

Załącznik nr 1

Sprawozdania z realizacji grantów NCN, NCBR, MZ, ABM w 2021 r.

GRANTY ZAKOŃCZONE W 2021 R.

Nr grantu: UMO-2016/21/B/NZ2/01785

Tytuł: Zaprojektowanie i ocena wielogenowej sygnatury transkrypcyjnej dla celów diagnostyki molekularnej guzów mózgu u dzieci

Kierownik: dr hab. n. med. Maria Łastowska

Pomimo znacznego postępu w leczeniu guzów mózgu u dzieci nie udaje się wyleczyć znacznego odsetka pacjentów. Diagnoza i rokowanie opierają się przede wszystkim na czynnikach klinicznych i histopatologicznych, co w erze profilowania genetycznego nowotworów zdecydowanie wymaga uzupełnienia o kryteria biologiczne.

Dlatego celem badań było wprowadzenie nowej klasyfikacji molekularnej guzów mózgu u dzieci, opartej na profilu aktywności szeregu genów markerowych, w uzupełnieniu do dotychczas stosowanych badań patomorfologicznych i klinicznych.

Badania oparte były na równoczesnej analizie aktywności, czyli ekspresji wielu genów (na podstawie ilości kopii RNA), przy użyciu nowej techniki molekularnej NanoString nCounter® Analysis System oraz analizach biologiczno-klinicznych.

Analizą objęto 230 pacjentów z rozpoznaniem agresywnych guzów mózgu, diagnozowanych i leczonych w Instytucie „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka w Warszawie”.

Dokonano identyfikacji 5-10 genów markerowych charakterystycznych dla poszczególnych rodzajów guzów mózgu w oparciu o analizę wyników surowych danych mikromacierzy, zdeponowanych w dostępnej publicznie bazie danych Gene Expression Omnibus.

W wyniku przeprowadzonych eksperymentów i analizy bioinformatycznej poziomu aktywności genów markerowych zidentyfikowano cztery nowe kategorie molekularne guzów mózgu u dzieci, nazwane „CNS NB-FOXR2”, „CNS EFT-CIC”, „CNS HGNET-MN1” oraz „CNS HGNET-BCOR”, których nie można było dotąd zdiagnozować przy pomocy analizy patomorfologicznej. Jest to pierwsze na świecie doniesienie na temat możliwości diagnostycznych techniki NanoString w wykrywaniu tego rodzaju guzów.

Ponadto zidentyfikowano także po cztery grupy molekularne w guzach ependymoma: *RELA* fusion positive, *YAP1* fusion positive, PFA i PFB oraz w guzach medulloblastoma: grupa WNT, SHH, Grupa 3 i Grupa 4. Co ważne z klinicznego punktu widzenia – wykazano, że pacjenci, u których występują guzy z grupy PFB, mają najlepsze szanse na przeżycie, w przeciwieństwie do pacjentów z guzami z grupy PFA. Obydwie grupy były dotąd niemożliwe do zdiagnozowania przy pomocy analizy patomorfologicznej.

W konsekwencji w wyniku projektu zaprojektowano i przetestowano wielogenową ekspresyjną sygnaturę, która może znaleźć zastosowanie w przyszłych badaniach klinicznych w neuroonkologii dziecięcej. Ma to ogromne znaczenie w praktyce, gdyż zastosowana nowatorska technika umożliwia analizę zdegradowanego RNA pochodzącego z materiału bloczków parafinowych, który jest rutynowo zabezpieczanym materiałem w codziennej praktyce szpitalnej.

Pozytywne przetestowanie nowego systemu w odniesieniu do guzów mózgu u dzieci umożliwi podobne podejście do analizy innych nowotworów, w tym nowotworów występujących u dorosłych.

