIOGRAFIA

1. M. R. Javed et al., “CRISPR-Cas System: History and Prospects as a Genome Editing Tool in Microorganisms,” *Curr Microbiol*, vol. 75, no. 12, pp. 1675–1683, Dec. 2018, doi: 10.1007/s00284-018-1547-4.
2. M. Czarnek and J. Bereta, “The CRISPR-Cas system – from bacterial immunity to genome engineering,” *Postepy Hig Med Dosw*, vol. 70, pp. 901–916, Sep. 2016, doi: 10.5604/17322693.1216379.
3. F. J. M. Mojica and L. Montoliu, “On the Origin of CRISPR-Cas Technology: From Prokaryotes to Mammals,” *Trends Microbiol*, vol. 24, no. 10, pp. 811–820, Oct. 2016, doi: 10.1016/j.tim.2016.06.005.

4. R. Tang and Z. Xu, "Gene therapy: a double-edged sword with great powers," *Mol Cell Biochem*, vol. 474, no. 1–2, pp. 73–81, Nov. 2020, doi: 10.1007/s11010-020-03834-3.
5. G. A. R. Gonçalves and R. de M. A. Paiva, "Gene therapy: advances, challenges and perspectives," *Einstein (São Paulo)*, vol. 15, no. 3, pp. 369–375, Sep. 2017, doi: 10.1590/s1679-45082017rb4024.
6. T. Wirth, N. Parker, and S. Ylä-Herttuala, "History of gene therapy," *Gene*, vol. 525, no. 2, pp. 162–169, Aug. 2013, doi: 10.1016/j.gene.2013.03.137.
7. D. H. M. Steffin, E. M. Hsieh, and R. H. Rouse, "Gene Therapy," *Adv Pediatr*, vol. 66, pp. 37–54, Aug. 2019, doi: 10.1016/j.yapd.2019.04.001.
8. F. Memi, A. Ntokou, and I. Papangelis, "CRISPR/Cas9 gene-editing: Research technologies, clinical applications and ethical considerations," *Semin Perinatol*, vol. 42, no. 8, pp. 487–500, Dec. 2018, doi: 10.1053/j.sempri.2018.09.003.
9. R. Barrangou et al., "CRISPR Provides Acquired Resistance Against Viruses in Prokaryotes," *Science* (1979), vol. 315, no. 5819, pp. 1709–1712, Mar. 2007, doi: 10.1126/science.1138140.
10. F. Hille, H. Richter, S. P. Wong, M. Bratovič, S. Ressel, and E. Charpentier, "The Biology of CRISPR-Cas: Backward and Forward," *Cell*, vol. 172, no. 6, pp. 1239–1259, Mar. 2018, doi: 10.1016/j.cell.2017.11.032.
11. F. V. Jacinto, W. Link, and B. I. Ferreira, "CRISPR/Cas9-mediated genome editing: From basic research to translational medicine," *J Cell Mol Med*, vol. 24, no. 7, pp. 3766–3778, Apr. 2020, doi: 10.1111/jcmm.14916.
12. S. Bozorg Qomi, A. Asghari, and M. Mojarrad, "An Overview of the CRISPR-Based Genomic- and Epigenome-Editing System: Function, Applications, and Challenges," *Adv Biomed Res*, vol. 8, no. 1, p. 49, 2019, doi: 10.4103/abr.abr_41_19.
13. V. Tadić, G. Josipović, V. Zoldoš, and A. Vojta, "CRISPR/Cas9-based epigenome editing: An overview of dCas9-based tools with special emphasis on off-target activity," *Methods*, vol. 164–165, pp. 109–119, Jul. 2019, doi: 10.1016/j.ymeth.2019.05.003.

14. M. Jinek, K. Chylinski, I. Fonfara, M. Hauer, J. A. Doudna, and E. Charpentier, “A Programmable Dual-RNA–Guided DNA Endonuclease in Adaptive Bacterial Immunity,” *Science* (1979), vol. 337, no. 6096, pp. 816–821, Aug. 2012, doi: 10.1126/science.1225829.
15. Z. Mao et al., “CRISPR/Cas12a-based technology: A powerful tool for biosensing in food safety,” *Trends Food Sci Technol*, vol. 122, pp. 211–222, Apr. 2022, doi: 10.1016/j.tifs.2022.02.030.
16. F. Teng et al., “Repurposing CRISPR-Cas12b for mammalian genome engineering,” *Cell Discov*, vol. 4, no. 1, p. 63, Nov. 2018, doi: 10.1038/s41421-018-0069-3.
17. Y. Wang et al., “The development of a fluorescence/colorimetric biosensor based on the cleavage activity of CRISPR-Cas12a for the detection of non-nucleic acid targets,” *J Hazard Mater*, vol. 449, p. 131044, May 2023, doi: 10.1016/j.jhazmat.2023.131044.
18. S. Bu et al., “Ultrasensitive detection of pathogenic bacteria by CRISPR/Cas12a coupling with a primer exchange reaction,” *Sens Actuators B Chem*, vol. 347, p. 130630, Nov. 2021, doi: 10.1016/j.snb.2021.130630.
19. R. Yang, L. Zhao, X. Wang, W. Kong, and Y. Luan, “Recent progress in aptamer and CRISPR-Cas12a based systems for non-nucleic target detection,” *Crit Rev Anal Chem*, vol. 54, no. 7, pp. 2670–2687, Oct. 2024, doi: 10.1080/10408347.2023.2197062.
20. J. T. Granados-Riveron and G. Aquino-Jarquín, “CRISPR/Cas13-Based Approaches for Ultrasensitive and Specific Detection of microRNAs,” *Cells*, vol. 10, no. 7, p. 1655, Jul. 2021, doi: 10.3390/cells10071655.
21. M. Kordyś, R. Sen, and Z. Warkocki, “Applications of the versatile <sc>CRISPR-Cas13 RNA</sc> targeting system,” *WIREs RNA*, vol. 13, no. 3, May 2022, doi: 10.1002/wrna.1694.
22. J. F. Bot, J. van der Oost, and N. Geijsen, “The double life of CRISPR–Cas13,” *Curr Opin Biotechnol*, vol. 78, p. 102789, Dec. 2022, doi: 10.1016/j.copbio.2022.102789.
23. M. L. Maeder and C. A. Gersbach, “Genome-editing Technologies for Gene and Cell Therapy,” *Molecular Therapy*, vol. 24, no. 3, pp. 430–446, Mar. 2016, doi: 10.1038/mt.2016.10.

24. N. Sayed et al., “Gene therapy: Comprehensive overview and therapeutic applications,” *Life Sci*, vol. 294, p. 120375, Apr. 2022, doi: 10.1016/j.lfs.2022.120375.
25. Y. Shamshirgaran, J. Liu, H. Sumer, P. J. Verma, and A. Taheri-Ghahfarokhi, “Tools for Efficient Genome Editing; ZFN, TALEN, and CRISPR,” 2022, pp. 29–46. doi: 10.1007/978-1-0716-2301-5_2.
26. M. M. Mahfouz, L. Li, Md. Shamimuzzaman, A. Wibowo, X. Fang, and J.-K. Zhu, “De novo-engineered transcription activator-like effector (TALE) hybrid nuclease with novel DNA binding specificity creates double-strand breaks,” *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 108, no. 6, pp. 2623–2628, Feb. 2011, doi: 10.1073/pnas.1019533108.
27. R. Benjamin, B. K. Berges, A. Solis-Leal, O. Igbiniedion, C. L. Strong, and M. R. Schiller, “TALEN gene editing takes aim on HIV,” *Hum Genet*, vol. 135, no. 9, pp. 1059–1070, Sep. 2016, doi: 10.1007/s00439-016-1678-2.
28. S. Pagant et al., “ZFN-mediated in vivo gene editing in hepatocytes leads to supraphysiologic α -Gal A activity and effective substrate reduction in Fabry mice,” *Molecular Therapy*, vol. 29, no. 11, pp. 3230–3242, Nov. 2021, doi: 10.1016/j.ymthe.2021.03.018.
29. H.-X. Zhang, Y. Zhang, and H. Yin, “Genome Editing with mRNA Encoding ZFN, TALEN, and Cas9,” *Molecular Therapy*, vol. 27, no. 4, pp. 735–746, Apr. 2019, doi: 10.1016/j.ymthe.2019.01.014.
30. D. Carroll, “Genome Engineering With Zinc-Finger Nucleases,” *Genetics*, vol. 188, no. 4, pp. 773–782, Aug. 2011, doi: 10.1534/genetics.111.131433.
31. G. Wang, “Genome Editing for Cystic Fibrosis,” *Cells*, vol. 12, no. 12, p. 1555, Jun. 2023, doi: 10.3390/cells12121555.
32. G. Maule, D. Arosio, and A. Cereseto, “Gene Therapy for Cystic Fibrosis: Progress and Challenges of Genome Editing,” *Int J Mol Sci*, vol. 21, no. 11, p. 3903, May 2020, doi: 10.3390/ijms21113903.
33. E. A. Knapp et al., “The Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. Design and Methods of a National Observational Disease Registry.,” *Ann Am Thorac Soc*, vol. 13, no. 7, pp. 1173–9, Jul. 2016, doi: 10.1513/AnnalsATS.201511-781OC.

34. G. Schwank et al., “Functional Repair of CFTR by CRISPR/Cas9 in Intestinal Stem Cell Organoids of Cystic Fibrosis Patients,” *Cell Stem Cell*, vol. 13, no. 6, pp. 653–658, Dec. 2013, doi: 10.1016/j.stem.2013.11.002.
35. C. Graham and S. Hart, “CRISPR/Cas9 gene editing therapies for cystic fibrosis,” *Expert Opin Biol Ther*, vol. 21, no. 6, pp. 767–780, Jun. 2021, doi: 10.1080/14712598.2021.1869208.
36. M. Lotfi, A. E. Butler, V. N. Sukhorukov, and A. Sahebkar, “Application of <sc>CRISPR-Cas9</sc> technology in diabetes research,” *Diabetic Medicine*, vol. 41, no. 1, Jan. 2024, doi: 10.1111/dme.15240.
37. Y. Cheng, H. Wang, and M. Li, “The promise of CRISPR/Cas9 technology in diabetes mellitus therapy: How gene editing is revolutionizing diabetes research and treatment,” *J Diabetes Complications*, vol. 37, no. 8, p. 108524, Aug. 2023, doi: 10.1016/j.jdiacomp.2023.108524.
38. J. Bora et al., “A critical review on therapeutic approaches of CRISPR-Cas9 in diabetes mellitus,” *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, vol. 396, no. 12, pp. 3459–3481, Dec. 2023, doi: 10.1007/s00210-023-02631-1.
39. F. A. Khan et al., “CRISPR/Cas9 therapeutics: a cure for cancer and other genetic diseases,” *Oncotarget*, vol. 7, no. 32, pp. 52541–52552, Aug. 2016, doi: 10.18632/oncotarget.9646.
40. M. Chen, A. Mao, M. Xu, Q. Weng, J. Mao, and J. Ji, “CRISPR-Cas9 for cancer therapy: Opportunities and challenges,” *Cancer Lett*, vol. 447, pp. 48–55, Apr. 2019, doi: 10.1016/j.canlet.2019.01.017.
41. X. Cheng, S. Fan, C. Wen, and X. Du, “CRISPR/Cas9 for cancer treatment: technology, clinical applications and challenges,” *Brief Funct Genomics*, vol. 19, no. 3, pp. 209–214, May 2020, doi: 10.1093/bfpg/ela001.
42. M. Hussein, M. A. Molina, B. Berkhout, and E. Herrera-Carrillo, “A CRISPR-Cas Cure for HIV/AIDS,” *Int J Mol Sci*, vol. 24, no. 2, p. 1563, Jan. 2023, doi: 10.3390/ijms24021563.
43. T. E. Gurrola, S. N. Effah, I. K. Sariyer, W. Dampier, M. R. Nonnemacher, and B. Wigdahl, “Delivering CRISPR to the HIV-1 reservoirs,” *Front Microbiol*, vol. 15, May 2024, doi: 10.3389/fmicb.2024.1393974.

44. Z. Zhang, W. Hou, and S. Chen, "Updates on CRISPR-based gene editing in HIV-1/AIDS therapy," *Virol Sin*, vol. 37, no. 1, pp. 1–10, Feb. 2022, doi: 10.1016/j.virs.2022.01.017.
45. A. J. Atkins, A. G. Allen, W. Dampier, E. K. Haddad, M. R. Nonnemacher, and B. Wigdahl, "HIV-1 cure strategies: why CRISPR?," *Expert Opin Biol Ther*, vol. 21, no. 6, pp. 781–793, Jun. 2021, doi: 10.1080/14712598.2021.1865302.
46. Q. Xiao, D. Guo, and S. Chen, "Application of CRISPR/Cas9-Based Gene Editing in HIV-1/AIDS Therapy," *Front Cell Infect Microbiol*, vol. 9, Mar. 2019, doi: 10.3389/fcimb.2019.00069.
47. C. S. Binda, B. Klaver, B. Berkhout, and A. T. Das, "CRISPR-Cas9 Dual-gRNA Attack Causes Mutation, Excision and Inversion of the HIV-1 Proviral DNA," *Viruses*, vol. 12, no. 3, p. 330, Mar. 2020, doi: 10.3390/v12030330.
48. B. Jordan, "Thérapie génique germinale, le retour ?," *médecine/sciences*, vol. 31, no. 6–7, pp. 691–695, Jun. 2015, doi: 10.1051/medsci/20153106025.
49. B. Bekaert, A. Boel, G. Cosemans, L. De Witte, B. Menten, and B. Heindryckx, "CRISPR/Cas gene editing in the human germline," *Semin Cell Dev Biol*, vol. 131, pp. 93–107, Nov. 2022, doi: 10.1016/j.semcdb.2022.03.012.
50. K. E. Ormond et al., "Human Germline Genome Editing," *The American Journal of Human Genetics*, vol. 101, no. 2, pp. 167–176, Aug. 2017, doi: 10.1016/j.ajhg.2017.06.012.
51. S. Dilip Kumar, M. Aashabharathi, G. KarthigaDevi, R. Subbaiya, and M. Saravanan, "Insights of CRISPR-Cas systems in stem cells: progress in regenerative medicine," *Mol Biol Rep*, vol. 49, no. 1, pp. 657–673, Jan. 2022, doi: 10.1007/s11033-021-06832-w.
52. A. M. Antao, J. K. Karapurkar, D. R. Lee, K.-S. Kim, and S. Ramakrishna, "Disease modeling and stem cell immunoengineering in regenerative medicine using CRISPR/Cas9 systems," *Comput Struct Biotechnol J*, vol. 18, pp. 3649–3665, 2020, doi: 10.1016/j.csbj.2020.11.026.
53. J. Deinsberger, D. Reisinger, and B. Weber, "Global trends in clinical trials involving pluripotent stem cells: a systematic multi-database

- analysis,” NPJ Regen Med, vol. 5, no. 1, p. 15, Sep. 2020, doi: 10.1038/s41536-020-00100-4.
54. C. Guo, X. Ma, F. Gao, and Y. Guo, “Off-target effects in CRISPR/Cas9 gene editing,” Front Bioeng Biotechnol, vol. 11, Mar. 2023, doi: 10.3389/fbioe.2023.1143157.
55. M. Pacesa et al., “Structural basis for Cas9 off-target activity,” Cell, vol. 185, no. 22, pp. 4067–4081.e21, Oct. 2022, doi: 10.1016/j.cell.2022.09.026.
56. J. Li, S. Hong, W. Chen, E. Zuo, and H. Yang, “Advances in detecting and reducing off-target effects generated by CRISPR-mediated genome editing,” Journal of Genetics and Genomics, vol. 46, no. 11, pp. 513–521, Nov. 2019, doi: 10.1016/j.jgg.2019.11.002.
57. S.-J. Chen, “Minimizing off-target effects in CRISPR-Cas9 genome editing,” Cell Biol Toxicol, vol. 35, no. 5, pp. 399–401, Oct. 2019, doi: 10.1007/s10565-019-09486-4.
58. S. Q. Tsai et al., “Dimeric CRISPR RNA-guided FokI nucleases for highly specific genome editing,” Nat Biotechnol, vol. 32, no. 6, pp. 569–576, Jun. 2014, doi: 10.1038/nbt.2908.
59. F. A. Ran et al., “Double Nicking by RNA-Guided CRISPR Cas9 for Enhanced Genome Editing Specificity,” Cell, vol. 154, no. 6, pp. 1380–1389, Sep. 2013, doi: 10.1016/j.cell.2013.08.021.
60. Y. Fu, J. D. Sander, D. Reyon, V. M. Cascio, and J. K. Joung, “Improving CRISPR-Cas nuclease specificity using truncated guide RNAs,” Nat Biotechnol, vol. 32, no. 3, pp. 279–284, Mar. 2014, doi: 10.1038/nbt.2808.
61. C. Fage, N. Lemire, and S. Moineau, “Delivery of CRISPR-Cas systems using phage-based vectors,” Curr Opin Biotechnol, vol. 68, pp. 174–180, Apr. 2021, doi: 10.1016/j.copbio.2020.11.012.
62. J. R. Fagen, D. Collias, A. K. Singh, and C. L. Beisel, “Advancing the design and delivery of CRISPR antimicrobials,” Curr Opin Biomed Eng, vol. 4, pp. 57–64, Dec. 2017, doi: 10.1016/j.cobme.2017.10.001.
63. D. Wang, P. W. L. Tai, and G. Gao, “Adeno-associated virus vector as a platform for gene therapy delivery,” Nat Rev Drug Discov, vol. 18, no. 5, pp. 358–378, May 2019, doi: 10.1038/s41573-019-0012-9.

64. D. Wang, F. Zhang, and G. Gao, "CRISPR-Based Therapeutic Genome Editing: Strategies and In Vivo Delivery by AAV Vectors," *Cell*, vol. 181, no. 1, pp. 136–150, Apr. 2020, doi: 10.1016/j.cell.2020.03.023.
65. Y. Wang et al., "Delivery of CRISPR/Cas9 system by AAV as vectors for gene therapy," *Gene*, vol. 927, p. 148733, Nov. 2024, doi: 10.1016/j.gene.2024.148733.
66. V. J. Madigan et al., "The Golgi Calcium ATPase Pump Plays an Essential Role in Adeno-associated Virus Trafficking and Transduction," *J Virol*, vol. 94, no. 21, Oct. 2020, doi: 10.1128/JVI.01604-20.
67. P. Kazemian, S.-Y. Yu, S. B. Thomson, A. Birkenshaw, B. R. Leavitt, and C. J. D. Ross, "Lipid-Nanoparticle-Based Delivery of CRISPR/Cas9 Genome-Editing Components," *Mol Pharm*, vol. 19, no. 6, pp. 1669–1686, Jun. 2022, doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.1c00916.
68. O. S. Fenton et al., "Bioinspired Alkenyl Amino Alcohol Ionizable Lipid Materials for Highly Potent In Vivo mRNA Delivery," *Advanced Materials*, vol. 28, no. 15, pp. 2939–2943, Apr. 2016, doi: 10.1002/adma.201505822.
69. P. S. Kowalski, A. Rudra, L. Miao, and D. G. Anderson, "Delivering the Messenger: Advances in Technologies for Therapeutic mRNA Delivery," *Molecular Therapy*, vol. 27, no. 4, pp. 710–728, Apr. 2019, doi: 10.1016/j.ymthe.2019.02.012.
70. B. E. Givens, Y. W. Naguib, S. M. Geary, E. J. Devor, and A. K. Salem, "Nanoparticle-Based Delivery of CRISPR/Cas9 Genome-Editing Therapeutics," *AAPS J*, vol. 20, no. 6, p. 108, Nov. 2018, doi: 10.1208/s12248-018-0267-9.
71. A. K. Hawkins and M. R. Hayden, "A grand challenge: Providing benefits of clinical genetics to those in need," *Genetics in Medicine*, vol. 13, no. 3, pp. 197–200, Mar. 2011, doi: 10.1097/GIM.0b013e31820c056e.
72. B. S. Collier, "Ethics of Human Genome Editing," *Annu Rev Med*, vol. 70, no. 1, pp. 289–305, Jan. 2019, doi: 10.1146/annurev-med-112717-094629.
73. F. Mayor, "The Universal Declaration on the Human Genome and Human Rights," *C R Biol*, vol. 326, no. 10–11, pp. 1121–1125, Oct. 2003, doi: 10.1016/j.crv.2003.09.017.

74. Fujun Li, “CRISPR/Cas9 Instantaneous Gene Editing Therapy to Intraocular Hypertensive POAG With MYOC Mutation,” <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06465537?intr=CRISPR%2FCas9&aggFilters=status:rec&rank=2>.
75. C. A. Chamberlain, E. P. Bennett, A. H. Kverneland, I. M. Svane, M. Donia, and Ö. Met, “Highly efficient PD-1-targeted CRISPR-Cas9 for tumor-infiltrating lymphocyte-based adoptive T cell therapy,” *Mol Ther Oncolytics*, vol. 24, pp. 417–428, Mar. 2022, doi: 10.1016/j.omto.2022.01.004.
76. “Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Medizinische Onkologie, 11. bis 14. Oktober 2024, Basel,” *Oncol Res Treat*, vol. 47, no. Suppl. 2, pp. 11–354, Oct. 2024, doi: 10.1159/000540557.

BETIBEGLOGENE AUTOTEMCEL – PRZEŁOM W LECZENIU B-TALASEMII

Piotr Głodek, Aleksandra Kaluża, Julia Parkolap,
Rafał Górka, Patryk Adamczyk

Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Biofizyki im. prof. Zbigniewa Religi,
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: β -Talasemia to choroba należąca do grupy niedokrwistości hemolitycznych o znanej przyczynie genetycznej, spowodowana zaburzoną syntezą łańcucha β -globiny. Niegdyś schorzenie to występowało głównie w regionach Morza Śródziemnego, Azji Południowo-Wschodniej oraz krajach Bliskiego Wschodu, jednak wraz z migracją ludności zwiększa się jego częstość występowania w Ameryce Północnej oraz krajach Europy Północnej. Najcięższa postać choroby, zwana β -talasemią zależną od transfuzji (TDT), często wymaga dożywotniego leczenia objawowego, w postaci regularnych przetoczeń krwi oraz terapii chelatującej. Częste transfuzje wiążą się jednak z ryzykiem wystąpienia niepożądanych reakcji oraz przeciążenia organizmu żelazem. Przez wiele lat jedyną dostępną metodą trwałego wyleczenia był allogeniczny przeszczep szpiku kostnego. W 2022 roku amerykańska Agencja Żywności i Leków (FDA) dopuściła do obrotu pierwszy lek oparty na terapii genowej, stosowany w leczeniu β -talasemii. Betibeglogene autotemcel jest wskazany do leczenia pacjentów powyżej 12. roku życia z β -talasemią TDT, kwalifikujących się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych, z wyłączeniem genotypu β^0/β^0 . Lek ten wprowadza funkcjonalną kopię genu kodującego β -globinę do komórek przeznaczonych do przeszczepu, co umożliwia znaczącą poprawę parametrów hematologicznych pacjentów oraz zmniejszenie liczby lub całkowite uniezależnienie się od transfuzji. Celem tego rozdziału jest przedstawienie podstaw patofizjologii choroby, mechanizmu działania terapii genowej oraz dostępnych danych dotyczących jej skuteczności klinicznej w porównaniu do tradycyjnych metod leczenia β -talasemii TDT.

Słowa kluczowe: β -talasemia, betibeglogene autotemcel, terapia genowa

Abstract: β -Thalassemia is a disease classified within the group of hemolytic anemias with a known genetic cause, resulting from impaired synthesis of the β -globin chain. Historically, this disorder was primarily prevalent in regions of the Mediterranean, Southeast Asia, and the Middle East. However, due to population migration, its prevalence has increased in North America and Northern Europe. The most severe form of the disease, known as transfusion-dependent β -thalassemia (TDT), often requires lifelong symptomatic treatment in the form of regular blood transfusions and iron chelation therapy. Frequent transfusions, however, carry the risk of adverse reactions and iron overload. For many years, the only available curative option was an allogeneic bone

marrow transplant. In 2022, the U.S. Food and Drug Administration (FDA) approved the first gene therapy-based drug for the treatment of β -thalassemia. Betibeglogene autotemcel is indicated for patients over 12 years of age with TDT β -thalassemia who are eligible for autologous stem cell transplantation, excluding those with the β^0/β^0 genotype. This drug introduces a functional copy of the β -globin gene into the cells intended for transplantation, significantly improving patients' hematologic parameters and reducing, or even eliminating, the need for transfusions. This chapter aims to present the fundamentals of the disease's pathophysiology, the mechanism of action of gene therapy, and the available data on its clinical efficacy compared to traditional treatment methods for TDT β -thalassemia.

Keywords: β -thalassemia, betibeglogene autotemcel, gene therapy

WPROWADZENIE

Definicja i epidemiologia talasemii

Talasemie są jednymi z najpowszechniej występujących zaburzeń genetycznych na świecie. Stanowią ważną grupę dziedzicznych niedokrwistości hemolitycznych, spowodowanych zaburzeniem syntezy białkowych elementów strukturalnych hemoglobiny, czyli globin. Nieprawidłowości genetyczne mogą dotyczyć genów kodujących każdy z łańcuchów globinowych – α , β , δ , γ , ϵ , ζ – jednakże najczęściej dotyczą odmian α i β . Według szacunków około 80 do 90 milionów osób na świecie jest nosicielami zmutowanych alleli, co stanowi około 1,5% populacji globalnej. Co roku rodzi się około 60 tysięcy obciążonych genetycznie dzieci [1].

W ostatnich dekadach zarysowuje się wyraźna zmiana geograficznego rozkładu występowania tej heterogennej grupy chorób na świecie. Niegdyś były one charakterystyczne dla rejonów Morza Śródziemnego, Bliskiego Wschodu oraz Azji Południowo-Wschodniej. Pod wpływem zachodzącego procesu migracji ludności obserwuje się znaczący wzrost występowania talasemii w rejonach obu Ameryk oraz Europy [2]. Stosunkowo wysoka częstość występowania choroby w wyżej wymienionych regionach świata wynikała najprawdopodobniej z mechanizmu naturalnej selekcji osobników obciążonych mutacją. Rozwój zakażenia zarodźcem sierpowatym (*Plasmodium falciparum*) był utrudniony z powodu zmian w erytrocytach osób chorych, co zmniejszało ryzyko rozwinienia się u nich objawów malarii [3].

β -talasemia jako odrębna jednostka chorobowa

Niniejszy rozdział koncentruje swoją uwagę na β -talasemii, schorzeniu

spowodowanym nieprawidłowościami syntezy łańcucha β -globiny. Geny kodujące łańcuch β , γ , δ i ϵ są zlokalizowane w klastrze na chromosomie 11, w kolejności, w której ulegają ekspresji w ciągu życia osobniczego [4]. Gen β -globiny kodują dwa allele, a ich mutacje mogą prowadzić do obniżenia syntezy łańcucha (β^+) lub jej całkowitego zahamowania (β^0). Choroba ta najczęściej dziedziczy się w sposób autosomalny recesywny [5]. W kolejnych podrozdziałach zostaną omówione podstawy patofizjologii, objawy oraz postacie kliniczne β -talasemii.

PATOMECHANIZM B-TALASEMII

Zaburzenia syntezy hemoglobiny

Objawy talasemii wynikają z zaburzonego stosunku ilości poszczególnych frakcji łańcuchów globinowych względem siebie. W β -talasemii zaburzenia syntezy łańcucha β prowadzą do powstawania nadmiernych ilości wolnych łańcuchów α [6]. Skutkuje to ich akumulacją w prekursorach erytrocytów w postaci ciałek inkluzyjnych, zaburzając prawidłowe różnicowanie tych komórek, a w konsekwencji doprowadza do ich przedwczesnej apoptozy w szpiku kostnym. Hemoglobina nie jest syntetyzowana w dostatecznej ilości, dając objawy niedokrwistości niedobarwliwej, natomiast wzrost stresu oksydacyjnego wpływa na trwałość błony komórkowej erytrocytów, zwiększając jej podatność na hemolizę [7].

Przewlekła niedokrwistość i jej wpływ na organizm

Stan przewlekłej niedokrwistości skutkuje kompensacyjnym wzrostem wydzielania erytropoetyny. Pod wpływem działania tego hormonu dochodzi do postępującego rozrostu szpiku kostnego, czego efektem są deformacje kostne charakterystyczne dla talasemii oraz osteopenia. Poza tym te czynniki stymulują hematopoezę pozaszpikową, która zachodzi głównie w wątrobie i śledzionie, a sama śledziona odpowiada również za sekwestrację i niszczenie nieprawidłowych erytrocytów. Oba procesy doprowadzają do stopniowego powiększania tych narządów, czego efektem jest hepatosplenomegalia [7,8]. Dodatkowo erytropoetyna i długotrwała niedokrwistość wywierają znaczący wpływ na gospodarkę żelazową ustroju poprzez zmianę poziomu ekspresji białek, takich jak erytroferon i ferroportyna, przez co prowadzą do obniżenia stężeń hepcydyny. Efektem tego jest zwiększenie absorpcji żelaza z przewodu pokarmowego oraz zwiększone uwalnianie go przez komórki układu siateczkowo-śródbłonkowego [8].

Przeładowanie żelazem – mechanizmy i skutki

W warunkach fizjologicznych większość żelaza w surowicy jest związana w kompleksach z transferryną – głównym białkiem transportowym. W warunkach patologicznie zwiększonego stężenia tego pierwiastka cała dostępna pula transferryny zostaje wysycona, co powoduje wzrost stężenia wolnego żelaza w surowicy krwi [9]. Żelazo niezwiązane z transferryną jest silnym stymulatorem powstawania reaktywnych form tlenu (ROS), takich jak anionorodnik nadtlenkowy ($O_2\bullet$), rodnik hydroperoksyłowy ($HO_2\bullet$) oraz rodnik hydroksylowy ($OH\bullet$), których wspólną cechą jest wysoka reaktywność chemiczna. ROS mogą wchodzić w reakcje z różnymi strukturami komórkowymi – utleniać składowe fosfolipidów błony komórkowej czy uszkadzać kwasy nukleinowe [10]. Wymienione procesy prowadzą do apoptozy komórek oraz postępującego uszkodzenia narządowego, charakterystycznego dla długotrwałej β -talasemii TDT i niektórych przypadków NTDT. Objawy przeładowania organizmu żelazem bywają bardzo różnorodne, w zależności od narządu dotkniętego procesem patologicznym [9]. Depozyty żelaza mogą odkładać się w wyspach trzustkowych, tarczycy lub przysadce mózgowej, prowadząc do upośledzonej tolerancji glukozy lub cukrzycy, objawowej niedoczynności tarczycy i hipogonadyzmu [11].

Dotknięta tym procesem może być także wątroba. Narażenie na przewlekły proces zapalny i uszkodzenia hepatocytów może prowadzić do przebudowy marskiej narządu, co zwiększa ryzyko wystąpienia raka wątrobowokomórkowego [12]. U osób chorych na postać TDT dość częstym zjawiskiem jest rozwinięcie się objawów niewydolności serca, co pociąga za sobą wyższe ryzyko wystąpienia arytmii komorowych i nadkomorowych. Postępujące włóknienie i nekroza miokardium są związane m.in. z deponowaniem żelaza w mięśniu sercowym, cukrzycą i dysfunkcją naczyń krwionośnych na skutek zwiększonego stresu oksydacyjnego. Z dwoma ostatnimi czynnikami i wiekiem wiąże się predyspozycja do częstszego występowania owrzodzeń podudzi u chorych [11].

Zaburzenia krzepnięcia

W przebiegu β -talasemii, oprócz opisanych wyżej powikłań, istotnym problemem klinicznym są zaburzenia procesów krzepnięcia, najbardziej charakterystyczne dla postaci *intermedia*/NTDT, ale mogą też występować u pacjentów z TDT, zwłaszcza poddanych splenektomii. Kluczową rolę w etiopatogenezie zmian zakrzepowych odgrywa zwiększona aktywacja płytek krwi, dysfunkcja

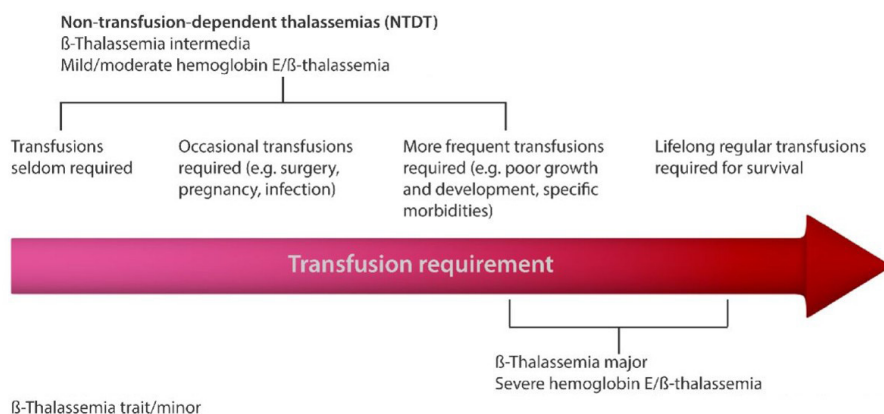
komórek śródbłonna oraz nieprawidłowa ekspresja fosfolipidów błonowych na powierzchni erytrocytów. Najczęstszą lokalizacją zakrzepicy jest układ żylny, co może skutkować pojawieniem się groźnych dla życia powikłań, takich jak zatorowość płucna, lub przyczynić się do rozwoju nadciśnienia płucnego. Rzadziej dochodzi do powstawania zmian w układzie tętniczym, jednak objawy ostrego niedokrwienia kończyn czy udaru niedokrwinnego mózgu nie należą do rzadkości [13].

POSTACIE B-TALASEMII

Kryteria klasyfikacji wg TIF (*Thalassemia International Federation*)

Najnowsze wytyczne TIF zalecają stosowanie podziału opartego na nasileniu objawów klinicznych oraz zapotrzebowaniu na transfuzje krwi. Przetoczenia nadal stanowią jedną z kluczowych metod terapeutycznych, a ich liczba w określonym przedziale czasowym (zazwyczaj w ciągu ostatnich sześciu miesięcy) dobrze koreluje z ciężkością przebiegu choroby [14].

Wyróżnia się dwa główne fenotypy: talasemię zależną od transfuzji (TDT) oraz talasemię niezależną od transfuzji (NTDT). Pacjenci z TDT wymagają regularnego wykonywania przetoczeń krwi ze względów życiowych. Z kolei grupa NTDT zawiera w sobie szerokie spektrum nasilenia objawów – od chorych przyjmujących transfuzje jedynie okazjonalnie po pacjentów otrzymujących częste przetoczenia, lecz niewymagających ich ciągłej podaży (rycina 1.).



Rycina 1. Zapotrzebowanie na transfuzje w zależności od typu β-talasemii [17]

Przyporządkowanie chorego do odpowiedniej grupy opiera się na ocenie konkretnych parametrów hematologicznych, z których najbardziej istotny jest poziom hemoglobiny. Postać TDT obejmuje osoby z najbardziej nasilonymi objawami β -talasemii, w tym większość chorych na postać *major*, jednakże pacjenci z postacią *intermedia* także mogą należeć do tej grupy. Natomiast NTDT najczęściej odpowiada postaci *intermedia* [14–16].

Klasyczny podział β -talasemii

W praktyce klinicznej nadal funkcjonuje tradycyjny podział β -talasemii na trzy typy: *minor*, *intermedia* oraz *major* (znaną również jako anemia Colleya), zwłaszcza w odniesieniu do genotypów pacjentów. β -talasemia *minor* jest wynikiem mutacji heterozygotycznej, natomiast postaci *intermedia* (TI) i *major* (TM) dotyczą głównie genotypów homozygotycznych lub złożonych heterozygotycznych [14,18].

Spśród wyżej wymienionych TM charakteryzuje się najcięższym przebiegiem klinicznym. Objawy pojawiają się około 6. miesiąca życia, w wyniku zmiany dominującego podtypu hemoglobiny na formę charakterystyczną dla osób dorosłych – HbA₁, którą współtworzą dwa łańcuchy α i dwa łańcuchy β globiny [19,20]. Na obraz kliniczny najczęściej składają się objawy ciężkiej niedokrwistości hemolitycznej, takie jak hepatosplenomegalia, żółtaczka oraz bladość powłok skórnych. W późniejszym czasie mogą wystąpić powikłania, takie jak kamica żółciowa, objawy przeładowania organizmu żelazem oraz rozrost szpiku kostnego, skutkujący charakterystycznymi deformacjami kostnymi [21]. Chorzy wymagają regularnych przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych w celu utrzymania odpowiedniego stężenia hemoglobiny we krwi oraz terapii chelatującej, aby zapobiec nadmiernemu gromadzeniu żelaza w ustroju [20].

Postać *minor* występuje u osób o genotypie heterozygotycznym. Oszczędzenie jednego prawidłowego allelu sprawia, że u chorych najczęściej występuje tylko lekka, bezobjawowa niedokrwistość mikrocytarna [22]. Tylko niektórzy nosiciele z biegiem czasu rozwijają kamice żółciową, zmiany kostne oraz splenomegalię [1].

Z kolei TI stanowi najbardziej heterogenną postać ze wszystkich. Zaliczają się do niej chorzy prezentujący objawy o bardzo szerokim spektrum nasilenia. Objawy kliniczne pojawiają się później niż w TM, czasem nawet dopiero u osób dorosłych. Niedokrwistość niedobarwliwa ma najczęściej pośrednie nasilenie, ze stężeniem hemoglobiny w przedziale 7–10 g/dl [23]. Częstość podawania

transfuzji krwi może znacząco różnić się między chorymi, aczkolwiek nie są oni zależni od ich regularnego przyjmowania [3].

Tabela 1. Klasyczny podział β -talasemii [opracowanie własne], [24]

Typ	Genotyp	Fenotyp
<i>Minor</i>	Heterozygotyczny	Najczęściej bezobjawowy, łagodna niedokrwistość mikrocytarna
<i>Intermedia</i>	Homozygotyczny lub złożony heterozygotyczny	Zmienne nasilenie objawów, najczęściej umiarkowana niedokrwistość, objawy przeładowania żelazem, możliwa hematopoeza pozaszpikowa
<i>Major</i>	Homozygotyczny lub złożony heterozygotyczny	Znaczne nasilenie objawów, ciężka niedokrwistość, objawy przeładowania żelazem, hematopoeza pozaszpikowa, zależność od transfuzji

DOSTĘPNE METODY LECZENIA TDT

Przetoczenia koncentratów krwinek czerwonych

Transfuzje krwi nadal stanowią podstawową metodę leczenia objawowego osób chorych. Przede wszystkim mają na celu utrzymanie prawidłowych stężeń hemoglobiny we krwi, supresję nadmiernej dyserytropoezy oraz zmniejszenie wchłaniania żelaza z przewodu pokarmowego [3]. Wytyczne TIF jasno określają kryteria rozpoczęcia terapii u pacjentów z potwierdzoną diagnozą talasemii. Kryterium laboratoryjne stanowi stężenie hemoglobiny mniejsze niż 7 g/dl, uzyskane w dwóch różnych pomiarach w odstępie dwóch tygodni u bezobjawowego pacjenta prezentującego genotyp kojarzony z wystąpieniem TDT. Kryteria kliniczne obejmują przewlekłą, objawową niedokrwistość, zaburzenia wzrostu i dojrzewania oraz powikłania hematopoezy pozaszpikowej. Standardowy schemat terapii obejmuje regularne wykonywanie transfuzji w odstępie 2–5 tygodni, które mają na celu utrzymanie stężenia hemoglobiny do następnego zabiegu na poziomie 9,5–10,5 g/dl. Bezpośrednio po transfuzji wartości te nie powinny być niższe niż 13–15 g/dl [14]. Mimo skuteczności terapii, jej głównym ograniczeniem pozostaje wpływ na jakość życia pacjentów. Chorzy muszą dostosować swoje życie prywatne i zawodowe do regularnych wizyt w szpitalach, aby otrzymać leczenie. Ponadto mogą wystąpić powikłania transfuzji, takie jak alloimmunizacja względem obcych erytrocytów, poprzetoczeniowe reakcje hemolityczne lub zakażenie chorobami przenoszonymi przez krew – HIV, HBV czy HCV. Regularne

wykonywanie przetoczeń prowadzi do rozwoju wtórnej hemochromatozy, która najczęściej doprowadza do uszkodzenia serca, wątroby oraz gruczołów wydzielania wewnętrznego [25,26].

Terapia chelatująca

Podawanie związków chelatujących ma na celu zmniejszenie całkowitej puli żelaza nagromadzonego w ustroju w wyniku wykonywanych transfuzji oraz zwiększonej absorpcji jelitowej tego pierwiastka [11]. Obecnie w praktyce klinicznej zastosowanie znajdują trzy preparaty: deferoksamina, deferypron oraz deferazyroks. Deferoksamina została dopuszczona do stosowania w latach 60. XX wieku. Jej mechanizm działania polega na tworzeniu kompleksów z wolnym żelazem oraz żelazem związanym z ferrytyną, a w mniejszym stopniu także z hemosyderyną, co umożliwia ich wydalenie [27]. Podaje się ją w formie iniekcji podskórnych lub infuzji dożylnych przez 8–12 godzin dziennie, kilka dni w tygodniu. Deferypron i deferazyroks to nowsze preparaty dostępne w formie doustnej. Charakteryzują się mniej skomplikowanym dawkowaniem, wygodniejszą drogą podania oraz podobną skutecznością kliniczną [28,29]. Terapia chelatująca przynosi bardzo dobre rezultaty kliniczne, lecz nie jest pozbawiona wad. Dokładne przestrzeganie zaleceń lekarskich bywa bardzo wymagające. Ponadto w trakcie leczenia mogą ujawnić się poważne działania niepożądane, które negatywnie wpływają na jakość życia pacjentów [12,29,30].

Luspatercept

Luspatercept to innowacyjny lek dopuszczony do leczenia TDT w Europie (2020) oraz Stanach Zjednoczonych (2019). Jest rekombinowanym białkiem fuzyjnym oddziałującym z niektórymi ligandami nadrodziny transformującego czynnika wzrostu (TGF- β). Mechanizm działania opiera się na hamowaniu szlaku Smad2/3, co prowadzi do stymulacji dojrzewania komórek erytroidalnych w późnych stadiach erytropoezy [31]. Badanie BELIEVE wykazało zmniejszenie zapotrzebowania na transfuzje o $\geq 33\%$ oraz redukcję stopnia obciążenia żelazem w dłuższej perspektywie czasowej [32]. Preparat podaje się w postaci iniekcji podskórnej co trzy tygodnie, dzięki czemu obciążenie pacjentów związane z leczeniem jest mniejsze w porównaniu do regularnych transfuzji krwi [33].

Splenektomia

Splenomegalia i hipersplenizm są często występującymi powikłaniami u pacjentów z TDT. Śledziona pełni wiele ważnych funkcji w organizmie – obecne w niej makrofagi odpowiadają za usuwanie około 80% uszkodzonych erytrocytów z krwioobiegu [14,34]. Jej powiększenie może prowadzić do spadku liczby erytrocytów, leukocytów i płytek krwi, a także być przyczyną dolegliwości bólowych brzucha [35]. W przeszłości zabieg ten cieszył się dużą popularnością, jednak ze względu na możliwe powikłania, takie jak zakrzepica oraz zwiększona podatność na ciężkie infekcje ogólnoustrojowe, liczba wykonywanych splenektomii na świecie znacząco zmalała. Obecnie wykonanie splenektomii powinno być zarezerwowane dla pacjentów z bardzo zaawansowanymi objawami hipersplenizmu lub splenomegalii. Warto podkreślić, że przed zabiegiem zaleca się wykonanie odpowiednich szczepień ochronnych, ze szczególnym uwzględnieniem szczepień przeciwko pneumokokom, meningokokom oraz *Haemophilus influenzae* typu B [14,36].

Allogeniczny przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych (allo-HSCT)

Przez wiele lat allo-HSCT był jedyną dostępną metodą pozwalającą na trwałe wyleczenie osób chorych na talasemię. Założenia przeprowadzenia zabiegu różnią się od tych obowiązujących w przeszczepach stosowanych w innych wskazaniach, takich jak choroby nowotworowe, zespoły niedoborów odporności lub anemia sierpowatokrwinkowa.

W przeciwieństwie do chorób nowotworowych, w talasemii nie oczekuje się wystąpienia efektu przeszczep przeciwko nowotworowi (*graft-versus-tumor*), a układ odpornościowy chorego nie został wcześniej osłabiony chemioterapią. Ponadto u chorych często obserwuje się wyraźną hiperplazję szpiku kostnego [37,38].

Wytyczne TIF zalecają wykonanie allo-HSCT u pacjentów w młodym wieku, jeszcze przed rozwinieniem powikłań narządowych związanych z przeładowaniem żelazem. Warunkiem przeprowadzenia procedury jest znalezienie dawcy zgodnego w układzie HLA. Źródłem komórek krwiotwórczych może być zarówno szpik kostny, jak i krew pępowinowa [14].

Przed przeszczepieniem konieczne jest przeprowadzenie kondycjonowania mieloablacyjnego, które polega na wyeliminowaniu nieprawidłowych komórek

szpiku oraz zapewnieniu odpowiednich warunków do przyjęcia się przeszczepu. Uzyskuje się to poprzez podawanie dużych dawek cytostatyków, najczęściej w schematach obejmujących stosowanie busulfanu, cyklofosfamid lub treosulfanu [14,38].

Pomimo swojej skuteczności, allo-HSCT wiąże się ze znacznym ryzykiem powikłań, mogących doprowadzić nawet do zgonu pacjenta. Kondycjonowanie praktycznie niszczy układ odpornościowy biorcy, czyniąc go wybitnie podatnym na zakażenia. Ponadto nowo przeszczepione limfocyty T dawcy mogą rozpoznawać tkanki biorcy jako obce i atakować je, co prowadzi do rozwoju choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (*graft-versus-host disease*).

W ostatnich dekadach dokonał się znaczny postęp w technice wykonywania allo-HSCT, co przełożyło się na zmniejszenie śmiertelności oraz poprawę odległych rezultatów terapii. Mimo to, około 10% pacjentów nadal nie przeżywa zabiegu [37,39].

TERAPIA GENOWA

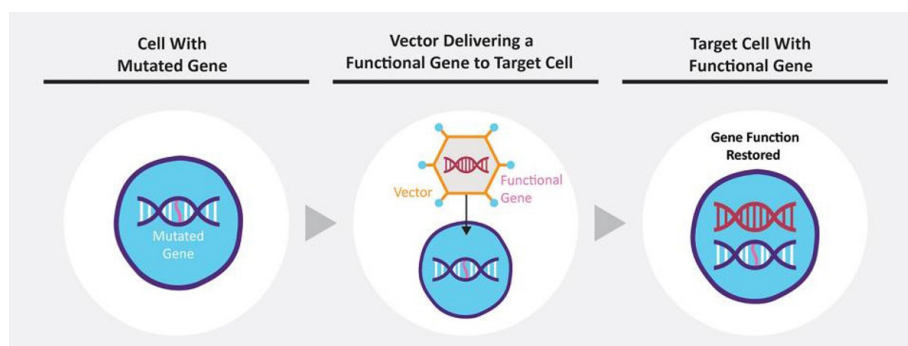
Terapia genowa jest nowoczesną metodą terapeutyczną opartą na wprowadzeniu do komórek pacjenta nowego materiału genetycznego – DNA lub RNA. Procedura może być przeprowadzona *ex vivo* – poza organizmem, lub *in vivo* – bezpośrednio po podaniu do żywego organizmu. Efekt kliniczny może polegać na: modyfikacji struktury lub zahamowaniu ekspresji genu już obecnego w komórkach albo uzyskaniu ekspresji nowo wprowadzonego genu terapeutycznego (rycina 2.) [40,41].

Do uzyskania opisanych efektów niezbędne jest użycie wektora zdolnego do dostarczenia sekwencji kodującej do docelowych komórek. Idealny nośnik powinien cechować się wysoką efektywnością oraz korzystnym profilem bezpieczeństwa. Obecnie najczęściej stosuje się wektory wirusowe ze względu na ich wysoką efektywność. W procesie produkcji wirusowy materiał genetyczny zostaje zmodyfikowany – geny wirusa zostają zastąpione genem terapeutycznym. W przemyśle farmaceutycznym wykorzystywane są wektory oparte na wielu typach wirusów [42,43], jednakże na potrzeby tego rozdziału zostanie omówiony jeden z nich – wektor lentiwirusowy.

Lentiwirusy należą do rodziny retrowirusów. Oparte na nich wektory zawierają jednoniciowe RNA o maksymalnej długości dziewięciu tysięcy par zasad. Na szczególną uwagę zasługują wektory pozyskane przy pomocy wirusa ludzkiego niedoboru odporności (HIV) [44]. Cechą wyróżniającą je spośród innych

wektorów jest możliwość transdukowania komórek dzielących się lub dzielących się wolno, takich jak krwiotwórcze komórki macierzyste CD34⁺ [45]. Po wnikięciu do cytoplazmy materiał genetyczny wirusa w postaci RNA ulega odwrotnej transkrypcji do komplementarnej nici DNA (cDNA) poprzez enzym odwrotną transkryptazę. Następnie cDNA integruje się z genomem gospodarza – preferencyjnie z dala od regionów promotorowych, co pozwala znacząco zmniejszyć ryzyko mutagenyzy insercyjnej [44]. Co więcej, bezpośrednia integracja z genomem zapewnia długotrwałą ekspresję genu terapeutycznego [42].

Talasemie wydają się być obiecującym kandydatem do terapii genowej. Choroby te są spowodowane mutacją pojedynczego genu, ich schematy leczenia opierają się głównie na postępowaniu objawowym, a komórki poddawane modyfikacjom są stosunkowo łatwo dostępne [46].



Rycina 2. Schematyczne przedstawienie procesu modyfikacji materiału genetycznego komórki [47]

Zalety i wady terapii genowej w leczeniu β -talasemii

Zalety

Główną zaletą terapii genowej jest możliwość długotrwałego uniezależnienia pacjentów od transfuzji krwi oraz potencjalna możliwość wyleczenia choroby, co dotychczas było osiągalne jedynie za pomocą allo-HSCT. Jednakże przeszczep allogeniczny wymagał znalezienia dawcy zgodnego w układzie HLA oraz wiązał się z wieloma powikłaniami, takimi jak odrzucenie graftu lub rozwinięcie choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD). W przeciwieństwie do tego przeszczep autologiczny, wykorzystywany w terapii genowej, nie wymaga szukania dawcy oraz wyklucza ryzyko rozwoju GHVD [48,49].

Pomimo początkowych wysokich kosztów, terapia genowa pozwala na oszczędności w perspektywie długoterminowej. Szacowane koszty leczenia objawowego i badań kontrolnych pacjentów znacząco przewyższają całokształt kosztów leczenia preparatem betibeglogene autotemcel [50].

W porównaniu do utartych schematów leczenia objawowego, terapia genowa pozwala zniwelować negatywne efekty przeładowania organizmu żelazem oraz eliminuje ryzyko wystąpienia powikłań zdrowotnych związanych z regularnymi transfuzjami krwi [49].

Co istotne, badania kliniczne wskazują także na wyraźną poprawę jakości życia obserwowanych pacjentów [51].

Wady

Główną wadą terapii genowej jest jej ograniczona dostępność, spowodowana wysoką ceną oraz koniecznością leczenia w ośrodkach wysokospecjalistycznych. Ten problem szczególnie dotyczy pacjentów w krajach o niższym poziomie socjoekonomicznym [52].

Dodatkowo, wymóg przeprowadzenia przed leczeniem kondycjonowania wiąże się z wystąpieniem licznych działań niepożądanych. Podawanie chemioterapeutyków może prowadzić do rozległego uszkodzenia błon śluzowych, wystąpienia poważnych krwawień i infekcji czy rozwinięcia zespołu niedrożności zatokowej wątroby [53].

Terapia genowa została wprowadzona do praktyki klinicznej stosunkowo niedawno. Na ten moment brakuje badań oceniających długofalowe efekty leczenia. Ponadto lentiwirusy mogą przyłączać się do genomu w losowych miejscach, co stwarza ryzyko wystąpienia zjawiska mutagenyzy insercyjnej. Wprowadzenie nowej sekwencji kodującej w niektóre miejsca genomu może prowadzić do zaburzeń ekspresji genów leżących w bezpośrednim sąsiedztwie, co stwarza ryzyko nowotworzenia [40].

BETIBEGLOGENE AUTOTEMCEL

Betibeglogene autotemcel (Zyntelgo™) jest preparatem opracowanym przez firmę *Bluebird Bio Inc.*, opartym na technice terapii genowej, stosowanym w leczeniu ciężkiej postaci β -talasemii [54]. Lek został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej przez Europejską Agencję Leków (EMA) w 2019 roku,

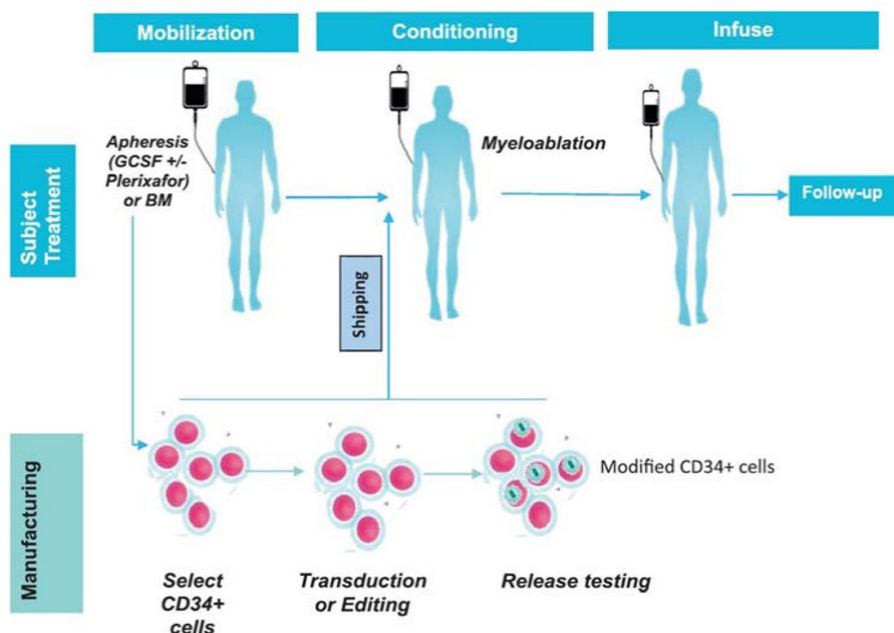
natomiast w 2022 roku został zatwierdzony przez Agencję Żywności i Leków (FDA) do stosowania na terenie Stanów Zjednoczonych.

Wskazaniem do zastosowania leku jest leczenie β -talasemii TDT u pacjentów powyżej 12. roku życia o genotypie innym niż β^0/β^0 , którzy kwalifikują się do wykonania autologicznego przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT), przy braku dawcy zgodnego w układzie HLA. Preparat jest przeznaczony do jednorazowego, autologicznego podania w formie infuzji dożyłnej w minimalnej dawce $5,0 \times 10^6$ komórek CD34⁺ na kilogram masy ciała pacjenta.

Przeciwwskazaniem do zastosowania terapii Zyntelgo są nadwrażliwość na składowe preparatu, ciąża, karmienie piersią oraz przebyte leczenie terapią genową z wykorzystaniem krwiotwórczych komórek macierzystych. Ponadto przeprowadzenie procedury uniemożliwiają czynniki wykluczające stosowanie agentów mobilizacyjnych oraz przeprowadzenie kondycjonowania [54].

Mechanizm działania

Betibeglogene autotemcel dodaje funkcjonalną kopię genu β -globiny do autologicznych komórek CD34⁺ pacjenta, co pozwala na trwałą korekcję molekularnej przyczyny choroby. Proces terapeutyczny rozpoczyna się od mobilizacji krwiotwórczych komórek macierzystych przy użyciu czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF) oraz antagonisty receptora chemo kinowego CXCR4, a następnie ich izolacji metodą aferezy [50,54]. Następnie komórki są transdukowane *ex vivo* replikacyjnie defektywnym wektorem lentiwirusowym BB305, który zawiera sekwencję kodującą gen β -globiny (wariant β^A -T87Q) wraz z elementami regulatorowymi. Po zakończeniu transdukcji przeprowadza się kondycjonowanie mieloablacyjne, które ma na celu eradykację endogennych komórek hematopoetycznych oraz umożliwia przyjęcie się zmodyfikowanego genetycznie auto-HSCT. Po podaniu produktu leczniczego dochodzi do odbudowy hematopoezy z udziałem transdukowanych komórek (rycina 3.). Nowo powstające erytrocyty zawierają w sobie β^A -T87Q-globinę, której obecność może zostać oznaczona metodami chromatograficznymi we krwi pacjenta [55]. Tym sposobem dochodzi do poprawy erytropoezy, normalizacji stężeń hemoglobiny oraz eliminacji potrzeby przyjmowania regularnych transfuzji [54].



Rycina 3. Schematyczne przedstawienie planu leczenia przy użyciu zmodyfikowanych genetycznie macierzystych komórek krwiotwórczych [56]

Badania kliniczne

HGB-204 i HGB-205

HGB-204 i HGB-205 to nierandomizowane badania kliniczne I/II fazy, prowadzone metodą otwartej próby, które rozpoczęły się w 2013 roku. Do udziału w badaniach początkowo zakwalifikowano 27 osób z TDT: 23 do badania HGB-204 i 4 do badania HGB-205. Z udziału wykluczono 4 osoby z powodu zaawansowanych zaburzeń funkcji wątroby (3 osoby) i zakażenia wirusem HBV (1 osoba). Dodatkowo 1 osoba została odrzucona na etapie izolacji komórek macierzystych z krwi obwodowej.

Pozostałe 22 osoby (18 w HGB-204, 4 w HGB-205) poddano czterodniowemu kondycjonowaniu mieloablacyjnemu busulfanem w dawce 3,2 mg/kg na dobę. Kolejne dawki były korygowane względem analizy farmakokinetyki po pierwszym podaniu. Badanie HGB-205 dodatkowo obejmowało minimum 3-miesięczne cykle transfuzji krwi, które miały na celu utrzymanie stężenia hemoglobiny na poziomie 11 g/dl, a dawka busulfanu była korygowana na podstawie codziennych analiz przemian farmakokinetycznych.

Podanie betibeglogene autotemcel nastąpiło po 72-godzinnej przerwie od kondycjonowania w obu badaniach. Wszyscy 22 pacjenci spełniali kryteria TDT, z czego 8 osób posiadało genotyp β^0/β^0 , 13 osób posiadało genotyp inny niż β^0/β^0 , a jedna osoba była homozygotą względem mutacji IVS-I-110, co kwalifikowało ją do grupy β^0/β^0 . Wszyscy pacjenci ukończyli trwający 24 miesiące okres obserwacji, po czym wszyscy zostali zakwalifikowani do badania LTF-303, oceniającego efekty kliniczne terapii na przestrzeni kolejnych 13 lat.

Badania miały na celu ocenę uniezależnienia się od transfuzji (TI), definiowanego jako średnia ważona ze stężeń hemoglobiny ≥ 9 g/dl bez konieczności wykonywania transfuzji przez okres ≥ 12 miesięcy.

Czas obserwacji pacjentów wyniósł od 15 do 42 miesięcy po transplantacji (mediana 26 miesięcy). Spośród 13 pacjentów z genotypem innym niż β^0/β^0 , 12 osób osiągnęło TI do 24. miesiąca. Mediana średniej ważonej stężeń hemoglobiny wyniosła 11,2 g/dl. Jedna osoba nie spełniła tego kryterium.

W grupie 9 pacjentów z genotypem β^0/β^0 (w tym $\beta^{+IVS-I-110}/\beta^{+IVS-I-110}$) 3 osoby nie wymagały podawania transfuzji przez okres od 14 do 20 miesięcy. Stężenie hemoglobiny wynosiło u nich od 8,3 do 10,2 g/dl. Pozostałe 6 osób nie spełniło kryteriów TI, jednakże obserwowano u nich średnio 74% spadek ilości transfuzji wykonywanych w ciągu roku oraz 73% redukcję objętości przyjmowanych transfuzji [57].

HGB-207 i HGB-212

HGB-207 i HGB-212 to wieloośrodkowe, otwarte badania kliniczne III fazy, które rozpoczęły się odpowiednio w 2016 i 2017 roku. Miały za zadanie ocenić skuteczność i bezpieczeństwo stosowania betibeglogene autotemcel u pacjentów z TDT.

HGB-207

Do udziału w badaniu zakwalifikowano 32 osoby poniżej 50. roku życia. Przed rozpoczęciem leczenia 9 osób zostało wykluczonych lub zrezygnowało z udziału. Z pozostałych 22 osób, 8 pacjentów nie ukończyło 12. roku życia.

Wszyscy uczestnicy zostali poddani czterodniowemu kondycjonowaniu mieloablacyjnemu busulfanem w dawce dostosowanej na podstawie indywidualnych analiz farmakokinetycznych. Pobranie komórek macierzystych CD34+

metodą aferezy poprzedzała ich wcześniejsza mobilizacja przy pomocy G-CSF i pleriksaforu.

Podanie betibeglogene autotemcel nastąpiło co najmniej 48 godzin po zakończeniu kondycjonowania. Wszyscy pacjenci spełniali kryteria TDT oraz posiadali genotypy inne niż β^0/β^0 . Po zakończeniu 24-miesięcznego okresu obserwacji zostali zakwalifikowani do wspomnianego wcześniej badania LTF-303.

Badanie HGB-207 miało na celu ocenę uniezależnienia się od transfuzji (TI), definiowanego jako średnia ważona ze stężeń hemoglobiny ≥ 9 g/dl przez okres ≥ 12 miesięcy bez konieczności wykonywania transfuzji.

Czas obserwacji pacjentów wyniósł od 13 do 48,2 miesięcy po transplantacji (mediana 29,5 miesiąca). 20 z 22 osób osiągnęło TI, w tym 6 osób poniżej 12. roku życia. Mediana średniej ważonej stężeń hemoglobiny wyniosła 11,7 g/dl. U pozostałych 2 pacjentów, którzy nie spełnili kryteriów TI, zaobserwowano odpowiednio 67,4% oraz 22,7% redukcji objętości przyjmowanych transfuzji w porównaniu do 6. miesiąca obserwacji [58].

HGB-212

Do udziału w badaniu zakwalifikowano 20 osób poniżej 50. roku życia. W trakcie przygotowań 1 osoba została wykluczona z powodu zaawansowanych zaburzeń funkcji wątroby, a jedna zrezygnowała z udziału po pobraniu komórek macierzystych. Z pozostałych 18 pacjentów 13 osób nie ukończyło 18. roku życia.

Procedura kondycjonowania, mobilizacji komórek oraz podania produktu leczniczego była identyczna jak w badaniu HGB-207.

Wszyscy pacjenci spełniali kryteria TDT i posiadali jeden z następujących genotypów: β^0/β^0 (12 osób), $\beta^0/\beta^{+IVS-1-110}$ (3 osoby), $\beta^{+IVS-1-110}/\beta^{+IVS-1-110}$ (3 osoby). Po ukończeniu badania wszyscy zostali zakwalifikowani do udziału w badaniu LTF-303.

Badanie HGB-212 miało na celu ocenę TI według tych samych kryteriów jak w badaniu HGB-207. Czas obserwacji pacjentów wyniósł od 23,8 do 59 miesięcy po transplantacji (mediana 47,9 miesiąca). Spośród 18 pacjentów 16 osób osiągnęło TI, w tym 12 osób poniżej 18. roku życia. Mediana średniej ważonej stężeń hemoglobiny wyniosła 10,5 g/dl.

W grupie 2 pacjentów, którzy nie osiągnęli kryterium TI, znalazła się jedna osoba poniżej 18. roku życia z genotypem β^0/β^0 oraz jedna osoba powyżej 18. roku z genotypem $\beta^{+IVS-1-110}/\beta^{+IVS-1-110}$. U pierwszego pacjenta nie stwierdzono

zmniejszenia zapotrzebowania na transfuzje, natomiast u drugiego odnotowano redukcję o 96,6% [59].

Tabela 2. Podsumowanie najważniejszych informacji dotyczących opisanych badań klinicznych [opracowanie własne]

Nazwa badania	Faza	Finalna liczba uczestników	Genotyp	Mediana stężenia Hb (g/dl)	Osiągnięcie TI
HGB-204 HGB-205	I/II	22	β^0/β^0 (9 osób), inny niż β^0/β^0 (13 osób)	11,2 (inny niż β^0/β^0)	β^0/β^0 (3 osoby – 33%), inny niż β^0/β^0 (12 osób – 92%)
HGB-207	III	22	Inny niż β^0/β^0	11,7	20 osób (91%)
HGB-212	III	18	β^0/β^0 (12 osób), $\beta^0/\beta^{+IVS-1-110}$ (3 osoby), $\beta^{+IVS-1-110}/\beta^{+IVS-1-110}$ (3 osoby)	10,5	16 osób (89%)

DYSKUSJA

Obiecujące wyniki uzyskane podczas prowadzenia badań klinicznych nad terapią betibeglogene autotemcel zwróciły uwagę zarówno środowiska medycznego, jak i pacjentów. W badaniach HGB-204, HGB-205 i HGB-207 ponad 90% uczestników o genotypie innym niż β^0/β^0 osiągnęło kryteria TI [57,58]. W przeszłości taką skutecznością cechował się jedynie allo-HSCT, jednakże w opisywanych badaniach około 90% pacjentów poddanych transplantacji nie miało ukończonych 18 lat. Przeprowadzenie allo-HSCT u osób poniżej 14. roku życia wiązało się ze znacznie mniejszą śmiertelnością w porównaniu do innych grup wiekowych [59]. W związku z tym terapia genowa może stanowić cenną alternatywę dla allo-HSCT, szczególnie u starszych pacjentów.

W przeciwieństwie do tej grupy, pacjenci prezentujący genotyp β^0/β^0 osiągałi znacznie gorsze wyniki w długoterminowej obserwacji. W badaniu HGB-204 i HGB-205 tylko 33% uczestników osiągnęło kryteria TI. Z kolei w badaniu HGB-212, które oceniało odpowiedź na leczenie u chorych z genotypami zawierającymi co najmniej jeden allel β^0 - odpowiedzialnymi za najcięższy przebieg choroby - 89% uczestników osiągnęło kryteria TI. Niepełne dane kliniczne dotyczące skuteczności betibeglogene autotemcel u chorych z genotypem β^0/β^0 wskazują na konieczność przeprowadzenia dalszych badań. Warto jednak zaznaczyć, że większość uczestników, którzy nie osiągnęli kryteriów TI, odnotowało istotne zmniejszenie zapotrzebowania na transfuzje [57-59].

Pomimo swoich niewątpliwych zalet wciąż brakuje danych potwierdzających długoterminowe utrzymywanie się uzyskanych efektów leczenia, a stosowanie wektorów lentiwirusowych budzi obawy związane z możliwym ryzykiem nowotworzenia [40]. Dodatkowo terapia betibeglogene autotemcel jest bardzo kosztowna. Wysoka cena stanowi duże obciążenie dla systemów ochrony zdrowia krajów słabiej rozwiniętych gospodarczo, co w istotny sposób ogranicza do niej dostęp pacjentom z mniej zamożnych regionów świata [50,52].

PODSUMOWANIE

β -talasemia od wielu lat pozostaje poważnym wyzwaniem terapeutycznym dla klinicystów z całego świata. Pomimo znacznego postępu technologicznego, który dokonał się w medycynie na przestrzeni ostatnich dekad, większość pacjentów nadal pozostaje uzależniona od dożywotniego, obciążającego leczenia. Wprowadzenie na rynek terapii betibeglogene autotemcel otworzyło nowy rozdział w leczeniu tej choroby. Jej zastosowanie niesie ze sobą nadzieje na życie wolne od objawów talasemii oraz znacząco rozszerza grono pacjentów kwalifikujących się do leczenia w porównaniu z allo-HSCT. Niemniej jednak terapia genowa nie jest pozbawiona wad. Wciąż brakuje danych na temat bezpieczeństwa oraz skuteczności leczenia w perspektywie długoterminowej, a wysokie koszty leczenia uniemożliwiają jej powszechne stosowanie. Na obecnym etapie terapia genowa stanowi cenną alternatywę dla powszechnie przyjętych schematów terapeutycznych, jednak dokładne poznanie jej możliwości wymaga jeszcze wielu lat badań i obserwacji.

REFERENCJE

1. Thalassemias — pathophysiology, molecular basics and diagnostics | Turowski | Hematology in Clinical Practice. Accessed March 28, 2025. https://journals.viamedica.pl/hematology_in_clinical_practice/article/view/36211/34403
2. Kattamis A, Forni GL, Aydinok Y, Viprakasit V. Changing patterns in the epidemiology of β -thalassemia. *Eur J Haematol.* 2020;105(6):692-703. doi:10.1111/ejh.13512
3. Origa R. β -Thalassemia. *Genetics in Medicine.* 2017;19(6):609-619. doi:10.1038/gim.2016.173

4. Chauhan W, Shoaib S, Fatma R, Zaka-ur-Rab Z, Afzal M. Beta-thalassemia and the advent of new interventions beyond transfusion and iron chelation. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2022;88(8):3610-3626. doi:10.1111/bcp.15343
5. Asghar AA, Khabir Y, Hashmi MR. Zynteglo: Betibeglogene autotemcel – An innovative therapy for β -thalassemia patients. *Ann Med Surg (Lond)*. 2022;82:104624. doi:10.1016/j.amsu.2022.104624
6. Ferraresi M, Panzieri DL, Leoni S, Cappellini MD, Kattamis A, Motta I. Therapeutic perspective for children and young adults living with thalassemia and sickle cell disease. *Eur J Pediatr*. 2023;182(6):2509-2519. doi:10.1007/s00431-023-04900-w
7. Kattamis A, Kwiatkowski JL, Aydinok Y. Thalassaemia. *The Lancet*. 2022;399(10343):2310-2324. doi:10.1016/S0140-6736(22)00536-0
8. Shash H. Non-Transfusion-Dependent Thalassemia: A Panoramic Review. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(10):1496. doi:10.3390/medicina58101496
9. McDowell LA, Kudaravalli P, Chen RJ, Sticco KL. Iron Overload. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2025. Accessed March 21, 2025. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526131/>
10. Łuszczewski A, Matyska-Piekarska E, Treffler J, Wawer I, Łacki J, Śliwińska-Stańczyk P. Artykuł przeglądowy Reaktywne formy tlenu – znaczenie w fizjologii i stanach patologii organizmu. *Reumatologia*. 2007;45(5):284-289.
11. Management of thalassemia - UpToDate. Accessed April 6, 2025. <https://www.uptodate.com/contents/management-of-thalassemia#H427700518>
12. Rasel M, Hashmi MF, Mahboobi SK. Transfusion Iron Overload. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2025. Accessed March 21, 2025. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562146/>
13. Sirachainan N. Thalassemia and the hypercoagulable state. *Thrombosis Research*. 2013;132(6):637-641. doi:10.1016/j.thromres.2013.09.029
14. Guidelines for the Management of Transfusion-Dependent β -Thalassaemia (5th edition – 2025). TIF. Accessed March 20, 2025. <https://thalassaemia.org.cy/publications/tif-publications/guidelines-for-the-management-of-transfusion-dependent-%ce%b2-thalassaemia-5th-edition-2025/>

15. Clinical Classification, Screening and Diagnosis for Thalassemia - ClinicalKey. Accessed March 22, 2025. <https://www.clinicalkey.com/#!/content/playContent/1-s2.0-S0889858817302083?returnurl=null&referrer=null>
16. Global Thalassaemia Review 2023. TIF. Accessed March 28, 2025. <https://thalassaemia.org.cy/download/global-thalassaemia-review-2023/>
17. Musallam KM, Rivella S, Vichinsky E, Rachmilewitz EA. Non-transfusion-dependent thalassemias. *Haematologica*. 2013 Jun;98(6):833-44. doi: 10.3324/haematol.2012.066845. PMID: 23729725; PMCID: PMC3669437.
18. Taher AT, Weatherall DJ, Cappellini MD. Thalassaemia. *The Lancet*. 2018;391(10116):155-167. doi:10.1016/S0140-6736(17)31822-6
19. Herbert L. Muncie J, Campbell JS. Alpha and Beta Thalassemia. Accessed March 17, 2025. <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2009/0815/p339.html>
20. Higgs DR, Engel JD, Stamatoyannopoulos G. Thalassaemia. *The Lancet*. 2012;379(9813):373-383. doi:10.1016/S0140-6736(11)60283-3
21. Talasemie - Niedokrwistości hemolityczne wrodzone - Niedokrwistości hemolityczne - Niedokrwistości - Hematologia i onkologia - Pediatria - Podręcznik multimedialny oparty na zasadach EBM - Medycyna Praktyczna. Accessed April 6, 2025. <https://www.mp.pl/podrecznik/pediatrics/chapter/B42.71.11.3.1.3>.
22. Thalassemia Minor - an overview | ScienceDirect Topics. Accessed March 28, 2025. <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/thalassemia-minor>
23. Thalassemia Intermedia - an overview | ScienceDirect Topics. Accessed March 28, 2025. <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/thalassemia-intermedia>
24. Chonat S, Quinn CT. Current Standards of Care and Long Term Outcomes for Thalassemia and Sickle Cell Disease. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1013:59-87. doi: 10.1007/978-1-4939-7299-9_3. PMID: 29127677; PMCID: PMC5720159.

