

Терпение и успех в поисках лекарства

15 апреля 2021 г.

Вылечиться от миеломы – это то, чего хочет каждый пациент, а конечной целью всех исследователей миеломы является помочь им в этом деле. В 2012 году Международный фонд борьбы с миеломой запускает исследовательскую программу «Черный лебедь» с единственной целью – найти лекарство. Достигнут большой прогресс, но необходимо время, чтобы узнать долгосрочность стойкости ремиссии.

Главная роль тестирования минимальной остаточной болезни (МОБ)

Первым шагом исследовательской команды «Черный лебедь» было создание надежных и чувствительных методов для выявления низкого уровня миеломы в крови после успешного лечения. Первоначальная цель заключалась в том, чтобы добиться полного отсутствия заболевания. Это означает, что из миллиона белков миеломы в костном мозге пациента не присутствует ни одной после получения самой эффективной терапии на сегодняшний день. Стал доступен метод массивно-параллельного секвенирования (секвенирование следующего поколения), а командой испанских исследователей из Университета Саламанки был разработан метод проточной цитометрии (поток следующего поколения). Оба метода позволили повысить эффективность тестирования, которая приводит к стойким ремиссиям и повышению выживаемости пациентов с миеломой.

Клинические исследования

Одновременно с улучшением качества тестирования были начаты клинические испытания, чтобы предоставить эффективное лечение пациентам с ранней стадией заболевания, то есть с "тлеющей" множественной миеломой. Доктор Мария-Виктория Матеос и ее коллеги из Университета Саламанки в Испании провели исследование CESAR, в котором 90 пациентов с тлеющей миеломой получили комбинацию карфилзомиб, леналидомид и дексаметазон (KRd) и трансплантацию аутологичных стволовых клеток (ASCT). Это испытание прошло очень успешно и сейчас, четыре года спустя, у большинства пациентов все еще не была выявлена МОБ.

В дополнение к этому, в США проводится аналогичное испытание ASCENT под руководством д-ра Шаджи Кумар и меня. Участниками этого исследования являются пациенты с тлеющей миеломой, где лечение проходит по следующей схеме: KRd + даратумумаб (+/- ASCT). Набор испытуемых в исследование продолжается. Как и в случае с испытанием CESAR, результаты оказались превосходными.

Необходимость терпения

Вылечиваются ли пациенты в этих испытаниях? Следующим шагом в этом исследовании будет более тщательное изучение любых признаков миеломы в разных частях тела. С помощью использования ПЭТ / КТ-сканирование всего тела, у небольшого числа пациентов в этих испытаниях было зафиксировано маленькое содержание МОБ. У них были обнаружены клетки миеломы в мягких тканях тела за пределами костного мозга. Благодаря этому начались проводиться интенсивные исследования для создания более высокочувствительного тестирования МОБ в образцах крови, которые будут положительными независимо от того, где находится миелома.

В настоящее время наблюдается большой прогресс и с помощью новой методологии анализа крови можно достигнуть чувствительность на уровне нуля из 100 миллионов. В дополнение к этому, была представлена новая методика масс-спектрометрии для высокочувствительного тестирования уровня миеломного белка в крови. При использовании этого метода масс-спектрометрии были получены положительные результаты анализа крови у некоторых пациентов, у которых ранее не была выявлена МОБ в костном мозге. Поскольку у этих пациентов сохраняется ремиссия, только время покажет, что будет с последующим врачебным наблюдением со сроком от пяти и более лет.

Новое исследование механизма сопротивления организма

Сегодня около половины пациентов в обоих исследованиях остаются в стадии ремиссии, с отрицательными результатами анализа. Для анализов используются все имеющиеся в нашем распоряжении методы тестирования. В настоящее время основное внимание уделяется пациентам, у кого сохранилась миелома на очень низком уровне. Почему эти миеломные клетки не были уничтожены успешным лечением? Почему эти пациенты до сих пор сохраняют ремиссию без развития нового заболевания?

Мы все больше и больше узнаем о генетических и молекулярных механизмах сопротивления организма к современным методам лечения. В некоторых случаях активируются гены (это называется активацией хроматина), которые позволяют миеломным клеткам выжить. Клетки миеломы также запускают иммунные реакции, чтобы предотвратить их очищение нормальным иммунным откликом. В этот процесс вовлечено множество клеток. Они включают Т-клетки, которые могут «истощаться», отсюда и польза от введения разработанных, активных Т-клеток, то есть CAR Т-клеток для помощи в уничтожении миеломных клеток.

Подобное происходит и с другими клетками, таким как моноциты или макрофаги (обычно это клетки-чистильщики, которые очищают раковые клетки или другие типы поврежденных клеток или тканей). Они перепрограммируются так, что не могут убивать миеломные клетки, а вместо этого вырабатывают химические вещества, которые увеличивают рост миеломы! Необходимо решить эту проблему.

Кроме того, так называемы «естественные клетки-киллеры» истощаются. Будет не лишним восстановить их способность к борьбе с миеломой. Члены команды «Черный лебедь» и другие исследователи изучают все эти различные аспекты микросреды, чтобы найти возможные решения проблемы.

Итог

Благодаря исследованиям примерно у половины испытуемых была достигнута длительная и стойкая ремиссия. Остается нерешенной проблема выявления в организме остаточной болезни. Таким образом, требуется терпение и более длительное врачебное наблюдение.

Мы работаем над тем, как уничтожить остаточные клетки миеломы в организме пациента, то есть уничтожить их с помощью терапии или настроить противомиеломную иммунную реакцию организма для контроля или устранения остаточной болезни.

Тем временем пациентам с миеломой доступны новые комбинации терапии, при помощи которых можно достичь длительную и стойкую ремиссию в большинстве случаев. Даже пациенты с заболеванием высокого риска могут достичь лучших результатов, если их показатель остаточной болезни будет нулевым.

Хорошая новость заключается в том, что исследовательская программа Международного фонда борьбы с миеломой «Черный лебедь» вселяет оптимизм всем пациентам.