Publikacje będące wynikiem realizacji projektu

1. Autorzy: Joanna Trubicka; Iwona Filipek; Piotr Iwanowski; Małgorzata Rydzanicz; Wiesława Grajkowska; Dorota Piekutowska-Abramczuk; Krystyna Chrzanowska; Agnieszka Karkucińska-Więckowska; Katarzyna Iwanicka-Pronicka; Maciej Pronicki; Maria Łastowska; Rafał Płoski; Bożenna Dembowska-Bagińska, **Cancer Genetics**, **Constitutional mosaicism of a de novo TP53 mutation in a patient with bilateral choroid plexus carcinoma**, 2017, Vol. 216-217, str. 79-85.
2. Autorzy: Maria Łastowska; Joanna Trubicka; Magdalena Niemira; Magdalena Paczkowska-Abdulsalam; Agnieszka Karkucińska-Więckowska; Magdalena Kaleta; Monika Drogosiewicz; Magdalena Tarasińska; Marta Perek-Polnik; Adam Krętowski; Bożenna Dembowska-Bagińska; Wiesława Grajkowska; Maciej Pronicki; Ewa Matyja, **ALK expression is a novel marker for the WNT-activated type of pediatric medulloblastoma and an indicator of good prognosis for patients**. *American Journal of Surgical Pathology*, 2017, Vol. 41, Nr 6, str. 781-787.
3. Autorzy: Maria Łastowska; Joanna Trubicka; Magdalena Niemira; Magdalena Paczkowska-Abdulsalam; Agnieszka Karkucińska-Więckowska; Magdalena Kaleta; Monika Drogosiewicz; Marta Perek-Polnik; Adam Krętowski; Bożena Cukrowska; Wiesława Grajkowska; Bożenna Dembowska-Bagińska; Ewa Matyja, **Medulloblastoma with transitional features between Group 3 and Group 4 is associated with good prognosis**. *Journal of Neuro-Oncology*, Vol. 138, Nr 2, 2018, str. 231-240.
4. Autorzy: Maria Łastowska; Joanna Trubicka; Agnieszka Karkucińska-Więckowska; Magdalena Kaleta; Magdalena Tarasińska; Marta Perek-Polnik; Anna Antonina Sobocińska; Bożenna Dembowska-Bagińska; Wiesława Grajkowska; Ewa Matyja, **Immunohistochemical detection of ALK protein identifies APC mutated medulloblastoma and differentiates the WNT-activated medulloblastoma from other types of posterior fossa childhood tumors**, *Brain Tumor Pathology*, 2019, Vol. 36, Nr 1, str. 1-6.
5. Autorzy: Łastowska Maria, Trubicka Joanna, Sobocińska Anna, Wojtas Bartosz, Niemira Magdalena, Szałkowska Anna, Krętowski Adam, Karkucińska-Więckowska Agnieszka, Kaleta Magdalena, Ejmont Maria, Perek-Polnik Marta, Dembowska-Bagińska Bożenna, Grajkowska Wiesława, Matyja Ewa. **Molecular identification of CNS NB-FOXR2, CNS EFT-CIC, CNS HGNET-MN1 and CNS HGNET-BCOR pediatric brain tumors using tumor-specific signature genes**. *Acta Neuropathologica Communications*, 2020, Vol. 8, Article 105.
6. Autorzy: Łastowska M, Matyja E, Sobocińska A , Wojtas B , Niemira B , Szałkowska A, Krętowski A, Karkucińska-Więckowska A , Kaleta M, Ejmont M, Tarasińska M, Perek-Polnik M , Dembowska-Bagińska B, Pronicki M, Grajkowska W, Trubicka J. **Transcriptional profiling of paediatric ependymomas identifies prognostically significant groups**, *Journal of Pathology: Clinical Research*, 2021, tom 7, str. 1-12.

Numer projektu: UMO-2016/21/B/NZ5/02541

Tytuł: Mapowanie punktów złamań u objawowych nosicieli zrównoważonych translokacji chromosomowych *de novo* w celu identyfikacji nowych *loci* powiązanych z zaburzeniami rozwoju

Kierownik projektu w IPCZD: mgr Marzena Kucharczyk

Zrównoważone rearanżacje chromosomowe (ang. *balanced chromosomal rearrangements*; BCRs), obejmujące zrównoważone translokacje chromosomowe (ang. *balanced chromosomal translocations*; BCTs) oraz inwersje, są stosunkowo często obserwowanymi strukturalnymi aberracjami chromosomowymi. Większość nosicieli BCRs pozostaje bezobjawowa, jednakże w niektórych przypadkach obecność BCRs skutkuje ujawnieniem się fenotypu klinicznego. Można więc przypuszczać, że w punktach złamań u objawowych nosicieli BCRs zlokalizowane są ważne funkcjonalnie geny i/lub elementy regulatorowe, uszkodzenie których przyczynia się w konsekwencji do rozwoju choroby.

Celem przeprowadzonych badań było mapowanie punktów złamań w rozdzielczości pojedynczych par zasad, zintegrowane z analizą mutacji w wyselekcjonowanych genach, u objawowych nosicieli BCRs *de novo* oraz identyfikacja nowych *loci* powiązanych z zaburzeniami rozwoju (ang. *developmental disabilities*; DDs).

