



BIULETYN STOWARZYSZENIA POMOCY CHORYM NA GIST

NASZA PODRÓŻ

ROK III

ISSN 1898-1887 NR: 3/2007

Choroba jest podróżą w czasie, a my jej uczestnikami. W chorobie i życiu szukamy bezpiecznej przystani.



Z okazji zbliżających się Świąt Bożego Narodzenia i Nowego Roku składamy wszystkim naszym członkom, przyjaciółom, sojusznikom i darczyńcom najserdeczniejsze życzenia.

*Dziękujemy, że byliście i jesteście z nami,
że zawsze mogliśmy na Was liczyć.*

Życzymy Państwu zdrowych i spokojnych Świąt Bożego Narodzenia oraz pomyślności i spełnienia oczekiwań w nadchodzącym 2008 roku.

Stowarzyszenie Pomocy Chorym na Gist

Szanowni Państwo,

to ostatni w tym roku numer naszego biuletynu i okazja do podsumowania naszej działalności w 2007 roku. Przede wszystkim nastąpił wzrost liczby członków Stowarzyszenia i w chwili, kiedy piszę te słowa, jest nas 175 osób. W tym czasie 12 osób uzyskało za pośrednictwem Stowarzyszenia dostęp do terapii. Cicho i bez obchodów minęła nam trzecia rocznica naszego istnienia i szósta rocznica stosowania glivecku w terapii GIST.

Zorganizowaliśmy, przy wsparciu Kliniki Nowotworów Tkanek Miękkich i kości COI w Warszawie, dwie konferencje naukowo-szkoleniowe dla lekarzy zajmujących się GIST. W sumie uczestniczyło w nich ponad 80 osób. Było to bardzo potrzebne forum do zdobycia informacji i wymiany poglądów. Bardzo pozytywne przyjęcie idei i przebiegu tych konferencji przez uczestników pozwala nam planować takie spotkania co dwa lata. W szybko zmieniającym się postępowaniu w przypadkach GIST jest to okres wystarczający, aby nagromadziły się nowe informacje i doświadczenia, które powinny być upublicznione szerszemu kręgowi lekarzy.

Byliśmy uczestnikami międzynarodowych konferencji z których spotkanie w Bad Nauheim zaowocowało przyjętą przez światowe gremium deklaracją. Właśnie ta deklaracja w połączeniu z zaleceniami europejskimi i amerykańskimi powinna stanowić podstawę do poprawnej opieki nad chorymi na GIST w naszym kraju. Niestety, mamy doświadczenia że zmieniającymi się rządami, przeżyliśmy różnych prezesów NFZ, a nawet pamiętamy, jako pacjenci z GIST, jak znikwały kasy chorych. Nic natomiast nie zmieniło się w sposobie traktowania naszej choroby przez system opieki zdrowotnej. Miałem okazję rozmowy z prezesem NFZ, który obiecał nowe programy terapeutyczne przyjazne dla chorych, ale obietnicy nie dotrzymał. Nie dotrzymał też obietnicy minister zdrowia, który zapewniał o pełnym finansowaniu skutecznych terapii w chorobach nowotworowych. Obydwaj ci panowie zajmują teraz miejsca w sejmie, zasiadając w ławach opozycji.

Ostatnio pisane do nich interwencje pozostały bez odpowiedzi, co stanowi niespotykane dotychczas zjawisko, gdyż zwykle odpowiedzi otrzymywaliśmy. Nie były one satysfakcjonujące, ale przynajmniej mieliśmy świadomość, że problemy zostały zasygnalizowane stosownym władzom.

Zmiana ekipy rządzącej, a wraz z nią zapowiadana reforma systemu nie stanowią, jak na razie, podstawy do optymizmu. Z uwagi na skuteczność terapii wzrasta liczba chorych, którzy jej wymagają, bowiem przybywają



osoby nowo zdiagnozowane. Już w sierpniu nie było leków dla chorych w niektórych województwach. Spotkałem się z całkowitą beztróską lekarza z Centrum Onkologii w ..., który mi powiedział, że zawarł ileś tam kontraktów i je wykonali, a co dalej to nie jego problem. W tej sprawie interweniowałem w dyrekcji Centrum Onkologii i stosownym oddziale NFZ. Odpowiedzi były podobne. Napisałem więc pismo do Centrali NFZ domagające się dofinansowania. Nie wiem, czy to był skutek tej interwencji czy sprawa była aż tak dramatyczna, że jakieś pieniądze na zasilenie znalazły się. Pacjenci, którzy czekali w „kolejce” po lek, praktycznie czekali na śmierć, gdyż niepodanie terapii w obliczu na przykład nawrotu było tym właśnie. Po raz nie wiem który okazuje się, że dofinansowanie zwłaszcza poszczególnych regionów naszego kraju jest nie odpowiadające potrzebom. Nie możemy przecież liczyć na generalną zmianę na lepsze. Nowi decydenci będą potrzebowali czasu, aby zorientować się w problemach, którymi mają kierować. Pozostali urzędnicy, którzy mają doskonałą orientację ale będą działać jak dotychczas.

Chciałbym bardzo dać Państwu dawkę optymizmu ale jak na razie brak jest po temu podstaw. Czekają nas kolejne batalie o to, co jest naszym prawem, i konieczność udowodnienia, że terapia naszej choroby opiera się na lekach „sierocych”, a co za tym idzie, nie ma dla niej alternatywy.

W marcu 2008 roku podczas Walnego Zebrania oczekują nas wybory nowego Zarządu Stowarzyszenia. Wzrost liczby członków to także wzrost pracy biura, związanej z ich obsługą. Niestety, potrzebne są istotne zmiany w składzie Zarządu, aby usprawnić jego działalność. Jest w tej sprawie wiele do zrobienia i potrzeba bardziej aktywnego udziału członków Zarządu Stowarzyszenia.