25. Forni GL, Grazzini G, Boudreaux J, Agostini V, Omert L. Global burden and unmet needs in the treatment of transfusion-dependent β -thalassemia. *Front Hematol.* 2023;2. doi:10.3389/frhem.2023.1187681
26. Rund D, Rachmilewitz E. New trends in the treatment of beta-thalassemia. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2000;33(2):105-118. doi:10.1016/s1040-8428(99)00058-x
27. Matysiak MJ. Deferazyroks (Exjade®) w terapii chelatującej u dzieci. *Hematologia.* 2011;2(1). Accessed March 29, 2025. https://journals.viamedica.pl/hematology_in_clinical_practice/article/view/15729
28. Cianciulli P. Iron Chelation Therapy in Thalassemia Syndromes. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2009;1(1):e2009034. doi:10.4084/MJHID.2009.034
29. Clinical Challenges with Iron Chelation in Beta Thalassemia - ClinicalKey. Accessed March 29, 2025. <https://www.clinicalkey.com/#!/content/playContent/1-s2.0-S088985882200154X?scrollTo=%23hl0000471>
30. Geneen LJ, Dorée C, Estcourt LJ. Interwencje mające na celu poprawę przestrzegania terapii chelatującej żelazo u osób z anemią sierpowatą lub talasemią - Geneen, LJ - 2023 | Cochrane Library. Accessed March 29, 2025. <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012349.pub3/full/pl>
31. Reblozyl, INN-luspatercept, Accessed April 5 2025. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210204150806/anx_150806_pl.pdf
32. Musallam KM, Taher AT. Luspatercept: a treatment for ineffective erythropoiesis in thalassemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2024;2024(1):419-425. doi:10.1182/hematology.2024000567
33. Taher AT, Cappellini MD. Luspatercept for β -thalassemia: beyond red blood cell transfusions. *Expert Opinion on Biological Therapy.* Published online November 2, 2021. Accessed March 29, 2025. <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14712598.2021.1968825>
34. Mannu F, Arese P, Cappellini MD, et al. Role of Hemichrome Binding to Erythrocyte Membrane in the Generation of Band-3 Alterations in β -Thalassemia Intermedia Erythrocytes. *Blood.* 1995;86(5):2014-2020. doi:10.1182/blood.V86.5.2014.bloodjournal8652014

35. Osataphan N, Dumnil S, Tantiworawit A, et al. The long-term efficacy in blood transfusions, hematologic parameter changes, and complications after splenectomy in patients with transfusion-dependent thalassemia. *Transfusion and Apheresis Science*. 2023;62(3):103620. doi:10.1016/j.transci.2022.103620
36. Bhattacharjee U, Khadwal A, Singh C, et al. Long-term complications, survival and mortality in splenectomised adult transfusion-dependent thalassemia patients. *Transfusion and Apheresis Science*. 2025;64(1):104064. doi:10.1016/j.transci.2024.104064
37. Angelucci E, Matthes-Martin S, Baronciani D, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia major and sickle cell disease: indications and management recommendations from an international expert panel. *Haematologica*. 2014;99(5):811-820. doi:10.3324/haematol.2013.099747
38. Khaddour K, Hana CK, Mewawalla P. Hematopoietic Stem Cell Transplantation. In: StatPearls. StatPearls Publishing; 2025. Accessed March 30, 2025. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536951/>
39. Justiz Vaillant AA, Modi P, Mohammadi O. Graft-Versus-Host Disease. In: StatPearls. StatPearls Publishing; 2025. Accessed March 30, 2025. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538235/>
40. Tang R, Xu Z. Gene therapy: a double-edged sword with great powers. *Mol Cell Biochem*. 2020;474(1):73-81. doi:10.1007/s11010-020-03834-3
41. Terapia genowa i jej zastosowanie w leczeniu nowotworów ginekologicznych / Gromadzka Agnieszka, Kubiczak Marta, Jankowska Anna ; Katedra i Zakład Biologii Komórki. Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. - Biblioteka Narodowa (Polska). Accessed April 5, 2025. https://katalogi.bn.org.pl/discovery/fulldisplay?docid=alma991037051519705066&vid=48OMNIS_NLOP:48OMNIS_NLOP
42. Terapia genowa jako metoda leczenia chorób genetycznych. 1st ed. Wydawnictwo Akademia Medycyny; 2021. Accessed April 5, 2025. <https://doi.org/10.53139/FW.20211401>

43. Cieślewicz A, Terapia genowa: wprowadzenie | Contemporary Pharmacy | ICI Journals Master. Accessed May 18, 2024. [https:// journals.indexcopernicus.com/search/article?articleId=107138](https://journals.indexcopernicus.com/search/article?articleId=107138)
44. Viral vectors: A look back and ahead on gene transfer technology. ResearchGate. Published online October 22, 2024. Accessed April 5, 2025. https://www.researchgate.net/publication/235717234_Viral_vectors_A_look_back_and_ahead_on_gene_transfer_technology
45. Recent advances in lentiviral vectors for gene therapy - PubMed. Accessed April 5, 2025. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34708326/>
46. Balency L. Gene Therapy Selection: Factors, Approaches, and Challenges. *Annals of Clinical Trials and Vaccines Research*. 2024;14(5):280-281.
47. Locatelli F, Cavazzana M, Frangoul H, Fuente J, Algeri M, Meisel R. Autologous gene therapy for hemoglobinopathies: From bench to patient's bedside. *Mol Ther*. 2024 May 1;32(5):1202-1218. doi: 10.1016/j.ymthe.2024.03.005. Epub 2024 Mar 7. PMID: 38454604; PMCID: PMC11081872.
48. Gene Therapy and Gene Editing for β -Thalassemia - ClinicalKey. Accessed April 5, 2025. <https://www.clinicalkey.com/#!/content/playContent/1-s2.0-S0889858822001538?returnurl=null&referrer=null>
49. Arya Y, Sahi PK. Cell-Based Gene Therapy for β -Thalassemia. *Indian Pediatr*. 2023;60(4):313-316. doi:10.1007/s13312-023-2865-1
50. Kansal AR, Reifsnider OS, Brand SB, et al. Economic evaluation of betibeglogene autotemcel (Beti-cel) gene addition therapy in transfusion-dependent β -thalassemia. *J Mark Access Health Policy*. 9(1):1922028. doi:10.1080/20016689.2021.1922028
51. Kwiatkowski JL, Locatelli F, Walters MC, et al. Improvement in Health-Related Quality of Life Following Treatment with Betibeglogene Autotemcel in Patients with Transfusion-Dependent β -Thalassemia Enrolled in Phase 3 Studies. *Blood*. 2021;138:3085. doi:10.1182/blood-2021-150392
52. Sadiq IZ, Abubakar FS, Usman HS, et al. Thalassemia: Pathophysiology, Diagnosis, and Advances in Treatment. *Thalassemia Reports*. 2024;14(4):81-102. doi:10.3390/thalassrep14040010

53. Kunz JB, Kulozik AE. Gene Therapy of the Hemoglobinopathies. *Hemasphere*. 2020;4(5):e479. doi:10.1097/HS9.0000000000000479
54. Zynteglo, INN-betibeglogene autotemcel, Accessed April 5 2025. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210709152248/anx_152248_pl.pdf
55. Papaioannou I, Owen JS, Yáñez-Muñoz RJ. Clinical applications of gene therapy for rare diseases: A review. *Int J Exp Pathol*. 2023;104(4):154-176. doi:10.1111/iep.12478
56. Soni S. Gene therapies for transfusion dependent β -thalassemia: Current status and critical criteria for success. *Am J Hematol*. 2020 Sep;95(9):1099-1112. doi: 10.1002/ajh.25909. PMID: 32562290.
57. Gene Therapy in Patients with Transfusion-Dependent β -Thalassemia | *New England Journal of Medicine*. Accessed April 5, 2025. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1705342>
58. Locatelli F, Thompson AA, Kwiatkowski JL, et al. Betibeglogene Autotemcel Gene Therapy for Non- β^0/β^0 Genotype β -Thalassemia. *New England Journal of Medicine*. 2022;386(5):415-427. doi:10.1056/NEJMoa2113206
59. Kwiatkowski JL, Walters MC, Hongeng S, et al. Betibeglogene autotemcel gene therapy in patients with transfusion-dependent, severe genotype β -thalassaemia (HGB-212): a non-randomised, multicentre, single-arm, open-label, single-dose, phase 3 trial. *The Lancet*. 2024;404(10468):2175-2186. doi:10.1016/S0140-6736(24)01884-1

TERAPIA GENOWA W LECZENIU HEMOFILII B

Paulina Piech, Natalia Ostrowska, Alicja Dubiel, Liwia Olejniczak

Studenckie Koło Naukowe im. Zbigniewa Religi przy Katedrze Biofizyki w Zabrze,
Wydział Nauk Medycznych w Zabrzu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: Hemofilia B to wrodzona skaza krwotoczna, spowodowana mutacją w genie F9, czego skutkiem jest zmniejszenie aktywności czynnika krzepnięcia IX, czyli białka niezbędnego do procesu krzepnięcia krwi. Choroba ta może prowadzić do krwawień w narządach wewnętrznych, mięśniach i stawach co skutkuje bólem, obrzękiem i uszkodzeniem stawów. Hemofilia B objawia się przedłużonym krwawieniem pozabiegowym lub samoistnymi epizodami krwawienia oraz może zagrażać życiu pacjenta. Na chwilę obecną leczenie polega na stosowaniu dożylnych wlewów czynnika IX w celu utrzymania jego odpowiedniego poziomu. Terapia ta ma negatywny wpływ na jakość życia pacjentów, dlatego innowacyjnym sposobem leczenia jest terapia genowa opierająca się o wektor wirusa adenowirusowego AAV, w celu zwiększenia aktywności czynnika IX.

Słowa kluczowe: czynnik krzepnięcia IX, hemofilia, hemofilia B, terapia genowa

Abstract: Hemophilia B is a congenital hemorrhagic diathesis caused by a mutation in the F9 gene, resulting in a decrease in the activity of coagulation factor IX, a protein necessary for the blood clotting process. The disease can lead to bleeding in internal organs, muscles and joints resulting in pain, swelling and joint damage. Hemophilia B manifests as prolonged postoperative bleeding or spontaneous bleeding episodes and can be life-threatening for the patient. For the time being, treatment consists of intravenous infusions of factor IX to maintain adequate levels. This therapy has a negative impact on patients' quality of life, so an innovative treatment is gene therapy based on an adenoviral vector (AAV) to increase factor IX activity.

Keywords: coagulation factor IX gene therapy, hemophilia, hemophilia B

WSTĘP

Hemofilia jest osoczną skazą krwotoczną, najczęściej wrodzoną. Przyczyną tego schorzenia są najczęściej niedobór lub zaburzenie funkcji jednego z elementów układu krzepnięcia, co prowadzi do zaburzeń procesu tworzenia skrzepu. W przypadku hemofilii B jest to zmniejszenie aktywności czynnika krzepnięcia IX w osoczu, natomiast przy hemofilii A - VIII [1]. Czynniki IX jest proteazą serynową, zbudowaną z 415 aminokwasów oraz jest syntetyzowany w wątrobie. Razem ze składnikami II, VII i X należy do grupy zespołu protrombiny, których synteza wymaga obecności witaminy K [2]. Jest on kodowany przez gen F9 zlokalizowany na długim ramieniu chromosomu X (Xq27). Za wystąpienie hemofilii B odpowiadają polimorfizmy oraz mutacje w jego obrębie, spośród których najczęściej obserwuje się mutacje punktowe, rzadziej dochodzi do zmian w miejscach splicingowych, przesunięć ramki odczytu oraz dużych delecji i rearanżacji [3]. Hemofilia B jest dziedziczona w sposób recesywny sprzężony z chromosomem X, dlatego skaza krwotoczna występuje głównie u mężczyzn, podczas gdy kobiety są nosicielkami mutacji. Częstość występowania hemofilii B wynosi około 1 na 30 000 męskich noworodków, co oznacza, że jest ona około sześć razy rzadsza niż hemofilia A. Na podstawie badań epidemiologicznych przeprowadzonych w Polsce w 2004 roku oszacowano, że hemofilie A i B łącznie występują z częstością 1 na 5600 mężczyzn [4, 5]. W hemofilii B krwawienia wynikają z upośledzenia hemostazy wtórnej, podczas gdy procesy hemostazy pierwotnej pozostają prawidłowe. Niedobór czynnika IX prowadzi do niewystarczającej syntezy trombiny, która odpowiada za przekształcanie fibrynogenu w fibrynę. W konsekwencji płytkowy czop hemostatyczny nie zostaje odpowiednio wzmocniony włóknikiem, co skutkuje powstawaniem skrzepów o osłabionej strukturze, podatnych na szybki rozpad i nasilone krwawienia. Diagnostyka hemofilii B opiera się na oznaczeniu aktywności brakującego czynnika krzepnięcia w osoczu, przy czym stopień nasilenia objawów jest uzależniony od poziomu F9 [6].

POSTACIE KLINICZNE

W zależności od stopnia niedoboru osocznego czynnika krzepnięcia wyróżnia się trzy postacie hemofilii: postać ciężką – gdy aktywność czynnika VIII/IX wynosi poniżej 1% normy; postać umiarkowaną – gdy mieści się w przedziale od 1% do 5% normy; oraz postać łagodną – od 5% do 50% normy [7]. Objawy postaci ciężkiej zazwyczaj ujawniają się w ciągu pierwszych dwóch lat

życia i obejmują m.in. wynaczynienia krwi do tkanek podskórnych, mięśni oraz przedłużone epizody krwawień po niewielkich urazach [8]. Krwawienia dostawowe, szczególnie w obrębie stawów kolanowych, łokciowych oraz skokowych, pojawiają się najczęściej między 2. a 3. rokiem życia. Samoistne wylewy stają się dominującym objawem, prowadzącym z czasem do przewlekłych zmian zwyrodnieniowych. Typowe manifestacje epizodu krwotocznego to: parestezje, ból, obrzęk, wzmożone ucieplenie okolicy stawu oraz ograniczenie jego ruchomości [9]. Krwawienia śródmięśniowe (np. w obrębie goleni, uda, pośladków) mogą prowadzić do ucisku struktur naczyniowo-nerwowych, skutkując powikłaniami, takimi jak przykurcz niedokrwienny Volkmana lub porażenie nerwu biodrowego. W przypadku krwaków zlokalizowanych w tylnej ścianie gardła bądź jamie ustnej istnieje ryzyko niedrożności dróg oddechowych, co wymaga natychmiastowej interwencji [10]. Krwotok śródczaszkowy, występujący u około 5% chorych, charakteryzuje się wysokim ryzykiem zgonu. Zabiegi chirurgiczne, takie jak ekstrakcja zęba stałego, tonsillektomia czy inne operacje, mogą prowadzić do masywnych krwotoków, często opóźnionych, pojawiających się nawet kilka godzin po interwencji. W przypadku braku odpowiedniego leczenia mogą one skutkować zagrażającą życiu hipowolemią. U pacjentów z postacią umiarkowaną krwawienia dostawowe występują rzadziej i zwykle mają charakter pourazowy. Obejmują zazwyczaj jeden lub dwa stawy i rzadko prowadzą do ich destrukcji. Wylewy do mięśni są obserwowane sporadycznie. Krwawienia pourazowe – zarówno w obrębie tkanek miękkich, jak i ran otwartych – mogą jednak przebiegać równie intensywnie jak w postaci ciężkiej. Hemofilia o łagodnym przebiegu charakteryzuje się zazwyczaj brakiem krwawień do stawów i mięśni. U chorych z aktywnością czynnika VIII lub IX powyżej 25% wartości prawidłowej zwykle nie występują objawy skazy krwotocznej. W wielu przypadkach diagnoza zostaje postawiona dopiero w sytuacjach klinicznych wymagających interwencji chirurgicznej lub w następstwie urazu [11, 12].

DIAGNOSTYKA

U noworodków płci męskiej, urodzonych przez nosicielki hemofilii, należy pobrać krew pępowinową w celu oceny aktywności osoczowych czynników krzepnięcia. U zdrowych niemowląt i wcześniaków aktywność czynnika VIII mieści się w normie lub może być lekko podwyższona. Aktywność czynnika IX u wszystkich nowonarodzonych dzieci jest znacznie obniżona, dlatego w przypadku podejrzenia hemofilii B zaleca się powtórzenie badań po 3-6 miesiącach.

Początkowo przeprowadza się testy przesiewowe hemostazy, które obejmują oznaczenie liczby płytek krwi, czasu okluzji, czasu protrombinowego, czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji APTT (*ang. Activated Partial Thromboplastin Time*), stężenia fibrynogenu oraz w razie potrzeby, czasu trombinowego. Rozpoznanie choroby opiera się na wykazaniu obniżonej aktywności odpowiednio czynnika VIII (FVIII) lub czynnika IX (FIX) w osoczu [13,14]. Do oznaczania koagulacyjnej aktywności FVIII (FVIII:C) i FIX (FIX:C) stosuje się metodę jednostopniową koagulacyjną opartą na pomiarze APTT, rzadziej dwustopniową z użyciem substratu chromogenego [15]. Badanie to przeprowadza się nie tylko w celu rozpoznania, ale także w monitorowaniu leczenia substytucyjnego [16]. Obecnie uważa się, że proces diagnostyczny powinien obejmować zarówno ocenę stopnia niedoboru FVIII lub FIX, jak i identyfikację mutacji sprawczej [17,18]. U potencjalnych nosicieli hemofilii zawsze należy oznaczyć FVIII:C lub FIX:C, przy czym prawidłowe wyniki nie wykluczają nosicielstwa [19]. U dzieci z rozpoznaną hemofilią powinno się wykonać przeciemiążkowe badanie ultrasonograficzne (USG) oraz USG jamy brzusznej w celu wykrycia potencjalnych krwawień wewnętrznych. Domięśniowe podanie witaminy K należy wstrzymać do wykluczenia skazy krwotocznej lub podać ją doustnie, jeśli rozpoznanie jest opóźnione. Nie zaleca się opóźniania szczepień (np. BCG – *Bacillus Calmette-Guérin*, HBV – Wirusowe Zapalenie Wątroby typu B). W sytuacjach podejrzenia lub potwierdzenia hemofilii zaleca się podawanie szczepionek drogą podskórną, przy jednoczesnym uciskaniu miejsca wkłucia przez minimum 10 minut [13].

KONCENTRATY CZYNNIKÓW KRZEPNIĘCIA

Leczenie substytucyjne w hemofilii to terapia polegająca na podawaniu brakujących czynników krzepnięcia krwi, aby zapobiegać krwawieniom lub je kontrolować. Stosuje się głównie koncentraty rekombinowanego oraz osoczopochodnego czynnika VIII lub IX, preparaty omijające, takie jak koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny aPCC (*ang. Activated Prothrombin Complex Concentrate*) oraz emicizumab. W przypadku ciężkiej hemofilii zalecane jest profilaktyczne, regularne podawanie czynnika, mające na celu zapobieganie utracie krwi [20]. W 2020 roku WFH (*ang. The World Federation of Hemophilia*) wprowadziło nową definicję profilaktyki, uznając ją za systematyczne podawanie leków hemostatycznych pacjentom z hemofilią, aby zapobiec krwawieniom i umożliwić im aktywne życie o jakości porównywalnej z życiem zdrowych osób [7]. Zgodnie z aktualnym programem NFZ (Narodowego Funduszu Zdrowia),

rozdziela się pierwotną i wtórną profilaktykę krwawień. Pierwotna dotyczy dzieci z nowym rozpoznaniem ciężkiej hemofilii A lub B, które wcześniej nie były leczone czynnikami osoczo pochodnymi lub u których wystąpiło nie więcej niż jedno krwawienie dostawowe, a leczenie rozpoczęto przed 3. rokiem życia. Wtórna profilaktykę prowadzi się u dzieci, które przeszły więcej niż jedno krwawienie do stawów, zaczynając leczenie od pierwszego dnia życia do ukończenia osiemnastego roku życia [21]. W leczeniu krwawień u pacjentów stosuje się ten sam preparat czynnika IX, co przy zapobieganiu. W hemofilii B zaleca się również działanie prewencyjne dopasowane do indywidualnej charakterystyki farmakokinetycznej pacjenta [22].

Obliczanie dawki koncentratu czynnika IX w leczeniu chorych na hemofilię B opiera się na zasadzie, że podanie 1 jednostki czynnika IX na 1 kg masy ciała podnosi jego aktywność w osoczu przeciętnie o 1% normy [23].

Wzór na dawkę czynnika IX przedstawia się następująco:

$$\text{dawka czynnika IX (liczba jednostek)} = \\ \text{masa ciała (kg)} \times \text{pożądana aktywność czynnika IX (\% normy)}.$$

Należy zaznaczyć, że tak obliczamy wyłącznie osoczo pochodny czynnik IX. W przypadku stosowania rekombinowanych koncentratów obliczoną dawkę należy dodatkowo pomnożyć przez współczynnik zależny od wieku pacjenta i rodzaju preparatu.

W profilaktyce z zastosowaniem leków o standardowym okresie półtrwania SHL (*ang. standard half-life*) pacjenci z hemofilią A wymagają dożylnych wstrzyknięć koncentratu co drugi dzień, a z hemofilią B dwa razy w tygodniu, co daje 104-183 podań rocznie. Umożliwia to stałe utrzymanie aktywności niedoborowego czynnika >1-2%. Takie leczenie może być uciążliwe, co skutkowało opracowaniem koncentratów o wydłużonym czasie półtrwania EHL (*ang. extended half-life*), który został zwiększony co najmniej 1,3-krotnie dla FVIII i 4,3-5,3-krotnie dla FIX. Dzięki temu chorzy na hemofilię A otrzymują czynnik 2 razy w tygodniu, a w hemofilii B raz na 7-14 dni [24, 25]. Wydłużony czas działania uzyskano poprzez modyfikacje cząsteczek rCF, takie jak fuzja z fragmentem Fc immunoglobuliny lub rekombinowaną albuminą czy pegylacja. Badania kliniczne potwierdziły skuteczność EHL w zapobieganiu i leczeniu krwawień oraz w profilaktyce okołoperacyjnej, wykazując porównywalne bezpieczeństwo do SHL.

LEKI WSPOMAGAJĄCE

W leczeniu hemofilii, oprócz koncentratów czynników krzepnięcia, stosuje się także desmopresynę (DDAVP), czyli syntetyczny analog wazopresyny, inne leki wspomagające takie jak kwas traneksamowy (TXA) oraz miejscowe środki hemostatyczne [26]. Choć nie zwiększają one bezpośrednio aktywności niedoborowego czynnika krzepnięcia w osoczu, ich mechanizm działania korzystnie wpływa na hemostazę.

Do leków wspomagających można zaliczyć leki antyfibrynolityczne, które odgrywają istotną rolę w hamowaniu krwawień śluzówkowych, zwłaszcza w obrębie jamy ustnej, nosa i przewodu pokarmowego, a u objawowych nosicieli hemofilii – również z dróg rodnych. W praktyce klinicznej stosuje się syntetyczny analog lizyny – TXA, który wykazuje działanie hamujące fibrynolizę i stabilizujące skrzep [27]. Lek ten podaje się dorosłym dożylnie lub doustnie w dawce 1,0 g co 6–8 godzin, natomiast dzieciom – 20 mg/kg mc./dobę, podzielone na 3–4 dawki. Wstrzyknięcia dożylnie należy przeprowadzać powoli, z szybkością 100 mg/min. W przypadku krwawień śluzówkowych jamy ustnej TXA można stosować miejscowo w postaci 5% wodnego roztworu, zalecając płukanie jamy ustnej 10 ml roztworu co 4–6 godzin. Możliwe jest również jego podanie doustne, co odpowiada dawce 500 mg w postaci tabletki. Kwas traneksamowy dostępny jest również w postaci ampulek do picia (1 g/10 ml), co stanowi wygodną formę podania dla małych dzieci. Do przeciwwskazań stosowania TXA należą krwawienia z dróg moczowych, niewydolność nerek, ostry proces zakrzepowo-zatorowy oraz wystąpienie zaburzeń widzenia kolorów w trakcie terapii.

Wspomagająco stosuje się również miejscowe środki hemostatyczne, takie jak gąbka żelatynowa, odwodniona i regenerowana utleniona celuloza, drobnowłóknikowy kolagen, klej fibrynowy, trombina oraz żele płytkowe. Ich działanie polega na tworzeniu struktury podporowej dla skrzepu oraz wywieraniu niewielkiego ucisku mechanicznego na powierzchnię rany, co wspomaga proces krzepnięcia krwi [28,29].

MONITOROWANIE EFEKTÓW

Skuteczność długoterminowej profilaktyki ocenia się na podstawie braku epizodów krwotocznych oraz nieobecności zmian zwyrodnieniowych w stawach, co weryfikuje się badaniem fizykalnym i technikami obrazowymi. Dodatkowo u pacjentów poddawanych profilaktyce okresowo mierzy się nadmiar aktywności

niedoborowego czynnika krzepnięcia w osoczu. Modyfikacja schematu profilaktyki może wynikać zarówno z jej nieskuteczności, gdy pojawiają się krwawienia lub nieprawidłowości w badaniach obrazowych pomimo ich braku, jak i z dążenia do optymalizacji dawkowania czynnika krzepnięcia u pacjentów bez krwawień, u których nadmiar aktywności osoczowej przewyższa wartość ustaloną przy planowaniu terapii [30]. Do oceny stanu narządu ruchu najczęściej stosuje się punktową skalę HJHS (*ang. Haemophilia Joint Health Score*) [31,32]. Ponieważ badanie fizykalne nie wykrywa wczesnych zmian zwyrodnieniowych, u dzieci poddawanych profilaktyce zaleca się okresowe wykonanie rezonansu magnetycznego MRI (*ang. Magnetic Resonance Imaging*), który uwidaczniają przerost błony maziowej, złogi hemosyderyny czy wczesne zmiany chrzęstno-kostne. MRI przewyższa czułością radiogramy rentgenografii, które są bardziej użyteczne w ocenie artropatii u dorosłych, lecz jego wadą są wysokie koszty i konieczność sedacji u małych dzieci. W celu ujednolicenia interpretacji obrazów MRI opracowano kilka skal punktowych, z których najbardziej rekomendowana jest skala IPSG (*ang. International Prophylaxis Study Group*) [33][34]. Coraz częściej w diagnostyce stawów u pacjentów z hemofilią wykorzystuje się USG, cenioną za niskie koszty, szeroką dostępność i zdolność do wykrywania wczesnych zmian, takich jak obecność krwi, przerost błony maziowej, czy nadżerki stawowe. Jednak USG ma ograniczoną czułość w wykrywaniu ubytków chrząstki i torbieli kostnych, a wyniki mogą się różnić w zależności od interpretacji. Dlatego opracowano skale, takie jak HEAD-US (*ang. Hemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound*), aby ujednolicić ocenę ultrasonograficzną [35]. Ocena jakości życia pacjentów z hemofilią oraz ich aktywności fizycznej może być przeprowadzana przy użyciu różnych narzędzi, w tym skal HAL (*ang. Haemophilia Activity List*), FISH (*ang. Functional Independence Score in Haemophilia*), Haem-A-QoL (*ang. Hemophilia-Specific Quality of Life Questionnaire for Adults*), a także CHO-KLAT (*ang. Canadian Hemophilia Outcomes – Kids’ Life Assessment Tool*), przeznaczonej dla dzieci [36].

TERAPIA GENOWA

Obecnie największym powikłaniem terapii hemofilii jest rozwój przeciwciał neutralizujących czynnik VIII lub IX, które mogą całkowicie uniemożliwić leczenie substytucyjne [37]. Do innych istotnych problemów w leczeniu tej choroby należą trudności w dostępie do naczyń żylnych u części pacjentów, co utrudnia prawidłową profilaktykę oraz niestabilny poziom ochrony przed krwawieniem

między kolejnymi dawkami leków. Taka zmienność farmakokinetyczna uniemożliwia pełne zapobieganie epizodom krwotocznym, a w konsekwencji zmusza pacjentów do ograniczania aktywności fizycznej [38]. Liczne innowacyjne terapie, zarówno te dopiero wprowadzane na rynek, jak i będące w zaawansowanych badaniach klinicznych, mogą znacząco poprawić skuteczność leczenia hemofilii, zwłaszcza u pacjentów z przeciwciałami neutralizującymi czynniki krzepnięcia [39].

Terapia genowa hemofilii jest przedmiotem badań od ponad 20 lat. Początkowo uznawano, że jako choroba monogenowa, powinna być stosunkowo łatwa do leczenia, zwłaszcza że prawidłowa aktywność czynników VIII i IX mieści się w szerokim zakresie [40]. Jednak wyniki badań na modelach zwierzęcych trudno było powtórzyć w badaniach klinicznych [41][42]. Pierwsze próby przerywano z powodu łagodnych objawów niepożądanych oraz niskiej lub nietrwałej ekspresji transgenu [43]. Rozwój tej metody utrudniały także niepowodzenia terapii genowych innych schorzeń oraz obawy pacjentów związane z epidemiami HIV (*ang. Human Immunodeficiency Virus*) i HCV (*ang. Hepatitis C Virus*), co skutkowało szczególną ostrożnością w planowaniu kolejnych badań klinicznych [44][45].

Przełom w terapii genowej hemofilii B nastąpił 22 listopada 2022 roku, kiedy Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) zatwierdziła Hemgenix (etranakogen dezaparwówek), terapię opartą na wektorze adenowirusowym, przeznaczoną dla dorosłych pacjentów z hemofilią B. Leczenie to dedykowane jest osobom stosującym profilaktyczne wlewy czynnika IX oraz z historią ciężkich lub nawracających epizodów krwawień. Hemgenix podaje się dożylnie w pojedynczej dawce, a jego wektor wirusowy umożliwia ekspresję genu czynnika IX w wątrobie, co prowadzi do zwiększenia jego poziomu we krwi i zmniejsza ryzyko krwawień [46].

Europejska Agencja ds. Leków EMA (*ang. European Medicines Agency*) warunkowo zatwierdziła Hemgenix w Europie 20 lutego 2023 roku [47]. Była to pierwsza terapia genowa dopuszczona do leczenia hemofilii B w Unii Europejskiej oraz Europejskim Obszarze Gospodarczym [48]. Decyzja ta była oparta na wynikach badania HOPE-B oraz pozytywnej opinii Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi CHMP (*ang. Committee for Medicinal Products for Human Use*) z grudnia 2022 roku.

Badanie III fazy HOPE-B to wielonarodowe, otwarte badanie, które ma na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii Hemgenix. Włączono do niego 54 dorosłych pacjentów z hemofilią B, u których zdiagnozowano umiarkowanie

ciężką lub ciężką postać choroby oraz wymagających profilaktycznej terapii zastępczej czynnikiem IX. Przez pierwsze sześć miesięcy pacjenci kontynuowali dotychczasowe leczenie, co pozwoliło określić ich wyjściowy roczny wskaźnik krwawień ABR (*ang. Annual Bleeding Rate*). Następnie otrzymali pojedynczą infuzję Hemgenix w dawce 2×10^{13} gc/kg. Z badania nie wykluczono osób posiadających przeciwciała neutralizujące (NAb) wobec AAV5. Ostatecznie terapię podano 54 pacjentom, z czego 53 ukończyło co najmniej 18-miesięczną obserwację. Główny cel badania HOPE-B stanowiła ocena ABR w 52. tygodniu od momentu osiągnięcia stabilnej ekspresji czynnika IX, zestawiając go z okresem sześciomiesięcznej obserwacji przed leczeniem. Pomiar ABR obejmował okres od siódmego do 18. miesiąca po infuzji, co zapewniało analizę stabilnej ekspresji transgenu czynnika IX. Wyniki wykazały, że 18 miesięcy po infuzji średni poziom aktywności czynnika IX wyniósł 36,9 IU/dL, a w 24. miesiącu utrzymywał się na podobnym poziomie – 36,7 IU/dL. Po sześciomiesięcznym okresie wstępnym odnotowano redukcję skorygowanego rocznego wskaźnika krwawień o 64%, natomiast ABR dla krwawień wymagających leczenia czynnikiem IX spadł o 77% w okresie od 7. do 18. miesiąca. Między 7. a 24. miesiącem terapii 96,3% pacjentów (52 z 54) nie stosowało już rutynowej profilaktyki czynnikiem IX. Ponadto średnie roczne zużycie czynnika IX zmniejszyło się istotnie o 96,52% w stosunku do standardowej terapii stosowanej w okresie wstępnym. Analizy dodatkowe nie wykazały istotnej klinicznie zależności pomiędzy poziomem przeciwciał AAV5 NAb, a aktywnością czynnika IX u pacjentów. Nie odnotowano żadnych poważnych działań niepożądanych związanych z terapią. [49][50].

PODSUMOWANIE

Hemofilia to wrodzona skaza krwotoczna, wynikająca z niedoboru czynnika krzepnięcia krwi, co prowadzi do problemów z tworzeniem skrzepów. Choroba dziedziczona jest recesywnie, sprzężona z chromosomem X, dlatego dotyczy głównie mężczyzn. Wyróżnia się trzy postacie hemofilii – ciężką, umiarkowaną i łagodną – w zależności od poziomu brakującego czynnika. Diagnostyka opiera się na oznaczeniu jego aktywności w osoczu, a także na badaniach genetycznych. Leczenie polega na podawaniu brakujących czynników krzepnięcia, zarówno osoczipochodnych, jak i rekombinowanych, co może być stosowane zarówno doraźnie, jak i profilaktycznie. Wprowadzono także koncentraty o wydłużonym okresie półtrwania, zmniejszające częstotliwość podawania. Przełomem w terapii hemofilii B jest terapia genowa, która ma na celu trwałe przywrócenie produkcji

brakującego czynnika krzepnięcia. Polega ona na wprowadzeniu do organizmu prawidłowej kopii F9 za pomocą wektorów wirusowych, najczęściej opartych na wirusach AAV. Dzięki temu organizm pacjenta może samodzielnie syntetyzować czynnik krzepnięcia, eliminując konieczność ciągłego podawania leków. Badania kliniczne wykazały, że terapia ta znacząco zmniejsza liczbę epizodów krwotocznych i poprawia jakość życia pacjentów.

REFERENCJE

1. Windyga J. Hemofilia A I Hemofilia B. www.mp.pl Published August 10, 2023. Lee CA, Berntorp EE, W. Keith Hoots. Textbook of Hemophilia. John Wiley & Sons; 2008.
2. Lee CA, Berntorp EE, W. Keith Hoots. Textbook of Hemophilia. John Wiley & Sons; 2008.
3. Odnoczko E, Windyga J. Badania Genetyczne W Diagnostyce Hemofilii B. *Hematologia*. 2015;6(3):264-270.
4. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, et al. Guidelines for the Management of Hemophilia. *Haemophilia*. 2012;19(1): e1-e47. doi:<https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2012.02909.x>
5. Lascari AD. Christmas Disease in a Girl. *The Journal of Pediatrics*. 1993;122(3):430. doi:[https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(05\)83435-3](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(05)83435-3)
6. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR. Definitions in hemophilia: Communication from the SSC of the ISTH. 2014;12(1935-1939). doi:<https://doi.org/10.1111/jth.12672>
7. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd Edition. *Haemophilia*. 2020;26(s6). doi:<https://doi.org/10.1111/hae.14046>
8. Astermark J, Petrini P, Tengborn L, Schulman S, Ljung R, Berntorp E. Primary Prophylaxis in Severe Haemophilia Should Be Started at an Early Age but Can Be Individualized. *British Journal of Haematology*. 1999;105(4):1109-1113. doi:<https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.1999.01463.x>
9. Hildyard C, Keeling D. Effect of Age on Factor IX Levels in Symptomatic Carriers of Haemophilia B Leyden. *British Journal of Haematology*. 2014;169(3):448-449. doi:<https://doi.org/10.1111/bjh.13223>

10. Barrowcliffe TW. Monitoring Haemophilia Severity and treatment: New or Old Laboratory tests? *Haemophilia*. 2004;10(s4):109-114. doi:<https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2004.00985.x>
11. Kardasz-Ziomek M, Ścierski W, Namysłowski G, Majewski W. Wyniki Odległe Operacji Częściowych U Chorych Na Raka Krtani. *Otolaryngologia Polska*. 2012;66(1):46-50. doi:[https://doi.org/10.1016/s0030-6657\(12\)70749-7](https://doi.org/10.1016/s0030-6657(12)70749-7)
12. MILLER R. Counselling about Diagnosis and Inheritance of Genetic Bleeding disorders: Haemophilia A and B. *Haemophilia*. 1999;5(2):77-83. doi:<https://doi.org/10.1046/j.1365-2516.1999.00288.x>
13. Toenges R, Steiner M. The Diagnostic Approach to Inherited Mild (to Moderate) Bleeding Disorders:a Current Perspective. *Hämostaseologie*. 2022;42(06):420-422. doi:<https://doi.org/10.1055/a-1946-6426>
14. Lee C, ed. Textbook of Hemophilia Second Edition. A John Wiley & Sons, Ltd., Publication; 2010.
15. Verbruggen B. Diagnosis of Factor VIII Deficiency. *Haemophilia*. 2008;14(3). doi:<https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2008.01715.x>
16. Inaba H, Shinozawa K, Hagiwara T, Amano K, Fukutake K. The Etiology of Hemophilia Hiding Deep inside the F8 Intronic Sequence. *Blood*. 2011;118(21):1223-1223. doi:<https://doi.org/10.1182/blood.v118.21.1223.1223>
17. Oldenburg J, Ananyeva NM, Saenko EL. Molecular basis of haemophilia A. *Haemophilia:the Official Journal of the World Federation of Hemophilia*. 2004;10(4):133-139. doi:<https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2004.01005.x>
18. Green D. Hemophilia and von Willebrand Disease. Academic Press; 2018.
19. Chi C, Lee CA, Shiltagh N, Khan A, Pollard D, Kadir RA. Pregnancy in Carriers of Haemophilia. *Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia*. 2008;14(1):56-64. doi:<https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2007.01561.x>
20. Peters R, Harris T. Advances and Innovations in Haemophilia Treatment. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2018;17(7):493-508. doi:<https://doi.org/10.1038/nrd.2018.70>

21. Klukowska A. Onkologia I Hematologia Dziecięca Tom 2. PZWL Wydawnictwo Lekarskie; 2021.
22. Klimczak M. Choroby Nieonkologiczne - Ministerstwo Zdrowia - Portal Gov.pl. Ministerstwo Zdrowia. Published 2023.
23. Jerzy Windyga, Chojnowski K, Klukowska A, et al. Część II: Wytyczne Postępowania W Hemofilii a I B Powikłanej Inhibitorem Czynnika VIII I IX (2 wydanie). Acta Haematologica Polonica. 2017;48(3):137-159. doi:<https://doi.org/10.1016/j.achaem.2017.08.001>
24. Mannucci PM. Hemophilia therapy: the Future Has Begun. Haematologica. 2020;105(3):545-553. doi:<https://doi.org/10.3324/haematol.2019.232132>
25. Chowdary P. Extended half-life Recombinant Products in Haemophilia Clinical Practice – Expectations, Opportunities and Challenges. Thrombosis Research. 2020;196(N/A):609-617. doi:<https://doi.org/10.1016/j.thromres.2019.12.012>
26. Srivastava A. Haemophilia Care - beyond the Treatment Guidelines. Haemophilia. 2014;20(N/A):4-10. doi:<https://doi.org/10.1111/hae.12429>
27. Tengborn L. FIBRINOLYTIC INHIBITORS in the MANAGEMENT of BLEEDING DISORDERS Revised Edition.; 2012.
28. Schexneider KI. Fibrin Sealants in Surgical or Traumatic Hemorrhage. Current Opinion in Hematology. 2004;11(5):323-326. doi:<https://doi.org/10.1097/01.moh.0000142104.21058.df>
29. Relke N, Chornenki NLJ, Sholzberg M. Tranexamic Acid Evidence and controversies: an Illustrated Review. Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis. 2021;5(5): e12546. doi:<https://doi.org/10.1002/rth2.12546>
30. Valentino LA. Considerations in Individualizing Prophylaxis in Patients with Haemophilia a. Haemophilia. 2014;20(5):607-615. doi:<https://doi.org/10.1111/hae.12438>
31. Oldenburg J. Optimal Treatment Strategies for hemophilia: Achievements and Limitations of Current Prophylactic Regimens. Blood. 2015;125(13):2038-2044. doi:<https://doi.org/10.1182/blood-2015-01-528414>

32. Richards M, Williams M, Chalmers E, et al. A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization Guideline Approved by the British Committee for Standards in Haematology: Guideline on the Use of Prophylactic Factor VIII Concentrate in Children and Adults with Severe Haemophilia a. *British Journal of Haematology*. 2010;149(4):498-507. doi:<https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2010.08139.x>
33. Schwarz R, Ljung R, Tedgård U. Various Regimens for Prophylactic Treatment of Patients with Haemophilia. *European Journal of Haematology*. 2015;94 Suppl 77(N/A):11-16. doi:<https://doi.org/10.1111/ejh.12496>
34. Lundin B, Manco-Johnson ML, Ignas DM, et al. An MRI Scale for Assessment of Haemophilic Arthropathy from the International Prophylaxis Study Group. *Haemophilia*. 2012;18(6):962-970. doi:<https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2012.02883.x>
35. Martinoli C, Casa D, Giovanni Di Minno, et al. Development and Definition of a Simplified Scanning Procedure and Scoring Method for Haemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound (HEAD-US). *Haemophilia*. 2013;109(06):1170-1179. doi:<https://doi.org/10.1160/th12-11-0874>
36. Young NL, Bradley CS, Wakefield CD, Barnard D, Blanchette VS, McCusker PJ. How Well Does the Canadian Haemophilia Outcomes-Kids' Life Assessment Tool (CHO-KLAT) Measure the Quality of Life of Boys with haemophilia? *Pediatric Blood & Cancer*. 2006;47(3):305-311. doi:<https://doi.org/10.1002/pbc.20618>
37. Benson G, Auerswald G, Elezovic I, et al. Immune Tolerance Induction in Patients with Severe Hemophilia with inhibitors: Expert Panel Views and Recommendations for Clinical Practice. *Haemophilia*. 2012;88(5):371-379. doi:<https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.2012.01754.x>
38. Fischer K, Poonnoose PM, Dunn A, et al. Choosing Outcome Assessment Tools in Haemophilia Care and research: a Multidisciplinary Perspective. *Haemophilia*. 2017;23(1):11-24. doi:<https://doi.org/10.1111/hae.13088>
39. Makris M. Hemophilia a treatment: Disruptive Technology Ahead. *Blood*. 2016;127(13):1623-1624. doi:<https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-691469>

40. Herzog RW, Hagstrom JN, Kung SH, et al. Stable Gene Transfer and Expression of Human Blood Coagulation Factor IX after Intramuscular Injection of Recombinant adeno-associated virus. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1997;94(11):5804-5809. doi:<https://doi.org/10.1073/pnas.94.11.5804>
41. Kay MA, Manno CS, Ragni MV, et al. Evidence for Gene Transfer and Expression of Factor IX in Haemophilia B Patients Treated with an AAV Vector. *Nature Genetics*. 2000;24(3):257-261. doi:<https://doi.org/10.1038/73464>
42. Herzog RW, Yang EY, Couto LB, et al. Long-term Correction of Canine Hemophilia B by Gene Transfer of Blood Coagulation Factor IX Mediated by adeno-associated Viral Vector. *Nature Medicine*. 1999;5(1):56-63. doi:<https://doi.org/10.1038/4743>
43. Kaiser J. GENE THERAPY: Side Effects Sideline Hemophilia Trial. *Science*. 2004;304(5676):1423b1425b. doi:<https://doi.org/10.1126/science.304.5676.1423b>
44. George LA, Sullivan SK, Giermasz A, et al. Hemophilia B Gene Therapy with a High-Specific-Activity Factor IX Variant. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(23):2215-2227. doi:<https://doi.org/10.1056/nejmoa1708538>
45. Von Drygalski A, Giermasz A, Castaman G, et al. Etranacogene Dezaparvovec (AMT-061 Phase 2b): normal/near Normal FIX Activity and Bleed Cessation in Hemophilia B. *Blood Advances*. 2019;3(21):3241-3247. doi:<https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000811>
46. Kiem HP. FDA Approves First Gene Therapy for Hemophilia B | ASGCT - American Society of Gene & Cell Therapy. *Asgct.org*. Published 2025.
47. Europejska Agencja Leków. Hemgenix; INN-etranacogene Dezaparvovec.
48. *TerapieGenowe.pl*. EMA Zatwierdziła Terapię Genową Hemgenix W Leczeniu Dorosłych Pacjentów Z Hemofilią B. *Hematoonkologia.pl*. Published March 6, 2023.
49. Grätzel von Grätz P. Gentherapie Mit Hemgenix® - Ein Neues Paradigma. *InFo Hämatologie + Onkologie*. 2024;27(7-8):73-73. doi:<https://doi.org/10.1007/s15004-024-0667-1>

50. Franchini M, Mannucci PM. Non-factor Replacement Therapy for haemophilia: a Current Update. *Blood Transfusion*. 2018;16(5):457-461. doi:<https://doi.org/10.2450/2018.0272-17>

POCZĄTEK TERAPII GENOWEJ W STANIE PRZEDZRZUCAWKOWYM U KOBIET W CIĄŻY

Gabriela Najdek, Agnieszka Sawina, Sara Rakotoarison,
Zuzanna Michalak, Martyna Żurek, Martyna Miśkiewicz

Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Biofizyki im. prof. Zbigniewa Religi,
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: Stan przedrzucawkowy (ang. *pre-eclampsia PE*) został po raz pierwszy opisany ponad 2000 lat temu. Aktualnie dotyka około 4 milionów kobiet w ciąży rocznie. Szacuje się, że związane z PE nadciśnienie w ciąży powoduje rocznie ponad 75 000 zgonów matek i 500 000 zgonów niemowląt. PE jest jedną z głównych przyczyn śmiertelności matek i płodów na całym świecie. Zostało zdefiniowane jako nowo pojawiające się nadciśnienie tętnicze po 20. tygodniu ciąży. Obecnie PE jest uznawany za specyficzne dla ciąży, wielosystemowe zaburzenie zapalne obejmujące dysfunkcję łożyska oraz układów: naczyniowego, nerkowego i immunologicznego. Objawy kliniczne przedwczesnego PE wynikają z nadmiaru krążącego, rozpuszczalnego receptora czynnika wzrostu śródbłónka naczyniowego FLT1 (sFLT1 lub sVEGFR1) pochodzenia łożyskowego. Rozpuszczalna sFLT-1 wywołuje rozległą dysfunkcję śródbłónka, pełni funkcję „receptora wabikowego” (ang. *decoy receptor*) dla czynnika wzrostu śródbłónka naczyniowego (VEGF) i łożyskowego czynnika wzrostu (PGF). Niedawno amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration FDA*) zatwierdziła pierwszy test molekularny dla przedwczesnego PE określający stosunek sFLT-1/PIGF (ang. *placenta growth factor PIGF*), do użytku klinicznego w Stanach Zjednoczonych. Najprawdopodobniej rozpoczyna to nową erę terapii genowej oraz diagnostyki molekularnej w leczeniu PE. W trakcie badania klinicznego fazy 1 jest CBP-4888, lek siRNA podawany podskórnie w celu obniżenia ekspresji sFLT1 w łożysku, który w sierpniu 2023 roku uzyskał zgodę FDA. Celem niniejszego rozdziału jest przegląd literatury dotyczącej najnowszej wiedzy na temat PE u kobiet w ciąży, najnowszych metod leczenia, w tym terapii genowej i diagnostyki molekularnej oraz zastosowania sztucznej inteligencji (AI) w przewidywaniu PE. Aktualnie najczęstszą metodą leczenia PE jest indukcja porodu, dlatego wymagane jest pilne wprowadzenie skuteczniejszych metod leczenia i szybszej diagnostyki w celu minimalizacji powikłań i zgonów. Największe nadzieje pokładane są w dynamicznie rozwijających się terapiach genowych.

Słowa kluczowe: stan przedrzucawkowy, terapia genowa, diagnostyka molekularna, biomarkery

Abstract: Pre-eclampsia (PE) was first described more than 2,000 years ago. It currently affects approximately 4 million pregnant women annually. PE-related hypertension in pregnancy is estimated to cause more than 75,000 maternal deaths and 500,000 infant deaths annually. PE is one of the leading causes of maternal and fetal mortality worldwide. It has been

defined as new-onset hypertension after the 20th week of pregnancy. Today, PE is recognized as a pregnancy-specific, multisystem inflammatory disorder involving dysfunction of the placenta and the vascular, renal and immune systems. The clinical manifestations of premature PE result from an excess of circulating soluble vascular endothelial growth factor receptor FLT1 (sFLT1 or sVEGFR1) of placental origin. Soluble sFLT-1 induces extensive endothelial dysfunction and acts as a “decoy receptor” (decoy receptor) for vascular endothelial growth factor (VEGF) and placental growth factor (PGF). Recently, the U.S. Food and Drug Administration (FDA) approved the first molecular test for premature PE, determining the sFlt-1/PlGF (placenta growth factor) ratio, for clinical use in the United States. This most likely begins a new era of gene therapy and molecular diagnostics for the treatment of PE. In the midst of a phase 1 clinical trial is CBP-4888, an siRNA drug administered subcutaneously to reduce sFLT1 expression in the placenta, which received FDA approval in August 2023. The purpose of this chapter is to review the literature on the latest knowledge of PE in pregnant women, the latest treatments, including gene therapy and molecular diagnostics, and the use of artificial intelligence (AI) in predicting PE. Currently, the most common treatment for PE is induction of labor, so more effective treatments and faster diagnosis are urgently required to minimize complications and deaths. The greatest hopes are pinned on the rapidly developing gene therapies. This most likely begins a new era of gene therapy and molecular diagnostics in the treatment of PE. In the midst of a phase 1 clinical trial is CBP-4888, an siRNA drug administered subcutaneously to reduce sFLT1 expression in the placenta, which received FDA approval in August 2023. The purpose of this chapter is to review the literature on the latest knowledge of PE in pregnant women, the latest treatments, including gene therapy and molecular diagnostics, and the use of artificial intelligence (AI) in predicting PE. Currently, the most common treatment for PE is induction of labor, so more effective treatments and faster diagnosis are urgently required to minimize complications and deaths. The greatest hopes lie in rapidly developing gene therapies.

Keywords: Pre-eclampsia, gene therapy, molecular diagnostics, biomarkers

WPROWADZENIE

PE jest zespołem związanym z ciążą, obejmującym około 3-5% ciąż na całym świecie. Choroba objawia się nadciśnieniem tętniczym o nagłym początku. Jest drugą przyczyną śmierci matek w krajach rozwijających się. Dotknięte nim kobiety będą miały wyższe ryzyko długoterminowych niekorzystnych skutków zdrowotnych, w tym udaru mózgu, chorób sercowo-naczyniowych, chorób nerek i zaburzeń metabolicznych. Ciąża zagrożona jest przedwczesnym porodem lub śmiercią okołoporodową płodu. U dziecka, które pochodzi z ciąży obciążonej PE, w wieku dorosłym istnieje większe ryzyko rozwoju nadciśnienia, cukrzycy i zaburzeń neurologicznych [1]. Aktualnie jest coraz więcej czynników ryzyka, które prowadzą do PE. Są to między innymi otyłość, zapłodnienie *in vitro* i zaawansowany wiek matki. Odkryto, że fenotypy kliniczne związane ze PE, takie jak nadciśnienie, białkomocz i inne niekorzystne czynniki matczyno-płodowe, są spowodowane nadmiarem krążącej rozpuszczalnej fms-podobnej kinazy tyrozynowej-1 (sFlt-1, określanej również jako sVEGFR-1) [2].

TERAPIA GENOWA POCZĄTKIEM NOWEJ ERY LECZENIA

Terapia genowa polega na wykorzystaniu materiału genetycznego (DNA lub RNA) do celowania w określony gen w celu zapobiegania lub leczenia chorób poprzez modyfikację jego ekspresji lub edycję sekwencji. Zwiększenie ekspresji polega na zastosowaniu standardowej kopii allelu, kontrolowanej przez konstytutywny promotor w plazmidzie, natomiast supresja genu odnosi się do zmniejszenia ekspresji przy użyciu narzędzi hamujących, takich jak oligonukleotydy antysensowne oraz techniki interferencji RNA, takie jak małe interferujące RNA (siRNA) lub mikro RNA (miRNA) [1].

STOSUNEK sFLT-1/PIGF JAKO NOWE NARZĘDZIE PREDYKCYJNE PE

sFlt-1 jest endogennym białkiem antyangiogennym wytwarzanym przez łożysko i działającym poprzez neutralizację proangiogennych białek czynnika wzrostu śródbłónka naczyniowego (VEGF) i łożyskowego czynnika wzrostu (PIGF) [2]. Podwyższony stosunek sFLT-1/PIGF jest często określany jako „brak równowagi angiogennej” i jest markerem predykcyjnym rozwoju PE [1]. Patofizjologiczną konsekwencją braku równowagi angiogennej (zwiększony stosunek sFlt-1/PIGF) jest dysfunkcja śródbłónka. Wynikający z tego przeciek naczyniowy, a w konsekwencji wewnątrznaczyniowy brak objętości i zmniejszona perfuzja narządów, takich jak nerki, wątroba czy łożysko, prowadzi do objawów PE [3]. W przypadku stosunku sFlt-1/PIGF > 655 (normalny stosunek < 38), zmierzonego przed 34. tygodniem ciąży zaleca się poród w ciągu 2 dni. Jednak niewiele badań oceniło to zalecenie w rzeczywistych warunkach i nadal istnieje potrzeba dalszych opartych na dowodach wytycznych dotyczących wykorzystania tego wskaźnika w planowaniu czasu porodu [4]. Niedawno FDA zatwierdziła test sFlt-1/PIGF, aby pomóc w przewidywaniu PE u kobiet z nadciśnieniem indukowanym ciążą w 24-34. tygodniu ciąży [5]. Wprowadzenie testu sFlt-1/PIGF jako narzędzia diagnostycznego stanowi ważny krok w kierunku wcześniejszego rozpoznania PE i optymalizacji postępowania klinicznego.

GENETYCZNE PODSTAWY PE

Obecnie w patogenezie PE zidentyfikowano ponad 60 genów, które można podzielić na kilka grup. Należą do nich geny związane z regulacją ciśnienia krwi

(układ renina-angiotensyna), geny uczestniczące w angiogenezie, geny układu cytokin, geny odpowiedzialne za stres oksydacyjny oraz geny zaangażowane w metabolizm lipidów. Najczęściej badanym polimorfizmem jest mutacja powodująca zmianę kwasu glutaminowego na asparaginowy w pozycji 298 łańcucha białkowego, co jest związane z występowaniem PE. Zidentyfikowano również dodatnią korelację wariantu -786T/C genu eNOS oraz mutacji czynnika V Leiden, która polega na zamianie aminokwasu w pozycji 506 czynnika V krzepnięcia [6]. Natomiast zwiększona ekspresja miR-155 w łożysku stanowi istotną zmianę epigenetyczną obserwowaną w PE. MiR-155, indukowany przez bodźce zapalne, takie jak czynnik martwicy nowotworu (TNF- α) i lipopolisacharydy, reguluje geny związane z angiogenezą oraz funkcją śródbłonna. MiRNA hamuje ekspresję induktora angiogenezy CYR61, kluczowego czynnika naczyniotwórczego, co prowadzi do ograniczenia unaczynienia i niewydolności łożyska [7].

CBP-4888 – INNOWACYJNA TERAPIA SIRNA W LECZENIU PREEKLAMPSJI

CBP-4888 to nowy lek, dostarczany jest podskórnie w celu pogłębienia ekspresji sFLT1 w łożysku. Uzyskał on niedawno zatwierdzenie FDA i aktualnie przechodzi badania kliniczne I fazy [1]. To innowacyjny lek oparty na technologii siRNA, który ma na celu zmniejszenie produkcji białka sFLT1 w łożysku, będącego jednym z głównych czynników prowadzących do rozwoju PE. CBP-4888 jest kombinacją dwóch chemicznie zsintetyzowanych, sprzężonych z lipidami małych interferujących kwasów rybonukleinowych (siRNA) dupleksowych oligonukleotydów (siRNA-2283 i siRNA-2519), ukierunkowanych na dwie rozpuszczalne izoformy mRNA sFLT1 [8].

INNOWACYJNE METODY W DIAGNOSTYCE I TERAPII PE: NOWE BIOMARKERY I TECHNOLOGIE

Fundacja Medycyny Płodowej (ang. *Fetal Medicine Foundation*) opracowała model badań przesiewowych w pierwszym trymestrze ciąży, który łączy czynniki matczyne z wskaźnikami biochemicznymi (PIGF i PAPP-A) oraz markerami biofizycznymi, takimi jak wskaźnik pulsacyjności tętnicy macicznej (UtA-PI) i średnie ciśnienie tętnicze (MAP). Przesiewowe badanie w kierunku PE dla tego podtypu ma istotne znaczenie terapeutyczne, ponieważ pozwala przewidzieć przedwczesny PE z 75% skutecznością i 10% odsetkiem wyników

falszywie dodatnich (FPR). Jednak skuteczność wykrywania terminowego PE wynosi jedynie 41%, a obecnie żadne markery biochemiczne nie zwiększają wartości predykcyjnej algorytmu opartego na markerach ultrasonograficznych i czynnikach ryzyka matczynych. Niektóre markery biochemiczne, takie jak sFLT-1, PP-13, GDF15 czy ADAM12, a także markery molekularne, np. krążący we krwi matki wolny od komórek kwas rybonukleinowy, są obecnie analizowane jako potencjalne narzędzia do nieinwazyjnych testów diagnostycznych, które mogłyby poprawić skuteczność klasyfikacji ryzyka cięż powikłanych PE [9]. Jedno z badań podkreśla rolę DDX17 (ang. *Dead box helicase 17*), jako ważnego markera molekularnego do przewidywania PE [10]. Wcześniejsze badania wykazały również, że DDX17 razem z innymi genami: EIF4E, EIF5, EIF3M, DDX17, SRSF11, PSPC1, SUMO1, CAPZA1, PSMD14 i MNAT1, w tym wysoko połączone geny centralne: HNRNPA1, RBMX, PRKDC i RANBP2, są kluczowymi genami dla patogenezy PE [11]. Ostatnie badania wykazały, że miRNA są istotnymi częściami w PE, pełniącymi rolę zarówno celów terapeutycznych, jak i cząsteczek terapeutycznych. MiRNA są łatwo wykrywalne w płynach ustrojowych, takich jak krew, mocz i ślina, co czyni je odpowiednimi biomarkerami do wczesnego diagnozowania i rokowania PE. W łożysku, w przebiegu PE niektóre miRNA są zbyt aktywne, co przyspiesza rozwój choroby. Zahamowanie tych miRNA za pomocą specjalnych substancji, takich jak inhibitory miRNA, gąbki lncRNA (ang. *lncRNA sponges*) lub miRNA umieszczone w egzosomach, może być obiecującą metodą leczenia PE. Z drugiej strony, kilka miRNA jest zbyt mało aktywnych, a ich pobudzenie mogłoby pomóc w leczeniu. W związku z tym badacze uważają, że miRNA mogą stanowić potencjalne cele terapeutyczne, a terapie oparte na miRNA mogą otworzyć nowe możliwości leczenia PE [12].

NOWE STRATEGIE LECZENIA PE

Aspiryna jest powszechnie stosowana w profilaktyce PE. Jej działanie opiera się na agregacji płytek krwi, zmniejszaniu stanu zapalnego, ochronie śródbłonna i ograniczeniu uwalniania czynników zapalnych [13]. Może jednak zwiększać ryzyko krwawień i powodować dolegliwości żołądkowo-jelitowe. Badania kliniczne wskazują, że jej największa skuteczność w zapobieganiu PE występuje, gdy jest stosowana między 11. a 13. tygodniem ciąży. Natomiast innowacyjna terapia genowa i małowcząsteczkowe, wysoce lipofilowe leki mają obiecujące perspektywy w immunoterapii łożyska [14,15]. PE jest związany z zaburzeniami odporności, prowadzącymi do niedokrwienia i stanu zapalnego łożyska. Pewne

badanie zidentyfikowało kluczowe geny (CXCR6, PIK3CB, IL1RAP, OSMR) regulujące odporność i metabolizm energii, które mogą wpływać na rozwój choroby. Modele diagnostyczne oparte na genach PIK3CB i CXCR6 wykazują wysoką skuteczność w przewidywaniu PE oraz ryzyka przedwczesnego porodu. Potencjalne cele terapeutyczne obejmują makrofagi oraz szlaki interferonowe [16,17]. Natomiast IL-17 pośredniczy w stanie zapalnym, który odgrywa istotną rolę w PE. Przeciwciała monoklonalne secukinumab, początkowo stosowane w chorobach zapalnych, może pomóc w wyrównaniu nierównowagi Th1/Th2 w PE. Podobnie tibulizumab [18,19], blokujący IL-17 i BAFF (ang. *B-cell Activating Factor*), może wspierać kontrolę stanu zapalnego. Dodatkowo infliksymab skuteczny w leczeniu chorób zapalnych, może przywracać równowagę Th1 w PE, potencjalnie łagodząc objawy choroby [20-23].

ROLA SZTUCZNEJ INTELIGENCJI W PRZEWIDYWANIU PE

W przeglądzie systematycznym zbadano czynniki prognostyczne oraz porównano algorytmy uczenia maszynowego (ang. *Machine Learning ML*) i klasyczne modele regresji w przewidywaniu PE. Do najczęściej stosowanych czynników prognostycznych należą charakterystyka demograficzna matki, MAP, UtA-PI, PAPP-A (ang. *Pregnancy-Associated Plasma Protein A*) i PIGF. Algorytmy ML, zwłaszcza losowy las (ang. *random forest*), wzmocnienie gradientowe (ang. *gradient boosting*) i XGBoost (ang. *Extreme Gradient Boosting*), okazały się skuteczniejsze niż klasyczne modele regresji pod względem przewidywania PE [24]. Inne badanie dowiodło, że algorytmy ML, takie jak XGBoost, losowy las i sieci neuronowe (ang. *neural networks*), przewyższają tradycyjne metody przewidywania PE, oferując wyższą dokładność i zdolność do analizy złożonych danych. Autorzy badania podkreślają jednak, że wyzwaniem w ich zastosowaniu klinicznym są problemy z interpretowalnością, zmiennością danych, brakiem zewnętrznej walidacji i stronniczością geograficzną. Przyszłość przewidywania PE zależy od połączenia wysokiej wydajności modeli z ich interpretowalnością, a techniki takie jak SHAP (ang. *SHapley Additive exPlanations*) czy LIME (ang. *Local Interpretable Model-agnostic Explanations*) mogą pomóc w rozwiązaniu tego problemu. Kluczowe będą dalsze badania i walidacja w różnych populacjach, zwłaszcza w regionach, gdzie PE jest szczególnie rozpowszechniony, takich jak Afryka czy Azja Południowa [25]. Inne badanie oceniło dokładności przewidywania ryzyka rozwoju PE na podstawie cech demograficznych matki, historii medycznej oraz biomarkerów w pierwszym trymestrze ciąży z wykorzystaniem metod

sztucznej inteligencji i uczenia maszynowego. Dane pochodziły z badań przesiewowych w kierunku PE, przeprowadzonych w 11. a 13. tygodniu ciąży w dwóch szpitalach w Wielkiej Brytanii. Podzielono je na trzy grupy: 30 437 przypadków do nauki modelu, 10 000 do optymalizacji oraz 20 352 do walidacji. Autorzy badania podają, że wykrywalność przedwczesnego PE przy 10% FPR wynosiła 53,3% przy analizie czynników matczynych i wzrosła do 75,3% po dodaniu biomarkerów. Uwzględnienie rasy poprawiało dokładność modelu – bez niej wykrywalność spadała do 34,5–45,5% (same czynniki matczyne) i 55,0–62,1% (z biomarkerami). Kluczowe predyktory to wysokie MAP i UtA-PI oraz niskie PlGF. Stosowanie aspiryny zalecono w grupie wysokiego ryzyka. AUC (ang. *Area Under the Curve*) dla wszystkich PE wynosiło 0,770 (czynniki matczyne) i 0,817 (z biomarkerami), a wykrywalność 41,3% i 52,9% [26]. W innym badaniu zbiór danych BPJS Kesehatan (Badan Penyelenggara Jaminan Sosial Kesehatan), który pochodził z instytucji odpowiedzialnej za ubezpieczenie zdrowotne w Indonezji, został wstępnie przetworzony przy użyciu zagnieżdżonego badania kliniczno-kontrolnego na kobietach w ciąży ze stanem przedrzucawkowym/rzucawkowym ($n = 3318$) i z prawidłowym ciśnieniem ($n = 19\,883$) spośród wszystkich kobiet z jedną ciążą. Zawierał 95 cech demograficznych i historii medycznej. W badaniu porównano sześć algorytmów pod względem obszaru pod krzywą charakterystyki odbioru (AUROC) z analizą podgrupową w zależności od czasu do zdarzenia. Najlepszy model wykorzystujący 17 predyktorów oparty na algorytmie lasu losowego osiągnął AUROC 0,88 (95% przedział ufności [CI]: 0,88–0,89) w walidacji zewnętrznej na podstawie geograficznej i 0,86 (95% CI: 0,85–0,86) na podstawie podziału czasowego. Model przewyższył poprzednie w zakresie precyzji, czułości i specyficzności w każdym zestawie walidacyjnym [27–29].

ZASTOSOWANIE SZTUCZNEJ INTELIGENCJI DO ANALIZY SIATKÓWKI W WYKRYWANIU PE

Naukowcy przeanalizowali zdjęcia oczu 300 kobiet w ciąży, wykorzystując sztuczną inteligencję Deep Vascular Topology Network (DVT-Net) do identyfikacji zmian w siatkówce, które mogą wskazywać na PE. Dodatkowo 31 kobiet z ciężkim PE po porodzie poddano badaniom naczyń krwionośnych siatkówki. Analiza wykazała, że DVT-Net osiągnął dokładność 0,813 (95% CI: 0,76–0,91) w przewidywaniu PE w pierwszym i drugim trymestrze. Autorka badania twierdzi, że wyniki te podkreślają wartość zastosowania analizy siatkówki wspomaganej

sztuczną inteligencją oraz wskazują na istotność określonych cech siatkówki w wykrywaniu i przewidywaniu problemów zdrowotnych związanych z ciążą [30].

PODSUMOWANIE

PE stanowi poważny problem zdrowotny na całym świecie. Pomimo ciągłych badań jego patomechanizm nie został do końca wyjaśniony. W związku z tym zaczęto poszukiwać coraz lepszych metod diagnostycznych i nowych sposobów leczenia, w tym z wykorzystaniem terapii genowej i sztucznej inteligencji. W ostatnich latach nastąpił przełom w diagnostyce PE, a wprowadzenie testu sFlt-1/PlGF dało duże nadzieje na szybsze rozpoznanie PE. Metody oparte na AI umożliwiają lepszą i szybszą diagnostykę w przewidywaniu PE, co może przyczynić się do poprawy stanu zdrowia matki i dziecka oraz zmniejszenia liczby powikłań. Wprowadzenie na rynek leków opartych na technologii siRNA i dalszy rozwój sztucznej inteligencji przyczynią się do minimalizacji liczby zgonów u kobiet z PE. Leki oparte na nowej technologii, takie jest CBP-4888, dają nowe możliwości leczenia, poprzez celowaną modyfikację szlaków molekularnych, takich jak zmniejszenie produkcji białka sFLT1. Nowe biomarkery stanowią ważne narzędzie do nieinwazyjnych badań przesiewowych mających na celu poprawę skuteczności klasyfikacji ryzyka ciąż powikłanych. Interesującym, całkiem nowym kierunkiem badań jest również analiza obrazu siatkówki oka wspomagana AI, która daje szanse na nieinwazyjną diagnostykę PE. Podsumowując, terapia genowa w połączeniu z AI umożliwia szybsze rozpoznanie PE i szybsze wdrożenie leczenia, co może realnie poprawić wyniki zdrowotne matek i dzieci na całym świecie.

REFERENCJE

1. Sun F, Peers de Nieuwburgh M, Hubinont C, Debiève F, Colson A. Gene therapy in preeclampsia: the dawn of a new era. *Hypertens Pregnancy*. 2024;43(1):2358761. doi:10.1080/10641955.2024.2358761
2. Thadhani R, Cerdeira AS, Karumanchi SA. Translation of mechanistic advances in preeclampsia to the clinic: Long and winding road. *FASEB J*. 2024;38(3):e23441. doi:10.1096/fj.202301808R

3. Graupner O, Verlohren S, Groten T, et al. Significance of the sFlt-1/PlGF Ratio in Certain Cohorts - What Needs to be Considered?. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2024;84(7):629-634. Published 2024 Jul 9. doi:10.1055/a-2320-5843
4. Siepen C, Brennecke S. Does a sFlt-1/PlGF ratio result > 655 before 34 weeks' gestation necessitate preterm delivery within 2 days? A retrospective observational study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2024;37(1):2371047. doi:10.1080/14767058.2024.2371047
5. Burwick RM, Rodriguez MH. Angiogenic Biomarkers in Preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2024;143(4):515-523. doi:10.1097/AOG.0000000000005532
6. Seremak-Mrozikiewicz A, Drews K. Genetyczne podstawy preeklampsji. *Ginek Pol.* 2007;78:802-806.
7. Torres-Torres J, Espino-Y-Sosa S, Martinez-Portilla R, et al. A Narrative Review on the Pathophysiology of Preeclampsia. *Int J Mol Sci.* 2024;25(14):7569. Published 2024 Jul 10. doi:10.3390/ijms25147569
8. Comanche Biopharma. *Comanche Biopharma receives US FDA fast track designation for CBP-4888 for the treatment of sFlt-1-mediated pre-term preeclampsia.* Published August 23, 2023. Available: <https://comanchebiopharma.com/comanche-biopharma-receives-us-fda-fast-track-designation-for-cbp-4888-for-the-treatment-of-sflt-1-mediated-pre-term-preeclampsia/>
9. Rybak-Krzyszowska M, Staniczek J, Kondracka A, et al. From Biomarkers to the Molecular Mechanism of Preeclampsia-A Comprehensive Literature Review. *Int J Mol Sci.* 2023;24(17):13252. Published 2023 Aug 26. doi:10.3390/ijms241713252
10. Wang, Z., Cheng, L., Li, G. *et al.* Development of immune-derived molecular markers for preeclampsia based on multiple machine learning algorithms. *Sci Rep* **15**, 1767 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41598-025-86442-9>
11. Kondoh K, Akahori H, Muto Y, Terada T. Identification of Key Genes and Pathways Associated with Preeclampsia by a WGCNA and an Evolutionary Approach. *Genes (Basel).* 2022;13(11):2134. Published 2022 Nov 17. doi:10.3390/genes13112134

12. Selvakumar SC, Preethi KA, Ross K, Sekar D. The emerging role of microRNA-based therapeutics in the treatment of preeclampsia. *Placenta*. 2024;158:38-47. doi:10.1016/j.placenta.2024.09.018.
13. Rolnik DL, Nicolaides KH, Poon LC. Prevention of preeclampsia with aspirin. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(2S):S1108-S1119. doi:10.1016/j.ajog.2020.08.045
14. Chang KJ, Seow KM, Chen KH. Preeclampsia: Recent Advances in Predicting, Preventing, and Managing the Maternal and Fetal Life-Threatening Condition. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20(4):2994. Published 2023 Feb 8. doi:10.3390/ijerph20042994
15. Paez Espinosa EV, Murad JP, Khasawneh FT. Aspirin: pharmacology and clinical applications. *Thrombosis*. 2012;2012:173124. doi:10.1155/2012/173124
16. Huang Z, Sun L, Gao Y, et al. Exploration of the molecular characteristics and potential clinical significance of shared immune-related genes between preterm preeclampsia and term preeclampsia. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2024;24(1):543. doi:10.1186/s12884-024-06526-8.
17. Mei J, Yan Y, Li SY, et al. CXCL16/CXCR6 interaction promotes endometrial decidualization via the PI3K/AKT pathway. *Reproduction*. 2019;157(3):273-282. doi:10.1530/REP-18-0417
18. Benschop RJ, Chow CK, Tian Y, et al. Development of tibilizumab, a tetravalent bispecific antibody targeting BAFF and IL-17A for the treatment of autoimmune disease. *MAbs*. 2019;11(6):1175-1190. doi:10.1080/19420862.2019.1624463
19. Yang B, Zhao M, Wu H, Lu Q. A Comprehensive Review of Biological Agents for Lupus: Beyond Single Target. *Front Immunol*. 2020;11:539797. Published 2020 Oct 2. doi:10.3389/fimmu.2020.539797
20. Mukherjee I, Singh S, Karmakar A, et al. New immune horizons in therapeutics and diagnostic approaches to Preeclampsia. *Am J Reprod Immunol*. 2023;89(2):e13670. doi:10.1111/aji.13670
21. Aringer M, Smolen JS. Therapeutic blockade of TNF in patients with SLE-promising or crazy?. *Autoimmun Rev*. 2012;11(5):321-325. doi:10.1016/j.autrev.2011.05.001

22. Aringer M, Smolen JS. Efficacy and safety of TNF-blocker therapy in systemic lupus erythematosus. *Expert Opin Drug Saf.* 2008;7(4):411-419. doi:10.1517/14740338.7.4.411
23. Aringer M, Steiner G, Graninger WB, Höfler E, Steiner CW, Smolen JS. Effects of short-term infliximab therapy on autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2007;56(1):274-279. doi:10.1002/art.22327
24. Ranjbar A, Taeidi E, Mehrnoush V, Roozbeh N, Darsareh F. Machine learning models for predicting pre-eclampsia: a systematic review protocol. *BMJ Open.* 2023;13(9):e074705. Published 2023 Sep 11. doi:10.1136/bmjopen-2023-074705
25. Malik V, Agrawal N, Prasad S, et al. Prediction of Preeclampsia Using Machine Learning: A Systematic Review. *Cureus.* 2024;16(12):e76095. Published 2024 Dec 20. doi:10.7759/cureus.76095
26. Ansbacher-Feldman Z, Syngelaki A, Meiri H, Cirkin R, Nicolaides KH, Louzoun Y. Machine-learning-based prediction of pre-eclampsia using first-trimester maternal characteristics and biomarkers. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2022;60(6):739-745. doi:10.1002/uog.26105
27. Sufriyana H, Wu YW, Su EC. Artificial intelligence-assisted prediction of preeclampsia: Development and external validation of a nationwide health insurance dataset of the BPJS Kesehatan in Indonesia. *EBioMedicine.* 2020;54:102710. doi:10.1016/j.ebiom.2020.102710
28. Macdonald-Wallis C, Silverwood RJ, de Stavola BL, et al. Antenatal blood pressure for prediction of pre-eclampsia, preterm birth, and small for gestational age babies: development and validation in two general population cohorts. *BMJ.* 2015;351:h5948. doi:10.1136/bmj.h5948
29. De Kat AC, Hirst J, Woodward M, Kennedy S, Peters SA. Prediction models for preeclampsia: A systematic review. *Pregnancy Hypertens.* 2019;16:48-66. doi:10.1016/j.preghy.2019.03.005
30. e-ginekologia.pl. *Sztuczna inteligencja pomoże w diagnozie stanu przedrzucawkowego?* Published February 21, 2024. Accessed April 4, 2025. Available: <https://e-ginekologia.pl/index.php/aktualnosci/62-diagnostyka/4055-sztuczna-inteligencja-w-diagnozie-stanu-przedrzucawkowego.html>

INFIGRATYNIB JAKO NOWA STRATEGIA LECZENIA PRZYCZYNOWEGO ACHONDROPLAZJI- ZNACZENIE WCZESNEJ INTERWENCJI U DZIECI

Piotr Sobków, Daria Kłaczka

Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Biofizyki im. prof. Zbigniewa Religi,
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: Achondroplazja (ACH) to najczęstsza postać dysplazji szkieletowej, spowodowana mutacją aktywującą w genie *FGFR3*. Choroba prowadzi do nieproporcjonalnego niskiego wzrostu, deformacji kostnych, powikłań neurologicznych oraz obniżenia jakości życia dzieci. Z powodu przyspieszonego kostnienia synchondroz i ich przedwczesnego zamykania się, interwencja terapeutyczna powinna być wdrożona możliwie jak najwcześniej, najlepiej tuż po urodzeniu. Celem pracy było omówienie roli wczesnego leczenia przyczynowego w achondroplazji oraz ocena potencjału terapeutycznego infigratynibu – doustnego inhibitora kinazy tyrozynowej *FGFR1–3*. Lek ten hamuje nadaktywność *FGFR3* i normalizuje szlaki sygnałowe odpowiedzialne za wzrost chrząstki. Badania przedkliniczne wykazały, że infigratynib zwiększa długość kości długich oraz poprawia morfologię czaszki u myszy z achondroplazją. W badaniu fazy II *PROPEL 2* u dzieci ≥ 5 lat leczonych wyższymi dawkami zaobserwowano istotny wzrost rocznej prędkości wzrostu (do 3,03 cm/rok), przy jednoczesnym zachowaniu korzystnego profilu bezpieczeństwa. Działania niepożądane miały łagodny i przemijający charakter. Achondroplazja znacząco obniża jakość życia chorych dzieci i ich rodzin, wpływając na funkcjonowanie fizyczne, społeczne i emocjonalne. Wdrożenie skutecznej terapii możliwej do zastosowania od okresu niemowlęcego może istotnie ograniczyć powikłania i poprawić rokowanie. Infigratynib wykazuje w tym zakresie duży potencjał, wymagający dalszych, długoterminowych badań klinicznych.

Słowa kluczowe: achondroplazja, *FGFR3*, infigratynib, wczesna interwencja, wzrost kości

Abstract: Achondroplasia (ACH) is the most common form of skeletal dysplasia, caused by a gain-of-function mutation in the *FGFR3* gene. The condition leads to disproportionate short stature, skeletal deformities, neurological complications, and reduced quality of life in affected children. Due to accelerated ossification and premature closure of synchondroses, therapeutic intervention should ideally begin shortly after birth to prevent irreversible complications. The aim of this study was to highlight the importance of early, disease-modifying treatment in achondroplasia

and to evaluate the therapeutic potential of infgratinib—a selective oral FGFR1–3 tyrosine kinase inhibitor. Infgratinib acts by suppressing FGFR3 hyperactivity and restoring downstream signaling pathways involved in endochondral bone growth. Preclinical studies have shown that infgratinib increases the length of long bones and improves cranial base morphology in mouse models of achondroplasia. In the phase II *PROPEL 2* trial, children aged ≥ 5 years treated with higher doses demonstrated a statistically significant increase in annual height velocity (up to 3.03 cm/year), while maintaining a favorable safety profile. Reported adverse events were mild and transient. Achondroplasia profoundly affects the health-related quality of life (HRQoL) of children and their families, impacting physical function, emotional wellbeing, and social participation. The implementation of an effective treatment from infancy could reduce the burden of complications and improve long-term outcomes. Infgratinib shows strong potential in this context, but further long-term clinical studies are necessary to confirm its safety, efficacy, and impact on overall development.