Zrealizowane zadania badawcze:

Zadanie 1. Analiza kariotypu i izolacja DNA

Klasyczne badanie cytogenetyczne wykonane u 16 pacjentów z DDs pozwoliło na zidentyfikowanie 15 BCTs *de novo* oraz 1 inwersji *de novo*. Były to odpowiednio: (1) 46,XY,t(5;8)(q22;q13), (2) 46,XY,t(2;11)(q31;q21), (3) 46,XX,t(10;15)(q11.2;q13), (4) 46,XX,t(5;14)(q13.2;q24.3), (5) 46,XX,t(6;14)(p25;q13), (6) 46,XY,t(10;22)(q26.1;q12.3), (7) 46,XX,t(1;16)(p13.2;q13), (8) 46,XY,t(5;8)(p13;q21.2), (9) 46,XY,t(2;8)(q31;q24.1), (10) 46,XY,t(3;5)(q11.2;p13.1), (11) 46,XY,t(8;10)(p22;p11.21), (12) 46,XY,t(1;2)(p31.3;q33.1), (13) 46,X,t(X;1)(q21.1;p21.1), (14) 46,XX,t(10;15)(p12.31;q23), (15) 46,XX,t(13;15)(q32.2;q13.3) oraz (16) 46,XX,inv(2)(q31.1;q37.3). Od pacjentów tych pobrano krew obwodową, a następnie wyizolowano i zabezpieczono próbki genomowego DNA do dalszych badań molekularnych.

Zadanie 2. Weryfikacja zrównoważenia genomu

U 16 pacjentów z BCRs *de novo* stwierdzonymi w tradycyjnym kariotypowaniu przeprowadzone zostało badanie array CGH (z użyciem całogenomowych mikromacierzy oligonukleotydomów firmy Agilent Technologies o rozdzielczości 180K i 60K). Wykluczono dzięki temu obecność submikroskopowych zmian liczby kopii fragmentów DNA (mikrodelekcji i/lub mikroduplikacji), zarówno w punktach złamań, jak i w innych regionach genomu, które mogły zostać pominięte w klasycznej analizie kariotypu.

Zadanie 3. Kwalifikacja pacjentów do sekwencjonowania całogenomowego

Próbki DNA 16 pacjentów z BCRs *de novo* oraz prawidłowym wynikiem array CGH przekazane zostały następnie do WUM do dalszych badań.

U pacjentów tych wykonano mapowanie punktów złamań BCRs na poziomie genomu, z równoczesnym zawężeniem regionu obejmującego punkt złamania do 5 kpz, z wykorzystaniem **sekwencjonowania całogenomowego metodą *mate pair*** (HiSeq1500, Illumina). W dalszej kolejności punkty złamań były charakteryzowane na poziome sekwencji DNA w rozdzielczości pojedynczych par zasad poprzez **celowane głębokie sekwencjonowanie długich amplikonów** (> 5 kpz) pokrywających miejsce złamania/połączenia (MiSeq, Illumina). Natomiast regiony zawężone do ~400 pz zsekwencjonowano przy pomocy **metody Sanger**.

W ten sposób rozpoznano łącznie 22 uszkodzone geny zlokalizowane w punktach złamań BCRs: *EFNA5*, *EBF3*, *LARGE*, *PPP2R5E*, *TXNDC5*, *ZNF423*, *NIPBL*, *BAHD1*, *RET*, *TRPS1*, *SLC4A10*, *EPHA6*, *PARD3*, *DLC1*, *NFIA*, *ATP7A*, *MLLT10*, *TLE3*, *STK24* i *KLF13* (u pacjentów z BCTs) oraz *UBR3* i *TRAF3IP1* (u pacjenta z inwersją). Na podstawie danych literaturowych oraz informacji zawartych w internetowych bazach

danych genetycznych i klinicznych stwierdzono, iż geny te są najbardziej prawdopodobnymi kandydatami odpowiadającymi za DDs u badanych chorych.

Publikacje będące wynikiem realizacji projektu

Murcia Pienkowski V., Kucharczyk M., Rydzanicz M., Poszewiecka B., Pachota K., Młynek M., Stawiński P., Pollak A., Kosińska J., Wojciechowska K., Lejman M., Cieślikowska A., Wicher D., Stembalska A., Matuszewska K., Materna-Kiryłuk A., Gambin A., Chrzanowska K., Krajewska-Walasek M., Płoski R.: Breakpoint mapping of symptomatic balanced translocations links the EPHA6, KLF13 and UBR3 genes to novel disease phenotype. *J Clin Med*. 2020 : Vol. 9, Nr 5, s. 1245

Kucharczyk M., Murcia Pienkowski V., Wojciechowska K., Lejman M., Pollak A., Rydzanicz M., Młynek M., Pachota K., Madej-Pilarczyk A., Cieślikowska A., Wicher D., Białecka M., Marczak A., Sielska-Rotblum D., Berko P., Gutkowska A., Chrzanowska K., Krajewska-Walasek M., Płoski R.: Disruption of the STK24 and KLF13 genes in a female patient with a de novo balanced chromosomal translocation t(13;15) and a severe neurological phenotype. *Eur J Hum Genet*. 2020 : Vol. 28, Supl. 1, s. 324-325