Stanisław Kulisz

Kalendarium

Konferencja Naukowa Lekarzy Diagnostów



W dniu 29 września br. odbyła się w Warszawie konferencja naukowa lekarzy diagnostów związanych z GIST. Udział w niej wzięło 50 lekarzy radiologów i patologów z całej Polski. Tematy konferencji obejmowały zagadnienia związane z rozpoznawaniem GIST i oceną radiologiczną nowotworu w trakcie terapii. Opierając się na doświadczeniach nasze Stowarzyszenie postanowiło zorganizować takie spotkanie, aby lekarze z różnych ośrodków mogli stosować wszędzie te same kryteria w swojej praktyce zawodowej. Kryteria, które zapewniają najbardziej skuteczne rezultaty w dziedzinie diagnostyki GIST.

Diagnostyka to trochę niedostrzegana i niedoceniana strona w procesie leczenia choroby. W czasie trwania konferencji uczestnicy mogli skonfrontować swoje metody z metodami prezen-

towanymi przez wykładowców.

Konferencję otworzyła krótka seria wykładów o leczeniu chirurgicznym i terapii inhibitorami. Taki wstęp był bardzo potrzebny jako wprowadzenie do głównych tematów. Nie zawsze bowiem diagności mają możliwość dowiedzieć się o tym jak rezultaty ich pracy wpływają na postępowanie lecznicze w klinikach.

Nadzór merytoryczny i patronat nad konferencją, podobnie jak w przypadku poprzedniej konferencji, zapewniła Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich i Kości COI w Warszawie.

Jesteśmy niezmiernie zobowiązani Panu docentowi Włodzimierzowi Ruce i doktorowi Piotrowi Rutkowskiemu za ich pomoc w organizacji spotkania. Zawdzięczymy im także pomoc w pozyskaniu znakomitych wykładowców. Niezależnie od tego pan docent Ruka i doktor Rutkowski wygłosili swoje prezentacje, które stanowiły podstawę wstęp do części diagnostycznej konferencji.

Prezentacje specjalistyczne wyczerpująco obejmowały zagadnienia diagnostyki związane z GIST a dyskusje i pytania po wykładach były najlepszą formą potwierdzenia potrzeby zorganizowania tej konferencji.



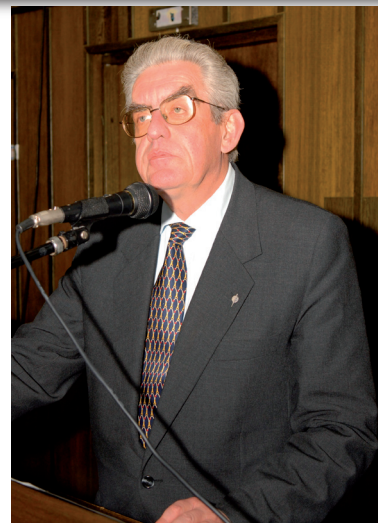


Spotykaliśmy się bowiem z błędnymi ocenami radiologicznymi, które skutkowały wykluczeniami z programu terapeutycznego i nawet po wyjaśnieniu sprawy i powrocie do terapii szkody wyrządzone złą diagnostyką były nie do naprawienia. Mam tu na myśli tzw. progresję pozorną kiedy w rzeczywistości występowała w nowotworze zmiana gęstości i pozytywne działanie lecznicze. Podobnie potencjalnie niebezpieczna może być na przykład sytuacja przypadków CD117 ujemnych pomimo że mamy do czynienia z GIST.



Osobną sprawą pozostaje znaczenie badań genetycznych, które są w stanie usprawnić i zmniejszyć koszty terapii. Lekarze terapeuci i chirurdzy muszą mieć do dyspozycji możliwie bogaty wybór wyników diagnostycznych aby poprawiać skuteczność ich pracy.

To dopiero te wielo-dyscyplinarne zespoły fachowców są w stanie zapewnić najlepsze możliwie dla pacjentów rezultaty leczenia.



Składamy serdeczne podziękowania podziękowanie wszystkim wykładowcom, których udział sprawił, że konferencja zakończyła się sukcesem. Aby uczestniczyć w tej konferencji odwołali inne swoje zajęcia, skrócili urlopy lub przyjechali z zagranicy.

**Serdecznie im wszystkim
dziękujemy!**



**Konferencja "Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego-GIST"
29 września 2007 r.**

W poszukiwaniu nowych metod w leczeniu GIST

W 1991 roku doktor Joseph Schlessinger i doktor Alex Ulrich założyli wspólnie małą firmę biotechnologiczną. Biorąc po pierwszej literze ze obydwu nazwisk stworzyli nazwę swojej firmy – SUGEN. Sugen był uważany za jednego z wczesnych pionierów na polu badań dotyczących wskaźników transdukcji.

Wielu członków Life Raft Group rozpozna nazwę Sugen. Jest on tym, co pacjenci chorujący na GIST nazywali eksperymentalnym lekiem SU11248, zanim miał swoją prawdziwą nazwę. SU11248 był trudnym do wypowiedzenia słowem, toteż pacjenci wymyślili swoją własną nazwę – Sugen – wzorując się na nazwie wytwórcy leku.

Sugen został nabyty przez Pharmacię w 2003 roku, natomiast Pharmacia została w późniejszym czasie przejęta przez Pfizera. Pfizer zakończył badania nad udoskonaleniem SU11248 poprzez wprowadzenie serii próbnej leku zarówno dla pacjentów odpornych na Glivec, jak i dla tych w zaawansowanym stadium raka nerek. Na początku 2007 roku lek stał się pierwszą substancją leczniczą, która została zatwierdzona w leczeniu dwóch rodzajów raka w tym samym czasie. Obecnie lek jest znany jako Sutent – najprawdopodobniej w hołdzie ówczesnym pionierom Sugenu.

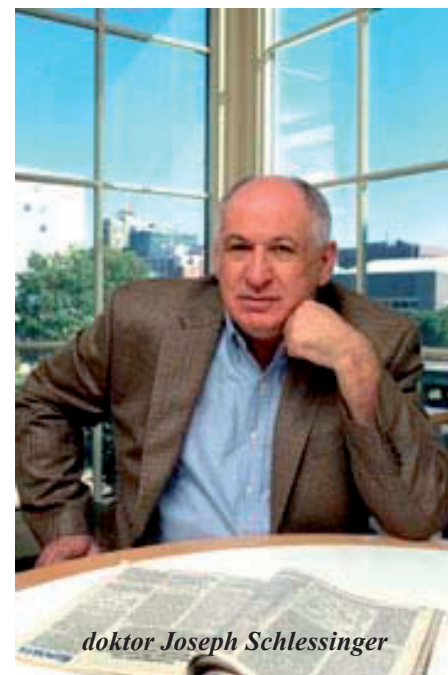
Obecna generacja inhibitorów KIT (leki takie jak Glivec czy Sutent) pracuje na wewnętrznej stronie komórek GIST poprzez blokowanie wiązania ATP w obszarze receptorów kinazy. Jest to korzystne działanie dopóty, dopóki receptor nie ulega mutacji na tyle poważnie, żeby lek nie był w stanie dojść do kieszeni wiążącej w kinazie.

