

# BOLNIKU PRILAGOJENO ZDRAVLJENJE

Izr. prof. dr. Branko Zakotnik, dr. med.

Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor internistične onkologije

bzakotnik@onko-i.si

## IZVLEČEK

V zadnjem desetletju se je z napredkom molekularne biologije in novih tehnologij, ki omogočajo analizo praktično celotnega genoma, pojavil pojem tako imenovane personalizirane medicine oziroma bolniku prilagojeno zdravljenje. Z napredkom znanja na področju molekularne biologije celice in genetike je prišlo v zadnjem času do odkritij mutacij, ki so odgovorne za rast in razmnoževanje rakastih celic – gonilnih mutacij (angl. driver mutations). Te mutacije služijo kot tarče za razvoj zdravil, ki zavirajo posledice take mutacije in ne vplivajo na zdrave celice, imenujemo jih tarčna zdravila. Prav tako je mogoče na osnovi mutacij ločiti bolnike po odstranitvi primarnega tumorja na tiste, ki imajo visoko tveganje za ponovitev bolezni, in tiste, ki so z lokalnim zdravljenjem že pozdravljeni. Poleg tega pa so z isto tehnologijo ugotovili, da so tudi mehanizmi za metabolizem zdravil, ki jih uporabljamo za zdravljenje, lahko med posamezniki različni, zaradi česar isto zdravilo v enakem odmerku ni primerno za vse. S tem področjem se ukvarja farmakogenomika. Ob upoštevanju vseh teh dejstev je prihodnost bolniku prilagojenega zdravljenja v izdelavi genskih podpisov za posamezne rake. Na osnovi takšnega podpisa bo odločitev o zdravljenju bistveno bolj individualna kot danes. Glavna ovira za uspešnost takšnega zdravljenja pa je razvoj odpornosti proti zdravilom, ki je posledica osnovne lastnosti celice, ki jo je pridobila skozi evolucijo. S kombinacijo tarčnih zdravil in z novimi dognanji o mehanizmih odpornosti je mogoče v bodočnosti pričakovati še boljši izid zdravljenja.

**Ključne besede:** genski podpis, farmakogenomika, tarčna zdravila

## UVOD

V zadnjem desetletju se je z napredkom molekularne biologije in novih tehnologij, ki omogočajo analizo praktično celotnega genoma, pojavil pojem tako imenovane personalizirane medicine, ki ga lahko prevedemo kot posameznemu bolniku prilagojeno zdravljenje. Še posebej to velja za področje zdravljenja raka, saj gre za bolezen, ki postaja zaradi staranja prebivalstva najpomembnejši zdravstveni problem. Pri moških je rak vodilni vzrok umrljivosti v velikem številu držav v Evropi, tudi v Sloveniji, in drugi vzrok umrljivosti pri ženskah. Ravno z napredkom znanja na področju molekularne biologije celice in genetike je prišlo v zadnjem času do odkritij mutacij, ki so odgovorne za rast in razmnoževanje rakastih celic – gonilnih mutacij (angl. driver mutations), torej so odgovorne za rast tumorja in metastaz. Te mutacije služijo kot tarče za razvoj zdravil, ki zavirajo posledice take mutacije in ne vplivajo na zdrave celice, imenujemo jih tarčna zdravila. Prav tako lahko na osnovi teh mutacij ločimo bolnike po odstranitvi primarnega tumorja na tiste, ki imajo visoko tveganje za ponovitev bolezni, in tiste, ki so z lokalnim zdravljenjem pozdravljeni. Poleg tega pa so z isto tehnologijo ugotovili tudi, da so tudi mehanizmi za metabolizem zdravil, ki jih uporabljamo za zdravljenje, lahko med posamezniki različni, zaradi česar isto zdravilo v enakem odmerku ni primerno za vse. S tem področjem se ukvarja farmakogenomika. Ravno z novimi spoznanji in tehnologijami pa odkrivamo tudi vse večjo kompleksnost mehanizmov primarne in sekundarne odpornosti rakavih celic proti zdravilom, ki predstavlja velike omejitve za uspeh personalizirane medicine na področju raka. Bolniku prilagojeno zdravljenje torej temelji na principih molekularne biologije, ki nam omogoča izbor najprimernejšega zdravljenja pri posameznem bolniku ob upoštevanju farmakogenomike (Van t Veer, Bernards, 2008; Weng et al., 2013; Yamayoshi, Iida, Tanigawara, 2005).

