

MEGFELELŐ BETEGNEK A MEGFELELŐ GYÓGYSZERT

Az elmúlt évek intenzív gyógyszerfejlesztéseinek köszönhetően számos rosszindulatú daganat kezelésében, és ezáltal a betegek túlélésében is jelentős előrelépések történtek, a legnagyobb sikereket azonban tagadhatatlanul a hematológiai daganatok esetében látjuk. Hogy miért? Erre adnak választ

cikkünk szerzői az MTA-SE Lendület Molekuláris Onkohematológia Kutatócsoport tagjai.

A hematológia a vér, illetve vérképző- és nyirokszervek betegségeivel foglalkozó tudomány, melynek a daganatos megbetegedésekkel (leukémia, limfóma) foglalkozó területe az onkohematológia. A leukémia szó a görög „leukos” és „(h)aima” szavakból származik, melynek jelentése „fehér vér”, ami a leukémiás betegek vérében megjelenő nagy mennyiségű fehérvérsejtre utal. Leuka, Oceanus lánya a nimfák legszebbike volt, akibe Hádész szerelmes lett, s magával vitte az alvilágba, majd halála után fehér nyárfává változtatta. Haimon, Kreón fia pedig „véres véget ért”, azaz a thébai mondanak szerint a szfinx szétszaggatta és felfalta, mert nem tudott válaszolni a hírhedt találós kérdésére.

A leukémiát a csontvelőben elhelyezkedő vérképzőrendszer valamelyik sejt-típusának daganatos átalakulása (transzformációja) okozza. Ezért az átalakulást az örökítőanyagban (DNS-ben) keletkező hibák (mutációk) felelnek, kontrollálatlan szaporodási és megújulási képességgel felruházva a daganatos sejtet. Ennek következtében leukémiás sej-

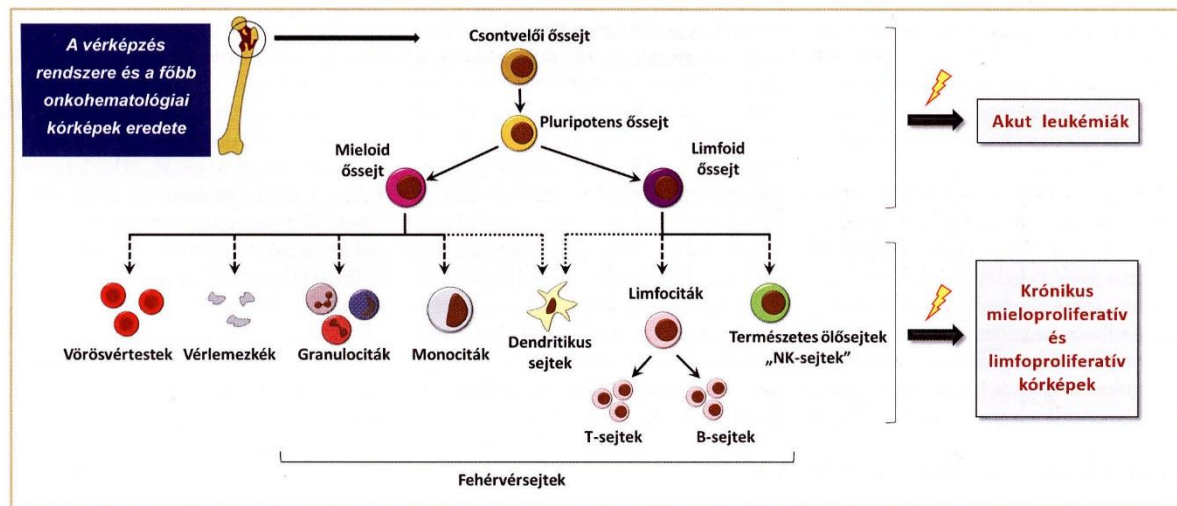
tek halmozódnak fel betegségtípustól függően a vérben, a nyirokcsomókban és a csontvelőben. Ezek lehetnek éretlen, illetve érett sejtalakok, attól függően, hogy a fehérvérsejt-érés melyik szakaszában alakult ki a daganatos transzformáció. A leukémia nem egy konkrét betegséget jelöl, hanem klinikailag jól elkülöníthető kórképek összefoglaló neve. Az elmúlt évszázad során a hajdani „vér betegsége” fogalomból mára több száz entitás jött létre, köszönhetően a tudomány robbanásszerű fejlődésének, melynek katalizátora az új technológiák megjelenése volt. A betegségcsoport kialakulásáról alkotott képünk mellett a diagnosztikában és a terápiában is jelentős eredmények születtek a XXI. század elejére, elindítva ezzel a személyre szabott terápia korszakát.