Pierwotne (początkowe) mutacje rzadko zapobiegają działaniu Glivecku (leku pierwszego rzutu) na kieszeń wiążącą lek/ATP. Drugorzędne mutacje mogą rozwijać się w czasie (lub też początkowo znajdowały się na niższych poziomach, a następnie stały się dominujące na przestrzeni czasu poniżej selektywnego napięcia/ciśnienia) i zmieniać kształt receptorów na tyle, że Glivec nie jest w stanie dłużej wiązać się z receptorem. Sutent i kilka innych leków posiadają zdolność działania przeciwko niektórym z drugorzędnych mutacji, która powoduje odporność na Glivec. Jednak jak dotąd nie jest znany żaden lek, który charakteryzowałby się zdolnością dzia-



łania przeciwko wszystkim mutacjom, które mogą się pojawić. Nowsze preparaty, jak inhibitory HSP90, próbują przezwyciężyć to ograniczenie.

W dokumentacji opublikowanej w piśmie „Cell” doktor Schlessinger i jego współpracownicy opisali, jak pobudzić do działania dwa połączone receptory KIT. Proces ten - zwany dimeryzacją - ma miejsce na zewnątrz komórki. Ponieważ dimeryzacja i wiązanie ATP są wymagane dla pojawienia się sygnalizacji KIT, obydwa prezentują obiekt docelowy leku. Blokowanie wiązania



doktor Joseph Schlessinger

ATP Gliveckiem jest udowodnioną próbą, jednak uzależnioną od drugorzędnych mutacji. Hamowanie dimeryzacji za pomocą różnych rodzajów leków, które „mogą tworzyć klin w cząsteczce KIT”, jak stwierdza Schlessinger, dają potencjalną możliwość przewyciężenia wtórnych mutacji występujących w domenie kinazy. Skoro więc obszar dimeryzacji jest w pobliżu lub w rejonie KIT eksonu 9, staje się ciekawym sposobem, w jaki można zrozumieć mutacje eksonu 9.

Nawiązując do słów Schlessingera: „Te badania są niczym mapa drogowa pokazująca, jak należy rozwijać i udoskonalać nowe leki, które zwalczą odporność na Glivec i Sutent u pacjentów chorujących na GIST i inne choroby kierowane przez działającą formę inhibitora KIT. Obecnie zaczynamy realizować tę koncepcję i zbierać środki finansowe, by to osiągnąć. Mimo że zajmie to wiele czasu i pochłonie mnóstwo środków finansowych, jestem bardzo optymistycznie nastawiony, że ten cel może zostać zrealizowany”.

Jerry Call
LRG listopad 2007 r.



*Z przykrością informujemy, że uległ walce z chorobą
członkini naszego Stowarzyszenia*

DANUTA ŁASOTA

Żegnamy Ją z żalem

SZUKAJĄC MUTACJI KINAZY W MIĘSAKACH GIST: JAK, KIEDY I DLACZEGO?

Znaczenie mutacji w genach KIT i PDGFRA w rozwoju i we wzroście mięsaka zrębowego GIST jest tematem, który został gruntownie omówiony na stronach tego biuletynu w artykule napisanym przez mojego kolegę dr. Heinricha oraz w artykułach innych ekspertów z tej dziedziny. Koordynator Grupy Naukowej Tratwa Życia, Jerry Call, również wniósł znaczący wkład do tego tematu. Wiemy, że mutacje w genach KIT i PDGFRA, które występują we wczesnym stadium rozwoju mięsaka GIST, są kluczowymi elementami napędowymi wzrostu guza i służą jako główne cele dla inhibitorów kinazy, takich jak imatinib i sunitinib.

W artykule tym skoncentruję się na kwestiach pragmatycznych odnoszących się do badania GIST dla tych mutacji, mając na celu wyjaśnienie czytelnikom, jak prowadzi się badanie i jakich informacji może ono dostarczyć, a jakich nie może.

Jak omówiono w artykule dr. Heinricha, geny są jak książki podzielone na serie eksonów (rozdziałów), które składają się z kodonów (słów), które z kolei składają się z zasad (liter). U mięsaka GIST mutacje mogą występować w którymkolwiek z 5 różnych eksonów KIT lub trzech różnych eksonów PDGFRA. Ponadto, mutacje te różnią się między sobą począwszy od zmiany jednej zasady (podstawienie jednej litery drugą) do usunięcia do dwunastu lub więcej kodo-

nów (słów) w szeregu. Czasami występuje kombinacja usunięcia i zastąpienia, co wygląda jak usunięcie części jakiegoś zdania i zmiany znaczenia pozostałej części. Ciesząca się złą sławą mutacja eksonu 9 KIT, dla której istnieją dowody, że może być odpowiednia wyższa dawka imatinibu, jest spowodowana duplikacją dwu kodonów koniec-do-końca, tak jakby ktoś zapomniał zrobić korektę genu po tym, jak został on skopiowany podczas zwykłego podziału komórki na dwie komórki potomne. Znalezienie któregośkolwiek z powyższych typów mutacji w obrębie 3,2 miliona liter (zasad), które zawiera zbiór DNA w komórce guza, jest naprawdę szukaniem igły w stogu siana.