## BOLNIKU PRILAGOJENO ZDRAVLJENJE Z ZDRAVILI

Kljub uspešnemu lokalnemu zdravljenju s kirurgijo, obsevanjem ali kombinacijo obeh metod se rak velikokrat ponovi, tako lokalno kot oddaljeno, in večinoma bolniki z rakom umirajo zaradi zasevkov v drugih organih, torej zaradi sistemskega razsoja bolezni. Seveda se rak ne ponovi pri vseh po lokalnem zdravljenju. To je odvisno tako od velikosti primarnega tumorja, prizadetosti področnih bezgavk, kakor tudi od lastnosti samega tumorja (stopnje malignosti). Že ti trije klasični dejavniki lahko napovejo verjetnost

za ponovitev bolezni pri posameznem bolniku in nam že od začetkov dopolnilnega (adjuvantnega) zdravljenja pomagajo pri odločitvah, katere bolnike bomo dopolnilno zdravili in katere ne. To lahko štejejo za začetke bolniku prilagojenega zdravljenja. Seveda je napoved s temi klasičnimi dejavniki manj zanesljiva kot z dodatno molekularno analizo lastnosti tumorja, ki nam jo omogočajo moderni postopki molekularne biologije. V postopku, ki je shematsko prikazan na sliki 1, izberemo skupino genov pri neki rakavi bolezni, ki nam napovedujejo ponovitev bolezni. Z gensko analizo določimo, če so mutirani ali ne. Te podatke obdelamo s pomočjo bioinformatike in tako dobimo tako imenovani genski podpis (Van t Veer, Bernards, 2008).

Na osnovi teh spoznanj je pri posameznem bolniku lahko ta genski podpis »slab« in z zelo veliko verjetnostjo napoveduje ponovitev bolezni. Pri teh bolnikih je dopolnilno zdravljenje smiselno, saj pričakujemo zelo veliko absolutno korist. Nasprotno pa pri bolnikih z »dobrim« podpisom dopolnilno zdravljenje ni smiselno, saj bi se bolezen pri njih ponovila le izjemoma, izpostavljeni pa bi bili dopolnilnemu zdravljenju, ki ponavadi ni brez sopojavov. Nato preidemo na drugo fazo postopka posameznemu bolniku prilagojenega zdravljenja (ki je podoben tako za dopolnilno zdravljenje kot za zdravljenje razsejane bolezni), to je izbira najprimernejšega zdravila oziroma zdravil na osnovi mutacij(e) v tumorju pri tem bolniku, ki je odgovorna za rast tumorja. Če ta proces lahko zaustavimo, maligne celice propadejo, zdravim pa ne škodujemo v tolikšni meri, ker take mutacije nimajo. S tem lahko z dopolnilnim zdravljenjem bolnika pozdravimo oziroma zazdravimo pri bolezni, ki je razsejana. Prvo tako bolniku prilagojeno zdravljenje je bilo že pred mnogimi leti (proti)hormonsko zdravljenje raka dojke pri bolnicah, ki so imele prekomerno izražene hormonske receptorje. Princip ostaja enak, določamo pa vrsto drugih mutiranih ali prekomerno izraženih genov, na katere lahko s tarčnimi zdravili vplivamo, in izberemo tista, ki so primerna za posameznega bolnika. Za zares bolniku prilagojeno zdravljenje bi morali vključiti še tretjo fazo pri izboru zdravljenja, to je farmakogenomiko. Pod tem pojmom razumemo povezavo med humano genetiko in odgovorom na zdravila; to je veja farmakologije, ki raziskuje in išče mutacije genov, ki so odgovorni za metabolizem zdravil, transport zdravil v telesu, in molekularne tarče za ta zdravila (Weng et al., 2013; Yamayoshi, Iida, Tanigawara, 2005). Raziskav na tem področju je precej (Goričar, 2014; Goričar, 2015), v praksi zaenkrat genskih analiz ne uporabljamo rutinsko, vsekakor pa bo v bodoče tudi to nekaj dodalo k uspehu zdravljenja in končnemu cilju - ozdravitvi.