Keywords: achondroplasia, bone growth, early intervention, FGFR3, infgratinib

WSTĘP

Definicja i charakterystyka achondroplazji

Achondroplazja (ACH) jest najczęściej występującą formą dysplazji szkieletowej, objawiającą się nieproporcjonalnie niskim wzrostem. [1] Schorzenie to ma podłoże genetyczne i dziedziczone jest w sposób autosomalnie dominujący. Jego przyczyną są mutacje w genie receptora czynnika wzrostu fibroblastów 3 (*ang. fibroblast growth factor receptor 3 FGFR3*). [2,3] Gen ten jest zlokalizowanym na chromosomie 4p16.3 i jego nadaktywność - spowodowana mutacją typu *gain-of-function* - prowadzi do nieprawidłowej aktywacji szlaku sygnałowego kinazy białkowej aktywowanej mitogenem (*ang. mitogen-activated protein kinase MAPK*). W efekcie dochodzi do zahamowania proliferacji i różnicowania chondrocytów w obrębie płytki wzrostowej, co zaburza prawidłowy rozwój kości. Udział w patogenezie achondroplazji mają również inne szlaki sygnałowe, w tym STAT, Wnt/ β -katenina, PI3K/AKT oraz PLC γ . [4–6] Częstość występowania achondroplazji szacuje się na 1 przypadek na 10 000 do 30 000 żywych urodzeń, niezależnie od płci czy pochodzenia etnicznego. Na świecie żyje około 360 tysięcy osób dotkniętych tą rzadką chorobą. [1,7] Choroba ta wiąże się z zespołem nieprawidłowości kostnych, które wynikają z zaburzonego procesu kostnienia śródchrzęstnego, obejmującego głównie kości długie oraz elementy szkieletu osiowego. Charakterystyczne dla tego schorzenia są wyraźne dysproporcje w budowie ciała – niski wzrost spowodowany skróceniem bliższych odcinków kończyn (ryzomeliczne skrócenie) kontrastuje z relatywnie zachowaną wysokością tułowia

w pozycji siedzącej. [8] U pacjentów często obserwuje się również specyficzne cechy morfologiczne, takie jak powiększona czaszka (makrocefalia), uwypuklone czoło, spłaszczona środkowa część twarzy oraz charakterystyczny kształt dłoni z odstającym trzecim palcem, nadający im trójpalczasty wygląd. Średni wzrost dorosłych osób dotkniętych achondroplazją to około 130 cm u mężczyzn i 125 cm u kobiet, przy czym wartości te mieszczą się 6–7 odchylen standardowych poniżej średniego wzrostu w populacji ogólnej. [9–11] Achondroplazja może prowadzić do szeregu powikłań pozaszkieletowych, takich jak zaburzenia neurologiczne, laryngologiczne czy psychologiczne. Wynika to m.in. z obecności genu FGFR3 także w innych tkankach niż kostne. Z tego względu konieczna jest kompleksowa, interdyscyplinarna opieka nad pacjentami, ukierunkowana na zapobieganie powikłaniom, poprawę jakości życia oraz wspieranie ich samodzielności i integracji społecznej [12–14]. Choć opracowano liczne międzynarodowe wytyczne, nadal istnieją znaczne różnice w podejściu do leczenia, co może negatywnie wpływać na stan zdrowia i funkcjonowanie chorych. Wdrożenie tych zaleceń w praktyce powinno uwzględniać lokalne uwarunkowania systemów ochrony zdrowia. [1,9,12,13,15]

Jakość życia dzieci z achondroplazją

U osób z achondroplazją często występują liczne problemy zdrowotne, takie jak ucisk rdzenia w okolicy otworu wielkiego, opóźniony rozwój motoryczny, nawracające infekcje ucha, niedosłuch, deformacje kończyn (np. szpotawość kolan), zwężenie kanału kręgowego, przewlekły ból oraz zaburzenia oddychania. [16–18] Achondroplazja wpływa nie tylko na zdrowie fizyczne, ale także na wiele aspektów jakości życia związanej ze zdrowiem (*ang. Health-Related Quality of Life HRQoL*) u dzieci, młodzieży i dorosłych. [19–22] Badania wykazują, że osoby z tym schorzeniem uzyskują niższe wyniki w zakresie funkcjonowania fizycznego, a także w sferach społecznych, emocjonalnych i edukacyjnych, w porównaniu do osób o przeciętnym wzroście. [16,16,21–23] Rodzice dzieci z achondroplazją często zgłaszają pogorszenie zdrowia psychicznego oraz wysoki poziom stresu i przeciążenia, co negatywnie wpływa na życie rodzinne i zawodowe. Z kolei udział w programach wsparcia pacjentów okazuje się skuteczny w poprawie jakości życia tych rodzin. [21,24,25] Shediak i wsp. zagłębili się w temat jakości życia związanej ze zdrowiem u dzieci, badając min. odczucia dzieci odnośnie funkcjonowania fizycznego, niezależności w czynnościach codziennych a wyniki tego badania są przedstawione w Tabeli 1. [16]

Tabela 1. Odczucia dzieci chorych na achondroplazję w określonych sektorach życia [16]

Obszar doświadczeń	Główne wnioski
Funkcjonowanie fizyczne	Opóźniony rozwój ruchowy, problemy z kręgosłupem, ból, trudności z oddychaniem i snem, kontrola masy ciała
Niezależność w codziennych czynnościach	Wymagana pomoc przy toalecie, higienie i ubieraniu się; poprawa z wiekiem
Dostępność środowiskowa	Adaptacje domowe pomagają, ale przeszkody pojawiają się poza domem (szkoły, toalety, przestrzeń publiczna)
Skutki społeczne	Izolacja społeczna, wykluczenie, prześladowania, ale też pozytywne reakcje i wsparcie społeczne
Skutki emocjonalne	Frustracja, niska samoocena, obniżony nastrój, szczególnie z powodu uwagi ze strony innych
Wydłużanie kończyn – decyzje i skutki	Różne postawy wobec operacji – w Hiszpanii częściej rozważana; operacja poprawia funkcjonowanie, ale jest obciążająca
Dostęp do opieki medycznej	Brak wiedzy u personelu, trudności w dostępie do specjalistów, obawy związane ze znieczuleniem
Wpływ ekonomiczny	Problemy z pracą, ubezpieczeniem, czasochłonność opieki; zmiany trybu życia opiekunów
Relacje rodzinne	Zazdrość rodzeństwa, ale też pogłębienie więzi rodzinnych
Wpływ emocjonalny na opiekunów	Na początku szok i lęk; z czasem adaptacja; obawy o przyszłość dzieci

Wpływ przewlekłego bólu na jakość życia dzieci z achondroplazją

Charakterystyczne objawy kliniczne achondroplazji często wiążą się z występowaniem ostrego bólu, który choć bywa przejściowy, może przekształcić się w przewlekły i uporczywy problem zdrowotny. Tego rodzaju dolegliwości bólowe mają istotny wpływ na codzienne funkcjonowanie dzieci, ograniczając ich samodzielność, aktywność fizyczną oraz ogólną jakość życia. [26,27] Tucker-Barley i wsp. wyodrębnili spośród 512 badań główne przyczyny bólu w zależności od wieku, które przedstawione są w Tabeli 2. [26]

Z kolei w Tabeli 3. przedstawiono główne symptomy i objawy bólu w zależności od miejsca jego występowania. [28]

Tabela 2. Główne przyczyny bólu dzieci z achondroplazją w zależności od wieku [26]

Okres życia	Zgłaszane przyczyny bólu
Dzieciństwo	Ucisk szyjnego odcinka rdzenia kręgowego
	Kifoza w odcinku piersiowo-lędźwiowym
	Obecność wodogłowia
	Obturacyjny bezdech senny
	Deformacja kończyn dolnych (kolana szpotawe)
	Ból związany z terapiami zwiększającymi wzrost
Okres dojrzewania	Zwężenie kanału kręgowego
	Niedokrwienie rdzenia szyjnego
	Postępująca deformacja kolan
	Nieprawidłowości łąkotki bocznej
	Zmiany zwyrodnieniowe stawów
	Dolegliwości bólowe związane z leczeniem niskiego wzrostu

Tabela 3. Główne objawy bólu w zależności od miejsca jego występowania [28]

Obszar ciała	Przyczyna	Objawy
Mózg	Wodogłowie	Ból głowy, senność, drażliwość, uwypuklone ciemiączko
Górne drogi oddechowe	Obturacyjny bezdech senny (<i>ang. Obstructive Sleep Apnea OSA</i>)	Ból głowy
Staw skroniowo-żuchwowy	Zapalenie stawu skroniowo-żuchwowego	Miejscowy ból w stawie
Kręgosłup szyjny	Ucisk rdzenia w odcinku szyjnym	Oslabienie mięśni, zaburzenia równowagi, bezdech
Kręgosłup lędźwiowy	Zwężenie kanału kręgowego w odcinku lędźwiowym	Ból dolnej części pleców, nóg i pośladków, nietrzymanie moczu
Kręgosłup piersiowo-lędźwiowy	Kifoza piersiowo-lędźwiowa	Ból pleców i nóg, trudności w chodzeniu
Kolano	Deformacje kolan	Niestabilność
		Ból spowodowany zmianami zwyrodnieniowymi
		Ból kolan związany z łąkotką
	Otyłość	Ból spowodowany przeciążeniem
Kończyny	Terapie zwiększające wzrost	Ból po zastrzykach i zabiegach chirurgicznych

Co więcej, terapie mające na celu ograniczenie lub eliminację odczuwania bólu przez pacjentów pediatrycznych z achondroplazją obejmują implantację zastawki komorowo-otrzewnowej, wielopoziomowe leczenie chirurgiczne, terapię ciągłym dodatnim ciśnieniem w drogach oddechowych (*ang. Continuous Positive Airway Pressure CPAP*), chirurgiczną dekompresję rdzenia i kręgosłupa oraz ortezę tułowia co często wiąże się z dodatkowymi nieprzyjemnościami. [15,29–32]

Konieczność rozpoczęcia leczenia tuż po urodzeniu

Udokumentowano, że w achondroplazji zaburzenia sygnalizacji receptora FGFR3 przyczyniają się do przyspieszonego kostnienia synchondroz i ich przedwczesnego zamykania. W ciężkich, homozygotycznych przypadkach może być to widoczne już w życiu płodowym lub tuż po urodzeniu. [33] W odróżnieniu od prawidłowego rozwoju, gdzie synchondrozy zamykają się około 11. roku życia, ich wcześniejsze zrośnięcie może prowadzić do poważnych konsekwencji, takich jak zwężenie otworu wielkiego (*ang. foramen magnum*), wodogłowie, a nawet nagła śmierć niemowlęcia. U starszych dzieci natomiast, objawia się to jako przewlekły ból głowy. [34–36] U około 10% dzieci z achondroplazją konieczne jest chirurgiczne powiększenie otworu wielkiego. [6] Ponadto ograniczony rozwój podstawy czaszki skutkuje niedorozwojem środkowej części twarzy, co z kolei zwiększa ryzyko bezdechu sennego, częstych infekcji ucha oraz zaburzeń zgryzu. [37,38] Badania przeprowadzone przez Rico-Llanos i wsp. wykazują, że u myśliwych z achondroplazją proces kostnienia synchondroz zachodzi bardzo szybko po urodzeniu i kończy się w ciągu pierwszych dni życia – co odpowiada około 11 miesiącom u ludzi. Podobna dynamika została zaobserwowana u dzieci z ACH, gdzie synchondroza międzypodstawna (*ang. Intersphenoidal Synchondrosis IOS*) zamyka się między 7. a 24. miesiącem życia, a synchondroza klinowo-podstawna (*ang. Spheno-Occipital Synchondrosis SOS*) – między 16. miesiącem a 5. rokiem życia. [39–41] Oznacza to, że terapie rozpoczynane dopiero w wieku 2–4 lat są zbyt późne, by zapobiec deformacjom czaszki i zwężeniu otworu wielkiego, choć mogą poprawiać wzrost kończyn. Tacy pacjenci są nadal narażeni na poważne powikłania neurologiczne. Eksperymentalne dane potwierdzają, że tylko wczesna interwencja, tuż po urodzeniu, może skutecznie wpłynąć na rozwój podstawy czaszki i zmniejszyć ryzyko tych powikłań. [42]

AKTUALNE POSTĘPOWANIE TERAPEUTYCZNE

Ze względu na wysokie ryzyko powikłań oraz zwiększoną zachorowalność i śmiertelność związaną z achondroplazją, kluczowe znaczenie ma kompleksowa i skoordynowana opieka od momentu postawienia diagnozy. Pacjenci powinni być objęci indywidualnie zaplanowanym programem monitorowania i leczenia, realizowanym przez zespół specjalistów z różnych dziedzin. Tego rodzaju opieka powinna być zapewniana w wyspecjalizowanych ośrodkach zajmujących się dysplazjami kostnymi lub placówkach dysponujących odpowiednim doświadczeniem w leczeniu achondroplazji. Potrzebę takiego podejścia szczególnie podkreślają rekomendacje Pierwszego Europejskiego Konsensusu oraz Międzynarodowego Konsensusu z 2021 roku, zwracając szczególną uwagę na intensywną opiekę w pierwszych dwóch latach życia. [1,12] Kluczowym celem prowadzenia opieki nad osobami z achondroplazją jest wczesne rozpoznawanie i leczenie możliwych powikłań, a także wspieranie samodzielności, jakości życia i funkcjonowania pacjenta w codzienności. Rekomenduje się regularną, specjalistyczną kontrolę również w okresie dojrzewania i dorosłości, obejmującą m.in. opiekę w czasie przechodzenia z pediatrii do leczenia dorosłych, poradnictwo genetyczne oraz odpowiednie prowadzenie ciąży. [12,43]

Amerykańska Akademia Pediatrii na przykład, opracowała i opublikowała szczegółowy harmonogram nadzoru medycznego nad osobami z achondroplazją, obejmujący wszystkie etapy życia. Zgodnie z tym planem, w określonych punktach czasowych zaleca się wykonywanie badań przesiewowych, które powinny uwzględniać ocenę parametrów wzrostu i masy ciała (pomiar antropometryczny), badanie fizykalne, ocenę neurologiczną oraz konsultację laryngologiczną. Taki schemat (zaprezentowany w Tabeli 4.) umożliwia systematyczne monitorowanie zdrowia pacjentów i szybkie wykrywanie ewentualnych odchyleń od normy. [13]

Tabela 4. Harmonogram obserwacji pacjentów na podstawie zaleceń *American Association of Pediatrics* (2020) [9]

Zakres opieki medycznej	Urodzenie – 2 lata	2–13 lat	14–18 lat
Monitorowanie wzrostu (wysokość, waga, obwód głowy)	X	X	X
Ocena stanu ogólnego (badanie fizykalne)	X	X	X
Ocena neurologiczna	X	X	X
Ocena rozwoju psychoruchowego	X	X	

Badania obrazowe mózgu (neuroobrazowanie)	X (od 6 miesiąca do 1 roku lub przy objawach)	X (wg wskazań)	X (wg wskazań)
Polisomnografia (ocena snu)	X (do 1 roku życia, najlepiej przed 1. miesiącem)	X (wg wskazań)	X (wg wskazań)
Ocena narządu słuchu i górnych dróg oddechowych	X	X	X
Radiografia pod kątem deformacji kręgosłupa i kończyn	X	X (wg wskazań)	X (wg wskazań)
Wczesna identyfikacja objawów powikłań	X	X	X
Profilaktyka otyłości, aktywność fizyczna, dieta		X	X
Wsparcie psychospołeczne i informacje o grupach wsparcia	X	X	X
Poradnictwo genetyczne	X		

Ponadto, pacjenci z achondroplazją powinni przechodzić rutynowe szczepienia zgodne z krajowymi programami szczepień. [1]

Postępowanie farmakologiczne

Choć terapia hormonem wzrostu została zatwierdzona w Japonii, brak jest dowodów potwierdzających jej znaczącą skuteczność. W związku z tym metoda ta nie jest już zalecana jako standard leczenia. [1,15,37]

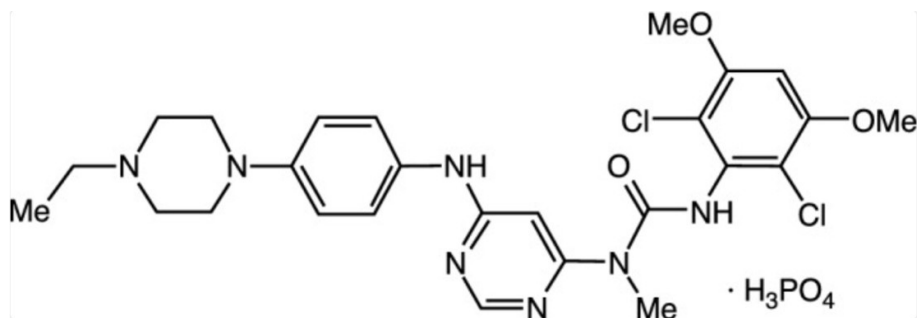
Obecnie rozwijane są nowoczesne terapie celowane, które oddziałują bezpośrednio na receptor FGFR3 – poprzez jego blokowanie, hamowanie wewnątrzkomórkowych szlaków sygnałowych lub zwiększanie jego degradacji. Szczególną uwagę zwraca się na vosorytyd – syntetyczny analog peptydu natriuretycznego typu C o wydłużonym czasie działania. Wiążąc się ze swoim receptorem, vosorytyd blokuje nadaktywny szlak MAPK (powiązany z patologiczną aktywnością FGFR3) na poziomie kinazy RAF-1, co sprzyja namnażaniu i dojrzewaniu komórek chrząstki w płytkach wzrostowych. [44,45]

W 2021 roku lek ten został zatwierdzony przez Europejską Agencję Leków (*ang. European Medicines Agency EMA*) do stosowania u dzieci z genetycznie potwierdzoną achondroplazją w wieku od 2 lat, przed zakończeniem wzrostu kości. Vosorytyd podawany jest codziennie w formie iniekcji podskórnej. W trakcie terapii konieczne jest regularne monitorowanie wzrostu i masy ciała. Leczenie powinno zostać przerwane w przypadku znacznego przyspieszenia wzrostu (ponad 1,5 cm/rok) lub zamknięcia nasad kości. Aktualnie brak danych dotyczących

skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tego leku u pacjentów z chorobami nerek lub wątroby. [44] Poza tym, o najczęściej obserwowanych działaniach niepożądanych vosorytydu należały łagodne, przemijające reakcje w miejscu podania leku, epizody wymiotów oraz przejściowe obniżenie ciśnienia tętniczego – zazwyczaj bezobjawowe i ustępujące samoistnie. Co więcej, w trakcie badań zarejestrowano łącznie 14 incydentów niepożądanych, jednak żaden z nich nie został jednoznacznie powiązany ze stosowaniem leku. Do tej pory nie zaobserwowano również niepożądanych efektów dotyczących nieproporcjonalnego wzrostu kości ani innych zaburzeń kostnych. [46–48]

INFIGRATYNIB

Infigratynib (nazwa handlowa: *TRUSELTIQ*™) to inhibitor kinazy tyrozynowej ukierunkowany na receptor czynnika wzrostu fibroblastów (FGFR). Lek został opracowany wspólnie przez firmy *QED Therapeutics* i *Helsinn* z myślą o leczeniu zaawansowanego raka dróg żółciowych (*ang. cholangiocarcinoma*). Po raz pierwszy został zatwierdzony do stosowania w Stanach Zjednoczonych 28 maja 2021 roku. [49] Otrzymał aprobatę do leczenia pacjentów z wcześniej leczonym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych, u których stwierdzono obecność fuzji lub innych rearanżacji genu FGFR2 – potwierdzonych testem diagnostycznym zatwierdzonym przez Agencję Żywności i Leków (*ang. Food and Drug Administration FDA*). [49]



Rycina 1. Struktura chemiczna Infigratynibu [49]

Infigratynib- badanie na mysich modelach

Poprzez blokowanie fosforylacji FGFR3, hamuje nadmierną aktywację tego receptora i ogranicza przekazywanie sygnałów w jego szlaku. W niedawnych badaniach prowadzonych na modelach mysich z achondroplazją wykazano, że leczenie infigratynibem prowadzi do wyraźnego przyspieszenia wzrostu. Co więcej, efekt ten był bardziej zauważalny niż u myszy poddanych terapii vosorytydem. [50,51]

W przedklinicznych badaniach na modelu myszy z mutacją *Fgfr3* Y367C/+ codzienne podawanie infigratynibu podskórnym w dawce 2 mg/kg przez 15 dni przyniosło obiecujące rezultaty. Zaobserwowano zwiększenie wzrostu zarówno w obrębie kości kończyn, jak i szkieletu osiowego. Ponadto lek przyczynił się do powiększenia czaszki, w tym zwiększenia jej szerokości i długości, a także do rozszerzenia otworu wielkiego, co może mieć istotne znaczenie w zapobieganiu powikłaniom neurologicznym. [50]

Badania radiologiczne w trakcie badania klinicznego przeprowadzonego przez Demuynck i wsp. na modelach mysich wykazały pozytywny wpływ infigratynibu na rozwój szkieletu u myszy z mutacją *Fgfr3* Y367C/+, którym podawano lek w dawkach 0,2 oraz 0,5 mg/kg. Po 15 dniach leczenia przeprowadzono pomiary długości wybranych kości kończyn, które wykazały istotny statystycznie, zależny od dawki wzrost długości zarówno kości kończyn dolnych (udowej i piszczelowej), jak i górnych (ramiennej i łokciowej), w porównaniu z grupą kontrolną. Na przykład długość kości udowej zwiększyła się o 4,89% przy dawce 0,2 mg/kg oraz o 10,35% przy dawce 0,5 mg/kg. Podobne, istotne przyrosty odnotowano także w przypadku pozostałych kości, szczególnie w grupie otrzymującej wyższą dawkę leku. Wyniki te potwierdzają potencjalną skuteczność infigratynibu w poprawie wzrostu szkieletowego. Co więcej, wykazano również pozytywny wpływ przerywanej terapii infigratynibem na wzrost szkieletu oraz niskodawkowej terapii tym lekiem na proces kostnienia chrząstki. [52]

W modelu myszy z achondroplazją *Fgfr3* Y367C/+ przedkliniczne dane wykazały, że podawanie niskich dawek infigratynibu (0,2; 0,5 oraz 2 mg/kg dziennie) skutecznie zmniejszało poziom fosforylacji FGFR3, prowadząc do normalizacji aktywności szlaków sygnałowych zależnych od tego receptora – do wartości zbliżonych do obserwowanych u zdrowych myszy. Leczenie to przełożyło się na znaczące wydłużenie kości długich kończyn górnych i dolnych, a także poprawę wymiarów i kształtu otworu wielkiego w porównaniu z nieleczonymi zwierzętami.

Wyniki te potwierdzają skuteczność niskich dawek infigratynibu w łagodzeniu objawów kostnych achondroplazji. [50]

Infigratynib- badania bezpieczeństwa i skuteczności u dzieci z achondroplazją

Rosnące zainteresowanie terapiami celowanymi w achondroplazji i uzyskanie pozytywnych wyników na mysich modelach doprowadziło do rozpoczęcia programu klinicznego *PROPEL*, mającego na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa infigratynibu u dzieci z potwierdzoną mutacją FGFR3. Program ten został podzielony na dwa etapy: w pierwszym – *PROPEL* (NCT04035811) – prowadzona jest obserwacja dzieci przez co najmniej sześć miesięcy, w celu dokładnego udokumentowania naturalnego przebiegu choroby. Następnie uczestnicy mają możliwość przejścia do drugiej fazy – *PROPEL 2* (NCT04265651) – będącej już badaniem interwencyjnym, w którym dzieci otrzymują infigratynib. Celem tej części jest bezpośrednia ocena efektów terapeutycznych leku w populacji pediatrycznej. [53–56]

Badanie PROPEL

Badanie *PROPEL* to trwające, prospektywne i nieinterwencyjne badanie kliniczne mające na celu szczegółowe monitorowanie naturalnego przebiegu achondroplazji u dzieci. Prowadzone przez firmę *QED Therapeutics*, obejmuje okres obserwacji trwający co najmniej 6 miesięcy (do maksymalnie 2 lat), po którym uczestnicy mogą zakwalifikować się do badania interwencyjnego *PROPEL 2* z użyciem infigratynibu. Celem badania jest ocena tempa wzrostu dzieci z achondroplazją oraz zebranie danych dotyczących podstawowych parametrów wzrostowych, biomarkerów (np. kolagenu X) i zdarzeń medycznych związanych z chorobą (np. bezdech senny, infekcje ucha, stenoza lędźwiowa). Rejestrowane są również wcześniejsze i bieżące procedury chirurgiczne. [53,55,57,58] Badanie rozpoczęło się w sierpniu 2019 roku, a ostatnia aktualizacja wskazuje, że rekrutacja nie jest już aktywna, a badaniem jest objętych 271 pacjentów pediatrycznych. [55] Przewidywane zakończenie planowane jest na czerwiec 2026 roku, a objęcie badaniem dzieci, ma umożliwić przygotowanie kolejnych faz badań nad infigratynibem. [53,55]

Do udziału zakwalifikowały się dzieci w wieku 2,5–17 lat z rozpoznaną achondroplazją, którzy tak samo jak ich rodzice lub opiekunowie prawni są

chętni i zdolni do przestrzegania harmonogramu wizyt i procedur badania, po uprzednim wyrażeniu świadomej zgody na udział w badaniu. Wykluczenie dotyczyło m.in. dzieci z innymi formami niskorosłości, wcześniejszym leczeniem hormonem wzrostu, peptydem natriuretycznym typu C (*ang. C-type Natriuretic Peptide CNP*) lub innymi terapiami wpływającymi na wzrost, znacznymi odchyleniami wzrostu od normy dla wieku/płci oraz wcześniejszą operacją wydłużania kończyn. Dzieci z istotnymi chorobami współistniejącymi również nie mogą brać udziału. [53,55]

Badanie PROPEL 2

PROPEL 2 to zakończone w październiku 2024 roku badanie fazy II o charakterze otwartym, mające na celu ocenę bezpieczeństwa, skuteczności i optymalnej dawki doustnego infigratynibu u dzieci z achondroplazją. Badanie składało się z dwóch etapów:

1. Fazy eskalacji dawki- dzieci przypisywane były do jednej z czterech kohort z rosnącą dawką leku (od 0,016 do 0,128 mg/kg/dzień). Każda kohorta liczyła ok. 10 uczestników i obejmowała 6 miesięcy leczenia z możliwością kontynuacji przez kolejne 12 miesięcy. Dawka mogła być zwiększana w zależności od efektu i bezpieczeństwa.
2. Fazy rozszerzenia dawki- dodatkowa grupa dzieci otrzymała ustaloną wcześniej optymalną dawkę przez 12 miesięcy w celu potwierdzenia jej skuteczności. [53,54]

W badaniu prowadzona była również ocena farmakokinetyczna (*ang. Pharmacokinetics PK*) u dzieci w wieku ≥ 8 lat (ok. 18 uczestników), zgodnie z takim samym harmonogramem leczenia i obserwacji. [53,54]

Dawki były dostosowywane do masy ciała co ok. 3 miesiące. W razie braku poprawy tempa wzrostu (*ang. Annual Height Velocity AHV* $< 25\%$ względem wartości wyjściowej), eskalowano dawki w miesiącu 6 i 12. Komitet Monitorujący Dane (*ang. Data Review Committee DRC*) oceniał bezpieczeństwo i decydował o przejściu do kolejnych kohort, wstrzymaniu rekrutacji lub obniżeniu dawki w przypadku działań niepożądanych. [53,54]

Do udziału zakwalifikowały się dzieci z achondroplazją, które spełniły kryteria jak w badaniu *PROPEL*. Dodatkowo wykluczano dzieci z ciężkim bezdechem sennym, po operacji wzrostu sterowanego, ze świeżymi złamaniami (w ciągu

6 miesięcy) lub stosujące leki wpływające na enzym CYP3A4 oraz poziomy wapnia i fosforu we krwi. [53,54]

Główne cele badania różniły się w zależności od fazy badania. W fazie eskalacji dawki głównym zadaniem było wyznaczenie takiej dawki infigratynibu, która będzie zarówno dobrze tolerowana, jak i potencjalnie skuteczna w terapii achondroplazji. Natomiast celem fazy rozszerzenia dawki było zebranie wstępnych danych potwierdzających skuteczność tej wybranej dawki u nowej grupy uczestników. Ponadto, w ramach podbadania PK, badacze analizowali, jak organizm dzieci metabolizuje lek- oceniając m.in. maksymalne stężenie w osoczu, czas jego osiągnięcia, powierzchnię pod krzywą (*ang. Area Under the Curve AUC*) oraz inne parametry eliminacji i dystrybucji. [53]

Główne punkty końcowe badania przedstawiono w Tabeli 5. [53]

Tabela 5. Główne punkty końcowe badania *PROPEL 2* [53]

Obszar badania	Opis
Faza eskalacji dawki	Identyfikacja optymalnej dawki infigratynibu do dalszych badań u dzieci z achondroplazją.
Faza rozszerzenia dawki	Wstępna ocena skuteczności wybranej dawki leku u nowej grupy dzieci.
Podbadanie PK	Analiza profilu PK leku i jego aktywnych metabolitów po podaniu doustnym.
Punkty końcowe bezpieczeństwa	Częstość zdarzeń niepożądanych prowadzących do zmiany lub przerwania leczenia.
Punkty końcowe skuteczności	Zmiana tempa wzrostu AHV względem wartości wyjściowej, oceniana w cm/rok.
Cele drugorzędowe	Ocena tolerancji, zmian w proporcjach ciała i parametrach antropometrycznych oraz PK/PD.
Cele eksploracyjne	Ocena wpływu leczenia na jakość życia i inne aspekty związane z obciążeniem chorobą.

Kluczowe wyniki badania zostały przedstawione zaprezentowane na konferencji Europejskiego Towarzystwa Endokrynologii Pediatricznej (*ang. European Society for Paediatric Endocrinology ESPE*) w 2023 roku, dostarczając obiecujących danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa doustnego inhibitora kinazy tyrozynowej FGFR1–3, infigratynibu, u dzieci z achondroplazją.

W kohortach 1–3 (0,016–0,064 mg/kg/dobę) nie zaobserwowano istotnego przyrostu AHV. Natomiast w kohorcie 4 (0,128 mg/kg/dobę) u dzieci ≥ 5 lat odnotowano średni AHV o 1,52 cm/rok ($p = 0,02$), a w kohorcie 5 (0,25 mg/kg/dobę) średni AHV wyniósł 3,03 cm/rok ($p = 0,0022$). [59] W kohorcie 5

zaobserwowano medianowy wzrost markera kolagenu typu X o 28% po 6 miesiącach leczenia, co sugeruje poprawę kostnienia śródchrzęstnego. [59] Sam infigratynib był dobrze tolerowany. Nie odnotowano poważnych działań niepożądanych ani przypadków przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych. Większość zgłoszonych działań niepożądanych miała łagodne lub umiarkowane nasilenie, a w kohorcie 5 nie wystąpiły działania niepożądane stopnia 3 ani działania związane z leczeniem. [59] Pomimo zakończenia badania 21 października 2024 roku ostatecznych wyników jak do tej pory nie opublikowano. [54]

Badanie PROPEL OLE

Do tej pory, oprócz opisanych w tym rozdziale, prowadzone jest tylko 1 badanie (NCT05145010), aktualnie na etapie rejestracji na zaproszenie. Polega to na wyborze uczestników z populacji lub grupy osób, ustalonej wcześniej przez badaczy. Rozpoczęte przez *QED Therapeutics Inc.* w 2021 roku badanie przedłużone (OLE) *PROPEL 2* stanowi kontynuację badania *PROPEL 2* i ma na celu ocenę długoterminowego bezpieczeństwa, tolerancji oraz skuteczności infigratynibu u pacjentów z achondroplazją, którzy wcześniej uczestniczyli w interwencyjnym badaniu. Dodatkowo możliwe jest włączenie nowych pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni infigratynibem, o ile ukończyli przynajmniej 6-miesięczny okres obserwacyjny w badaniu *PROPEL* (NCT06164951) i nie kwalifikują się do innych aktualnych badań klinicznych fazy II lub III. W tym badaniu szczególną uwagę poświęca się również ocenie jakości życia pacjentów z achondroplazją w trakcie długotrwałej terapii. Nowi uczestnicy mogą zostać włączeni do badania dopiero po ustaleniu optymalnej dawki infigratynibu, która została wybrana do dalszych badań na podstawie wyników wcześniejszych faz. Badanie to docelowo ma objąć 300 pacjentów pediatrycznych. W Tabeli 6. przedstawiono kluczowe dane, które będą zbierane w trakcie badania, aż do jego planowanego zakończenia w 2032 roku. [60,61]

Tabela 6. Punkty końcowe badania *PROPEL OLE* [60,61]

Typ punktu końcowego	Opis punktu końcowego
Podstawowy	Częstość i nasilenie działań niepożądanych w trakcie leczenia (TEAE i SAEs) [10 lat]
Drugorzędny	Zmiany tempa wzrostu (Z-score AHV) w czasie w odniesieniu do siatek wzrostu ACH i populacji ogólnej [10 lat]
	Zmiany w proporcjach ciała [10 lat]
	Zmiany masy ciała wyrażone jako Z-score [10 lat]
	Zmiany wskaźnika BMI w czasie [10 lat]
	Wiek rozpoczęcia dojrzewania i czas do osiągnięcia stadium Tannera ≥ 4 [10 lat]
	Liczba przypadków zapalenia ucha środkowego rocznie [10 lat]
	Zmiany liczby i/lub nasilenia epizodów bezdechu sennego [10 lat]
	Zakres ruchomości w stawie łokciowym w czasie [10 lat]
	Zmiany w deformacjach kończyn dolnych i kręgosłupa [10 lat]
	Ocena jakości życia wg Inwentarza Jakości Życia Dzieci (<i>ang. Pediatric Quality of Life Inventory PedsQL</i>) [10 lat]
	Ocena jakości życia wg Jakości życia u dzieci i młodzieży niskorosłej (<i>ang. Quality of Life in Short Stature Youth QoLISSY</i>) [10 lat]
	Ocena bólu wg numerycznej skali oceny (<i>ang. Numerical Rating Scale NRS</i>) [10 lat]
	Zdolności funkcjonalne wg Miary Niezależności Funkcjonalnej dla Dzieci (<i>ang. Functional Independence Measure for Children WeeFIM</i>) [10 lat]
	Subiektywna ocena trudności fizycznych wg Ogólnej Subiektywnej Oceny Nasilenia Objawów przez Pacjenta (<i>ang. Patient Global Impression of Severity PGI-S</i>) [10 lat]
	Subiektywna ocena zmian w funkcjonowaniu wg Ogólnej Subiektywnej Oceny Zmiany przez Pacjenta (<i>ang. Patient Global Impression of Change PGI-C</i>) [10 lat]
	Ocena postrzeganych korzyści z leczenia (wywiad jakościowy) [10 lat]
	Funkcje poznawcze oceniane testami komputerowymi [10 lat]

DYSKUSJA

Achondroplazja jako najczęściej występująca postać dysplazji szkieletowej, dotyczy około 1 na 10 000–30 000 żywych urodzeń, niezależnie od płci czy rasy. [1,62] Mimo że etiologia schorzenia została dobrze poznana i wiąże się z aktywującą mutacją w genie *FGFR3*, nadal brakuje leczenia przyczynowego, które byłoby skuteczne, bezpieczne i możliwe do zastosowania we wczesnym okresie życia.

[33] Obecne podejścia terapeutyczne skupiają się głównie na opiece objawowej, zapobieganiu powikłaniom oraz wspieraniu jakości życia.

Rosnąca liczba danych, zarówno z badań przedklinicznych, jak i wczesnych faz badań klinicznych, wskazuje na potencjał terapeutyczny selektywnego inhibitora kinazy tyrozynowej FGFR1–3, infigratynibu, jako leku działającego przyczynowo. W modelach mysich z achondroplazją wykazano, że infigratynib prowadzi do zwiększenia długości kości długich oraz poprawy wymiarów otworu wielkiego i podstawy czaszki, co może przekładać się na istotne zmniejszenie ryzyka powikłań neurologicznych. [52] Wstępne dane kliniczne z badania *PROPEL 2* potwierdzają skuteczność zależną od dawki, a przy najwyższych stosowanych dawkach odnotowano statystycznie istotne zwiększenie AHV, przy zachowaniu korzystnego profilu bezpieczeństwa. [59]

Kluczowym aspektem terapii jest czas jej rozpoczęcia. W świetle dostępnych danych przedklinicznych, proces kostnienia synchondroz oraz ich przedwczesne zamykanie następuje już w okresie niemowlęcym. W związku z tym wdrożenie leczenia dopiero w wieku 2–4 lat może nie wystarczyć do zapobieżenia poważnym zaburzeniom strukturalnym i funkcjonalnym czaszki. [42] Wskazuje to jednoznacznie na konieczność opracowania strategii terapeutycznej, która będzie mogła być zastosowana bezpośrednio po urodzeniu, celem utrzymania otwartości synchondroz i zapewnienia prawidłowego wzrostu struktur kostnych kluczowych dla rozwoju neurologicznego.

Nieleczona achondroplazja wiąże się z licznymi, często złożonymi powikłaniami – zarówno kostnymi, jak i neurologicznymi, oddechowymi czy otorynolaryngologicznymi. Oprócz wymiaru medycznego, choroba znacząco wpływa na jakość życia dzieci. Badania wskazują na obniżone wyniki w zakresie funkcjonowania fizycznego, psychospołecznego, a także wyzwania związane z samodzielnością i integracją społeczną. U dzieci z achondroplazją obserwuje się większą częstość bólów przewlekłych, ograniczenia ruchomości oraz trudności w codziennym funkcjonowaniu. Z kolei rodzice tych dzieci często doświadczają stresu, obciążeń emocjonalnych oraz ograniczeń zawodowych i społecznych. [16,21–23,28]

W związku z powyższym, opracowanie terapii, która będzie jednocześnie skuteczna, bezpieczna i możliwa do wczesnego zastosowania, stanowi istotny przełom w leczeniu achondroplazji. Infigratynib, dzięki swojemu ukierunkowanemu mechanizmowi działania i rosnącej liczbie danych klinicznych, może w przyszłości stać się lekiem spełniającym te wymagania. Konieczne jest jednak prowadzenie dalszych, długoterminowych badań w większych populacjach,

aby potwierdzić jego wpływ na wzrost, rozwój strukturalny kośćca, jakość życia oraz bezpieczeństwo stosowania u dzieci od pierwszych dni życia.

BIBLIOGRAFIA

1. Savarirayan R, Ireland P, Irving M, et al. International Consensus Statement on the diagnosis, multidisciplinary management and lifelong care of individuals with achondroplasia. *Nat Rev Endocrinol.* 2022;18(3):173-189. doi:10.1038/s41574-021-00595-x
2. Rousseau F, Bonaventure J, Legeai-Mallet L, et al. Mutations in the gene encoding fibroblast growth factor receptor-3 in achondroplasia. *Nature.* 1994;371(6494):252-254. doi:10.1038/371252a0
3. Reincke S, Semler O, Junghänel-Welzing S, et al. Real-world Outcome of Vosoritide Treatment in Children With Achondroplasia: A 12-month Retrospective Observational Study. *J Endocr Soc.* 2025;9(5):bvaf041. doi:10.1210/jendso/bvaf041
4. Högler W, Ward LM. New developments in the management of achondroplasia. *Wien Med Wochenschr.* 2020;170(5):104-111. doi:10.1007/s10354-020-00741-6
5. L'Hôte CGM, Knowles MA. Cell responses to FGFR3 signalling: growth, differentiation and apoptosis. *Experimental Cell Research.* 2005;304(2):417-431. doi:10.1016/j.yexcr.2004.11.012
6. Horton WA, Hall JG, Hecht JT. Achondroplasia. *The Lancet.* 2007;370(9582):162-172. doi:10.1016/S0140-6736(07)61090-3
7. Foreman PK, van Kessel F, van Hoorn R, van den Bosch J, Shediach R, Landis S. Birth prevalence of achondroplasia: A systematic literature review and meta-analysis. *American Journal of Medical Genetics Part A.* 2020;182(10):2297-2316. doi:10.1002/ajmg.a.61787
8. Pino M del, Fano V, Adamo P. Growth velocity and biological variables during puberty in achondroplasia. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism.* 2018;31(4):421-428. doi:10.1515/jpem-2017-0471
9. Leiva-Gea A, Martos Lirio MF, Barreda Bonis AC, et al. Achondroplasia: Update on diagnosis, follow-up and treatment. *Anales de Pediatría (English Edition).* 2022;97(6):423.e1-423.e11. doi:10.1016/j.anpede.2022.10.004

10. Neumeyer L, Merker A, Hagenäs L. Clinical charts for surveillance of growth and body proportion development in achondroplasia and examples of their use. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2021;185(2):401-412. doi:10.1002/ajmg.a.61974
11. Horton WA, Rotter JI, Rimoin DL, Scott CI, Hall JG. Standard growth curves for achondroplasia. *The Journal of Pediatrics*. 1978;93(3):435-438. doi:10.1016/S0022-3476(78)81152-4
12. Cormier-Daire V, AlSayed M, Ben-Omran T, et al. The first European consensus on principles of management for achondroplasia. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16(1):333. doi:10.1186/s13023-021-01971-6
13. Hoover-Fong J, Scott CI, Jones MC, et al. Health Supervision for People With Achondroplasia. *Pediatrics*. 2020;145(6):e20201010. doi:10.1542/peds.2020-1010
14. Kim D, Yoon J, Suh MW, Ho Lee J, Kyun Park M. Otologic Manifestations in Patients with Achondroplasia: A Multicenter Study. *J Int Adv Otol*. 2024;20(6):517-522. doi:10.5152/iao.2024.241523
15. Kubota T, Adachi M, Kitaoka T, et al. Clinical Practice Guidelines for Achondroplasia*. *Clinical Pediatric Endocrinology*. 2020;29(1):25-42. doi:10.1297/cpe.29.25
16. Shediak R, Moshkovich O, Gerould H, et al. Experiences of children and adolescents living with achondroplasia and their caregivers. *Mol Genet Genomic Med*. 2022;10(4):e1891. doi:10.1002/mgg3.1891
17. Hoover-Fong J, Cheung MS, Fano V, et al. Lifetime impact of achondroplasia: Current evidence and perspectives on the natural history. *Bone*. 2021;146:115872. doi:10.1016/j.bone.2021.115872
18. Fredwall SO, Maanum G, Johansen H, Snekkevik H, Savarirayan R, Lidal IB. Current knowledge of medical complications in adults with achondroplasia: A scoping review. *Clin Genet*. 2020;97(1):179-197. doi:10.1111/cge.13542
19. Yonko EA, Emanuel JS, Carter EM, Raggio CL. Quality of life in adults with achondroplasia in the United States. *Am J Med Genet A*. 2021;185(3):695-701. doi:10.1002/ajmg.a.62018

20. Matsushita M, Kitoh H, Mishima K, et al. Physical, Mental, and Social Problems of Adolescent and Adult Patients with Achondroplasia. *Calcif Tissue Int.* 2019;104(4):364-372. doi:10.1007/s00223-019-00518-z
21. Witt S, Kolb B, Bloemeke J, Mohnike K, Bullinger M, Quitmann J. Quality of life of children with achondroplasia and their parents - a German cross-sectional study. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14:194. doi:10.1186/s13023-019-1171-9
22. Pfeiffer KM, Brod M, Smith A, et al. Assessing the impacts of having a child with achondroplasia on parent well-being. *Qual Life Res.* 2021;30(1):203-215. doi:10.1007/s11136-020-02594-3
23. Dhiman N, Albaghdadi A, Zogg CK, et al. Factors associated with health-related quality of life (HRQOL) in adults with short stature skeletal dysplasias. *Qual Life Res.* 2017;26(5):1337-1348. doi:10.1007/s11136-016-1455-7
24. Witt S, Rohenkohl A, Bullinger M, et al. Understanding, Assessing and Improving Health-Related Quality of Life of Young People with Achondroplasia- A Collaboration between a Patient Organization and Academic Medicine. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2017;15(Suppl 1):109-118. doi:10.17458/per.vol15.2017.wrm.improvinghealthrelatedquality
25. Pfeiffer KM, Brod M, Smith A, et al. Assessing physical symptoms, daily functioning, and well-being in children with achondroplasia. *Am J Med Genet A.* 2021;185(1):33-45. doi:10.1002/ajmg.a.61903
26. Tucker-Bartley A, Lemme J, Gomez-Morad A, et al. Pain Phenotypes in Rare Musculoskeletal and Neuromuscular Diseases. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews.* 2021;124:267-290. doi:10.1016/j.neubiorev.2021.02.009
27. Maghnie M, Semler O, Guillen-Navarro E, et al. Lifetime impact of achondroplasia study in Europe (LIAISE): findings from a multinational observational study. *Orphanet J Rare Dis.* 2023;18(1):56. doi:10.1186/s13023-023-02652-2
28. Onesimo R, Sforza E, Bedeschi MF, et al. How pain affect real life of children and adults with achondroplasia: A systematic review. *European Journal of Medical Genetics.* 2023;66(11):104850. doi:10.1016/j.ejmg.2023.104850

29. Zmerly H, Russo M, Moscato M, Akkawi I. Total knee arthroplasty in a young patient with achondroplasia. *BMJ Case Reports CP*. 2021;14(7):e242909. doi:10.1136/bcr-2021-242909
30. Misra SN, Morgan HW. Thoracolumbar spinal deformity in achondroplasia. Published online January 1, 2003. doi:10.3171/foc.2003.14.1.5
31. Hoover-Fong JE, Schulze KJ, Alade AY, et al. Growth in achondroplasia including stature, weight, weight-for-height and head circumference from CLARITY: achondroplasia natural history study—a multi-center retrospective cohort study of achondroplasia in the US. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16(1):522. doi:10.1186/s13023-021-02141-4
32. Sleep-disordered breathing and its management in children with achondroplasia. doi:10.1002/ajmg.a.38130
33. Matsushita T, Wilcox WR, Chan YY, et al. FGFR3 promotes synchondrosis closure and fusion of ossification centers through the MAPK pathway. *Hum Mol Genet*. 2009;18(2):227-240. doi:10.1093/hmg/ddn339
34. Campbell J, Legare JM, Piatt J, et al. Achondroplasia Natural History Study (CLARITY): 60-year experience with hydrocephalus in achondroplasia from four skeletal dysplasia centers. *J Neurosurg Pediatr*. 2023;32(6):649-656. doi:10.3171/2023.7.PEDS2354
35. Hecht JT, Butler IJ, Scott CI. Long-term neurological sequelae in achondroplasia. *Eur J Pediatr*. 1984;143(1):58-60. doi:10.1007/BF00442750
36. Gunji Y, Aoki R, Nagano N, et al. An infant with achondroplasia worsening of the foramen magnum stenosis during early vosoritide treatment. *Pediatr Int*. 2025;67(1):e70089. doi:10.1111/ped.70089
37. Pauli RM. Achondroplasia: a comprehensive clinical review. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14:1. doi:10.1186/s13023-018-0972-6
38. Collins WO, Choi SS. Otolaryngologic manifestations of achondroplasia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;133(3):237-244. doi:10.1001/archotol.133.3.237
39. Morice A, Taverne M, Eché S, et al. Craniofacial growth and function in achondroplasia: a multimodal 3D study on 15 patients. *Orphanet J Rare Dis*. 2023;18:88. doi:10.1186/s13023-023-02664-y

40. Calandrelli R, Panfili M, D'Apolito G, et al. Quantitative approach to the posterior cranial fossa and craniocervical junction in asymptomatic children with achondroplasia. *Neuroradiology*. 2017;59(10):1031-1041. doi:10.1007/s00234-017-1887-y
41. Di Rocco F, Biosse Duplan M, Heuzé Y, et al. FGFR3 mutation causes abnormal membranous ossification in achondroplasia. *Hum Mol Genet*. 2014;23(11):2914-2925. doi:10.1093/hmg/ddu004
42. Rico-Llanos G, Spoutil F, Blahova E, et al. Achondroplasia: aligning mouse model with human clinical studies shows crucial importance of immediate postnatal start of the therapy. *J Bone Miner Res*. 2024;39(12):1783-1792. doi:10.1093/jbmr/zjae173
43. Guillen-Navarro E, AlSayed M, Alves I, et al. Recommendations for management of infants and young children with achondroplasia: Does clinical practice align? *Orphanet J Rare Dis*. 2025;20(1):114. doi:10.1186/s13023-025-03621-7
44. Savarirayan R, Irving M, Bacino CA, et al. C-Type Natriuretic Peptide Analogue Therapy in Children with Achondroplasia. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(1):25-35. doi:10.1056/NEJMoa1813446
45. Vosoritide. In: *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012. Accessed May 29, 2025. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK612206/>
46. Savarirayan R, Tofts L, Irving M, et al. Safe and persistent growth-promoting effects of vosoritide in children with achondroplasia: 2-year results from an open-label, phase 3 extension study. *Genetics in Medicine*. 2021;23(12):2443-2447. doi:10.1038/s41436-021-01287-7
47. Ireland P, Carroll T, Pendlebury E, Weston E, Munns C. Functional Change in a Child With Achondroplasia Following 12 Months Treatment With Vosoritide-A Case Report. *Am J Med Genet A*. Published online March 18, 2025:e64054. doi:10.1002/ajmg.a.64054
48. Cormier-Daire V, Edouard T, Isidor B, et al. Real-World Safety and Effectiveness of Vosoritide in Children with Achondroplasia: French Early Access Program. *Horm Res Paediatr*. Published online January 25, 2025:1-9. doi:10.1159/000543743

49. Kang C. Infigratinib: First Approval. *Drugs*. 2021;81(11):1355-1360. doi:10.1007/s40265-021-01567-1
50. Komla-Ebri D, Dambroise E, Kramer I, et al. Tyrosine kinase inhibitor NVP-BGJ398 functionally improves FGFR3-related dwarfism in mouse model. *J Clin Invest*. 2016;126(5):1871-1884. doi:10.1172/JCI83926
51. Sawamura K, Kitoh H, Kamiya Y, Mishima K, Matsushita M, Imagama S. Changes in the Alignment of the Spine and Lower Limb in Children With Achondroplasia Treated With Vosoritide: A Single-center, 1-year Follow-up Prospective Study. *J Pediatr Orthop*. Published online April 15, 2025. doi:10.1097/BPO.0000000000002980
52. Demuyneck B, Flipo J, Kaci N, et al. Low-dose infigratinib increases bone growth and corrects growth plate abnormalities in an achondroplasia mouse model. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2024;39(6):765-774. doi:10.1093/jbmr/zjae051
53. Savarirayan R, De Bergua JM, Arundel P, et al. Infigratinib in children with achondroplasia: the PROPEL and PROPEL 2 studies. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2022;14:1759720X221084848. doi:10.1177/1759720X221084848
54. QED Therapeutics, Inc. Phase 2, Open-Label, Dose-Escalation and Dose-Expansion Study of Infigratinib, an FGFR 1-3-Selective Tyrosine Kinase Inhibitor, in Children with Achondroplasia: PROPEL 2. *clinicaltrials.gov*; 2025. Accessed April 14, 2025. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04265651>
55. QED Therapeutics, Inc. Prospective Clinical Assessment Study in Children With Achondroplasia: The PROPEL Trial. *clinicaltrials.gov*; 2025. Accessed April 14, 2025. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04035811>
56. Hoyer-Kuhn H. Oral Infigratinib in Children with Achondroplasia - Targeted Treatment. *N Engl J Med*. 2025;392(9):920-922. doi:10.1056/NEJMe2500304
57. Fauroux B, AlSayed M, Ben-Omran T, et al. Management of sleep-disordered breathing in achondroplasia: guiding principles of the European Achondroplasia Forum. *Orphanet J Rare Dis*. 2025;20(1):233. doi:10.1186/s13023-025-03717-0

58. Feller C, Gunaratnam B, El-Kersh K, Senthilvel E. Characteristics of sleep disordered breathing in children with achondroplasia. *Sleep Breath.* 2025;29(1):100. doi:10.1007/s11325-025-03258-7
59. Savarirayan R, Maria DBJ, Arundel P, et al. Results from the PROPEL 2 dose-finding study: oral infigratinib leads to significant increases in height velocity with good tolerability in children with achondroplasia. In: *ESPE Abstracts*. Vol 97. Bioscientifica; 2023. Accessed April 14, 2025. <https://abstracts.eurospe.org/hrp/0097/hrp0097rfc4.6>
60. QED Therapeutics, Inc. Phase 2, Open-Label, Long-Term, Extension (OLE) Study of Infigratinib, an FGFR 1-3-Selective Tyrosine Kinase Inhibitor, in Children with Achondroplasia: PROPEL OLE. *clinicaltrials.gov*; 2025. Accessed April 14, 2025. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05145010>
61. Kamiya Y, Matsushita M, Mishima K, Sawamura K, Kitoh H. Quality of Life in Short Stature Children With Skeletal Dysplasia: A Cross Sectional Study Using the Quality of Life in Short Stature Youth Questionnaire. *Am J Med Genet A.* 2025;197(4):e63942. doi:10.1002/ajmg.a.63942
62. Birth prevalence of achondroplasia: A systematic literature review and meta-analysis. doi:10.1002/ajmg.a.61787

TERAPIA KOMÓRKOWA Z WYKORZYSTANIEM LIMFOCYTÓW T REGULATOROWYCH (TREGS) W LECZENIU CUKRZYCY TYPU 1

Wiktoria Bartnikowska

Katedra Diabetologii Dziecięcej i Medycyny Stylu Życia, Oddział Diabetologii Dziecięcej i Pediatrii, Górnośląskie Centrum Zdrowia Dziecka im. św. Jana Pawła II, Katowice, Polska

Abstrakt: Cukrzyca typu 1 (T1D) jest chorobą autoimmunologiczną, u podłoża której leży przewlekły proces chorobowy prowadzący do powolnego niszczenia produkujących insulinę komórek β wysp trzustkowych (wysepek Langerhansa), prowadzący do utraty zdolności jej wydzielania. Aktualnie jedyną formą leczenia jest podaż insuliny podskórnie za pomocą wielokrotnych wstrzyknięć lub pompy insulinowej. Od lat trwają badania nad opracowaniem metody, która pozwoli na częściowe lub całkowite zahamowanie procesu autoimmunologicznego, co wydłużyłoby fazę przedkliniczną choroby (prediabetes) tj. czas zanim pacjenci rozwiną pełnoobjawową cukrzycę typu 1 i staną się w pełni zależni od podaży insuliny. Terapia adoptywna z zastosowaniem komórek regulatorowych CD25+CD4+ T (Tregs) jest obiecującą alternatywą dla leków immunosupresyjnych. Tregs zostały opisane jako najsilniejsze komórki immunosupresyjne w organizmie człowieka. W wielu modelach eksperymentalnych stwierdzono, że tłumią choroby autoimmunologiczne, utrzymują przeszczepy allogeniczne i zapobiegają chorobom alergicznym. Obecnie trwają zaawansowane badania nad wykorzystaniem Tregs w cukrzycy typu 1 u dzieci od 3 do 16 r.ż. Celem pracy jest przedstawienie możliwości jakie niesie wykorzystanie limfocytów T regulatorowych w leczeniu T1D.

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 1, terapia immunomodulująca, limfocyty T regulatorowe

Abstract: Type 1 diabetes is an autoimmune disease that is caused by a chronic disease process that slowly destroys insulin-producing β cells of the pancreatic islets (islets of Langerhans), leading to a loss of its secretion capacity. Currently, the only form of treatment is subcutaneous insulin administration by means of multiple injections or an insulin pump. For years, research has been underway to develop a method that will allow partial or complete inhibition of the autoimmune process, which would extend the preclinical phase of the disease (prediabetes), i.e. the time before patients develop full-blown type 1 diabetes and become fully dependent on insulin supply. Adoptive therapy using CD25+CD4+ T regulatory cells (Tregs) is a promising alternative to immunosuppressive drugs. Tregs have been described as the most potent immunosuppressive cells in the human body. In many experimental models, they have been found to suppress autoimmune diseases, maintain allogeneic transplants, and prevent allergic diseases. Advanced research is currently underway on

the use of Tregs in type 1 diabetes in children aged 3 to 16 years. The aim is to present the possibilities of using regulatory T cells in the treatment of T1D.

Keywords: type 1 diabetes, immunomodulatory therapy, regulatory T lymphocytes

WPROWADZENIE

Według definicji Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) cukrzyca to grupa chorób metabolicznych charakteryzujących się hiperglikemią wynikającą z defektu wydzielania i/lub działania insuliny. Przewlekła hiperglikemia wiąże się z uszkodzeniem, zaburzeniem czynności i niewydolnością różnych narządów, zwłaszcza oczu, nerek, nerwów, serca i naczyń krwionośnych [1].

Cukrzyca typu 1 (T1D) to heterogeniczne schorzenie charakteryzujące się zniszczeniem komórek trzustki produkujących insulinę (*Beta-cells*), co skutkuje całkowitym niedoborem tego hormonu w organizmie i prowadzi do przewlekłej hiperglikemii. Obecnie postuluje się, że limfocyty T są głównie odpowiedzialne za niszczenie komórek β . Większość przypadków spowodowana jest autoimmunologicznym uszkodzeniem komórek β (typ 1a), podczas gdy niewielki odsetek wynika z idiopatycznego zniszczenia lub niewydolności komórek β (typ 1b). Ze względu na znamienne większą częstość występowania typu 1a, w dalszej części rozdziału, pod nazwą T1D opisano właśnie ten typ cukrzycy. T1D stanowi 5–10% wszystkich przypadków cukrzycy na świecie i nadal jest najczęstszym typem cukrzycy u dzieci i młodzieży, chociaż cukrzyca typu 2 (T2D) jest coraz częściej diagnozowana u młodzieży [2].

Dane statystyczne wskazują, że w 2021 r. na świecie było około 8,4 miliona osób z cukrzycą typu 1, wśród których 1,5 miliona (18%) było młodszych niż 20 lat, 5,4 miliona (64%) było w wieku 20–59 lat, a 1,6 miliona (19%) było w wieku 60 lat lub starszych. W tym roku zdiagnozowano 0,5 miliona nowych przypadków, niestety około 35 000 niezdiagnozowanych osób zmarło w ciągu 12 miesięcy od wystąpienia objawów. Pozostała oczekiwana długość życia 10-latka ze zdiagnozowaną cukrzycą typu 1 w 2021 r. wahała się od średnio 13 lat w krajach o niskich dochodach do 65 lat w krajach o wysokich dochodach. W 2040 r. przewiduje się wzrost liczby przypadków do 13,5–17,4 mln, przy czym największy względny wzrost w porównaniu z 2021 r. nastąpi w krajach o niskich i średnio-niskich dochodach [3]. W raporcie na temat częstości, ciężkości i zmienności geograficznej kwasicy ketonowej (DKA) przy świeżym ujawnieniu cukrzycy typu 1 w 24 ośrodkach w Europie, poliuria była najczęściej występującym objawem

(96%), następnie utrata masy ciała (61%) i zmęczenie (52%). DKA, zdefiniowana jako pH <7,3, została zgłoszona u 42% dzieci, przy czym 33% miało pH między 7,3 a 7,1, a 9% z ciężką DKA (<7,1). Należy podkreślić, że jest to stan bezpośredniego zagrożenia życia, który mimo wysiłków lekarzy może zakończyć się zgonem. Każdy epizod DKA, czy to przy świeżym ujawnieniu, czy w przebiegu ostrej dekompensacji choroby podstawowej, może skutkować uszkodzeniem ośrodkowego układu nerwowego (OUN) [2]. Równie niebezpiecznym ostrym powikłaniem T1D dla tkanki nerwowej jest hipoglikemia.

Czynniki ryzyka zachorowania na T1D to młodszy wiek (od urodzenia do okresu dojrzewania, aktualnie największa zapadalność w Europie w wieku 0–4 lata), rasa biała, czynniki genetyczne (haplotypy HLA klasy II), sezon jesienno-zimowy, pora roku urodzenia (wiosna). Postuluje się również wpływ czynników odżywczych, jednak aktualne wyniki badań nie potwierdzają jednoznacznego związku [2].

W przebiegu klinicznym T1D można wyróżnić 3 fazy (*staging*).

Stage 1

Pierwsza zwana przedobjawową, obejmuje osoby, u których pojawiło się dwa lub więcej autoprzeciwciał typowych dla T1D (anty-GAD –przeciw dekarboksylazie kwasu glutaminowego, ICA –przeciwwyspowe, IAA –przeciwinśulinowe, anty-ZnT8–przeciwko transporterowi cynku, anty-IA2 – przeciwtyrozynowe), ale wciąż utrzymują normoglikemię. W przypadku dzieci, u których przebadano ryzyko genetyczne przy urodzeniu i które osiągnęły ten etap, 5-letnie ryzyko pełnoobjawowej cukrzycy wynosi 44%, 10-letnie 70%, a ryzyko w ciągu całego życia niemalże 100% [4]. Na tym etapie możliwe jest zdiagnozowanie T1D poprzez udział w badaniach przesiewowych np. w ramach programu INNODIA czy EDENT1FI, w których oznaczane są przeciwciała przeciwwyspowe.

Stage 2

Obejmuje osoby z dwoma lub więcej autoprzeciwciał wysepkowych, u których rozwinęła się nietolerancja glukozy lub dysglikemia z powodu stopniowej utraty komórek β produkujących insulinę. Na tym etapie 5-letnie ryzyko wystąpienia choroby pełnoobjawowej wynosi około 75%, a ryzyko w ciągu całego życia zbliża się do 100% [4]. W tym stadium cukrzycy typu 1, pacjent często zgłasza się z powodu wykonanych z innego powodu badań laboratoryjnych, w których

stwierdzono nieprawidłową glikemię na czczo. Najczęściej równocześnie z pobraniem markerów odpowiedzi humoralnej typowych dla T1D, wykonywane są oznaczenie glikemii na czczo z krwi żyłnej lub/oraz test doustnego obciążenia glukozą (OGTT).

Stage 3

Charakteryzuje się występowaniem typowych objawów klinicznych hiperglikemii i oznak cukrzycy, które mogą obejmować wielomocz, polidypsję, utratę masy ciała, zmęczenie, a nawet kwasicę ketonową cukrzycową (DKA) [4]. W momencie ujawnienia pełnoobjawowej T1D zniszczonych przez proces autoimmunologiczny zostało już ok. 70-80% komórek β , a pozostałe 20-30% nie jest w stanie dalej wytwarzać wystarczającej ilości insuliny endogennej. W dalszym przebiegu choroby stężenie c-peptydu (produktu ubocznego produkcji własnej insuliny) stopniowo się zmniejsza, a następnie pozostaje nieoznaczalne.



Rysunek 1. Fazy cukrzycy typu 1 [opracowanie własne]

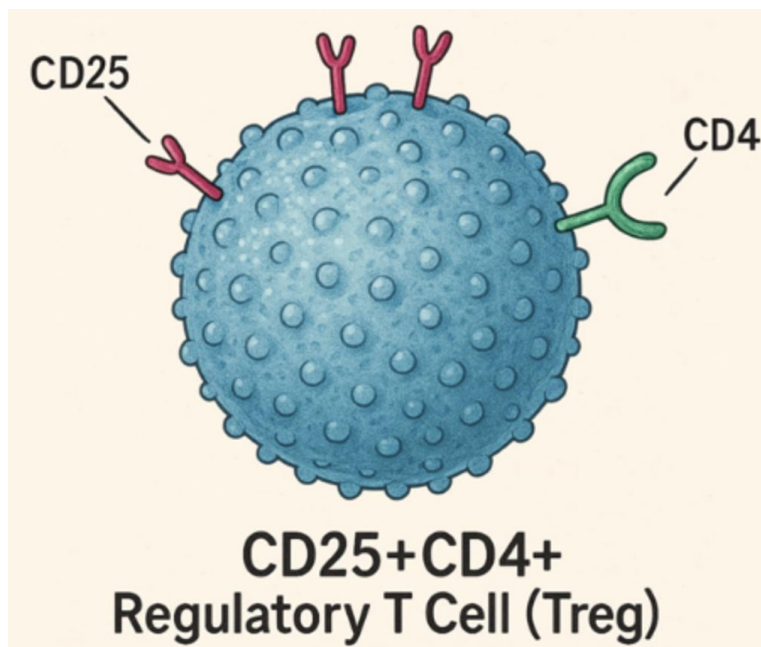
W przebiegu T1D wkrótce po rozpoczęciu leczenia insuliną, część pacjentów wchodzi w tak zwany okres remisji lub “miesiąca miodowego”. Jest to okres zmniejszonego zapotrzebowania na insulinę egzogenną (remisja częściowa), a w rzadkich przypadkach daje możliwość całkowitego odstawienia leczenia (remisja całkowita). Zazwyczaj pojawia się około 3 miesiące po rozpoczęciu terapii insuliną i trwa od 1 miesiąca do 13 lat, ze średnią 9,2 miesiąca. Ostatnie badania wykazały, że odpowiednie leczenie i jego kontynuacja oraz wykorzystanie potencjalnych nowych terapii immunologicznych w okresie miesiąca miodowego mogą potencjalnie umożliwić przedłużenie tego okresu o lata, a nawet trwale zatrzymać niszczenie pozostałych komórek β , stąd rosnące zainteresowanie tym tematem [5].

Mimo postępów w terapii insuliną oraz systemach monitorowania glikemii, choroba nadal wiąże się z istotnym ryzykiem powikłań i obniżoną jakością życia milionów chorych na świecie. Jak już wspomniano literatura wskazuje, że czas

trwania choroby oraz wyrównanie metaboliczne mają istotny wpływ na występowanie i ciężkość powikłań cukrzycy, takich jak neuropatia, neuropatia, retinopatia cukrzycowa czy dysfunkcje seksualne. Przy przewlekłej dekompensacji metabolicznej powikłania związane z hiperglikemią, ujawniają się już po kilku latach od rozpoznania. Stąd, coraz większe zainteresowanie w T1D budzą terapie immunosupresyjne i immunomodulujące, które mają na celu zahamowanie autoagresji i zachowanie resztkowej funkcji komórek β trzustki. Immunosupresanty to silne leki hamujące patologiczną odpowiedź organizmu na własne komórki, które mogą wywoływać poważne skutki uboczne. W tym kontekście limfocyty T regulatorowe (Tregs) stanowią obiecujący kierunek badań i potencjalną metodę leczenia.

LIMFOCYTY T REGULATOROWE (TREGS)

Limfocyty T to komórki układu odpornościowego powstające w grasicy, wśród których wyróżniamy limfocyty T cytotoksyczne, pomocnicze, regulatorowe, gamma delta oraz NK (*natural killer*). Pierwszy szczegółowy opis tych komórek pochodzi z 1995 r., kiedy wykazano, że komórki regulacyjne CD4+CD25+ T (Tregs) zapobiegają wielu chorobom autoimmunologicznym u myszy. Komórki regulatorowe CD25+CD4+ T (Tregs) zostały opisane jako najsilniejsze komórki immunosupresyjne w organizmie, mające zdolność do tłumienia chorób autoimmunologicznych, utrzymywania przeszczepów allogenicznych i zapobiegania chorobom alergicznym. Ich populacja w organizmie ludzkim to zaledwie 1–5% całkowitej liczby komórek CD4+ T. Wyróżnia się dwa główne podzbiory Tregów: naturalnie występujące (nTreg) i adaptacyjne. nTreg produkowane są w grasicy, gdzie są anergizowane w kierunku autoantygenów. Dojrzałe nTreg przemieszczają się z grasicy do obwodowego układu limfatycznego i są przyciągane przez markery odpowiedzi immunologicznej, powstałe w związku z czynnikami zakaźnymi czy procesem autoimmunologicznym, bezpośrednio do miejsca zapalenia oraz do lokalnej tkanki limfatycznej. Z kolei adaptacyjne Tregs powstają z naiwnych komórek CD4+ T na obwodzie podczas odpowiedzi immunologicznej i są specyficzne dla antygeny, który wywołał odpowiedź immunologiczną. Adaptacyjne Treg tłumią odpowiedź immunologiczną za pomocą wydzielanych cytokin. Dzielą się na komórki Tr1, które działają za pośrednictwem interleukiny 10 (IL10) oraz Th3 działające za pośrednictwem wydzielanego transformującego czynnika wzrostu beta (TGF β) [6].



Rysunek 2. Rysunek poglądowy limfocyta Treg [opracowanie własne].

Wiele ogólnościowych projektów skupia się na wykrywaniu T1D w okresie przedobjawowym oraz włączaniu leczenia immunosupresyjnego w tym okresie, aby zapobiec dalszemu uszkodzeniu wysepek trzustkowych. W kolei firma POL-TREG, wywodząca się z Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego prowadzi badania, których celem jest ocena przydatności Treg w terapii adoptywnej, w której Tregs podawane są do pacjentowi jako lek, uzyskując skuteczne tłumienie reakcji autoimmunologicznych.

Przez wiele lat ograniczeniem stosowania tej metody był brak możliwości odpowiedniego oczyszczenia i segregacji pobranych komórek. Dopiero rozwój wielokolorowej cytometrii przepływowej i sortowania komórek umożliwiło ekspansję tej metody. U pacjentka zakwalifikowanego do badania pobiera się krew, z której izolowane są jego własne komórki T regulatorowe. Z wykorzystaniem specjalnych technologii komórki te są namnażane w warunkach laboratoryjnych bez jakiegokolwiek ingerencji genetycznej, a następnie podawane pacjentowi w wielogodzinny wlew dożylny.

LECZENIE CUKRZYCY TYPU 1 ZA POMOCĄ LIMFOCYTÓW T REGULATOROWYCH.

Pierwsze badanie na ludziach opublikowane w 2012 roku okazało się ogromnym sukcesem i dało ogromną nadzieję chorym. Komórki Tregs podano 10 dzieciom z T1D w wieku 8–16 lat w ciągu 2 miesięcy od świeżego ujawnienia choroby. Preparat składał się z sortowanych autologicznych Tregs CD3+CD4+CD25^{hi}CD127^{lo}. Pacjentów tych obserwowano wraz z dopasowanymi pacjentami z T1D, którzy stanowili grupę kontrolną. Pół roku po wystąpieniu T1D (4–5 miesięcy po infuzji Tregs) 8 pacjentów leczonych Tregs nadal wymagało <0,5 UI/kg masy ciała insuliny dziennie, a 2 pacjentów pozostało niezależnych od insuliny egzogennej, podczas gdy okres remisji zakończył się w grupie kontrolnej, która wymagała leczenia dużymi dawkami insuliny. Ponadto poziomy peptydu C (efekt uboczny produkcji endogennej insuliny) w osoczu były istotnie wyższe w grupie leczonej z użyciem Tregs [7].

W rocznej obserwacji 12 dzieci z T1D, leczonych autologicznymi rozszerzonymi *ex vivo* Tregs (wśród których 6 otrzymało drugą dawkę Tregs) u większości pacjentów zaobserwowano wzrost stężenia peptydu C oraz mniejsze zapotrzebowanie na egzogenną insulinę, a dwoje dzieci było całkowicie niezależnych od egzogennej insuliny po roku od leczenia. Badanie potwierdziło, że podawanie Tregs jest bezpieczne i może przedłużyć przeżycie komórek β w DM1 [8].

Kolejne badanie na tej samej grupie dzieci stanowiło 2 letnią obserwację, oceniało funkcję komórek β za pomocą stężenia peptydu C i wykazało, że T1D postępowało tj. wszyscy pacjenci wymagali leczenia insuliną. Najwyższy c-peptyd utrzymywał się w surowicy dzieci leczonych dwoma dawkami Tregs, aż 3 z nich wciąż było w remisji. Okres miesiąca miodowego utrzymywał się tylko u jednego dziecka, które przyjęło pojedynczą dawkę Tregs. W badaniach laboratoryjnych zaobserwowano wzrost stężeń cytokin prozapalnych w surowicy: interleukina 6 (IL6) wzrosła u wszystkich pacjentów, natomiast IL1 i TNF α wzrosły tylko w grupie nieleczonej. Ponadto, we krwi utrzymywały się zwiększone poziomy Treg u dzieci leczonych wraz ze zmianą z naiwnych Treg CD62L+CD45RA+ na Treg pamięci immunologicznej CD62L+CD45RA-. Naukowcy optują, że postęp T1D był związany ze zmieniającymi się proporcjami naiwnych i pamięciowych Treg oraz zwiększającą się aktywnością cytokin prozapalnych [9].

W ostatnich latach pojawiło się coraz więcej badań, w których podejmowano próby biologicznego leczenia T1D środkami obejmującymi przeciwciała anty-CD3 (oteliksizumab i teplizumab), anty-CD20 (rytuksymab), LFA3Ig

(alafcept) i CTLA4Ig (abatacept), uzyskując obiecujące wyniki pod postacią przejściowej stabilizacji stężenia peptydu C we krwi, a zatem wydłużenia okresu remisji choroby podstawowej [10]. W 2022 roku opublikowano wyniki rewolucyjnego badania, w którym wykazano, że terapia łączona Tregs i rytuksymabem daje znamienne lepsze wyniki od monoterapii z użyciem samych Tregs wydłużaniu okresu miesiąca miodowego T1D i opóźnianiu postępu choroby. Do oceny skuteczności leczenia wykorzystano jako wskaźniki stężenie c-peptydu w teście tolerancji posiłków mieszanych (MMTT) oraz odsetek pacjentów w remisji po 12 i 24 miesiącach. Ilość pacjentów pozostających w remisji był istotnie wyższy w grupie leczonej terapią niż w grupie kontrolnej po 3, 6, 9 i 21 miesiącach, ale nie po 18 i 24 miesiącach, także stężenie c-peptydu pozostawało istotnie wyższe u dzieci leczonych terapią łączoną. Jednocześnie mimo częstych zdarzeń niepożądanych (80% leczonych), żadne z nich nie miało ciężkiego przebiegu, a terapia wydaje się bezpieczna dla pacjentów pediatrycznych [11].

Na podstawie przeprowadzonych badań optuje się za jak najwcześniejszym włączeniem terapii z użyciem Tregs, kiedy to sprzymierzeńcem leczenia jest zachowana zawartość Treg we wcześniejszych fazach T1D [9]. Opisanie wyżej badania z wykorzystaniem Tregs dotychczas były w Polsce dostępne jedynie w Klinice Pediatrii, Diabetologii i Endokrynologii Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku. Aktualnie w związku z sukcesem opisanych wyżej badań, spółka Pol-TREG otrzymała od Europejskiej Agencji Leków zgodę na rozpoczęcie badania klinicznego fazy II w projekcie PreTreg, przeznaczonym dla dzieci z przedobjawową T1D. Pierwszorzędowym celem badania jest ocena bezpieczeństwa i skuteczności terapii. W badaniu wezmą udział dzieci i młodzież w wieku 6-16 lat, którzy ze względu na uwarunkowania genetyczne są w grupie wysokiego ryzyka zachorowania na cukrzycę typu 1 (bez objawów choroby w czasie trwania badania). Terapia dostępna będzie w 8 ośrodkach w Polsce i obejmie największą dotychczas grupę badaną aż 150 dzieci. Wśród pacjentów w fazie 1 i 2 T1D ilość prawidłowych wysp trzustkowych zdolnych do insulinosekrecji jest na tyle duża, że może zabezpieczać ich przed objawami choroby, a nawet epizodyczną hiperglikemią np. po posiłkach. W tym czasie poziom zaawansowania autoagresywnego niszczenia komórek β trzustki i ilość własnych limfocytów T regulatorowych czy stężenia cytokin prozapalnych, są łatwiejsze do opanowania. Zahamowanie choroby na tym etapie daje szansę na zatrzymanie procesu autoimmunologicznego i brak klinicznych oznak choroby. Pacjent nadal pozostawałby w grupie ryzyka, jednak leczenie daje wydaję się dawać szansę na całkowite uniezależnienie od egzogennej insuliny.

PODSUMOWANIE

T1D jest na ten moment chorobą nieuleczalną i wiąże się z istotnym ryzykiem powikłań, wynikających ze szkodliwego działania hiperglikemii na naczynia krwionośne czy włókna nerwowe, a także znacząco obniża jakość życia chorych prowadząc do licznych powikłań natury psychicznej pod postacią depresji, zaburzeń odżywiania czy zaburzeń lękowych [15]. Do ujawnienia choroby najczęściej dochodzi w wieku ok. 5-7 lat, z kolejnym wzrostem zachorowalności w okresie dojrzewania. Co więcej, w Europie w ostatnich latach znaczący wzrost zachorowań w grupie dzieci przec. 5. rokiem życia [13]. W badaniu poświęconym analizie śmiertelności wśród osób z T1D o początku w dzieciństwie i stwierdzono, że mimo poprawy kontroli choroby, długość życia nadal pozostaje krótsza w porównaniu do populacji ogólnej [15]. Według danych statystycznych osoby z T1D mają średnio o 11–13 lat krótszą oczekiwaną długość życia w porównaniu do populacji ogólnej, narażone są na zwiększone ryzyko chorób sercowo-naczyniowych i uszkodzeń wielu narządów [12], zatem wykorzystanie do leczenia terapii immunosupresyjnych i immunomodulujących celem wydłużenia okresu remisji choroby czy zahamowania postępu choroby w przedklinicznej fazie bezobjawowej, wydaje się bardzo słusznym kierunkiem badawczym i nadzieją dla wszystkich chorych. Zastosowanie limfocytów T regulatorowych w leczeniu cukrzycy typu 1 stanowi jedno z najbardziej obiecujących podejść immunoterapeutycznych i tym samym może się stać jednym z większych przełomów w dziedzinie diabetologii w ostatnich latach.