Murcia Pienkowski V., Kucharczyk M., Młynek M., Szczałuba K., Rydzanicz M., Poszewiecka B., Skórka A., Sykulski M., Biernacka A., Koppolu A.A., Posmyk R., Walczak A., Kosińska J., Krajewski P., Castaneda J., Obersztyn E., Jurkiewicz E., Śmigiel R., Gambin A., Chrzanowska K., Krajewska-Walasek M., Płoski R.: Mapping of breakpoints in balanced chromosomal translocations by shallow whole-genome sequencing points to EFNA5, BAHD1 and PPP2R5E as novel candidates for genes causing human Mendelian disorders. *J Med Genet*. 2019 : Vol. 56, Nr 2, s. 104-112

Młynek M., Murcia Pienkowski V., Wicher D., Gieruszczak-Białek D., Rydzanicz M., Kosińska J., Marczak A., Krajewska-Walasek M., Kucharczyk M., Chrzanowska K.: Balanced de novo X autosome translocation disrupting the ATP7A gene in the girl with Menkes disease. *Mol Cytogenet*. 2019 : Vol. 12, Supl. 1, s. 30

Młynek M., Kucharczyk M., Wicher D., Cieślikowska A., Gutkowska A., Krajewska-Walasek M.: Microduplication of 13q31.3 region: clinical and molecular analysis based on a new case. *Eur J Hum Genet*. 2019 : Vol. 27, Abstracts Collection, s. 92-93

Skórka A., Młynek M., Murcia Pienkowski V., Gasperowicz P., Sykulski M., Kosińska J., Rydzanicz M., Białecka M., Gieruszczak-Białek D., Kucharczyk M., Płoski R.: Balanced de novo translocation disrupting EFNA5 in a patient with dysmorphic features, bilaterally cloudy cornea and portosystemic venous shunt. *Eur J Hum Genet*. 2019 : Vol. 27, Abstracts Collection, s. 356-357

Młynek M., Kucharczyk M., Krajewska-Walasek M.: Cryptic microdeletion of 4q21 associated with a complex chromosome rearrangement – clinical and molecular analysis based on a new case. *Mol Cytogenet*. 2017 : Vol. 10, Supl. 1, s. 20-21

Prezentacje wyników badań na zjazdach i kongresach krajowych i międzynarodowych

Kucharczyk M., Murcia Pienkowski V., Wojciechowska K., Lejman M., Pollak A., Rydzanicz M., Młynek M., Pachota K., Madej-Pilarczyk A., Cieślikowska A., Wicher D., Białecka M., Marczak A., Sielska-Rotblum D., Berko P., Gutkowska A., Chrzanowska K., Krajewska-Walasek M., Płoski R.: Disruption of the STK24 and KLF13 genes in a female patient with a de novo balanced chromosomal translocation t(13;15) and a severe neurological phenotype. European Human Genetics Virtual Conference, 06-09.06.2020 r., e-plakat

Młynek M., Murcia Pienkowski V., Wicher D., Gieruszczak-Białek D., Rydzanicz M., Kosińska J., Marczak A., Krajewska-Walasek M., Kucharczyk M., Chrzanowska K.: Balanced de novo X autosome translocation disrupting the ATP7A gene in the girl with Menkes disease. 12th European Cytogenomics Conference, 06-09.07.2019 r., Salzburg, Austria, plakat

Młynek M., Kucharczyk M., Wicher D., Cieślukowska A., Gutkowska A., Krajewska-Walasek M.: Microduplication of 13q31.3 region: clinical and molecular analysis based on a new case. European Human Genetics Conference, 16-19.06.2018 r., Mediolan, Włochy, plakat

Skórka A., Młynek M., Murcia Pienkowski V., Gasperowicz P., Sykulski M., Kosińska J., Rydzanicz M., Białecka M., Gieruszczak-Białek D., Kucharczyk M., Płoski R.: Balanced de novo translocation disrupting EFNA5 in a patient with dysmorphic features, bilaterally cloudy cornea and portosystemic venous shunt. European Human Genetics Conference, 16-19.06.2018 r., Mediolan, Włochy, plakat

Młynek M., Kucharczyk M., Krajewska-Walasek M.: Cryptic microdeletion of 4q21 associated with a complex chromosome rearrangement – clinical and molecular analysis based on a new case. 11th European Cytogenetics Conference, 01-04.07.2017 r., Florencja, Włochy, plakat

GRANTY KONTYNUOWANE W 2021 R.