A cél a hibás fehérje

Az onkohematológiai betegségek kialakulásában kulcsfontosságúak a genetikai változások, éppen ezért ismeretük nélkülözhetetlen a kórképek korszerű diagnosztikája, követése és kezelése szempontjából. A személyre

szabott, célzott terápia azt jelenti, hogy a daganatos sejtek osztódásáért felelős jelátviteli útvonalak valamely fehérjéjéhez specifikusan kötődő gyógyszert tervezünk, és ezáltal a szer a fehérje szerkezetéhez pontosan illeszkedve gátolja a daganatsejtek osztódását. Szemben a kemoterápiával – amiről mindenkinél a hajhullás, hányás, súlyos rosszullét jut eszébe –, a célzott terápiában használt szereknek általában nincsenek a szervezet egészére kiterjedő súlyos mellékhatásai, ugyanis döntően a daganatos sejtekre hatnak.

Az első nagy lépés a személyre szabott kezelés felé vezető hosszú úton 1960-ban történt, amikor Nowell és Hungerford felfedezték a krónikus mieloid leukémia (CML) kialakulásáért felelős kromoszóma-eltérést, amelyet a felfedezés helyéről Philadelphia-kromoszómának (a kromoszómák feltekeredett DNS-molekulák) neveztek el. A CML egy vérképzőszervi daganat, amelyre jellemző, hogy a vérben megsokszorozódik a fehérvérsejtek száma. A betegség korábban néhány év alatt a betegek halálához vezetett. A



CML mozgatórugója az említett kromoszóma-rendellenesség, amely a 9-es és a 22-es kromoszómák egyes szakaszainak kicserélődésével jön létre. A kromoszómáknak az átrendeződés által érintett szakaszain találhatók a *BCR*- és *ABL1*-gének, amelyek az örökítőanyagban belül egészséges emberekben egymástól távol helyezkednek el, az átrendeződéskor viszont egymás mellé kerülnek. Az így kialakult fúziós gén egy kóros fehérjét (*BCR-ABL1* tirozin-kináz) kódol, amely a daganatos sejteknek folyamatos jeleket közvetít az osztódásra.

A valódi áttörésre a CML kezelésében mintegy harminc évet kellett várni, amikor is Brian Druker a kilencvenes évek végére kifejlesztette az imatinib nevű molekulát, amely a hibás fehérje gátlható. Az imatinib volt az első gyógyszer, amelyet egy onkogén, a tumorsejt osztódásáért felelős fehérje szerkezetének ismeretében terveztek, és képes arra, hogy a *BCR-ABL1* fehérjéhez kötődve gátolja annak aktivását és ezáltal a daganatsejtek szaporodását. A gyógyszer forradalmasította a CML kezelését, és sikere új utakat nyitott meg az onkohematológiai célzott terápiák fejlesztésében. Az imatinib-korszak előtt biztosan halálos betegség a célzott terápia

kifejlesztésével mára egy krónikus betegséggé szelődött, a betegek élettartama összevethető az egészséges populációéval. Az imatinibet az elsőprő sikerek hatására 2001-ben törzskönyvezték és azóta használják a CML-es betegek kezelésében. Az imatinib sikere ellenére a betegek egy része (25%) nem reagál a gyógyszerre rezisztenciámütációk és egyéb mechanizmusok miatt.

A racionális gyógyszertervezésnek köszönhetően viszont mára már elérhetőek újabb generációs gátlószerek, amelyek közül a klinikai kép és a mutációk ismeretében választható ki az alkalmazandó gyógyszer, ami az esetek többségében a rezisztens betegek számára is megoldást jelent. A CMLkezeléseaz onkohematológia

legnagyobb sikertörténete – a célzott terápiák modellrendszere –, ami az egyéb daganatok genetikai megismerését és új terápiás célpontok felkutatását is nagyban inspirálta.