REFERENCJE

1. Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *The Lancet*. 2014;383(9911):69-82. doi:10.1016/S0140-6736(13)60591-7
2. Marek-Trzonkowska N, Myśliwiec M, Dobyszek A, et al. Therapy of type 1 diabetes with CD4+CD25highCD127-regulatory T cells prolongs survival of pancreatic islets — Results of one year follow-up. *Clinical Immunology*. 2014;153(1):23-30. doi:10.1016/j.clim.2014.03.016
3. Department of Pediatrics, The Upper Silesian Child Health Center, Katowice, Poland, Sokołowska M, Chobot A, Department of Pediatric Gastroenterology and Hepatology, Clinical Hospital No 1, Zabrze, Poland, Jarosz-Chobot P, Department of Children's Diabetology, School

- of Medicine in Katowice, Medical University Of Silesia, Katowice, Poland.
The honeymoon phase – what we know today about the factors that can modulate the remission period in type 1 diabetes. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab.* 2016;22(2):66-70. doi:10.18544/PEDM-22.02.0053
4. Araszkiewicz A, Borys S, Broncel M, et al. Standards of Care in Diabetes. The position of Diabetes Poland – 2025. *Current Topics in Diabetes.* 2025;5(1):1-158. doi:10.5114/ctd/203685
5. Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, et al. Staging Presymptomatic Type 1 Diabetes: A Scientific Statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2015;38(10):1964-1974. doi:10.2337/dc15-1419
6. Benton M, Cleal B, Prina M, et al. Prevalence of mental disorders in people living with type 1 diabetes: A systematic literature review and meta-analysis. *General Hospital Psychiatry.* 2023;80:1-16. doi:10.1016/j.genhosppsych.2022.11.004
7. Gregory GA, Robinson TIG, Linklater SE, et al. Global incidence, prevalence, and mortality of type 1 diabetes in 2021 with projection to 2040: a modelling study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology.* 2022;10(10):741-760. doi:10.1016/S2213-8587(22)00218-2
8. Marek-Trzonkowska N, Myśliwiec M, Iwaszkiewicz-Grześ D, et al. Factors affecting long-term efficacy of T regulatory cell-based therapy in type 1 diabetes. *J Transl Med.* 2016;14(1):332. doi:10.1186/s12967-016-1090-7
9. Trzonkowski P, Szaryńska M, Myśliwska J, Myśliwski A. Ex vivo expansion of CD4⁺ CD25⁺ T regulatory cells for immunosuppressive therapy. *Cytometry Pt A.* 2009;75A(3):175-188. doi:10.1002/cyto.a.20659
10. Livingstone SJ, Levin D, Looker HC, et al. Estimated Life Expectancy in a Scottish Cohort With Type 1 Diabetes, 2008-2010. *JAMA.* 2015;313(1):37. doi:10.1001/jama.2014.16425
11. Maahs DM, West NA, Lawrence JM, Mayer-Davis EJ. Epidemiology of Type 1 Diabetes. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America.* 2010;39(3):481-497. doi:10.1016/j.ecl.2010.05.011
12. Linsley PS, Greenbaum CJ, Rosasco M, Presnell S, Herold KC, Dufort MJ. Elevated T cell levels in peripheral blood predict poor clinical response

- following rituximab treatment in new-onset type 1 diabetes. *Genes Immun.* 2019;20(4):293-307. doi:10.1038/s41435-018-0032-1
13. Zieliński M, Żalińska M, Iwaszkiewicz-Grześ D, et al. Combined therapy with CD4⁺ CD25^{high} CD127⁻ T regulatory cells and anti-CD20 antibody in recent-onset type 1 diabetes is superior to monotherapy: Randomized phase I/ II trial. *Diabetes Obesity Metabolism.* 2022;24(8):1534-1543. doi:10.1111/dom.14723
 14. Secrest AM, Becker DJ, Kelsey SF, LaPorte RE, Orchard TJ. All-Cause Mortality Trends in a Large Population-Based Cohort With Long-Standing Childhood-Onset Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 2010;33(12):2573-2579. doi:10.2337/dc10-1170
 15. Marek-Trzonkowska N, Myśliwiec M, Dobyszek A, et al. Administration of CD4⁺ CD25^{high} CD127⁻ Regulatory T Cells Preserves β -Cell Function in Type 1 Diabetes in Children. *Diabetes Care.* 2012;35(9):1817-1820. doi:10.2337/dc12-0038

KONIUGATY PRZECIWCIAŁO-LEK – NOWOCZESNE ROZWIĄZANIE DO TERAPII PRZECIWNOWOTWOROWEJ

Katarzyna Lis, Gabriela Mysiek, Monika Otocka,
Dominika Nicz, Szymon Nolewajka

Studenckie Koło Naukowe im. Zbigniewa Religi przy Katedrze Biofizyki w Zabrze,
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: Nowotwory stanowią jedną z głównych przyczyn zgonów na świecie, a ich leczenie wciąż pozostaje dużym wyzwaniem dla współczesnej medycyny. Zgodnie z danymi Światowej Organizacji Zdrowia ang. *World Health Organization* (WHO), w 2022 roku rak płuca był przyczyną śmierci 1 817 469 osób, co czyni go jednym z najbardziej śmiertelnych nowotworów. Prognozy Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem ang. *International Agency for Research on Cancer* (IARC) wskazują, że do 2045 roku liczba zgonów z powodu chorób nowotworowych wzrośnie o 73,5%, co stanowi wyzwanie dla współczesnej medycyny i systemów ochrony zdrowia. Tradycyjne metody terapii, takie jak chirurgia, chemioterapia i radioterapia, choć skuteczne w wielu przypadkach, często wiążą się z poważnymi skutkami ubocznymi i ograniczoną skutecznością w zaawansowanych stadiach choroby. Koniugaty przeciwciało-lek ang. *antibody-drug conjugates* (ADC) oferują nowatorskie podejście do terapii nowotworowej, łącząc wysoką specyficzność przeciwciał monoklonalnych z działaniem silnych leków cytotoksycznych. Dzięki zdolności do precyzyjnego celowania w komórki nowotworowe, ADC minimalizują uszkodzenia zdrowych tkanek, co znacząco zwiększa skuteczność leczenia i ogranicza działania niepożądane. W pracy przedstawiono szczegółową charakterystykę ADC, omawiając ich budowę, mechanizmy działania oraz zastosowania kliniczne. Omówiono także wyzwania związane z ich projektowaniem, w tym oporność na leczenie i immunogenność, oraz przedstawiono najnowsze strategie poprawy ich działania.

Słowa kluczowe: ADC, choroby onkologiczne, koniugaty przeciwciało-lek, terapia celowana

Abstract: Cancer is one of the leading causes of death worldwide, and its treatment remains a major challenge for modern medicine. According to the World Health Organization (WHO), lung cancer accounted for 1,817,469 deaths in 2022, making it one of the most deadly cancers. Projections by the International Agency for Research on Cancer (IARC) indicate that cancer deaths will increase by 73.5% by 2045, challenging modern medicine and health systems. Traditional therapies such as surgery, chemotherapy, and radiation therapy, while effective in many cases, are often associated with serious side effects and limited efficacy in advanced stages of the disease. Antibody-drug

conjugates (ADCs) offer a novel approach to cancer therapy, combining the high specificity of monoclonal antibodies with the effects of potent cytotoxic drugs. With their ability to precisely target cancer cells, ADCs minimize damage to healthy tissues, significantly increasing treatment efficacy and reducing side effects. This paper presents a detailed characterization of ADCs, discussing their structure, mechanisms of action and clinical applications. It also discusses the challenges of their design, including treatment resistance and immunogenicity, and presents the latest strategies for improving their performance.

Keywords: ADCs, antibody-drug conjugates, oncology diseases, targeted therapy,

WSTĘP

Nowotwory to heterogenna grupa chorób, charakteryzująca się niekontrolowanym wzrostem i proliferacją komórek, prowadzącymi do uszkodzeń tkanek, dysfunkcji narządów oraz powstawania przerzutów [1]. Pomimo intensywnego postępu w dziedzinie onkologii, choroby nowotworowe pozostają jedną z głównych przyczyn zgonów na świecie. Wybór odpowiedniej terapii jest uzależniony od typu nowotworu, jego stadium zaawansowania oraz ogólnego stanu zdrowia pacjenta [2]. Obecnie w leczeniu nowotworów stosuje się zarówno tradycyjne metody, takie jak chirurgia, chemioterapia, radioterapia, jak i nowoczesne podejścia terapeutyczne, obejmujące hormonoterapię, immunoterapię oraz leczenie celowane [3]. Nowoczesne terapie, w tym precyzyjnie opracowane leki molekularne i immunologiczne, oferują większą selektywność i skuteczność, jednocześnie redukując działania niepożądane. Jednakże wyzwania, takie jak oporność na leczenie i różnorodność biologiczna nowotworów, wciąż wymagają dalszych badań i innowacyjnych rozwiązań [4]. Sukces terapeutyczny wyżej wymienionych metod niesie za sobą ryzyko skutków ubocznych. Niemal wszystkie leki chemioterapeutyczne wpływają negatywnie na zdrowe komórki, szczególnie te szybko rosnące i w trakcie podziału [5]. Naukowcy i klinicyści koncentrują się na opracowywaniu terapii celowanych, mających za zadanie doprowadzić do remisji choroby oraz minimalizację toksycznego oddziaływania leczenia onkologicznego na zdrowe komórki [6]. Stworzenie skutecznej terapii onkologicznej wymaga poznania przyczyny choroby. Dotychczas poznane mechanizmy chorobotwórcze, wykorzystywane przez komórki nowotworowe to:

- proliferacja komórek nowotworowych,
- brak wrażliwości na sygnały hamujące,
- unikanie komórek układu odpornościowego,
- nieograniczona replikacja,

- aktywacja przerzutów,
- stymulacja angiogenezy,
- niestabilność genomu,
- oporność na apoptozę,
- nieprawidłowe ścieżki metabolizmu [7].

RODZAJE TERAPII CELOWANYCH

Do terapeutyków stosowanych w terapiach celowanych należą inhibitory małych cząsteczek, przeciwciała monoklonalne, immunoterapie oraz koniugaty przeciwciało-lek [8,9].

Inhibitory małych cząsteczek

Immunomodulatory małych cząsteczek ingerują punkty kontrolne układu odpornościowego [10,11]. Małe cząsteczki hamują negatywne modulatory odpowiedzi immunologicznej poprzez ingerowanie w pętle ujemnego sprzężenia zwrotnego kaskady sygnalizacji immunologicznej lub poprzez przekazywanie sygnałów immunosupresyjnych [12,13]. Ograniczenia w stosowaniu leków wiążą się z mutacjami komórek nowotworowych, alternatywnymi szlakami sygnalizacji, toksycznością i problemem z biodostępnością [14-16].

Przeciwciała monoklonalne

Przeciwciała monoklonalne ang. *monoclonal antibodies* (mAbs) mają różnorodne zastosowanie, jednak najczęściej wykorzystywane są w terapiach onkologicznych. To przeciwciała produkowane przez klony unikalnych komórek B, które rozpoznają i łączą się z określonymi fragmentami antygeny, zwanymi również epitopami [17]. Ich mechanizm działania polega na selektywnym atakowaniu antygenów na powierzchni komórek rakowych [18]. Problem jednak stanowi kliniczna oporność na terapeutyki, która może być wrodzona (pierwotna – mutacja była obecna w komórkach nowotworowych przed zastosowaniem terapii) lub nabyta (wtórna – spowodowana presją immunologiczną) [19].

Immunoterapie

Celem immunoterapii jest wyeliminowanie komórek nowotworowych poprzez wzmocnienie układu odpornościowego [20]. Typy immunoterapii wykorzystywane w walce z patogennymi komórkami to terapie wirusów onkologicznych [21], szczepionki przeciwnowotworowe [22], terapie cytokinowe [23], adopcyjny transfer komórek [24] i inhibitory punktów kontrolnych układu odpornościowego [25]. Negatywnym aspektem tej terapii są działania niepożądane o podłożu immunologicznym [26].

KONIUGATY PRZECIWCIAŁO-LEK

Koniugaty przeciwciało-lek to precyzyjne terapie onkologiczne, które umożliwiają dostarczanie silnych cytotoksyn i substancji radioaktywnych bezpośrednio do komórek nowotworowych [27]. ADC charakteryzują się właściwościami farmakokinetycznymi zbliżonymi do przeciwciał, obejmującymi niski klirens, długi okres półtrwania, ograniczoną objętość dystrybucji, niską biodostępność po podaniu doustnym, nieliniowe procesy dystrybucji i eliminacji oraz potencjalną immunogenność [28].

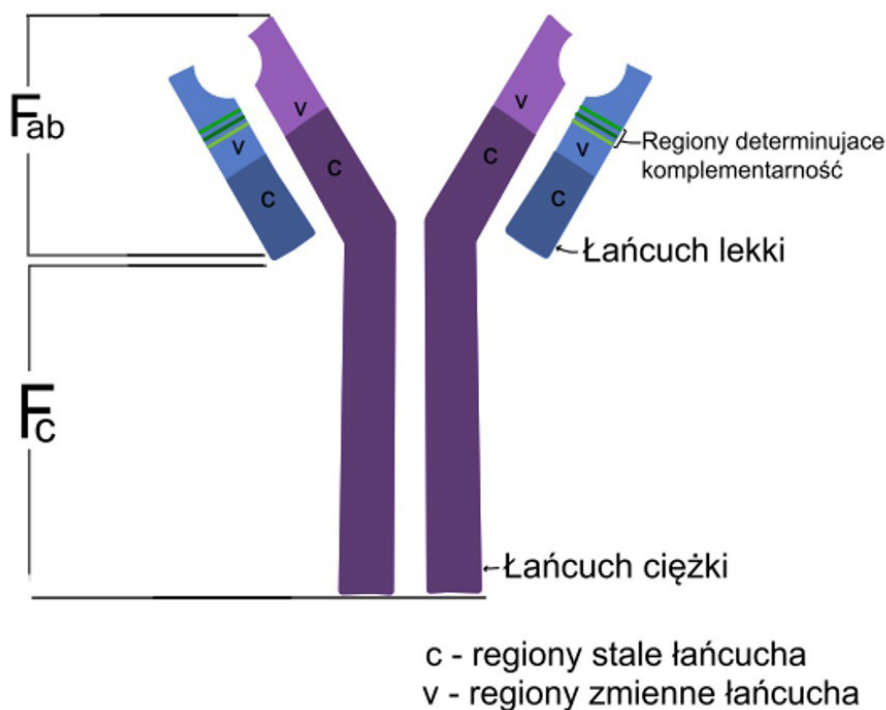
Budowa

ADC składa się z trzech elementów: przeciwciała monoklonalnego, łącznika i ładunku – leku cytostatycznego. W swojej strukturze łączy zdolność precyzyjnego dostarczenia dużych dawek leków, oszczędzając przy tym zdrowe komórki [29].

Przeciwciała

Przeciwciała to globuliny, które produkowane są przez komórki plazmatyczne. Immunoglobuliny stosowane do produkcji farmakoterapeutyków onkologicznych różnią się od immunoglobulin występujących w organizmie człowieka [30]. Do produkcji leków wykorzystywane są przeciwciała monoklonalne, w przeciwieństwie do występujących u człowieka immunoglobulin poliklonalnych [31]. Przeciwciała są zbudowane z czterech łańcuchów polipeptydowych: dwóch lekkich i dwóch ciężkich, które są połączone mostkami disiarczkowymi. Każdy z tych łańcuchów zawiera dwa typy domen: stałe ang. *constant domain* (C)

i zmienne ang. *variable domain* (V). W obrębie domen zmiennych znajdują się trzy regiony determinujące komplementarność ang. *complementary determining region* (CDR), które odpowiadają za specyficzność wiązania przeciwciała z docelowym antygenem [32]. Czwartorzędowa struktura przeciwciała składa się z trzech głównych fragmentów: dwóch fragmentów wiążących antygen ang. *antigen-binding fragment* (Fab) oraz fragmentu krystalizującego ang. *crystallisable fragment* (Fc). Fragmenty Fab, które tworzą „ramiona” przeciwciała, zawierają każdy pojedynczy łańcuch lekki, domenę zmienną łańcucha ciężkiego oraz domenę stałą łańcucha ciężkiego. Fragment Fc, stanowiący podstawę przeciwciała, obejmuje pozostałe regiony obu łańcuchów ciężkich. Schematyczne przedstawienie tych struktur zostało zaprezentowane na rycinie 1 [33].



Rycina 1. Model przeciwciała [Opracowanie własne]

Sukces przeciwciał jako leków, wynika z ich wysoce stabilnej i modułowej budowy cząsteczki. Ten precyzyjnie zdefiniowany układ pozwolił na chimeryzację, czyli połączenie niehumanizacyjnych domen z ludzkimi stałymi

domenami. Umożliwia także opracowanie różnych syntetycznych układów mających na celu modyfikację takich cech jak wartościowość, awidność, specyficzność, czas półtrwania w krążeniu oraz funkcje efektorowe [34-36]. Funkcją przeciwciał wykorzystywaną w leczeniu onkologicznym jest wiązanie się z cząsteczkami docelowymi [37]. Rekrutowanie komórek układu odpornościowego przez immunoglobuliny, po związaniu się z ich epitopami pozwala na modyfikowanie ich działania w celach terapeutycznych [38]. Immunoglobuliny specjalizują się również w mechanizmach usuwania komórek za pośrednictwem cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał ang. antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC), cytotoksyczności zależnej od dopełniacza ang. complement-dependent cytotoxicity (CDC), która inicjuje aktywację klasycznej ścieżki dopełniacza oraz zależnej od przeciwciał fagocytozę komórkową ang. antibody-dependent cellular phagocytosis (ADCP) [39-41].

Łącznik

Łącznik stanowi integralną część koniugatu przeciwciało-lek. Ma on za zadanie umożliwić transport leku w formie niezmienionej do komórki, z którą połączy się przeciwciało [42]. Istotną cechą łącznika jest stabilność we krwi, aby lek nie uwolnił się przedwcześnie. W przypadku dostania się leku do krwioobiegu istnieje niebezpieczeństwo toksyczności systemowej [43]. Łącznik musi również w odpowiednim miejscu i czasie uwolnić lek od przeciwciała. Podczas projektowania łącznik musi spełniać kryteria kompatybilności z przeciwciałem, lekiem oraz wykazywać możliwie największe bezpieczeństwo stosowania [44]. W ADC stosowane są łączniki rozszczepialne i nierozszczepialne [45]. Rozszczepialne rozpadają się w określonych warunkach, np. w endosomach. Wyróżnia się łączniki (1) rozszczepialne hydrolizowane w środowisku kwaśnym, np. hydrazonowy (gentozumab ozogamycyny) [46], (2) wrażliwe na enzymy, np. Val-Cit (walina-citrulina), stosowany w Adcetris (brentuksymab vedotin) [47] i takie które (3) podlegają redukowaniu. Łączniki nierozszczepialne są trwałe i nie ulegają rozkładowi. Po internalizacji ADC i degradacji przeciwciała, cytotoksyczna cząsteczka leku pozostaje związana z fragmentem przeciwciała. Zaletą tych łączników jest ich stabilność, co generuje mniejszą toksyczność systemową [48]. Aby lek rozpoczął działanie, cała cząsteczka ADC musi zostać rozłożona wewnątrz komórki. Przykładem jest Trastuzumab emtansine, który używa nierozszczepialnego łącznika tioeterowego [49]. W przypadku łączników wyróżnia się 3 generacje. Ich skróconą charakterystykę przedstawiono w Tabeli 1

Tabela 1. Generacje łączników używanych w ADC

Generacja	Stabilność	Mechanizm rozszczepiania	Przykłady
Pierwsza	Niska	Kwaśne pH	Besponsa (Inotuzumab ozogamicin) [50]
Druga	Wyższa	Enzymy, redukujące warunki, pH	Polivy (Polatuzumab vedotin) [51]
Trzecia	Bardzo wysoka	Degradacja ADC	Kadcyla (tioeterowy) [52]

Ładunek

Ładunek jest ostatnim elementem składowym ADC. Odpowiada on za właściwy efekt terapeutyczny. Termin "ładunek" odnosi się do leków, które wywołują śmierć komórek nowotworowych poprzez zakłócanie ich podziałów oraz uszkodzanie struktury DNA [53]. Pierwszą grupą leków stosowanych jako ładunek w ADC są środki cytostatyczne/cytotoksyczne. Te główne bojowe mają za zadanie uszkodzić proliferujące komórki i ich mikrotubule.

Aurystatyny to cytotoksyczne środki o mechanizmie działania polegającym na destabilizacji mikrotubul. Monometyloaurystatyna E ang. monomethyl auristatin E (MMAE) i monometyloaurystatyna F ang. monomethyl auristatin F (MMAF) są przedstawicielami tej grupy, stosowanymi do projektowania ADC [54,55]. Te dwa analogi cytostatycznych dolastatyn 10 i 15 wyróżniają się swoimi właściwościami fizykochemicznymi, aktywnością cytotoksyczną i stabilnością *in vivo*. Dodatkowo posiadają one kompatybilne grupy funkcyjne, które umożliwiają koniugację z łącznikami rozszczepialnymi i nierozszczepialnymi [56]. Kolejnymi związkami stosowanymi do koniugacji z ADC są pochodne majtensyny [57]. Działają one poprzez zakłócanie polimeryzacji mikrotubul, konkurując o miejsce na tubulinie. Do reprezentantów tej grupy należą analogi naturalnego benzoan-samakrolidu, takie jak majtanzynoid ang. maytansinoid (DM1) [58]. Związki te wykazują odpowiednie właściwości fizykochemiczne i stabilność i mogą być łatwo sprzęgane, tworząc ADC [59]. Tubulizyny to antymitotyczne peptydy pierwotnie pozyskiwane z myksobakterii, które wykazują działanie cytotoksyczne poprzez blokowanie procesu polimeryzacji mikrotubul w trakcie mitozy [60]. AZ13599185, będące pochodną tubulizyny, zastosowano jako składnik do opracowania MEDI4276. Ten ADC opiera się na biparatopowym, humanizowanym przeciwciele [61].

Drugą grupą ładunków są środki uszkadzające DNA. Te leki oddziałują zarówno na komórki dzielące się jak i te w fazie spoczynku. Do grupy należą pyrrolobenzodiazepines, calicheamicins, duocarmycins and novel topoisomerase inhibitors. Pyrrolobenzodiazepiny ang. pyrrolobenzodiazepine (PBD) specyficznie sieciują DNA, wiążąc się z mniejszym rowkiem helisy DNA [62]. Obecnie rozwijane są różne analogi PBD do zastosowania w koniugatach przeciwciało-lek [63]. Mechanizm działania Kalicheamycyny opiera się na wiązaniu z mniejszą bruzdą DNA oraz specyficzne dla danego miejsca rozszczepienie dwuniciowego DNA [64]. Duokarmycyny alkilują DNA w mniejszym rowku helisy, co prowadzi do zatrzymania replikacji i śmierci komórki [65,66]. Obecnie istnieją dwie strategie konstruowania ADC z tymi lekami. Strategia A polega na wykorzystaniu specjalnego łącznika między przeciwciałem, a lekiem. Strategia B ma na celu połączenie proleku z przeciwciałem w innym miejscu niż miałyby to robić łącznik [67]. Przedstawicielami inhibitorów topoizomerazy I są eksatekan i derukstekan. Blokują one proces naprawy i generują uszkodzenia struktur DNA w komórkach nowotworowych [68].

Antygen docelowy

Podstawowym celem ADC jest dotarcie do docelowej komórki patogenicznej. Tworzenie koniugatów przeciwciało-lek wymaga zatem określania z jaką komórką ma się połączyć [69]. Proces „tworzenia” leku zaczyna się od obrania celu – czyli unikalnego antygeny komórek nowotworowych, który spełnia określone warunki [70]. Przede wszystkim antygen musi występować na komórce patogenicznej w zdecydowanie większej ilości niż na komórkach zdrowych [71]. Antygen musi być prezentowany na powierzchni komórki, aby był dostępny dla przeciwciała w ADC [72]. Dodatkową cechą antygeny, usprawniającą działanie leku jest zdolność do internalizacji. Ułatwia to endocytozę ADC do komórki nowotworowej [73]. Antygeny powierzchniowe guza dzielą się na antygeny związane z guzem ang. tumor associated antigen (TAA) i specyficzne dla guza ang. tumor specific antigen (TSA) [74]. TAA występują w dużej ilości w komórkach nowotworowych oraz w niewielkiej na komórkach zdrowych. Są one również receptorami czynników wzrostu oraz antygenami różnicowania leukocytów. TSA występują wyłącznie w komórkach nowotworowych, są generowane przez mutacje i mogą być wykrywane we krwi po śmierci komórek nowotworowych [75].

Mechanizm działania

ADC są podawane dożylnie, aby uniknąć degradacji i zapewnić odpowiednią dystrybucję w organizmie [76]. Przed zastosowaniem terapii z wykorzystaniem ADC istotne jest sprawdzenie, czy pacjent posiada antygeny odpowiednie do proponowanego koniugatu przeciwciało-lek [77]. Po podaniu ADC napotyka systemy barierowe, takie jak bariera krew-jądra i bariera krew-mózg. Ograniczają one dostęp ADC do tkanek. Z czasem koniugaty przenikają do przestrzeni śródmiąższowej, co obniża ich stężenie we krwi i zwiększa objętość dystrybucji [78]. W tym procesie ADC dociera do epitopu guza, gdzie przeciwciało wiąże się z antygenem docelowym. Istotne jest zaprojektowanie ADC odpowiednio do białka na komórce docelowej, które ma rozpoznać [79]. Po związaniu się przeciwciała z odpowiednim białkiem na powierzchni komórki nowotworowej następuje etap internalizacji ADC. Proces ten zależy od rodzaju zastosowanego łącznika w kompleksie [80]. W przypadku łącznika nierozszczepialnego, koniugat przeciwciało-lek wiąże się z antygenem na powierzchni komórki docelowej. Następnie, w wyniku procesu endocytozy, cząsteczka jest internalizowana do wnętrza komórki i transportowana do lizosomu. Tam dochodzi do jej rozkładu i uwolnienia leku cytotoksycznego. Uwolniona głowica bojowa przechodzi do cytoplazmy komórki, inicjując proces śmierci komórki lub apoptozy [81,82]. W przypadku użycia łącznika rozszczepialnego, efekt cytotoksyczny leku może zostać osiągnięty bez konieczności internalizacji kompleksu ADC przez komórkę nowotworową. Dzięki specyficznym właściwościom fizykochemicznym łącznika, może on zostać rozkładany poprzez zmiany pH, działanie enzymatyczne lub redukcję chemiczną. Taki rozkład prowadzi do uwolnienia leku z cząsteczki koniugatu, co w efekcie inicjuje śmierć komórki lub jej apoptozę [83].

Metody koniugacji

Najpowszechniejszą metodą koniugacji jest niespecyficzna biologicznie koniugacja ukierunkowana na reszty lizyny lub cysteiny [84]. Taki rodzaj losowego przyłączania cząsteczek leku i łącznika do przeciwciał nie zapewnia precyzyjnego kontrolowania miejsc wiązania [85]. W efekcie tego, produkty ADC mają różne proporcje. Wartość stosunku leku do przeciwciała ang. drug-antibody ratio (DAR), a to z kolei utrudnia ich standaryzację oraz kontrole jakości. Generuje to również problem związany ze stabilnością cząsteczek i ich toksycznością systemową [86]. Nowe technologie koniugacji polegają na koniugacji charakterystycznej

dla miejsca oraz na modyfikowaniu jednostki, np. łączącej przeciwciała modyfikowane cysteiną THIOMAB [87], tak aby lek został przyłączony tylko w określonym punkcie [88]. Aby opracować bardziej uniwersalne i praktyczne koniugaty przeciwciała-lek, naukowcy zaprojektowali trzy nowe strategie koniugacji. Pierwsza opiera się na wykorzystaniu glikanów, czyli cukrów obecnych na powierzchni przeciwciał, które mogą zostać udostępnione jako miejsca przyłączania leku [89]. Druga metoda wykorzystuje krótkie znaczniki peptydowe, przy czym proces ligacji wspomagany jest enzymatycznie, co pozwala na precyzyjne „klejenie” leku do przeciwciała w kontrolowanych warunkach [90]. Trzecią strategią jest zastosowanie enzymu ADP-rybozylotransferazy, który wspiera tworzenie jednorodnych i kompatybilnych koniugatów ADC, zwiększając ich stabilność i funkcjonalność [91].

Wartość stosunku leku do przeciwciała

Wartość stosunku leku do przeciwciała określa, ile molekuł leku cytotoksycznego (np. rozwiązania chemoterapeutycznego) jest związany z określonym przeciwciałem w koniugacie ADC [92]. DAR jest kluczowym parametrem w projektowaniu ADC, a jego optymalizacja polega na znalezieniu równowagi między skutecznością leku a minimalizacją efektów ubocznych [84]. Im wyższa jest wartość DAR tym większa ilość leku jest dostarczana do komórek docelowych. Zbyt wysoki DAR może prowadzić do nadmiernej toksyczności leku. Zbyt niska wartość wiąże się z obniżoną skutecznością terapii [93]. Dla większości

ADC, wartość DAR wynosi od 2 do 4, co stanowi kompromis między efektywnością, a bezpieczeństwem [94].

Ograniczenia terapii ADC

Chociaż ADC znacznie poprawiły wydajność celowania, badania wykazały, że około 0,1% zaaplikowanej dawki ADC gromadzi się w guzach [95]. Toksyczność ADC wyróżniają: (1) toksyny w miejscu działania – kiedy ADC wiąże się z antygenem na zdrowej komórce; (2) toksyczność poza miejscem działania jest efektem uwolnienia leku poza miejscem docelowym (częste przy łącznikach rozszczepialnych) oraz (3) toksyczność poza miejscem działania [96]. Ostatnia wymieniona może być sklasyfikowana ze względu na mechanizm, występuje wtedy: toksyczność wynikająca z niespecyficznego dostarczenia ładunku, toksyczność związana z niespecyficznym wiązaniem przeciwciała oraz toksyczność

immunologiczna [97]. Dodatkowo, przeciwciała ADC mogą powodować działania niepożądane związane z układem odpornościowym. Najczęstsze działania niepożądane występujące u pacjentów to trombocytopenia, anemia, neutropenia i leukopenia, z hepatotoksycznością jako najbardziej powszechnym efektem [98].

Oporność na leki skutkuje zmniejszoną efektywnością leczenia. Komórki nowotworowe mogą wykształcić mechanizm oporności pod wpływem terapii onkologicznej [99]. Zjawisko to może być spowodowane każdym elementem składowym koniugatu ADC. Oporność może rozwinąć się *de novo* lub wtórnie [100].

Przeciwciała pełnej długości stosowane w ADC napotykać na problem ograniczonej penetracji do guzów litych [101]. Niektóre nowotwory mają gęste podścielisko, co może utrudniać skuteczne leczenie [102].

Złożona struktura łączników również powoduje efekty niepożądane. Stosowanie łączników rozszczepialnych powoduje uciekanie ładunku z endosomu i wywołanie działania cytotoksycznego jeszcze przed osiągnięciem komórki docelowej [103].

Aktualnie nie ma możliwości precyzyjnego dopasowania dawki ADC do potrzeb pacjenta, ponieważ liczba receptorów na powierzchni komórek różni się zarówno między pacjentami, jak i między komórkami w obrębie jednego guza. Problem stanowi wybór odpowiedniej ilości podanego leku. Zbyt duża dawka wiąże się z wyższą toksycznością, ale zbyt mała może nie osiągnąć stężeń terapeutycznego [104].

ADC ZATWIERDZONE PRZEZ FDA

Pierwszym lekiem ADC zatwierdzonym przez FDA był Mylotarg w 2000 roku [105]. Aplikowany jest pacjentom chorującym na nawrotową ostrą białaczką szpikową z dodatnim klastrem różnicowania CD-33. Został na pewien czas wycofany z powodu swojej toksyczności, mimo to był on kamieniem milowym w rozwoju technologii tworzenia ADC [106].

Na rok 2024 FDA zatwierdziła 13 ADC. Ich krótka charakterystyka została przedstawiona w Tabeli 2 [107].

Tabela 2. ADC zatwierdzone przez FDA

Lek ADC (nazwa handlowa)	rodzaje nowotworów	cel	przeciwciało	łącznik	ładunek	data zatwierdzenia
Gemtuzumab Ozogamicyna (Mylotarg) [108]	nawrotowa ostra białaczka szpikowa	CD33	Gemtuzumab	hydrazon	Kalicheamycyna	17 maja 2000 1 września 2017 r.
Brentuximab Vedotin (Adcetris) [109, 110]	nawrotowy chłoniak Hodgkina, nawrotowy chłoniak anaplastyczny wielkomórkowy	CD30	Brentuksimab	mc-VC-PABC	MMAE	19 sierpnia 2011
Trastuzumab Emtanzyna (Kadcyla) [111]	przerzutowy rak piersi HER2-dodatni	HER2	Trastuzumab	SMCC	DM1	22 lutego 2013
Inotuzumab Ozogamicyna (Besponsa) [112]	Ostra białaczka limfoblastyczna CD22-dodatnia	CD22	Inotuzumab	hydrazon	Kalicheamycyna	17 sierpnia 2017
Moksetumomab Pasudotox (Lumoxiti) [113]	nawrotowa lub oporna na leczenie białaczka włochatokomórkowa	CD22	Moksetumomab	mc-VC-PABC	PE38	13 września 2018
Polatuzumab vedotin (Polivy) [114, 115]	chłoniak rozlany z dużych komórek B	CD79b	Polatuzumab	mc-VC-PABC	MMAE	10 czerwca 2019
Enfortumab vedotin (Padcev) [116, 117]	rak urotelialny miejscowo zaawansowany lub przerzutowy	Nektyna-4	Enfortumab	mc-VC-PABC	MMAE	18 grudnia 2019 r.
Trastuzumab Derukstekan (Enhertu) [118, 119]	nieoperacyjny lub przerzutowy rak piersi HER2-dodatni	HER2	Trastuzumab	tetrapeptyd	DXD	20 grudnia 2019 r.
Sacituzumab Govitekan (Trodely) [120, 121]	przerzutowy potrójnie ujemny rak piersi	TROP2	Sakituzumab	CL2A	SN-38	22 kwietnia 2020 r.
Distamab vedotin (Aidixi) [122, 123]	Rak żołądka z nadmierną ekspresją HER2	HER2	Distamab	mc-VC-PABC	MMAE	8 czerwca 2021 r. (NMIPA)
Loncastuximab Tesiryna (Zynlonta) [124, 125]	chłoniak z dużych komórek B	CD19	Loncastuksimab	mc-VC-PABC	PBD-SG3199	23 kwietnia 2021 r.
Tisotumab vedotin (Tivdak) [126, 127]	nawracający lub przerzutowy rak szyjki macicy	TF	Tisotumab	mc-VC-PABC	MMAE	20 września 2021 r.
Mirvetuximab soravransin (Elahere) [128]	rak jajnika oporny na platynę	FRα	Mirvetuksimab	Sulfo-SPDB	DM4	14 listopada 2022

INNOWACYJNE MODYFIKACJE ADC

Optymalizacja dawki

Niewłaściwy dobór dawki może spowodować złą jakość życia pacjenta [129]. Optymalizacja dawki w terapiach onkologicznych to wyzwanie, które wymaga równowagi między szybkim dostarczeniem skutecznej dawki pacjentom, a opracowaniem dawki zoptymalizowanej [130]. Przykładem są badania: KEYNOTE-001 dla pembrolizumabu oraz DREAMM-2 dla belantamabu mafodotin. Dostarczają dowodów, że randomizowane badania dawek mogą wspierać proces optymalizacji w warunkach pilnych potrzeb medycznych [131].

Złożoność molekularna nowotworów również wymaga uwzględnienia statusu mutacji w optymalizacji dawki [132]. Zrozumienie zależności dawka-ekspozycja-odpowiedź oraz stosowanie randomizowanych badań dawek może pomóc w maksymalizacji skuteczności terapii przy minimalizowaniu toksyczności, co jest niezbędne do zapewnienia pacjentom bezpiecznych i skutecznych leków [133].

Nowe potencjalne ładunki

Inhibitory Bcl-xL

Bcl-xL jest białkiem hamującym apoptozę komórek nowotworowych. Wykorzystanie inhibitorów Bcl-xL, takich jak ABT-737, ma na celu blokować domenę BH3 na Bcl-xL, co uniemożliwia mu wiązanie i neutralizowanie białek proapoptotycznych. Ograniczeniem stosowania tych inhibitorów systemowo jest fakt, że białka Bcl-xL są również istotne dla płytek krwi [134]. Rozwiązaniem tego problemu może być wykorzystanie inhibitorów Bcl-xL jako ładunków w koniugatach przeciwciało-lek [135]. Dzięki specyficznemu dostarczaniu leku do komórek nowotworowych, ADC minimalizuje ekspozycję zdrowych tkanek, takich jak płytki krwi, na inhibitor Bcl-xL, co zmniejsza ryzyko działań niepożądanych [136].

Inhibitory NAMPT

Niacynamidofosforanowa ryboza transferaza ang. nicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT) odpowiada za metabolizm NAD⁺. Zablockowanie tego enzymu spowoduje obniżenie poziomu NAD w komórkach i w efekcie

doprowadzi do ich śmierci [137]. Wykorzystywanie inhibitorów ogólnoustrojowo jest niemożliwe z uwagi na ich szkodliwość. Alternatywą jest zastosowanie go w koniugatach przeciwciała lek, które zredukują toksyczność systemową [138].

Karmaficyny

Inhibitory proteasomu, takie jak karmaficyny, to nowa klasa wysoce cytotoksycznych leków przeciwnowotworowych [139]. Hamują podjednostkę $\beta 5$ proteasomu w bardzo niskich stężeniach, skutecznie zabijając różne linie komórek nowotworowych. Ze względu na skutki uboczne wynikające z niskiej selektywności, podanie ich jako ładunków w ADC ma na celu poprawę tolerancji przy zachowaniu mocy [140].

Przeciwciała

Przylączenie leku z łącznikiem do przeciwciała wymaga jego modyfikacji. Tradycyjne metody z wykorzystaniem reszty lizyny lub cysteiny, prowadzą do powstania heterogenicznych produktów, co wpływa na ich efektywność i bezpieczeństwo [141]. Aby zwiększyć możliwości stosowania terapii ADC niezbędne jest ulepszenie metod łączenia tych dwóch składników. Jedną z opcji, którą można zastosować, jest wdrożenie bioortogonalnych reakcji chemicznych. Pozwala to na modyfikacje specyficzne dla miejsca i w efekcie eliminuje konieczność wcześniejszej inżynierii przeciwciał [142]. Nowoczesne metody inżynierii proponują też zapewnienie homogeniczności ADC, co poprawi ich farmakokinetykę, skuteczność i zmniejszy toksyczność [143].

Innowacyjnym podejściem jest też wykorzystanie platformy polimerowej. Te rozpuszczalne w wodzie polimery zwiększają farmakokinetykę i jednorodność DAR, co zwiększa efektywność ADC [144].

Przeciwciała bispecyficzne

Bispecyficzne przeciwciała ang. bispecific antibodies (BsAbs) to genetycznie produkowane immunoglobuliny monoklonalne, które mają za zadanie rozpoznawać i wiązać się z dwoma różnymi celami jednocześnie [145]. Dwuswoiste przeciwciała łączą dwa monospecyficzne regiony wiążące antygen, tworząc cząsteczkę zdolną do jednoczesnego rozpoznawania dwóch antygenów. Mogą przekierowywać komórki NK lub T w kierunku komórek nowotworowych, zwiększając

cytotoksyczność, a także hamować dwa szlaki sygnałowe jednocześnie oraz zwiększać swoistość wiązania dzięki interakcji z dwoma antygenami na powierzchni komórek [146]. W porównaniu z tradycyjnymi ADC, bispecyficzne ADC ang. bispecific ADCs (BsADC) charakteryzują się większą precyzją w celowaniu w komórki [147]. Wspomagają internalizację dwóch celów oraz hamują sygnały wspierające wzrost nowotworów poprzez obniżenie poziomu receptorowych białek na powierzchni komórek, co przekłada się na lepsze bezpieczeństwo i skuteczność terapii [76]. W związku z tym opracowywanie BsADC skierowanych na konkretne markery terapeutyczne ma kluczowe znaczenie dla praktyki klinicznej [148].

Łączniki

Łączniki odgrywają dużą rolę w toksyczności ADC, głównie ze względu na czas i miejsce uwalniania leku w organizmie [92]. Kluczowym celem w projektowaniu i modyfikacji łączników powinna być ich wysoka stabilność w krążeniu systemowym oraz selektywne uwalnianie leku wyłącznie w mikrośrodowisku nowotworu, co pozwala na minimalizację efektów ubocznych i zwiększenie efektywności terapeutycznej [29, 149].

Dodatkowo, w celu poprawy wydajności ADC, zaleca się opracowanie łączników o zwiększonej reaktywności w środowisku redukującym, a także zaprojektowanie struktur o kontrolowanej hydrofilowości, co mogłoby korzystnie wpłynąć na ich rozpuszczalność i efektywność terapeutyczną [150].

ADC W CHOROBAH NIEONKOLOGICZNYCH

W ostatnich latach naukowcy poza stworzeniem leków onkologicznych, spróbowali opatentować ADC działające na inne schorzenia. Dzięki tej ciekawości w 2015 roku badacze z USA i Gruzji stworzyli koniugat ludzkiego przeciwciała monoklonalnego skierowane przeciwko domenie niekolagenowej-1 kolagenu $\alpha 3(IV)$, by zwalczyć choroby kłębuszkowe nerek [151]. W tym samym roku Lim i jego zespół zastosował ADC w celu selektywnego dostarczenia agonisty receptora jądrowego LXR do monocytów/makrofagów w leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego [152]. W 2017 roku Yasunaga i in. opracowali ADC ukierunkowany na receptor IL-7, sprzężony z MMAE, możliwy do zastosowania w chorobach zapalnych [153]. Lee i in. stworzyli TCZ-ALD,

ADC ukierunkowany na receptor IL-6 (IL-6R) i sprzężony z alendronianem pomagający pacjentom z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) [154].

Badacze z Cambridge zaproponowali model CD45-ADC do resetowania reaktywnych komórek T, dającym możliwość wpływu na przebieg chorób autoimmunologicznych [155].

Rok 2023 przyniósł nowe ADC do walki z chorobami bakteryjnymi. Powstał koniugat przeciwciała-antybiotyków skuteczny w leczeniu zakażeń biofilmem związanych z implantami wywołanych przez *Staphylococcus aureus* [156].

Badacze z Nowego Jorku opracowali koniugat przeciwciała-bakteriobójcze, które wiąże się z powierzchnią komórki *Pseudomonas aeruginosa* [157].

DYSKUSJA

Koniugaty przeciwciała-lek stanowią klasę leków, której rozwój sięga początku XXI wieku, choć ich szerokie zastosowanie kliniczne datowane jest dopiero od 2011 roku. W historii wprowadzania ADC na rynek pojawiają się zarówno przypadki wycofania preparatów, jak i ponownej rejestracji jednego z nich, co podkreśla złożoność tego obszaru terapeutycznego. Jako wysoce złożone cząsteczki, ADC zyskują coraz większe znaczenie w terapii nowotworowej dzięki unikalnym właściwościom wynikającym z ich budowy. W porównaniu z immunoterapią oferują inną ścieżkę precyzyjnego działania, jednak nie jest jasne, czy ich potencjał w leczeniu guzów litych zostanie w pełni wykorzystany.

Każdy ADC składa się z przeciwciała monoklonalnego połączonego za pomocą specjalnego łącznika z lekiem cytotoksycznym. Taka konstrukcja pozwala na selektywne dostarczanie substancji terapeutycznej do komórek nowotworowych przy minimalnym wpływie na zdrowe tkanki. Postępy w bioinżynierii farmaceutycznej umożliwiają projektowanie coraz bardziej efektywnych przeciwciał, stabilniejszych łączników oraz silniejszych leków, co pozwala tworzyć coraz skuteczniejsze koniugaty. Do 2024 roku FDA zatwierdziła 13 preparatów z tej grupy, co potwierdza ich rosnącą rolę w praktyce klinicznej.

Pomimo licznych sukcesów, rozwój ADC nadal napotyka istotne bariery. Do najczęściej opisywanych wyzwań należą: niestabilność łączników prowadząca do toksyczności układowej, oporność komórek nowotworowych, ograniczona penetracja leków do niektórych typów tkanek, trudności w określeniu optymalnego stosunku przeciwciała do leku oraz precyzyjne ustalanie dawek terapeutycznych. Powstaje pytanie, czy możliwe jest opracowanie uniwersalnego łącznika, który zapewni jednocześnie stabilność w krążeniu i selektywne uwalnianie substancji

czynnej w komórce docelowej. Innym istotnym problemem jest ograniczona skalowalność produkcji – czy rozwój technologii produkcyjnych umożliwi obniżenie kosztów i zwiększenie dostępności ADC?

W odpowiedzi na te wyzwania naukowcy koncentrują się na opracowywaniu nowych generacji leków, przeciwciał oraz łączników, a także na optymalizacji metod koniugacji. Dotychczas zatwierdzone preparaty znalazły zastosowanie w leczeniu nowotworów hematologicznych, piersi, urotelialnych, żołądka, szyjki macicy oraz jajnika. Od 2015 roku rozwijane są również ADC przeznaczone do leczenia chorób zapalnych, zakażeń bakteryjnych oraz stanów patologicznych nerek i układu sercowo-naczyniowego. Ta różnorodność wskazuje na potencjał ADC wykraczający poza onkologię, choć wiele z tych zastosowań pozostaje na etapie badań przedklinicznych lub wczesnych faz klinicznych. Jedynie nieliczne projekty osiągają fazy II i III.

W literaturze pojawiają się również głosy krytyczne. Niektórzy badacze podkreślają, że skuteczność ADC poza grupami pacjentów wyselekcjonowanymi na podstawie biomarkerów pozostaje ograniczona. Rodzi to pytanie, czy przyszłość tej klasy leków leży wyłącznie w terapii precyzyjnie dopasowanej do molekularnych cech nowotworu, czy możliwe będzie szersze zastosowanie w bardziej zróżnicowanej populacji chorych. Warto również rozważyć, na ile technologie ADC będą konkurencyjne w stosunku do rozwijających się metod immunoterapii lub terapii genowych.

Wobec powyższych wyzwań i możliwości ADC jawią się jako jedna z najbardziej obiecujących, ale wciąż rozwijających się platform terapeutycznych. Dalsze badania nad projektowaniem bezpieczniejszych, skuteczniejszych i bardziej dostępnych koniugatów są niezbędne, aby maksymalnie wykorzystać ich potencjał w onkologii i innych dziedzinach medycyny.

REFERENCJE

1. Kosuke Mima, Hamada T, Kentaro Inamura, Baba H, Tomotaka Ugai, Ogino S. The microbiome and rise of early-onset cancers: knowledge gaps and research opportunities. *Gut microbes*. 2023;15(2). doi:<https://doi.org/10.1080/19490976.2023.2269623>
2. Paiva CE, Paiva BSR. Challenging Rationality: Examining the Belief in Cure Among Patients With Advanced Incurable Cancers. *The oncologist*. 2024;29(2):e296-e297. doi:<https://doi.org/10.1093/oncolo/oyad284>

3. El-Hussein A, Manoto SL, Ombinda-Lemboumba S, Alrowaili ZA, Mthunzi-Kufa P. A Review of Chemotherapy and Photodynamic Therapy for Lung Cancer Treatment. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents*. 2021;21(2):149-161. doi:<https://doi.org/10.2174/1871520620666200403144945>
4. Xia Y, Sun M, Huang H, Jin WL. Drug repurposing for cancer therapy. *Signal transduction and targeted therapy*. 2024;9(1). doi:<https://doi.org/10.1038/s41392-024-01808-1>
5. Debela DT, Muzazu SG, Heraro KD, et al. New Approaches and Procedures for Cancer treatment: Current Perspectives. *SAGE Open Medicine*. 2021;9:205031212110343. doi:<https://doi.org/10.1177/20503121211034366>
6. Zhong L, Li Y, Xiong L, et al. Small molecules in targeted cancer therapy: advances, challenges, and future perspectives. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2021;6(1). doi:<https://doi.org/10.1038/s41392-021-00572-w>
7. Wilkes G. Targeted Therapy: Attacking Cancer with Molecular and Immunological Targeted Agents. *Asia-Pacific Journal of Oncology Nursing*. 2018;5(2):137. doi:https://doi.org/10.4103/apjon.apjon_79_17
8. Smith CEP, Prasad V. Targeted Cancer Therapies. *American Family Physician*. 2021;103(3):155-163. <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2021/0201/p155.html>
9. Lee YT, Tan YJ, Oon CE. Molecular targeted therapy: Treating cancer with specificity. *European Journal of Pharmacology*. 2018;834:188-196. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.07.034>
10. Zak KM, Grudnik P, Magiera K, Dömling A, Dubin G, Holak TA. Structural Biology of the Immune Checkpoint Receptor PD-1 and Its Ligands PD-L1/PD-L2. *Structure*. 2017;25(8):1163-1174. doi:<https://doi.org/10.1016/j.str.2017.06.011>
11. Wu Y, Yang Z, Cheng K, Bi H, Chen J. Small molecule-based immunomodulators for cancer therapy. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2022;12(12):4287-4308. doi:<https://doi.org/10.1016/j.apsb.2022.11.007>

12. Schlicher L, Green LG, Romagnani A, Renner F. Small molecule inhibitors for cancer immunotherapy and associated biomarkers – the current status. *Frontiers in Immunology*. 2023;14. doi:<https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1297175>
13. van der Zanden SY, Luimstra JJ, Neefjes J, Borst J, Ovaas H. Opportunities for Small Molecules in Cancer Immunotherapy. *Trends in Immunology*. 2020;41(6):493-511. doi:<https://doi.org/10.1016/j.it.2020.04.004>
14. Zeng J, Li M, Zhao Q, et al. Small molecule inhibitors of ROR γ t for Th17 regulation in inflammatory and autoimmune diseases. *Journal of Pharmaceutical Analysis*. 2023;13(6):545-562. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jpha.2023.05.009>
15. Liu D, Wang S, Bindeman W. Clinical applications of PD-L1 bioassays for cancer immunotherapy. *Journal of hematology & oncology*. 2017;10(1). doi:<https://doi.org/10.1186/s13045-017-0479-y>
16. Perry E, Mills JJ, Zhao B, et al. Fragment-based screening of programmed death ligand 1 (PD-L1). *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2019;29(6):786-790. doi:<https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2019.01.028>
17. Zahavi D, Weiner L. Monoclonal Antibodies in Cancer Therapy. *Antibodies*. 2020;9(3):34. doi:<https://doi.org/10.3390/antib9030034>
18. Tsao LC, Force J, Hartman ZC. Mechanisms of Therapeutic Antitumor Monoclonal Antibodies. *Cancer Research*. 2021;81(18):4641-4651. doi:<https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-21-1109>
19. Ahmad A. Current Updates on Trastuzumab Resistance in HER2 Overexpressing Breast Cancers. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Published online 2019:217-228. doi:https://doi.org/10.1007/978-3-030-20301-6_10
20. Zhang Y, Zhang Z. The history and advances in cancer immunotherapy: understanding the characteristics of tumor-infiltrating immune cells and their therapeutic implications. *Cellular & Molecular Immunology*. 2020;17(8):1-15. doi:<https://doi.org/10.1038/s41423-020-0488-6>
21. Feroza Yasinjan, Xing Y, Geng H, et al. Immunotherapy: a promising approach for glioma treatment. *Frontiers in Immunology*. 2023;14. doi:<https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1255611>

22. Mastelic-Gavillet B, Balint K, Boudousquie C, Gannon PO, Kandalaft LE. Personalized Dendritic Cell Vaccines—Recent Breakthroughs and Encouraging Clinical Results. *Frontiers in Immunology*. 2019;10. doi:<https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00766>
23. Waldmann TA. Cytokines in Cancer Immunotherapy. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. 2017;10(12):a028472. doi:<https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028472>
24. Jong Ho Cha, Chan LF, Song M, Mien Chie Hung. New Approaches on Cancer Immunotherapy. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2020;10(8):a036863-a036863. doi:<https://doi.org/10.1101/cshperspect.a036863>
25. Kennedy LB, Salama AKS. A review of cancer immunotherapy toxicity. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2020;70(2):86-104. doi:<https://doi.org/10.3322/caac.21596>
26. Goodman RS, Johnson DB, Balko JM. Corticosteroids and Cancer Immunotherapy. *Clinical Cancer Research*. 2023;29(14):OF1-OF8. doi:<https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-22-3181>
27. Liu J, Pandya P, Afshar S. Therapeutic Advances in Oncology. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(4):2008. doi:<https://doi.org/10.3390/ijms22042008>
28. Chen S, Zhan J. *Antibody-Drug Conjugates and Cellular Metabolic Dynamics*.; 2023. doi:<https://doi.org/10.1007/978-981-19-5638-6>
29. Baah S, Laws M, Rahman KM. Antibody–Drug Conjugates—A Tutorial Review. *Molecules*. 2021;26(10):2943. doi:<https://doi.org/10.3390/molecules26102943>
30. Peng H. Perspectives on the development of antibody-drug conjugates targeting ROR1 for hematological and solid cancers. *Antibody Therapeutics*. 2021;4(4):222-227. doi:<https://doi.org/10.1093/abt/tbab023>
31. Chiu ML, Goulet DR, Teplyakov A, Gilliland GL. Antibody Structure and Function: The Basis for Engineering Therapeutics. *Antibodies*. 2019;8(4):55. doi:<https://doi.org/10.3390/antib8040055>
32. Yoann LB. Physicochemical Stability of Monoclonal Antibodies: A Review. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2020;109(1):169-190. doi:<https://doi.org/10.1002/jps.25800>

- p>org/10.1016/j.xphs.2019.08.009
33. Alfaleh MA, Alsaab HO, Mahmoud AB, et al. Phage Display Derived Monoclonal Antibodies: From Bench to Bedside. *Frontiers in Immunology*. 2020;11. doi:https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01986
 34. Goydel RS, Rader C. Antibody-based cancer therapy. *Oncogene*. 2021;40(21):3655-3664. doi:https://doi.org/10.1038/s41388-021-01811-8
 35. Toledo-Stuardo K, Ribeiro CH, González-Herrera F, et al. Therapeutic antibodies in oncology: an immunopharmacological overview. *Cancer Immunology Immunotherapy*. 2024;73(12). doi:https://doi.org/10.1007/s00262-024-03814-2
 36. Nagano K, Tsutsumi Y. Phage Display Technology as a Powerful Platform for Antibody Drug Discovery. *Viruses*. 2021;13(2):178. doi:https://doi.org/10.3390/v13020178
 37. Jin S, Sun Y, Liang X, et al. Emerging new therapeutic antibody derivatives for cancer treatment. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2022;7(1):1-28. doi:https://doi.org/10.1038/s41392-021-00868-x
 38. Ruck T, Nimmerjahn F, Wiendl H, Lünemann JD. Next generation antibody-based therapies in neurology. *Brain*. Published online December 20, 2021. doi:https://doi.org/10.1093/brain/awab465
 39. Goulet DR, Atkins WM. Considerations for the Design of Antibody-Based Therapeutics. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2020;109(1):74-103. doi:https://doi.org/10.1016/j.xphs.2019.05.031
 40. Kang TH, Jung ST. Boosting therapeutic potency of antibodies by taming Fc domain functions. *Experimental & Molecular Medicine*. 2019;51(11). doi:https://doi.org/10.1038/s12276-019-0345-9
 41. Liu R, Oldham RJ, Teal E, Beers SA, Cragg MS. Fc-Engineering for Modulated Effector Functions—Improving Antibodies for Cancer Treatment. *Antibodies*. 2020;9(4):64. doi:https://doi.org/10.3390/antib9040064
 42. Lambert JM, Morris CQ. Antibody–Drug Conjugates (ADCs) for Personalized Treatment of Solid Tumors: A Review. *Advances in Therapy*. 2017;34(5):1015-1035. doi:https://doi.org/10.1007/s12325-017-0519-6
 43. Beck A, Dumontet C, Joubert N. Les immuno-conjugués en oncologie

- Les raisons du succès récent d'une approche ancienne. *médecine/sciences*. 2019;35(12):1034-1042. doi:<https://doi.org/10.1051/medsci/2019227>
44. Beck A, Dumontet C, Joubert N. Les immunoconjugués en oncologie - Les nouvelles stratégies en développement. *médecine/sciences*. 2019;35(12):1043-1053. doi:<https://doi.org/10.1051/medsci/2019228>
 45. Beck A, D'Atri V, Ehkirch A, et al. Cutting-edge multi-level analytical and structural characterization of antibody-drug conjugates: present and future. 2019;16(4):337-362. doi:<https://doi.org/10.1080/14789450.2019.1578215>
 46. Lambert J, Pautas C, Terré C, et al. Gemtuzumab ozogamicin for de novo acute myeloid leukemia: final efficacy and safety updates from the open-label, phase III ALFA-0701 trial. *Haematologica*. 2018;104(1):113-119. doi:<https://doi.org/10.3324/haematol.2018.188888>
 47. Agrusa JE, Egress ER, Lowe EJ. Brentuximab vedotin use in pediatric anaplastic large cell lymphoma. *Frontiers in Immunology*. 2023;14:1203471. doi:<https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1203471>
 48. Nagayama A, Ellisen LW, Chabner B, Bardia A. Antibody–Drug Conjugates for the Treatment of Solid Tumors: Clinical Experience and Latest Developments. *Targeted Oncology*. 2017;12(6):719-739. doi:<https://doi.org/10.1007/s11523-017-0535-0>
 49. Cortés J, Hurvitz SA, Im SA, et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in HER2-positive metastatic breast cancer: long-term survival analysis of the DESTINY-Breast03 trial. *Nature medicine*. Published online June 2, 2024. doi:<https://doi.org/10.1038/s41591-024-03021-7>
 50. Inaba H, Pui CH. Immunotherapy in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Metastasis Reviews*. 2019;38(4):595-610. doi:<https://doi.org/10.1007/s10555-019-09834-0>
 51. Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR, et al. Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(2):155-165. doi:<https://doi.org/10.1200/jco.19.00172>
 52. Swain SM, Shastry M, Hamilton E. Targeting HER2-positive breast

- cancer: advances and future directions. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2022;22(2):1-26. <https://www.nature.com/articles/s41573-022-00579-0>
53. Shen L, Sun X, Chen Z, et al. ADCdb: the database of antibody–drug conjugates. *Nucleic Acids Research*. Published online October 13, 2023. doi:<https://doi.org/10.1093/nar/gkad831>
54. Cho H, Shim MK, Moon Y, et al. Tumor-Specific Monomethyl Auristatin E (MMAE) Prodrug Nanoparticles for Safe and Effective Chemotherapy. *Pharmaceutics*. 2022;14(10):2131. doi:<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14102131>
55. Sokka IK, Imlimthan S, Sarparanta M, Maaheimo H, Johansson MP, Ekholm FS. Halogenation at the Phenylalanine Residue of Monomethyl Auristatin F Leads to a Favorable *cis/trans* Equilibrium and Retained Cytotoxicity. *Molecular pharmaceutics*. 2021;18(8):3125-3131. doi:<https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.1c00342>
56. Mou S, Huang Y, Rosenbaum A. ADME Considerations and Bioanalytical Strategies for Pharmacokinetic Assessments of Antibody-Drug Conjugates. *Antibodies*. 2018;7(4):41. doi:<https://doi.org/10.3390/antib7040041>
57. Rinnerthaler G, Gampenrieder S, Greil R. HER2 Directed Antibody-Drug-Conjugates beyond T-DM1 in Breast Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(5):1115. doi:<https://doi.org/10.3390/ijms20051115>
58. Zafar S, Muhammad Armaghan, Khan K, et al. New insights into the anticancer therapeutic potential of maytansine and its derivatives. *Biomedicine & pharmacotherapy*. 2023;165:115039-115039. doi:<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115039>
59. Cho N, Ko S, Shokeen M. Tissue biodistribution and tumor targeting of near-infrared labelled anti-CD38 antibody-drug conjugate in preclinical multiple myeloma. *Oncotarget*. 2021;12(20):2039-2050. doi:<https://doi.org/10.18632/oncotarget.28074>
60. Oganessian V, Peng L, Bee JS, et al. Structural insights into the mechanism of action of a biparatopic anti-HER2 antibody. *Journal of Biological Chemistry*. 2018;293(22):8439-8448. doi:<https://doi.org/10.1074/jbc.m117.818013>

61. Faria M, Peay M, Lam B, et al. Multiplex LC-MS/MS Assays for Clinical Bioanalysis of MEDI4276, an Antibody-Drug Conjugate of Tubulysin Analogue Attached via Cleavable Linker to a Biparatopic Humanized Antibody against HER-2. *Antibodies*. 2019;8(1):11. doi:<https://doi.org/10.3390/antib8010011>
62. Cho S, Zammarchi F, Williams DG, et al. Antitumor Activity of MEDI3726 (ADCT-401), a Pyrrolobenzodiazepine Antibody-Drug Conjugate Targeting PSMA, in Preclinical Models of Prostate Cancer. *Molecular Cancer Therapeutics*. 2018;17(10):2176-2186. doi:<https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-17-0982>
63. Feng Y, Lee J, Yang L, et al. Engineering CD276/B7-H3-targeted antibody-drug conjugates with enhanced cancer-eradicating capability. *Cell Reports*. 2023;42(12):113503-113503. doi:<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2023.113503>
64. Wiedemeyer WR, Gavriluk J, Schammel A, et al. ABBV-011, A Novel, Calicheamicin-Based Antibody-Drug Conjugate, Targets SEZ6 to Eradicate Small Cell Lung Cancer Tumors. *Molecular Cancer Therapeutics*. 2022;21(6):986-998. doi:<https://doi.org/10.1158/1535-7163.mct-21-0851>
65. Fu Y, Urban DJ, Nani RR, et al. Glypican-3-Specific Antibody Drug Conjugates Targeting Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology*. 2019;70(2):563-576. doi:<https://doi.org/10.1002/hep.30326>
66. Jin J, Park G, Park JB, Kim S, Kim H, Chung J. An anti-EGFR × cotinine bispecific antibody complexed with cotinine-conjugated duocarmycin inhibits growth of EGFR-positive cancer cells with KRAS mutations. *Experimental & Molecular Medicine*. 2018;50(5):1-14. doi:<https://doi.org/10.1038/s12276-018-0096-z>
67. Felber JG, Thorn-Seshold O. 40 Years of Duocarmycins: A Graphical Structure/Function Review of Their Chemical Evolution, from SAR to Prodrugs and ADCs. *JACS Au*. 2022;2(12):2636-2644. doi:<https://doi.org/10.1021/jacsau.2c00448>
68. Jo U, Murai Y, Agama KK, et al. TOP1-DNA trapping by exatecan and combination therapy with ATR inhibitor. *Molecular cancer therapeutics*. 2022;21(7):1090-1102. doi:<https://doi.org/10.1158/1535-7163>

MCT-21-1000

69. Dumontet C, Reichert JM, Senter PD, Lambert JM, Beck A. Antibody–drug conjugates come of age in oncology. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2023;22(8):641-661. doi:<https://doi.org/10.1038/s41573-023-00709-2>
70. Chalouni C, Doll S. Fate of Antibody-Drug Conjugates in Cancer Cells. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 2018;37(1). doi:<https://doi.org/10.1186/s13046-017-0667-1>
71. Strohl WR. Current progress in innovative engineered antibodies. *Protein & Cell*. 2017;9(1):86-120. doi:<https://doi.org/10.1007/s13238-017-0457-8>
72. Hasan MdM, Laws M, Jin P, Rahman KM. Factors influencing the choice of monoclonal antibodies for antibody–drug conjugates. *Drug Discovery Today*. Published online September 2021. doi:<https://doi.org/10.1016/j.drudis.2021.09.015>
73. Coats S, Williams M, Kebble B, et al. Antibody–Drug Conjugates: Future Directions in Clinical and Translational Strategies to Improve the Therapeutic Index. *Clinical Cancer Research*. 2019;25(18):5441-5448. doi:<https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-19-0272>
74. Wang J, Zhou K, Zhu H, et al. Current status and progress of the development of prostate cancer vaccines. *Journal of Cancer*. 2023;14(5):835-842. doi:<https://doi.org/10.7150/jca.80803>
75. Abdollahi P, Norseth HM, Schjesvold F. Advances and challenges in anti-cancer vaccines for multiple myeloma. *Frontiers in immunology*. 2024;15:1411352. doi:<https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1411352>
76. Shim H. Bispecific Antibodies and Antibody–Drug Conjugates for Cancer Therapy: Technological Considerations. *Biomolecules*. 2020;10(3):360. doi:<https://doi.org/10.3390/biom10030360>
77. Hafeez U, Parakh S, Gan HK, Scott AM. Antibody–Drug Conjugates for Cancer Therapy. *Molecules*. 2020;25(20):4764. doi:<https://doi.org/10.3390/molecules25204764>
78. Chau CH, Steeg PS, Figg WD. Antibody–drug conjugates for cancer. *The Lancet*. 2019;394(10200):793-804. doi:[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)31774-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)31774-x)
79. Drago JZ, Modi S, Chandarlapaty S. Unlocking the potential of

- antibody–drug conjugates for cancer therapy. *Nature Reviews Clinical Oncology*. Published online February 8, 2021:1-18. doi:<https://doi.org/10.1038/s41571-021-00470-8>
80. Metrangolo V, Engelholm LH. Antibody–Drug Conjugates: The Dynamic Evolution from Conventional to Next-Generation Constructs. *Cancers*. 2024;16(2):447-447. doi:<https://doi.org/10.3390/cancers16020447>
 81. Fu Z, Li S, Han S, Shi C, Zhang Y. Antibody drug conjugate: the “biological missile” for targeted cancer therapy. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2022;7(1). doi:<https://doi.org/10.1038/s41392-022-00947-7>
 82. Birrer MJ, Moore KN, Betella I, Bates RC. Antibody-Drug Conjugate-Based Therapeutics: State of the Science. *Journal of the National Cancer Institute*. 2019;111(6):538-549. doi:<https://doi.org/10.1093/jnci/djz035>
 83. Radocha J, van de Donk NWCJ, Weisel K. Monoclonal Antibodies and Antibody Drug Conjugates in Multiple Myeloma. *Cancers*. 2021;13(7):1571. doi:<https://doi.org/10.3390/cancers13071571>
 84. Maecker H, Jonnalagadda VS, Bhakta S, Vasu Jammalamadaka, Junutula JR. Exploration of the antibody–drug conjugate clinical landscape. *mAbs*. 2023;15(1). doi:<https://doi.org/10.1080/19420862.2023.2229101>
 85. Matsuda Y, Seki T, Yamada K, et al. Chemical Site-Specific Conjugation Platform to Improve the Pharmacokinetics and Therapeutic Index of Antibody–Drug Conjugates. *Molecular Pharmaceutics*. 2021;18(11):4058-4066. doi:<https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.1c00473>
 86. Matsuda Y, Mendelsohn BA. An overview of process development for antibody-drug conjugates produced by chemical conjugation technology. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2020;21(7):963-975. doi:<https://doi.org/10.1080/14712598.2021.1846714>
 87. Zacharias N, Park S, Zheng B, et al. A homogeneous high-DAR antibody–drug conjugate platform combining THIOMAB antibodies and XTEN polypeptides. *Chemical science*. 2022;13(11):3147-3160. doi:<https://doi.org/10.1039/d1sc05243h>
 88. Conilh L, Sadilkova L, Viricel W, Dumontet C. Payload diversification: a key step in the development of antibody–drug conjugates. *Journal of Hematology & Oncology*. 2023;16(1). doi:<https://doi.org/10.1186/>

s13045-022-01397-y

89. Duivelshof BL, Deslignière E, Hernandez-Alba O, et al. Glycan-Mediated Technology for Obtaining Homogeneous Site-Specific Conjugated Antibody–Drug Conjugates: Synthesis and Analytical Characterization by Using Complementary Middle-up LC/HRMS Analysis. *Analytical Chemistry*. 2020;92(12):8170-8177. doi:<https://doi.org/10.1021/acs.analchem.0c00282>
90. Puthenveetil S, He H, Loganzo F, et al. Multivalent peptidic linker enables identification of preferred sites of conjugation for a potent thialanstatin antibody drug conjugate. Antopolsky M, ed. *PLOS ONE*. 2017;12(5):e0178452. doi:<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178452>
91. Hussain A, Grimm A, Sheng W, et al. Toward Homogenous Antibody Drug Conjugates Using Enzyme-Based Conjugation Approaches. *Pharmaceuticals*. 2021;14(4):343. doi:<https://doi.org/10.3390/ph14040343>
92. Kostova V, Désos P, Starck JB, Kotschy A. The Chemistry Behind ADCs. *Pharmaceuticals*. 2021;14(5):442. doi:<https://doi.org/10.3390/ph14050442>
93. Akaiwa M, Dugal-Tessier J, Mendelsohn BA. Antibody–Drug Conjugate Payloads; Study of Auristatin Derivatives. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 2020;68(3):201-211. doi:<https://doi.org/10.1248/cpb.c19-00853>
94. Pettinato MC. Introduction to Antibody-Drug Conjugates. *Antibodies*. 2021;10(4):42. doi:<https://doi.org/10.3390/antib10040042>
95. Nguyen TD, Bordeau BM, Balthasar JP. Mechanisms of ADC Toxicity and Strategies to Increase ADC Tolerability. *Cancers*. 2023;15(3):713-713. doi:<https://doi.org/10.3390/cancers15030713>
96. Su Z, Xiao D, Xie F, et al. Antibody–drug conjugates: Recent advances in linker chemistry. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2021;11(12):3889-3907. doi:<https://doi.org/10.1016/j.apsb.2021.03.042>
97. Mahalingaiah PK, Ciurlionis R, Durbin KR, et al. Potential mechanisms of target-independent uptake and toxicity of antibody-drug conjugates. *Pharmacology & Therapeutics*. 2019;200:110-125. doi:<https://doi.org/10.1016/j.phther.2019.05.002>

- org/10.1016/j.pharmthera.2019.04.008
98. Samantasinghar A, Sunildutt NP, Ahmed F, et al. A comprehensive review of key factors affecting the efficacy of antibody drug conjugate. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2023;161:114408. doi:<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114408>
 99. Khongorzul P, Ling CJ, Khan FU, Ihsan AU, Zhang J. Antibody–Drug Conjugates: A Comprehensive Review. *Molecular Cancer Research*. 2020;18(1):3-19. doi:<https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-19-0582>
 100. García-Alonso S, Ocaña A, Pandiella A. Resistance to Antibody–Drug Conjugates. *Cancer Research*. 2018;78(9):2159-2165. doi:<https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-17-3671>
 101. Choi Y, Choi Y, Hong S. Recent Technological and Intellectual Property Trends in Antibody–Drug Conjugate Research. *Pharmaceutics*. 2024;16(2):221-221. doi:<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16020221>
 102. Tsumura R, Manabe S, Takashima H, Koga Y, Yasunaga M, Matsumura Y. Influence of the dissociation rate constant on the intra-tumor distribution of antibody-drug conjugate against tissue factor. *Journal of controlled release*. 2018;284:49-56. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2018.06.016>
 103. Collins D, Bossenmaier B, Kollmorgen G, Niederfellner G. Acquired Resistance to Antibody-Drug Conjugates. *Cancers*. 2019;11(3):394. doi:<https://doi.org/10.3390/cancers11030394>
 104. Cilliers C, Menezes B, Nessler I, Linderman J, Thurber GM. Improved Tumor Penetration and Single-Cell Targeting of Antibody–Drug Conjugates Increases Anticancer Efficacy and Host Survival. *Cancer Research*. 2018;78(3):758-768. doi:<https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-17-1638>
 105. Jin Y, Schladetsch MA, Huang X, Balunas MJ, Wiemer AJ. Stepping forward in antibody-drug conjugate development. *Pharmacology & Therapeutics*. Published online June 2021:107917. doi:<https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.107917>
 106. Norsworthy KJ, Ko C, Lee JE, et al. FDA Approval Summary: Mylotarg for Treatment of Patients with Relapsed or Refractory CD33-Positive Acute Myeloid Leukemia. *The Oncologist*. 2018;23(9):1103-1108. doi:<https://doi.org/10.1093/oncolo/23.9.1103>

- doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0604
107. Liu K, Li M, Li Y, et al. A review of the clinical efficacy of FDA-approved antibody–drug conjugates in human cancers. *Molecular cancer*. 2024;23(1). doi:<https://doi.org/10.1186/s12943-024-01963-7>
 108. Commissioner O of the. FDA approves Mylotarg for treatment of acute myeloid leukemia. FDA. Published March 24, 2020. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-mylotarg-treatment-acute-myeloid-leukemia>
 109. Research C for DE and. Brentuximab Vedotin. FDA. Published online February 9, 2019. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/brentuximab-vedotin>
 110. Younes A, Gopal AK, Smith SE, et al. Results of a Pivotal Phase II Study of Brentuximab Vedotin for Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin’s Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(18):2183-2189. doi:<https://doi.org/10.1200/jco.2011.38.0410>
 111. DailyMed - KADCYLA- ado-trastuzumab emtansine injection, powder, lyophilized, for solution. Nih.gov. Published 2024. Accessed January 12, 2025. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=23f3c1f4-0fc8-4804-a9e3-04cf25dd302e>
 112. DailyMed - BESPONSA- inotuzumab ozogamicin injection, powder, lyophilized, for solution. Nih.gov. Published 2024. Accessed January 12, 2025. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=cc7014b1-c775-411d-b374-8113248b4077>
 113. These highlights do not include all the information needed to use LUMOXITI safely and effectively. See full prescribing information for LUMOXITI.LUMOXITI® (moxetumomab pasudotox-tdfk) for injection, for intravenous useInitial U.S. Approval: 2018. Nih.gov. Published 2018. Accessed January 12, 2025. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=d6510282-1a57-4614-9859-299a227a089c>
 114. DailyMed - POLIVY- polatuzumab vedotin injection, powder, lyophilized, for solution. Nih.gov. Published 2024. Accessed January 12, 2025. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=20a16ab2-f338-4abb-9dcd-254bd949a2bc>

115. Commissioner O of the. FDA approves first chemoimmunotherapy regimen for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. FDA. Published March 24, 2020. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-chemoimmunotherapy-regimen-patients-relapsed-or-refractory-diffuse-large-b-cell>
116. Commissioner O of the. FDA approves new type of therapy to treat advanced urothelial cancer. FDA. Published March 24, 2020. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-type-therapy-treat-advanced-urothelial-cancer>
117. DailyMed - PADCEV EJFV- enfortumab vedotin injection, powder, lyophilized, for solution. dailymed.nlm.nih.gov. Published August 1, 2024. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=b5631d3e-4604-4363-8f20-11dfc5a4a8ed>
118. DailyMed - ENHERTU- fam-trastuzumab deruxtecan-nxki injection, powder, lyophilized, for solution. dailymed.nlm.nih.gov. Published April 1, 2024. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=7e67e73e-ddf4-4e4d-8b50-09d7514910b6>
119. Commissioner O of the. FDA approves new treatment option for patients with HER2-positive breast cancer who have progressed on available therapies. FDA. Published March 24, 2020. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-treatment-option-patients-her2-positive-breast-cancer-who-have-progressed-available>
120. DailyMed - TRODELVY- sacituzumab govitecan powder, for solution. dailymed.nlm.nih.gov. Published December 2, 2024. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=57a597d2-03f0-472e-b148-016d7169169d>
121. Research C for DE and. FDA grants accelerated approval to sacituzumab govitecan-hziy for metastatic triple negative breast cancer. FDA. Published online June 11, 2021. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-sacituzumab-govitecan-hziy-metastatic-triple-negative-breast-cancer>
122. Deeks ED. Disitamab Vedotin: First Approval. *Drugs*. Published online October 18, 2021. doi:<https://doi.org/10.1007/s40265-021-01614-x>

123. Fan S, Li Y, Zhou X, Shen P, Xue R, Zhang M. Disitamab vedotin: a novel antibody-drug conjugates for cancer therapy. *Drug Delivery*. 2022;29(1):1335-1344. doi:<https://doi.org/10.1080/10717544.2022.2069883>
124. DailyMed - ZYNLONTA- loncastuximab tesirine injection, powder, lyophilized, for solution. Nih.gov. Published July 12, 2024. Accessed January 12, 2025. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=af54af12-3edf-4301-8bc5-0446bc813c1d>
125. Drug Approval Package: ZYNLONTA. Fda.gov. Published 2021. Accessed January 12, 2025. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2021/761196Orig1s000TOC.cfm
126. DailyMed - TIVDAK- tisotumab vedotin injection, powder, for solution. dailymed.nlm.nih.gov. Published October 25, 2024. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=c9fe3f32-4219-466e-acb9-3f609b4f4df1>
127. Research C for DE and. FDA grants accelerated approval to tisotumab vedotin-tftv for recurrent or metastatic cervical cancer. *FDA*. Published online September 22, 2021. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-tisotumab-vedotin-tftv-recurrent-or-metastatic-cervical-cancer>
128. DailyMed - ELAHERE- mirvetuximab soravtansine injection, solution. dailymed.nlm.nih.gov. Published October 24, 2024. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=00c424b5-6ccd-48ab-9e88-1986451120e2>
129. Levit LA, Arora S, Kluetz PG, Magnuson A, Rahman A, Harvey RD. Call to Action for Improving Oral Anticancer Agent Adherence. *Journal of Clinical Oncology*. 2022;40(10):1036-1040. doi:<https://doi.org/10.1200/jco.21.02529>
130. Tarantino P, Ricciuti B, Pradhan SM, Tolaney SM. Optimizing the safety of antibody–drug conjugates for patients with solid tumours. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2023;20(8):558-576. doi:<https://doi.org/10.1038/s41571-023-00783-w>

131. Lonial S, Lee HC, Badros A, et al. Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-2): a two-arm, randomised, open-label, phase 2 study. *The Lancet Oncology*. 2020;21(2):207-221. doi:[https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(19\)30788-0](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(19)30788-0)
132. Jesús Fuentes-Antrás, Genta S, Abi Vijenthira, Siu LL. Antibody–drug conjugates: in search of partners of choice. 2023;9(4):339-354. doi:<https://doi.org/10.1016/j.trecan.2023.01.003>
133. Fourie Zirkelbach J, Shah M, Vallejo J, et al. Improving Dose-Optimization Processes Used in Oncology Drug Development to Minimize Toxicity and Maximize Benefit to Patients. *Journal of Clinical Oncology*. 2022;40(30):3489-3500. doi:<https://doi.org/10.1200/jco.22.00371>
134. Shahar N, Larisch S. Inhibiting the inhibitors: Targeting anti-apoptotic proteins in cancer and therapy resistance. *Drug Resistance Updates*. 2020;52:100712. doi:<https://doi.org/10.1016/j.drug.2020.100712>
135. Zhang X, Liu X, Zhou D, Zheng G. Targeting anti-apoptotic BCL-2 family proteins for cancer treatment. *Future Medicinal Chemistry*. Published online February 21, 2020. doi:<https://doi.org/10.4155/fmc-2020-0004>
136. Pal P, Zhang P, Saikat Kumar Poddar, Zheng G. Patent landscape of inhibitors and PROTACs of the anti-apoptotic BCL-2 family proteins. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*. 2022;32(9):1003-1026. doi:<https://doi.org/10.1080/13543776.2022.2116311>
137. Karpov AS, Abrams T, Clark S, et al. Nicotinamide Phosphoribosyltransferase Inhibitor as a Novel Payload for Antibody–Drug Conjugates. *ACS medicinal chemistry letters*. 2018;9(8):838-842. doi:<https://doi.org/10.1021/acsmmedchemlett.8b00254>
138. Böhnke N, Berger M, Griebenow N, et al. A Novel NAMPT Inhibitor-Based Antibody-Drug Conjugate Payload Class for Cancer Therapy. *Bioconjugate chemistry*. 2022;33(6):1210-1221. doi:<https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.2c00178>
139. Wang Z, Li H, Gou L, Li W, Wang Y. Antibody–drug conjugates: Recent Advances in Payloads. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2023;13(10). doi:<https://doi.org/10.1016/j.apsb.2023.06.015>

140. Almaliti J, Miller B, Pietraszkiewicz H, et al. Exploration of the carmaphyicins as payloads in antibody drug conjugate anticancer agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2019;161:416-432. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.10.024>
141. Renée Procopio-Melino, Kotch FW, Prashad AS, et al. Cysteine metabolic engineering and selective disulfide reduction produce superior antibody-drug-conjugates. *Scientific Reports*. 2022;12(1). doi:<https://doi.org/10.1038/s41598-022-11344-z>
142. Bird RE, Lemmel SA, Yu X, Zhou QA. Bioorthogonal Chemistry and Its Applications. *Bioconjugate Chemistry*. 2021;32(12):2457-2479. doi:<https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.1c00461>
143. Wu KL, Yu C, Lee C, Zuo C, Ball ZT, Xiao H. Precision Modification of Native Antibodies. *Bioconjugate Chemistry*. 2021;32(9):1947-1959. doi:<https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.1c00342>
144. Nurgalieva AK, Popov VE, Skripova VS, et al. Sodium-dependent phosphate transporter NaPi2b as a potential predictive marker for targeted therapy of ovarian cancer. *Biochemistry and Biophysics Reports*. 2021;28:101104. doi:<https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2021.101104>
145. Saleh K, Khoury R, Khalife N, et al. The Evolving Role of Bispecific Antibodies in Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Journal of Personalized Medicine*. 2024;14(7):666. doi:<https://doi.org/10.3390/jpm14070666>
146. Wang S, Chen K, Lei Q, et al. The state of the art of bispecific antibodies for treating human malignancies. *EMBO molecular medicine*. 2021;13(9):e14291. doi:<https://doi.org/10.15252/emmm.202114291>
147. Dong Y, Zhang Z, Luan S, et al. Novel bispecific antibody-drug conjugate targeting PD-L1 and B7-H3 enhances antitumor efficacy and promotes immune-mediated antitumor responses. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. 2024;12(10):e009710-e009710. doi:<https://doi.org/10.1136/jitc-2024-009710>
148. Tarantino P, Carmagnani Pestana R, Corti C, et al. Antibody–drug conjugates: Smart chemotherapy delivery across tumor histologies. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2021;72(2):165-182. doi:<https://doi.org/10.3322/caac.21705>

149. Balamkundu S, Liu CF. Lysosomal-Cleavable Peptide Linkers in Antibody–Drug Conjugates. *Biomedicines*. 2023;11(11):3080. doi:<https://doi.org/10.3390/biomedicines11113080>
150. Conilh L, Fournet G, Fourmaux E, et al. Exatecan Antibody Drug Conjugates Based on a Hydrophilic Polysarcosine Drug-Linker Platform. *Pharmaceuticals*. 2021;14(3):247. doi:<https://doi.org/10.3390/ph14030247>
151. Nino Kvirkvelia, McMenamin M, Gutierrez VI, Besarion Lasareishvili, Madaio MP. Human anti- α 3(IV)NC1 antibody drug conjugates target glomerulitoresolvenephritis. *AJP Renal Physiology*. 2015;309(8):F680-F684. doi:<https://doi.org/10.1152/ajprenal.00289.2015>
152. Reyna, Yu S, Cheng B, et al. Targeted Delivery of LXR Agonist Using a Site-Specific Antibody–Drug Conjugate. *Bioconjugate Chemistry*. 2015;26(11):2216-2222. doi:<https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.5b00203>
153. Yasunaga M, Manabe S, Matsumura Y. Immunoregulation by IL-7R-targeting antibody-drug conjugates: overcoming steroid-resistance in cancer and autoimmune disease. *Scientific Reports*. 2017;7(1). doi:<https://doi.org/10.1038/s41598-017-11255-4>
154. Lee H, Bhang SH, Lee JH, Kim H, Hahn SK. Tocilizumab-Alendronate Conjugate for Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Bioconjugate chemistry*. 2017;28(4):1084-1092. doi:<https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.7b00008>
155. Gillard GO, Proctor JL, Brooks ML, et al. A Novel Targeted Approach to Achieve Immune System Reset: CD45-Targeted Antibody Drug Conjugates Enable Autologous HSCT and Ameliorate Disease in Preclinical Autoimmune Disease Models. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2020;26(3):S307-S308. doi:<https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2019.12.407>
156. Tvilum A, Mikkel Illemann Johansen, Glud LN, et al. Antibody-Drug Conjugates to Treat Bacterial Biofilms via Targeting and Extracellular Drug Release. *Advanced Science*. 2023;10(23). doi:<https://doi.org/10.1002/adv.202301340>

157. O’Leary MK, Ahmed A, Alabi CA. Development of Host-Cleavable Antibody–Bactericide Conjugates against Extracellular Pathogens. *ACS Infectious Diseases*. 2023;9(2):322-329. doi:<https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.2c00492>

GLOFITAMAB W LECZENIU CHŁONIAKÓW - SKUTECZNOŚĆ, BEZPIECZEŃSTWO I PERSPEKTYWY KLINICZNE ZASTOSOWANIA BISPECYFICZNYCH PRZECIWCIAŁ MONOKLONALNYCH

**Jakub Kmieć, Karolina Zięba, Paweł Krupa,
Sebastian Kościjański, Zuzanna Złotnicka**

Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Biofizyki im. prof. Zbigniewa Religi,
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: Glofitamab to przeciwciało monoklonalne należące do nowej klasy przeciwciał dwuspecyficznych (BsAbs), wykazujące skuteczność w leczeniu chłoniaków nieziarniczych, szczególnie u pacjentów z opornymi i nawrotowymi postaciami choroby. Mechanizm działania glofitamabu opiera się na równoczesnym wiązaniu cząsteczki CD20 na komórkach nowotworowych oraz CD3 na limfocytach T, co prowadzi do ich aktywacji i indukcji efektu cytotoksycznego. W ostatnich badaniach klinicznych III fazy glofitamab wykazał wysoką skuteczność u pacjentów z opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL). Specyficzność działania i ograniczenie toksyczności to główne aspekty, w których glofitamab przewyższa klasyczne terapie immunologiczne, co czyni go alternatywną drogą leczenia dla chorych nieodpowiadających na standardowe schematy postępowania leczniczego. Niniejsza praca analizuje mechanizm działania glofitamabu, jego specyficzne właściwości farmakologiczne, wyniki dotychczasowych badań klinicznych oraz potencjalną rolę bispecyficznych przeciwciał monoklonalnych w strategiach terapeutycznych chłoniaków B-komórkowych.

