

POZNAVANJE ZARODNIH MUTACIJ ZA NAČRTOVANJE SISTEMSKEGA ZDRAVLJENJA

Erika Matos

Izveček

Zarodne mutacije pomembno vplivajo na tveganje za razvoj raka, hkrati pa predstavljajo ključni prediktivni dejavnik za izbiro sistemskega zdravljenja. Približno 5–10 % vseh rakov je povezanih z dednimi predispozicijami, med katerimi izstopajo mutacije v genih BRCA1 in BRCA2. Razumevanje mehanizmov popravljanja DNA, zlasti homologne rekombinacije, je omogočilo razvoj tarčnih zdravil, kot so zaviralci PARP (polimeraza poli(ADP-riboza)). Ti temeljijo na konceptu sintetične letalnosti, pri katerem inhibicija popravljanja enoverižnih poškodb DNA vodi v smrt tumorskih celic z okvaro homologne rekombinacije. Klinične raziskave so pokazale njihovo učinkovitost pri raku dojk, jajčnikov, prostate in trebušne slinavke, z izboljšanjem preživetja brez napredovanja bolezni in izboljšanjem kakovosti življenja, pri zgodnjem raku dojk pa tudi z izboljšanjem celokupnega preživetja. Testiranje zarodnih mutacij je zato postalo ključno pri personalizaciji zdravljenja in optimizaciji izidov zdravljenja.

Ključne besede: zaviralci polimeraze poli(ADP-riboze), gena BRCA1 in BRCA2, sintetična letalnost, rak dojk, zarodna mutacija, Olaparib, Talazoparib

Uvod

Približno 5–10 % vseh malignih bolezni je povezanih z dedno predispozicijo, kar označujemo kot družinska obremenjenost. Ta se lahko odraža kot jasno opredeljen dedni tumorski sindrom ali kot agregacija raka brez identificirane patogene različice v DNA. Klinični pomen teh stanj je večplasten: omogoča zgodnje odkrivanje, preventivne ukrepe in predvsem individualiziran pristop k zdravljenju. Najpogostejši sindromi vključujejo patogene različice v genih BRCA1 in BRCA 2 (BRCA 1/2), Lynchov sindrom ter redkejša sindrome, kot sta Li-Fraumeni in raki, povezani s patogenimi različicami v genu CDH1.

Mehanizmi popravljanja DNA, delovanja zaviralcev PARP in koncept sintetične letalnosti

Celice uporabljajo več mehanizmov za popravljanje poškodb DNA. Enovijačne prelome popravljajo predvsem proteini, encimi PARP (polimeraza poli(ADP-riboza)) preko mehanizma izrezanja baze, medtem ko popravi dvovijačnih prelomov poteka s homologno rekombinacijo (HR) ali nehomologno spojitvijo koncev.

Zaviralci PARP blokirajo popravljanje enovijačnih poškodb, kar vodi do akumulacije dvovijačnih prelomov v celici. Pri bolnikih s patogenimi različicami v genih BRCA1/2 je pot HR okvarjena. Ker tumorske celice zaradi nefunkcionalne HR ne morejo učinkovito popraviti poškodovane

DNA, propadejo. Ta pojav imenujemo sintetična letalnost in predstavlja temeljni mehanizem delovanja zaviralcev PARP.

Zaviralci PARP delujejo na dva načina: povzročajo inhibicija katalitične aktivnosti proteinov PARP in stabilizacijo (»trapping«) proteinov PARP na DNA. Replikacijske vilice se zato na tem mestu zataknejo in nastane dvoverižni prelom DNA. Kopičenje dvoverižnih prelomov pa je za celico usodno.

Evropska agencija za zdravila (EMA) je iz skupine zaviralcev PARP za redno klinično uporabo odobrila več zdravil: olaparib, niraparib, rukaparib in talazoparib. Razlike med posameznimi zdravili so predvsem v farmakokinetiki in profilu neželenih učinkov.

Zarodne in somatske mutacije

Somatske mutacije nastanejo tekom življenja v posameznih celicah in se ne prenašajo na potomce. Nasprotno pa so zarodne mutacije prisotne v vseh celicah telesa, vključno z reproduktivnimi, zato se dedujejo. Prisotnost zarodne mutacije pomeni povečano tveganje za razvoj raka, pri čemer je za tumorsko transformacijo pogosto potrebna še dodatna somatska okvara drugega alela. Pri osebi, ki je podedovala okvarjen alel, je zato verjetnost, da se bo mutacija klinično izrazila pomembno večja, kot pri nosilcih dveh zdravih, nepatogenih alelnih različic.