Numer projektu: POIR.04.01.02-00-0102/17-00

Tytuł: Opracowanie i wdrożenie innowacyjnej technologii produkcji przetworów warzywno-owocowych nowej generacji wzbogaconych błonnikowym preparatem ze skrobi ziemniaczanej o właściwościach prebiotycznych z przeznaczeniem dla dzieci i młodzieży

Akronim: PreSTFibre4kids

Kierownik projektu: prof. dr hab. n. med. Piotr Socha

Realizowane zadania badawcze

Do badania akceptacji 5 musów warzywno-owocowych oraz badania preferencji smaku zrekrutowano 10 dzieci z prawidłową masą ciała oraz 13 dzieci z nadwagą i otyłością – łącznie do Etapu 4 badania zrekrutowano 23 dzieci w wieku 6-10 lat. Etap 4 zrealizowano w okresie marzec – wrzesień 2021.

Do badania skuteczności preparatu błonnikowego – dekstryny ze skrobi ziemniaczanej o właściwościach prebiotycznych, w okresie październik 2021 – grudzień 2021 zrekrutowano 92 dzieci w wieku 6-10 lat z nadwagą lub otyłością.

W etapie 4 badania zostały zrealizowane następujące zadania:

Po uzyskaniu poinformowanej zgody rodziców na udział dziecka w badaniu oraz zgody na przetwarzanie danych osobowych dla celów badania akceptacji wydawano rodzicom musy warzywno-owocowe, tak aby dzieci testowały w domu musy co drugi dzień, zapisując na kartach obserwacji wyniki oceny. Pozyskane dane z kart oceny w fazie badania akceptacji wprowadzono do bazy danych. Uwzględniono raportowanie zdarzeń niepożądanych.

Przeprowadzono badanie preferencji smaku. Dzieciom (w obecności rodzica lub rodziców) przedstawiano do porównania musy warzywno-owocowe. Dzieci wskazywały, który mus preferują ze względu na smak. Preferencje smaków zostały udokumentowane.

Dane z fazy badania preferencji musów zostały wprowadzone do bazy danych.

Raportowano występowanie zdarzeń niepożądanych.

Wykonano obliczenia dla badania akceptacji i badania preferencji smaku dla grup dzieci z prawidłową masą ciała i dzieci z nadwagą lub otyłością oraz dla całej grupy badanej. Opracowano raport z wykonywania etapu 4.

W ramach etapu 5 po uzyskaniu poinformowanej zgody rodziców dziecka z nadwagą lub otyłością przeprowadzono badania antropometryczne, bioimpedancji, ciśnienia krwi, fibroskanu, echo serca, usg tt. szyjnych, panel laboratoryjnych badań gospodarki węglowodanowo-lipidowej oraz układu immunologicznego. Pacjentom uczestniczącym w badaniu zostały udzielone indywidualne porady dietetyczne i psychologiczne. Po włączeniu do badania uczestnicy badania zostali losowo (randomizacja) przydzieleni do grupy otrzymującej mus warzywno-owocowy z dekstryną (grupa badana), a w grupie kontrolnej mus warzywno-owocowy bez dekstryny. Rodzice dzieci uczestniczących w badaniu zostali zaopatrzeni w musy warzywno-owocowe przez firmę Tymbark MWS Sp. z o.o. Sp. K.

Uzyskane wyniki

W ramach etapu 4 projektu przeprowadzono badania akceptacji i badanie preferencji smaków. Wyniki badań akceptacji wskazują na odmienną percepcję smakową u dzieci z nadwagą lub otyłością. Do etapu 5 wybrano następujące musy: (1) jabłko-brzoskwinia-pasternak, (2) jabłko-marchew-pigwowiec oraz (3) jabłko-wiśnia-marchew. Wyniki etapu 5 będą dostępne w I kwartale roku 2023.

Problemem potencjalnie mogącym wpłynąć na realizację badania jest stan pandemii Covid-19. W dotychczasowych działaniach podjęte środki umożliwiły prowadzenie badania zgodnie z planem, niemniej jednak pandemia pozostaje nadal zidentyfikowanym czynnikiem ryzyka.

Publikacje będące wynikiem realizacji projektu:

Publikacje będą opracowane po zakończeniu Etapu 5 projektu.



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Numer projektu: 2020/ABM/01/00047

Tytuł: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa empagliflozyny w leczeniu neutropenii u pacjentów z glikogenezą 1b

Akronim: EMPATia

Kierownik projektu: dr n. med. Dariusz Rokicki

Realizowane zadania badawcze

Celem badania jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia neutropenii u pacjentów z glikogenezą 1b inhibitorem SGLT2 – empagliflozyną (preparat: Jardiance®).

Projekt ma charakter otwartego badania klinicznego. Leczenie empagliflozyną zostanie włączone u wszystkich pacjentów. Czas trwania leczenia i obserwacji pacjentów będzie wynosił 24 miesiące. Badaniem zostanie objęta grupa 20 pacjentów pediatrycznych i dorosłych z GSD 1b, w wieku od 4 tygodni życia, spełniających kryteria włączenia do badania, po uzyskaniu świadomej zgody na udział w badaniu.