Na szczęście mamy technologię PCR (reakcja łańcuchowa polimerazy). Takie nagrodzone Nagrodą Nobla podejście do analizy DNA zrewolucjonizowało biologię molekularną we wczesnych latach 80. ubiegłego wieku i stanowi teraz oparcie dla wszystkich badań laboratoryjnych mutacji nowotworu. Szczegółowe omówienie tej metody wykracza poza zakres tego artykułu, ale można pomyśleć o PCR jako o sposobie znajdowania i kserowania wybranych rozdziałów (eksonów) w jakiejś książce (genie) w zbiorze DNA. Mając na uwadze, że zbiór DNA jest submikroskopowy i dość kruchy, to jest naprawdę sztuka! Jednakże zanim można będzie zastosować PCR, konieczne jest przeprowadzenie ekstrakcji DNA z nowotworu i oczyszczenie DNA. Jeśli dysponujemy świeżą tkanką DNA, to jest to prosty proces i można go wykonać w ciągu kilku godzin, uzyskując materiał wysokiej jakości nadający się do badania. Niestety, nie ma zwyczaju zbierania i przechowywania świeżych tkanek nowotworowych poza szpitalami uniwersyteckimi. Zamiast tego tkankę nowotworu wkłada się do formaldehydu (aby zapobiec gniciu), następnie odwadnia się ją i umieszcza w bloku z wosku

(rys. 1). Celem formowania takich bloków jest to, że można otrzymywać cienkie wycinki z takiego bloku i umieszczać je na szkiełkach mikroskopowych (rys. 1). Takie podejście do mikroskopowej diagnozy nowotworu znane od 150 lat może wydawać się troszkę przestarzałe, lecz jest niezbyt kosztowne i bardzo dokładne, więc wydziały patologii nadal stosują je na całym świecie. Zakładając, że prawie wszystkie tkanki mięsaka GIST dostępne do badania mutacji są zatopione w blokach z parafiny, okazało się konieczne opracowanie metod pozwalających na odzyskiwanie DNA z nowotworu z wosku przez laboratoria badań molekularnych. Standardowy proces ekstrakcji DNA z tkanki nowotworu zanurzonego w parafinie zajmuje od 24 do 72 godzin i wymaga użycia rozpuszczalników organicznych. Tak otrzymany DNA jest gorszej jakości niż ten otrzymywany ze świeżej tkanki nowotworowej, lecz nadaje się właściwie do badania eksonów KIT i PDGFRA metodą w oparciu o PCR. Nasze laboratorium ostatnio prowadzi doświadczenia nad nowym sposobem ekstrakcji, który może skrócić całą procedurę do zaledwie trzech godzin. Kiedy zostanie przygotowany DNA z nowotworu i reakcje PCR zostaną przeprowadzone, ostatnim etapem jest „odczytanie” wzmocnionych (skserowanych) eksonów i poszukanie mutacji. Można tego dokonać kilkoma metodami. Wiele laboratoriów stosuje standardowe sekwencjonowanie DNA, co właściwie oznacza odczytanie każdego eksonu szereg po szeregu – jest to pracochłonny i czasochłonny proces. W laboratoriach Heinrich & Corless zastosowaliśmy inny sposób począwszy od roku 2001, który inne laboratoria wykonujące analizy GIST zaczęły odtąd naśladować.

Metoda ta zwana „denaturacyjną HPLC” pozwala nam na „szybkie odczytywanie” każdego eksonu w ciągu 2,5 minuty, poszukując jakichkolwiek anomalii. Umożliwia to szybkie odrzucenie eksonów, które są normalne, i skupienie



się na takim, który wygląda nienormalnie (rys. 2). Takie anomalie można następnie stwierdzić bezpośrednim sekwencjonowaniem DNA w celu wyciągnięcia wniosków co do właściwej natury jakiegokolwiek występującej mutacji.

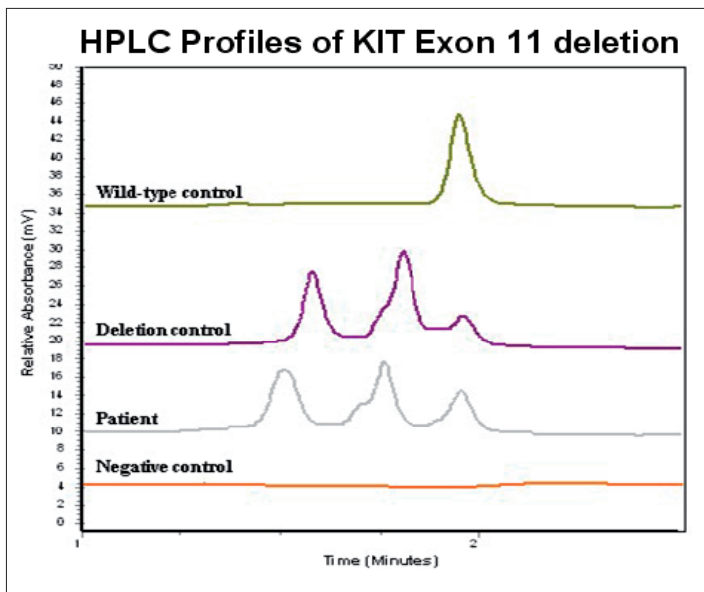
Denaturacyjna HPLC jest potężną metodą skryningu mutacji (badań przeglądowych), ale jest bardzo kosztowna (125 000 \$ za instrument), a ustawienie jej zabiera dużo czasu. Dlatego też pracowaliśmy przez 18 miesięcy nad nowymi, szybszymi metodami analizy mutacji. Metody te stosują zmodyfikowany rodzaj PCR, w których to metodach używa się do wykrywania mutacji specjalnych sond (próbniaków), które emitują światło fluorescencyjne (takie jak fosforescencja). Przykład takiego jednego oznaczenia mutacji eksonu 13 KIT jest pokazany na rysunku 3. Zaletą takiego oznaczenia jest, że jest ono bardzo szybkie i bardzo dokładne. W połączeniu z naszą nową metodą ekstrakcji uważamy, że oznaczenie takie pozwoli na dokonanie skryningu mutacji eksonu 13 w ciągu jednego dnia, podczas gdy obecnie zajmuje to 3 do 4 dni. Podobne oznaczenia będą wkrótce dostępne dla eksonu 9 KIT i eksonu 18 PDGFRA (włącznie z mutacją D842 odporną na imatinib). Równoległe do naszego zainteresowania znalezieniem pierwszorzędowych mutacji KIT i PDGFRA, nasze laboratoria badają wtórne mutacje ze względu na początek odporności na imatinib, a niedawno na sunitinib. Mutacje te interesują każdego zajmującego się