Klinične indikacije za zdravljenje z zaviralci PARP

Zaviralci PARP so odobreni s strani EMA za zdravljenje raka dojk, jajčnikov, trebušne slinavke in prostate. Indikacije so različne in so večinoma omejene na prisotnost patogene različice v genih BRCA1/2 ali na pomanjkljivost HR, vendar pri vseh rakih ne nujno na prisotnost zarodne različice.

Za zdravljenje raka dojk sta odobrena olaparib in talazoparib, za zdravljenje razsejane bolezni, olaparib tudi za dopolnilno zdravljenje. Indikacija je v obeh primerih omejena na HER2 negativno bolezen in na dokazano zarodno patogeno različico v genih BRCA1/2 (nekateri vključujejo tudi PALB-2). Patogene različice genov BRCA1/2 so prisotne pri približno 5 % vseh bolnic z rakom dojk, delež pa naraste na okrog 20 % pri trojno negativnem raku dojk.

Ključni klinični raziskavi, ki sta postavili mesto zaviralcev PARP pri razsejanem raku dojk sta bili OlympiAD in EMBRACA. V prvi so ugotavljali učinkovitost olapariba in v drugi učinkovitost talazopariba v primerjavi s standardnim, to je kemoterapevtskim zdravljenjem. Obe raziskavi sta dokazali korist v smislu pomembnega podaljšanja časa do napredovanja bolezni (7,0 proti 4,2 meseca in 8,6 proti 5,6 mesecev). Žal pa se v nobeni to izboljšanje ni prevedlo v pomembno izboljšanje celokupnega preživetja. Bolniki so zdravljenje dobro prenašali. Najpogosteje poročani neželeni učinki so bili: slabost, utrujenost in anemija. Gradus 3 ali 4 neželenih učinkov je bilo manj kot v primerjalni skupini. Metanaliza obeh raziskav je potrdila, da je bil čas do pomembnega poslabšanja kakovosti življenja pomembno daljši v skupini, ki je prejela zaviralce PARP.

Mesto olapariba v dopolnilnem zdravljenju je postavila klinična študija OlympiA. Eno leto zdravljenja z olaparibom je bolnikom z visokim tveganjem za ponovitev bolezni statistično in klinično pomembno, za kar 32% zmanjšalo tveganje za smrt. Neželeni učinki zdravljenja so bili podobni, kot pri zdravljenju razsejane bolezni in so bili obvladljivi. Niso ugotavljali pogostejšega pojavljanja neželenih učinkov posebnega pomena: pnevmonitisa, levkemij ali sekundarnih malignomov.

Tako na področje zgodnjega kot razsejanega raka dojk so po zaviralcih PARP prišla nova, učinkovita zdravila, kot so zaviralci CDK4/6 za zdravljenje hormonsko odvisnega raka dojk in imunoterapija z zaviralci imunskih kontrolnih točk za zdravljenje trojno negativnega raka dojk. Z njihovim prihodom so se odprla nova vprašanja. Neodgovorjeno ostaja vprašanje optimalnega sosledja zdravljenja, pa tudi varnosti in učinkovitosti kombinacij novih zdravil z zaviralci PARP.

Zaključek

Zaviralci PARP predstavljajo enega ključnih dosežkov personalizirane onkologije. Njihova uporaba temelji na razumevanju molekularne tumorske biologije. Omogoča učinkovito, usmerjeno zdravljenje bolnikov, pri katerih so mehanizmi za popravljanje DNA neučinkoviti. Indikacije za zdravljenje z njimi se širijo, trenutno pa so omejene na rak dojk, jajčnikov, trebušne slinavke in prostate. Odprta ostajajo številna vprašanja, predvsem o optimalnem sosledju zdravil ter varnosti in učinkovitosti kombinacij zaviralcev PARP z drugimi zdravili, kot so zaviralci CDK4/6 ali zaviralci imunskih kontrolnih točk. Vključitev časovno ustrezno umeščenega genetskega testiranja v klinično prakso je zato nujna za optimalno obravnavo bolnikov z rakom.

Literatura

1. Garber JE, Offit K. Hereditary cancer predisposition syndromes. *JCO* 2005; 23:276-92.
2. Lord CJ, Ashworth A. PARP inhibitors: Synthetic lethality in the clinic. *Science*. 2017; 355:1152–1158.
3. Tew WP et al. ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. *JCO* 2022; 40:3878-3881.
4. Robson ME, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med* 2017; 377:523-533.
5. Litton JK, et al. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med* 2018; 379:753-763.
6. Tutt ANJ, et al. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med* 2021; 384:2394-2405.
7. Cardoso F, et al. 6th and 7th International consensus guidelines for the management of advanced breast cancer (ABC guidelines 6 and 7). *Breast* 2024; 76.
8. National Comprehensive Cancer Network. Breast Cancer (Version 2.2025). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Dostopno na: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1419>. Dostop: 22.3.2026.