**Streszczenie w języku polskim**

 Proteasomy to wieloenzymatyczne kompleksy, które poprzez wewnątrzkomórkową degradację białek odgrywają znaczącą rolę w transformacji nowotworów. Świadczy o tym wzrost aktywności i stężenia proteasomu w przebiegu wielu chorób nowotworowych,
a zwłaszcza szpiczaka plazmocytowego. Przełomem w leczeniu szpiczaka było zastosowanie bortezomibu – inhibitora proteasomu (PI). Powoduje on kumulację nieprawidłowych białek doprowadzając tym samym do aktywacji kaskady kaspaz, a w konsekwencji do śmierci komórki. Inhibitory proteasomów są nową i unikalną klasą związków, których mechanizm działania znacznie różni się od dotychczas stosowanych chemioterapeutyków, a dodatkowym ich atutem jest odkrycie, że silniej oddziaływują na komórki nowotworowe niż na zdrowe, uwrażliwiają je na chemioterapeutyki i pokonują wielolekową oporność.

Działania badawcze podjęte w niniejszej pracy miały na celu określenie przydatności oznaczenia aktywności ChT-L i stężenia proteasomu w monitorowaniu leczenia pacjentów
z nowo rozpoznanym szpiczakiem plazmocytowym.

Badania zostały przeprowadzone dwuetapowo w oparciu o jednakową metodykę. Aktywność ChT-L proteasomu oceniano metodą opartą na pomiarze stężenia barwnika, który zostaje uwolniony w momencie degradacji substratu przez enzym o aktywności ChT-L, natomiast stężenie proteasomu oznaczano metoda immunoenzymatyczną z użyciem komercyjnego zestawu firmy *Enzo Life Sciences*.

Celem pierwszego eksperymentu było wskazanie optymalnego do oznaczeń laboratoryjnych materiału biologicznego. Badaniem objęto 70 próbek osocza i surowicy pochodzących od chorych na szpiczaka plazmocytowego oraz 31 próbek osocza i surowicy od osób zdrowych. Analiza otrzymanych wyników wykazała istotnie statystycznie wyższe wartości aktywności ChT-L i stężenia proteasomu w osoczu niż w surowicy pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym. Stwierdzono również występowanie istotnych statystycznie korelacji pomiędzy aktywnością ChT-L proteasomu a stężeniem β2-mikroglobuliny, wapnia oraz aktywnością LDH. Natomiast stężenie proteasomu mierzone w osoczu istotnie statystycznie korelowało ze stężeniem białka, kreatyniny, β2-mikroglobuliny, wapnia oraz aktywnością LDH.

 Kolejny etap badań stanowiła ocena przydatności oznaczenia aktywności ChT-L
i stężenia proteasomu w monitorowaniu leczenia chorych na szpiczaka plazmocytowego. Badaniem objęto 78 osób z nowo rozpoznanym szpiczakiem plazmocytowym leczonych schematem CTD (n=26) oraz schematami z zastosowaniem inhibitora proteasomu – bortezomibu (n=52). Grupę kontrolną stanowiło 36 zdrowych ochotników. Krew do badań
u pacjentów ze szpiczakiem pobierano 3-krotnie: przed rozpoczęciem chemioterapii, po
3 cyklu i po zakończeniu leczenia. Analiza statystyczna wyników wykazała, że wartość mediany aktywności ChT-L i stężenia proteasomu w grupie pacjentów odpowiadających na leczenie PI (CR+VGPR+PR) obniżyła się znamiennie po 3 cyklu i po zakończeniu chemioterapii w porównaniu do wartości wyjściowych. W grupie osób odpowiadających na leczenie CTD mediana aktywności ChT-L proteasomu była znamiennie statystycznie niższa podczas kolejnych etapów leczenia w porównaniu do wartości wyjściowej. Stężenie proteasomu nie zmieniało się w trakcie kolejnych cykli chemioterapii. U pacjentów leczonych PI, którzy nie osiągnęli remisji (SD+PD) po jego zakończeniu, badanie wykazało odwrotną zależność w ocenie proteasomu. W tej grupie chorych mediana aktywności ChT-L proteasomu wzrosła o ponad 20% już po 3 cyklu chemioterapii (w stosunku do wartości wyjściowych) i rosła aż do jej zakończenia. W przypadku pomiaru stężenia proteasomu w tej samej grupie chorych nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic. W grupie pacjentów nieodpowiadających na leczenie schematem CTD wykazano niewielki wzrost aktywności ChT-L i stężenia proteasomu.

O wartości prognostycznej badanych parametrów świadczą znamiennie wyższe wartości aktywności ChT-L proteasomu w grupie pacjentów odpowiadających na leczenie
w porównaniu do chorych, którzy nie osiągnęli remisji, niezależnie od rodzaju stosowanego schematu chemioterapii. Analiza metodą Kaplana-Meiera wykazała, iż tylko pacjenci leczeni PI z wyjściową aktywnością ChT-L proteasomu większą niż mediana mieli znacznie dłuższy PFS w porównaniu do pacjentów, u których wyjściowa wartość aktywności ChT-L proteasomu była niższa niż mediana.

 Wyniki przedstawione w obu eksperymentach pokazują, że pomiar aktywności ChT-L proteasomu w osoczu może być przydatny do monitorowania leczenia i przewidywania czasu przeżycia wolnego od progresji u pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem plazmocytowym. Może być również wykorzystywany jako marker predykcyjny odpowiedzi na leczenie w tej grupie pacjentów.