odpornością na imatinib, która może rozwinąć się po 12 do 36 miesiącach leczenia. Jednym z najczęstszych pytań, jakie mi zadawano, było czy badanie odporności mutacji jest dobrym podejściem dla podjęcia decyzji, jaki lek powinien zostać użyty po imatinibie. Teoretycznie, to jest dobry pomysł, ponieważ niektóre mutacje, które powodują odporność na imatinib, są nadal wrażliwe na sunitinib, podczas gdy inne są odporne na obydwa te leki, ale może na nie działać jakiś nowszy czynnik. Jednakże są dwa problemy, jeśli chodzi o testowanie odporności mutacji na lek. Po pierwsze, wymaga to poddania się pacjenta biopsji jednego lub więcej zmian GIST odpornych na lek w celu uzyskania DNA do badania. Po drugie, istnieją dowody z pewnej liczby różnych laboratoriów, że różne guzki nowotworu mogą dawać różne mutacje odporne na leki. Ponadto, co poważniejsze, jak na to wskazują prace naszych laboratoriów oraz prace dr. Jonathana Fletchera, przy użyciu wysokiej czułości oznaczania od-

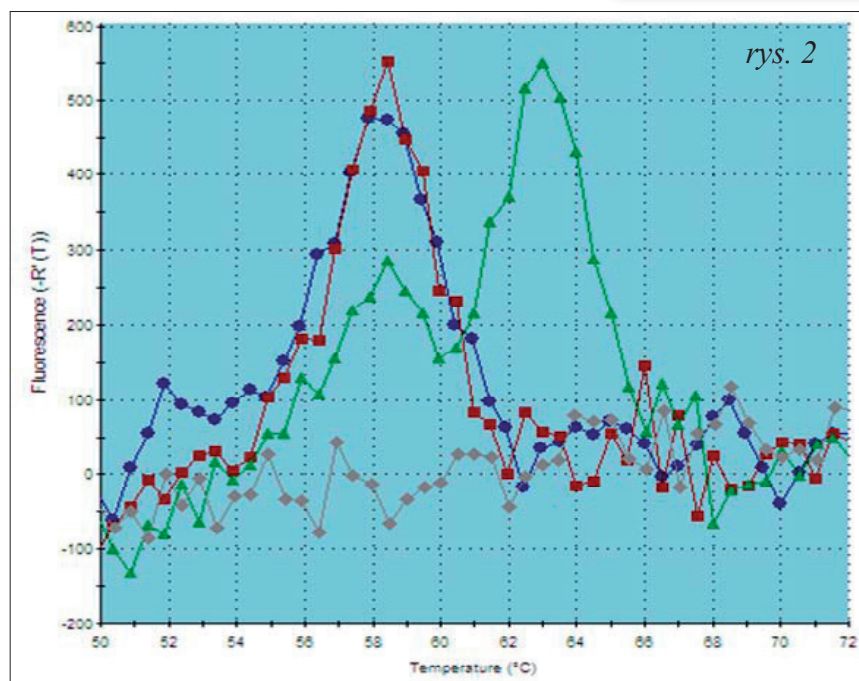
porności na lek nawet w obrębie jednego guzka nowotworu mogą występować aż trzy różne mutacje odporne na lek, chociaż w różnym stopniu. Wskazuje to, że gdy mięsak GIST znajdzie sposób na gromadzenie mutacji lekoopornych, wykonuje to dość płodnie. To podważa znaczenie jakiegokolwiek szczególnej mutacji lekoopornej, którą można stwierdzić w pojedynczej biopsji. Rzeczywiście, opieranie decyzji leczenia na takim podejściu może nie być właściwe i mogłoby nawet okazać się szkodliwe. Z tych powodów postanowiliśmy nie proponować rutynowych badań mutacji lekoopornych dotąd, aż będzie dostępnych więcej informacji z prób. Koncepcja, że nowotwory powinny być klasyfikowane według stanu mutacji, zaczyna się rozchodzić w innych działach onkologii.

Imatinib opracowano najpierw do leczenia chronicznej białaczki pochodzenia szpikowego (CML), choroby, która jest wywoływana przez unikalny typ mutacji. Później stwierdzono, że mutacje w genach, które są odpowiednim celem dla innych podobnych do imatinibu leków, występują przy raku płuc, raku piersi, raku tarczycy i raku śluzówki macicy. Opracowywanie leków do tych celów posuwa się bardzo szybko.

Rozwija się także dziedzina badań molekularnych, które mogą pewnego dnia zastąpić starodawny mikroskop i stać się pierwszorzędym środkiem do diagnozy raka i badania przeznaczenia leku. Tymczasem, wybiórcze stosowanie badań molekularnych dostarcza nam wartościowego pryzmatu dla zrozumienia biologii mięsaka GIST i optymalizowania leczenia tych nowotworów.



kit exon 13 K642E FRET



rys. 2

BUDOWANIE BLOKOW W PROGRESJI CHOROBY NOWOTWOROWEJ

Przez ostatni rok napisano kilka artykułów pochodzących od naszej Grupy Badawczej Odporności GIST, które skupiały się głównie na roli mutacji KIT i PDGFRA w genezie i leczeniu GIST. Wiemy, że KIT i prawdopodobnie PDGFRA są bardzo ważne dla śródmięszowych komórek Cajal (ICC), komórek, które znajdują się na całej długości jelit i odgrywają ważną funkcję w koordynowaniu perystaltyki jelit, czyli ruchu jelit, który przesuwa pokarm w przewodzie pokarmowym. ICC silnie wyciska białko KIT, a utrata KIT powoduje stratę ICC. Bardzo podobnie jak komórki rytmicznej impulsacji serca, które koordynują skurcze, ICC koordynuje perystaltykę poprzez właściwą funkcję rozrusznika. Po otrzymaniu sygnału z mózgu, że spożyto jakiś pokarm, zostają uruchomione rytmiczne skurcze z pomocą ICC, które posuwają pokarm w przewodzie żołądkowo-jelitowym. Tak więc ICC pełni ważną funkcję w normalnym funkcjonowaniu żołądkowo-jelitowym. Jak można sobie wyobrazić, ICC jest znany z tego - lub uważa się - że jest związany z wieloma chorobami przewodu żołądkowo-jelitowego.