Informacje o projekcie dostępne są pod linkiem [Niekomercyjne badanie kliniczne EMPATia - IPCZD](#).

Zadanie nr 1. Przygotowanie protokołu badania i jego rejestracja

Zadanie realizowane było w okresie 01.10.2020-31.12.2021 r. W wyniku realizacji zadania opracowano pełną dokumentację wymaganą do złożenia projektu badania w celu wydania opinii przez Komisję Bioetyczną oraz uzyskania zgody na prowadzenie badania przez URPL. Przygotowano procedury operacyjne badania oraz podjęto inne niezbędne działania mające na celu umożliwienie rozpoczęcia badania.

Zadanie 2. Zarządzanie (administracyjne) projektem

Zadanie obejmuje bieżące administrowanie realizacją projektu, czyli wszystkie działania niezbędne do utrzymania projektu w określonych terminach, jakości i budżecie. W ramach realizacji zadania osoby zaangażowane, w zależności od roli pełnionej w projekcie, podejmują czynności dotyczące: zatrudnienia i wynagrodzeń, nadzoru nad zespołem badawczym, komunikacją z innymi jednostkami biorącymi udział w badaniu, bieżącym rozliczaniem projektu – m.in. przygotowywaniem raportów i informacji dla Agencji Badań Medycznych.

Wykaz publikacji

Kaczor M, Rokicki D, Greczan M et al. SGLT2 Channel Inhibitor – Breakthrough in the Treatment of Neutropenia in Patients with Glycogen Storage Disease Type 1b? JIMD Report; 2022; *in press*



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Numer projektu: 2020/ABM/01/00040

Tytuł: Zastosowanie terapii celowanej u dzieci od 3. do 18. roku życia z rozpoznaniem rozlanego naciekającego glejaka mostu (*diffuse intrinsic pontine glioma – DIPG*) w oparciu o wyniki badań genetycznych

Akronim: DIPGen

Kierownik projektu: dr hab. n. med. Bożenna Dembowska-Bagińska, prof. IPCZD

Realizowane zadania badawcze

Rozlane naciekające glejaki mostu stanowią ok. 8-10 % wszystkich nowotworów ośrodkowego układu nerwowego (OUN) u dzieci. Mimo że w ostatnich dekadach dokonał się spektakularny postęp w leczeniu nowotworów wieku dziecięcego, nie dotyczy to DIPG, w którym środkowa całkowitego przeżycia waha się między 8 a 12 miesięcy.

Podstawą leczenia DIPG jest radioterapia. W licznych badaniach klinicznych nie wykazano znamiennej korzyści ze stosowania chemioterapii, pozostawiając napromienianie jako jedyną opcję leczniczą dla tych chorych. Ponadto z uwagi na stan neurologiczny pacjentów i ryzyko jego pogorszenia po interwencjach neurochirurgicznych, przy jednoczesnym braku wpływu uzyskanego wyniku badania patomorfologicznego guza na leczenie pacjenta i okres jego przeżycia, jeszcze do niedawna nie wykonywano rutynowo biopsji tego typu guzów. Stąd brak wszechstronnej wiedzy o molekularnych właściwościach tych nowotworów u dzieci. W ostatniej dekadzie rozwój badań molekularnych w nowotworach u ludzi przyczynił się do powstania nowych skutecznych terapii celowanych i poprawy wyników leczenia w wybranych nowotworach. Dlatego też, należy poszukiwać takich rozwiązań u dzieci z DIPG.

Zidentyfikowanie biomarkerów, w tym zmian molekularnych różnicujących nowotwory o zbliżonych cechach histologicznych, markerów prognostycznych i rokowniczych oraz celów molekularnych pozwoli na postawienie prawidłowego rozpoznania, prognozowanie przebiegu choroby nowotworowej i optymalizację jej leczenia poprzez wprowadzenie terapii celowanych. W rezultacie oczekuje się poprawy wyników leczenia w tej grupie chorych.

Projekt zakłada przeprowadzenie ujednoliconego postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u około 100 dzieci z DIPG.