Słowa kluczowe: bispecyficzne przeciwciała monoklonalne, chłoniak nieziarniczy, glofitamab, immunoterapia,

Abstract: Glofitamab is a monoclonal antibody belonging to a new class of bispecific antibodies (BsAbs), demonstrating efficacy in treating non-Hodgkin lymphomas, particularly in patients with refractory and relapsed forms of the disease. The mechanism of action of glofitamab is based on simultaneously binding to the CD20 molecule on cancer cells and CD3 on T lymphocytes, leading to their activation and induction of cytotoxic effect. In recent phase III clinical trials, glofitamab demonstrated high efficacy in patients with refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). The specificity of action and limited toxicity are the main aspects in which glofitamab surpasses

classical immunochemical therapies, making it an alternative treatment pathway for patients who do not respond to standard treatment regimens. This paper analyzes the mechanism of action of glofitamab, its specific pharmacological properties, results of clinical trials to date, and the potential role of bispecific monoclonal antibodies in therapeutic strategies for B-cell lymphomas.

Keywords: bispecific monoclonal antibodies, glofitamab, immunotherapy, non-Hodgkin lymphoma

WPROWADZENIE

Chłoniak rozlany z dużych komórek B (*Diffuse large B-cell lymphoma* - DLBCL) jest najczęstszym typem chłoniaka złośliwego, stanowi prawie 40% wszystkich przypadków chłoniaków nieziarniczych (*Non-Hodgkin lymphoma* - NHL) i jest morfologicznie oraz molekularnie heterogeny [1]. W analizie 595 potwierdzonych przypadków NHL z Europy Południowo-Wschodniej, przeprowadzonej w ramach Międzynarodowego Projektu Klasyfikacji Chłoniaków Nieziarniczych, DLBCL okazał się najczęściej występującym podtypem – stanowił łącznie 39% wszystkich przypadków we wszystkich trzech objętych badaniem krajach: Chorwacji (37%), Macedonii (40%) i Rumunii (41%) [2]. Dla porównania, w krajach Europy Zachodniej (Wielka Brytania, Niemcy, Francja, Szwajcaria) odnotowano niższy odsetek DLBCL, wynoszący 25–30% [3]. Według danych demograficznych prognozowane jest, że liczba nowych przypadków DLBCL w Europie wzrośnie w latach 2020–2025 o około 7% [4].

Na podstawie profilu ekspresji genów zidentyfikowano co najmniej trzy główne podtypy DLBCL: DLBCL podobny do aktywowanych komórek B (*activated B-cell subtype of diffuse large B-cell lymphoma* - ABC-DLBCL), DLBCL podobny do komórek B centrum germinalnego (*Germinal Center B-cell-like Diffuse Large B-cell Lymphoma* - GCB-DLBCL) oraz niesklasyfikowany [5]. Z różnicy w profilu ekspresji genów wynika odmiennosc cech biologicznych i klinicznych, przy czym ABC-DLBCL wykazuje gorsze rokowanie [6]. Wykorzystując dane z ogólnokrajowych rejestrów Szwecji i Danii potwierdzono rodzinne występowanie NHL oraz podwyższone ryzyko zachorowania na NHL (w tym DLBCL) wśród krewnych pierwszego stopnia (rodzice, rodzeństwo, dzieci) [7,8]. Na podstawie danych ze Szwedzkiej Bazy Danych Nowotworów Rodzinnych (*Swedish Family-Cancer Database*) wykazano dwukrotnie wyższy standaryzowany współczynnik zachorowalności na NHL u osób z wywiadem rodzinnym (krewni pierwszego stopnia). W przypadku chłoniaka rozlanego z dużych komórek B wskaźnik znacząco wzrastał (do 2,3) zwłaszcza, gdy krewnym pierwszego stopnia był rodzic.

Jeśli podtyp NHL u rodzica również stanowił DLBCL, standaryzowany współczynnik zachorowalności wzrastał aż do 11,8 [9].

W ramach kilku dużych, międzynarodowych konsorcjów badawczych zidentyfikowano loci predysponujące genetycznie do zwiększonego ryzyka wystąpienia DLBCL [10,11]. W analizie populacji pochodzenia europejskiego, opartej na metaanalizie trzech badań asocjacyjnych całego genomu, oraz jednego wcześniejszego badania obejmującego 3 857 przypadków i 7 666 osób z grupy kontrolnej, a także dodatkowej walidacji w grupie 1 359 przypadków i 3 557 kontroli, zidentyfikowano pięć statystycznie istotnych i niezależnych polimorfizmów pojedynczego nukleotydu (*single nucleotide polymorphisms* - SNP) w czterech loci: chromosom 6p25.4 (gen EXOC2), 6p21.33 (HLA-B), 2p23.3 (NCOA1) oraz dwa SNP w 8q24.21 (PVT1).

Identyfikacja genów kandydujących wymaga dalszych badań funkcjonalnych, jednakże locus 6p21.33 silnie wspiera związek allelu HLA-B*08:01 z ryzykiem DLBCL, co potwierdzają również badania typu przypadek-kontrola z wykorzystaniem typowania alleli HLA [12].

Podstawowe metody terapii chłoniaka rozlanego z dużych komórek B opierają się na zastosowaniu cytostatyków ograniczających proliferację komórek nowotworowych w połączeniu z rytuksymabem, przeciwciałem monoklonalnym ukierunkowanym na antygen CD20 [25,26]. Rytuksymab, wiążąc się z cząsteczką CD20 obecną na powierzchni limfocytów B, indukuje apoptozę komórek nowotworowych poprzez mechanizmy cytotoksyczności zależnej od dopełniacza oraz cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał [13,27]. Glofitamab, jako bispecyficzne przeciwciało monoklonalne, również oddziałuje z cząsteczką CD20, jednocześnie wiążąc receptor CD3 na limfocytach T. Dzięki podobnemu punktowi uchwytu molekularnego (CD20), lecz odmiennemu i bardziej złożonemu mechanizmowi działania, istnieje wysokie prawdopodobieństwo skuteczności glofitamabu jako alternatywnej opcji terapeutycznej, szczególnie w przypadkach oporności na standardowe schematy leczenia zawierające rytuksymab [14].

GLOFITAMAB - CHARAKTERYSTYKA

W marcu 2023 roku uzyskano rejestrację pierwszego przeciwciała bispecyficznego nowej generacji - glofitamabu w leczeniu DLBCL, jako opcji terapeutycznej trzeciej lub dalszej linii, bądź alternatywnej terapii u pacjentów niekwalifikujących się do terapii limfocytami T z chimerycznym receptorem dla antygeny CD19 (*Chimeric Antigen Receptor T-cell therapy targeting CD19* - CAR-T CD19)

[28]. Metoda wykorzystująca przeciwciała bispecyficzne stanowią klasę molekularnych bioterapii, których mechanizm działania polega na wiązaniu i aktywacji efektorowych limfocytów T oraz kierowaniu ich przeciwko antygenom komórek B, wywołując efekt cytotoksyczny porównywalny z terapią CAR-T CD19 [15,16]. Główną zaletą glofitamabu w porównaniu z terapią CAR-T CD19 jest możliwość jego podawania w warunkach ambulatoryjnych, bez konieczności wytwarzania spersonalizowanych produktów komórkowych. W przeciwieństwie do terapii CAR-T CD19, która wymaga złożonego procesu obejmującego pobranie, modyfikację genetyczną oraz ekspansję limfocytów T pacjenta, glofitamab stanowi preparat gotowy do użycia, co znacząco upraszcza procedurę terapeutyczną oraz potencjalnie zwiększa jej dostępność dla szerszej grupy pacjentów [17].

Mechanizm działania

Glofitamab jest dwuswoistym przeciwciałem monoklonalnym z klasy CD20XCD3, które charakteryzuje się unikalnym mechanizmem molekularnego przyłączania immunologicznego. Na podstawie struktury Fc przeciwciała IgG1 z nowatorskim układem domen Fab (fragment wiążący antygen), składającym się z dwóch domen wiążących CD20 i jednej domeny wiążącej CD3. Taka konfiguracja jest gwarantem wyższego potencjału, ponieważ: zwiększa wielowartościowość wiązania CD20, redukuje dystans między domenami CD20-CD3, uściśla struktury synapsy immunologicznej oraz zapewni większą precyzję w rozpoznawaniu komórek docelowych [18,19]. Jednoczesne wiązanie się z antygenem CD20 na powierzchni komórek nowotworowych oraz cząsteczką CD3 na limfocytach T, umożliwia bezpośrednią cytotoksyczną aktywację limfocytów T w stosunku do komórek docelowych. Ten mechanizm angażowania limfocytów T (T-cell engager) indukuje skierowaną przeciwnowotworowo odpowiedź immunologiczną poprzez:

1. Ukierunkowanie komórek efektorowych układu odpornościowego na specyficzny cel nowotworowy.
2. Bezpośrednią aktywację cytotoksycznych limfocytów T.
3. Utworzenie przejściowej synapsy immunologicznej między komórką T a komórką nowotworową [20, 21].

Domena wiążąca CD20 jest pochodną przeciwciała typu II obinutuzumabu o wysokiej awidności, skierowaną przeciwko zewnątrzkomórkowej części białka CD20 obecnego na powierzchni komórki zmienione nowotworowo [29].

Natomiast domena zdolna do wiązania limfocytów T rozpoznaje łańcuch CD3ε, będący podjednostką przekazującą sygnał do kompleksu receptora T, odpowiadającego za aktywację limfocytów T [30]. Aktywacja odbywa się niezależnie od swoistości receptora T i ograniczeń MHC oraz nie wymaga dodatkowej stymulacji. Efektem pobudzenia limfocytu T za pomocą tego szlaku sygnałowego jest wielowymiarowa reakcja polegająca na uwalnianiu cytokin, proliferacji kolejnych limfocytów T i bezpośredniej cytotoksyczności wobec komórek docelowych tj. komórek nowotworu. Główną różnicą domeny wiążącej CD20 i domeny CD3ε jest powinowactwo. Wiązanie domeny CD3ε cechuje niskie powinowactwo oraz jednowartościowość. Model ten ma na celu ograniczyć zdolność do nieswoistej aktywacji immunologicznej, a tym samym redukcję niepożądanych skutków nadmiernej reakcji immunologicznej [22].

GLOFITAMAB – BADANIA KLINICZNE

Próba kliniczna dotycząca glofitomabu, której początek datuje się na 2017 rok i trwa do dnia dzisiejszego obejmuje 171 pacjentów z nawrotowymi lub opornymi chłoniakami niezarniczymi z komórek B (*B-cell Non-Hodgkin Lymphoma* - B-NHL), spośród których większość (155; 90,6%) wykazuje odporność na wcześniej zastosowane terapie. Do badania włączono pacjentów spełniających następujące kryteria: wiek ≥ 18 lat, histologicznie potwierdzony chłoniak B-NHL z przewidywaną ekspresją CD20, co najmniej jedna nieskuteczna linia leczenia chłoniaka, brak dostępnych opcji leczenia przedłużających życie, obecność co najmniej jednej mierzalnej zmiany docelowej o wielkości $> 1,5$ cm. U chorych dominowały agresywne postacie chłoniaków (127; 74,3%), w tym chłoniak rozlany z dużych komórek B. Pozostali natomiast mieli różnorodne podtypy chłoniaków indolentnych. Na chwilę obecną uzyskano następujące wyniki badania: 53,8% badanych (tj. 92 osoby) odpowiedziało pozytywnie na leczenie a u 36,8% (63 osób) wystąpił całkowity zanik wszystkich mierzalnych zmian nowotworowych, jak i ustąpiły wszelkie objawy kliniczne związane z chorobą nowotworową. Spośród 63 badanych u których wystąpiła odpowiedź całkowita, u 53 stan całkowitej remisji utrzymał się przez 27,4 miesiący (dalsze monitorowanie nie było wymagane). U 86 badanych wystąpił niepożądany zespół uwalniania cytokin, głównie o niskim nasileniu (sumując stopień 3 lub 4 pojawił się u 6 osób). Zaledwie 2 pacjentów doświadczyło przemijających objawów zespołu neurotoksyczności związanego z komórkami efektorowymi układu immunologicznego stopnia 3. Pięciu pacjentów wycofało się z leczenia z nieznanych przyczyn [23].

Glofitomab w monoterapii był leczeniem trzeciej linii w postaciach nawrotowych lub opornych chłoniaków rozlanych z dużych komórek B. Od 2021 roku prowadzone jest badanie kliniczne III fazy mające na celu porównanie skuteczność i bezpieczeństwa glofitomabu w skojarzeniu z gemcytabiną i oksaliplatyną (Glofit-GemOx) i rytuksymabu skojarzonym z gemcytabiną i oksaliplatyną (R-GemOx) jako terapii drugiego rzutu. Badanie obejmuje 274 pacjentów, z których Glofit-GemOx przyjmuje 183 a R-GemOx 91, 158 (58%) pacjentów to mężczyźni, a kobiet biorących udział w badaniu jest 116 (42%). Mediana wieku to 68 lat. Analiza pierwotna przeprowadzona po medianie okresu obserwacji wynoszącej 11,3 miesiąca (95% dla przedziału ufności 9,6–12,7) wykazała istotną statystycznie przewagę schematu Glofit-GemOx nad R-GemOx w zakresie całkowitego przeżycia (50,3%, n=92 w porównaniu do 22,0%, n=20). Zaktualizowana analiza po medianie okresu obserwacji równej 20,7 miesiąca (19,9–23,3) potwierdziła trwałą poprawę w postaci całkowitej odpowiedzi na lek w grupie Glofit-GemOx w zestawieniu z grupą R-GemOx (58,5%, n=107 w porównaniu z 25,3%, n=23). W ocenie bezpieczeństwa, zdarzenia niepożądane wystąpiły u wszystkich pacjentów (100%) z grupy Glofit-GemOx oraz u 84 (96%) z 88 pacjentów w grupie R-GemOx. Zespół uwalniania cytokin odnotowano u 76 (44%) z 172 pacjentów otrzymujących glofitomab, przy czym przeważały reakcje o niewielkim nasileniu. Zgony związane z zastosowaniem glofitomabu lub rytuksymabu wystąpiły u 5 (3%) pacjentów w grupie Glofit-GemOx i u 1 (1%) pacjenta w grupie R-GemOx [24].

DYSKUSJA

Zaprezentowane wyniki badań klinicznych wskazują, że glofitomab stanowi obiecującą opcję terapeutyczną w leczeniu chłoniaków B-komórkowych, szczególnie w przypadkach opornych na standardowe metody leczenia. Wyniki badania III fazy porównującego skuteczność Glofit-GemOx z R-GemOx jednoznacznie wskazują na przewagę schematu zawierającego glofitomab, co wyraża się zarówno w wyższym odsetku całkowitych odpowiedzi (58,5% vs 25,3%), jak i wydłużeniu mediany przeżycia pacjentów.

Mechanizm działania glofitomabu, oparty na dwuspecyficznym wiązaniu zarówno antygenu CD20 na komórkach nowotworowych, jak i cząsteczki CD3 na limfocytach T, umożliwia skuteczne omijanie mechanizmów oporności rozwijających się podczas klasycznej immunochemioterapii. Unikalny układ domen

Fab z dwoma domenami wiążącymi CD20 i jedną domeną wiążącą CD3 zapewnia większą precyzję działania, co przekłada się na skuteczność kliniczną.

Profil bezpieczeństwa glofitamabu, choć wymaga dalszej obserwacji, wydaje się akceptowalny. Zespół uwalniania cytokin, będący najczęściej występującym działaniem niepożądanym, miał przeważnie łagodne nasilenie. Warto jednak zwrócić uwagę na konieczność ścisłego monitorowania pacjentów, szczególnie w początkowym okresie leczenia, co jest standardem w przypadku nowoczesnych immunoterapii.

Istotną przewagą glofitamabu nad terapią CAR-T jest dostępność leku jako preparatu gotowego do użycia, co eliminuje konieczność złożonego procesu obejmującego pobranie, modyfikację genetyczną oraz ekspansję limfocytów T pacjenta.

Należy jednak pamiętać, że długoterminowa skuteczność i bezpieczeństwo glofitamabu wymagają dalszych badań. Mediana okresu obserwacji w prezentowanych badaniach (20,7 miesiąca) jest względnie krótka w kontekście naturalnego przebiegu chłoniaków. Konieczne są dalsze badania oceniające trwałość odpowiedzi oraz potencjalne długoterminowe działania niepożądane.

Podsumowując, glofitamab reprezentuje nową generację przeciwciał bispecyficznych z obiecującym profilem skuteczności i bezpieczeństwa. Wyniki badań klinicznych, szczególnie wysokie odsetki całkowitych remisji, wskazują na potencjał glofitamabu do zmiany paradygmatu leczenia opornych i nawrotowych chłoniaków B-komórkowych. Dalsze badania z dłuższym okresem obserwacji oraz w różnych liniach leczenia pozwolą na pełniejszą ocenę roli tego innowacyjnego leku w terapii chłoniaków.

REFERENCJE

1. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1720-1748. doi:10.1038/s41375-022-01620-2
2. Yoon SO, Suh C, Lee DH, et al. Distribution of lymphoid neoplasms in the Republic of Korea: Analysis of 5318 cases according to the World Health Organization classification. *American J Hematol*. 2010;85(10):760-764. doi:10.1002/ajh.21824

3. Anderson JR, Armitage JO, Weisenburger DD. Epidemiology of the non-Hodgkin's lymphomas: Distributions of the major subtypes differ by geographic locations. *Annals of Oncology*. 1998;9(7):717-720. doi:10.1023/a:1008265532487
4. Kanas G, Ge W, Quek RGW, Keeven K, Nersesyan K, Jon E. Arnason. Epidemiology of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and follicular lymphoma (FL) in the United States and Western Europe: population-level projections for 2020–2025. *Leukemia & Lymphoma*. 2021;63(1):54-63. doi:10.1080/10428194.2021.1975188
5. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature*. 2000;403(6769):503-511. doi:10.1038/35000501
6. Davis RE, Ngo VN, Lenz G, et al. Chronic active B-cell-receptor signalling in diffuse large B-cell lymphoma. *Nature*. 2010;463(7277):88-92. doi:10.1038/nature08638
7. Goldin LR, Landgren O, McMaster ML, et al. Familial Aggregation and Heterogeneity of Non-Hodgkin Lymphoma in Population-Based Samples. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2005;14(10):2402-2406. doi:10.1158/1055-9965.epi-05-0346
8. Altieri A, Bermejo JL, Hemminki K. Familial risk for non-Hodgkin lymphoma and other lymphoproliferative malignancies by histopathologic subtype: the Swedish Family-Cancer Database. *Blood*. 2005;106(2):668-672. doi:10.1182/blood-2005-01-0140
9. Goldin LR, Björkholm M, Kristinsson SY, Turesson I, Landgren O. Highly increased familial risks for specific lymphoma subtypes. *Br J Haematol*. 2009;146(1):91-94. doi:10.1111/j.1365-2141.2009.07721.x
10. Cerhan JR, Berndt SI, Vijai J, et al. Genome-wide association study identifies multiple susceptibility loci for diffuse large B cell lymphoma. *Nat Genet*. 2014;46(11):1233-1238. doi:10.1038/ng.3105
11. Kleinstern G, Yan H, Hildebrandt MAT, et al. Inherited variants at 3q13.33 and 3p24.1 are associated with risk of diffuse large B-cell lymphoma and implicate immune pathways. *Human Molecular Genetics*. 2019;29(1):70-79. doi:10.1093/hmg/ddz228]+[Bassig BA, Cerhan JR,

- Au W, et al. Genetic susceptibility to diffuse large B-cell lymphoma in a pooled study of three Eastern Asian populations. *European J of Haematology*. 2015;95(5):442-448. doi:10.1111/ejh.12513
12. Abdou AM, Gao X, Cozen W, et al. Human leukocyte antigen (HLA) A1-B8-DR3 (8.1) haplotype, tumor necrosis factor (TNF) G-308A, and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Leukemia*. 2010;24(5):1055-1058. doi:10.1038/leu.2010.17
 13. Salles G, Barrett M, Foà R, et al. Rituximab in B-Cell Hematologic Malignancies: A Review of 20 Years of Clinical Experience. *Adv Ther*. 2017;34(10):2232-2273. doi:10.1007/s12325-017-0612-x
 14. Sun Y, Yu X, Wang X, et al. Bispecific antibodies in cancer therapy: Target selection and regulatory requirements. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2023;13(9):3583-3597. doi:10.1016/j.apsb.2023.05.023
 15. Trabolsi A, Arumov A, Schatz JH. Bispecific antibodies and CAR-T cells: dueling immunotherapies for large B-cell lymphomas. *Blood Cancer J*. 2024;14(1). doi:10.1038/s41408-024-00997-w
 16. Petersohn S, Salles G, Wang M, et al. Cost-effectiveness analysis of KTE-X19 CAR T therapy versus real-world standard of care in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma post BTKi in England. *Journal of Medical Economics*. 2022;25(1):730-740. doi:10.1080/13696998.2022.2079317
 17. Desai KG. Subcutaneous Administration of Therapeutic Monoclonal Antibody Drug Products Using a Syringe in Blinded Clinical Trials: Advances and Key Aspects Related to Blinding/Matching/Masking Strategies for Placebo Formulation. *Mol Pharmaceutics*. 2025;22(2):620-637. doi:10.1021/acs.molpharmaceut.4c01166
 18. Bacac M, Colombetti S, Herter S, et al. CD20-TCB with Obinutuzumab Pretreatment as Next-Generation Treatment of Hematologic Malignancies. *Clinical Cancer Research*. 2018;24(19):4785-4797. doi:10.1158/1078-0432.ccr-18-0455
 19. Cremasco F, Menietti E, Speziale D, et al. Cross-linking of T cell to B cell lymphoma by the T cell bispecific antibody CD20-TCB induces IFN γ /CXCL10-dependent peripheral T cell recruitment in humanized murine

- model. Najbauer J, ed. PLoS ONE. 2021;16(1):e0241091. doi:10.1371/journal.pone.0241091
20. Minson A, Dickinson M. Glofitamab CD20-TCB bispecific antibody. *Leukemia & Lymphoma*. 2021;62(13):3098-3108. doi:10.1080/10428194.2021.1953016, Bacac M, Colombetti S, Herter S, et al. CD20-TCB with Obinutuzumab Pretreatment as Next-Generation Treatment of Hematologic Malignancies. *Clinical Cancer Research*. 2018;24(19):4785-4797. doi:10.1158/1078-0432.ccr-18-0455
 21. Engelberts PJ, Hiemstra IH, de Jong B, et al. DuoBody-CD3xCD20 induces potent T-cell-mediated killing of malignant B cells in preclinical models and provides opportunities for subcutaneous dosing. *EBioMedicine*. 2020;52:102625. doi:10.1016/j.ebiom.2019.102625
 22. Bacac M, Klein C, Umana P. CEATCB: A novel head-to-tail 2:1 T cell bispecific antibody for treatment of CEA-positive solid tumors. *OncoImmunology*. 2016;5(8):e1203498. doi:10.1080/2162402x.2016.1203498
 23. Hutchings M, Morschhauser F, Iacoboni G, et al. Glofitamab, a Novel, Bivalent CD20-Targeting T-Cell-Engaging Bispecific Antibody, Induces Durable Complete Remissions in Relapsed or Refractory B-Cell Lymphoma: A Phase I Trial. *JCO*. 2021;39(18):1959-1970. doi:10.1200/jco.20.03175
 24. Abramson JS, Ku M, Hertzberg M, et al. Glofitamab plus gemcitabine and oxaliplatin (GemOx) versus rituximab-GemOx for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (STARGLO): a global phase 3, randomised, open-label trial. *The Lancet*. 2024;404(10466):1940-1954. doi:10.1016/s0140-6736(24)01774-4
 25. Flinn IW, van der Jagt R, Kahl B, et al. First-Line Treatment of Patients With Indolent Non-Hodgkin Lymphoma or Mantle-Cell Lymphoma With Bendamustine Plus Rituximab Versus R-CHOP or R-CVP: Results of the BRIGHT 5-Year Follow-Up Study. *JCO*. 2019;37(12):984-991. doi:10.1200/jco.18.00605
 26. Czuczman MS, Goy A, Lamonica D, Graf DA, Munteanu MC, van der Jagt RH. Phase II study of bendamustine combined with rituximab in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: efficacy, tolerability, and safety findings. *Ann Hematol*. 2015;94(12):2025-2032. doi:10.1007/s00277-015-2478-9

27. Maloney DG, Smith B, Rose A. Rituximab: Mechanism of action and resistance. *Seminars in Oncology*. 2002;29(1):2-9. doi:10.1053/sonc.2002.30156
28. Shirley M. Glofitamab: First Approval. *Drugs*. 2023;83(10):935-941. doi:10.1007/s40265-023-01894-5
29. Amudala NA, Boukhilal S, Sheridan B, et al. Obinutuzumab as treatment for ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology*. 2021;61(9):3814-3817. doi:10.1093/rheumatology/keab916
30. Trabolsi A, Arumov A, Schatz JH. Bispecific antibodies and CAR-T cells: dueling immunotherapies for large B-cell lymphomas. *Blood Cancer J*. 2024;14(1). doi:10.1038/s41408-024-00997-w

ELRANATAMAB JAKO NOWA NADZIEJA W LECZENIU PACJENTÓW Z OPORNYM/NAWROTOWYM SZPICZAKIEM PLAZMOCYTOWYM

Jakub Kołodziej, Aleksandra Skowronek, Zofia Graca

Studenckie Koło Naukowe im. Prof. Zbigniewa Religi przy Katedrze Biofizyki w Zabrze,
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski, Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: Prężny rozwój immunoterapii w ostatnich latach umożliwił opracowanie nowych metod leczenia chorób obejmujących różne gałęzie medycyny. Znaczny jego wpływ jest szczególnie widoczny wśród osób cierpiących na choroby hematologiczne, w tym także zmagających się ze szpiczakiem mnogim. W tej grupie chorych na uwagę zasługują przede wszystkim pacjenci z oporną lub nawrotową postacią nowotworu, u których poprzednie metody terapeutyczne nie przyniosły oczekiwanych rezultatów. Zastosowanie Elranatamabu u wyżej wymienionych chorych pozwoliło na uzyskanie obiektywnej odpowiedzi u ponad połowy przypadków, a u części doprowadziło do całkowitej remisji. Przeprowadzone badania potwierdzają również względne bezpieczeństw w stosowaniu przeciwciała. Mimo, iż szpiczak plazmocytowy w dalszym ciągu nie jest chorobą w pełni uleczalną, zatwierdzenie Elranatamabu jako leku stanowi istotny postęp w terapii tego nowotworu, oferując obiecującą opcję dla pacjentów, którzy wykorzystali wcześniejsze, liczne linie leczenia. W niniejszej pracy omówione zostaną podstawowe mechanizmy patomorfologiczne MM oraz mechanizm działania Elranatamabu, jak również jego skuteczność i bezpieczeństwo poparte badaniem Magnetis-MM3.

Słowa kluczowe: Elranatamab, immunoterapia, szpiczak

Abstract: The rapid development of immunotherapy in recent years has enabled the creation of new treatment methods across various fields of medicine. Its significant impact is particularly evident among patients suffering from hematologic diseases, including those battling multiple myeloma. Within this group, special attention should be given to patients with relapsed or refractory forms of the disease, for whom previous therapeutic approaches have not yielded the expected results. The use of Elranatamab in these patients has led to an objective response in more than half of the cases, with some achieving complete remission. Conducted trials also demonstrate the relative safety of using this antibody. Although multiple myeloma remains an incurable disease, the approval of Elranatamab as a treatment represents a significant advancement in the therapy of this cancer, offering a promising option for patients who have exhausted multiple previous lines of treatment.

Keywords: Elranatamab, immunotherapy, myeloma

WSTĘP

Szpiczak mnogi (*MM*, ang. *Multiple Myeloma*) jest nowotworem układu krwiotwórczego spowodowanym przez nadmierną, niekontrolowaną proliferację pojedynczego klonu komórek plazmatycznych w mikrośrodowisku szpiku kostnego [1]. Częstość jego występowania szacuje się na ok. 2% wśród wszystkich nowotworów złośliwych oraz 13% w kontekście nowotworów hematologicznych [2, 3]. Pod względem zapadalności u dorosłych plasuje się na drugim miejscu ustępując jedynie przewlekłej białaczce limfocytowej [4]. W ostatnich latach zanotowano znaczny wzrost zachorowalności na szpiczaka. Tendencja wzrostowa zauważalna jest w trzech grupach: mężczyźni, osoby po 50. roku życia oraz obywatele państw wysoko rozwiniętych. Choroba może również wystąpić w wieku poniżej 30 lat, jednak są to niewielkie odsetki obejmujące 0,02 - 0,3% pacjentów. Endemicznie najwyższe współczynniki zachorowalności występują u mieszkańców Europy, Ameryki Północnej i Australii, natomiast najniższe wśród populacji azjatyckiej [5, 6].

Rozpoznanie według ICD-10	%
C.91, Przewlekła białaczka limfocytowa	26
C.90, Szpiczak plazmocytowy	22
C.83, Chłoniak rozlany z dużych komórek B	19
C.81, Chłoniak Hodgkina	9
C.82, Chłoniak grudkowy	6
C.84, Chłoniak z obwodowych komórek T	3
C.85, C.88, C.96	15
n=7908	

Tabela 1. Częstość występowania nowotworów hematologicznych w Polsce w 2021 roku - raport KRN, Polska 2021 [7].

Rozpoznanie według ICD-10	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni i kobiety
Liczba zachorowań	808	905	1713
Współczynnik standaryzowany (ESP2013)	5,4	4,4	3,17
Liczba zgonów	683	727	1410
Współczynnik standaryzowany (ESP2013)	5	3,5	2,41

Tabela 2. Zachorowania i zgony na szpiczaka plazmocyтового u obu płci w Polsce w 2019 roku [7].

Liczne badania morfologiczne komórek szpiczaka wykazały wzmożoną ekspresję antygenu BCMA (*ang. B-cell maturation antigen*) na powierzchni złośliwych plazmocytów [8]. Na podstawie tej wiedzy opracowano Elarnatamab- humanizowane, bispecyficzne przeciwciało wiążące cząsteczkę BCMA na powierzchni plazmocytu oraz CD3 na powierzchni limfocyta T [9,10]. Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania Elarnatamabu analizowano podczas badania Magnetis - MM3. Podczas tego wieloośrodkowego, nierandomizowanego badania 2 fazy rozpatrywano pacjentów ze stwierdzoną oporną lub nawrotową postacią szpiczaka po przebytym intensywnym leczeniu. Zastosowanie Elarnatamabu w monoterapii u tej grupy chorych skutkowało wystąpieniem odpowiedzi klinicznej w ponad połowie przypadków, zachowując przy tym dopuszczalny profil bezpieczeństwa [10]. W związku z powyższym FDA (*ang. Food and Drug Administration*) wydała przyspieszoną zgodę na wykorzystanie terapii Elarnatamabem dla pacjentów z RRMM (oporny/nawrotowy szpiczak mnogi, *ang. relapsed/refractory multiple myeloma*), którzy otrzymali uprzednio przynajmniej cztery linie leczenia zawierające inhibitor proteasomu, lek immunomodulujący oraz przeciwciało monoklonalne anty-CD38 [10, 11].

SZPICZAK MNOGI - PATOGENEZA ORAZ RYZYKO ROZWOJU

Choroba wywodzi się z dojrzałych limfocytów B, których dysfunkcja nastąpiła w momencie rekombinacji łańcucha ciężkiego immunoglobuliny. Oznacza to, że MM powstaje z komórek B, które w trakcie zmiany klasy produkowanego przeciwciała (np. z IgM na IgG) w wyniku mutacji wytwarzają daną klasę przeciwciał o nieprawidłowej budowie [7, 12]. Wzajemne oddziaływania defektów genetycznych i mikrośrodowiska na komórki plazmatyczne prowadzą do ich transformacji w komórki nowotworowe. Szeroka gama możliwych mutacji powodujących szpiczaka plazmocytoowego dowodzi jego znacznej heterogenności, w związku z czym osoby z “tą samą” chorobą mogą mieć zupełnie rozbieżne rokowania [1].

Rozwój szpiczaka mnogiego

Ścieżka ewolucji dojrzałych komórek B w kierunku złośliwych komórek szpiczaka najczęściej obejmuje kolejno występujące etapy, z których wyróżnia się trzy stadia [13].

I stadium zaliczane do zespołów przednowotworowych szpiczaka zwane jest gammapatią monoklonalną o nieznanym znaczeniu (MGUS, *ang. Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance*). Charakteryzuje się ona obecnością białka M (*ang. Monoclonal* - nieprawidłowy produkt monoklonalnych plazmacytów) we krwi oraz zajęciem szpiku przez klonalne komórki plazmatyczne nieprzekraczające 10% wszystkich komórek [14]. Oszacowano, iż schorzeniem tym dotkniętych jest około 3% osób po 50. roku życia. Zauważono także zwiększoną podatność na rozwinięcie tego zaburzenia u osób rasy czarnej w porównaniu do rasy białej [15]. MM nie jest jedyną jednostką chorobową, w którą może przekształcić się MGUS, jednak do tej transformacji dochodzi z największą częstotliwością. Inne choroby rozrostowe układu krwiotwórczego, do których może predysponować MGUS obejmują: makroglobulinemię Waldenströma, chorobę łańcuchów lekkich czy chłoniaki. Roczne ryzyko progresji monoklonalnej gammapatii do postaci bardziej agresywnych sięga około 1% [1, 16].

II stadium jest formą pośrednią między MGUS a stadium III i stanowi je bezobjawowy szpiczak mnogi (SMM, *ang. Smoldering Multiple Myeloma*). Podobnie jak MGUS zaliczany jest do stanów przednowotworowych, jednak obarczony jest większym rocznym ryzykiem progresji wynoszącym 10% w ciągu pierwszych 5 lat od rozpoznania. W ciągu kolejnych lat ryzyko spada do 3%, natomiast po 10 latach wynosi jedynie 1,5% [17]. Mniej korzystne rokowania są bezpośrednio związane z większym zajęciem szpiku (10-59%) oraz wyższym stężeniem białka M w surowicy w porównaniu do stadium I. Brak charakterystycznych objawów klinicznych szpiczaka koreluje z niską wykrywalnością na tym etapie rozwoju [18].

III stadium odnosi się do pełnoobjawowego MM, w przebiegu którego występują typowe objawy kliniczne objęte akronimem CRAB (*ang. C – calcium/hyperkalcemia, R – renal insufficiency / niewydolność nerek, A – anemia/niedokrwistość, B – bone disease / choroba kości*) [19]. Stwierdzenie choroby aktywnej wymaga dodatkowo potwierdzenia w badaniach laboratoryjnych przynajmniej jednego z biomarkerów szpiczaka zawartych w akronimie SLiM (*ang. S – sixty / odsetek klonalnych plazmacytów w szpiku lub biopsji tkankowej co najmniej 60%, Li – light chains / stosunek stężenia klonalnych do nieklonalnych wolnych łańcuchów lekkich w surowicy, M – magnetic resonance / obecność co najmniej 2 ogniskowych nacieków w badaniu rezonansu magnetycznego kości*). Aktywna, objawowa postać MM opisana wspólnymi kryteriami SLiM-CRAB bezwzględnie wymaga wdrożenia leczenia [19, 20].

Zmiany genetyczne- wpływ na progresję oraz rokowania

Aberracje chromosomalne- translokacje oraz zmiany liczby kopii

Translokacje chromosomalne predysponujące do rozwoju MM są obecne również w stanach przednowotworowych szpiczaka, poczynając od MGUS, dlatego nazywane są pierwotnymi. Z kolei translokacje wtórne rozpoznawane są w znamiennej większości w pełni rozwiniętych postaciach choroby i odgrywają rolę w dalszej progresji i powstawaniu oporności na leki [21, 22].

Pierwotne zmiany budowy chromosomów inicjujące postęp klonalnych plazmacytów w kierunku aktywnego MM związane są głównie z translokacją fragmentu 14q32, w którym usytuowane są geny kodujące łańcuchy ciężkie immunoglobulin (IGH, *ang. Immunoglobulin Heavy Chain*) [21, 23]. W obrębie locus IGH znajduje się tzw. enhancer, czyli sekwencja DNA, która odpowiada za regulację ekspresji genów. Przeniesienie enhancera w pobliże onkogeny doprowadza do jego nadmiernej stymulacji i rozwoju MM. Translokacje z udziałem fragmentu 14q32 dotyczą głównie 5 loci chromosomowych: 11q13, 6p21, 4p16, 16q23 i 20q11, kodujących odpowiednio onkogeny: CCND1, CCND3, FGFR3/NSD2, MAF i MAFB. Na szczególną uwagę zasługuje translokacja t(4;14), w wyniku której dochodzi do nadekspresji dwóch onkogenów, co często związane jest z gorszymi rokowaniami i rozwojem oporności terapeutycznej [21, 24].

Do translokacji wtórnych zaliczamy stany związane z eskalacją aktywności genu MYC [25]. Wzrost sekrecji białka MYC związany jest bezpośrednio z przemieszczeniem locus kodującego go genu w obszar najczęściej innego chromosomu, którego czynność regulowana jest przez aktywny enhancer [26]. Wzrost stężenia czynnika transkrypcyjnego MYC powoduje deregulację pełnionych przez niego funkcji. W wyniku jego nadekspresji dochodzi do: przyspieszenia proliferacji komórek plazmatycznych, wzrostu uszkodzeń DNA, zwiększonego stresu oksydacyjnego, a w konsekwencji do rozwoju agresywnych, lekoopornych klonów nowotworowych [27, 28].

Aberracje zmiany liczby chromosomów lub ich fragmentów mogących przekształcić się w MM dotyczą zmian aneuploidalnych kariotypu komórki. Z tego powodu powiązany z ploidalnością podział MM wyróżnia postać hiperdiploidalną oraz hipodiploidalną. Hiperdiploidalny MM (H-MM) stanowi 50-60% przypadków szpiczaka i obejmuje trisomie chromosomów nieparzystych (3, 5, 7, 9, 11, 15, 19, 21). Tą grupę zaburzeń zaliczamy do wczesnych zmian genetycznych,

gdyż ich występowanie udokumentowano w MGUS [21]. Określenie niehiperdiploidalny MM (NH-MM) odnosi się do zestawów hipodiploidalnych (44/45 chromosomów), pseudodiploidalnych (44-45 do 46/47 chromosomów) oraz blisko tetraploidalnych (74 chromosomy). Wyróżniamy także grupę hiperhaploidalną charakteryzującą się występowaniem pojedynczych zestawów chromosomowych z wyjątkiem chromosomów 3, 5, 7, 9, 11, 15, 18, 19, 21. Wśród nich najczęstsze monosomie/delecje dotyczą regionów 17p, 1p, 13q oraz 16q. Zauważono, iż wszyscy pacjenci z hiperhaploidalnym kariotypem posiadali monosomię chromosomu 17 lub delecję fragmentu 17p [29].

Mutacje genowe

Nowoczesne metody sekwencjonowania DNA wśród 1000 chorych na MM umożliwiły zobrazowanie całego genomu (WGS, *ang. Whole Genome Sequencing*) oraz egzomu (WES, *ang. Whole Exome Sequencing*), czyli części kodującej białka. Sporządzone statystyki ujawniły około 60 mutacji egzomowych przypadających na jednego pacjenta ze średnią 1,6 mutacji na megabazę. Oznacza to, że na każdy jeden milion par zasad DNA przypada 1,6 mutacji i stanowi to o mierze obciążenia mutacyjnego [30]. W odniesieniu do innych nowotworów wynik ten okazał się większy w porównaniu do ostrych białaczek, natomiast zdecydowanie mniejszy w zestawieniu z guzami litymi, które mogą mieć setki mutacji obecnych w megabazie [31]. Poczynione obserwacje nie udowodniły występowania uniwersalnej, typowej dla MM mutacji, zauważono natomiast wiele powtarzających się zmian genetycznych (z różną częstością). Sumarycznie udokumentowano około 250 różnych mutacji, z których blisko 60 to tzw. geny driverowe, czyli niezbędne w procesie nowotworzenia [32, 33]. Znaczna część opisanych mutacji miała charakter substytucyjny (zamiana jednego nukleotydu na inny) dotyczący pojedynczych nukleotydów, wpływając tym samym na końcową budowę białka. Dodatkowo udowodniono możliwość wystąpienia danych zmian na poziomie zarówno klonalnym, jak i subklonalnym. Rearanżacje na poziomie klonalnym tłumaczą obecność niektórych mutacji u większości komórek szpiczaka, zaś te na poziomie subklonalnym świadczą o ujawnianiu się nowych mutacji “de novo” w trakcie dłuższego rozwoju choroby. Ukazanie się komórek subklonalnych zazwyczaj wskazuje na niepowodzenie leczenia i nawrót choroby [34]. Pomimo rozpoznania wielu genów obciążonych prawdopodobieństwem mutacji, tylko niewielka ich część występuje u więcej niż 5% przypadków. Należą do nich: KRAS (20–25%) NRAS (20–25%) TP53 (8–15%) DIS3 (11%) FAM46C

(11%) BRAF (6–15%) TRAF3 (3–6%) ROBO1 (2–5%) EGR1 (4–6%) SP140 (5–7%) FAT3 (4–7%) [35, 36].

POSTĘPUJĄCY, NAWROTOWY, OPORNY SZPICZAK PLAZMOCYTOWY- DEFINICJE I KRYTERIA ROZPOZNANIA

Nawrotową postać szpiczaka plazmocytoowego (*ang. Relapsed Multiple Myeloma*) według Międzynarodowej Grupy ds. Szpiczaka (IMWG, *ang. International Myeloma Working Group*) odzwierciedla sytuacja, w której dochodzi do ponownego rozwoju choroby, pomimo uzyskania korzystnej klinicznie odpowiedzi na uprzednio stosowane leczenie [37]. Nawrót może przybierać różne formy wywierając wpływ na wyniki badań biochemicznych, radiograficznych i/lub zaostrzenie lub ponowne ujawnienie się charakterystycznych objawów. Do parametrów biochemicznych podlegających interpretacji przy określaniu nawrotu należy przede wszystkim stężenie białka M. Badania obrazowe służą do oceny potencjalnego wzrostu zmian chorobowych, z kolei intensyfikację objawów stwierdza się analizując kryteria CRAB. Pojęcie nawrotu klinicznego definiowane jest jako: wzrost poziomu wapnia w surowicy $>11,5$ mg/dL, wzrost stężenia kreatyniny w surowicy >2 mg/dL (związany wyłącznie z aktywnością choroby podstawowej), spadek hemoglobiny o $>$ lub równe 2 mg/dL i/lub wystąpienia zespołu nadlepkkości krwi. O nadlepkkości w przebiegu MM informuje najczęściej zwiększony poziom białka M w surowicy determinujący zwiększone prawdopodobieństwo wystąpienia zakrzepów/zatorów oraz uszkodzeń nerek [37, 38, 39].

Postęp choroby zgodnie z kryteriami IMWG rozpoznawany jest jako wzrost o przynajmniej 25% od najniższej wartości odpowiedzi na podstawie jednego z czterech parametrów. Rozpoznanie postępującej postaci MM (PMM, *ang. Progressive Multiple Myeloma*) wymaga podniesienia wartości dowolnego z poniższych kryteriów:

1. Białko M w surowicy: wzrost absolutny powinien osiągnąć co najmniej 0,5 g/dL- w przypadku wyjściowego poziomu białka M ≥ 5 g/dL wzrost absolutny potrzebny do stwierdzenia postępu choroby musi wynieść co najmniej 1 g/dL
2. Białko M w moczu: wzrost absolutny rzędu ≥ 200 mg/24 h
3. Różnica między zaangażowanymi (wytwarzanymi przez komórki szpiczaka) i nie zaangażowanymi (produkowanymi przez zdrowe plazmocyty) wolnymi łańcuchami lekkimi (FLC, *ang. Free Light Chains*): wzrost absolutny musi przekraczać 10 mg/dL- zastosowanie kryterium

wyłącznie u pacjentów z niemierzalnym poziomem białka M (w surowicy <1 g/dL, w moczu <200 mg/24 h)

4. Procent plazmocytołów w szpiku kostnym: konieczny wzrost absolutny $\geq 10\%$ - badane tylko u pacjentów z nieoznaczalnym poziomem białka M w surowicy i moczu oraz zaangażowanych FLC [37, 38]

Uwidocznienie w badaniach radiologicznych nowych miękkotkankowych guzów plazmocytołowych lub nowych ubytków kostnych, lub wzrost istniejących wcześniej guzów plazmocytołowych lub zmian kostnych $\geq 50\%$ pierwotnej objętości wynoszący co najmniej 1cm jest stanem obligującym do rozpoznania PMM [37, 38, 40].

Pojęcie szpiczaka opornego (*ang. Refractory Multiple Myeloma*) jest używane, gdy nie dochodzi nawet do minimalnego cofnięcia się zmian związanych z chorobą. Postać oporna i nawrotowa odznacza się początkowo pozytywną odpowiedzią terapeutyczną, lecz w pewnym momencie przestaje reagować na podawane leki lub postępuje w odstępie do 60 dni od ostatniego podania [37, 41].

ELRANATAMAB - BUDOWA ORAZ MECHANIZM DZIAŁANIA, UDOWODNIONA SKUTECZNOŚĆ

Budowa oraz mechanizm działania

Elranatamab należy do przeciwciał bispecyficznych klasy IgG2 κ zaprogramowanych do zwalczania komórek szpiczaka mnogiego. Odznacza się budową typową dla IgG, a więc zawiera dwa łańcuchy ciężkie oraz dwa łańcuchy lekkie (w tym wypadku typu kappa) [42]. Różnice w budowie z fizjologicznym przeciwciałem rozpoczynają się na poziomie molekularnym, wskutek celowo wywołanych mutacji [43]. Fragment Fc globuliny składa się z dwóch odmiennych łańcuchów ciężkich, których połączenie stało się możliwe, dzięki zainicjowanym mutacjom w domenach CH3 każdego z nich. Taka heterodimerska konstrukcja białka warunkuje jego heteroswoistość, czyli możliwość wiązania z dwoma różnymi cząsteczkami [44, 45, 46]. Dodatkowo Elarnatamab ma wyłączoną funkcję fragmentu Fc, przez co nie jest zdolny do indukowania nasilonej odpowiedzi układu odpornościowego np. poprzez aktywację układu dopełniacza czy cytotoksyczność komórkową zależną od przeciwciał. Istotnie zmniejsza to nasilenie oraz częstość występowania działań niepożądanych [47]. Modyfikacje fragmentu Fab polegały na wprowadzeniu zmian w strukturze domen CH1 obu

łańcuchów lekkich oraz domeny CL po stronie wiążącej z CD3. Wymienione re-aranżacje były kluczowe w celu uzyskania wysokiego powinowactwa dwóch różnych łańcuchów lekkich do odpowiednich części ciężkich. Całościowo opisana budowa Elarnatamabu umożliwiła otrzymanie przeciwciała heterodwuswoistego oraz dwuwartościowego, czyli złożonego z dwóch odmiennych składowych oraz zdolnego do wiązania dwóch różnych cząsteczek równocześnie [42, 48].

Funkcjonalnie Elranatamab przyłącza się do cząsteczki CD3 na powierzchni limfocyty T równocześnie z cząsteczką BCMA (*ang. B-Cell Maturation Antigen*) obecną na błonie komórkowej plazmocytów, plazmoblastów oraz komórek MM. BCMA jest molekułą wspomagającą proliferację oraz oporność na apoptozę poprzez aktywację specyficznych szlaków sygnałowych, przez co jest nadmiernie ekspresjonowany na znamiennej większości komórek nowotworowych. Integracja immunoglobuliny z antygenem nie powoduje zahamowania jego aktywności, prowadzi natomiast do stymulacji CD3. Związanie limfocyty T oraz komórki szpiczaka przez BCMA- swoisty fragment Fab pełni funkcję pomostu umożliwiającego pobudzenie mechanizmów cytotoksyczności w bezpośrednim sąsiedztwie złośliwego plazmocytu prowokując precyzyjną destrukcję komórki nowotworowej [49].

Wyniki badania MAGNETIS-MM3

Badanie MAGNETIS-MM3 to otwarte, wieloośrodkowe badanie kliniczne fazy 2, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leku Elranatamab u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim. W badaniu wzięło udział 123 pacjentów (kohorta A), którzy wcześniej nie byli leczeni terapiami ukierunkowanymi na antygen BCMA. Elranatamab, podawany podskórnie raz w tygodniu, wykazał odsetek całkowitej odpowiedzi na poziomie 61%. Co istotne, odpowiedzi te były głębokie i trwałe – aż 84% pacjentów utrzymało odpowiedź przez co najmniej 9 miesięcy. Dodatkowo, po 9 miesiącach przeżycie wolne od progresji (PFS, *ang. Progression Free Survival*) wynosiło 63%, a całkowite przeżycie (OS, *ang. Overall Survival*) – 70%, co potwierdza długoterminową skuteczność elranatamabu w tej trudnej do leczenia grupie pacjentów [9, 10].

Jeśli chodzi o bezpieczeństwo terapii, elranatamab był dobrze tolerowany, a działania niepożądane były przewidywalne i możliwe do opanowania. Jednym z najczęstszych efektów ubocznych był zespół uwalniania cytokin (CRS, *ang. Cytokine Release Syndrome*), czyli reakcja zapalna pojawiająca się po aktywacji

układu odpornościowego. Jednak zastosowanie schematu z dwoma dawkami wstępnymi pozwoliło znacząco ograniczyć częstość i nasilenie CRS, dzięki czemu leczenie mogło być prowadzone nawet w warunkach ambulatoryjnych. Inne działania niepożądane obejmowały m.in. zmęczenie, gorączkę oraz łagodne zaburzenia hematologiczne, takie jak neutropenia czy małopłytkowość, które były zgodne z wcześniej znanym profilem bezpieczeństwa leków immunoterapeutycznych [10, 44].

PODSUMOWANIE

Niezaprzeczalny postęp w leczeniu chorób hematologicznych wynika w dużej mierze z coraz lepszego zrozumienia ich patogenezы. Rozwój ten stał się możliwy dzięki nieustannemu udoskonalaniu technik wykrywania zmian genetycznych i molekularnych. Zrozumienie zależności pomiędzy obecnością określonej mutacji a ujawnieniem się konkretnej cechy, takiej jak np. ekspresja białka powierzchniowego, w udokumentowany sposób toruje drogę do tworzenia coraz bardziej precyzyjnych metod terapeutycznych. W odniesieniu do szpiczaka mnogiego, a zwłaszcza jego postaci nawrotowej i odpornej (RRMM), daje to możliwość jednoczesnego zwalczania komórek nowotworowych znajdujących się na różnych etapach dojrzewania i wykazujących odmienny profil genetyczny. Ponadto umożliwia opracowanie strategii terapeutycznych ograniczających cytotoksyczny wpływ leczenia na zdrowe komórki organizmu. Znaczna część pacjentów z RRMM, wcześniej leczonych wielolekowymi schematami obejmującymi leki immunomodulujące, inhibitory proteasomu oraz przeciwciała anti-CD38, nie wykazuje nawet minimalnej odpowiedzi klinicznej na zastosowaną terapię. Badanie MagnetisMM-3 potwierdziło potencjał terapeutyczny bispecyficznego przeciwciała wiążącego CD3 i BCMA w tej trudnej populacji pacjentów. Zastosowanie Elranatamabu u chorych z RRMM doprowadziło do uzyskania korzystnych odpowiedzi (w tym CRS), trwających średnio 9 miesięcy u ponad połowy pacjentów, przy jednoczesnym zachowaniu korzystnego profilu bezpieczeństwa. Z tego względu elranatamab stanowi obecnie obiecującą opcję terapeutyczną dla chorych z RRMM, szczególnie w kontekście ograniczonych możliwości leczenia dostępnych dla tej grupy pacjentów.

REFERENCJE

1. Elbahoty MH, Papineni B, Samant RS. Multiple myeloma: clinical characteristics, current therapies and emerging innovative treatments targeting ribosome biogenesis dynamics. *Clin Exp Metastasis*. 2024;41(6):829-842. doi:10.1007/s10585-024-10305-2
2. Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2011;364(11):1046-1060. doi:10.1056/NEJMra1011442
3. McCurdy A, Seow H, Pond GP, et al. Cancer-specific mortality in multiple myeloma: a population-based retrospective cohort study. *Haematologica*. 2023;108(12):3384-3391. Published 2023 Dec 1. doi:10.3324/haematol.2023.282905
4. Myeloma - cancer stat facts. SEER. Dostęp 10.04.2025. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/mulmy.html>
5. Andrade CLB, Ferreira MV, Alencar BM, et al. Enhancing diagnostic accuracy of multiple myeloma through ML-driven analysis of hematological slides: new dataset and identification model to support hematologists. *Sci Rep*. 2024;14(1):11176. Published 2024 May 15. doi:10.1038/s41598-024-61420-9
6. Manier S, Huynh D, Shen YJ, et al. Inhibiting the oncogenic translation program is an effective therapeutic strategy in multiple myeloma [published correction appears in *Sci Transl Med*. 2024 May 8;16(746):eadp8818. doi:10.1126/scitranslmed.adp8818.]. *Sci Transl Med*. 2017;9(389):eaal2668. doi:10.1126/scitranslmed.aal2668
7. Szpiczak plazmocytowy. Hematoonkologia.pl - portal edukacyjny dla lekarzy. Dostęp 10.04.2025. <https://hematoonkologia.pl/szpiczak-plazmocytowy/choroba>
8. Mohty M, Bahlis NJ, Nooka AK, DiBonaventura M, Ren J, Conte U. Impact of elranatamab on quality of life: Patient-reported outcomes from MagnetisMM-3. *Br J Haematol*. 2024;204(5):1801-1810. doi:10.1111/bjh.19346
9. Bahlis NJ, Costello CL, Raje NS, et al. Elranatamab in relapsed or refractory multiple myeloma: the MagnetisMM-1 phase 1 trial. *Nat Med*. 2023;29(10):2570-2576. doi:10.1038/s41591-023-02589-w

10. Lesokhin AM, Tomasson MH, Arnulf B, et al. Elranatamab in relapsed or refractory multiple myeloma: phase 2 MagnetisMM-3 trial results. *Nat Med.* 2023;29(9):2259-2267. doi:10.1038/s41591-023-02528-9
11. ELREXFIO™ (elranatamab-bcmm) [prescribing information]. New York, NY: Pfizer Inc; 2023. Accessed April 10, 2025. <https://www.pfizermedicalinformation.com/elrexfio/highlights>
12. Medina A, Jiménez C, Sarasquete ME, et al. Molecular profiling of immunoglobulin heavy-chain gene rearrangements unveils new potential prognostic markers for multiple myeloma patients. *Blood Cancer J.* 2020;10(1):14. doi:10.1038/s41408-020-0283-8
13. Manier S, Huynh D, Shen YJ, et al. Inhibiting the oncogenic translation program is an effective therapeutic strategy in multiple myeloma [published correction appears in *Sci Transl Med.* 2024 May 8;16(746):eadp8818. doi:10.1126/scitranslmed.adp8818.]. *Sci Transl Med.* 2017;9(389):eaal2668. doi:10.1126/scitranslmed.aal2668
14. Cibeira MT, Rodríguez-Lobato LG, Alejaldre A, Fernández de Larrea C. Neurological manifestations of MGUS. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2024;2024(1):499-504. doi:10.1182/hematology.2024000665
15. Fend F, Dogan A, Cook JR. Plasma cell neoplasms and related entities: evolution in diagnosis and classification. *Virchows Arch.* 2023;482(1):163-177. doi:10.1007/s00428-022-03431-3
16. Fermand JP, Bridoux F, Dispenzieri A, et al. Monoclonal gammopathy of clinical significance: a novel concept with therapeutic implications. *Blood.* 2018;132(14):1478-1485. doi:10.1182/blood-2018-04-839480
17. Madhira BR, Konala VM, Adapa S, et al. Recent Advances in the Management of Smoldering Multiple Myeloma. *World J Oncol.* 2020;11(2):45-54. doi:10.14740/wjon1245
18. Hussain M, Yellapragada S, Al Hadidi S. Differential Diagnosis and Therapeutic Advances in Multiple Myeloma: A Review Article. *Blood Lymphat Cancer.* 2023;13:33-57. Published 2023 Sep 15. doi:10.2147/BLCTT.S272703
19. Giannopoulos K, Dwilewicz-Trojaczek J, Stompór T, et al. Wyzwania wczesnej diagnostyki szpiczaka plazmocytoowego – algorytm diagnostyczny. *Acta Haematol Pol.* 2019;50(3):121-129. doi:10.2478/ahp-2019-0020

20. Howell D, Smith A, Appleton S, et al. Multiple myeloma: routes to diagnosis, clinical characteristics and survival - findings from a UK population-based study. *Br J Haematol.* 2017;177(1):67-71. doi:10.1111/bjh.14513
21. Cardona-Benavides IJ, de Ramón C, Gutiérrez NC. Genetic Abnormalities in Multiple Myeloma: Prognostic and Therapeutic Implications. *Cells.* 2021;10(2):336. Published 2021 Feb 5. doi:10.3390/cells10020336
22. Bal S, Kumar SK, Fonseca R, et al. Multiple myeloma with t(11;14): unique biology and evolving landscape. *Am J Cancer Res.* 2022;12(7):2950-2965. Published 2022 Jul 15.
23. Nishida K, Tamura A, Nakazawa N, et al. The Ig heavy chain gene is frequently involved in chromosomal translocations in multiple myeloma and plasma cell leukemia as detected by in situ hybridization. *Blood.* 1997;90(2):526-534.
24. Chesi M, Bergsagel PL. Advances in the pathogenesis and diagnosis of multiple myeloma. *Int J Lab Hematol.* 2015;37 Suppl 1:108-114. doi:10.1111/ijlh.12360
25. Pawlyn C, Davies FE. Toward personalized treatment in multiple myeloma based on molecular characteristics. *Blood.* 2019;133(7):660-675. doi:10.1182/blood-2018-09-825331
26. Misund K, Keane N, Stein CK, et al. MYC dysregulation in the progression of multiple myeloma. *Leukemia.* 2020;34(1):322-326. doi:10.1038/s41375-019-0543-4
27. Jovanović KK, Roche-Lestienne C, Ghobrial IM, Facon T, Quesnel B, Manier S. Targeting MYC in multiple myeloma. *Leukemia.* 2018;32(6):1295-1306. doi:10.1038/s41375-018-0036-x
28. Abdallah N, Baughn LB, Rajkumar SV, et al. Implications of MYC Rearrangements in Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Clin Cancer Res.* 2020;26(24):6581-6588. doi:10.1158/1078-0432.CCR-20-2283
29. Sawyer JR, Tian E, Shaughnessy JD Jr, et al. Hyperhaploidy is a novel high-risk cytogenetic subgroup in multiple myeloma. *Leukemia.* 2017;31(3):637-644. doi:10.1038/leu.2016.253

30. Manier S, Salem K, Glavey SV, Roccaro AM, Ghobrial IM. Genomic Aberrations in Multiple Myeloma. *Cancer Treat Res.* 2016;169:23-34. doi:10.1007/978-3-319-40320-5_3
31. Corre J, Cleyngen A, Robiou du Pont S, et al. Multiple myeloma clonal evolution in homogeneously treated patients. *Leukemia.* 2018;32(12):2636-2647. doi:10.1038/s41375-018-0153-6
32. Walker BA, Wardell CP, Murison A, et al. Mutational spectrum, copy number changes, and outcome: results of a sequencing study of patients with newly diagnosed myeloma. *J Clin Oncol.* 2015;33(33):3911-3920. doi:10.1200/JCO.2014.59.1503
33. Maura F, Bolli N, Angelopoulos N, et al. Genomic landscape and chronological reconstruction of driver events in multiple myeloma. *Nat Commun.* 2019;10(1):3835. Published 2019 Aug 23. doi:10.1038/s41467-019-11680-1
34. Corre J, Munshi NC, Avet-Loiseau H. Risk factors in multiple myeloma: is it time for a revision?. *Blood.* 2021;137(1):16-19. doi:10.1182/blood.2019004309
35. Lionetti M, Neri A. Utilizing next-generation sequencing in the management of multiple myeloma. *Expert Rev Mol Diagn.* 2017;17(7):653-663. doi:10.1080/14737159.2017.1332996
36. Kumar SK, Rajkumar SV. The multiple myelomas - current concepts in cytogenetic classification and therapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018;15(7):409-421. doi:10.1038/s41571-018-0018-y
37. Dima D, Ullah F, Mazzoni S, et al. Management of Relapsed-Refractory Multiple Myeloma in the Era of Advanced Therapies: Evidence-Based Recommendations for Routine Clinical Practice. *Cancers (Basel).* 2023;15(7):2160. Published 2023 Apr 5. doi:10.3390/cancers15072160
38. Lee JH, Kim SH. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood Res.* 2020;55(S1):S43-S53. doi:10.5045/br.2020.S008
39. Bhatt P, Kloock C, Comenzo R. Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: A Review of Available Therapies and Clinical Scenarios Encountered in Myeloma Relapse. *Curr Oncol.* 2023;30(2):2322-2347. Published 2023 Feb 15. doi:10.3390/curroncol30020179

40. Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B, et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood*. 2011;117(18):4691-4695. doi:10.1182/blood-2010-10-299487
41. Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B, et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood*. 2011;117(18):4691-4695. doi:10.1182/blood-2010-10-299487
42. Crescioli S, Kaplon H, Chenoweth A, Wang L, Visweswaraiah J, Reichert JM. Antibodies to watch in 2024. *MAbs*. 2024;16(1):2297450. doi:10.1080/19420862.2023.2297450
43. Strohl WR. Structure and function of therapeutic antibodies approved by the US FDA in 2023. *Antib Ther*. 2024;7(2):132-156. Published 2024 Mar 19. doi:10.1093/abt/tbae007
44. Pfizer Inc. Pfizer presents updated favorable elranatamab data from pivotal Phase 2 MagnetisMM-3 trial. Published December 10, 2022. Accessed April 10, 2025
45. Dhillon S. Elranatamab: First Approval. *Drugs*. 2023;83(17):1621-1627. doi:10.1007/s40265-023-01954-w
46. Grosicki S, Bednarczyk M, Kociszewska K. Elranatamab: a new promising BispAb in multiple myeloma treatment. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2023;23(8):775-782. doi:10.1080/14737140.2023.2236303
47. Wilkinson I, Anderson S, Fry J, et al. Fc-engineered antibodies with immune effector functions completely abolished. *PLoS One*. 2021;16(12):e0260954. Published 2021 Dec 21. doi:10.1371/journal.pone.0260954
48. Strohl WR, Naso M. Bispecific T-Cell Redirection versus Chimeric Antigen Receptor (CAR)-T Cells as Approaches to Kill Cancer Cells. *Antibodies (Basel)*. 2019;8(3):41. Published 2019 Jul 3. doi:10.3390/antib8030041
49. Rais T, Khan A, Riaz R. Elrexio™ (elranatamab-bcmm): The game-changer in treatment of multiple myeloma. *Rare Tumors*. 2023;15:20363613231207483. Published 2023 Oct 11. doi:10.1177/20363613231207483

REVUMENIB W TERAPII NAWROTOWEJ I OPORNEJ NA LECZENIE OSTREJ BIAŁACZKI Z TRANSLOKACJĄ GENU KMT2A

Julia Konieczny, Natalia Krauzowicz, Martyna Kulwicka

Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Biofizyki im. prof. Zbigniewa Religi,
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: Celem pracy jest przedstawienie wszechstronnego przeglądu aktualnego stanu wiedzy na temat revumenibu oraz jego roli w nowoczesnym podejściu do leczenia ostrej białaczki. Jest to pierwszy zatwierdzony inhibitor meniny – białka, odgrywającego kluczową rolę w patogenezie białaczek z rearanżacją genu KMT2A. W listopadzie 2024 roku lek ten został zaakceptowany przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków do terapii pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką, u których wykryto wspomnianą translokację. Rearanżacje KMT2A występują u około 5–15% pacjentów z ostrą leukemią, z szczególnie wysoką częstością w populacji dziecięcej, zwłaszcza u niemowląt. Zmiany te wiążą się ze złym rokowaniem i niską skutecznością konwencjonalnych schematów leczenia. Revumenib, poprzez blokowanie interakcji menina–KMT2A, prowadzi do zahamowania ekspresji genów napędzających proliferację komórek nowotworowych. Mechanizm ten stanowi przykład terapii celowanej, ukierunkowanej na molekularne podłoże choroby. W pracy dokonano analizy przełomowego badania klinicznego, które doprowadziło do rejestracji revumenibu, z uwzględnieniem jego skuteczności, profilu bezpieczeństwa oraz potencjalnych korzyści klinicznych. Omówiono również miejsce tego farmaceutyku w aktualnych i przyszłych strategiach leczenia ostrej białaczki oraz jego znaczenie jako nowej opcji terapeutycznej w grupie pacjentów, dla których dotychczasowe możliwości leczenia były ograniczone. Wprowadzanie nowych preparatów do praktyki klinicznej stanowi ważny krok w kierunku bardziej spersonalizowanej i skutecznej terapii wszystkich schorzeń, w tym również chorób hematologicznych.

Słowa kluczowe: KMT2A, ostra białaczka, revumenib

Abstract: The aim of this paper is to present a comprehensive overview of the current state of knowledge on revumenib and its role in the modern approach to the treatment of acute leukemia. It is the first approved inhibitor of menin—a protein that plays a key role in the pathogenesis of leukemias with KMT2A gene rearrangements. In November 2024, the drug was approved by the U.S. Food and Drug Administration for the treatment of patients with relapsed or refractory acute leukemia who carry the aforementioned translocation. KMT2A rearrangements occur in approximately 5–15% of patients with acute leukemia, with particularly high frequency in the pediatric population, especially in infants. These genetic alterations are associated with poor

prognosis and low effectiveness of conventional treatment regimens. Revumenib, by blocking the menin–KMT2A interaction, inhibits the expression of genes that drive cancer cell proliferation. This mechanism exemplifies targeted therapy focused on the molecular basis of the disease. The paper includes an analysis of the breakthrough clinical trial that led to the approval of revumenib, taking into account its efficacy, safety profile, and potential clinical benefits. The place of this pharmaceutical agent in current and future strategies for the treatment of acute leukemia is also discussed, along with its significance as a new therapeutic option for a group of patients for whom existing treatment possibilities have been limited. The introduction of new agents into clinical practice represents an important step toward more personalized and effective therapy for all diseases, including hematologic disorders.