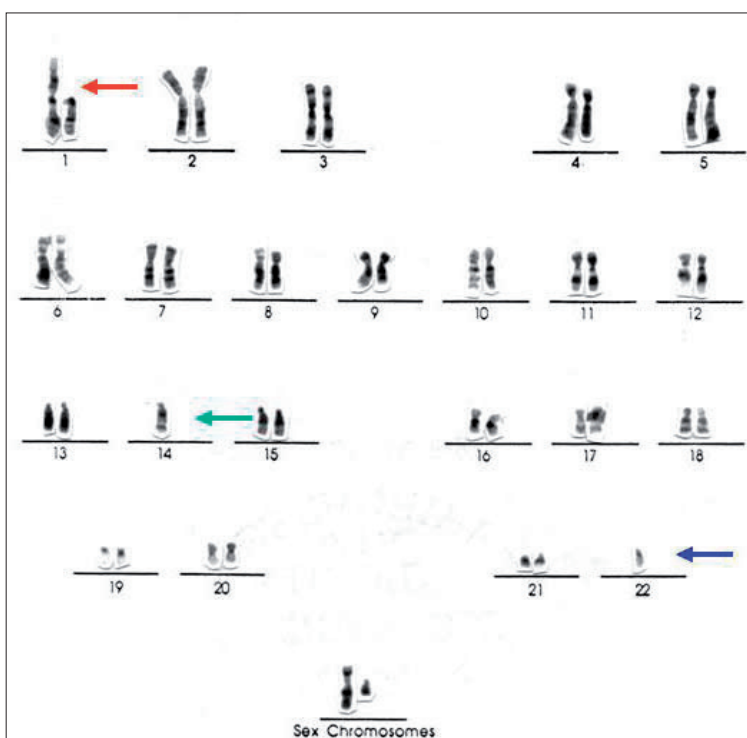
Jest wiele dowodów, które pokazały, że aktywacja mutacji KIT lub PDGFRA w obrębie ICC lub pokrewnej komórce typu ICC powoduje niekontrolowane rozmnażanie się komórki, co daje w rezultacie GIST. Mówi się, że mutacja KIT lub PDGFRA jest inicjującym czynnikiem (inicjacja nowotworu) tworzenia się GIST. Wiemy, że mutacja KIT albo PDGFRA jest istotna, ponieważ gdy potraktujemy ją lekiem (np. Glivec/ mezytylan Imatinin lub Sutent/maleinian Sunitinib), to GIST przestaje rosnąć. Jednakże, mutacja KIT lub PDGFRA jest „wierzchołkiem góry lodowej” w kategoriach ważnych zmian genetycznych stwierdzonych w nowotworze GIST. Trochę więcej takich zmian występuje w GIST po inicjacji przez mutację KIT lub PDGFRA. Globalnie takie zmiany są odpowiedzialne za to, co jest znane generycznie jako narastanie nowotworu (progresja choroby nowotworowej). Choć nie chcemy umniejszać znaczenia inicjacji nowotworu – przecież zrozumienie inicjacji nowotworu doprowadziło do pewnych zdumiewających możliwości terapeutycznych w leczeniu GIST - progresja nowotworu jest tym,

co powoduje, że raczej nieszkodliwy nowotwór, który prawdopodobnie nie uczyniłby wielkiej szkody nikomu, przekształca się w okropnego raka zdolnego do przemieszczania się po całym ciele (przerzuty) do miejsc takich jak wątroba, co w końcu umożliwia nowotworowi zabicie



pacjenta. Zatem, aby rzeczywiście wyleczyć GIST, prawdopodobnie będziemy musieli zrozumieć progresję choroby nowotworowej. Chociaż wiadomo wiele o progresji choroby nowotworowej w innych układach, bardzo mało o tym wiadomo w nowotworze GIST.

Geny/białka odpowiedzialne za progresję choroby nowotworowej można podzielić na geny supresorowe i onkogeny. Zwykle działanie genów supresorowych nowotworów polega na powstrzymaniu komórek od niewłaściwego dzielenia się/rozmnażania, migracji komórek itp. Zwykle inaktywujące mutacje powstają w przypadku genów supresorowych nowotworu, co daje w rezultacie zwiększony/niewłaściwy podział komórki/rozmnażanie, podczas gdy onkogeny zwykle dają aktywujące mutacje i/lub są genetycznie wzmacniane, więc jest dużo więcej białka wokół niż normalnie. TP53 (znany jako P53) jest znanym genem supresorowym nowotworu występującym w wielu rodzajach raka. Jego praca to powstrzymanie komórek od nieprawidłowego dzielenia się, jak to jest w przypadku komórki z rozległym uszkodzeniem DNA. RAS znany jest jako onkogen. Wydaje się, że RAS steruje wzrostem poprzez pozytywne działania. Dużo z tego, co wiemy o progresji choroby nowotworowej w GIST, pochodzi z cytogenetycznej/chromosomalnej analizy GIST. Jonathan Fletcher i Maria Dębicz-Rych-



ter z Grupy Badawczej Odporności GIST są ekspertami cytogenetyki i obydwie wnieśli wkład do wielu kariotypów/profilu cytogenetycznych GIST. Cytogenetycy badają liczbę chromosomów i budowę komórek, by zidentyfikować regiony, które są nienormalne. Ludzie mają dwadzieścia trzy pary chromosomów, dwadzieścia dwie pary chromosomów autosomalnych (ponumerowanych 1-22) oraz jedną parę chromosomów płci (oznaczonych jako X lub Y). Mężczyźni mają chromosomy X i Y a kobiety dwa chromosomy X.