## OMEJITVE BOLNIKU PRILAGOJENEGA ZDRAVLJENJA

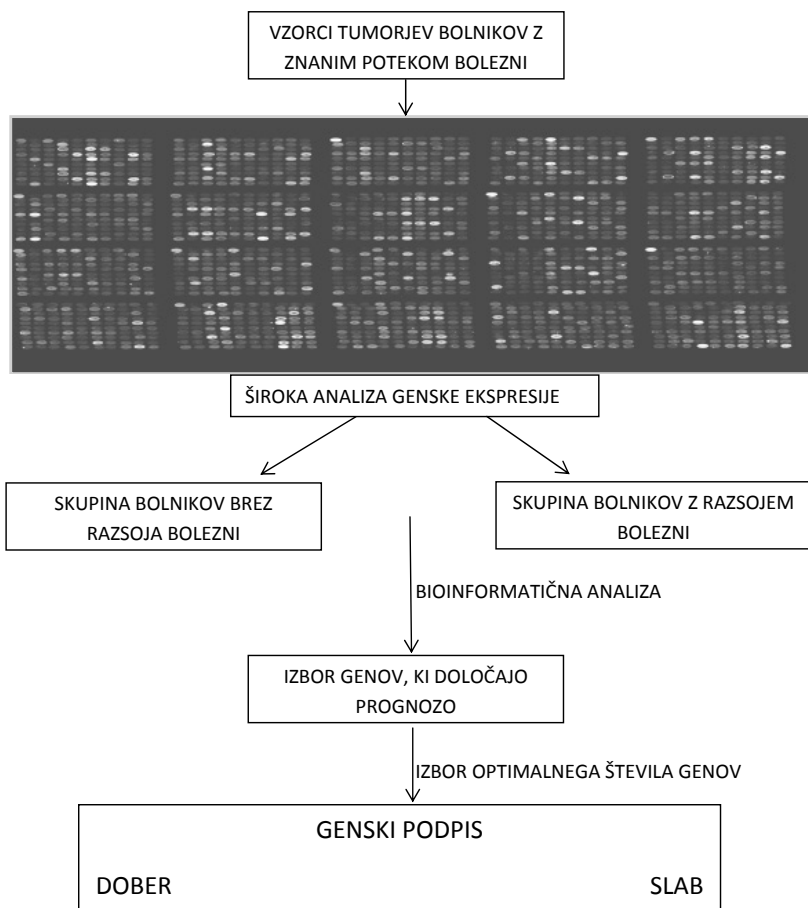
Brez mutacij v genih ne bi bilo raka, seveda pa brez njih tudi ne bi bilo evolucije. Darwinovo načelo selekcije in obstanka vrst velja tudi za rakave celice. Celica ima namreč vrsto vgrajenih mehanizmov, da se izogne nekemu strupu (zdravilu), ki bi sicer povzročilo njeno smrt, in preživi, se deli naprej, vse hčerinske celice pa to lastnost obdržijo – tumor postane odporen proti zdravilom. Nekateri tumorji imajo to sposobnost bolj izraženo kot drugi, odvisna pa je tudi od mase tumorskih celic ob začetku zdravljenja, saj je število mutacij odvisno od števila celic in števila delitev (nekaj seveda tudi od dejavnikov okolja). Drug, morda še bolj pomemben dejavnik, ki ga pojasnjujejo raziskave, je znotraj tumorska genetska variabilnost, tako v primarnem tumorju, predvsem pa ob ponovitvah po prvem zdravljenju (Gerlinger, 2012). Z jemanjem vzorcev iz več delov tumorja ali različnih metastaz ugotavljamo povsem različne mutacije in s tem tudi različno občutljivost/odpornost za tarčna zdravila in kemoterapijo. Morda je ena rešitev za ta izziv narave (poligenska odpornost raka proti zdravilom) racionalna kombinacija tarčnih zdravil in seveda dodatne raziskave na področju mehanizmov odpornosti proti tarčnim zdravilom (Al-Lazikani, 2012; Garraway, 2012).