U każdego pacjenta włączonego do projektu zostaną wykonane badania obrazowe rezonansem magnetycznym, a następnie biopsja guza w celu ustalenia rozpoznania histopatologicznego i identyfikacji istotnych markerów molekularnych. Analiza molekularna przeprowadzona zostanie z wykorzystaniem technologii NGS (ang. *Next Generation Sequencing*) na poziomie DNA i RNA poprzez sekwencjonowanie całego eksomu (ang. *Whole Exome Sequencing, WES*) oraz z zastosowaniem paneli celowanych (identyfikacja fuzji genowych). Analizowany będzie zarówno materiał genetyczny z tkanki nowotworowej, jak i referencyjny z limfocytów krwi obwodowej pacjenta. Badania będą prowadzone dwutorowo. W pierwszym etapie zidentyfikowane będą zmiany molekularne umożliwiające włączenie pacjentów do wytypowanych w projekcie grup terapeutycznych. Celem drugiego etapu badań molekularnych będzie określenie pełnego profilu molekularnego DIPG oraz wskazania ewentualnych nowych, istotnych celów terapeutycznych.

Po biopsji pacjenci będą kwalifikowani do napromieniania według standardowego postępowania w DIPG. W trakcie radioterapii wszyscy pacjenci będą otrzymywać syrolimus. Dalsze leczenie systemowe będzie ustalone w oparciu o stwierdzone cele molekularne z zastosowaniem produktów leczniczych zarejestrowanych w innych wskazaniach, a które w badaniach przedklinicznych lub klinicznych wykazują działanie hamujące rozwój glejaka (syrolimus vs syrolimus w połączeniu z trametynibem). Wszystkie wymienione produkty zostały dopuszczone do obrotu u ludzi w innych wskazaniach i wykazują w badaniach przedklinicznych i klinicznych aktywność przeciwnowotworową w glejakach, co uzasadnia medycznie ich zastosowanie w DIPG.

Projekt ma charakter innowacyjny, poznawczy i aplikacyjny. Zaplanowana w projekcie liczba pacjentów zapewni wiarygodność wyników i przyczyni się do poszerzenia wiedzy w tym zakresie. Spodziewamy się, że wprowadzenie terapii celowanych przyczyni się do poprawy wyników leczenia w postaci wydłużenia przeżycia wolnego od progresji oraz przeżycia całkowitego, a także do poprawy jakości życia leczonych. Ocena pełnego profilu molekularnego może wskazać nowe cele terapeutyczne dla tej grupy pacjentów.

Osiągnięte wyniki posłużą w przyszłości planowaniu i organizowaniu dalszych badań klinicznych. Leki stosowane w badaniu (syrolimus i trametynib) są w Polsce dostępne i zarejestrowane w innych niż przedmiot badania wskazaniach.

Badania biomarkerów wykonywane będą w Polsce, w Zakładzie Patologii Pracowni Onkopatologii i Biostruktury Medycznej IPCZD we współpracy z Zakładem Genetyki Medycznej. Analiza bioinformatyczna oraz statystyczna w zakresie identyfikacji korelacji kliniczno-molekularnych wsparta zostanie narzędziem analityczno-bazodanowym utworzonym przez podwykonawcę z siedzibą w Polsce, dedykowanym nowotworom dziecięcym, co przyczyni się do powstania unikatowego narzędzia wspomagającego opracowanie optymalnego leczenia dla tej grupy nowotworów. Utworzenie repozytorium danych genetycznych uzyskanych z materiału pobranego od przewidywanych 100 pacjentów będzie unikalną w skali światowej bazą danych molekularnych.

Projekt jest na etapie rekrutowania pacjentów. W 2021 r. włączono jednego pacjenta, planowanych jest włączanie ok. 25 pacjentów rocznie.

Publikacje będące wynikiem realizacji projektu

Raporty z realizacji projektu do Agencji Badań Medycznych.

GRANTY ROZPOCZĘTE W 2021 R.



Numer projektu: 2020/ABM/03/00013

Tytuł: Centrum Wsparcia Pediatrycznych Badań Klinicznych

Akronim: CWpediBK

Kierownik projektu: mgr Dorota Gągała

Celem projektu jest utworzenie i rozwój Centrum Wsparcia Pediatrycznych Badań Klinicznych, które ma doprowadzić do zwiększenia liczby badań klinicznych prowadzonych w populacji pediatrycznej w Polsce wraz ze zwiększeniem liczby ich uczestników.

W ramach projektu realizowane są 4 zadania:

1. Zaangażowanie kadry CWBK.
2. Adaptacja/modernizacja oraz wyposażenie CWBK.
3. Zakup systemów jakościowych i innych systemów wspierających.
4. Zarządzanie administracyjne projektem.

Opis prac zrealizowanych w 2021 r.

W strukturze IPCZD utworzono jednostkę organizacyjną pn. Centrum Wsparcia Badań Klinicznych. W ramach projektu przeprowadzono gruntowną modernizację budynku Z, gdzie usytuowano Centrum (koszt ok. 2,6 mln zł) oraz dostosowano pomieszczenia do wymogów prowadzenia badań klinicznych. Prace remontowo-modernizacyjne obejmowały prace wewnątrz i na zewnątrz budynku Z. Zaadaptowano parter i poziom -1 na potrzeby przyjmowania pacjentów badań klinicznych. Powstały 3 w pełni wyposażone gabinety lekarsko-zabiegowe. Zainstalowano dodatkową linię poczty pneumatycznej. Zmodernizowano pomieszczenia biurowe na I piętrze, dodatkowo stworzono multimedialną salę konferencyjną oraz pokoje dla koordynatorów oraz monitorów.