Każdy chromosom ma krótkie ramię (oznaczone jako „p”) i długie ramię (oznaczone jako „q”). Zastosowano również inne techniki do identyfikacji odcinków chromosomalnych, które są zgodnie nienormalne u mięsaka GIST, takie jak FISH, badania nad utratą heterozygotyczności oraz porównawczej hybrydyzacji genomowej. Opis tych metod wykracza poza zakres tego artykułu, lecz istotnie pozwalają one na bardziej precyzyjną analizę strukturalną chromosomów niż analiza cytogenetyczna. Wszystkie te badania się uzupełniają.

Obydwa geny KIT i PDGFRA znajdują się obok siebie w dłuższym ramieniu chromosomu, ale ten odcinek chromosomalny 4 wygląda normalnie u GIST. Dzieje się tak, ponieważ nowotwory GIST w większości przypadków zależą w dużym stopniu od KIT lub PDGFRA o pełnej długości, a zmiany genetyczne, jakie znajduje-

my w KIT i PDGFRA, są zbyt małe, żeby je było widać w takiego rodzaju badaniach i wymagają one badań o wysokiej rozdzielczości, takich jak analiza sekwencyjna DNA. Jednakże inne zmiany chromosomalne dość często występują w GIST. Kilka chromosomów i odcinków chromosomalnych jest zamieszanych w progresję choroby nowotworowej. Najczęściej strata odcinków chromosomalnych dotyczy długich ramion chromosomów 14 i 22 oraz krótkich ramion chromosomów 1 i 9,



ne punkty to punkty w cyklu podziału komórki, w których komórka decyduje się, czy się podzielić, czy też nie. Nietrudno sobie wyobrazić, żeby strata białek odpowiedzialnych za informowanie komórki, żeby przestała się dzielić, była korzystna dla raka. Jeśliby wyobrazić sobie mięsaka GIST jako samochód, to mogłyby zaproponować, by aktywujące mutacje KIT lub PDGFRA były równoważne naciskaniu pedału gazu do podłogi (pedał do metalu), podczas gdy dezaktywujący CDKN2A oznaczałby usuwanie hamulców. W wyniku tego samochód (lub nowotwór) przyspiesza

aż do wymknięcia się spod kontroli bez możliwości zatrzymania się. Wielkim wyzwaniem jest to, jak można wykorzystać stratę CDKN2A w terapii. O ile mi wiadomo, nie zaprojektowano jeszcze leczenia, które by umożliwiło ponowne uruchomienie funkcji p16(INK4A) i/lub p14(ARF). Oczywiście obecnie inne odcinki chromosomalne ze zgodnymi zyskami i stratami są badane przez kilka grup badawczych, więc miejmy nadzieję, że jedno miejsce lub więcej tych miejsc na chromosomie będzie stanowiło dobrą możliwość celowej terapii, która może być stosowana niezależnie od, lub w połączeniu z Glivekiem lub Sutentem. Dzięki tej pracy i innym mamy nadzieję, że pewnego dnia będziemy w stanie wyleczyć GIST.



a najczęściej miejsca, gdzie dochodzi do zysku chromosomu, to długie ramię chromosomu 8 (patrz. rys. 1). Interesujące jest to, że strata materiału z krótkiego ramienia chromosomu 9 związana jest z zachowaniem agresywnym/złośliwym. Miejsce na chromosomie 9, które nas szczególnie interesuje, zostało zawężone do dwu genów dobrze znanych jako CDKN2A i CDKN2B. Te dwa geny kodują trzy ważne białka regulatorowe komórki znane jako p16 (INK4A), p14(ARF) i p15(INK46). Jak dotąd zgromadzone dowody sugerują, że strata obydwu białek p16(INK4A) i p14(ARF), które to białka są kodowane przez gen CDKN2A, jest bardzo ważna w progresji choroby nowotworowej w GIST. Białka p16(INK4A) oraz p14(ARF) sterują ważnymi pod względem kontroli punktami w cyklu podziału komórki. Te waż-

DZIECI W GISTOWEJ RODZINIE

W dniu 19 sierpnia 2007 roku o godzinie 6:52 członkini Life Raft Group i pacjentka chorująca na GIST – April Calloway Stephens, wydała na świat zdrową dziewczynkę o imieniu Mary Catherine Stephens (4,3 kg, 53 cm – na wypadek, gdyby ktoś chciał wiedzieć). Pierwszy raz ma miejsce fakt, że pacjentka pediatrii GIST została mamą (zaznaczam, że w niektórych krajach pediatria obejmuje pacjentów do 21. roku życia – przyp. tłumacza). April od zawsze miała nadzieję, że będzie mogła założyć rodzinę ze swoim mężem Heatem. Jak sama powiedziała: „Omawialiśmy tą kwestię z moim lekarzem i wyraził aprobatę co do naszych planów”. Lekarz April poradził jej, by prowadziła leczenie Gliveckiem przez 5 lat, a następnie po jego odstawieniu - by pozostała w kontakcie z dr. George'em Demetri w celu otrzymania zaleceń co do ciąży oraz przeglądu wcześniejszych przypadków. Jednakże

wśród pacjentek z GIST nie było żadnych wcześniejszych przypadków ciąży, które mogłyby stanowić jakiegokolwiek wskazówki. „Musieliśmy zaufać, że wszystko będzie dobrze i to była świetna myśl”. W marcu 2006 roku April zakończyła terapię Gliveckiem. W lipcu i listopadzie 2006 roku przeszła badania, które pozwoliły na ocenę jej stanu zdrowia. „Badania nie wykazały żadnych zmian, więc mój lekarz stwierdził, że nie ma przeszkód abym zaszła w ciążę”. April zawsze pozytywnie myślała o fakcie posiadania dziecka, ale też rozumiała, jak potężny wpływ będzie to miała na środowisko pacjentów cierpiących na GIST. „Uważam, że podjęcie decyzji o przerwaniu leczenia Gliveckiem jest czymś, co każdy pacjent powinien omówić i rozważyć ze swoim lekarzem prowadzącym. Miałam to szczęście, że od czasu mojej operacji badania nie wykazały nawrotów choroby. Z tego też względu

moja rodzina, lekarz i ja byliśmy za odstawieniem leku. Istnieje wiele czynników do rozważenia i jest nadal tak dużo faktów dotyczących leczenia Gliveckiem, że moja decyzja może mieć istotny wpływ na innych pacjentów myślących o przerwaniu leczenia Gliveckiem”. April przedzie kontrolne badania po porodzie już w październiku. „Jestem nieco zdenerwowana tym, co wykażą badania od czasu, kiedy ostatnio je robiono, ale gorąco wierzę w to, że nie zaszły żadne poważne zmiany od zeszłego listopada”. Pomimo niepokoju i wielu obaw April jest podekscytowana faktem bycia mamą. „Macierzyństwo jest fantastyczne! Radość i podekscytowanie, jakie towarzyszą posiadaniu dziecka, sprawiają, że łatwiej jest zapomnieć o tym, że cierpiałam kiedyś na nowotwór i że już wkrótce czekają mnie następne badania kontrolne. Nasza córka zmienia się niemal każdego dnia. Robi najśodsze miny i uwielbiamy obydwoje na nią patrzeć. Czujemy się szczególnie wyróżnieni, że mamy taką zdrową, śliczną córeczkę!”