Druga takšna omejitev so sopojavi tega zdravljenja. Ob besedah bolniku prilagojeno zdravljenje poleg boljšega učinka pričakujemo tudi, da bo imelo to zdravljenje bistveno manj sopojavov, saj deluje le na spremenjene tarče v maligni celici. Vendar se je v praksi izkazalo, da je biologija celice bistveno bolj kompleksna, kot jo danes razumemo. Vsa ta zdravljenja imajo sopojave, ki se v veliki meri razlikujejo od sopojavov pri klasični kemoterapiji, najbolj na področju slabosti in bruhanja (za preprečevanje tega imamo sicer danes zelo učinkovita zdravila) in toksičnega vpliva na kostni mozeg. Tarčna zdravila imajo drugačne sopojave, ki pa niso predmet tega prispevka. Pojavlja pa se dodaten problem; ta zdravila se jemljejo večinoma res skozi usta, vendar kontinuirano do razvoja odpornosti – napredovanja bolezni. Pri nekaterih lahko to traja precej dolgo (kar je sicer želeno), vendar pa lahko postanejo s časom sopojavi kljub podpornemu zdravljenju tako moteči, da bolniki z zdravljenjem ne morejo nadaljevati oziroma je njihova kakovost življenja močno zmanjšana. Seveda pa vsa tarčna zdravila niso enaka, saj imajo različna prijemališča in načine delovanja.

Tretja omejitev je dostopnost do teh zdravil zaradi cene zdravila, ki pa na srečo v Sloveniji, ki ima dobro javno zdravstvo in zaenkrat stabilno financiranje, ni v ospredju.

## ZAKLJUČEK

Z novimi dognanji molekularne biologije smo odkrili nekaj mutacij, ki so odgovorne za nastanek in rast rakavih celic. S tem vstopamo v novo obdobje, ko bomo lahko z novimi tehnologijami in s pomočjo bioinformatike razvozlati zapleten mehanizem nastanka, razmnoževanja in umiranja rakavih celic ter z novo biotehnologijo pridobivanja novih molekul, ki bodo te procese zavirale, obvladovali raka. Vprašanje pa je, če ga bomo povsem obvladali, morda v zelo daljni bodočnosti.



Slika 1. Izdelava genskega podpisa, Branko Zakotnik, 2015  
VIR: lasten

## LITERATURA

*See comment in PubMed Commons below*

*Al-Lazikani B, Banerji U, Workman P. Combinatorial drug therapy for cancer in the post-genomic era. Nat Biotechnol. 2012 Jul 10;30(7):679-92.*

*Garraway LA, Jänne PA. Circumventing cancer drug resistance in the era of personalized medicine. Cancer Discov. 2012 Mar;2(3):214-26.*

*Gerlinger M, Rowan AJ, Horswell S, Larkin J, et al. Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. N Engl J Med. 2012 Mar 8;366(10):883-92.*

*Goričar K, Kovač V, Jazbec J, Zakotnik B, Lamovec J, Dolžan V. Genetic variability of DNA repair mechanisms and glutathione-S-transferase genes influences treatment outcome in osteosarcoma. Cancer Epidemiol. 2015 Jan 12, Ahead of print.*

*Goričar K, Kovač V, Jazbec J, Zakotnik B, Lamovec J, Dolžan V. Influence of the folate pathway and transporter polymorphisms on methotrexate treatment outcome in osteosarcoma. Pharmacogenet Genomics. 2014 Oct;24(10):514-21.*

*Laura J. van ,t Veer, René Bernards. Enabling personalized cancer medicine through analysis of gene-expression patterns. Nature. April 2008 ; 452(3), 564-570.*

*Li Ming Weng, Li Zhang, Yan Peng, R Stephanie Huang. Pharmacogenetics and Pharmacogenomics: A Bridge to Individualized Cancer Therapy. Pharmacogenomics. 2013;14(3):15-24.*

*Yamayoshi Y, Iida E, Tanigawara Y. Cancer pharmacogenomics: international trends. Int J Clin Oncol. 2005 Feb;10(1):5-13.*