Keywords: KMT2A, acute leukemia, revumenib

WSTĘP

Nowotwory hematologiczne są najczęstszymi nowotworami złośliwymi diagnozowanymi w populacji pediatrycznej [1]. Wśród nich, dominuje ostra białaczka limfoblastyczna (ang. *acute lymphoblastic leukemia* ALL), stanowiąca około 75% wszystkich przypadków białaczek u dzieci [2]. Dane epidemiologiczne dotyczące częstości występowania tego typu chorób rozrostowych u dorosłych są ograniczone. Jednakże, w tej grupie wiekowej przeważa ostra białaczka szpikowa (ang. *acute myeloid leukemia* AML), odpowiadająca za około 80% nowotworów hematologicznych u dorosłych, wiążąca się ze złym rokowaniem [3, 4]. Objawy ALL i AML są podobne, obejmujące cechy niewydolności szpiku kostnego, gorączkę, osłabienie, z tą różnicą, że w ALL w połowie przypadków występuje powiększenie węzłów chłonnych oraz śledziony, jedna czwarta pacjentów skarży się na bóle kostno-stawowe oraz częściej dochodzi do wczesnego zajęcia ośrodkowego układu nerwowego (OUN) [2, 5]. Rokowanie u chorych z ostrymi białaczkami zależy od wielu czynników, w tym wieku osoby, podtypu cytogenetycznego oraz obecności specyficznych aberracji genetycznych [6, 7]. Jedną z kluczowych zmian molekularnych, mającą istotne znaczenie prognostyczne, jest translokacja genu KMT2A (dawniej MLL; ang. *mixed-lineage leukemia*). Występuje ona z zauważalną częstością w podgrupie pacjentów z AML (3% chorych dorosłych) i ALL (5-15% przypadków; szczególnie u niemowląt, gdzie odsetek ten sięga ponad 70%) [8, 9]. Zmiana ta wiąże się z agresywnym przebiegiem choroby, opornością na chemioterapię oraz zwiększonym ryzykiem nawrotu schorzenia [10]. Ze względu na jej znaczenie biologiczne i kliniczne, rearanzacja KMT2A jest przedmiotem intensywnych badań w kontekście nowych strategii terapeutycznych. Jednym z obiecujących leków, który wykazuje wpływ na mechanizmy związane z KMT2A, jest revumenib, farmaceutyk zatwierdzony przez amerykańską Agencję ds. Leków

i Żywności (ang. *Food and Drug Administration* FDA) w listopadzie 2024 roku. Celem niniejszej pracy jest przedstawienie badania klinicznego, dotyczącego jego skuteczności oraz bezpieczeństwa [11].

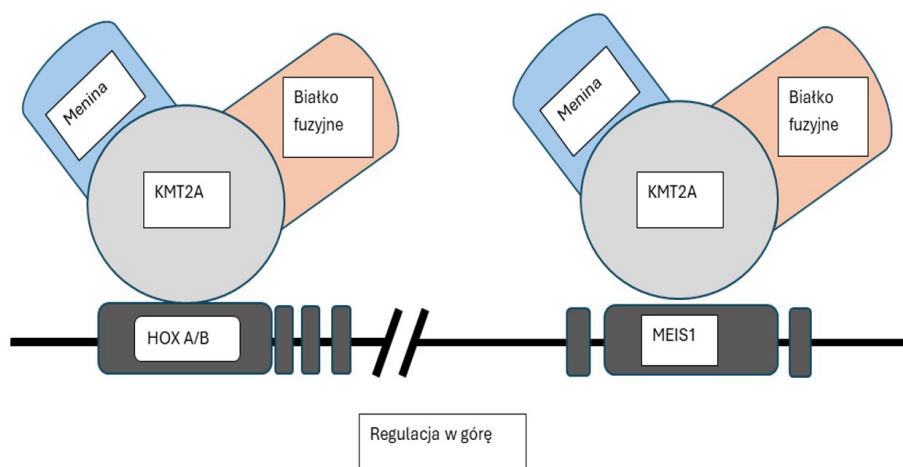
REARANŻACJA GENU KMT2A, MUTACJA NPM-1 ORAZ MECHANIZM DZIAŁANIA REVUMENIBU

Gen KMT2A koduje białko, pełniące kluczową funkcję w regulacji epigenetycznej. Zawiera ono liczne konserwatywne domeny funkcjonalne, w tym domenę SET, odpowiedzialną za aktywność metylotransferazy lizyny 4 w histonie H3 (H3K4). Proces ten prowadzi do modyfikacji chromatyny, które warunkują aktywację transkrypcji [12]. Białko KMT2A odgrywa istotną rolę w regulacji ekspresji genów w rozwoju embrionalnym oraz związanych z różnicowaniem komórek hematopoetycznych (m.in. genów HOX), a jego prawidłowe funkcjonowanie jest kluczowe dla homeostazy komórkowej [13].

Rearanżacje genu KMT2A prowadzą do powstawania patologicznych polipeptydów, które zaburzają fizjologiczne mechanizmy transkrypcyjne. Najczęściej obserwowane w białaczkach, zwłaszcza AML oraz ALL, translokacje KMT2A skutkują tworzeniem białek fuzyjnych, które wykazują nieprawidłową aktywność epigenetyczną [14]. W przeciwieństwie do natywnego KMT2A, proteiny fuzyjne prowadzą do aberracyjnej aktywacji genów onkogennych, takich jak HOXA9 i MEIS1, co sprzyja transformacji nowotworowej [15]. Niezbędnym kofaktorem w tym procesie jest menina. W warunkach prawidłowych stabilizuje ona kompleks transkrypcyjny i uczestniczy w regulacji ekspresji genów HOX. W przypadku białek fuzyjnych KMT2A, przyczynia się ona do utrzymania aberracyjnej aktywności epigenetycznej, co prowadzi do patologicznej aktywacji onkogenów, takich jak HOXA9 i jego kofaktora MEIS1, oraz do zaburzenia różnicowania komórek hematopoetycznych, co promuje leukemogenezę (ryc. 1) [16].

Inną kluczową abberacją genetyczną, szczególnie charakterystyczną dla ostrej białaczki szpikowej, jest mutacja genu nukleofosminy 1 (ang. *nucleophosmin 1* NPM1). Występuje ona u około 30% pacjentów z AML i odgrywa istotną rolę w patogenezie choroby. NPM1 jest wielofunkcyjnym białkiem, znajdującym się głównie w jąderku, uczestniczącym w regulacji transkrypcji, transporcie białek i RNA, stabilizacji genomu oraz procesach proliferacji i różnicowania komórek [18]. Mutacje, które dotyczą najczęściej eksonu 12, skutkują nieprawidłową lokalizacją nukleofosminy 1. Prowadzi to do zaburzeń na poziomie komórkowym,

takich jak niekontrolowana duplikacja centrosomów, tłumienie aktywności supresorowych genów nowotworowych, proteolityczna aktywność kaspazy 6 i 8, defekty w naprawie DNA oraz aktywacja onkogenu Myc. Nieprawidłowości genetyczne NPM1 odgrywają również kluczową rolę w leukemogenezie, prowadząc do nadekspresji genów HOX, w szczególności HOXA9 i MEIS1, podobnie jak to ma miejsce w przypadku translokacji genu KMT2A, co czyni je potencjalnie wrażliwymi na inhibitory meniny. W kontekście prognostycznym, pacjenci z mutacją NPM1 (ale bez współistniejącej mutacji FLT3-ITD) charakteryzują się stosunkowo korzystnym rokowaniem i mogą wykazywać pozytywną odpowiedź na standardową chemioterapię [19].



Rycina 1. Menina jest kofaktorem niezbędnym do wiązania KMT2A z promotorami genów HOX. Białko fuzyjne KMT2A, wiążąc meninę, działa jako aktywator transkrypcyjny dla genów HOX oraz kofaktora MEIS1 [17]

Istotna rola meniny w powyższych interakcjach uczyniła ją celem badań nad nowymi strategiami terapeutycznymi. Jednym z obiecujących podejść, jest zastosowanie revumenibu, inhibitora meniny. Poprzez hamowanie jej funkcji, lek zakłóca kluczowe interakcje molekularne sprzyjające transformacji nowotworowej, co prowadzi do remisji choroby i poprawy rokowania u pacjentów z określonymi typami nowotworu układu krwiotwórczego [20, 21]. Jego skuteczność została udowodniona w badaniu AUGMENT -101, przedstawionym w niniejszym rozdziale.

BADANIA KLINICZNE DOTYCZĄCE REVUMENIBU

Badanie AUGMENT-101

Badanie AUGMENT-101 jest otwartym badaniem fazy I/II, oceniającym skuteczność revumenibu u pacjentów z nawrotowymi lub opornymi na standardowe leczenie białaczkami z rearanżacją genu KMT2A lub mutacją NPM1. Część fazy II rozpoczęła się 1 października 2021 roku i jest realizowana w 22 ośrodkach klinicznych w pięciu krajach, natomiast szacowany termin zakończenia badania przewidywany jest na grudzień 2027 r. Do badania zakwalifikowano pacjentów w wieku minimum 30 dni i starszych, którzy w skali ECOG (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*, tabela 1.) osiągnęli maksymalnie 2 punkty (dotyczy dorosłych) lub wynik powyżej 50 w skali Karnosky'ego/Lansky'ego w przypadku dzieci, gdzie w przeciwieństwie do skali ECOG, wyższy wynik oznacza większą sprawność i samodzielność, pomimo choroby. Przyjęte do projektu osoby wykazywały również $\geq 5\%$ blastów w szpiku kostnym lub nawrót blastów w krwi obwodowej [22].

Tabela 1. Skala sprawności według ECOG [23, 24]

Stopień sprawności	Definicja
0	Sprawność prawidłowa, brak ograniczeń w wykonywaniu codziennych czynności
1	Lekko ograniczona sprawność, obecność ograniczeń podczas wykonywania bardziej wymagających działań
2	Niezdolność do pracy, zdolność do wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku mniej niż połowy dnia
3	Ograniczona samodzielność, wymagana pomoc, konieczność spędzenia w łóżku więcej niż połowy dnia
4	Pacjent leżący, konieczność stałej opieki
5	Zgon

Do udziału w badaniu, kwalifikowano chorych z pierwotnie oporną (utrzymującą się pomimo intensywnej chemioterapii indukcyjnej) lub nawrotową, oporną na leczenie białaczką, z rearanżacją genu KMT2A, niezależnie od linii rozwojowej nowotworu (w tym pacjentów z AML, ALL lub ostrą białaczką o mieszanym fenotypie). Status KMT2Ar określano na podstawie badań laboratoryjnych przeprowadzanych lokalnie, a następnie potwierdzano za pomocą fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ (ang. *fluorescent in situ hybridization* FISH).

Kryteria kwalifikacji nie obejmowały ograniczeń dotyczących liczby ani rodzaju wcześniejszych terapii onkologicznych. Pacjenci, u których doszło do nawrotu po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. *hematopoietic stem-cell transplantation* HSCT), mogli zostać włączeni do badania, pod warunkiem, że od przeszczepu upłynęło co najmniej 60 dni. Z kolei uczestnicy, u których podczas ostatniego nawrotu występowało nacieczenie białaczkowe ośrodkowego układu nerwowego, kwalifikowali się do badania, o ile w momencie włączenia nie stwierdzano aktywnej postaci choroby OUN.

Terapia revumenibem była prowadzona do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi po maksymalnie czterech cyklach leczenia, progresji choroby, wystąpienia nieakceptowalnych działań niepożądanych lub wycofania zgody na udział w badaniu. Leczenie podtrzymujące revumenibem, po allogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych, było dopuszczalne do czasu progresji choroby lub pojawienia się nietolerowanej toksyczności.

Revumenib podawano doustnie w postaci kapsułek lub roztworu co 12 godzin, w 28-dniowych cyklach, z dostosowaniem dawki do powierzchni ciała u uczestników ważących poniżej 40 kg. Ze względu na fakt, iż revumenib jest substratem cytochromu P450 3A4 (CYP3A4), stosowanie go w skojarzeniu z silnym inhibitorem CYP3A4 (CYP3A4i) wymagało dawkowania na poziomie 163 mg (95 mg/m^2 u osób o masie ciała $<40 \text{ kg}$) co 12 godzin. Natomiast w przypadku braku silnego inhibitora CYP3A4, zalecana dawka wynosiła 276 mg (160 mg/m^2 u osób $<40 \text{ kg}$) co 12 godzin. Taki schemat przyjmowania leku rekomendowano dla fazy II, na podstawie wyników fazy I badania, zgodnie z uprzednio zdefiniowanymi kryteriami bezpieczeństwa, tolerancji i farmakokinetyki.

Jednoczesne stosowanie hydroksymocznika w celu cytoredukcji, chemioterapii dokanałowej w profilaktyce zajęcia OUN oraz glikokortykosteroidów w leczeniu zespołu różnicowania było dozwolone w ramach terapii skojarzonej z revumenibem.

W okresie od 1 października 2021 roku do 24 lipca 2023 roku, 94 uczestników z ostrą białaczką KMT2Ar otrzymało co najmniej jedną dawkę badanego farmaceutyku i zostało uwzględnionych w populacji bezpieczeństwa. W analizowanej grupie 78 pacjentów (83,0%) chorowało na AML, 14 badanych (14,9%) – na ALL, a 2 chorych (2,1%) cierpiało na ostrą białaczkę o niejednoznacznej linii. Mediana wieku wynosiła 37 lat (zakres: 1,3–75,0), w tym 71 uczestników (75,5%) było dorosłych, natomiast pozostali (24,5%) należeli do populacji dziecięcej ($<18 \text{ lat}$). Medianę wieku dorosłych pacjentów oszacowano na 44 lata (zakres: 18,0–75,0), natomiast mediana wieku pacjentów pediatrycznych wyniosła

4,0 lata (zakres: 1,3–17,0). Chorzy byli w znacznej mierze intensywnie leczeni wcześniej, przy czym 43,6% z nich przeszło trzy lub więcej linii terapii (mediana: 2; zakres: 1–11). Wysoki odsetek badanych (57,4%) nie odpowiedział na ostatnią terapię ratunkową, a 19,1% miało pierwotnie oporną na leczenie białaczkę. Połowa całej populacji miała za sobą HSCT, przy czym 7% pacjentów przeszło więcej niż jeden przeszczep. Około dwóch trzecich uczestników było uprzednio leczonych inhibitorem BCL2, wenetoklaksem. Wśród populacji bezpieczeństwa, 57 pacjentów spełniło kryteria populacji ocenianej pod kątem skuteczności w analizie pośredniej. Dokładna charakterystyka pacjentów została przedstawiona w tabeli 2 [22].

Tabela 2. Charakterystyka uczestników badania AUGMENT- 101 [22]

Parametr	Populacja skuteczności; n (%)	Populacja bezpieczeństwa; n (%)
Mediana wieku (zakres)	34,0 (1,3–75,0)	37,0 (1,3–75,0)
Pacjenci w wieku <18 lat	13 (22,8%)	23 (24,5%)
Pacjenci w wieku ≥18 do <65 lat	37 (64,9%)	58 (61,7%)
Pacjenci w wieku ≥65 lat	7 (12,3%)	13 (13,8%)
Kobiety	33 (57,9%)	56 (59,6%)
Mężczyźni	24 (42,1%)	38 (40,4%)
Pacjenci rasy czarnej lub Afroamerykanie	4 (7,0%)	4 (3,3%)
Azjaci	6 (10,5%)	8 (8,5%)
Pacjenci rasy białej	45 (78,9%)	78 (83,0%)
Pacjenci wielorasowi	0 (0%)	2 (2,1%)
Pacjenci o nieznanym pochodzeniu	4 (7,0%)	2 (2,1%)
Pacjenci z pierwotną opornością białaczki	14 (24,6%)	18 (19,1%)
Pacjenci z opornością nawrotową	32 (56,1%)	54 (57,4%)
Pacjenci z białaczką typu AML	49 (86,0%)	78 (83,0%)
Pacjenci z białaczką typu ALL	7 (12,3%)	14 (14,9%)
Pacjenci z ostrą białaczką o niejednoznacznym pochodzeniu	1 (1,8%)	2 (2,1%)
Pacjenci leczeni wcześniej wenetoklaksem	41 (71,9%)	61 (64,9%)
Pacjenci po wcześniejszym HSCT	26 (45,6%)	47 (50,0%)
n – liczba pacjentów		

Główne punkty końcowe badania obejmowały wskaźnik całkowitej remisji (ang. *complete remission* CR) lub remisji z częściową poprawą hematologiczną (CR + CRh) oraz ocenę bezpieczeństwa i tolerancji stosowania revumenibu. Do punktów końcowych drugorzędowych zaliczono ogólny wskaźnik odpowiedzi (ang. *overall response rate* ORR), czas trwania remisji (ang. *duration of response* DoR) oraz całkowite przeżycie (ang. *overall survival* OS).

W populacji skuteczności wskaźnik CR + CRh wyniósł 22,8% (n = 13/57; 95% CI: 12,7-35,8), przekraczając hipotezę zerową określoną w protokole na poziomie 10% (P = 0,0036) oraz przewyższając wcześniej ustaloną granicę analizy pośredniej dotyczącą efektywności. Na zlecenie niezależnego komitetu monitorującego dane, który oceniał skuteczność i bezpieczeństwo specyfiku, włączenie pacjentów do badania z chorobą KMT2Ar zostało wstrzymane przedwcześnie, ze względu na osiągnięcie założonych celów. Określano także, za pomocą cytometrii przepływowej, obecność choroby resztkowej (ang. *minimal residual disease* MRD) po leczeniu. MRD to ocena pozostałości choroby po zastosowanej terapii, której celem jest wykrycie minimalnej liczby komórek nowotworowych, które mogą prowadzić do nawrotu schorzenia. Wśród pacjentów osiągających CR + CRh, status MRD był dostępny dla 22 badanych. U 7 z 10 ocenianych uczestników z CR + CRh stwierdzono wynik negatywny, co sugeruje brak choroby resztkowej i może mieć istotne znaczenie prognostyczne. Wskaźnik ogólnych odpowiedzi kształtował się na poziomie 63,2% (95% CI: 49,3-75,6), z medianą czasu do pierwszej ogólnej odpowiedzi wynoszącą 0,95 miesiąca (zakres, 0,9-2,0) oraz medianą czasu do osiągnięcia CR + CRh z wynikiem 1,9 miesiąca (zakres, 0,9-4,6), co wskazuje, że zastosowane leczenie stosunkowo szybko pozwoliło osiągnąć korzyści zdrowotne uczestnikom. Mediana czasu trwania CR + CRh wyniosła 6,4 miesiąca. Przy medianie czasu obserwacji na poziomie 6,1 miesiąca (zakres 0,3-18,6), mediana całkowitego przeżycia wyniosła 8,0 miesiąca (95% CI: 4,1-10,9). Oznacza to, że połowa pacjentów żyła dłużej niż 8 miesięcy od rozpoczęcia terapii, a dane te będą mogły ulec zmianie w miarę dłuższego okresu obserwacji.

Odpowiedź na leczenie zaobserwowano we wszystkich głównych podgrupach, niezależnie od wcześniejszego przeszczepienia komórek macierzystych, statusu nawrotu/oporności (ang. *relapse/refractory* R/R) oraz liczby zastosowanych linii terapeutycznych. Należy jednak podkreślić, że badanie niestety nie było zaprojektowane do formalnej analizy porównawczej między podgrupami. Spośród pięciu pacjentów w populacji skuteczności, u których w momencie ostatniego nawrotu stwierdzono zajęcie OUN, u jednego chorego osiągnięto korzyść, w postaci stanu morfologicznie wolnego od białaczki.

Odpowiedzi terapeutyczne były obserwowane w szerokim przedziale wiekowym, przy czym najmłodszy pacjent, który uzyskał CR, miał 1 rok, natomiast najstarszy - 75 lat. Analiza zmian transkrypcyjnych przeprowadzona po jednym cyklu terapii revumenibem wykazała znaczącą regulację w dół ekspresji kluczowych genów biorących udział w leukemogenezie, w tym MEIS1, HOXA9, PBX3 oraz FLT3 (potencjalny cel transkrypcyjny MEIS1), przy jednoczesnym istotnym wzroście ekspresji genów związanych z różnicowaniem mieloidalnym, takich jak CD11b i CD14 [22].

Do najczęstszych działań niepożądanych (ang. *adverse events* AEs) występujących u ponad 20% pacjentów należały nudności, wymioty, zwiększony poziom fosforanów, bóle mięśniowo-szkieletowe, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AST) oraz aminotransferazy alaninowej (ALT), neutropenia, trombocytopenia, podwyższone stężenie parathormonu, infekcje wirusowe i bakteryjne, biegunki, zespół różnicowania, wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie (EKG), podwyższony poziom triglicerydów, obniżony poziom potasu, zmniejszony apetyt, zaparcia, obrzęki, uczucie zmęczenia oraz zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej. Działania niepożądane związane z leczeniem, które doprowadziły do zmniejszenia dawki lub przerwania leczenia, wystąpiły odpowiednio u 9,6% i 12,8% badanych. AEs związane z zaprzestaniem przyjmowania revumenibu obejmowały wstrząs septyczny (2%), niewydolność oddechową (2%), krwotok śródczaszkowy (1%), nagłą śmierć (1%), AML (1%), niewydolność serca (1%), gorączkę neutropeniczną (1%), niedokrwienie mięśnia sercowego (1%), zapalenie płuc (1%), nudności (1%) oraz wymioty (1%). Te skutki uboczne, z wyjątkiem dwóch ostatnich, zazwyczaj nie ustępowały po modyfikacji dawki. AEs prowadzące do zgonu (stopnia 5) zgłoszono, podczas trwania terapii lub w ciągu 30 dni od podania ostatniej dawki leku, u 14 z 94 chorych (14,9%) [11, 22].

Podsumowując, wyniki badania wskazują na pozytywny wpływ leczenia revumenibem na wskaźniki remisji oraz przeżycia pacjentów z białaczką KM-T2Ar. Wysoka skuteczność oraz dobra tolerancja leczenia, szybka odpowiedź i długi czas trwania remisji wskazują na potencjalną wartość kliniczną tego leku w terapii tej grupy pacjentów [22].

PODSUMOWANIE

Nowotwory złośliwe stanowią jedną z głównych przyczyn zgonów w populacji pediatrycznej [25]. Wśród dzieci najczęściej diagnozowanymi nowotworami

złośliwymi są białaczki, spośród których dominującą jednostką jest ALL [26, 27]. U dorosłych najczęściej występującym typem białaczki jest AML, która bywa również diagnozowana u dzieci, co wiąże się z gorszymi rokowaniami, zarówno ze względu na agresywny charakter choroby, jak i trudności w jej skutecznym leczeniu w tej grupie wiekowej [28, 29]. Leukemie uplasowały się na dziesiątym miejscu pod względem liczby zgonów spowodowanych chorobami onkologicznymi na świecie w 2022 roku według Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization* WHO) [30]. Mimo, że dzięki opracowywaniu odpowiednich protokołów terapeutycznych, śmiertelność z powodu tych schorzeń systematycznie spada, nadal pozostają typy białaczek cechujące się opornością na leczenie lub nawrotowością [31, 32]. Rozwój terapii celowanych może stanowić odpowiedź w takich przypadkach, z tego powodu ważne jest również poszukiwanie i zrozumienie działania odpowiednich wzorców molekularnych, których patologia przyczynia się do onkogenezy. Standardem staje się obecnie wykonywanie badań cytogenetycznych, które umożliwiają wykrycie określonych nieprawidłowości i zastosowanie konkretnego, przypisanego do nich leku, co niejednokrotnie pozwala na wydłużenie czasu wolnego od progresji, uzyskania odpowiedzi częściowej lub całkowitej albo skuteczne wyleczenie choroby nowotworowej [33, 34]. Wśród wykrywanych zaburzeń genetycznych szczególną uwagę zwracają rearanżacje genów KMT2A oraz NPM1, mające kluczowe znaczenie w patogenezie ostrej białaczki szpikowej oraz limfoblastycznej [35]. Leczenie ukierunkowane na te aberracje obejmuje zastosowanie revumenibu, blokującego interakcję meniny z białkiem KMT2A, dla którego spełnia ona rolę kofaktora [36]. Zahamowanie interakcji przywraca fizjologiczne mechanizmy regulacyjne, co skutkuje ograniczeniem proliferacji komórek białaczkowych i poprawą wyników u pacjentów, u których do tej pory możliwości skutecznej terapii były ograniczone [37]. Efektywność oraz bezpieczeństwo revumenibu zostały udowodnione w badaniu AUGMENT-101, na podstawie którego FDA zdecydowała o jego rekomendacji dla chorych z oporną na leczenie lub nawrotową białaczką z translokacją genu KMT2A [11].

Nieustanny rozwój nowych i celowanych terapii onkologicznych jest niezwykle istotny w kontekście prognozowanego przez WHO wzrostu zachorowania na nowotwory złośliwe do poziomu 35 milionów nowych przypadków rocznie do 2050 roku. Wymaga to wyłożonej pracy całego środowiska naukowego, farmaceutycznego i medycznego [38].

REFERENCJE

1. Cancerfighters; Najczęstsze nowotwory i rakidziecięce—objawy, diagnostyka; <https://cancerfighters.pl/baza-wiedzy/najczestsze-nowotwory-i-raki-u-dzieci-objawy-diagnostyka/>; Dostęp: 20.02.2025 r.
2. Medycyna Praktyczna; Ostre białaczki limfoblastyczne; <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.3.>; Dostęp: 20.02.2025 r.
3. Bhansali RS, Pratz KW, Lai C. Recent advances in targeted therapies in acute myeloid leukemia. *J Hematol Oncol.* 2023;16(1):29. Published 2023 Mar 25.
4. Bawwab A, Nurse D, El-Asmar J, Comprehensive Analysis of KMT2A Alterations in Acute Myeloid Leukemia and Their Impact on Survival and Response Rates; A Single Center Experience; *Blood* 144 (2024) 4249–4250; Published November 5, 2024; <https://doi.org/10.1182/blood-2024-206218>
5. Medycyna Praktyczna; Ostre białaczki szpikowe; <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.2.#74519>; Dostęp: 20.02.2025r.
6. Haus O, Kowalczyk J; Zastosowanie badań genetycznych w chorobach układu krwiotwórczego; Podręcznik pediatrii – Medycyna Praktyczna; <https://www.mp.pl/podrecznik/pediatrica/chapter/B42.71.3.7.5.>; Dostęp: 20.02.2025r.
7. Pui CH. Precision medicine in acute lymphoblastic leukemia. *Front Med.* 2020;14(6):689-700. doi:10.1007/s11684-020-0759-8
8. Bataller A, Guijarro F, Caye-Eude A, et al. KMT2A-CBL rearrangements in acute leukemias: clinical characteristics and genetic breakpoints. *Blood Adv.* 2021;5(24):5617-5620. doi:10.1182/bloodadvances.2021005736
9. Górecki M, Koziół I, Kopystecka A, Budzyńska J, Zawitkowska J, Lejman M. Updates in KMT2A Gene Rearrangement in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Biomedicines.* 2023;11(3):821. Published 2023 Mar 8. doi:10.3390/biomedicines11030821
10. Meyer, C., Larghero, P., Almeida Lopes, B. et al. The KMT2A recombinome of acute leukemias in 2023. *Leukemia* 37, 988–1005 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41375-023-01877-1>

11. U.S. Food & Drug Administration. FDA approves revumenib for relapsed or refractory acute leukemia with a KMT2A translocation; <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-revumenib-relapsed-or-refractory-acute-leukemia-kmt2a-translocation>; Dostęp: 20.02.2025r.
12. Castiglioni S, Di Fede E, Bernardelli C, et al. KMT2A: Umbrella Gene for Multiple Diseases. *Genes (Basel)*. 2022;13(3):514. Published 2022 Mar 15. doi:10.3390/genes13030514
13. Li Y, Han J, Zhang Y, et al. Structural basis for activity regulation of MLL family methyltransferases. *Nature*. 2016;530(7591):447-452. doi:10.1038/nature16952
14. Guarnera L, D'Addona M, Bravo-Perez C, Visconte V. KMT2A Rearrangements in Leukemias: Molecular Aspects and Therapeutic Perspectives [published correction appears in *Int J Mol Sci*. 2024 Nov 01;25(21):11743. doi: 10.3390/ijms252111743.]. *Int J Mol Sci*. 2024;25(16):9023. Published 2024 Aug 20. doi:10.3390/ijms25169023
15. Histone methyltransferase KMT2A: Developmental regulation to oncogenic transformation; Ogino, Jayme et al.; *Journal of Biological Chemistry*, Volume 300, Issue 10, 107791
16. Thomas X. Small Molecule Menin Inhibitors: Novel Therapeutic Agents Targeting Acute Myeloid Leukemia with KMT2A Rearrangement or NPM1 Mutation. *Oncol Ther*. 2024;12(1):57-72. doi:10.1007/s40487-024-00262-x
17. Candoni A, Coppola G. A 2024 Update on Menin Inhibitors. A New Class of Target Agents against KMT2A-Rearranged and NPM1-Mutated Acute Myeloid Leukemia. *Hematol Rep*. 2024;16(2):244-254. Published 2024 Apr 18. doi:10.3390/hematolrep16020024
18. Falini B, Brunetti L, Sportoletti P; NPM1-mutated acute myeloid leukemia: from bench to bedside; *Blood* (2020) 136 (15): 1707–1721. October 8, 2020; <https://doi.org/10.1182/blood.2019004226>
19. Sharma N, Liesveld JL. NPM 1 Mutations in AML-The Landscape in 2023. *Cancers (Basel)*. 2023;15(4):1177. Published 2023 Feb 12. doi:10.3390/cancers15041177

20. Issa GC, Ravandi F, DiNardo CD, Jabbour E, Kantarjian HM, Andreeff M. Therapeutic implications of menin inhibition in acute leukemias. *Leukemia*. 2021 Sep;35(9):2482-2495. doi: 10.1038/s41375-021-01309-y. Epub 2021 Jun 15. PMID: 34131281.
21. Shi Q, Xu M, Kang Z, Zhang M, Luo Y. Menin-MLL1 Interaction Small Molecule Inhibitors: A Potential Therapeutic Strategy for Leukemia and Cancers. *Molecules*. 2023;28(7):3026. Published 2023 Mar 28. doi:10.3390/molecules28073026
22. Issa GC, Aldoss I, Thirman MJ, et al. Menin Inhibition with Revumenib for KMT2A-Rearranged Relapsed or Refractory Acute Leukemia (AUGMENT-101). *J Clin Oncol*. 2025;43(1):75-84. doi:10.1200/JCO.24.00826
23. ECOG-ACRIN. ECOG Performance Status Scale; <https://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status/> Dostęp: 15.03.2025 r.
24. Medycyna Praktyczna. Interna - mały podręcznik; Skala sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Tabela 15.13-12. Skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) | Interna (mp.pl)
25. World Health Organization. Childhood cancer. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer-in-children>; Dostęp: 22.03.2025 r.
26. The cancer atlas. Cancer in children. <https://canceratlas.cancer.org/the-burden/cancer-in-children/> Dostęp: 22.03.2025r.
27. Pagliaro L, Chen SJ, Herranz D, et al. Acute lymphoblastic leukaemia. *Nat Rev Dis Primers*. 2024;10(1):41. Published 2024 Jun 13. doi:10.1038/s41572-024-00525-x
28. Shimony S, Stahl M, Stone RM. Acute myeloid leukemia: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2023;98(3):502-526. doi:10.1002/ajh.26822
29. Conneely SE, Stevens AM. Acute Myeloid Leukemia in Children: Emerging Paradigms in Genetics and New Approaches to Therapy. *Curr Oncol Rep*. 2021;23(2):16. Published 2021 Jan 13. doi:10.1007/s11912-020-01009-3

30. World Health Organization. Global Cancer Observatory. Leukaemia. <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/36-leukaemia-fact-sheet.pdf>; Dostęp: 22.03.2025 r.
31. Chang JH, Poppe MM, Hua CH, Marcus KJ, Esiashvili N. Acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2021;68 Suppl 2: e28371. doi:10.1002/pbc.28371
32. Rowe JM. Perspectives on current survival and new developments in AML. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2021;34(1):101248. doi: 10.1016/j.beha.2021.101248
33. Venugopal S, Sekeres MA. Contemporary Management of Acute Myeloid Leukemia: A Review. *JAMA Oncol*. 2024;10(10):1417-1425. doi:10.1001/jamaoncol.2024.2662
34. DKMS. Jak wygląda diagnostyka białaczki? <https://www.dkms.pl/dawka-wiedzy/o-nowotworach-krwi/jak-wyglada-diagnostyka-bialaczki> Dostęp: 22.03.2025 r.
35. Kwon MC, Thuring JW, Querolle O, et al. Preclinical efficacy of the potent, selective menin-KMT2A inhibitor JNJ-75276617 (bleximenib) in KMT2A- and NPM1-altered leukemias. *Blood*. 2024;144(11):1206-1220. doi:10.1182/blood.2023022480
36. Syed YY. Revumenib: First Approval. *Drugs*. Published online March 12, 2025. doi:10.1007/s40265-025-02161-5
37. Salman MY, Stein EM. Revumenib for patients with acute leukemia: a new tool for differentiation therapy. *Haematologica*. 2024;109(11):3488-3495. Published 2024 Nov 1. doi:10.3324/haematol.2022.282621
38. World Health Organization. Global Cancer burden growing, amidst mounting need for services. <https://www.who.int/news/item/01-02-2024-global-cancer-burden-growing--amidst-mounting-need-for-services>; Opublikowany: 01.02.2024r. Dostęp: 22.03.2025 r.

ENSARTYNIB - OBIECUJĄCA NOWA OPCJA LECZENIA DLA PACJENTÓW Z NIEDROBNOKOMÓRKOWYM RAKIEM PŁUCA Z REARANŻACJĄ GENU ALK

Martyna Kulwicka, Natalia Krauzowicz, Julia Konieczny

Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Biofizyki im. prof. Zbigniewa Religi,
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: Ensartynib to innowacyjny inhibitor kinazy tyrozynowej drugiej generacji, stosowany w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (ang. *non-small cell lung cancer*, NSCLC) z rearanżacją genu ALK (ang. *Anaplastic lymphoma kinase*). W porównaniu do inhibitorów pierwszej generacji, takich jak kryzotynib, ensartynib wykazuje wyższą selektywność wobec ALK oraz skuteczność przeciwko mutacjom związanym z opornością na lek, w tym L1196M i C1156Y, które ograniczają skuteczność wcześniejszych terapii. Badania kliniczne, w tym fazy III (eXALT3), wykazały znaczącą poprawę czasu przeżycia wolnego od progresji oraz wyższą skuteczność w kontrolowaniu przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego dzięki zdolności do przenikania bariery krew-mózg. Ensartynib charakteryzuje się również korzystnym profilem bezpieczeństwa, z rzadziej występującymi działaniami niepożądanymi w porównaniu do innych inhibitorów ALK. Jego mechanizm działania polega na hamowaniu aktywności kinazy tyrozynowej ALK i jej szlaków sygnałowych, co prowadzi do zahamowania proliferacji oraz indukcji apoptozy komórek nowotworowych. Dzięki swojej skuteczności w pierwszej linii leczenia oraz u pacjentów z opornością na wcześniejsze terapie, ensartynib stanowi przełom w terapii celowanej NSCLC.

Słowa kluczowe: ensartynib, niedrobnokomórkowy rak płuca, NSCLC, rak płuca

Abstract: Ensartinib is an innovative second-generation tyrosine kinase inhibitor used in the treatment of NSCLC (ang. *non-small cell lung cancer*) with ALK (ang. *Anaplastic lymphoma kinase*) gene rearrangement. Compared to first-generation inhibitors such as crizotinib, ensartinib shows higher selectivity for ALK and efficacy against resistance mutations, including L1196M and C1156Y, which limit the efficacy of previous therapies. Clinical trials, including phase III (eXALT3), have shown significant improvement in progression-free survival and higher efficacy in controlling metastases to the central nervous system due to its ability to cross the blood-brain barrier. Ensartinib is also characterized by a favorable safety profile, with fewer side effects compared to other ALK inhibitors. Its mechanism of action is the inhibition of ALK tyrosine kinase activity

and its signaling pathways, which leads to inhibition of proliferation and induction of apoptosis of cancer cells. Due to its efficacy in first-line treatment and in patients with resistance to prior therapies, ensartinib represents a breakthrough in targeted therapy for NSCLC.

Keywords: ensartinib, lung cancer, non-small cell lung cancer, NSCLC

WSTĘP

Rak płuca jest jednym z najgroźniejszych oraz najczęstszych nowotworów złośliwych występujących w populacji, a jego głównym czynnikiem ryzyka rozwoju jest palenie tytoniu (ok. 90% zachorowań). Zostało to potwierdzone już w XXw. za sprawą m.in. badań naukowych przeprowadzonych przez sir A. B. Hill'a. Istotna jest również ekspozycja na promieniowanie jonizujące, niektóre metale ciężkie, azbest, spaliny paliw płynnych, węgla oraz substancje chemiczne o potencjale rakotwórczym [1-3].

Według raportów sporządzanych przez Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN) rocznie na terenie Polski odnotowuje się ok. 21 tysięcy zgonów spowodowanych rakiem oskrzela i płuca (średnia z lat 1999-2022) [4]. W skali światowej zgodnie z informacjami przedstawionymi przez Międzynarodową Agencję Badań nad Rakiem (ang. *International Agency for Research on Cancer*, IARC) w samym 2022 roku z powodu raka płuca stwierdzono 2,5 miliona zgonów [5].

Płuca stanowią narząd, w którym z dużą częstotliwością obserwuje się obecność przerzutów pochodzących ze struktur spoza klatki piersiowej. W podobnym stopniu występuje w tym miejscu także pierwotny rak płuca [6]. Wśród nowotworów tego organu wyróżnia się drobnokomórkowe raki płuca (ang. *small cell lung cancer* SCLC), NSCLC oraz rzadkie nowotwory płuc. Te ostatnie stanowią mniej niż 5% i zaliczamy do nich między innymi: raki gruczołowo-płaskonabłonkowe, mięsakoraki, rakowiaki czy też nowotwory typu śliniankowego. SCLC występują częściej, stanowiąc 12-15% i cechują się agresywnym przebiegiem. Z kolei NSCLC wykrywane są najczęściej – ok. 85%. Wyróżniono trzy podtypy NSCLC: rak gruczołowy (łac. *adenocarcinoma*), rak kolczystokomórkowy (płaskonabłonkowy, ang. *squamous cell cancer*, SCC) oraz rak wielkokomórkowy (ang. *large cell carcinoma*, LCC) [7-10].

Współcześnie rak płuca stanowi jedno z największych wyzwań onkologicznych, zarówno w zakresie profilaktyki, diagnostyki, jak i późniejszych opcji terapeutycznych. Dlatego też tak istotne jest nieustanne poszukiwanie coraz skuteczniejszych wariantów leczenia, szczególnie w przypadku NSCLC, który najczęściej

nie reaguje na klasyczną chemioterapię. Konieczne jest wtedy zastosowanie innej metody. Obiecującą opcją wydaje się innowacyjne leczenie celowane oraz immunoterapia, których pojawienie się diametralnie podwyższyło przeżywalność pacjentów [7, 11].

W tym celu istnieje możliwość zastosowania ensartynibu. Jest on wykorzystywany u chorych z NSCLC w przypadku rearanżacji genu ALK. Ten nowoczesny inhibitor kinazy tyrozynowej drugiej generacji uznaje się za przełom naukowy, gdyż niesie on ze sobą nadzieję dla pacjentów, którym wcześniej nie można było zapewnić odpowiedniej terapii [12,13].

MECHANIZM DZIAŁANIA LEKU

ALK to enzym należący do rodziny kinaz tyrozynowych, który odgrywa kluczową rolę w regulacji wzrostu, różnicowania i przeżycia komórek. W warunkach fizjologicznych gen ALK koduje receptorową kinazę tyrozynową, która jest szczególnie aktywna w rozwoju układu nerwowego. W NSCLC, a także innych nowotworach, mogą wystąpić mutacje punktowe, amplifikacje lub translokacje genu ALK, prowadzące do jego nadmiernej aktywności i niekontrolowanego wzrostu komórek nowotworowych [14-17]. Ensartynib to mała cząsteczka na bazie aminopirydazyny, która hamuje ALK [18], działa on poprzez wiązanie się z domeną kinazy tyrozynowej ALK, blokując miejsce wiązania ATP. To hamowanie uniemożliwia fosforylację i aktywację ALK oraz jego szlaków sygnałowych, takich jak PI3K/AKT i RAS/RAF/MEK/ERK, które są odpowiedzialne za proliferację i przeżycie komórek nowotworowych. W rezultacie dochodzi do zahamowania wzrostu guza i indukcji apoptozy komórek nowotworowych [19,20]. Co istotne, ensartynib wykazuje skuteczność wobec różnych mutacji ALK, w tym tych, które powodują oporność na inhibitory pierwszej generacji, takich jak kryzotynib. Badania wykazały, że ensartynib jest aktywny przeciwko mutacjom, takim jak L1196M i C1156Y, które są związane z opornością na kryzotynib. Ponadto ensartynib ma zdolność przekraczania bariery krew-mózg, co jest kluczowe w leczeniu przerzutów do OUN, często występujących u pacjentów z ALK-dodatnim NSCLC. W badaniach klinicznych zaobserwowano odpowiedzi wewnątrzczaszkowe u pacjentów z przerzutami do mózgu, co podkreśla jego potencjał terapeutyczny w tej trudnej do leczenia populacji. [21,22]. Oprócz ALK, ensartynib hamuje również inne kinazy tyrozynowe, takie jak ROS1, TRKA, TRKC, EphA2 i c-MET. Ta wielokierunkowa aktywność może przyczyniać się do jego skuteczności w nowotworach z aberracjami w tych szlakach sygnałowych. [23]

Ensartynib charakteryzuje się dobrą biodostępnością po podaniu doustnym i dobrym wchłanianiem (mediana T_{max} : 3–4 godziny) [24]. Zalecana dawka ensartynibu to 225 mg doustnie raz na dobę, niezależnie od posiłku. Leczenie powinno być kontynuowane do momentu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Najczęstsze działania niepożądane związane z leczeniem ensartynibem obejmują wysypkę, bóle mięśniowo-szkieletowe, zaparcia, kaszel, świąd, nudności, obrzęki, gorączkę i zmęczenie. Większość z tych działań niepożądanych ma łagodne nasilenie i jest możliwa do opanowania [25–28].

BADANIA KLINICZNE DOTYCZĄCE ENSARTYNIBU

Badanie eXALT3

Efektywność ensartynibu została szczegółowo oceniona w randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu klinicznym eXALT3, które porównywało jego skuteczność z działaniem kryzotynibu. W badaniu uczestniczyło 290 pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z rearanżacją genu kodującego kinazę ALK, którzy wcześniej nie otrzymywali terapii nakierowanej na receptor kinazy tyrozynowej. Okres rekrutacji uczestników trwał od lipca 2016 do listopada 2018 roku. Zostali oni losowo przydzieleni w stosunku 1:1 do dwóch grup otrzymujących ensartynib (143 badanych) w dawce 225 mg raz dziennie lub kryzotynib (147 chorych) w dawce 250 mg dwa razy w ciągu doby. Szczegółowy sposób randomizacji pacjentów przedstawiono w tabeli nr 1.

Tabela 1. Podstawowe informacje dotyczące randomizacji pacjentów w badaniu eXALT-3

Charakterystyka pacjentów	Pacjenci otrzymujący ensartynib	Pacjenci otrzymujący kryzotynib
Liczba pacjentów	143	147
Mediana wieku	54	53
Liczba mężczyzn	72	77
Liczba kobiet	71	70
Pochodzenie azjatyckie	77	84
Pochodzenie nieazjatyckie	66	63
Obecność rearanżacji ALK*	121	126
Obecność przerzutów do mózgu	47	57

* Obecność białka fuzyjnego ALK oceniana była za pomocą testu hybrydyzacji fluorescencyjnej in situ firmy Abbott

Klasyfikacja uczestników badania ze względu na pochodzenie etniczne (azjatyckie bądź nieazjatyckie) wydaje się istotna, ponieważ pacjenci azjatyccy wykazywali wyższą częstość występowania przerzutów do mózgu (średnio o 10%) oraz byli młodszy, z mniejszą liczbą chorych powyżej 65. roku życia, w porównaniu do osób spoza Azji. Późniejszy etap badania wykazał pewne różnice, w tym trend wskazujący na większą korzyść u pacjentów pochodzenia azjatyckiego, natomiast był on nieistotny statystycznie, głównie z powodu małej liczebności podgrupy.

Skuteczność badanych leków oceniano zarówno w populacji ITT (ang. *Intention-To-Treat*; ITT), jak i w zmodyfikowanej populacji ITT (ang. *modifiedIntention-To-Treat*; mITT), stanowiącej podzbiór tej pierwszej. Populację mITT stanowiło 247 pacjentów z centralnie potwierdzoną rearanżacją genu ALK, w tym 121 otrzymujących ensartynib oraz 126 leczonych kryzotynibem.

W lipcu 2020 roku, w populacji ITT, mediana czasu przeżycia wolnego od progresji (ang. *progression-freesurvival*; PFS) była istotnie dłuższa wśród pacjentów leczonych ensartynibem w porównaniu do osób otrzymujących kryzotynib (25,8 vs. 12,7 miesiąca; HR=0,51; 95% CI:35,0%-72,0%). Wynik ten sugeruje wyraźną przewagę pierwszego leków zakresie PFS. Potwierdzony odsetek odpowiedzi obiektywnej (ang. *Objective responce rate*; ORR) wyniósł 74% (95% CI: 66,0%-81,0%) w grupie badawczej i 67% (95% CI: 58,0%-74,0%) w grupie kontrolnej. Mediana czasu trwania odpowiedzi wśród badanych z odpowiedzią całkowitą lub częściową nie została osiągnięta w grupie ensartynibu, podczas gdy w drugim przypadku wynosiła 27,3 miesiąca.

W populacji mITT skuteczność leczenia została oceniona u pacjentów z centralnie potwierdzoną dodatnią rearanżacją genu ALK. Charakterystyki wyjściowe tej populacji były zbliżone do populacji ITT i zrównoważone pomiędzy kohortami. W grupie badawczej mediana PFS nie została osiągnięta, co wskazuje, że wielu chorych utrzymywało odpowiedź na leczenie, a progresja choroby nie wystąpiła w wyznaczonym okresie obserwacji. Wśród pacjentów leczonych kryzotynibem medianę PFS ustalono na 12,7 miesiąca. Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji po 24 miesiącach wyniosło w przypadku ensartynibu 54,2% (95% CI: 43,4%-63,7%), natomiast u chorych stosujących drugi schemat leczenia- 36,4% (95% CI: 27,1%-45,9%) po tym samym czasie. Pacjenci otrzymujący ensartynib mieli o 55% mniejsze ryzyko progresji choroby w porównaniu do badanych przyjmujących kryzotynib, na co wskazuje współczynnik HR wynoszący 0,45 (95% CI: 30,0%-66,0%). Pozostałe, warte uwagi, wskaźniki zostały ujęte w tabeli 2.

Tabela 2. Wartości parametrów w obrębie populacji mITT.

Wskaźnik	W grupie ensartynibu	W grupie kryzotynibu
ORR	75% (95% CI: 66,5%-82,6%)	68% (95% CI: 58,5%-75,5%)
CRR*	14% (95% CI: 8,4%-21,5%)	6% (95% CI: 2,3%-11,1%)

*CRR – ang. completeresponserate, odsetek odpowiedzi całkowitej

Opisywane leki badano również pod kątem skuteczności i efektywności leczenia u pacjentów z mierzalnymi przerzutami raka NSCLC do mózgu w momencie rozpoczęcia badania (było to jedenastu pacjentów w grupie ensartynibu oraz dziewiętnastu w grupie kontrolnej). Wśród chorych otrzymujących ensartynib, u 63,6% odnotowano redukcję ognisk nowotworowych w mózgu, w porównaniu do 21,1% osób leczonych alternatywnym farmaceutykiem. Dodatkowo, po 12 miesiącach terapii, jedynie u 4,2% uczestników stosujących pierwszy z badanych leków, rozwinęły się nowe przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego (OUN), podczas gdy w grupie kontrolnej odsetek ten wyniósł 23,9% (HR = 0,32; 95% CI: 16,0%-63,0%; P = 0,001). Wśród pacjentów z przerzutami do mózgu, mediana PFS dla ensartynibu wyniosła 11,8 miesiąca, natomiast dla kryzotynibu – 7,5 miesiąca. Progresję choroby w obrębie OUN zaobserwowano u 44,7% leczonych pierwszym preparatem oraz u 61,4% osób stosujących drugi schemat terapeutyczny.

W populacji mITT w trakcie trwania badania zmarło 62 pacjentów (30 [24,8%] leczonych ensartynibem i 32 [25,4%] z drugiej grupy [HR = 0,91; 95% CI: 0,54-1,54]). 2-letni wskaźnik przeżycia ogólnego wyniósł 78% (95% CI: 69,0%-84,0%) w grupie badawczej oraz 78% (95% CI: 70%-85%) w grupie kontrolnej. Mediana przeżycia ogólnego nie została osiągnięta w żadnym ze schematów leczenia.

Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych (ang. *adverse events*; AEs), będących skutkiem stosowania ensartynibu, należały: wysypka, podwyższony poziom aminotransferazy asparaginianowej (AST) oraz alaninowej (ALT), a także świąd, nudności, obrzęki i zaparcia. Dokładny ich wykaz oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiły, przedstawiono w tabeli 3. Większość AEs miała nasilenie nie wyższe niż stopień 2. Wysypka stopnia 3 wystąpiła u 11,2% pacjentów (16 ze 143) i była kontrolowana poprzez czasowe wstrzymanie terapii oraz zmniejszenie dawki leku.

Tabela 3. Najczęstsze działania niepożądane ensartynibu wraz z rozkładem procentowym i liczbą pacjentów.

Działania niepożądane	Liczba pacjentów (n = 143)	Odsetek pacjentów (%)
Wysypka	97	67,8%
Podwyższony AST	54	37,8%
Podwyższony ALT	69	48,3%
Świąd	38	26,6%
Nudności	32	22,4%
Obrzęki	30	21,0%
Zaparcia	29	20,3%
Niedokrwistość	20	14,0%
Podwyższona kreatynina	20	14,0%
Podwyższona fosfataza alkaliczna	19	13,3%
Podwyższona γ-glutamylotransferaza	19	13,3%
Wymioty	17	11,9%
Zmniejszony apetyt	16	11,2%

Zaobserwowano jedynie trzy przypadki AEs stopnia 4 związanych z leczeniem ensartynibem, obejmujących zwiększenie poziomu bilirubiny, podwyższony poziom kinazy kreatynowej oraz hiponatremię. Najczęstszymi AEs występującymi w grupie kontrolnej były: toksyczne uszkodzenia wątroby, nudności, obrzęki oraz zaparcia. Częstość występowania poważnych działań niepożądanych była niska w obu grupach (7,7% vs. 6,1%). Działania niepożądane wymagające zmniejszenia dawki były również porównywalne w obydwóch schematach terapeutycznych (ensartynib – 34 pacjentów z 143 [23,8%]; kryzotynib – 29 z 146 [19,9%]), podobnie jak te prowadzące do przerwania leczenia (ensartynib – 13 z 143 [9,1%]; kryzotynib – 10 z 146 [6,8%]). W przypadku nowego inhibitora ALK główną przyczyną przerwania terapii był wzrost enzymów wątrobowych (dotyczyło to 12 chorych). W żadnej z grup nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem [29].

Na podstawie pozytywnych wyników randomizowanego badania eXALT3 oceniającego efektywność ensartynibu, w listopadzie 2024 roku FDA zdecydowała się rekomendować ten lek dla dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim

miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, którzy wcześniej nie byli poddani terapii opartej na inhibitorze ALK. Decyzja ta była w dużej mierze rezultatem obserwowanego wydłużenia mediany PFS w grupie leczonej ensartynibem, która wyniosła 25,8 miesiąca, w porównaniu do jedynie 12,7 miesiąca w przypadku leczenia kryzotynibem, co stanowi dwukrotną różnicę na korzyść chorych [30].

Pierwsze badanie wieloośrodkowe fazy I/II u ludzi

Leora Horn i współpracownicy przedstawili wyniki pierwszego badania fazy I/II przeprowadzonego na ludziach, oceniającego bezpieczeństwo i skuteczność ensartynibu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z zrearanżacją genu kodującego kinazę ALK.

Ensartynib silnie hamował zarówno dziki typ ALK, jak i wszystkie oceniane mutanty ALK (F1174, C1156Y, L1196M, S1206R, T1151) z wartościami połowy maksymalnego stężenia hamującego (ang. *Half maximal inhibitory concentration*, IC50) in vitro <0,4 nmol/l, podczas gdy IC50 dla mutanta G1202R było około 10-krotnie wyższe - 3,8 nmol/l. Oprócz ALK, ensartynib silnie hamował również TPM3-TRKA, TRKC i GOPC-ROS1 z wartościami IC50 <1 nmol/l) oraz EphA2, EphA1, EphB1 i c-MET z wartościami IC50 wynoszącymi IC50 1–10 nmol/l.

Ensartynib był ogólnie dobrze tolerowany przez 97 przebadanych pacjentów, w tym 37 pacjentów w grupie z eskalacją dawki (ang. *dose escalation*) i 60 pacjentów w grupie z ekspansją dawki (ang. *dose expansion*). Większość (92%) pacjentów miała NSCNC. W grupie z eskalacją dawki było 4 pacjentów z rakiem głowy i szyi, 2 z rakiem jelita grubego i po 1 pacjencie z drobnokomórkowym rakiem płuc i rakiem piersi. Mediana wieku wynosiła 56 (zakres: 21–83) lat. Osiemdziesięciu (82%) pacjentów otrzymało co najmniej jedną wcześniejszą terapię systemową, w tym chemioterapię lub TKI ukierunkowane na ALK, podczas gdy 58 (60%) pacjentów miało ≥2 wcześniejsze linie terapii. Trzydziestu pięciu (36%) pacjentów miało przerzuty do mózgu na początku badania.

U 83 (86%) pacjentów wystąpiły działania niepożądane, takie jak wysypka (56%), nudności (36%), świąd (28%), wymioty (26%) i zmęczenie (22%). Częstotliwość i nasilenie nudności i wymiotów zmniejszyły się, gdy ensartynib przyjmowano z posiłkiem. Najczęściej działania niepożądane dotyczyły skóry, co było zgodne z faktem 9-krotnie wyższego stężenia leku w skórze niż w osoczu po 12 godzinach od podania pojedynczej dawki ensartynibu. Czternastu

pacjentów (14%) wymagało co najmniej jednej redukcji dawki, a piętnastu pacjentów (15%) wymagało co najmniej jednej przerwy w podawaniu leku z powodu toksyczności związanej z ensartinibem. Nie osiągnięto maksymalnej tolerowanej dawki. Zalecaną dawkę w fazie II ustalono na 225 mg, biorąc pod uwagę częstość występowania wysypki po dawce 250 mg bez poprawy stanu pacjenta.

Wśród ocenianych pacjentów leczonych dawką ≥ 200 mg, wskaźnik odpowiedzi (ang. *Response rate*, RR) wyniósł 60%, a mediana PFS wyniosła 9,2 miesiąca. RR u pacjentów nieleczonych wcześniej ALK TKI wyniósł 80%, a mediana PFS wyniosła 26,2 miesiąca. U pacjentów, którzy wcześniej przyjmowali tylko kryzotynib, RR wyniosło 69%, a mediana PFS 9,0 miesięcy. U pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali kryzotynib i inhibitor kinazy tyrozynowej ALK drugiej generacji, RR 25%, mediana PFS wynosiło 1,9 miesiąca.

Tabela 4. Wskaźnik odpowiedzi (RR) i mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) pacjentów, opis w tekście.

Grupa pacjentów	RR (%)	Mediana PFS (miesiące)
Leczeni dawką ≥ 200 mg	60	9,2
Nieleczeni wcześniej ALK TKI	80	26,2
Przyjmujący wcześniej tylko kryzotynib	69	9,0
Przyjmujący wcześniej kryzotynib i ALK TKI 2. generacji	25	1,9

Jednak obecne badanie ma kilka ograniczeń. Po pierwsze, jest to jednoramienne, nieporównawcze badanie fazy I/II. Należy zachować ostrożność przy interpretacji dostępnych wyników. Po drugie, konieczne są dalsze badania w celu ustalenia mechanizmów oporności na ensartinib i sposobu zintegrowania jego stosowania z obecnym schematem leczenia pacjentów NSCNC ALK+.

Randomizowane badanie fazy III, eXalt3, porównujące ensartinib z kryzotynibem u zaawansowanych pacjentów z NSCNC ALK+, zostało opisane powyżej [21].

Badanie NCT03215693

Wieloośrodkowe, jednoramienne i otwarte badanie NCT03215693 przeprowadzone przez Yunpeng Yang wraz ze współpracownikami w terminie od 28 września 2017 r. do 29 kwietnia 2019 r. objęło 160 pacjentów w wieku od

18 lat. Wszyscy wykazali NSCLC ALK+ w stadium IIIb (3%) lub IV (97%) potwierdzone metodą immunohistochemiczną, PCR (ang. *Polymerase Chain Reaction*) z odwrotną transkryptazą lub hybrydyzacją fluorescencyjną in situ. Dodatkowo badani mogli być leczeni wcześniej z wykorzystaniem nie więcej niż dwóch metod terapeutycznych, posiadać chorobę możliwą do określenia za pomocą kryteriów RECIST 1.1 (ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1*) oraz w skali ECOG (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*) klasyfikowani jako 2 lub mniej. W przypadku wystąpienia przerzutów do mózgu musiały być one bezobjawowe oraz nieleczone sterydami. Z analiz wykluczono 4 pacjentów ze względu na naruszenie kryteriów włączenia, zatem przedstawione dane finalnie dotyczą 156 osób. Spośród grupy badawczej 88% przeszło bezpośrednio z leczenia kryzotynibem na stosowanie ensartynibu. Celem naukowców była precyzyjne określenie bezpieczeństwa oraz skuteczności działania ensartynibu. Ponadto oceniono powiązania skuteczności preparatu z mutacjami oporności ALK u pacjentów NSCLC ALK+, którzy nie wykazali pozytywnej odpowiedzi na leczenie kryzotynibem.

Biorący udział w badaniu raz dziennie, doustnie przyjmowali 225mg ensartynibu. Dawka mogła ulec modyfikacji do 200mg lub 150mg w przypadku, gdy zaobserwowano działania niepożądane. Skutki terapii monitorowano co 6 tygodni w pierwszych 24 tygodniach, później co 9 tygodni. Do oceny służyła: tomografia komputerowa z kontrastem, rezonans magnetyczny, badania laboratoryjne oraz badanie krążącego DNA nowotworowego. Badanie przerywano w przypadku wystąpienia progresji choroby.

Komisja poddała ocenie 147 osób, które zaprezentowały odpowiedź na prowadzone leczenie. U 121 badanych ciężar zmiany nowotworowej uległ zmniejszeniu. Mediana przeżycia pacjentów bez zauważalnej progresji wyniosła 9·6 miesiąca, a więc była dłuższa niż przy certynibie (5·7 miesiąca), współmierna do mediany przy alektynibie (8·3 miesiąca) oraz krótsza niż przy brygatynibie (12·9 miesiąca). Nie udało się natomiast ustalić mediany całkowitego przeżycia. W 62% przypadków nastąpiła progresja choroby, bądź odnotowano zgon.

Tabela 5. Odpowiedź pacjentów na prezentowane leczenie.

	Liczba pacjentów (suma=147)
Całkowita odpowiedź	0
Potwierdzona, częściowa odpowiedź	76 (52%)
Niepotwierdzona częściowa odpowiedź	0
Stabilna choroba	61 (41%)

Postęp choroby	10 (7%)
Odsetek odpowiedzi obiektywnych	52%
Odsetek kontroli choroby	93%
Czas do pierwszej odpowiedzi podany w miesiącach	1–3

Fuzja ALK wystąpiła u 75 osób, natomiast u 70 wykryto fuzję EML4 – ALK. Wariant 1 był wykrywany najczęściej. Odnotowano również fuzje: ALK–HIP1, ALK–KIF5B, ALK–PPFIBP1 i ALK–DCHS1. Ponadto wykazano, iż zmiany nowotworowe zawierające wtórne mutacje punktowe oporności względem kryzotynibu: C1156Y, F1174, G1269A, I1171, L1152R/V i T1151 są wrażliwe na ensartynib. Natomiast sam preparat cechuje się słabą aktywnością w przypadku mutacji genetycznych, które mogą pośredniczyć w sygnalizacji obejścia (mutacje w EGFR oraz KRAS).

Ensartynib był dobrze tolerowany, jednak działania niepożądane wynikające ze stosowania preparatu wystąpiły u 91% badanych. Najczęściej zgłaszana była wysypka (89 pacjentów [56%]), podwyższone stężenie aminotransferazy alaninowej (74 pacjentów [46%]), podwyższone stężenie aminotransferazy asparaginianowej (65 pacjentów [41%]), podwyższone stężenie kreatyniny (30 pacjentów [19%]), zaparcia (29 pacjentów [18%]) oraz świąd (28 pacjentów [18%]). Żaden pacjent nie przerwał leczenia z powodu wysypki. Była ona terapeutycznie łatwa do opanowania. Wśród 8% odnotowano poważne działania niepożądane skorelowane z zastosowaną terapią. 3% stanowiły zgony spowodowane działaniami niepożądanymi, jednakże nie udowodniono związku z leczeniem.

Opisywana praca uzasadniła stosowanie ensartynibu u pacjentów z ALK-dodatnim, niedrobnokomórkowym rakiem płuca u których kryzotynib okazał się nieskuteczny. Zaobserwowano również poprawę u pacjentów posiadających przerzuty do mózgu. Należy pamiętać jednak, że badanie to miało trzy bardzo ważne ograniczenia: małe grupy pacjentów prezentujących poszczególne mutacje ALK, nie określono mechanizmów oporności na ensartynib oraz analiza biomarkerów opierała się na genotypowaniu osocza, co finalnie mogło doprowadzić do błędnych wniosków [31].

Ponadto badania z 2024r. również potwierdzają zwiększenie się przeżycia całkowitego wśród pacjentów z niereagującym na kryzotynib NSCLC ALK+ dzięki zastosowaniu ensartynibu [32].

PODSUMOWANIE

Rak płuca jest jednym z najczęściej diagnozowanych nowotworów złośliwych i stanowi główną przyczynę zgonów onkologicznych – pierwszą wśród mężczyzn i drugą wśród kobiet [33]. Wyróżniamy dwa główne typy tego nowotworu: drobnokomórkowy i niedrobnokomórkowy. Omawiany w pracy niedrobnokomórkowy rak płuca odpowiada za około 80-85% wszystkich przypadków tej choroby [34]. Cechuje go wolniejszy rozwój niż postaci drobnokomórkowej, natomiast posiada ograniczoną wrażliwość na chemioterapię, co sprawia, że jego leczenie stanowi spore wyzwanie, szczególnie na zaawansowanych etapach, gdy metody miejscowe takie jak chirurgia i radioterapia mają zdecydowanie mniejsze zastosowanie [35]. Kluczowe znaczenie mają wówczas terapie celowane, nakierowane na konkretne mechanizmy molekularne, uwydatniające się w patologicznym funkcjonowaniu komórek określonego guza, które również charakteryzuje mniejsza toksyczność oraz brak działań niepożądanych typowych dla chemioterapii, wpływających dodatkowo negatywnie na zdrowie fizyczne i psychiczne chorych (np. mielosupresja, utrata włosów, bezpłodność) [36]. Przykładem takiej terapii jest ensartynib – inhibitor kinazy ALK, zaakceptowany przez FDA w listopadzie 2024 roku, którego skuteczność (przy akceptowalnych działaniach niepożądanych) u chorych z dodatnią rearanzacją genu ALK została potwierdzona w licznych badaniach opisywanych w niniejszej pracy. Lek znacząco wydłużał PFS w porównaniu ze swoim starszym odpowiednikiem, co dla wielu pacjentów onkologicznych ma istotną wartość [37]. Postęp i rozwój dokonywany w dziedzinie terapii celowanych jest niezwykle ważny i będzie odgrywał kluczową rolę w strategiach leczenia nowotworów, przyczyniając się do zwiększenia skuteczności i precyzji interwencji medycznych, co jest kluczowe w kontekście prognoz Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization*; WHO), według których do 2050 roku liczba nowych przypadków zachorowań na choroby onkologiczne na świecie wzrośnie do 35 milionów. Stanowi to 77% wzrost w porównaniu z danymi z 2022 roku. Z tego powodu nieustanny rozwój nowoczesnych metod terapeutycznych, zwłaszcza w kontekście raka płuca, jest fundamentalny dla skutecznej walki z nowotworami w przyszłości [38].

REFERENCJE

1. Hill Ab. The Environment and disease association or causation. *Proc R Soc Med.* 1965;58(5):295-300. doi:10.1177/00359157650580050.
2. Serwis Ministerstwa Zdrowia i Narodowego Funduszu Zdrowia. Jak zapobiegać rakowi płuca? <https://pacjent.gov.pl/aktualnosc/jak-zapobiegac-rakowi-pluca>. Dostęp: 29.03.2025r.
3. Krajowy Rejestr Nowotworów. Nowotwory płuca i opłucnej. Czynniki ryzyka. <https://onkologia.org.pl/pl/nawotwory-pluca-i-oplucnej-czynniki-ryzyka>. Dostęp:29.03.2025r.
4. Krajowy Rejestr Nowotworów. Raporty. Zachorowania/Zgony. <https://onkologia.org.pl/pl/raporty>. Dostęp: 25.03.2025r.
5. International Agency for Research on Cancer (IARC). Lung cancer. <https://www.iarc.who.int/cancer-type/lung-cancer/>. Dostęp:29.03.2025r.
6. Kumar V., Abbas A.K., Aster Jon C. *Patologia Robbins*. Edra Urban & Partner. Wrocław 2019. 569-579.
7. *Medycyna Praktyczna. Interna. Mały podręcznik*. <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.3.14.1>. Dostęp: 25.03.2025r.
8. Berghmans T, Lievens Y, Aapro M, et al. European Cancer Organisation Essential Requirements for Quality Cancer Care (ERQCC): Lung cancer. *Lung Cancer.* 2020;150:221-239. doi:10.1016/j.lungcan.2020.08.017.
9. Nasim F, Sabath BF, Eapen GA. Lung Cancer. *Med Clin North Am.* 2019;103(3):463-473. doi:10.1016/j.mcna.2018.12.006.
10. Osmani L, Askin F, Gabrielson E, Li QK. Current WHO guidelines and the critical role of immunohistochemical markers in the subclassification of non-small cell lung carcinoma (NSCLC): Moving from targeted therapy to immunotherapy. *Semin Cancer Biol.* 2018 Oct;52(Pt 1):103-109. doi: 10.1016/j.semcancer.2017.11.019.
11. Liang H, Xu Y, Zhao J, Chen M, Wang M. Hippo pathway in non-small cell lung cancer: mechanisms, potential targets, and biomarkers. *Cancer Gene Ther.* 2024;31(5):652-666. doi:10.1038/s41417-024-00761-z.

12. Ma Y, Pan H, Liu Y, et al. Ensartinib in advanced ALK-positive non-small cell lung cancer: a multicenter, open-label, two-staged, phase 1 trial. *J Thorac Dis.* 2022;14(12):4751-4762. doi:10.21037/jtd-22-1606.
13. Gao H, Zhang JY, Zhao LJ, Guo YY. Synthesis and clinical application of small-molecule inhibitors and PROTACs of anaplastic lymphoma kinase. *Bioorg Chem.* 2023;140:106807. doi:10.1016/j.bioorg.2023.106807.
14. Bayliss R, Choi J, Fennell DA, et al. Molecular mechanisms that underpin EML4-ALK-driven cancers and their response to targeted drugs. *Cell Mol Life Sci.* 2016;73(6):1209-1224. doi:10.1007/s00018-015-2117-6.
15. Hallberg B, Palmer RH. Mechanistyczny wgląd w receptor tyrozynowej kinazy ALK w biologii raka u ludzi. *Nat Rev Cancer*(2013) 13(10):685–700. doi: 10.1038/nrc3580.
16. Hallberg B, Palmer RH. Rola receptora ALK w biologii raka. *Ann Oncol* (2016) 27 Suppl 3:iii4–15. doi: 10.1093/annonc/mdw301.
17. Cancer Network. Ensartinib yields promising efficacy in pretreated METex14-positive NSCLC. https://www.cancernetwork.com/view/ensartinib-yields-promising-efficacy-in-pretreated-metex14-positive-nsclc?fbclid=IwY2xjawJc-gtleHRuA2FlbQIxMAABHt9U4k-V1akqfL-_3L62yzM8ELtOx8e4Q2b5aWFOCQrMsTitT2TTPBP59y5J_aem__e1HYztx-KipBsCN98eYLA Dostęp: 04.04.2025r.
18. Menichincheri M, Ardini E, Magnaghi P, et al. Discovery of entrectinib: a new 3-aminoindazole as a potent inhibitor of anaplastic lymphoma kinase (ALK), ROS1 and pan-tropomyosin receptor kinases (pan-TRKs). *J Med Chem.* 2016;59(7):3392-3408. doi:10.1021/acs.jmedchem.6b00064.
19. What is the mechanism of ensartinib hydrochloride? <https://synapse.patsnap.com/article/what-is-the-mechanism-of-ensartinib-hydrochloride> Dostęp: 20.02.2024r.
20. Yang, Yanpinga,b; He, Xinchengc; Xiao, Wenxuana; Bai, Juna; Liu, Yia. Ensartinib is effective in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer with MET amplification after multi-line ALK-TKIs resistance: a case report. *Anti-Cancer Drugs* 35(3):p 292-297, March 2024. doi: 10.1097/CAD.0000000000001559.

21. Horn L, Infante JR, Reckamp KL, et al. Ensartinib (X-396) in ALK-Positive Non-Small Cell LungCancer: Results from a First-in-Human Phase I/II, MulticenterStudy. ClinCancer Res. 2018;24(12):2771-2779. doi:10.1158/1078-0432.CCR-17-2398.
22. Cameron LB, Hitchen N, Chandran E, Morris T, Manser R, Solomon BJ, et al. Targeted therapy for advanced anaplastic lymphoma kinase (ALK)-rearranged non-small cell lung cancer. Cochrane Database Syst Rev. (2022) 1:CD013453. doi: 10.1002/14651858.CD013453.pub2.
23. National cancer institute, division of cancer treatment and diagnosis, ensartynib (X-396), https://nciformulary.cancer.gov/available_agents/Ensartinib.htm Dostęp: 20.02.2025r.
24. Ma Y, Pan H, Liu Y, et al. Ensartinib in advanced ALK-positive non-small celllungcancer: a multicenter, open-label, two-staged, phase 1 trial. J ThoracDis. 2022;14(12):4751-4762. doi:10.21037/jtd-22-1606.
25. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-ensartinib-alk-positive-locally-advanced-or-metastatic-non-small-cell-lung-cancer>. Dostęp: 20.02.2025r.
26. Wu J, Lin Z. Non-small cell lung cancer targeted therapy: drugs and mechanisms of drug resistance. Int J Mol Sci. (2022) 23:15056. doi: 10.3390/ijms232315056
27. Peng L, Zhu L, Sun Y, Stebbing J, Selvaggi G, Zhang Y, et al. Targeting ALK rearrangements in NSCLC: current state of the art. Front Oncol. (2022) 12:863461. doi: 10.3389/fonc.2022.863461
28. Shi L, Gao S, Tong L, et al. Pathological complete response to long-course neoadjuvant alectinib in lung adenocarcinoma with EML4-ALK rearrangement: report of two cases and systematic review of case reports. Front Oncol. 2023;13:1120511. Published 2023 Jun 20. doi:10.3389/fonc.2023.1120511
29. Horn L, Wang Z, Wu G, et al. Ensartinib vs Crizotinib for Patients With AnaplasticLymphomaKinase-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: A Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2021;7(11):1617-1625. doi:10.1001/jamaoncol.2021.3523.

30. U.S. Food & Drug Administration. FDA approves ensartinib for ALK-positive locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer; <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-ensartinib-alk-positive-locally-advanced-or-metastatic-non-small-cell-lung-cancer>; Dostęp: 18.02.2025r.
31. Yang Y, Zhou J, Zhou J, et al. Efficacy, safety, and biomarker analysis of ensartinib in crizotinib-resistant, ALK-positive non-small-cell lung cancer: a multicentre, phase 2 trial. *Lancet Respir Med*. 2020;8(1):45-53. doi:10.1016/S2213-2600(19)30252-8.
32. Zheng J, Wang T, Yang Y, et al. Updated overall survival and circulating tumor DNA analysis of ensartinib for crizotinib-refractory ALK-positive NSCLC from a phase II study. *Cancer Commun (Lond)*. 2024;44(4):455-468. doi:10.1002/cac2.12524.
33. Raskova Kafkova L, Mierzwicka JM, Chakraborty P, et al. NSCLC: from tumorigenesis, immune checkpoint misuse to current and future targeted therapy. *Front Immunol*. 2024;15:1342086. doi:10.3389/fimmu.2024.1342086.
34. Alduais Y, Zhang H, Fan F, Chen J, Chen B. Non-small cell lung cancer (NSCLC): A review of risk factors, diagnosis, and treatment. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(8):e32899. doi:10.1097/MD.00000000000032899.
35. Medycyna Praktyczna; Rak płuca - Interna Podręcznik; <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.3.14.1.>; Dostęp: 19.02.2025r.
36. Lee JM, McNamee CJ, Toloza E, et al. Neoadjuvant Targeted Therapy in Resectable NSCLC: Current and Future Perspectives. *J Thorac Oncol*. 2023;18(11):1458-1477. doi:10.1016/j.jtho.2023.07.006; Amjad MT, Chidharla A, Kasi A. Cancer Chemotherapy. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; February 27, 2023.
37. U.S. Food & Drug Administration. FDA approves ensartinib for ALK-positive locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer; <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-ensartinib-alk-positive-locally-advanced-or-metastatic-non-small-cell-lung-cancer>; Dostęp: 18.02.2025r.

38. World Health Organization. Global Cancer burden growing, amidst mounting need for services. <https://www.who.int/news/item/01-02-2024-global-cancer-burden-growing--amidst-mounting-need-for-services>; Opublikowany: 01.02.2024r. Dostęp: 19.02.2025 r.

PONSEGROMAB – NADZIEJA W LECZENIU KACHEKSJI NOWOTWOROWEJ

**Kinga Krzywonos, Zuzanna Kolanko, Aleksandra Kotapka,
Adam Iwanicki, Julia Jeziorna**

Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Biofizyki im. prof. Zbigniewa Religi,
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: Ponegromab jest innowacyjnym, celowanym przeciwciałem monoklonalnym wiążącym się z GDF-15. Cytokina ta odgrywa kluczową rolę w patogenezie kacheksji nowotworowej – stanu związanego z utratą masy ciała, osłabieniem siły mięśniowej oraz zaburzeniami apetytu. Wykazano, że jej podwyższone stężenie koreluje z wyniszczeniem oraz pogorszeniem rokowania. Ponegromab poprzez selektywną inhibicję GDF-15 prowadzi do zahamowania objawów kacheksji i poprawy stanu ogólnego chorych. Aktualnie lek został zatwierdzony w terapii kacheksji u pacjentów onkologicznych w Japonii. Niniejsza praca jest analizą dwóch badań klinicznych (badanie fazy Ib i II) dotyczących działania i bezpieczeństwa ponegromabu wśród chorych na zaawansowanego przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuc, zaawansowanego/nieoperacyjnego raka trzustki lub przerzutowego raka jelita grubego. Badania udowodniły zadowalający profil bezpieczeństwa leku – ilość zgłaszanych działań niepożądanych była porównywalna z grupą przyjmującą placebo. Wśród uczestników odnotowano wzrost masy ciała i masy mięśniowej, poprawę apetytu oraz wzrost aktywności fizycznej. Z powodu różnych kryteriów oceny skuteczności leku w obu przedstawionych badaniach nie jest możliwe ich dokładne porównanie. Otrzymane wyniki wymagają weryfikacji na większej, bardziej zróżnicowanej populacji pacjentów oraz powinny koncentrować się na długoterminowym bezpieczeństwie i skuteczności leku.