W naszej stale powiększającej się GISTowej rodzinie nasi przyjaciele z Life Raft Group doczekali się upragnionego potomstwa. Od lat towarzyszą nam oni we wspólnej drodze i przeżywają z nami wszystkie wydarzenia. A teraz my mamy okazję dzielić z nimi te szczęśliwe chwile. Szczęśliwymi rodzicami zostali Brigitte i dyrektor „Das Lebenshaus” Markus Wartenberg, którzy doczekali się córeczki o imieniu Philine (imię pochodzi z łaciny i oznacza:



Benjamin



Philine

philai, pilon = miłość, głaskać, tulić, całować. Dal-
sze znaczenia to także
wrażliwa, delikatna, ładna,
przyjaciół, kochająca).
Philine Sarah Wartenberg
urodziła się 3 września
2007 roku.

Szczęśliwą mamą jest także Sara Rothschild, z Life Raft Group, która urodziła synka Benjaminu dnia 16 czerwca 2007 roku. Ani Sara ani Markus nie chorują, na szczęście, na GIST. Są oni pracownikami swoich stowarzyszeń i bardzo nam życzliwymi osobami.

W imieniu nas wszystkich składamy im i ich rodzinom najlepsze życzenia.

Nowe spojrzenie na cząsteczki receptora może otworzyć drzwi

Niniejszy tekst jest fragmentem pochodzącym z komunikatu prasowego Uniwersytetu w Yale, zatytułowanego „Pierwszy szczegółowy pogląd na strukturę cząsteczkową może zapoczątkować nową klasę leków”.

New Haven, Coon., 26 lipca 2007

Jak donoszą badacze z Yale School of Medicine w czasopiśmie „Cell”, wysoka rozdzielczość obrazu receptorów cząsteczki rakowej stanowi jasny cel dla rozwoju nowej klasy leków przeciwnowotworowych. Przewiduje się także, że nowa rodzina leków mogłaby znaleźć zastosowanie w leczeniu pacjentów chorujących na GIST, którzy wykazują odporność na Glivec i Sutent. Mimo że leki te miałyby za zadanie „uderzać” w te same receptory co Glivec i Sutent, to robiłyby to przy użyciu innych mechanizmów - a co więcej - mogłyby być pomocne dla tych pacjentów, których organizm odrzuca Glivec i Sutent.

„Byłem zaskoczony widząc, jak zachowują się aktywne cząsteczki” – powiedział Joseph Schlessinger - profesor

i przewodniczący farmakologii, a także główny autor tego badania. „Ten układ jest dużo prostszy i bardziej przejrzysty niż przypuszczałem”.

Dokumentacja dostarcza pierwszy, szczegółowy pogląd na poziom atomowy receptorów kinazy tyrozynowej KIT przed i po aktywacji. Jak mówi Schlessinger - nowo odkryty mechanizm aktywacji receptorów kinazy tyrozynowej jest przez nie często używany. Co więcej – struktury te dostarczają niespodziewanych i nowych możliwości w dziedzinie poszukiwania leków na nowotwory i inne choroby sterowane przez aktywowane receptory kinazy tyrozynowej.

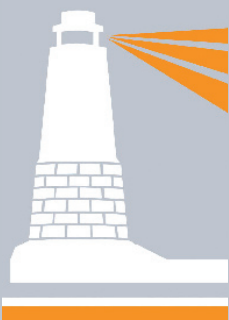
Wyniki poszukiwań są rezultatem wieloletniej pracy związanej z ekspresją białek, badaniami biochemicznymi i biofizycznymi oraz z krystalografią promieniowania rentgenowskiego - metody używanej w celu obserwacji cząsteczek w rozdzielczości pozwalającej na oglądanie szczegółów atomów.

Receptor kinazy tyrozynowej KIT i jego naturalny ligand - czynnik komórek pnia - odgrywają ważną rolę w prawidłowych komórkach krwi, pracy jelit, pigmentacji i reprodukcji. Mutacje, które powodują zbyt aktywne działanie receptorów KIT, zostały znalezione w różnych przypadkach nowotworów ludzkich – wśród nich mamy między innymi GIST oraz liczne formy białaczki.

Strukturalna analiza jasno pokazu-



je ukształtowane zmiany w miarę, jak czynnik komórek pnia pozwala na łączenie się dwóch cząsteczek KIT razem – co w efekcie powoduje ogromną zmianę w ich układzie oraz połączenia między małymi częściami cząsteczek w każdej parze. Zgodnie ze słowami Schlessingera następny etap stanowi identyfikacja leków, które mogą powodować wyłom w cząstce KIT, tak aby nie mogła się ona połączyć z drugą cząstką i ulec aktywacji.



STOWARZYSZENIE POMOCY CHORYM NA GIST

Warszawa, ul Potocka 14, domofon nr. 8

tel./fax: +48 22 832 21 03, kom: +48 503 158 624

www.gist.pl e-mail: stowarzyszenie@gist.pl

numer konta: 21 1240 1037 1111 0010 0416 4578

NIP 525 231 25 00

Redakcja: Anna Jedlecka, Stanisław Kulisz, Teresa Zielińska

*Przygotowanie do druku: WYDAWNICTWO **s t a m p a***

ul. Deotymy 41. 01-441 Warszawa

WYD.STAMPA@INTERIA.PL