

STRESZCZENIE

Dyskrazje plazmocytowe to grupa chorób, których wspólną cechą jest produkcja przez pojedynczy klon komórek plazmatycznych jednorodnego białka, tak zwanego białka monoklonalnego. Jedną z częściej obserwowanych jednostek chorobowych z tej grupy jest szpiczak plazmocytowy (ang. multiple myeloma, MM), nowotwór związany z klonalnym rozrostem plazmocytów. Przebieg kliniczny MM wykazuje znaczną zmienność. Wprowadzenie do standardów leczenia nowych leków pozwoliło na zwiększenie odsetka pacjentów odpowiadających na leczenie. Mimo to, choroba ta jest nadal uznawana za nieuleczalną.

Rozwój wymagającego leczenia objawowego MM poprzedzony bywa występowaniem stanu przednowotworowego określonego jako gammopatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu (ang. monoclonal gammopathy of undetermined significance, MGUS). Stan ten przebiega bezobjawowo i często wykrywany jest przypadkowo podczas diagnostyki innych schorzeń. Mimo że wystąpienie MGUS poprzedza rozwój dyskrazji plazmocytovej, jego stwierdzenie nie zawsze determinuje wystąpienie choroby.

Względnie nową dziedziną nauki jest metabolomika, która ma na celu scharakteryzować metabolom, czyli kompletny zbiór metabolitów lub drobnocząsteczkowych substancji chemicznych biorących udział w procesach biologicznych zachodzących w komórce. Badania metabolomiczne stosuje się w hematologii w celu określenia przydatności metody do wcześniejszego diagnozowania nowotworów, selekcji pacjentów do badań klinicznych, określania biomarkerów odpowiedzi na leczenie, jak również identyfikacji potencjalnych markerów transformacji nowotworowej oraz agresywnego przebiegu choroby, które mogłyby odgrywać rolę przy kwalifikacji pacjentów do wcześniejszego rozpoczęcia leczenia.

Celem pracy było określenie profili metabolomicznych pacjentów z wybranymi dyskrazjami plazmocytowymi: MGUS oraz szpiczakiem plazmocytowym. Dodatkowym celem była identyfikacja potencjalnych biomarkerów progresji MGUS do MM.

W badaniu wzięło udział łącznie 100 osób. Grupę badaną stanowili pacjenci Kliniki Hematologii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Białymstoku z nowo rozpoznany MGUS (30 osób) oraz szpiczakiem plazmocytowym (50 chorych) w różnym stadium zaawansowania choroby podczas pobierania materiału. Obie grupy były zbliżone pod względem mediany wieku. Kontrolę stanowiła dobrana pod względem struktury płci i wieku grupa osób zdrowych – dawców krwi i wolontariuszy (20 osób).

Plan badania zakładał uzyskanie od pacjentów będących na czczo próbki krwi żyłnej w czasie rutynowych, porannych badań diagnostycznych. Uzyskany materiał, po wstępnej obróbce, oceniano przy pomocy chromatografu cieczowego sprzężonego z czułym detektorem masowym (LC-QTOF-MS), wykorzystując metodę analizy niecelowanej (metabolomiczny odcisk palca).

Po wstępnym opracowaniu danych metodą LC-MS uzyskano 751 cech metabolicznych. Biorąc pod uwagę masę eksperymentalną i uzyskane widma fragmentacyjne oraz porównując je do mas cząsteczkowych i widm wzorcowych w bazach internetowych udało się ostatecznie zidentyfikować 104 związki różnicujące profile metabolomiczne pacjentów w poszczególnych grupach.

W grupie MGUS, porównując do grupy kontrolnej, obserwowano wzrost poziomu zidentyfikowanych związków z grupy karnityn i sfingomielin (SM) oraz związków takich jak bilirubina, kwas karboksy-metylo-propylo-furanopropanowy, benzotiazolein i piperyna. Z kolei w porównaniu z grupą kontrolną w grupie pacjentów z MM odnotowano wzrost poziomu karnityn, fosfatydyloetanolamin (PE) oraz związków takich jak bilirubina, kwas karboksy-metylo-propylo-furanopropanowy i benzotiazolein. W obu grupach (MGUS i MM), gdy porównywano je ze zdrowymi uczestnikami badania, obserwowano zmniejszone poziomy związków z grupy lizofosfatydyloinozytoli (LPI), kwasu eikozapentaenowego (EPA), kwasu arachidonowego oraz niejednoznaczną tendencję zmian w poziomie fosfatydylocholin (PC), lizofosfatydylocholin (LPC) i lizofosfatydyloetanolamin (LPE). Dodatkowo, w przeciwieństwie do porównania MGUS vs. grupa kontrolna, w grupie MM odnotowano spadek poziomu SM. W ostatnim porównaniu (MM vs. MGUS) stwierdzono zmniejszenie poziomu karnityn, SM, LPI, LPC, PC, PE, bilirubiny oraz EPA – wyjątek stanowiły PC (34:3), PE (16:0/18:2), LPE (16:0), których poziom wzrastał wśród chorych z MM w porównaniu z pacjentami z MGUS.

Obserwowane zmiany poziomu zidentyfikowanych metabolitów związane są ze zmianami metabolizmu komórkowego klonalnych plazmocytów, na przykład ze zwiększonym zapotrzebowaniem energetycznym, syntezą błon komórkowych, aktywacją enzymów i produkcją pronowotworowych metabolitów czy procesami zapalnymi sprzyjającymi karcynogenezie i lekoopornością komórek nowotworowych.

Powyższe badanie pozwoliło na określenie istotnych różnic w profilach metabolomicznych w poszczególnych grupach badanych (MGUS, MM, grupa kontrolna). Informacje te nie tylko mogą zostać wykorzystane w procesie diagnostyki i monitorowania pacjentów oraz ich stratyfikacji, lecz także mogą w przyszłości umożliwić wyodrębnienie grupy pacjentów z MGUS, u których należałoby rozważyć wcześniejsze włączenie leczenia przeciwnowotworowego oraz posłużyć do określenia nowych punktów uchwytu leków w terapii MM.