Słowa kluczowe: GDF-15, kacheksja, nowotwór, ponegromab

Abstract: Ponegromab is an innovative, targeted monoclonal antibody that binds to GDF-15. This cytokine plays a key role in the pathogenesis of cancer cachexia – a condition associated with weight loss, muscle weakness and appetite disorders. Its elevated levels have been shown to correlate with cachexia and worsening prognosis. Ponegromab, through selective inhibition of GDF-15, leads to the inhibition of cachexia symptoms and improvement of the general condition of patients. Currently, the drug has been approved for the treatment of cachexia in oncology patients in Japan. This work is an analysis of two clinical trials (phase Ib and II) on the effect and safety of ponegromab in patients with advanced metastatic non-small cell lung cancer, advanced/inoperable pancreatic cancer or metastatic colorectal cancer. The studies have proven a satisfactory safety profile of the drug – the number of reported adverse events was comparable to the placebo group. The participants noted an increase in body and muscle mass, improved appetite

and increased physical activity. Due to different criteria for assessing the efficacy of the drug in both studies, it is not possible to compare them precisely. The obtained results require verification in a larger, more diverse patient population and should focus on the long-term safety and efficacy of the drug.

Keywords: cachexia, GDF-15, neoplasm, ponsegromab

DEFINICJA I PODZIAŁ KACHEKSJI

Kacheksja, definiowana jako daleko posunięte wyniszczenie organizmu, jest nieprawidłowym stanem odżywienia pacjentów wyszczególnionym w klasyfikacji ICD-10 (ang. *International Classification of Diseases*) – kod R64 [1]. Stanowi powszechny oraz istotny problem współczesnej medycyny na całym świecie [2]. Współwystępuje z zaawansowanymi chorobami np. z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, posocznicą, przewlekłą niewydolnością serca i towarzyszy nawet 80% chorym onkologicznie, głównie w nowotworach układu pokarmowego [3, 4]. Zespół wyniszczenia ma wieloczynnikową przyczynę, na którą składają się: zmniejszone przyjmowanie składników odżywczych oraz zaburzenia metaboliczne, w efekcie których dochodzi przede wszystkim do utraty masy ciała, jak również zaniku mięśni w wyniku wzmożonego katabolizmu i rozpadu białek. Ponadto nasila się stan zapalny w organizmie i może dochodzić do powstania niedokrwistości. W rezultacie jakość życia znacząco się obniża, a skutki uboczne leczenia pierwotnej choroby są bardziej dostrzegalne. Obok utraty jakości życia, wielu chorych jest dyskwalifikowanych z zaplanowanego i zaleconego postępowania medycznego, np. z radioterapii, chemioterapii czy leczenia operacyjnego.

Kacheksję klinicznie dzielimy na 3 etapy: prekacheksja, kacheksja oraz kacheksja oporna na leczenie (uporczywa) (tabela 1.) [3, 4].

Tabela. 1 Kliniczny podział kacheksji [3, 4]

prekacheksja	kacheksja	kacheksja oporna na leczenie
- niezamierzona utrata wagi $\leq 5\%$ w ciągu 6 miesięcy - zmiany metaboliczne - anoreksja - nieprawidłowa tolerancja glukozy	- niezamierzona utrata masy ciała $> 5\%$ w ciągu 6 miesięcy lub powyżej 2% u chorych z sarkopenią lub BMI (ang. <i>body mass index</i>) poniżej 20 kg/m^2 - spadek masy i siły mięśniowej - uogólnione zmęczenie i osłabienie	- aktywny proces kataboliczny związany z zaawansowaną chorobą nowotworową i stanem zapalnym - stopień 3-4 w skali sprawności Wschodniej Kooperatywnej Grupy Onkologów (ECOG Eastern Cooperative Oncology Group) - przewidywany czas przeżycia poniżej 3 miesięcy

Ryzyko progresji prekacheksji zależy od rodzaju i stopnia zaawansowania nowotworu, stanu odżywienia, obecności ogólnoustrojowej reakcji zapalnej oraz odpowiedzi chorego na zastosowane leczenie [3, 4].

Według najnowszych badań osoby bez znacznych spadków masy ciała i z wysokim BMI na początkowym etapie choroby, wykazują dłuższą przeżywalność. Wykazano również, iż kacheksja częściej dotyka pacjentów w podeszłym wieku oraz tych chorujących na nowotwory układu pokarmowego [3, 5, 6].

Przyczyny i objawy kacheksji

Niedostateczny poziom odżywienia u pacjentów chorych onkologicznie ma dwie główne przyczyny: związane z chorobą oraz ze skutkami ubocznymi leczenia systemowego [4].

Osoby przewlekłe chore często przyjmują niedostateczną ilość pokarmów. Przyczyną tego może być obecnością guza, który wzmacnia uczucie sytości, utrudnia połykanie, pasaż jelitowy czy trawienie. Apetyt może być również hamowany ośrodkowo w podwzgórzu przez takie czynniki jak cytokiny prozapalne: interleukina 1 (IL-1, ang. *interleukin-1*) i interleukina 6 (IL-6, ang. *interleukin-6*) oraz czynnik martwicy nowotworu α (TNF- α ang. *tumor necrosis factor- α*). Ponadto może wzrastać stężenie hormonów sytości - leptyny i proopiomelanokortyny, a spadać stężenie greliny i neuropeptydu Y [4, 7, 8].

Ogólnoustrojowa reakcja zapalna indukowana przez cytokiny nasila wytwarzanie białek ostrej fazy i wzmacnia zapotrzebowanie organizmu na aminokwasy. Przy niedostatecznej podaży białka w diecie nasileniu ulegają procesy kataboliczne stymulowane przez czynnik indukujący proteolizę oraz czynnik mobilizujący lipidy (LMF – lipid mobilizing factor), co prowadzi do rozpadu mięśni [4].

Kolejną składową jest wzmożony wychwyt glukozy przez komórki nowotworowe, co przy jej niedostatecznej ilości w organizmie nasila procesy glikogenezolizy w wątrobie, a następnie glukoneogenezy – degradacja masy mięśniowej i tkanki tłuszczowej [4].

Wśród przyczyn jatrogennych kacheksji wymienia się m.in. znaczną ilość badań i procedur medycznych w szpitalach wymagających pozostania na czczo, resekcje części przewodu pokarmowego objętych procesem nowotworowym - zmniejszających powierzchnię wchłaniania składników odżywczych oraz leczenie systemowe wiążące się z wieloma działaniami niepożądanymi, np. jadłowstręt, wymioty, nudności, zaparcia, biegunki, bóle brzucha czy zapalenia błony

śluzowej przewodu pokarmowego. Powyższe składowe znacząco obniżają ilość przyjmowanych pokarmów przez chorych [4, 9, 10].

Liczne skutki uboczne leczenia, długotrwałe obniżenie odporności i nawracające infekcje, którym często towarzyszy gorączka są kolejnymi elementami znacznie zwiększającymi zapotrzebowanie energetyczne. Dodatkowo stres i lęk towarzyszący chorobie oraz skomplikowanemu leczeniu także zmniejszają chęć przyjmowania pokarmów [4, 11].

Obserwowane jest gorsze rokowanie u chorych z obniżoną masą ciała spowodowane m.in. trudniejszym gojeniem się ran pooperacyjnych i wydłużeniem czasu do wdrożenia leczenia ajduwantowego [4].

Niemожność i niechęć przyjmowania pokarmów doustnie wiąże się z koniecznością wprowadzenia żywienia dojelitowego lub pozajelitowego i narażeniem chorych na ryzyko wynikające z kolejnych zabiegów medycznych [4].

Chorzy niedożywieni zmagają się z osłabieniem i zmęczeniem, a ich pogarszający się stan fizyczny obniża nastrój i może prowadzić do rozwoju depresji [4, 12].

Stan odżywienia chorych kontrolowany jest przez m.in. dietetyków, psychologów oraz psychiatrów, stosuje się także preparaty uzupełniające niedobory witamin i białka [4, 12].

Wtórnie do kacheksji rozwijają się zakażenia oraz zaburzenia funkcji układów – moczowego, pokarmowego i oddechowego, zaburzenia funkcji wątroby – powstanie obrzęków. Niska masa mięśni szkieletowych (LSMM – ang. *low skeletal muscle mass*) i tkanki kostnej utrudnia codzienne poruszanie się, istotnie zwiększa toksyczność leczenia przeciwnowotworowego i prowadzi w wielu przypadkach do unieruchomienia. Wiąże się to z większym ryzykiem rozwoju choroby zakrzepowo-zatorowej, chorób sercowo-naczyniowych i udarów [4, 13, 14].

Samopoczucie chorego, stan sprawności oraz wyniki badań laboratoryjnych mają ogromny wpływ na podejmowanie całości decyzji terapeutycznych [4].

Czynniki wpływające na częstość występowania zespołu wyniszczenia u chorych onkologicznie (rycina 1.)



Rycina 1. Czynniki wpływające na częstość występowania zespołu wyniszczenia u chorych onkologicznie [opracowanie własne], [4, 15, 16]

LECZENIE PACJENTÓW KACHEKTYCZNYCH

Leczenie nefarmakologiczne

Interwencja polega na wprowadzeniu właściwej diety i suplementów. Zaleca się wzbogacanie pokarmów o kwasy tłuszczowe omega-3: kwas eikozapentaenowy (EPA) i dokozaheksaenowy (DHA) – wykazano korzystny wpływ na poprawę masy ciała, wzrost odporności chorego i działanie hamujące syntezę cytokin prozapalnych. Dieta bogatobiałkowa, w tym suplementacja białka serwatkowego, poprawia stan odżywienia i zmniejsza toksyczność np. chemioterapii. Badania wykazały korzystny wpływ stosowania leucyny - aminokwasu wpływającego na wzrost beztłuszczowej masy ciała u osób z nowotworami przewodu pokarmowego oraz BCAA (aminokwasy o rozgałęzionych łańcuchach, ang. *branched-chain amino acids*) u pacjentów po operacjach raka żołądka, które zmniejszały utratę

beztłuszczowej masy ciała [4, 17, 18, 19]. Również aktywność fizyczna łagodzi objawy choroby, oddziałuje na zahamowanie progresji sarkopenii, zmniejsza ogólne osłabienie i redukuje bezsenność [4, 20].

Leczenie farmakologiczne

Leczenie kacheksji powinno być prowadzone równoległe z leczeniem przeciwnowotworowym, aby przyniosło oczekiwane skutki. Do tej pory amerykańska Agencja Żywności i Leków (FDA ang. *Food and Drug Administration*) nie zarejestrowała żadnego preparatu do leczenia wyniszczenia w przebiegu nowotworu. Rekomendowane są różne terapie, mające wspomóc leczenie i zminimalizować objawy choroby. Glikokortykosteroidy wpływają na polepszenie apetytu i samopoczucie, jednak ich działania niepożądane tj. immunosupresja, utrata siły mięśniowej - zmniejszają ich korzystne działanie. Agonista receptora dla greliny – anamorelina wzmacnia apetyt i oddziałuje na lipogenezę, nie wykazuje przy tym znaczących skutków ubocznych. Inhibitor miostatyny, czyli LY2495655 to humanizowane przeciwciało monoklonalne wykorzystywane do leczenia zaników mięśni. W terapii kacheksji zwiększa beztłuszczową masę ciała oraz siłę mięśniową. Podobne działanie wykazuje testosteron - hormon o właściwościach anabolicznych. Liczne badania leków stosowanych powszechnie w innych schorzeniach, m.in. niesteroidowe leki przeciwzapalne, olanzapina, mirtazapina, inhibitory konwertazy angiotensyny, analogi progesteronu, nie wykazały znaczących korzyści z ich stosowania w leczeniu kacheksji [3, 4, 18, 21, 22].

Ponsegromab (PF-06946860)

Lekiem, który stanowi nadzieję dla pacjentów nowotworowych i kachektycznych jest ponsegromab – silne, wysoce selektywne, humanizowane przeciwciało monoklonalne wiążące się z różnicującym czynnikiem wzrostu 15 (GDF-15, ang. *growth differentiation factor 15*). Działa jako inhibitor GDF-15 – hamuje jego związanie z receptorem GFRAL [1, 23].

Czynnik różnicowania wzrostu (GDF-15)

GDF-15 to cytokina indukowana stresem, związana z receptorem alfa-podobnym rodziny czynników neurotroficznych pochodzących z komórek glejowych (GFRAL) w tyłomózgowiu. Udowodniono, że szlak GDF-15-GFRAL jest

głównym modulatorem anoreksji, masy ciała i związany jest z mechanizmem wyniszczenia. Badania na modelach zwierzęcych wykazały, że GDF-15 indukował wyniszczenie, a spadek GDF-15 - hamował. Wyższe stężenia GDF-15 powiązane są ze spadkiem masy ciała, siły mięśniowej i obniżony przeżyciem pacjentów onkologicznych [1, 24].

OTWARTE BADANIE KLINICZNE FAZY IB (NCT04299048)

Cel badania

Za główny cel badania uznano scharakteryzowanie tolerancji i bezpieczeństwa podskórnych iniekcji onsegregromabu w populacji osób badanych. Analizowano również stężenia onsegregromabu i GDF-15 w surowicy oraz skuteczność leczenia [25].

Projekt i uczestnicy

Badanie przeprowadzono w 13 ośrodkach w Stanach Zjednoczonych w okresie od listopada 2020 roku do marca 2022 roku. Okres 24 tygodni został podzielony na 12-tygodniowe leczenie i 12-tygodniową obserwację uczestników. Przebadano łącznie 20 uczestników, a 11 spośród nich włączono do badania (10 osób otrzymało przynajmniej jedną dawkę leczenia) [25].

Do projektu włączono osoby dorosłe z udokumentowanym rozpoznaniem cytologicznym lub histopatologicznym zaawansowanego przerzutowego raka płuc niedrobnokomórkowego, zaawansowanego/nieoperacyjnego raka trzustki lub przerzutowego raka jelita grubego. Kolejnym kryterium było wyniszczenie zdefiniowane jako BMI <20 z mimowolną utratą masy ciała >2% w przeciągu 6 miesięcy lub mimowolna utrata masy ciała >5% w ciągu 6 miesięcy niezależnie od BMI oraz podwyższone stężenie GDF-15 w surowicy ($\geq 1,5$ ng/ml). Pacjenci musieli również przystąpić do powyższego badania w pierwszym lub drugim cyklu aktualnej terapii przeciwnowotworowej [25].

Z badania wykluczono osoby z innymi rodzajami nowotworów (<5 lat w remisji), z wyniszczeniem z przyczyn nieonkologicznych, z objawowymi przerzutami do mózgu i związaną z tym koniecznością stosowania sterydoterapii, mające zaplanowaną radioterapię, z pozytywnym wynikiem testu na HIV (ang. *Human Immunodeficiency Virus*), karmione przez sondę lub pozajelitowo, po gastrektomii, będące w ciąży lub karmiące piersią [25]

8 na 10 uczestników ukończyło badane leczenie (2 przerwało leczenie z powodu pogorszenia stanu zdrowia). Do obserwacji trwającej 12-tygodni weszło 8 pacjentów, z czego 7 ukończyło badanie (1 pacjent zmarł w trakcie obserwacji) [25].

Znacząca większość pacjentów (70%) to osoby rasy białej oraz płci męskiej. Mediana wieku i BMI wynosiła odpowiednio 69,5 lat oraz 22,8 kg/m². Pacjenci z rakiem jelita grubego stanowili 40%, z rakiem niedrobnokomórkowym płuca i rakiem trzustki - po 30% [25].

Procedury

Uczestnicy otrzymywali podskórnie 200 mg ponsegromabu co 3 tygodnie, przez okres 12 tygodni - łącznie 5 dawek leku. Nadal jednak stosowano standardową terapię przeciwnowotworową zgodną z daną jednostką chorobową [25].

Punkty końcowe i oceny

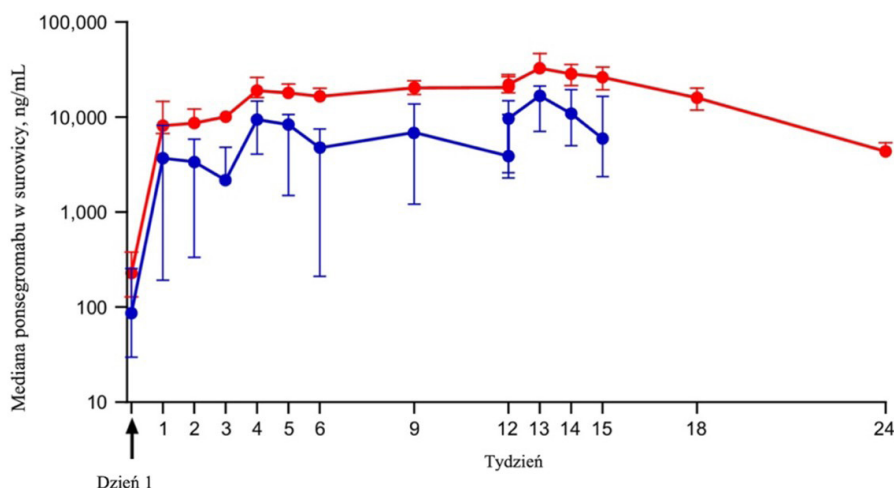
Masa ciała została uznana za punkt końcowy eksploracyjny. Pomiar wykonano 1. dnia oraz w 6., 12., 15., 18., i 24. tygodniu. Przeprowadzono także tomografię komputerową klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy, która miała na celu ocenę wskaźnika mięśni szkieletowych lędźwiowych (LSMI ang. *Lumbar Skeletal Muscle Index*) oraz ocenę guza zgodnie z kryteriami RECIST (ang. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumours*). Kontrolowano także poziom aktywności fizycznej i sen przy pomocy akcelerometrii. Na podstawie tych pomiarów obliczono średnie wartości czasu dla aktywności siedzącej, lekkiej i umiarkowanej, całkowitego czasu snu oraz prędkości chodu pacjentów.

Ocena bezpieczeństwa badania obejmowała: ocenę reakcji w miejscu wstrzyknięcia, badanie fizykalne i pomiar parametrów życiowych, wykonanie EKG, kliniczną ocenę laboratoryjną (ocena stężenia w surowicy ponsegromabu, GDF-15 i przeciwciał przeciwleukowych przeciwko ponsegromabowi) oraz rejestr zdarzeń niepożądanych w trakcie leczenia [25].

Stężenie ponsegromabu w surowicy

Stężenie niezwiązane ponsegromabu w surowicy wykryto już w 3 godzinie po podaniu pierwszej dawki, a mediana stężenia wynosiła 86,3 ng/ml.

Pozostałe mediany stężenia niezwiązanego i całkowitego ponsegromabu przedstawia rycina 2 [25].



Rycina 2. Mediany stężenia niezwiązanego i całkowitego ponsegromabu [25].

Stężenia GDF-15 w surowicy

Mediana stężenia niezwiązanego GDF-15 w surowicy wynosiła 2,269 ng/ml. Po iniekcjach 200 mg ponsegromabu co trzy tygodnie, mediana stężeń była poniżej dolnej granicy oznaczalności. Nieznaczne wzrosty stężenia GDF-15 w porównaniu do stężenia wyjściowego w kolejnych tygodniach przedstawia rycina 3. Zakres całkowitego stężenia GDF-15 wyniósł 4,260 ng/ml po pierwszym podaniu, a maksymalne jego stężenia 3230 ng/ml w 15. tygodniu – rycina 4 [25].

Przeciwciała przeciwekowe i ocena skuteczności eksploracyjnej

U pacjentów leczonych ponsegromabem nie wykryto obecności przeciwciał ADA (ang. *anti-drug antibodies*) na początku leczenia oraz po 5 dawkach leku [25].

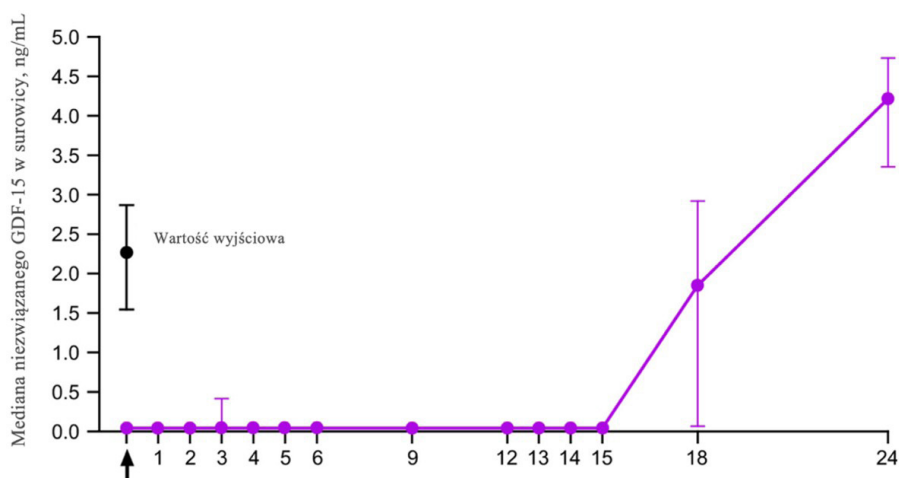
Średni wzrost masy ciała w porównaniu z wartością początkową odnotowano we wszystkich punktach czasowych zarówno podczas leczenia jak i obserwacji. Wzrost ten średnio wyniósł 6,6% w stosunku do początkowych wartości [25].

Średni czas aktywności siedzącej na początku projektu stanowił 49,7% całego dnia. W 6 i 12 tygodniu odnotowano zmniejszenie aktywności siedzącej

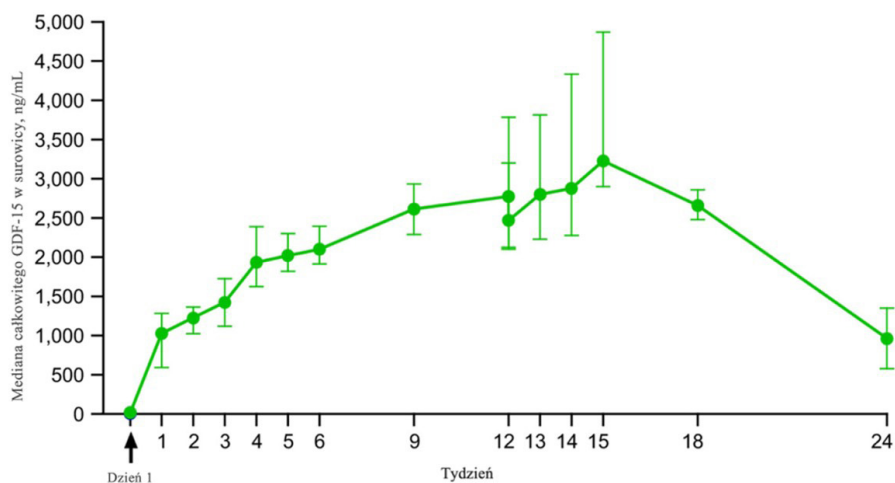
i stanowiła ona tylko 10,2% całego dnia w 12. tygodniu. Średni czas aktywności lekkiej stanowił początkowo 3,11% a jego wzrost nastąpił w 12. tygodniu o 0,27%. Średni czas aktywności umiarkowanej wzrósł o 0,97% od wartości początkowej wynoszącej 1,45% całego dnia [25].

Średni czas snu na początku badania wynosił 25,1% dnia, czyli 357,3 minut/dzień. W 12. tygodniu obserwowano maksymalny wzrost o 4,1% [25].

Średnia prędkość chodu przed leczeniem liczyła 0,782 m/s, z maksymalnym wzrostem o 0,049 m/s [25].



Rycina 3. Mediana niezwiązanego GDF-15 w surowicy [25]



Rycina 4. Mediana całkowitego GDF-15 w surowicy [25]

Bezpieczeństwo

Uczestnicy nie zgłosili żadnych działań niepożądanych podczas leczenia oraz reakcji w miejscu podania. Nie odnotowano także nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych, EKG oraz parametrach życiowych [25].

Zaobserwowano 92 zdarzenia niepożądane (u 10 uczestników), jednak wszystkie zostały uznane za niezwiązane z leczeniem ponsegromabem. Najczęściej zgłaszano niedokrwistość, biegunkę, nudności i zmęczenie [25].

Wnioski

Badanie zostało przeprowadzone po raz pierwszy u pacjentów hospitalizowanych, na podstawie analizy zebranych danych wykazano, że podawanie ponsegromabu w iniekcjach podskórnych co 3 tygodnie w dawce 200 mg było bezpieczne i dobrze tolerowane przez chorych z wyniszczeniem oraz zaawansowanymi nowotworami płuca, trzustki lub jelita grubego. Na wniosek ten składa się niezgłaszanie przez pacjentów żadnych reakcji w miejscu wstrzyknięcia, uznanie przez badaczy zgłaszanych działań niepożądanych za niezwiązanych z leczeniem ponsegromabem oraz brak niekorzystnych wyników w badaniach laboratoryjnych i parametrach życiowych [25].

Wykryty wzrost stężenia niezwiązanego ponsegromabu w surowicy podczas badania wynikał ze spadku stężenia niezwiązanego GDF-15 w surowicy do granic oznaczalności, co wskazuje na pozytywne skutki leczenia. Nieznaczny wzrost niezwiązanego GDF-15 powyżej poziomu bazowego w 24. tygodniu wynika z niespecyficznego wykrycia GDF-15 związanego i niezwiązanego, co może wynikać z formatu testu [25].

Dzięki zastosowaniu czujników cyfrowych w badaniu zaobserwowano poprawę aktywności fizycznej, wykazano krótszy czas siedzenia, wzrost poziomu aktywności i tempa chodu.

Zarejestrowano także oprócz obiektywnej poprawy aktywności fizycznej i wzrostu masy ciała, subiektywną poprawę odczuwanych objawów [25].

Powyższe wyniki wskazują na zgodność roli podwyższonego stężenia GDF-15 w utracie apetytu oraz wyniszczeniu pacjentów chorych nowotworowo. Wnioski te jednak są ograniczone przez małą liczebność grupy badawczej. Nie mniej wyniki potwierdzają konieczność i ogromne korzyści dla rozwoju ponsegromabu w leczeniu kacheksji oraz stanowią podstawę do badań przeprowadzanych na szeroką skalę [25].

RANDOMIZOWANE, PODWÓJNIE ZAŚLEPIONE BADANIE FAZY 2**Projekt i uczestnicy**

Badanie przeprowadzono w 74 ośrodkach zlokalizowanych w 11 krajach. Projekt obejmował dwie części: część A (12-tygodniowa faza podwójnie zaślepiona) i część B (rozszerzenie otwarte poprzedniej części; faza w toku) [5].

Uczestnikami były osoby dorosłe z nowotworem (niedrobnokomórkowy rak płuc, rak trzustki, rak jelita grubego), z wyniszczeniem (zgodnie z międzynarodową definicją przedstawioną we wstępie pracy), poziomem GDF-15 co najmniej 1,5 ng/ml oraz oceną stanu sprawności 3 lub mniej według Eastern Cooperative Oncology Group, a także oczekiwaną długością przeżycia powyżej 4 miesięcy. Z projektu zostali zdyskwalifikowani pacjenci z wyniszczeniem, które ma związek z chorobą niezłośliwą, u których planowana jest operacja oraz którzy stosują już leki wpływające na apetyt i wzrost masy ciała [5].

Do randomizacji włączono 187 pacjentów (w okresie od lutego do grudnia 2023), dawkę 100 mg otrzymało 46 osób, 200 mg – 46 osób, 400 mg podano 50 osobom, a placebo 45 pacjentom. Wśród nich 74 chorowało na raka niedrobnokomórkowego płuc, 59 na raka trzustki, a 54 osoby na raka jelita grubego: odpowiednio 40%, 32% i 29%. Leczenie podjęło 187 osób, a 137 z nich przeszło całkowite 12-tygodniowe leczenie. Wcześniejsze przerywanie terapii było niemal równe w każdej z grup [5].

Mediana wieku badanych wynosiła 67 lat, a kobiety stanowiły 37%. 62% badanych obejmowało przedstawicieli rasy białej, natomiast Azjaci stanowili 37%. Mediana czasu od diagnozy do czasu randomizacji wynosiła 11,7 miesiąca, a mediana wagi 54,8 kg. Pacjenci IV w stadium zaawansowania choroby stanowili największy odsetek w grupie z dawkowaniem 400 mg poncegromabu. 36% pacjentów w trakcie badania otrzymywało chemioterapię opartą na platynie. Mediana badanego poziomu GDF-15 wynosiła 3,903 ng/ml [5].

Procedury

Uczestników przydzielono w stosunku 1:1:1:1, kolejno otrzymywali oni poncegromab w dawce 100 mg, 200 mg, 400 mg, a także placebo podawane podskórnie co 4 tygodnie (łącznie 3 dawki leczenia). Dobór osób do poszczególnych grup został przeprowadzony z udziałem interaktywnego internetowego

systemu odpowiedzi, który brał również pod uwagę otrzymanie lub nieotrzymanie wcześniejszej chemioterapii [5].

Punkty końcowe i oceny

Za pierwszorzędowy punkt końcowy uznano zmianę masy ciała w stosunku do wartości początkowej po 12 tygodniach. Drugorzędowy punkt końcowy zawierał zmianę wartości początkowej wyniku w Functional Assessment of Anorexia Cachexia Treatment–Anorexia Cachexia Subscale (FAACT-ACS) oraz skali 5-elementowej objawów anoreksji FAACT (FAACT-5IASS). Odpowiednio w pierwszej z nich można uzyskać maksymalnie 48 punktów; wzrost o co najmniej 4 punkty zdefiniowany był jako pozytywna odpowiedź na leczenie. W drugiej skali maksymalnym wynikiem jest 20 punktów, a wzrost 2 punktowy traktowany był jako pozytywna efekt terapeutyczny. Wyróżniono dodatkowe drugorzędowe punkty końcowe, tj. zmiana w aktywności fizycznej i chodzie mierzona przy pomocy cyfrowych urządzeń zdrowotnych [5].

Ocena bezpieczeństwa obejmowała wyniki badań laboratoryjnych, parametry życiowe, elektrokardiogram oraz zgłaszane zdarzenia niepożądane podczas leczenia.

Eksploacyjne punkty końcowe zawierały zmianę stosunku wskaźnika mięśni szkieletowych łędźwiowych do wartości wyjściowych, ocenianą w tomografii komputerowej klatki piersiowej, brzucha i miednicy [5].

Zmiana masy ciała

Według przeprowadzonej analiz, w każdej z trzech grup stosujących ponsegromab wykazano istotny wzrost masy ciała w porównaniu z grupą placebo. Zmiana ta wynosiła 1,22 kg (w grupie 100 mg), 1,92 kg (w grupie 200 mg) i 2,81 kg (w grupie 400 mg). Przyrost masy ciała stał się uchwytany w 8 tygodniu w porównaniu z pacjentami grupy placebo. Wykazano związek między zmianami masy ciała, a supresją GDF-15 po 12 tygodniach [5].

Aktywność fizyczna

Większość pacjentów z grupy przyjmujących 200 mg ponsegromabu (39%) na początku badania nie zgłosiła utraty apetytu w stosunku do wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu (26% w grupie przyjmującej 100 mg, 28%

w grupie przyjmującej 400 mg i 21% w grupie placebo). Wzrost dotyczący aktywności fizycznej i chodu w stosunku do wartości początkowych obejmował odpowiednio 59 i 68 pacjentów. Tak mały odsetek osób biorący udział w tej części badania wynika z problemów z urządzeniami oraz wstępnie określonymi wymaganiami dotyczącymi czasu noszenia urządzeń. Porównując grupę pacjentów przyjmujących 400 mg ponsegromabu i grupę placebo po 12 tygodniach, pierwsza z nich wykazywała zwiększoną aktywność – różnica wynosiła 72 minuty dziennie [5].

Zmiana wskaźnika mięśni szkieletowych lędźwiowych

Zmiana wskaźnika mięśni szkieletowych odcinka lędźwiowego została obliczona w oparciu o powierzchnię mięśni szkieletowych podzieloną przez wzrostu podniesiony do kwadratu. W grupie pacjentów otrzymujących 400 mg ponsegromabu w stosunku do grupy placebo wskaźnik ten wyniósł $2,04\text{cm}^2/\text{m}^2$ [5].

Bezpieczeństwo

Podobny odsetek pacjentów w grupach ponsegromabu (67–74%) i placebo (80%) zgłosił zdarzenia niepożądane. Najczęstsze z nich to: biegunka, postęp nowotworu, anemia, hipokaliemia, nudności, wymioty, gorączka (częstsze w grupie placebo). Najpoważniejsze zdarzenia niepożądane wystąpiły u 22–40% pacjentów stosujących ponsegromab w porównaniu z 24% pacjentów z placebo. Działania niepożądane - bólu brzucha i duszności - związane z działaniem leku pojawiły się w pojedynczych przypadkach w grupach zażywających 100 mg i 200 mg. Podczas całego okresu badania odnotowano 26 zgonów: 9 w grupie zażywającej 400 mg ponsegromabu, po 6 w grupach otrzymującej 100 mg i 200 mg oraz 5 w grupie placebo. Postęp nowotworowy okazał się najczęstszą przyczyną zgonu chorych. Mediana czasu pomiędzy pierwszą dawką a zgonem dla ponsegromabu wynosiła od 40 do 70 dni, a dla placebo 19 dni. W badaniach laboratoryjnych oraz elektrokardiograficznych nie wykazano negatywnych trendów. Zaobserwowano wzrost skurczowego ciśnienia krwi po 12 tygodniach w grupie przyjmującej 400 mg. Tylko u jedno pacjenta z każdej grupy (100 mg i 200 mg) wykryto przeciwciała przeciwleukowe spowodowane podawaniem leku, jednak nie miały one wpływu na stężenie ponsegromabu i GDF-15 we krwi [5].

Wnioski

W przedstawionym badaniu fazy 2, w którym udział wzięli pacjenci z wyniszczeniem nowotworowym oraz podwyższonym poziomem GDF-15, stosowanie ponsegromabu, który hamował GDF-15 wpłynęło na znaczący wzrost masy ciała po 12 tygodniach w stosunku do grupy placebo. Pacjenci stosujący lek wykazywali mniej nasilone objawy kacheksji, poprawę apetytu, wzrost aktywności fizycznej oraz masy mięśniowej. Wszystkie z podanych dawek ponsegromabu zostały uznane za bezpieczne, a ich profil działań niepożądanych jest podobny do placebo [5, 26, 27]

Wykazano także, że GDF-15 jest czynnikiem wyniszczenia w różnych złośliwych nowotworach litych, dlatego może on stanowić cel terapeutyczny [5].

Ogólne wskaźniki działań niepożądanych były porównywalne we wszystkich grupach, ale występowały znamienne częściej u pacjentów leczonych ogólnoustrojową terapią przeciwnowotworową. Nudności oraz wymioty częściej zgłaszali pacjenci z grupy placebo w porównaniu z grupą przyjmującą ponsegromab. Według badaczy wzrost masy ciała nie jest związany z wyjściowym stężeniem GDF-15, jednak konieczne są dalsze badania potwierdzające powyższą tezę [5].

Zahamowanie GDF-15 za pomocą ponsegromabu spowodowało obniżenie poziomu wyniszczenia oraz wzrost masy ciała, apetytu, aktywności fizycznej i masy mięśniowej u pacjentów z wyniszczeniem nowotworowym i podwyższonym poziomem GDF-15, w porównaniu z grupą placebo. Uzyskane wyniki potwierdzają tezę, że GDF-15 odgrywa kluczową rolę jako czynnik procesu wyniszczenia, co czyni go obiecującym celem terapeutycznym do dalszych badań klinicznych [5, 28, 29, 30].

PODSUMOWANIE

W patogenezie wyniszczenia nowotworowego kluczową rolę odgrywa różnicujący czynnik wzrostu 15 (GDF-15), którego podwyższone stężenie związane jest z utratą apetytu, masy ciała oraz tkanki mięśniowej. GDF-15 został zastosowany jako cel terapeutyczny dla ponsegromabu – innowacyjnego leku będącego jego inhibitorem. Preparat dopuszczono w Japonii jako terapię wspierającą leczenie kacheksji u pacjentów onkologicznych. Zatwierdzenie to znacząco ułatwi dalsze badania nad jego skutecznością w leczeniu kacheksji i profilem bezpieczeństwa.

Ponsegromab przyczynia się do zmniejszenia ilości GDF-15 i w związku z tym - wzrostu masy ciała, apetytu i masy mięśniowej. Badania wskazują,

że ponsegramab może stanowić obiecującą opcję terapeutyczną dla pacjentów z wyniszczeniem nowotworowym, znacząco poprawiając jakość życia.

Z wniosków wyciągniętych z opisanych powyżej projektów wynika, że ponsegramab cechuje się zadowalającym profilem bezpieczeństwa – zbliżonym do placebo. Z powodu różnych kryteriów oceny skuteczności leku w obu przedstawionych badaniach nie jest możliwe ich dokładne porównanie. Korzyści stosowania ponsegramabu wydają się być istotne klinicznie, jednak należy uwzględnić małą liczbę osób przebadanych. Istnieje konieczność dalszych badań nad skutecznością i bezpieczeństwem leku.

Obiecujące może okazać się opracowanie strategii łączonej terapii z innymi lekami przeciwnowotworowymi, co może przyczynić się do bardziej kompleksowego podejścia do leczenia wyniszczenia nowotworowego i w efekcie przełożyć się na lepsze rokowanie i komfort życia chorych.

REFERENCJE

1. Światowa Organizacja Zdrowia. International Statistical of Diseases and Related Health Problems, ICD-10. 2008;1.
2. sjp.pwn.pl/słowniki/kacheksja; dostępne: 11.03.2025
3. Tokajuk A, Car H, Wojtukiewicz M. Problem niedożywienia u chorych na nowotwory. The problem of malnutrition in patients with cancer. *Via Medica: VM*. 2015;9:23-29.
4. Zdanowska A, Tyczyńska Z, Wierzejska N. Kacheksja w nowotworach przewodu pokarmowego. *Medycyna Paliatywna*. 2024;16:176-185 <https://doi.org/10.5114/pm.2024.142026>
5. Groarke J, Crawford J, Collins S. Ponsegramab for the Treatment of Cancer Cachexia. *New England Journal of Medicine: NEJM*. 2024;391:2291-2303.
6. Radzikowska E. Zespół anoreksja-kacheksja w przebiegu raka płuca [Anorexia-cachexia syndrome in lung cancer]. *Pneumonol Alergol Pol*. 2008;76(5):311-2. Polish. PMID: 19003759.
7. Setiawan T, Sari IN, Wijaya YT, Julianto NM, Muhammad JA, Lee H, Chae JH, Kwon HY. Cancer cachexia: molecular mechanisms and treatment strategies. *J Hematol Oncol*. 2023 May 22;16(1):54. doi: 10.1186/s13045-023-01454-0. PMID: 37217930; PMCID: PMC10204324.

8. Glimore LA, Olaechea S, Glimore BW. A preponderance of gastrointestinal cancer patients transition into cachexia syndrome. Wiley Online Library. 2022;13:2920-2931
9. Nishikawa H, Goto M, Fukunishi S, Asai A, Nishiguchi S, Higuchi K. Cancer Cachexia: Its Mechanism and Clinical Significance. *Int J Mol Sci.* 2021 Aug 6;22(16):8491. doi: 10.3390/ijms22168491. PMID: 34445197; PMCID: PMC8395185.
10. Rocha IM, Fonseca DC, Torrinhas RSM, Waitzberg DL. Understanding the gut microbiota in cancer cachexia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2023 Sep 1;26(5):482-489. doi: 10.1097/MCO.0000000000000957. Epub 2023 Jun 22. PMID: 37389459.
11. Braha A, Albai A, Timar B, Negru Ș, Sorin S, Roman D, Popovici D. Nutritional Interventions to Improve Cachexia Outcomes in Cancer-A Systematic Review. *Medicina (Kaunas).* 2022 Jul 21;58(7):966. doi: 10.3390/medicina58070966. PMID: 35888685; PMCID: PMC9318456.
12. Brown LR, Laird BJA, Wigmore SJ, Skipworth RJE. Understanding Cancer Cachexia and Its Implications in Upper Gastrointestinal Cancers. *Curr Treat Options Oncol.* 2022 Dec;23(12):1732-1747. doi: 10.1007/s11864-022-01028-1. Epub 2022 Oct 21. PMID: 36269458; PMCID: PMC9768000.
13. Schmidt SF, Rohm M, Herzig S, Berriel Diaz M. Cancer Cachexia: More Than Skeletal Muscle Wasting. *Trends Cancer.* 2018 Dec;4(12):849-860. doi: 10.1016/j.trecan.2018.10.001. Epub 2018 Oct 24. PMID: 30470306.
14. Siff T, Parajuli P, Razzaque MS, Atfi A. Cancer-Mediated Muscle Cachexia: Etiology and Clinical Management. *Trends Endocrinol Metab.* 2021 Jun;32(6):382-402. doi: 10.1016/j.tem.2021.03.007. Epub 2021 Apr 19. PMID: 33888422; PMCID: PMC8102392.
15. Madej J. Komórki starzejące się i komórki nowotworowe jako supresory apoptozy – przyczyny i skutki. *Med. Weter.* 2022;78:315-323.
16. Zhang H, Zhang Y, Tang X, Zhang S, Man C, Gong D, Fan Y. The Prevalence and Prognostic Impact of Cancer Cachexia on Overall Survival in Patients with Gastrointestinal Cancer: A Meta-Analysis. *Nutr Cancer.*

- 2025;77(6):590-599. doi: 10.1080/01635581.2025.2492126. Epub 2025 Apr 16. PMID: 40241395.
17. Soares JDP, Siqueira JM, Brito FDSB, Pimentel GD. A Randomized Controlled Trial on the Effects of Leucine-Supplement Combined with Nutritional Counseling on Body Composition in Mix Cancer Older Men. *Nutrients*. 2024 Jan 9;16(2):210. doi: 10.3390/nu16020210. PMID: 38257103; PMCID: PMC10818878.
18. Kłęk S, Kapala A. Leczenie żywieniowe. *Via Medica*. VM. 2019;3:77-87 DOI: 10.5603/OCP.2018.0028).
19. Constantina C, Mary E, George O, Konstantinos F, Christiana K, Nicos M, Andreas C. Nonpharmacological Management of Cancer-Related Cachexia: A Systematic Review. *Semin Oncol Nurs*. 2025 Feb;41(1):151803. doi: 10.1016/j.soncn.2024.151803. Epub 2025 Jan 6. PMID: 39765398.
20. Khorasanchi A, Nemani S, Pandey S, Del Fabbro E. Managing Nutrition Impact Symptoms in Cancer Cachexia: A Case Series and Mini Review. *Front Nutr*. 2022 Mar 3;9:831934. doi: 10.3389/fnut.2022.831934. PMID: 35308290; PMCID: PMC8928189.
21. Zabłocka K, Biernat J. Wskaźniki biochemiczne zaburzeń stanu odżywienia w chorobach nowotworowych. *Via Medica*. VM. 2008;2:20-25.
22. Clemente-Suárez VJ, Redondo-Flórez L, Rubio-Zarapuz A, Martínez-Guardado I, Navarro-Jiménez E, Tornero-Aguilera JF. Interwencje żywieniowe i ruchowe w kacheksji związanej z nowotworem: obszerny przegląd narracji. *International Journal of Environmental Research i Zdrowia Publicznego*. 2022; 19(8):4604. <https://doi.org/10.3390/ijerph19084604>
23. Laird BJA, Skipworth RJE. Pongsegromab for Cancer Cachexia - A New Dawn for an Old Condition? *N Engl J Med*. 2024 Dec 19;391(24):2371-2373. doi: 10.1056/NEJMe2411741. PMID: 39693547.
24. Dufour I, Bindels LB, Goffin E. Pongsegromab for the Treatment of Cancer Cachexia. *N Engl J Med*. 2025 Mar 6;392(10):1035. doi: 10.1056/NEJMc2500502. PMID: 40043243.

25. Crawford J, Calle R, Collins S. A Phase Ib First-In-Patient Study Assessing the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Ponesegromab in Participants with Cancer and Cachexia. *Clin Cancer Res.* 2024;30:489-497 <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-23-1631>
26. Silva-Bermudez LS, Klüter H, Kzhyshkowska JG. Macrophages as a Source and Target of GDF-15. *Int J Mol Sci.* 2024 Jul 3;25(13):7313. doi: 10.3390/ijms25137313. PMID: 39000420; PMCID: PMC11242731.
27. Xie B, Tang W, Wen S, Chen F, Yang C, Wang M, Yang Y, Liang W. GDF-15 Inhibits ADP-Induced Human Platelet Aggregation through the GFRAL/RET Signaling Complex. *Biomolecules.* 2023 Dec 27;14(1):38. doi: 10.3390/biom14010038. PMID: 38254638; PMCID: PMC10813690.
28. de Martin Coletti, L., Segura, GG, de Freitas, LCG i in. Polimorfizm ACVR2B, adiponektyna i poziomy GDF-15 jako biomarkery wyniszczenia w raku przewodu pokarmowego. *Sci Rep* 14 , 27714 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41598-024-79176-7>
29. Ling T, Zhang J, Ding F, Ma L. Role of growth differentiation factor 15 in cancer cachexia (Review). *Oncol Lett.* 2023 Sep 13;26(5):462. doi: 10.3892/ol.2023.14049. PMID: 37780545; PMCID: PMC10534279.
30. Xiong J, Wu G, Ning J, Yan J, Yang J, et al. (2024) Neutralizing antibody against GDF15 for treatment of cancer-associated cachexia. *PLOS ONE* 19(8): e0309394. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0309394>

BELZUTIFAN W LECZENIU ZESPOŁU VON HIPPEL-LINDAUA (VHL)- NOWA ERA TERAPII CELOWANEJ W ONKOLOGII

Alicja Suchocka, Martyna Szlenk, Wojciech Wysocki,
Adrianna Sobolewska, Patryk Walocha

Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Biofizyki im. prof. Zbigniewa Religi,
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: Zespół Von Hippel-Lindau (VHL) to autosomalna dominująca, dziedziczna choroba nowotworowa, charakteryzująca się mutacją bialleliczną genu VHL. Dochodzi w niej do niekontrolowanej aktywacji czynnika indukowanego niedotlenieniem (HIF), co skutkuje wzmożoną angiogenezą, proliferacją komórek nowotworowych i rozwojem guza. Proces nowotworowy obejmuje liczne narządy. Przez długi czas dominującymi metodami leczenia były zabiegi chirurgiczne i ablacja, które jednak nie zawsze mogą dać optymalne efekty. W ostatnich latach przełomem w leczeniu pacjentów z VHL okazał się belzutifan- selektywny inhibitor HIF-2 α , skutecznie prowadzący do regresji guzów, jednocześnie posiadając pozytywny profil bezpieczeństwa z łatwymi do opanowania działaniami niepożądanymi, przy zalecanej doustnej dawce 120 mg na dobę. Lek jest szeroko badany u pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym, guzami neuroendokrynnymi, chromochłonnymi oraz naczyniakami krwionośnymi zarodkowymi. Na podstawie wyników fazy II badań klinicznych LITESPARK-004 z udziałem grupy liczącej 91 pacjentów z rozpoznany rakiem nerkowokomórkowym o etiologii VHL, w 2021 roku Amerykańska Agencja do spraw Żywności i Leków zatwierdziła terapię belzutifanem u dorosłych. Dzięki temu rzuca on nowe światło na strategię skutecznego leczenia chorych niewymagających pilnej interwencji chirurgicznej i obarczonych znacznym ryzykiem powikłań pozabiegowych. Zintegrowanie odpowiednio wczesnej ścieżki diagnostycznej i przekształcenie dotychczasowych standardów leczenia w nowe, spersonalizowane terapie wykorzystujące leki, takie jak Belzutifan stanowi przyszłość dla medycyny.

Słowa kluczowe: Belzutifan, Czynn timer indukowany niedotlenieniem, Zespół Von Hippel-Lindau, VHL

Abstract: Von Hippel-Lindau (VHL) syndrome is an autosomal dominant hereditary cancer disorder characterized by a biallelic mutation in the VHL gene. This mutation leads to uncontrolled activation of the hypoxia-inducible factor (HIF), resulting in enhanced angiogenesis, increased tumor cell proliferation and the development of neoplasms across multiple organ systems. For many years, the mainstay of treatment included surgical interventions and ablative procedures, which, may not always achieve optimal results. However, a breakthrough in the management of

VHL-associated tumors has been the introduction of belzutifan- a selective HIF-2 α inhibitor, which effectively induces tumor regression while maintaining a favorable safety profile with manageable adverse effects at the recommended oral dose of 120 mg per day. This drug is being extensively studied in patients with renal cell carcinoma, neuroendocrine tumors, pheochromocytomas and hemangioblastomas. Based on the findings from the phase II LITESPARK-004 clinical trial, which included a cohort of 91 patients diagnosed with VHL-associated renal cell carcinoma, the U.S. Food and Drug Administration granted approval for belzutifan therapy in adults in 2021. Thanks to this, it sheds new light on the strategy of effective treatment for patients who do not require urgent surgical intervention and are burdened with a high risk of postoperative complications. The integration of an appropriately early diagnostic pathway and the transformation of existing treatment standards into new, personalized therapies utilizing drugs such as Belzutifan represent the future of medicine.

Keywords: Belzutifan, Hypoxia-inducible factor, VHL, von Hippel-Lindau disease

WSTĘP

Zespół von Hippel-Lindaua (VHL) jest rzadką chorobą o podłożu genetycznym [[1]]. Pierwsze kryteria diagnostyczne dla VHL opisali w 1964 roku Melmon i Rosen, uznając mózdzikowe naczyniaki zarodkowe za typowe schorzenie, któremu towarzyszą naczyniaki zarodkowe siatkówki, torbiele trzustki, patologie nerek oraz najądrzy. Następnie, w 2003 roku, kryteria te zostały poszerzone o guzy trzewne[2]. Podłoże genetyczne choroby jest bardzo złożone, ponieważ ponad 1000 różnych mutacji genu VHL może prowadzić do jej rozwoju, przy czym najczęstszą z nich jest mutacja typu missense [3]. Dotychczasowe klasyczne metody leczenia chirurgicznego lub ablacyjnego nie ingerują w genetyczną genę zaburzenia linii zarodkowej komórek w VHL, a jedynie podtrzymują funkcje organów zajętych przez guz. Z tego powodu w ostatnich latach prężnie poszukuje się perspektyw dla zastosowania terapii celowanych, które pozwoliłyby na skuteczniejsze i mniej inwazyjne leczenie pacjentów, w szczególności tych, którzy nie kwalifikują się do procedur zabiegowych [4].

Belzutifan, pod nazwą handlową Welirug, został warunkowo dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej przez Europejską Komisję Leków (*ang. European Medicines Agency, EMA*) 12 lutego 2025 roku. Jest on dostępny w postaci tabletek o gramaturze 40mg. EMA zatwierdziła lek do monoterapii u dorosłych w dwóch stanach klinicznych - jasnokomórkowym raku nerkowo-komórkowym po nieskutecznej terapii co najmniej dwiema terapiami inhibitorami PD-(L)1 i co najmniej dwiema terapiami anty-VEGF (*ang. anti-vascular endothelial growth factor*), oraz dla guzów w przebiegu VHL, które wymagają włączenia w terapii dodatkowego leku, a terapie zabiegowe są przeciwwskazane.

Do guzów tych należą: ograniczony rak nerkowokomórkowy, hemangioblastoma OUN, guzy neuroendokrynne trzustki [5]. W Polsce Welirug nie znajduje się na liście leków refundowanych, ale proces oceny zasadności zgody na refundację tego produktu leczniczego jest w toku [6].

Przedstawiany rozdział został stworzony na podstawie danych pozyskanych ze stron internetowych poświęconych tematyce opracowanego tematu oraz medycznych baz danych: PubMed, Scopus, Google Scholar. Praca została napisana w oparciu o 96 publikacji z okresu 1992-2025.

ZESPÓŁ VON HIPPEL-LINDAUA

Choroba von Hippel-Lindaua (VHL) jest zespołem nowotworowym dziedziczonym w sposób autosomalny dominujący, prowadzącym do rozwoju licznych guzów naczyniowych i torbieli. Schorzenie jest konsekwencją patogenicznej mutacji w obrębie dwóch alleli genu VHL na krótkim ramieniu chromosomu 3. Z racji dominującego wzoru dziedziczenia potomstwo ma 50 procent szans na odziedziczenie zmutowanego allelu [7][8]. Jednakże mutacja *de novo*, z wykluczonym wywiadem rodzinnym, występuje u 1/5 diagnozowanych pacjentów [9]. VHL jest jednym z częstych zespołów nowotworowych- szacuje się, że występuje raz na 36000-50000 żywych urodzeń. Zwykle diagnoza stawiana jest w trzeciej dekadzie życia, choć zdarzają się przypadki diagnozowane w znacznie starszym wieku [10][11]. Przebieg choroby wiąże się z wykształcaniem naczyniaków siatkówki, mózdzka, rdzenia kręgowego, guzów chromochłonnych, raka nerkowokomórkowego; częste są torbiele nerek i trzustki, torbielaki więzadła szerokiego i najądrza, a także guzy worka śródchłonnego [12][13]. Liczne torbiele nerek rozwijają się u ponad połowy chorych [14]. Mediana długości życia u pacjentów płci męskiej wynosi 59,4 lata, a u kobiet 48, 4 lata, co sugeruje wpływ płci na przeżywalność[15]. Inne badania określiły szansę przeżycia kobiet z VHL jako dwukrotnie mniejszą niż u mężczyzn, a nawet pięciokrotnie mniejszą w przypadku występowania mutacji genetycznej VHL typu missense, natomiast mężczyźni charakteryzują się bardziej zaawansowanym stopniem guzów OUN. Wyniki badań na temat wpływu ciąży na przebieg choroby VHL są niejednoznaczne [16].

Patofizjologia

Zespół chorobowy jest wynikiem mutacji linii zarodkowej w genie supresora nowotworu VHL, który koduje 2 izoformy białka VHL (pVHL30 i pVHL19)

[17][18]. Gen VHL składa się z 854 nukleotydów, które znajdują się na 3 eks-onach na chromosomie 3 (3p25–26) [19]. pVHL to głównie onkoproteina cytoplazmatyczna, tworząca stabilny kompleks z elonginą B, elonginą C, Cullin-2 i Rbx1, które są strukturami białkowymi. Przy optymalnym poziomie tlenu panującym w środowisku komórki, taki kompleks jest ligazą ubiquityny E3, która kieruje hydroksylowaną podjednostkę α czynników indukowanych niedotlenieniem (*ang. hypoxia-inducible factor*, HIF) 1 i 2 do degradacji w proteasomie w procesie proteolizy [7][20][21]. HIF, budowany przez zależną od tlenu podjednostkę α i konstytutywną podjednostkę β , jest czynnikiem transkrypcyjnym regulującym przystosowanie do niskiej zawartości tlenu- stanu hipoksji [20][22]. HIF-1 α jest rozpowszechniony w wielu rodzajach komórek i jest związany z ostrą hipoksją; HIF-2 α zawęża swoje występowanie głównie do komórek śródbłónka, fibroblastów śródmiąższowych, grzebienia nerwowego i gleju, a działa w hipoksji przewlekłej [23] [24]. Poznanych jest kilkadziesiąt genów regulowanych przez HIF, które partycypują w reakcji niedotlenionych komórek na spadek stężenia tlenu poniżej 6% [25]. Mutacja germinalna skutkuje wykształceniem nieprawidłowego allelu genu VHL we wszystkich komórkach organizmu, co stanowi „pierwsze uderzenie” zgodnie z hipotezą Knudsona. „Drugie uderzenie”, czyli mutacja somatyczna w prawidłowym allelu VHL, prowadzi do utraty funkcji w określonej tkance, inicjując proces nowotworzenia. Pacjenci dziedziczą patogeniczny wariant genu VHL od chorego rodzica, natomiast druga, prawidłowa kopia odziedziczona od zdrowego rodzica pełni funkcję protekcyjną. W przeciągu życia dochodzi do mutacji somatycznej (głównie typu zmiany sensu, przesunięcia ramki odczytu, czy nonsensownej) drugiego allelu VHL, co skutkuje całkowitą inaktywacją genu w podatnej komórce. Dopiero utrata obu funkcjonalnych kopii VHL inicjuje niekontrolowaną proliferację oraz rozwój guza nowotworowego [2][14] [26]. Inaktywacja genu VHL, skutkująca utratą kompleksu pVHL, prowadzi do zmniejszenia degradacji HIF, a HIF-2 α wędruje do jądra komórkowego i tworzy funkcjonalny kompleks z HIF-2 β [27]. W konsekwencji dochodzi do konstytutywnie wysokiego poziomu tego czynnika pomimo stanu normoksji oraz do ekspresji czynników onkogennych, czynników angiogenezy- na przykład czynnika wzrostu śródbłónka naczyniowego (VEGF), czynnika wzrostu pochodzącego z płytek krwi (PDGF) i transformującego czynnika wzrostu alfa (TGF- α), wzrost podaży glukozy [7][28]. Kolejną konsekwencją mutacji jest unieczynnienie właściwej produkcji struktury fibronektyny, co zaburza zdolność jej wiązania z pVHL i zaburza wytwarzanie macierzy zewnątrzkomórkowej, przez co komórki nowotworowe nie są stabilizowane przestrzennie i mogą z łatwością odłączać

się od guza pierwotnego i przerzutować. Skutki mutacji ostatecznie prowadzą do procesów nowotworzenia bogato unaczynionych guzów, które uwalniają duże ilości VEGF, istotnego dla ich rozwoju [29]. Rzadsze przypadki pacjentów z ujemnym wywiadem rodzinnym wskazują na wystąpienie mutacji *de novo*, czyli mutacji postzygotycznych. Taka osoba, w zależności od tego, czy zmiana obejmuje komórki somatyczne, czy linie komórek rozrodczych, będzie wówczas mogła przekazać mutacje swojemu potomstwu [14].

Typy VHL

W zależności od prawdopodobieństwa wystąpienia guza chromochłonnego chorobę VHL klasyfikuje się na dwa typy. Typ I charakteryzuje się 10% ryzykiem guza chromochłonnego lub jego całkowitym brakiem, w typie II ryzyko to sięga 40-60% i można go dodatkowo podzielić na: podtyp A- bez raka nerki, B- z obecnym rakiem nerki, C- jedynie z guzem chromochłonnym, bez manifestacji pozostałych objawów VHL [30]. Typ I i II różni się pod względem częstotliwości rozwiniętej mutacji genetycznej; mutacje zmiany sensu odnotowuje się częściej u pacjentów z typem II, natomiast delecje i mutacje skracające białko są typowe dla typu I. Te różnice korelują ze zmiennością fenotypową manifestacji dwóch rodzajów choroby VHL. Wyłonienie tych różnic być może pozwoli w przyszłości na bardziej szczegółową diagnostykę genetyczną i da możliwość wyodrębnienia dwóch odrębnych ścieżek leczenia [31]. Rzadki wariant zespołu, w którym nie obserwuje się rozwoju nowotworu, to rodzinna erytrocytemia typu 2, która jest szczególnie częsta u ludności Czuwasów, przez co zawdzięcza swoją drugą nazwę- nadkrwistość czuwaska [32].

VHL type 1 (without pheochromocytoma)

- Retinal haemangioblastoma
- CNS haemangioblastoma
- Clear cell renal cell carcinoma

VHL type 2 (with pheochromocytoma)

Type 2a

- Pheochromocytoma
- Retinal haemangioblastoma
- CNS haemangioblastoma
- Pancreatic islet tumour

Type 2b

Phaeochromocytoma
 Retinal haemangioblastoma
 CNS haemangioblastoma
 Pancreatic islet tumour
 Clear cell renal cell carcinoma

Type 2c

Phaeochromocytoma

Chuvash polycythaemia (VHL gene inactivation)

CNS = Central nervous system.

Tabela 1. Systematyka choroby VHL [32]

Objawy VHL

Hemangioblastoma siatkówki (retinoblastoma)

Są najczęstszą i wczesną manifestacją VHL, u połowy pacjentów są mnogie i dotyczą obu gałek ocznych. Pomimo jego łagodności, widmo utraty wzroku stanowi około 30% szans i rośnie wraz z wiekiem, sięgając ponad 50% u pacjentów w 50. roku życia [33]. Naczyniak wywodzi się z siatkówki lub tarczy nerwu wzrokowego [34]. Objawia się dobrze odgraniczonymi, okrągłymi guzami o barwie czerwonej na dnie gałki ocznej, między tętniczką a żyłką [19][35]. Guz może ograniczyć się do zajęcia gałki ocznej lub naciekać poza obszar gałki, powodować odwarstwienie siatkówki czy wysięk, a te patologie często prowadzą do ślepoty [36]. Oprócz utraty wzroku, schorzenie może prowadzić do zmian wysiękowych, odwarstwienia siatkówki, krwawienia do ciała szklistego lub jaskry [35]. Zaawansowane guzy o dużym rozmiarze mogą być związane z podwyższeniem ciśnienia śródgałkowego i prowadzić do chronicznego bólu [37].

Rak nerkowokomórkowy RCC (ang. renal cell carcinoma, RCC)

Do najczęstszych raków nerki należą jasnokomórkowe raki nerkowokomórkowe (ang. clear cell renal carcinoma, ccRCC) z charakterystycznymi lipidowymi, glikogenowymi złogami komórkowymi w swojej histologii. Z dominującą częstotliwością powstają na drodze inaktywacji obu alleli genu VHL w komórkach nabłonkowym nerki [38][39][40]. Akumulacja glikogenu jest skutkiem

zaburzonego metabolizmu glukozy, a nadmierna ekspresja peptydu związanego z różnicowaniem tkanki tłuszczowej (ADRP) prowadzi do akumulacji neutralnego lipidu. Peptyd wywodzący się z nabłonka nerki jest regulowany przez czynnik HIF [41][42]. Do symptomów RCC należy hiperkalcemia, erytrocytoza, gorączka. Usunięcie guza powoduje ustąpienie większości objawów [43]. RCC jest najczęstszą przyczyną zgonu u pacjentów zmarłych w przebiegu zespołu VHL. W przypadku rozwoju przerzutów, które dotyczą 1/3 pacjentów, śmiertelność sięga 35-45% [8][16][44]. Obecność martwicy w obrazie histopatologicznym negatywnie rokuję na przebieg choroby [40].

Guz chromochłonny nadnerczy

Guzy chromochłonne w VHL cechują się noradrenergicznym profilem biochemicznym, z brakiem sekrecji adrenaliny [45][46]. Wraz ze wzrostem rozmiaru guza współmiernie wzrasta wydzielanie katecholamin, a co za tym idzie- nasilają się manifestacje ich działania [47]. Markery neuroendokrynne są przydatne w diagnostyce, natomiast nie istnieją markery, które pozwoliłyby na odróżnienie typu łagodnego od złośliwego [46][47]. Obraz kliniczny jest skutkiem podwyższonego poziomu katecholamin we krwi, co objawia się bólami głowy, potliwością, tachykardią, nadciśnieniem, hiperglikemią [3][48]. U większości pacjentów guz chromochłonny jest diagnozowany przy użyciu badań obrazowych, przy czym testy poziomu katecholamin w moczu i osoczu również są przydatne w diagnostyce oraz monitorowaniu skuteczności leczenia [49].

Hemangioblastoma ośrodkowego układu nerwowego

Choroba występuje u ok. 80% pacjentów z VHL i nierzadko jest pierwszą manifestacją choroby [50]. Najczęściej naczyniak zarodkowy dotyczący ośrodkowego układu nerwowego zajmuje mózdzek, rdzeń kręgowy, pień mózgu [51]. Lokalizacja w mózdzku dotyczy prawie połowy pacjentów [52]. Do częstych objawów należą ból i zawroty głowy, zaburzenia równowagi, nudności i wymioty, manifestacje podwyższonego ciśnienia śródczaszkowego, ataksja. Dolegliwości różnią się w zależności od lokalizacji guza i w dużej mierze są wynikiem ucisku masy nowotworowej na otaczające tkanki. Rezonans magnetyczny uwidacznia specyficzny, przysściennie położony w torbieli guzek [51][53]. Manifestacja ta jest drugą co do częstości przyczyną zgonu z powodu VHL [54].

Nowotwory neuroendokrynne trzustki związane z VHL

(ang. *pancreatic neuroendocrine tumor, pNET*)

Guzy neuroendokrynne trzustki związane z VHL zazwyczaj są nieczynne hormonalnie, ale są klasyfikowane jako bardziej zaawansowane i częściej przerzutuujące niż pNET o innej etiologii [55]. Około 50% guzów lokalizuje się w głowie trzustki [28]. Stężenie hormonów w surowicy, takich jak glukagon, insulina, wazoaktywny peptyd jelitowy, polipeptyd trzustkowy, jest na poziomie normy, przez co przebieg niedfunkcjonalnego pNET jest zwykle bezobjawowy [56]. Z powodu dużego potencjału złośliwości u pacjentów z VHL należy prowadzić przesiewową diagnostykę. Najczęściej pNET obrazuje się tomografią komputerową (TK) z podaniem środka kontrastującego, której czułość identyfikacji wynosi ok. 94%. Na charakterystyczny obraz składa się lita masa guza, bogato unaczyniona, z wzmoczoną intensywnością w fazie tętnicznej TK [57][58].

Guz worka śródchłonnego (ang. Endolymphatic sac tumor, ELST)

Guz worka endolimfatycznego rozwija się z worka bądź przewodu endolimfatycznego ucha wewnętrznego i cechuje się niskim stopniem złośliwości, obustronną lokalizacją oraz częstszym występowaniem u kobiet [59]. Obustronne występowanie jest patognomicznym objawem dla choroby VHL [60]. Guz jest miejscowo inwazyjny, prowadzi do destrukcji okolicznej tkanki kostnej i syntezy nowej kości, co jest uwidocznione w tomografii komputerowej. Dodatkowo obraz guza w TK jest heterogenny, obwodowe zwapnienie może sugerować zgrubienie kory kości skalistej [61]. Do najczęstszych skutków choroby należy utrata słuchu (od łagodnej do całkowitej głuchoty), szumy uszne, zawroty i bóle głowy oraz następstwa porażenia nerwu twarzonego [62].

DIAGNOSTYKA

W zależności od tego, czy pacjenci manifestują objawy kliniczne, czy jedynie są obciążeni wywiadem rodzinnym bez wystąpienia objawów chorobowych, należy odpowiednio dobrać optymalną ścieżkę diagnostyczną [63]. Po przeanalizowania wywiadu rodzinnego, klinicznego i wyników badań genetycznych można postawić diagnozę. W razie niejednoznacznych wyników należy skierować pacjenta na dalszą diagnostykę genetyczną [63][64]. Rozpoznanie opiera się na dodatnim wywiadzie rodzinnym z obecnością hemangioblastomy OUN, siatkówki, ccRCC

lub guza chromochłonnego. W przypadku braku historii rodzinnej rozpoznanie stawia się na podstawie obecności co najmniej dwóch hemangioblastom OUN lub siatkówki, lub jednej hemangioblastomy OUN albo siatkówki i guza trzewnego- z wyłączeniem torbieli nerek i najądrzy, które nie są wystarczająco czułym kryterium [34]. Szczególnym wskazaniem do przeprowadzenia diagnostyki genetycznej w wyspecjalizowanym ośrodku jest obecność pojedynczego guza chromochłonnego przed 50. rokiem życia, paragangliomy, RCC przed 40. rokiem życia, mnogich naczynek siatkówki lub guza ELST w każdym wieku. Niezależnie od wieku należy diagnozować wszystkich krewnych I stopnia w rodzinie z wykrytą mutacją genu VHL. Dostępna jest również diagnostyka przedimplantacyjna i prenatalna [60][63]. Również w trakcie ciąży należy zaplanować optymalnie bezpieczne procedury- decydując się na badania obrazowe, przeciwwskazane jest użycie kontrastu [60].

Panel badań genetycznych może dotyczyć pojedynczego genu, czyli analizy regionu kodującego VHL celem wykrycia pojedynczych mutacji, panelu wielogenowego (VHL i innych genów przydatnych w postawieniu rozpoznania). Szeroko zakrojona analiza pozwala również na sekwencjonowanie eksomu lub genomu [65].

Z racji występowania charakterystycznych guzów w zespole VHL pacjent powinien mieć wykonany szereg badań biochemicznych i obrazowych [63]. Po zidentyfikowaniu mutacji należy podjąć dalsze postępowanie celem określenia zaawansowania choroby. W tym celu, dalsze postępowanie powinno obejmować: badanie neurologiczne (MRI mózgu i kręgosłupa), okulistyczne, laryngologiczne (badanie audiologiczne, MRI przewodu słuchowego wewnętrznego), USG jamy brzusznej w celu poszukiwania torbieli lub guzów, pomiary wartości ciśnienia tętniczego, poziomu metanefryny i metabolitów katecholamin w moczu i surowicy oraz objęcie pacjenta wsparciem psychologicznym [65].

Wyzwanie diagnostyczne w dużej mierze wiąże się z heterogennością obrazu klinicznego, wynikającą z różnorodności możliwych błędów genetycznych, lokalizacji i rozmiarów guza [66]. Dzięki skrupulatnej i odpowiednio wcześniej podjętej diagnostyce, badaniom przesiewowym u krewnych i potomstwa osób chorych możliwe jest wyleczenie manifestacji choroby i zastosowanie mniej inwazyjnych środków terapii [61].

LECZENIE

Standardowe metody leczenia

Ze względu na wielochorobowość pacjentów cierpiących na VHL, proces terapeutyczny wymaga szczegółowego zaplanowania, opartego na interdyscyplinarnym i skoordynowanym podejściu. Kluczowe jest uwzględnienie skutków wielokrotnych procedur diagnostycznych i leczniczych, co pozwala osiągnąć remisję choroby lub poprawę komfortu życia pacjenta, minimalizując jednocześnie ryzyko powikłań. Resekcja chirurgiczna guza jest najczęstszą strategią leczenia, z uwzględnieniem różnych technik operacyjnych, determinowanych stanem klinicznym, umiejscowieniem guza oraz obecnością innych guzów [63]. Jedną z metod leczenia retinoblastomy jest ablacja, która w połączeniu z wczesną diagnostyką pozwala uniknąć utraty wzroku, hamując ekspansję guza i wysięk. Ablacja termiczna, poprzez ekspozycję chorobowo zmienionej tkanki na skrajnie wysoką bądź niską temperaturę, powoduje jej destrukcję. Wadą tej metody są jednak powstałe po zabiegu zrosty i blizny [14]. W przypadku małych naczyneków dużą skutecznością cechuje się termofotokoagulacja laserowa, natomiast wraz ze wzrostem wymiarów guza leczenie tą metodą staje się utrudnione. Inne metody obejmują metodę chirurgii witreoretinalnej, krioterapię, radioterapię, fototerapię czy preparaty z anty-VEGF. Zastosowanie antagonistów VEGF (bewacyzumab, ranibizumab, pegaptanib, aflibercept) podawanych do ciała szklстого wykazało działanie zmniejszające wysięk, choć efekt nie jest trwały i leki te nie prowadzą do zmniejszenia guza, przez co ich użycie może być rozważane jedynie jako wsparcie innych metod leczenia o istotnej skuteczności [34]. Nadal trwają badania nad hipotetyczną skutecznością propranololu w regresji wzrostu naczyniaka, ze względu na jego mechanizm obniżania poziomu VEGF, wpływając tym samym na proces angiogenezy [35]. W przypadku pozatwardówkowego nacieku, ścieżka terapeutyczna może sprowadzać się do enukleacji gałki ocznej, co wiąże się z dużym ryzykiem powikłań z racji bogatego unaczynienia guza i potencjalnego, niebezpiecznego krwotoku [67]. Metodą leczenia z wyboru w przypadku hemangioblastomy OUN lub guza ELST jest resekcja, natomiast radioterapia i chemioterapia nie przynoszą zadowalających rezultatów, dlatego są wskazane w przypadku guzów nieoperacyjnych, nawrotów lub obecności resztkowej tkanki nowotworowej [59] [68][69]. Guzy trzustki przekraczające 2 cm są wskazaniem do usunięcia, pomimo przebiegu choroby, która często nie daje objawów. Szczególnym wskazaniem jest rozmiar guza pierwotnego przekraczający 3 cm, ponieważ zwiększa to

ryzyko rozwoju przerzutów [28]. Chemioterapia cechuje się niską skutecznością w raku nerkowokomórkowym, a standardową metodą leczenia jest chirurgia oszczędzająca, jeśli wielkość guza waha się między 3-4 cm, co pozwala uniknąć utraty funkcji nerek i konieczności wdrożenia dializy z powodu przeprowadzenia całkowitej resekcji. Nie zaleca się jednak przeprowadzania kilkukrotnej częściowej resekcji z racji powikłań prowadzących do schyłkowej niewydolności nerek. Guzy mniejsze niż 3-4 cm należy aktywnie obserwować ze względu na ich rzadką tendencję do przerzutowania [70][71]. Alternatywą dla zabiegu chirurgicznego jest małoinwazyjna terapia ablacyjna, skuteczna przy małych guzach. U pacjentów niezakwalifikowanych do leczenia operacyjnego, z towarzyszącym obfitym krwimoczem i bolesnością w odcinku lędźwiowym, embolizacja może okazać się skuteczną terapią paliatywną [72]. Pierwszym rzutem leczenia guza chromochłonnego nadnerczy jest adrenalektomia - zwykle metodą laparoskopową. Do rzadziej stosowanych metod należą ablacja i chemioterapia [49]. Preludium do radykalnego usunięcia guza powinno stanowić zwalczanie objawów wynikających z sekrecji katecholamin. Blokery receptorów alfa i beta skutecznie zwalczają zaburzenia sercowo-naczyniowe, takie jak nadciśnienie, zaburzenia rytmu serca, bóle głowy bądź nadpotliwość. W przypadku konieczności stosowania wysokich dawek tych blokerów, co wiąże się z licznymi powikłaniami, zaleca się dołączenie do terapii innych grup leków przeciwnadciśnieniowych, na przykład inhibitorów konwertazy angiotensyny, blokerów receptora angiotensyny, blokerów kanałów wapniowych, czy hydralazyny [47]. Z racji wielochorobowości pacjentów z VHL i konieczności przebycia wielu zabiegów chirurgicznych, leczenie powinno być ostrożnie wybierane, szczególnie w przypadku pNET [73].

Leczenie celowane

Na przestrzeni ostatnich lat intensywnie bada się potencjał nowych celowanych metod leczenia VHL, które ukierunkowane są na ingerencję w specyficzne szlaki komórkowe. W przypadku VHL poszukiwania koncentrują się na hamowaniu procesu angiogenezy i rozrostu guza, co ma na celu zapobieganie przerzutowaniu. Proces rozwoju naczyń w przebiegu VHL, jest silnie zależny od VEGF, dlatego wydaje się, że zastosowanie terapii antagonistów tego czynnika może przynieść obiecujące efekty [74]. Ich stosowanie wiąże się jednak z licznymi powikłaniami, takimi jak biegunka, zmęczenie, niedokrwistość, anoreksja, nadciśnienie, hepatotoksyczność, zespół ręka-stop, astenia [75]. Innym celem badań są inhibitory kinazy tyrozynowej (*ang. tyrosine kinase inhibitors, TKI*) hamujące

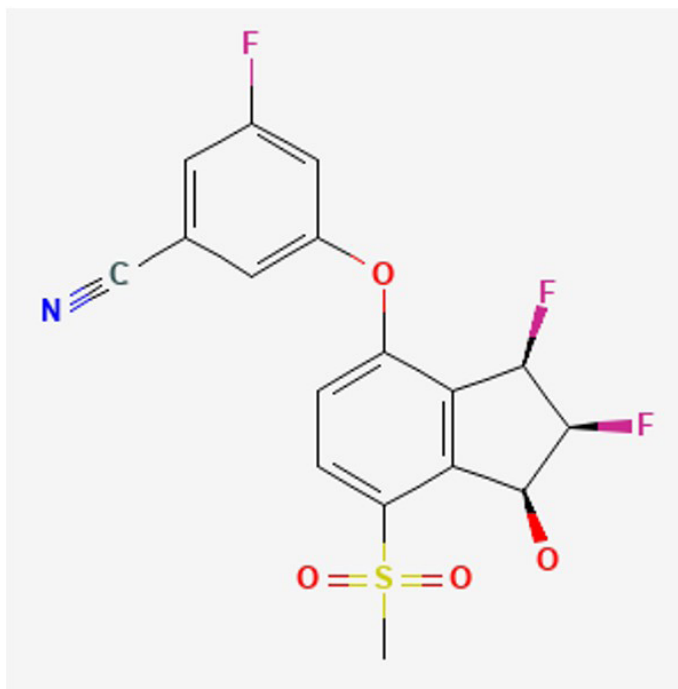
transdukcję sygnałów wewnątrzkomórkowych. Stwierdzono, że TKI mają obiecujące możliwości leczenia guzów chromochłonnych i innych nowotworów, choć ich stosowanie wiąże się ze znaczną toksycznością, powodującą m.in. nadciśnienie, małopłytkowość, zmęczenie lub kardiotoxyczność czy hepatotoxyczność. W konsekwencji, może to prowadzić do konieczności przerwania terapii, dlatego dalsze badania są potrzebne, określić potencjalną przydatność nowych metod leczenia VHL [3].