Wszystkie zakupy dokonywane były zgodnie z ustawą zamówień publicznych.

W dniu 27.07.2021 r. nastąpiło oficjalne otwarcie CWpediBK. W efekcie zespołom badawczym udostępniono nowe gabinety i pomieszczenia administracyjne. Zgodnie z harmonogramem realizowanych zadań zatrudniono personel – łącznie 6,25 etatów finansowanych ze środków projektu. W skład zespołu CWpediBK wchodzi: radca prawny, sekretarka medyczna, specjaliści: ds. bezpieczeństwa farmakoterapii, ds. produktu badanego, ds. zarządzania ambulatorium, ds. analiz statystycznych, ds. archiwizacji, ds. jakości, monitorowania badań, ds. tworzenia dokumentacji i ds. rozliczeń.

Stworzono autorski system zarządzania badaniami klinicznymi – SZBAK, który daje możliwość bardziej kompleksowego i wygodniejszego zarządzania danymi zbieranymi w CWpediBK, a także możliwość analizy wprowadzanych danych.

W 2021 r. zwiększono liczbę realizowanych komercyjnych badań klinicznych i obserwacyjnych do 91, w stosunku do 81 badań w 2020 r. (wzrost o ok. 11%). W wyniku realizacji badań osiągnięto dochód w wysokości 1,547 mln zł oraz podpisano 21 umów na nowe badania komercyjne na łączną wartość 3,5 mln zł.

Publikacje będące wynikiem realizacji projektu

W ramach promocji wewnętrznej Centrum Wsparcia Pediatrycznych Badań Klinicznych wspólnie z Działem Badań Naukowych i Współpracy z Zagranicą oraz patronującym zastępcą dyrektora ds. nauki przygotowane będą specjalne programy edukacyjne dla młodych lekarzy w celu aktywizacji nowych głównych badaczy w wieku poniżej 40. roku życia.

Informacje nt. działalności Centrum przekazywane są poprzez newsletter Działu Badań Naukowych i Współpracy z Zagranicą, a także strony internetowej Działu Badań Naukowych i Współpracy z Zagranicą.



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



BraimTOR

Numer projektu: 2021/ABM/01/00027

Tytuł: Otwarte randomizowane badanie kliniczne II fazy oceniające bezpieczeństwo i skuteczność rapamycyny w leczeniu rzadkich i ultrarzadkich chorób ośrodkowego układu nerwowego związanych z aktywacją szlaku mTOR u dzieci

Akronim: BraimTOR

Kierownik projektu: dr hab. n. med. Joanna Trubicka, prof. IPCZD

Realizowane zadania badawcze

Projekt BraimTOR ma charakter wieloośrodkowego kontrolowanego badania klinicznego mającego na celu ustalenie bezpieczeństwa i skuteczności leczenia rapamycyną w populacji pacjentów z szerokim spektrum patologii OUN związanym z defektami szlaku mTOR.

Badanie będzie przeprowadzone w grupie 100 pacjentów, obejmującej dzieci z padaczką lekooporną (uwarunkowaną zaburzeniami rozwojowymi kory mózgowej i nowotworami typu LEATs) oraz dzieci z glejakami o wysokim stopniu złośliwości (ang. *high grade glioma* – HGG).

Realizacja projektu ma celu wypracowanie najbardziej optymalnego leczenia dla grupy chorych, gdzie aktualny stan wiedzy medycznej nie oferuje żadnych rozwiązań lub są one mało skuteczne.

Projekt BraimTOR został najwyżej oceniony przez ekspertów w ramach Konkursu na niekomercyjne badania kliniczne w obszarze chorób rzadkich o numerze ABM/2021/1.

Zadanie 1. Przygotowanie protokołu badania i jego rejestracja

W ramach realizacji zadania podjęto działania mające na celu przygotowanie dokumentacji badania neurologicznego (BraimTOR-NEURO) oraz onkologicznego (BraimTOR- ONKO) do złożenia do URPL i KB. Organizowano spotkania robocze z udziałem wszystkich partnerów oraz przedstawicieli jednostek IPCZD zaangażowanych w realizację projektu.

Zadanie 2. Zarządzanie badaniem

Zadanie obejmuje bieżące zarządzanie badaniem: zbudowano zespół badawczy kierowany przez lidera projektu oraz dwóch głównych badaczy.