BELZUTIFAN

Belzutifan jest nowym lekiem będącym inhibitorem indukowanego hipoksją czynnika HIF-2 α drugiej generacji [76][77]. Wiążąc się z podjednostką α , uniemożliwia dimeryzację z HIF-1 β , odwracając tym samym skutki mutacji genu VHL - akumulację HIF. Zakłóca to proces transkrypcji i ekspresji genów odpowiadających za angiogenezę i proliferację komórek, skorelowanych z rozwojem guzów [23][27]. Jego bezpośrednie działanie na HIF-2 α stanowi cechę wyróżniającą go spośród innych preparatów, które działają jedynie na receptory aktywowane pod wpływem HIF [78]. Metabolizm belzutifanu przebiega w wątrobie za pośrednictwem układu cytochromów, a różnice w jego przebiegu są warunkowane pochodzeniem, rasą, masą ciała oraz łagodną lub umiarkowaną dysfunkcją nerek bądź wątroby. Lek wydalany jest z moczem i kałem w postaci unieczynnionych metabolitów [79].

Badania kliniczne I fazy

Pierwsze w historii badanie na ludziach, LITESPARK-001 fazy I, objęło 95 pacjentów, u których doustna dawka belzutifanu 120 mg/dzień okazała się trwale skuteczna i bezpieczna, z dobrze tolerowanym profilem toksyczności [77]. Mediana okresu obserwacji wyniosła 41,2 miesiąca [80]. Po przeanalizowaniu profilu bezpieczeństwa, farmakokinetyki i farmakodynamiki, zalecaną dawką leku jest 120 mg/dzień drogą doustną, niezależnie od posiłków [67][79][81]. W razie progresji guza lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności należy lek odstawić lub zmniejszyć jego dawkę [37].



Rycina 1. Struktura chemiczna belzutifanu [76]

Badania kliniczne II fazy

Badania fazy II LITESPARK-004, które objęły 91 pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym w przebiegu VHL oraz innymi towarzyszącymi guzami, wykazały obiektywny wskaźnik odpowiedzi (*ang. objective response rate, ORR*) na poziomie 49% dla ccRCC, 63% dla naczynek zarodkowych OUN i 83% dla pNET. Działanie przeciwnowotworowe utrzymywało się przez trzy lata w przypadku hemangioblastomy OUN. Doprowadziło to 13 grudnia 2021 roku do zatwierdzenia przez Amerykańską Agencję do spraw Żywności i Leków terapii belzutifanem u dorosłych z rakiem nerkowokomórkowym, hemangioblastomą OUN lub guzami neuroendokrynnymi trzustki w przebiegu zespołu VHL, u których natychmiastowy zabieg chirurgiczny nie był konieczny oraz nie występowały przerzuty [24][82][83]. Badanie LITESPARK-013 objęło 154 pacjentów i skupiło się na porównaniu skuteczności dwóch dawek leku: 120 mg i 200 mg. Wyniki wykazały brak istotnej różnicy skuteczności pomiędzy badanymi dawkami oraz porównywalny profil bezpieczeństwa, stąd można wnioskować o korzystniejszym

zastosowaniu belzutifanu w dawce 120 mg [84]. Obecnie nadal trwają badania dotyczące pacjentów z guzami chromochłonnymi. Niestety, pojawiają się doniesienia o możliwej oporności na leczenie w niektórych przypadkach tego typu nowotworów [24].

Badania kliniczne III fazy

14 grudnia 2023 roku, na podstawie III fazy badania LITESPARK 005, która objęła 746 osób z rakiem nerkowokomórkowym w miejscowo zaawansowanym stadium lub z przerzutami, belzutifan został dopuszczony do użytku w terapii zaawansowanego RCC po monoterapii inhibitorami punktów kontrolnych (*ang. immune checkpoint inhibitors, ICI*)- inhibitorem receptora programowanej śmierci 1 (*ang. programmed cell death protein 1, PD-1*) lub w połączeniu z inhibitorem kinazy czynnika wzrostu śródbłónka naczyniowego [27][77][85][86][87].

Raporty przypadków klinicznych

Belzutifan może okazać się obiecującą alternatywą dla terapii ablacyjnej w hemangioblastomie siatkówki. W jednym z badań, spośród 29 oczu, u 16 nastąpiła poprawa [88]. Dodatkowo, u pacjentów z zaawansowanym naczyniakiem i dużym ryzykiem krwawienia, terapia belzutifanem obarczona jest mniejszym ryzykiem powikłań niż zabieg chirurgiczny. U jednej z pacjentek odnotowano 30% redukcję średnicy guza oraz zmniejszenie objawów bólowych aż o 80% po 12 tygodniach leczenia [37]. Corbin M. Dameron i in. opisali przypadek zastosowania belzutifanu u pacjentki z obustronnymi przybrodawkowatymi naczyniakami siatkówki w przebiegu choroby VHL, u której progresja guza była powolna, jednak rozwinęło się upośledzenie ostrości widzenia w prawej gałce ocznej, obrzęk płamki oraz wysięk. Rezultatem sześciomiesięcznej terapii belzutifanem była regresja wysięku i obrzęku. Ostrość widzenia w prawym oku poprawiła się do 20/60, a w lewym wynosiła 20/20 - rok wcześniej odpowiednio wynosiły 20/150 i 20/25. Opisany przypadek wskazuje na potrzebę prowadzenia dalszych badań nad alternatywami klasycznych metod leczenia guzów w przebiegu VHL [88]. Dhawan i in. opisali dwoje pacjentów z naczyniakami zarodkowymi OUN, którzy przeszli zabieg chirurgicznej resekcji guza. W późniejszym etapie choroby, ze względu na progresję i nieoperacyjność hemangioblastomy, rozpoczęto terapię belzutifanem. Jedna z pacjentek przeszła dwa cykle terapii i po dwóch miesiącach, w obrazie MRI, stwierdzono zmniejszenie zmiany w obrębie mózdzku, rdzenia

kręgowego, masy nadsiodłowej. Drugi pacjent przeszedł trzy cykle terapii, zmiany w obrębie mózdku i rdzenia grzbietowego uległy regresji. U obojga pacjentów odnotowano również zmniejszenie się obrzęku w obrębie struktur czaszki i rdzenia kręgowego [52].

Działania niepożądane

Faza I badań LITESPARK-018, prowadzona u pacjentów, u których terapia systemowa w ccRCC okazała się nieskuteczna, wykazała bezpieczeństwo stosowania belzutifanu. Lek wywołuje łatwe do opanowania działania niepożądane, takie jak: niedokrwistość, zmęczenie, niedotlenienie, ból i zawroty głowy, nudności. Do pozostałych odnotowanych zdarzeń niepożądanych zaliczono: nadciśnienie, zaburzenia smaku, białkomocz, spadek stężenia fosforu, obniżenie liczby płytek krwi oraz niedoczynność tarczycy [89]. Najczęściej występują zdarzenia niepożądane stopnia I i II, żaden pacjent nie zmarł z ich przyczyny. U 49% pacjentów nastąpiła znacząca redukcja guza, co wskazuje na przeciwnowotworowe działanie belzutifanu [1][23][85]. Badania na zwierzętach sugerują obniżenie płodności u kobiet i mężczyzn [81]. HIF pełni główną funkcję regulacyjną dla produkcji erytropoetyny (EPO), co stanowi jeden z mechanizmów reagowania organizmu na stan hipoksji - poprzez zwiększenie produkcji EPO. Belzutifan obniża poziom EPO, co skutkuje wystąpieniem niedokrwistości u pacjentów w początkowych 13 tygodniach terapii, ze stabilizacją stężenia hemoglobiny w późniejszym okresie [1][23][85]. Odpowiedzią terapeutyczną na wystąpienie niedokrwistości mogą być: transfuzja krwi, podanie środka pobudzającego erytropoetynę lub wprowadzenie przerw w terapii [1][67][89]. W przypadku wystąpienia niedokrwistości stopnia III lub IV należy odstawić lek do momentu ustąpienia objawów do $\leq$ II stopnia, a następnie wznowić terapię w dawce 80 mg [5]. Badania wskazują, że zmniejszenie dawki leku z 120 mg do 80 mg z powodu niedokrwistości nie znosi działania przeciwnowotworowego leku [37]. Wystąpienie niedotlenienia u niektórych pacjentów wymagało zmniejszenia dawki lub czasowego przerwania terapii i zastosowania tlenoterapii. Niedotlenienie stopnia III z wystąpieniem objawów klinicznych jest wskazaniem do zaprzestania terapii, aż do momentu osiągnięcia stopnia $\leq$ II, a następnie do kontynuacji leczenia w dawce 80 mg. Niedotlenienie stopnia IV, zagrażające życiu, nakazuje całkowitego zaprzestania terapii [5][67]. Mechanizm rozwoju niedotlenienia może wynikać z hamowania wazokonstrykcyjnej funkcji HIF-2 α w obrębie tętnic płucnych, co skutkuje pogłębianiem niedotlenienia tkanek [79].

Oporność

Brak regresji guza, a nawet progresja choroby podczas stosowania belzutifanu nie są jeszcze do końca wyjaśnione. Przypuszcza się, że rolę w oporności pacjentów ma mutacja nabyta glicyny 323 do ujemnie naładowanego glutamianu w pozycji 323 (G323E), która blokuje dysocjację HIF-2 [1]. G323E lokalizuje się w kieszeni wychwytyjącej lek, co zmniejsza powinowactwo belzutifanu i uniemożliwia jego prawidłowe wiązanie, poprzez zwiększenie elastyczności tego miejsca - co w konsekwencji osłabia działanie leku [90]. Ponadto immunosupresyjne otoczenie guza może sprzyjać rozwojowi oporności. Zastosowanie belzutifanu w terapii skojarzonej z TKI lub ICI może potencjalnie zwiększyć wrażliwość nowotworu na leczenie [89].

Porównanie z innymi lekami

Badanie fazy III LITESPARK-005 porównało skuteczność belzutifanu z ewerolimusem u pacjentów z zaawansowanym ccRCC, uprzednio leczonych inhibitorami punktów kontrolnych immunologicznych (anty-PD-1/PD-L1/CTLA-4) oraz inhibitorami kinazy tyrozynowej VEGF. Wyniki wykazały, że stabilizację choroby uzyskało 22,5% pacjentów leczonych belzutifanem, w porównaniu do 7% w grupie otrzymującej ewerolimus. W grupie belzutifanu zaobserwowano wyższy obiektywny współczynnik odpowiedzi, dłuższą medianę całkowitego przeżycia bez progresji oraz rzadsze występowanie zdarzeń niepożądanych. Takie wyniki pozwalają wnioskować o większej trafności terapii belzutifanem nad ewerolimusem w pacjentów z rozwiniętym ccRCC w przebiegu VHL [91][92]. Inhibitory kinazy tyrozynowej (pazopanib, wandetynib i sunitynib) charakteryzują się dobrą skutecznością, ale mają wysoką toksyczność [93]. Belzutifan natomiast nie powoduje typowych dla leków anti-VEGF powikłań sercowo-naczyniowych [67].

Terapie skojarzone

Aktywacja HIF-2 α prowadzi do szeregu zmian na poziomie molekularnym komórki, jedną z nich jest pobudzenie ekspresji cykliny D, która wraz ze szlakiem kinaz cyklozależnych 4 i 6 (cdk4/6) promuje podziały komórek nowotworowych. Z tego względu rozpoczęto badania nad potencjalną skutecznością terapii skojarzonej belzutifanu z inhibitorami cdk4/6 (palbocyklib i abemacyklib) [23]

[94]. Badania przedkliniczne wykazały ich kooperatywne działanie antynowotworowe w komórkach raka jasnokomórkowego nerki. Innym badanym połączeniem są leki będące inhibitorami VEGF. Faza II badania LITESPARK-003 oceniła efekty połączenia belzutifanu z kabozantynibem u pacjentów z rozpoznaniem miejscowo zaawansowanego przerzutowego ccRCC, którzy do tej pory nie stosowali leczenia systemowego. Zastosowano dzienne dawki terapeutyczne: 120 mg belzutifanu i 60 mg kabozantynibu [86]. ORR wyniósł 70% po okresie obserwacji o medianie 28,6 miesiąca, co sugeruje obiecującą aktywność antynowotworową tego połączenia [23]. Obecnie trwa otwarte, randomizowane badanie fazy III LITESPARK-012, które ma na celu analizę skuteczności i bezpieczeństwa połączenia pembrolizumabu z belzutifanem i lenwatynibem lub pembrolizumabu i quavonlimabu z lenwatynibem u pacjentów z zaawansowanym ccRCC [95]. Badanie obejmuje trzy grupy, łącznie składające się z 1653 pacjentów. Badane grupy przyjmują następujące połączenia leków: grupa A- 120 mg belzutifanu i 20 mg lenwatynibu raz dziennie doustnie oraz 400 mg pembrolizumabu co 6 tygodni dożylnie, grupa B- 20 mg lenwatynibu raz dziennie doustnie oraz quavonlimabu 25 mg i pembrolizumabu 400 mg dożylnie co 6 tygodni, grupa C- 20 mg lenwatynibu raz dziennie doustnie oraz 400 mg pembrolizumabu co 6 tygodni dożylnie [96]. Wszystkie powyższe badania znajdują przypuszczalne korzyści w strategii leczenia, która opierałaby się na inhibicji skutków podniesionego poziomu HIF-2 α i immunoterapii. Na obecnym etapie badań brakuje jednak danych dotyczących korzyści i skutków ubocznych długofalowych terapii skojarzonych [1].

Przeciwwskazania

Badania kliniczne nad zastosowaniem leku u kobiet ciężarnych nie zostały przeprowadzone, natomiast badania na zwierzętach wskazują na możliwe toksyczne działanie belzutifanu na płód, dlatego kobiety w wieku rozrodczym bądź w ciąży muszą być informowane o potencjalnej fetotoksyczności. Dodatkowo zaleca się stosowanie niehormonalnej antykoncepcji w trakcie leczenia i przez 7 dni po zakończeniu terapii, z racji możliwych interakcji środków hormonalnych metabolizowanych m.in. przez CYP3A4. Karmienie piersią w trakcie terapii jest niewskazane [81]. Ponadto, belzutifan wpływając na aktywność CYP4A4, może obniżyć skuteczność środków hormonalnej antykoncepcji i nasilać płamienia śródcykliczne [5].

PODSUMOWANIE

Belzutifan to lek bezpośrednio ingerujący w główną patogenezę zespołu von Hippel-Lindaua, jaką jest nadmierna aktywacja czynnika HIF. Poprzez wiązanie HIF-2 α , uniemożliwia on ekspresję genów prowadzących do rozwoju guzów, ograniczając tym samym ryzyko ich progresji i przerzutów [37][63]. Innowacyjność mechanizmu działania w połączeniu z zadawalającym profilem bezpieczeństwa przy doustnej terapii w dawce 120 mg, bez toksyczności dla tkanek i powikłań trudnych do opanowania, czynią belzutifan potencjalnie korzystniejszą alternatywą dla tradycyjnych metod leczenia, takich jak procedury zabiegowe czy radioterapia [37]. Lek daje szybkie efekty, w badaniach obrazowych widać wyraźne zmniejszenie wymiarów mas nowotworowych [52]. Jednocześnie jest nadzieją dla pacjentów z nawrotem, trudnym umiejscowieniem guza lub niekwalifikujących się do procedur dotychczasowych, znanych metod leczenia, szczególnie gdy zabieg chirurgiczny jest obciążony wysokim ryzykiem powikłań i daje małe szanse na uzyskanie efektu terapeutycznego [24]. Szereg badań klinicznych analizujących zasadność wykorzystania belzutifanu stanowią znaczący krok naprzód. Oferują one leczenie onkologiczne metodami ukierunkowanymi, gdy inne terapie celowane (ICI, anty-VEGF) zawiodły. Wraz z późniejszym rokiem urodzenia chorych rośnie ich przeżywalność, na co składa się rozwój wczesnej diagnostyki, leczenia i personalizacji całego procesu terapeutycznego [16]. Dalszy rozwój badań nad nowymi terapiami z pewnością pozwoli poprawić rokowania, zwiększy komfort życia pacjentów oraz umożliwi określenie długofalowych skutków zastosowania terapii celowanej wraz z wyznaczeniem trwałości szybkich efektów leczenia. Większość aktualnych badań skupia się na chorych z mutacją VHL i manifestacją w postaci raka nerki, dlatego konieczne są szersze badania nad skutecznością belzutifanu w innych nowotworach. Liczne badania fazy II i III znajdują się na etapie rekrutacji pacjentów, a ich wyniki mogą w przyszłości uzupełnić obecny stan wiedzy o cenne informacje.

BIBLIOGRAFIA

1. E. Jonasch et al., "Belzutifan for Renal Cell Carcinoma in von Hippel-Lindau Disease," *New England Journal of Medicine*, vol. 385, no. 22, pp. 2036–2046, Nov. 2021, doi: 10.1056/NEJMoa2103425.
2. P. Chittiboina and R. R. Lonser, "Von Hippel-Lindau disease," 2015, pp. 139–156. doi: 10.1016/B978-0-444-62702-5.00010-X.

3. S. Peng et al., "The VHL/HIF Axis in the Development and Treatment of Pheochromocytoma/Paraganglioma," *Front Endocrinol (Lausanne)*, vol. 11, Nov. 2020, doi: 10.3389/fendo.2020.586857.
4. S. F. Martin, K. Ahrar, C. G. Wood, M. Daniels, and E. Jonasch, "Patterns of intervention for renal lesions in von Hippel-Lindau disease," *BJU Int*, vol. 102, no. 8, pp. 940–945, Oct. 2008, doi: 10.1111/j.1464-410X.2008.07718.x.
5. European Medicines Agency, "Welirug."
6. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, "6/2023 ZLC."
7. R. R. Lonser et al., "von Hippel-Lindau disease," *The Lancet*, vol. 361, no. 9374, pp. 2059–2067, Jun. 2003, doi: 10.1016/S0140-6736(03)13643-4.
8. World Health Organisation, WHO classification of Tumours. 5th Edition. Urinary and Male Genital Tumours, 5th ed., vol. 8. 2021.
9. F. M. Richards, S. J. Payne, B. Zbar, N. A. Affara, M. A. Ferguson-Smith, and E. R. Maher, "Molecular analysis of de novo germline mutations in the von Hippel-Lindau disease gene," *Hum Mol Genet*, vol. 4, no. 11, pp. 2139–2143, Nov. 1995, doi: 10.1093/hmg/4.11.2139.
10. B. Tekin, L. A. Erickson, and S. Gupta, "von Hippel–Lindau disease-related neoplasia with an emphasis on renal manifestations," *Semin Diagn Pathol*, vol. 41, no. 1, pp. 20–27, Jan. 2024, doi: 10.1053/j.semdp.2023.11.003.
11. W. Reith and H. Körner, "Von-Hippel-Lindau-Syndrom," *Radiologe*, vol. 53, no. 12, pp. 1104–1106, Dec. 2013, doi: 10.1007/s00117-013-2606-2.
12. D. Hos, C. Cursiefen, and C. Dahlke, "Von Hippel Lindau Disease," *J Pediatr*, vol. 209, p. 252, Jun. 2019, doi: 10.1016/j.jpeds.2019.01.053.
13. M. T. Sgambati et al., "Mosaicism in von Hippel–Lindau Disease: Lessons from Kindreds with Germline Mutations Identified in Offspring with Mosaic Parents," *The American Journal of Human Genetics*, vol. 66, no. 1, pp. 84–91, Jan. 2000, doi: 10.1086/302726.
14. "PDQ Cancer Genetics Editorial Board. Von Hippel-Lindau Disease (PDQ®): Health Professional Version. In: PDQ Cancer Information Summaries. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); October 23, 2024. ".

15. A. Wilding et al., "Life expectancy in hereditary cancer predisposing diseases: an observational study," *J Med Genet*, vol. 49, no. 4, pp. 264–269, Apr. 2012, doi: 10.1136/jmedgenet-2011-100562.
16. M. L. M. Binderup, A. M. Jensen, E. Budtz-Jørgensen, and M. L. Bisgaard, "Survival and causes of death in patients with von Hippel-Lindau disease," *J Med Genet*, vol. 54, no. 1, pp. 11–18, Jan. 2017, doi: 10.1136/jmedgenet-2016-104058.
17. S. Richard, J. Graff, J. Lindau, and F. Resche, "Von Hippel-Lindau disease," *The Lancet*, vol. 363, no. 9416, pp. 1231–1234, Apr. 2004, doi: 10.1016/S0140-6736(04)15957-6.
18. C. J. Diehl and A. Ciulli, "Discovery of small molecule ligands for the von Hippel-Lindau (VHL) E3 ligase and their use as inhibitors and PROTAC degraders," *Chem Soc Rev*, vol. 51, no. 19, pp. 8216–8257, 2022, doi: 10.1039/D2CS00387B.
19. M. E. Aronow et al., "VON HIPPEL–LINDAU DISEASE," *Retina*, vol. 39, no. 12, pp. 2243–2253, Dec. 2019, doi: 10.1097/IAE.0000000000002555.
20. N. H. Shirole and W. G. Kaelin, "von-Hippel Lindau and Hypoxia-Inducible Factor at the Center of Renal Cell Carcinoma Biology," *Hematol Oncol Clin North Am*, vol. 37, no. 5, pp. 809–825, Oct. 2023, doi: 10.1016/j.hoc.2023.04.011.
21. P. Hudler and M. Urbancic, "The Role of VHL in the Development of von Hippel-Lindau Disease and Erythrocytosis," *Genes (Basel)*, vol. 13, no. 2, p. 362, Feb. 2022, doi: 10.3390/genes13020362.
22. Q. Ke and M. Costa, "Hypoxia-Inducible Factor-1 (HIF-1)," *Mol Pharmacol*, vol. 70, no. 5, pp. 1469–1480, Nov. 2006, doi: 10.1124/mol.106.027029.
23. G. Roviello et al., "Hypoxia-Inducible Factor in Renal Cell Carcinoma: From Molecular Insights to Targeted Therapies," *Genes (Basel)*, vol. 16, no. 1, p. 6, Dec. 2024, doi: 10.3390/genes16010006.
24. N. Bechmann, J. S. Rosenblum, and A. S. Alzahrani, "Current views on the role of HIF-2 α in the pathogenesis and syndromic presentation of pheochromocytoma and paraganglioma," *Best Pract Res Clin*

- Endocrinol Metab, vol. 38, no. 6, p. 101955, Dec. 2024, doi: 10.1016/j.beem.2024.101955.
25. G. L. Semenza, "HIF-1 and mechanisms of hypoxia sensing," *Curr Opin Cell Biol*, vol. 13, no. 2, pp. 167–171, Apr. 2001, doi: 10.1016/S0955-0674(00)00194-0.
26. Z. Xu et al., "VHL missense mutation delineate aggressive clear cell renal cell carcinoma subtype with favorable immunotherapeutic response," *J Immunother Cancer*, vol. 12, no. 10, p. e009963, Oct. 2024, doi: 10.1136/jitc-2024-009963.
27. T. Peres, S. Aeppli, S. Fischer, T. Hundsberger, and C. Rothermundt, "First Single-Centre Experience with the Novel HIF- α Inhibitor Belzutifan in Switzerland," *Current Oncology*, vol. 32, no. 2, p. 64, Jan. 2025, doi: 10.3390/curroncol32020064.
28. J. Findeis-Hosey, K. McMahon, and S. Findeis, "Von Hippel–Lindau Disease," *J Pediatr Genet*, vol. 05, no. 02, pp. 116–123, Apr. 2016, doi: 10.1055/s-0036-1579757.
29. W. G. Kaelin and E. R. Maher, "The VHL tumour-suppressor gene paradigm," *Trends in Genetics*, vol. 14, no. 10, pp. 423–426, Oct. 1998, doi: 10.1016/S0168-9525(98)01558-3.
30. M. Lefebvre and W. D. Foulkes, "Pheochromocytoma and paraganglioma syndromes: genetics and management update," *Current Oncology*, vol. 21, no. 1, p. 8, Nov. 2013, doi: 10.3747/co.21.1579.
31. F. Azimi, M. Naseripour, A. Aghajani, H. Kasraei, and S. Chaibakhsh, "The genetic differences between types 1 and 2 in von Hippel-Lindau syndrome: comprehensive meta-analysis," *BMC Ophthalmol*, vol. 24, no. 1, p. 343, Aug. 2024, doi: 10.1186/s12886-024-03597-1.
32. I. Ben-Skowronek and S. Kozaczuk, "Von Hippel-Lindau Syndrome," *Horm Res Paediatr*, vol. 84, no. 3, pp. 145–152, 2015, doi: 10.1159/000431323.
33. E. R. Maher, H. P. Neumann, and S. Richard, "von Hippel–Lindau disease: A clinical and scientific review," *European Journal of Human Genetics*, vol. 19, no. 6, pp. 617–623, Jun. 2011, doi: 10.1038/ejhg.2010.175.

34. H. E. Wiley et al., "MANAGEMENT OF RETINAL HEMANGIOBLASTOMA IN VON HIPPEL–LINDAU DISEASE," *Retina*, vol. 39, no. 12, pp. 2254–2263, Dec. 2019, doi: 10.1097/IAE.0000000000002572.
35. B. González-Rodríguez et al., "Evaluation of the safety and effectiveness of oral propranolol in patients with von Hippel-Lindau disease and retinal hemangioblastomas: phase III clinical trial," *BMJ Open Ophthalmol*, vol. 4, no. 1, p. e000203, May 2019, doi: 10.1136/bmjophth-2018-000203.
36. N. Kumari, S. Das, A. Bhaduri, and A. Gandhi, "Retinal Hemangioblastoma with Extraocular Extension: Report of Three Cases," *Ocul Oncol Pathol*, vol. 7, no. 3, pp. 177–181, 2021, doi: 10.1159/000512173.
37. C. C. Cotton, A. S. Chandrabhatla, P. H. Andrews, B. W. Purrow, and Y. (Eugene) Shildkrot, "BELZUTIFAN FOR TREATMENT OF GIANT RETINAL HEMANGIOBLASTOMA WITH EXTRASCLERAL EXTENSION ASSOCIATED WITH VON HIPPEL–LINDAU SYNDROME," *Retin Cases Brief Rep*, vol. 19, no. 1, pp. 66–69, Jan. 2025, doi: 10.1097/ICB.0000000000001516.
38. F. Meléndez-Rodríguez, O. Roche, R. Sanchez-Prieto, and J. Aragonés, "Hypoxia-Inducible Factor 2-Dependent Pathways Driving Von Hippel–Lindau-Deficient Renal Cancer," *Front Oncol*, vol. 8, Jun. 2018, doi: 10.3389/fonc.2018.00214.
39. Y. Sato et al., "Integrated molecular analysis of clear-cell renal cell carcinoma," *Nat Genet*, vol. 45, no. 8, pp. 860–867, Aug. 2013, doi: 10.1038/ng.2699.
40. C. P. C. R. C. A. G. K. et al. Wysocki PJ, "Zalecenia postępowania diagnostyczno- terapeutycznego w raku nerkowokomórkowym – aktualizacja. Onkologia w Praktyce Klinicznej – Edukacja.," *Onkologia w Praktyce Klinicznej*, pp. 201–232, Jul. 2021.
41. T. L. Rose and W. Y. Kim, "Renal Cell Carcinoma," *JAMA*, vol. 332, no. 12, p. 1001, Sep. 2024, doi: 10.1001/jama.2024.12848.
42. W. K. Rathmell and S. Chen, "VHL inactivation in renal cell carcinoma: implications for diagnosis, prognosis and treatment," *Expert Rev Anticancer Ther*, vol. 8, no. 1, pp. 63–73, Jan. 2008, doi: 10.1586/14737140.8.1.63.

43. J. J. Hsieh et al., "Renal cell carcinoma," *Nat Rev Dis Primers*, vol. 3, no. 1, p. 17009, Mar. 2017, doi: 10.1038/nrdp.2017.9.
44. J. Hu et al., "Tumor heterogeneity in VHL drives metastasis in clear cell renal cell carcinoma," *Signal Transduct Target Ther*, vol. 8, no. 1, p. 155, Apr. 2023, doi: 10.1038/s41392-023-01362-2.
45. S. Nölting et al., "Personalized Management of Pheochromocytoma and Paraganglioma," *Endocr Rev*, vol. 43, no. 2, pp. 199–239, Mar. 2022, doi: 10.1210/endrev/bnab019.
46. A. K. Lam, "Update on Adrenal Tumours in 2017 World Health Organization (WHO) of Endocrine Tumours," *Endocr Pathol*, vol. 28, no. 3, pp. 213–227, Sep. 2017, doi: 10.1007/s12022-017-9484-5.
47. S. Jasim and C. Jimenez, "Metastatic pheochromocytoma and paraganglioma: Management of endocrine manifestations, surgery and ablative procedures, and systemic therapies," *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, vol. 34, no. 2, p. 101354, Mar. 2020, doi: 10.1016/j.beem.2019.101354.
48. M. A. Habra et al., "Fatal hypoglycemia in malignant pheochromocytoma: direct glucose consumption as suggested by 18F-2-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography/computed tomography imaging," *Endocrine*, vol. 37, no. 1, pp. 209–212, Feb. 2010, doi: 10.1007/s12020-009-9300-1.
49. D. Coco and S. Leanza, "A Narrative Review of Pheochromocytoma in VHL," *J Kidney Cancer VHL*, vol. 11, no. 1, pp. 19–23, Feb. 2024, doi: 10.15586/jkcvhl.v11i1.275.
50. E. Jonasch et al., "Epidemiology and economic burden of Von Hippel-Lindau Disease-associated central nervous system hemangioblastomas and pancreatic neuroendocrine tumors in the United States," *Orphanet J Rare Dis*, vol. 19, no. 1, p. 73, Feb. 2024, doi: 10.1186/s13023-024-03060-w.
51. B. S. Khan MM, Hemangioblastoma. [Updated 2024 Aug 17]. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL), 2025.
52. A. Dhawan, D. M. Peereboom, and G. H. Stevens, "First clinical experience with belzutifan in von Hippel–Lindau disease associated CNS hemangioblastoma," *CNS Oncol*, vol. 11, no. 3, Sep. 2022, doi: 10.2217/cns-2022-0008.

53. V. B. Ho, J. G. Smirniotopoulos, F. M. Murphy, and E. J. Rushing, "Radiologic-pathologic correlation: hemangioblastoma," *AJNR Am J Neuroradiol*, vol. 13, no. 5, pp. 1343–52, 1992.
54. M. L. M. Binderup, A. M. Jensen, E. Budtz-Jørgensen, and M. L. Bisgaard, "Survival and causes of death in patients with von Hippel-Lindau disease," *J Med Genet*, vol. 54, no. 1, pp. 11–18, Jan. 2017, doi: 10.1136/jmedgenet-2016-104058.
55. S. Laks et al., "Management recommendations for pancreatic manifestations of von Hippel-Lindau disease," *Cancer*, vol. 128, no. 3, pp. 435–446, Feb. 2022, doi: 10.1002/cnccr.33978.
56. J. A. Blansfield et al., "Clinical, genetic and radiographic analysis of 108 patients with von Hippel-Lindau disease (VHL) manifested by pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs)," *Surgery*, vol. 142, no. 6, pp. 814–818. e2, Dec. 2007, doi: 10.1016/j.surg.2007.09.012.
57. A. B. Weisbrod et al., "Assessment of Tumor Growth in Pancreatic Neuroendocrine Tumors in von Hippel Lindau Syndrome," *J Am Coll Surg*, vol. 218, no. 2, pp. 163–169, Feb. 2014, doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2013.10.025.
58. A. G. Rockall and R. H. Reznick, "Imaging of neuroendocrine tumours (CT/MR/US)," *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, vol. 21, no. 1, pp. 43–68, Mar. 2007, doi: 10.1016/j.beem.2007.01.003.
59. R. Talukdar et al., "Endolymphatic sac tumor: single-institution series of seven cases with updated review of literature," *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, vol. 279, no. 5, pp. 2591–2598, May 2022, doi: 10.1007/s00405-021-07047-2.
60. N. Y. Jung and J. B. Park, "Von Hippel-Lindau Disease : A Comprehensive Review of Diagnosis, Genetics, Clinical Challenges, and Surveillance," *J Korean Neurosurg Soc*, Mar. 2025, doi: 10.3340/jkns.2025.0018.
61. M. Kumar, R. Ramakrishnaiah, Y. Muhhamad, R. Van Hemert, and E. Angtuaco, "Endolymphatic sac tumor," *Radiol Case Rep*, vol. 6, no. 3, p. 372, 2011, doi: 10.2484/rcr.v6i3.372.
62. F. Guo, L. Zhang, and L. Mo, "Long experience for the diagnosis and treatment of sporadic endolymphatic sac tumor in a single center," *Clin*

- Neurol Neurosurg, vol. 197, p. 106078, Oct. 2020, doi: 10.1016/j.clineuro.2020.106078.
63. M. Louise M Binderup et al., “von Hippel-Lindau disease: Updated guideline for diagnosis and surveillance,” *Eur J Med Genet*, vol. 65, no. 8, p. 104538, Aug. 2022, doi: 10.1016/j.ejmg.2022.104538.
64. M. L. M. Binderup et al., “Von Hippel-Lindau disease (vHL). National clinical guideline for diagnosis and surveillance in Denmark. 3rd edition.,” *Dan Med J*, vol. 60, no. 12, p. B4763, Dec. 2013.
65. A. S. van N. B. Z. W. G. R. van Leeuwaarde RS, “Von Hippel-Lindau Syndrome,” in *GeneReviews*®, University of Washington, Seattle, 2000.
66. N. Y. Jung and J. B. Park, “Von Hippel-Lindau Disease : A Comprehensive Review of Diagnosis, Genetics, Clinical Challenges, and Surveillance,” *J Korean Neurosurg Soc*, Mar. 2025, doi: 10.3340/jkns.2025.0018.
67. T. K. Choueiri et al., “Inhibition of hypoxia-inducible factor-2 α in renal cell carcinoma with belzutifan: a phase 1 trial and biomarker analysis,” *Nat Med*, vol. 27, no. 5, pp. 802–805, May 2021, doi: 10.1038/s41591-021-01324-7.
68. E. Brundl, P. Schodel, O.-W. Ullrich, A. Brawanski, and K.-M. Schebesch, “Surgical resection of sporadic and hereditary hemangioblastoma: Our 10-year experience and a literature review,” *Surg Neurol Int*, vol. 5, no. 1, p. 138, 2014, doi: 10.4103/2152-7806.141469.
69. W. M. Mendenhall et al., “Current Treatment of Endolymphatic Sac Tumor of the Temporal Bone,” *Adv Ther*, vol. 35, no. 7, pp. 887–898, Jul. 2018, doi: 10.1007/s12325-018-0730-0.
70. E. Kim and S. Zschiedrich, “Renal Cell Carcinoma in von Hippel–Lindau Disease—From Tumor Genetics to Novel Therapeutic Strategies,” *Front Pediatr*, vol. 6, Feb. 2018, doi: 10.3389/fped.2018.00016.
71. “Comprehensive molecular characterization of clear cell renal cell carcinoma,” *Nature*, vol. 499, no. 7456, pp. 43–49, Jul. 2013, doi: 10.1038/nature12222.
72. B. Ljungberg et al., “EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma: 2014 Update,” *Eur Urol*, vol. 67, no. 5, pp. 913–924, May 2015, doi: 10.1016/j.eururo.2015.01.005.

73. H. Igarashi et al., “Pancreatic involvement in Japanese patients with von Hippel-Lindau disease: results of a nationwide survey,” *J Gastroenterol*, vol. 49, no. 3, pp. 511–516, Mar. 2014, doi: 10.1007/s00535-013-0794-1.
74. S. Gläsker, E. Vergauwen, C. A. Koch, A. Kutikov, and A. O. Vortmeyer, “<p>Von Hippel-Lindau Disease: Current Challenges and Future Prospects</p>,” *Onco Targets Ther*, vol. Volume 13, pp. 5669–5690, Jun. 2020, doi: 10.2147/OTT.S190753.
75. A. Ravaud, “Treatment-Associated Adverse Event Management in the Advanced Renal Cell Carcinoma Patient Treated with Targeted Therapies,” *Oncologist*, vol. 16, no. S2, pp. 32–44, Feb. 2011, doi: 10.1634/theoncologist.2011-S2-32.
76. “Belzutifan,” in *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury.*, Bethesda (MB): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2023.
77. L. Curry and M. Soleimani, “Belzutifan: a novel therapeutic for the management of von Hippel–Lindau disease and beyond,” *Future Oncology*, vol. 20, no. 18, pp. 1251–1266, Jun. 2024, doi: 10.2217/fon-2023-0679.
78. J. Zhou and K. Gong, “Belzutifan: a novel therapy for von Hippel–Lindau disease,” *Nat Rev Nephrol*, vol. 18, no. 4, pp. 205–206, Apr. 2022, doi: 10.1038/s41581-022-00544-5.
79. X. Wu, D. Lazris, R. Wong, and S. S. Tykodi, “Belzutifan for the treatment of renal cell carcinoma,” *Ther Adv Med Oncol*, vol. 17, Jan. 2025, doi: 10.1177/17588359251317846.
80. E. Jonasch et al., “Phase I LITESPARK-001 study of belzutifan for advanced solid tumors: Extended 41-month follow-up in the clear cell renal cell carcinoma cohort,” *Eur J Cancer*, vol. 196, p. 113434, Jan. 2024, doi: 10.1016/j.ejca.2023.113434.
81. fda and cder, “HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION.” [Online]. Available: www.fda.gov/medwatch.
82. U.S. Food and Drug Administration, “FDA Approves Belzutifan for Cancers Associated With von Hippel-Lindau Disease.”

83. O. Iliopoulos et al., “Belzutifan for patients with von Hippel-Lindau disease-associated CNS haemangioblastomas (LITESPARK-004): a multicentre, single-arm, phase 2 study,” *Lancet Oncol*, vol. 25, no. 10, pp. 1325–1336, Oct. 2024, doi: 10.1016/S1470-2045(24)00389-9.
84. N. Agarwal et al., “Randomized phase II dose comparison LITESPARK-013 study of belzutifan in patients with advanced clear cell renal cell carcinoma,” *Annals of Oncology*, vol. 35, no. 12, pp. 1148–1156, Dec. 2024, doi: 10.1016/j.annonc.2024.08.2338.
85. P. Rioja, M. Rey-Cardenas, and G. De Velasco, “Targeting HIF-2 α and anemia: A therapeutic breakthrough for clear-cell renal cell carcinoma,” *Cancer Treat Rev*, vol. 129, p. 102801, Sep. 2024, doi: 10.1016/j.ctrv.2024.102801.
86. T. K. Choueiri et al., “Belzutifan plus cabozantinib as first-line treatment for patients with advanced clear-cell renal cell carcinoma (LITESPARK-003): an open-label, single-arm, phase 2 study,” *Lancet Oncol*, vol. 26, no. 1, pp. 64–73, Jan. 2025, doi: 10.1016/S1470-2045(24)00649-1.
87. U.S. Food and Drug Administration, “FDA Approves Belzutifan for Advanced Renal Cell Carcinoma.”
88. C. M. Dameron, A. K. Maja, D. Mehra, and N. N. Batra, “Belzutifan as the Primary Treatment of Bilateral Juxtapapillary Retinal Hemangioblastoma in a Patient With Von Hippel-Lindau Disease,” *J Vitreoretin Dis*, Dec. 2024, doi: 10.1177/24741264241309684.
89. G. Song, S. Xue, Y. Zhu, C. Wu, and X. Ji, “The efficacy and safety of belzutifan inhibitor in patients with advanced or metastatic clear cell renal cell carcinoma: a meta-analysis,” *BMC Pharmacol Toxicol*, vol. 25, no. 1, p. 100, Dec. 2024, doi: 10.1186/s40360-024-00828-5.
90. V. Natarajan, V. Satalkar, J. C. Gumbart, and M. Torres, “Molecular Dynamics Reveals Altered Interactions between Belzutifan and HIF-2 with Natural Variant G323E or Proximal Phosphorylation at T324,” *ACS Omega*, vol. 9, no. 36, pp. 37843–37855, Sep. 2024, doi: 10.1021/acsomega.4c03777.

91. B. Thapa, A. Shreenivas, K. Bylow, H.-Z. Chen, B. George, and R. Kurzrock, “Successful Targeting of Somatic VHL Alterations With Belzutifan in Two Cases,” *J Immunother Precis Oncol*, vol. 7, no. 4, pp. 308–313, Nov. 2024, doi: 10.36401/JIPO-24-13.
92. T. K. Choueiri et al., “Belzutifan versus Everolimus for Advanced Renal-Cell Carcinoma,” *New England Journal of Medicine*, vol. 391, no. 8, pp. 710–721, Aug. 2024, doi: 10.1056/NEJMoa2313906.
93. A. Arevalo et al., “Understanding the Impact of Belzutifan on Treatment Strategies for Patients with VHL,” *J Kidney Cancer VHL*, vol. 9, no. 3, pp. 41–46, Sep. 2022, doi: 10.15586/jkcvhl.v9i3.245.
94. B. A. McGregor et al., “CDK4/6 Inhibition With Abemaciclib in Patients With Previously Treated Advanced Renal Cell Carcinoma,” *Clin Genitourin Cancer*, vol. 23, no. 3, p. 102318, Jun. 2025, doi: 10.1016/j.clgc.2025.102318.
95. National Cancer Institute, “Study of Belzutifan in Participants With Advanced Pheochromocytoma or Paraganglioma.”
96. T. K. Choueiri et al., “LITESPARK-012: Pembrolizumab Plus Lenvatinib With or Without Belzutifan or Quavonlimab for Advanced Renal Cell Carcinoma,” *Future Oncology*, vol. 19, no. 40, pp. 2631–2640, Dec. 2023, doi: 10.2217/fon-2023-0283.

INNOWACYJNE ROZWIĄZANIA W WALCE Z CZERNIAKIEM – SZCZEPIONKA MRNA-4157

**Monika Otocka, Dominika Nicz, Szymon
Nolewajka, Katarzyna Lis, Gabriela Mysiek**

Studenckie Koło Naukowe im. Zbigniewa Religi przy Katedrze Biofizyki w Zabrze,
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: Czerniak skóry to nowotwór złośliwy powstający z melanocytów skóry. Częstość jego występowania rośnie, szczególnie w populacji białej. Wywołowany jest zazwyczaj przez ekspozycję na promieniowanie ultrafioletowe ze światła słonecznego i solarium, chociaż istnieje kilka podtypów, które nie są związane z ekspozycją na promieniowanie ultrafioletowe. Skuteczna profilaktyka i leczenie czerniaka stają się kluczowe w obliczu rosnącej liczby zachorowań. Leczenie pacjentów z czerniakiem wymaga zespołu multidyscyplinarnego i świadomości o ewoluujących dostępnych metodach leczenia. Szczepionki przeciwnowotworowe mRNA stanowią rewolucyjne podejście do walki z nowotworem poprzez wykorzystanie wrodzonego układu odpornościowego organizmu. Szczepionki te są zaprojektowane tak, aby dostarczać określone sekwencje mRNA kodujące antygeny związane z nowotworem, co skłania układ odpornościowy do rozpoznania i uruchomienia ukierunkowanej odpowiedzi przeciwko komórkom złośliwym. mRNA-4157 to spersonalizowana terapia neoantygenowa oparta na mRNA, która koduje do 34 neoantygenów w lipidowych nano-cząstkach. Jest ona dostosowana do mutacji guza oraz specyficznych typów antygenów leukocytów ludzkich. Niniejsza praca ma na celu przedstawienie aktualnego stanu wiedzy na temat szczepionki mRNA-4157 w terapii czerniaka. Analiza dotychczasowych badań klinicznych zwraca uwagę na potencjał wykorzystania terapii łączonej szczepionki mRNA-4157 z pembrolizumabem, dzięki czemu zmniejszy się ryzyko nawrotu nowotworu, czy też wystąpienia przerzutów.

Słowa kluczowe: czerniak, mRNA-4157, szczepionka mRNA

Abstract: Cutaneous melanoma is a malignant neoplasm arising from skin melanocytes. The incidence is increasing, especially in the white population. It is usually caused by exposure to ultraviolet radiation from sunlight and tanning beds, although there are several subtypes that are not associated with ultraviolet exposure. Effective prevention and treatment of melanoma are becoming crucial with the increasing incidence. Treating patients with melanoma requires a multidisciplinary team and awareness of the evolving treatment options available. The mRNA cancer vaccines represent a revolutionary approach to fighting cancer by harnessing the body's

innate immune system. These vaccines are designed to deliver specific mRNA sequences encoding tumour-associated antigens, prompting the immune system to recognise and trigger a targeted response against malignant cells. mRNA-4157 is a personalised mRNA-based neoantigen therapy that encodes up to 34 neoantigens in lipid nanoparticles. It is tailored to tumour mutations and specific human leukocyte antigen types. This thesis aims to present the current state of the art of the mRNA- 4157 vaccine in melanoma therapy. Analysis of clinical trials to date highlights the potential of using a combination therapy of mRNA vaccine 4157 with pembrolizumab, thereby reducing the risk of tumour recurrence or metastasis.

Keywords: melanoma, mRNA-4157, mRNA vaccine

WSTĘP

Czerniak to jeden z najgroźniejszych nowotworów skóry, który w ostatnich latach zyskał na znaczeniu jako poważny problem zdrowotny na całym świecie. Jego rozwój jest ściśle związany z ekspozycją na promieniowanie ultrafioletowe oraz czynnikami genetycznymi, co sprawia, że skuteczna profilaktyka i leczenie tego schorzenia stają się kluczowe. W obliczu rosnącej liczby zachorowań, naukowcy oraz lekarze intensyfikują wysiłki na rzecz opracowania skutecznych metod zapobiegania i terapii czerniaka [1,2]. Szczepionki, jako forma immunoterapii, stanowią obiecującą strategię w walce z nowotworami, w tym czerniakiem. W ostatnich latach prowadzono intensywne badania nad szczepionkami, które mają na celu stymulację układu odpornościowego do walki z komórkami nowotworowymi. W kontekście czerniaka, szczepionki mogą nie tylko wspierać leczenie pacjentów, ale także przyczynić się do ich długoterminowego przeżycia oraz zmniejszenia ryzyka nawrotu choroby. Dzięki odpowiednio zaprojektowanym szczepionkom możliwe jest zwiększenie zdolności organizmu do rozpoznawania i eliminowania komórek nowotworowych, co jest kluczowe w zapobieganiu nawrotom. W ten sposób szczepionki mogą stanowić istotny element kompleksowej terapii onkologicznej, oferując nadzieję na poprawę jakości życia pacjentów oraz wydłużenie okresu remisji [3]. Celem niniejszej pracy jest zaprezentowanie obecnego stanu wiedzy na temat szczepionek mRNA w kontekście leczenia czerniaka, omówienie dotychczasowych badań klinicznych oraz analiza potencjału tych terapii w walce z tym nowotworem. To opracowanie koncentruje się na możliwościach szczepionek mRNA, ich skuteczności, możliwych efektach ubocznych oraz wyzwaniach, przed którymi stoją badacze w tej dziedzinie. Lepsze zrozumienie tych zagadnień przyczyni się do poszerzenia wiedzy na temat roli szczepionek w leczeniu czerniaka.

CZERNIAK

Epidemiologia, czynniki ryzyka

Czerniak to złośliwy nowotwór powstający z melanocytów, czyli komórek odpowiedzialnych za produkcję melaniny. Melanocyty występują głównie w skórze, ale również w oczach, uszach, oponach mózgowych, przewodzie pokarmowym oraz błonach śluzowych jamy ustnej, narządów płciowych i zatok przynosowych [1]. W przypadku białej populacji, czerniak skóry stanowi ponad 90% wszystkich przypadków czerniaka, podczas gdy czerniaki pochodzenia śluzówkowego i naczyniówkowego są znacznie rzadsze, stanowiąc mniej niż 1-5% rozpoznań, co różni się w zależności od kraju. Większość czerniaków skóry jest spowodowana narażeniem na promieniowanie ultrafioletowe, jednak istnieje kilka rzadszych podtypów, które nie są związane z tym narażeniem [1,4].

Patogeneza

Patogeneza czerniaka jest wieloczynnikowa, obejmuje zarówno czynniki genetyczne, jak i środowiskowe. Promieniowanie ultrafioletowe, zarówno ze światła naturalnego, jak i sztucznych źródeł, jest najważniejszym czynnikiem ryzyka środowiskowego dla tego nowotworu [5,6]. Ponadto osoby o jaśniejszej karnacji mają wyższe prawdopodobieństwo rozwoju czerniaka ze względu na niższy poziom melaniny, co sprawia, że osoby te są bardziej narażone na oparzenia słoneczne. Rodzinne występowanie czerniaka zwiększa ryzyko wystąpienia nowotworu, prawdopodobnie z powodu podobnych zachowań związanych z ekspozycją na słońce lub dziedzicznych mutacji genetycznych [5-9]. Około połowa rozpoznanych czerniaków skóry zawiera onkogenne mutacje napędowe w genie BRAF. Mutacje BRAF V600E/K są najczęstszą (90%) nieprawidłowością w genie BRAF. Zaobserwowano mutacje inne niż V600E/K, ale są one mniej poznane. W tym momencie obecność lub brak mutacji BRAF V600E/K są podstawowymi danymi genomicznymi, które wpływają na kwalifikowalność do leczenia. Inne zmiany, przykładowo mutacje i/lub amplifikacje w KIT, są obserwowane u części pacjentów z czerniakiem i mogą być wykorzystane do ukierunkowania leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej KIT [10-12].

Klasyfikacja

Klasyfikacja nowotworów melanocytowych WHO z 2018 r. określa dziewięć ścieżek prowadzących do czerniaka, z których siedem to pierwotnie zmiany skórne (tabela 1) [13]. Najczęstsze czerniaki u rasy białej powstają z melanocytów związanych z nabłonkiem w miejscach skórnych z pewnym stopniem kumulatywnego uszkodzenia słonecznego; nowotwory te charakteryzują się dużą liczbą mutacji punktowych. Pozostałe podtypy czerniaka nie są związane z UV. Najczęstsze czerniaki w populacji innej niż biała powstają z melanocytów związanych z nabłonkiem na skórze akralnej (dłonie, stopy, aparat paznokciowy) lub błonach śluzowych. Charakteryzują się wczesnym początkiem głównych przegrupowań chromosomowych, takich jak chromotrypsja, ze zmianami liczby kopii genu, w tym wielokrotnymi amplifikacjami wysokiego poziomu [4,13].

Tabela 1 Klasyfikacja czerniaka WHO 2018 [13]

Związek z ekspozycją na słońce/ uszkodzeniami słonecznymi	Podtyp
Czerniaki powstające na skórze wystawionej na działanie słońca	Czerniak o niskim CSD/ czerniak szerzący się powierzchniowo Czerniak o wysokim CSD (w tym czerniak soczewicowaty złośliwy i czerniak guzkowy o wysokim CSD) Czerniak dysplastyczny
Czerniaki powstające w miejscach osłoniętych przed słońcem lub bez znanych powiązań etiologicznych z narażeniem na promieniowanie UV	Czerniak Spitz Czerniak akralny (w tym czerniak guzkowy w skórze akralnej) Czerniak błony śluzowej Czerniak powstający w znamieniu wrodzonym Czerniak powstający w znamieniu niebieskim Czerniak błony naczyniowej oka

Czerniak jest klasyfikowany według stadiów TNM w celu zdefiniowania pacjentów z chorobą miejscową (stadium I-II), chorobą z zajętymi węzłami chłonnymi (stadium III) i chorobą zaawansowaną/przerzutową (stadium IV). Grubość guza (głębokość Breslowa), obecność/brak owrzodzenia, wskaźnik mitotyczny, obecność/brak mikrosatelitów/zmian w tranzycie, obciążenie chorobą węzłów chłonnych i obecność/brak odległych przerzutów są kluczowymi

cechami kliniczno-patologicznymi do przypisania stadium i/lub oceny ryzyka nawrotu [10,14].

METODY LECZENIA CZERNIAKA

Leczenie chirurgiczne

Chirurgiczne usunięcie guza i otaczającej go zdrowej tkanki jest podstawowym leczeniem czerniaka miejscowego, natomiast biopsja węzła wartowniczego jest wykonywana u pacjentów, których guzy mają grubość większą niż 0,8 mm lub są cieńsze, ale owrzodzone [15,16]. Jeśli komórki czerniaka zostaną znalezione w węzłach wartowniczych, wówczas pozostałe węzły chłonne w tym obszarze są usuwane. W określonych przypadkach możliwe jest chirurgiczne usunięcie guzów przerzutowych, jednak zabieg ten nie ma charakteru radykalnego w kontekście uogólnionej choroby nowotworowej i zazwyczaj wymaga uzupełnienia innymi metodami terapeutycznymi [16,17].

Immunoterapia

Immunoterapie wprowadziły przełom w leczeniu czerniaka. Pierwszą zatwierdzoną do leczenia czerniaka z przerzutami była wysoka dawka interleukiny-2, cytokiny, która bezpośrednio promuje proliferację limfocytów T i aktywność przeciwnowotworową. Obecnie jej stosowanie jest ograniczone przez znaczną toksyczność, niski ogólny odsetek odpowiedzi i brak dowodów na poprawę przeżycia [3]. Aktualnie wykorzystywaną metodą leczenia jest inhibicja punktów kontrolnych. Terapia anti-CTLA4 blokuje interakcję negatywnego regulatora CTLA4 na efektorowych limfocytach T i jego ligandu B7 na komórkach prezentujących antygen. Kolejnym immunologicznym punktem kontrolnym wykorzystywanym w leczeniu jest interakcja PD-1/PD-L1. Przeciwciała anti-PD1 zatwierdzone do leczenia nieoperacyjnego czerniaka z przerzutami obejmują niwolumab i pembrolizumab. W ostatnim czasie wykazano, że immunoterapie antycytotoksycznym antygenem związanym z limfocytami T (CTLA4) – ipilimumab i przeciwciałem przeciwko receptorowi programowanej śmierci 1 (PD1) poprawiają przeżycie u pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem z przerzutami [18-20]. Obecnie kluczowe są badania mechanizmów działania immunoterapii oraz personalizacja terapii, aby maksymalizować jej skuteczność i minimalizować ryzyko działań niepożądanych.

Terapia celowana

Najczęstszymi mutacjami aktywującymi w komórkach czerniaka są mutacje BRAF, NRAS i KIT. Mutacje te powodują zmiany w szlakach sygnalizacji komórkowej, prowadząc do niekontrolowanej proliferacji guza [21]. Terapia celowana w czerniaku koncentruje się głównie na inhibitorach szlaku sygnalizacyjnego BRAF, który jest mutowany w około 40-60% przypadków czerniaka. Leki takie jak dabrafenib i wemurafenib selektywnie celują w zmutowaną kinazę BRAF, zmniejszając w ten sposób transdukcję sygnału przez szlak MAPK, co prowadzi do zahamowania proliferacji komórek nowotworowych. Mutacje aktywujące z rodziny RAS występują w około 20% wszystkich czerniaków w momencie rozpoznania i są najczęstsze w ludzkiej GTPazie RAS (NRAS) nerwiaka niedojrzałego. W przypadku pacjentów z mutacjami w genie NRAS, terapeutyczne podejścia również są dostosowywane do specyficznych cech molekularnych nowotworu. Aktualnie prowadzone są badania nad działaniem terapeutycznym binimetynibu przy występowaniu tej mutacji [19,22]. Oprócz terapii celowanej, stosuje się także inhibitory MEK, między innymi trametynib, które w synergistyczny sposób potęgują efekt działania inhibitorów BRAF. Takie skojarzone terapie wykazują lepszą skuteczność i dłuższy czas przeżycia w porównaniu do monoterapii. Terapia celowana nie jest wolna od działań niepożądanych, które mogą obejmować reakcje skórne, zaburzenia metaboliczne oraz problemy z układem sercowo-naczyniowym. Dlatego kluczowe jest staranne monitorowanie pacjentów oraz dostosowanie leczenia do ich indywidualnych potrzeb [21,22].

Radioterapia

Odpowiednia operacja daje największe szanse na miejscową kontrolę i wyleczenie pierwotnego czerniaka [23]. Ostateczną radioterapię można rozważyć w pewnych szczególnych sytuacjach, takich jak brak możliwości operacji z powodu współistniejących chorób, lokalizacji nowotworu lub odmowy pacjenta. Radioterapia jest stosowana także w przypadku miejscowych nawrotów czerniaka, zwłaszcza gdy chirurgiczne usunięcie zmiany jest niemożliwe. Może również być wykorzystywana w celu zmniejszenia objętości guza przed operacją (neoadiuwantowo) lub po operacji (adiuwantowo) w celu redukcji ryzyka nawrotu. Czerniak ma tendencję do przerzutowania do mózgu, a radioterapia stereotaktyczna (SRS) jest często wdrażana w leczeniu tych zmian. SRS pozwala na precyzyjne naświetlanie zmienionych tkanek, minimalizując wpływ na zdrowe struktury mózgu [23-25].

SZCZEPIONKI MRNA

Klasyfikacja

Niesformułowane szczepionki mRNA

Nagie szczepionki mRNA składają się z cząsteczek mRNA umieszczonych w roztworze buforowym. Zwykle są rozpuszczane w roztworze Ringera lub mleczanowym roztworze Ringera do szczepień. Niesformułowane szczepionki są podawane podskórnym lub bezpośrednio do węzła chłonnego [26,27]. Wprowadzenie niesformułowanego mRNA do węzłów chłonnych pozwala na dostarczenie antygenów do komórek prezentujących antygen w rzeczywistym miejscu aktywacji, dzięki czemu wymagane są mniejsze dawki. Takim działaniem unika się też niepożądanego rozproszenia antygeny i zwiększa specyficzność odpowiedzi immunologicznej [26,28].

Nośniki oparte na lipidach

Nośniki oparte na lipidach są uważane za pierwszą, najbardziej efektywną, metodę dostarczania mRNA. Nanocząstki te zbudowane są z dwuwarstwy lipidowej, która otacza cząsteczki mRNA, zabezpieczając je przed degradacją i ułatwiając ich wychwyt komórkowy limfocytom T. Mogą one być stosowane miejscowo lub ogólnoustrojowo, aby dostarczyć mRNA do określonego narządu, tkanki lub komórki. Przykładem zastosowania jest śródnowotworowe wstrzyknięcie nośnika opartego na lipidach zawierającego mRNA OX-40. Cząsteczka OX40 odgrywa kluczową rolę w stymulacji limfocytów T CD8+ do wywoływania przeciwnowotworowych odpowiedzi immunologicznych. Agonistyczne przeciwciała anty-OX40 potęgują różnicowanie komórek T oraz ich funkcje cytolityczne, a także odporność przeciwnowotworową w różnych typach guzów [29-31].

Nośniki komórkowe

Metody dostarczania oparte na komórkach polegają na wykorzystaniu wyspecjalizowanych komórek układu immunologicznego, takich jak komórki dendrytyczne lub zmodyfikowane komórki odpornościowe, jako nośników szczepionek mRNA. mRNA jest umieszczane w tych komórkach, a następnie podawane pacjentom, umożliwiając ukierunkowane dostarczanie i prezentację antygeny układowi odpornościowemu [29].

Nośniki polimerowe

Materiały polimerowe, choć mają ograniczone badania kliniczne w porównaniu do lipidów jonizowalnych, efektywnie otaczają mRNA, zapobiegając jego samoistnemu rozkładowi oraz wspomagają ekspresję białek. Jednak ich wadą jest polidispersyjność. Ponadto wykazano, że dodatnio naładowane preparaty na bazie polietylenu mogą być bardziej toksyczne, ponieważ wiążą się z ujemnie naładowanymi białkami surowicy [32,33]. Aby poprawić stabilność platform polimerowych rozważa się różne modyfikacje strukturalne, takie jak dodawanie łańcuchów lipidowych, rozbudowa struktur rozgałęzionych oraz konstruowanie domen stymulujących biodegradację [33].

Drogi podania szczepionek

Podawanie szczepionek do organizmu może odbywać się na różne sposoby, z czego najczęściej stosowane to wstrzyknięcia domięśniowe i podskórne. Droga podania szczepionki mRNA jest istotna dla określenia skuteczności szczepienia. Właściwości anatomiczne i fizjologiczne miejsca szczepienia, takiego jak skóra, narząd limfatyczny lub mięsień, wpływają na bezpieczeństwo i skuteczność szczepionki [28,34]. W ostatnich latach prowadzono liczne badania nad wykorzystaniem mniej inwazyjnych lub nieinwazyjnych metod podawania szczepionek, takich jak: donosowa, dotchawicza, przezskórna, doustna, podjęzykowa i policzkowa [35].

SZCZEPIONKA MRNA W CZERNIAKU

Neoantygeny to immunogenne cząsteczki powstające na ogół z niesynonimicznych mutacji, specyficznych dla nowotworów w białkach wewnątrzkomórkowych, które są przetwarzane i prezentowane na powierzchni komórki jako peptydy w powiązaniu z cząsteczkami głównego kompleksu zgodności tkankowej. Neoantygeny mogą stymulować silne odpowiedzi przeciwnowotworowe komórek T [36]. Stanowią obiecujące cele w terapii nowotworowej, jednak mutacje nowotworowe i ich cząsteczki prezentujące antygen są unikalne dla każdego pacjenta. Dotychczas nie odkryto żadnych powtarzalnych sekwencji peptydów neoantygenowych, które mogłyby przewidzieć populacje pacjentów skutecznie reagujących na leczenie [37]. Spersonalizowane szczepionki neoantygenowe osiągnęły duże postępy w ostatnich latach, a badania nad czerniakiem

są pionierami postępu w tej dziedzinie. Wczesne badania kliniczne wykazały ich wykonalność, bezpieczeństwo, immunogenność i potencjalną skuteczność. Postęp w technologiach sekwencjonowania i algorytmach przewidywania neoantygenów znacząco poprawił identyfikację i priorytetyzację neoantygenów [38-41]. Jeffrey S. Weber i inni przedstawili hipotezę, że indywidualna terapia neoantygenowa mRNA-4157 (V940) wzmacnia aktywność inhibitorów punktów kontrolnych poprzez zwiększenie endogennej odpowiedzi komórek T i indukowanie de-novo odpowiedzi komórek T, co skutkuje poprawą korzyści klinicznych przy minimalnych dodatkowych zdarzeniach niepożądanych [42]. mRNA-4157 to spersonalizowana terapia neoantygenowa oparta na mRNA, która koduje do 34 neoantygenów w lipidowych nanocząstkach. Jest ona dostosowana do mutacji guza oraz specyficznych typów antygenów leukocytów ludzkich. Neoantygeny uzyskane za pomocą wewnętrznego algorytmu selekcji neoantygenów i zakodowane w mRNA-4157 mogą być endogennie tłumaczone, aby wejść do naturalnych szlaków przetwarzania i prezentacji antygenów komórkowych. W rezultacie, mRNA-4157 ma zdolność do aktywacji komórek T, które są ukierunkowane na specyficzne dla pacjenta neoantygeny guza, co stanowi nowatorskie podejście w terapii nowotworowej. Technologia mRNA opracowana przez firmę Moderna została zastosowana w szczepionce przeciwko COVID-19 (mRNA-1273), potwierdza to jej efektywność oraz zdolność do szybkiej adaptacji [42-44]. Badania odnośnie stosowania skojarzonego leczenia adiuwantowego mRNA-4157 plus pembrolizumab w porównaniu z monoterapią pembrolizumabem przeprowadzone przez Jeffrey S. Weber i in. dotyczyło pacjentów z całkowicie wyciętym czerniakiem skóry wysokiego ryzyka, kwalifikujący się pacjenci byli w wieku co najmniej 18 lat z resekcyjnym czerniakiem skóry w stadium IIIB–IV⁴². Badanie fazy 2b wykazuje pozytywny i klinicznie istotny wynik w randomizowanym ustawieniu dla indywidualnego podejścia do terapii neoantygenowej. Ryzyko nawrotu choroby lub zgonu było niższe u pacjentów leczonych skojarzeniem mRNA-4157 i pembrolizumabu w porównaniu z monoterapią pembrolizumabem. Przeżycie bez odległych przerzutów było również dłuższe w przypadku terapii skojarzonej w porównaniu z monoterapią [42,45].

WNIOSKI

Czerniak jest jednym z nowotworów skóry, który w ostatnich latach zyskał na znaczeniu jako poważny problem zdrowotny na całym świecie. Leczenie pacjentów z czerniakiem wymaga zespołu multidyscyplinarnego i świadomości

ewoluujących, dostępnych metod leczenia. Wiedza na temat szczepionek mRNA rozwija się w badaniach przedklinicznych i klinicznych w dziedzinie nowotworów. mRNA 4157 stanowi nowatorskie podejście do leczenia czerniaka, które może zmienić sposób, w jaki podchodzimy do terapii nowotworowej, oferując pacjentom nowe możliwości leczenia i nadzieję na skuteczną walkę z nawrotami czy też przerzutami nowotworu. Przeprowadzone badania wykazują, że dzięki odpowiedniemu łączeniu różnych terapii, w przypadku czerniaka, kombinację mRNA-4157 i pembrolizumabu mamy szansę na zmniejszenie ryzyka nawrotu nowotworu lub śmierci pacjentów.

REFERENCJE

1. Long GV, Swetter SM, Menzies AM, Gershenwald JE, Scolyer RA. Cutaneous melanoma. *The Lancet*. 2023;402(10400):485-502. doi:[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(23\)00821-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(23)00821-8)
2. Tímár J, Ladányi A. Molecular Pathology of Skin Melanoma: Epidemiology, Differential Diagnostics, Prognosis and Therapy Prediction. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(10):5384. doi:<https://doi.org/10.3390/ijms23105384>
3. Onitilo AA, Wittig JA. Principles of Immunotherapy in Melanoma. *The Surgical Clinics of North America*. 2020;100(1):161-173. doi:<https://doi.org/10.1016/j.suc.2019.09.009>
4. Elder DE, Bastian BC, Cree IA, Massi D, Scolyer RA. The 2018 World Health Organization Classification of Cutaneous, Mucosal, and Uveal Melanoma: Detailed Analysis of 9 Distinct Subtypes Defined by Their Evolutionary Pathway. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2020;144(4):500-522. doi:<https://doi.org/10.5858/arpa.2019-0561-ra>
5. Gosman LM, Țăpoi DA, Costache M. Cutaneous Melanoma: A Review of Multifactorial Pathogenesis, Immunohistochemistry, and Emerging Biomarkers for Early Detection and Management. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(21):15881. doi:<https://doi.org/10.3390/ijms242115881>
6. Caini S, Gandini S, Sera F, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma according to anatomical site and clinico-pathological variant. *European Journal of Cancer*. 2009;45(17):3054-3063. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ejca.2009.05.009>

7. Burns D, George J, Aucoin D, et al. The Pathogenesis and Clinical Management of Cutaneous Melanoma: An Evidence-Based Review. *Journal of Medical Imaging and Radiation Sciences*. 2019;50(3):460-469. e1. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jmir.2019.05.001>
8. Keim U, Gandini S, Amaral T, et al. Cutaneous melanoma attributable to UVR exposure in Denmark and Germany. *European Journal of Cancer*. 2021;159:98-104. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.09.044>
9. Bastian BC. The Molecular Pathology of Melanoma: An Integrated Taxonomy of Melanocytic Neoplasia. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. 2014;9(1):239-271. doi:<https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-012513-104658>
10. Jenkins RW, Fisher DE. Treatment of Advanced Melanoma in 2020 and Beyond. *Journal of Investigative Dermatology*. 2021;141(1):23-31. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jid.2020.03.943>
11. Akbani R, Akdemir Kadir C, Aksoy B Arman, et al. Genomic Classification of Cutaneous Melanoma. *Cell*. 2015;161(7):1681-1696. doi:<https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.05.044>
12. Carvajal RD. KIT as a Therapeutic Target in Metastatic Melanoma. *JAMA*. 2011;305(22):2327. doi:<https://doi.org/10.1001/jama.2011.746>
13. Ferrara G, Argenziano G. The WHO 2018 Classification of Cutaneous Melanocytic Neoplasms: Suggestions From Routine Practice. *Frontiers in Oncology*. 2021;11. doi:<https://doi.org/10.3389/fonc.2021.675296>
14. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2017;67(6):472-492. doi:<https://doi.org/10.3322/caac.21409>
15. Lee C, Collichio F, Ollila D, Moschos S. Historical review of melanoma treatment and outcomes. *Clinics in Dermatology*. 2013;31(2):141-147. doi:<https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2012.08.015>
16. Joyce D, Skitzki JJ. Surgical Management of Primary Cutaneous Melanoma. *Surgical Clinics of North America*. 2020;100(1):61-70. doi:<https://doi.org/10.1016/j.suc.2019.09.001>

17. Davis LE, Shalin SC, Tackett AJ. Current state of melanoma diagnosis and treatment. *Cancer Biology & Therapy*. 2019;20(11):1366-1379. doi:<https://doi.org/10.1080/15384047.2019.1640032>
18. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(8):711-723.
19. Lazaroff J, Bolotin D. Targeted Therapy and Immunotherapy in Melanoma. *Dermatologic Clinics*. Published online October 2022. doi:<https://doi.org/10.1016/j.det.2022.07.007>
20. Hyun Jee Kim, Yeong Ho Kim. Molecular Frontiers in Melanoma: Pathogenesis, Diagnosis, and Therapeutic Advances. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(5):2984-2984. doi:<https://doi.org/10.3390/ijms25052984>
21. Sun J, Carr MJ, Khushalani NI. Principles of Targeted Therapy for Melanoma. *Surgical Clinics of North America*. 2020;100(1):175-188. doi:<https://doi.org/10.1016/j.suc.2019.09.013>
22. Amarillo D, Flaherty KT, Sullivan RJ. Targeted Therapy Innovations for Melanoma. *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 2024;38(5):973-995. doi:<https://doi.org/10.1016/j.hoc.2024.05.006>
23. Shi W. Role for Radiation Therapy in Melanoma. *Surgical Oncology Clinics of North America*. 2015;24(2):323-335. doi:<https://doi.org/10.1016/j.soc.2014.12.009>
24. Li C, Zhang Q, Li Z, et al. Efficacy and safety of carbon-ion radiotherapy for the malignant melanoma: A systematic review. *Cancer medicine*. 2020;9(15):5293-5305. doi:<https://doi.org/10.1002/cam4.3134>
25. Takahashi J, Nagasawa S. Immunostimulatory Effects of Radiotherapy for Local and Systemic Control of Melanoma: A Review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(23):9324-9324. doi:<https://doi.org/10.3390/ijms21239324>
26. Lorentzen CL, Haanen JB, Met Ö, Svane IM. Clinical advances and ongoing trials of mRNA vaccines for cancer treatment. *The Lancet Oncology*. 2022;23(10):e450-e458. doi:[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(22\)00372-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00372-2)

27. Sahin U, Derhovanesian E, Miller M, et al. Personalized RNA mutanome vaccines mobilize poly-specific therapeutic immunity against cancer. *Nature*. 2017;547(7662):222-226. doi:<https://doi.org/10.1038/nature23003>
28. Zeng C, Zhang C, Walker PG, Dong Y. Formulation and Delivery Technologies for mRNA Vaccines. *Current Topics in Microbiology and Immunology*. 2020;440. doi:https://doi.org/10.1007/82_2020_217
29. Zhang A, Ji Q, Sheng X, Wu H. mRNA vaccine in gastrointestinal tumors: Immunomodulatory effects and immunotherapy. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2023;166:115361-115361. doi:<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115361>
30. Li W, Zhang X, Zhang C, et al. Biomimetic nanoparticles deliver mRNAs encoding costimulatory receptors and enhance T cell mediated cancer immunotherapy. *Nature Communications*. 2021;12(1). doi:<https://doi.org/10.1038/s41467-021-27434-x>
31. Xu X, Xia T. Recent Advances in Site-Specific Lipid Nanoparticles for mRNA Delivery. *ACS Nanoscience Au*. Published online March 30, 2023. doi:<https://doi.org/10.1021/acsnanoscienceau.2c00062>
32. Bidram M, Zhao Y, Shebardina NG, et al. mRNA-Based Cancer Vaccines: A Therapeutic Strategy for the Treatment of Melanoma Patients. *Vaccines*. 2021;9(10):1060. doi:<https://doi.org/10.3390/vaccines9101060>
33. Wei J, Hui AM. The paradigm shift in treatment from Covid-19 to oncology with mRNA vaccines. *Cancer Treatment Reviews*. 2022;107:102405. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2022.102405>
34. Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, Weissman D. mRNA vaccines — a new era in vaccinology. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2018;17(4):261-279.
35. Nitika null, Wei J, Hui AM. The Delivery of mRNA Vaccines for Therapeutics. *Life (Basel, Switzerland)*. 2022;12(8):1254. doi:<https://doi.org/10.3390/life12081254>
36. Cafri G, Gartner JJ, Zaks T, et al. mRNA vaccine-induced neoantigen-specific T cell immunity in patients with gastrointestinal cancer. *The Journal of Clinical Investigation*. 2020;130(11). doi:<https://doi.org/10.1172/JCI134915>

37. Van Allen EM, Miao D, Schilling B, et al. Genomic correlates of response to CTLA-4 blockade in metastatic melanoma. *Science (New York, NY)*. 2015;350(6257):207-211. doi:<https://doi.org/10.1126/science.aad0095>
38. ClinicalKey. *Clinicalkey.com*. Published 2020. <https://www.clinicalkey.com/#>
39. Ott PA, Hu-Lieskovan S, Chmielowski B, et al. A Phase Ib Trial of Personalized Neoantigen Therapy Plus Anti-PD-1 in Patients with Advanced Melanoma, Non-small Cell Lung Cancer, or Bladder Cancer. *Cell*. 2020;183(2):347-362.e24. doi:<https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.053>
40. Ott PA, Hu Z, Keskin DB, et al. An immunogenic personal neoantigen vaccine for patients with melanoma. *Nature*. 2017;547(7662):217-221. doi:<https://doi.org/10.1038/nature22991>
41. Hu Z, Leet DE, Allesøe RL, et al. Personal neoantigen vaccines induce persistent memory T cell responses and epitope spreading in patients with melanoma. *Nature Medicine*. 2021;27:1-11. doi:<https://doi.org/10.1038/s41591-020-01206-4>
42. Weber JS, Carlino MS, Khattak A, et al. Individualised neoantigen therapy mRNA-4157 (V940) plus pembrolizumab versus pembrolizumab monotherapy in resected melanoma (KEYNOTE-942): a randomised, phase 2b study. *The Lancet*. 2024;403(10427). doi:[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(23\)02268-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(23)02268-7)
43. mRNA Vaccine Slows Melanoma Recurrence. 2023;13(6):1278-1278. doi:<https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-nb2023-0028>
44. Baden LR, El Sahly HM, Essink B. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *New England Journal of Medicine*. 2020;384(5):403-416. doi:<https://doi.org/10.1056/nejmoa2035389>
45. Krishnan T, Menzies AM, Roberts-Thomson R. Recent advancements in melanoma management. *Internal Medicine Journal*. 2021;51(3):327-333. doi:<https://doi.org/10.1111/imj.15228>

Z ogromną radością przekazujemy Państwu dwudziesty pierwszy tom cyklicznej monografii „Innowacje w Medycynie. Przegląd wybranych technologii XXI w.". Każde kolejne wydanie stanowi świadectwo postępu, jaki dokonuje się na styku nauki, kliniki i inżynierii. Tegoroczny tom ukazuje się w momencie, gdy medycyna wkracza w erę konsolidacji przełomowych narzędzi diagnostycznych z terapiami tworzonymi na miarę pojedynczego pacjenta.

Adresujemy tę monografię do szerokiego grona odbiorców: badaczy, klinicystów, inżynierów biomedycznych oraz wszystkich entuzjastów innowacji w ochronie zdrowia. Wierzymy, że zaproponowany układ rozdziałów ułatwi poruszanie się po tematach i uwidoczni łączące je wątki: personalizację terapii, integrację zaawansowanych technologii informatycznych oraz dążenie do minimalnie inwazyjnych, a zarazem maksymalnie skutecznych metod leczenia.

Ze wstępu

ISBN: 978-83-68410-32-7