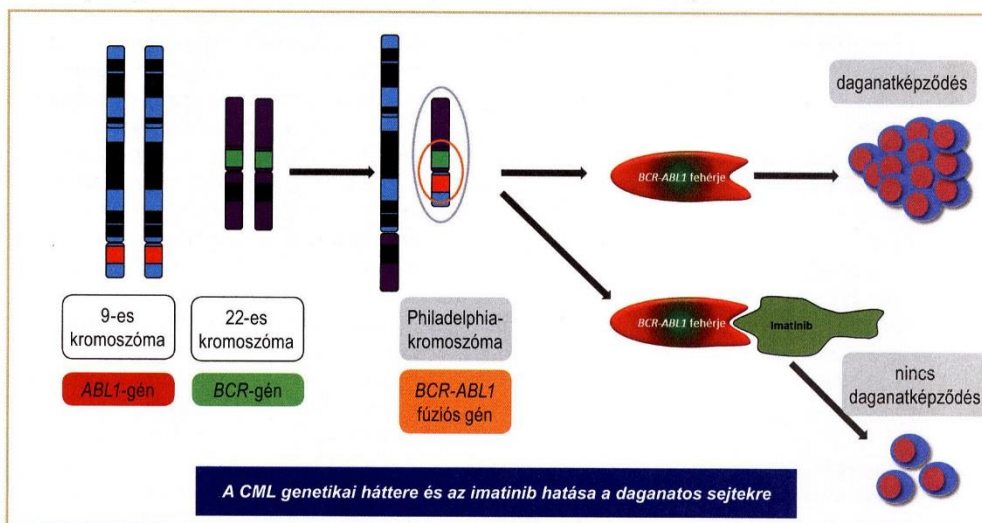
Kinyílnak a kapuk

Az elmúlt évtizedben a technológiák fejlődése következtében sokkal egyszerűbbé, hatékonyabbá és olcsóbbá vált a DNS bázissorrendjének (az építőkövek sorrendjének) meghatározása, azaz a szekvenálás. A jelenleg legfejlettebb eljárás, az úgynevezett új generációs szekvenálás („next generation sequencing”, NGS) alkalmazásával lehetőség nyílik több millió génszakasz párhuzamos elemzésére, továbbá a

Van még hova fejlődni

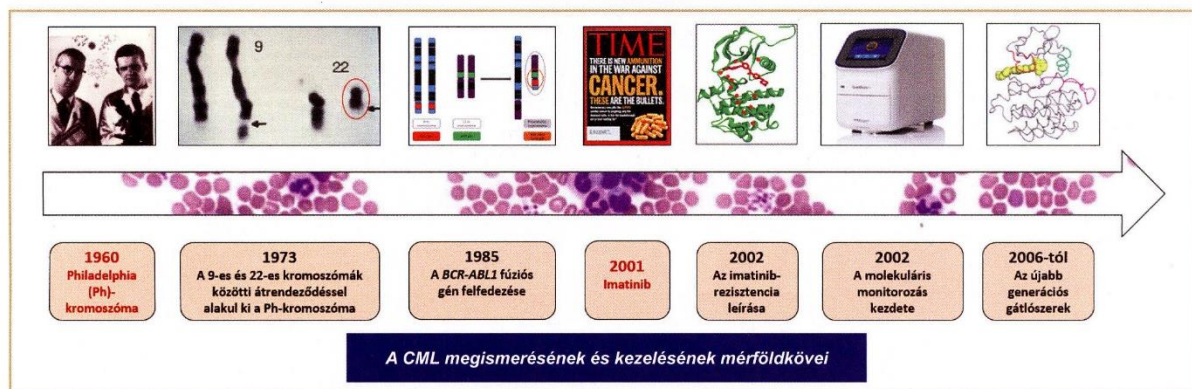
A limfómák a limfocitákat (90%-ban a B-sejteket) érintő daganatos megbetegedések. Szövettani és klinikai kép alapján két fő csoportot különítünk el, a non-Hodgkin (NHL) és a Hodgkin-limfómákat. A kutatásaink egyik fő tárgyát képező FL egy gyógyíthatatlan B-sejtes non-Hodgkin limfóma, melyet indolens (kevésbé agresszív) lefolyás jellemez és leggyakrabban tünetek nélkül, fájdalomtalan nyirokcsomóduzzanattal jelentkezik.

Genetikai hátterét tekintve follikuláris limfómában régóta ismert volt a betegek 85%-ában megtalálható, 14-es és 18-as kromoszóma hosszú karja között létrejött reciprok transzlokáció (két kromoszóma da-



bennük előforduló – a betegségek kialakulásáért felelős – eltérések azonosítására. A módszer drámaian lecsökkentette a vizsgálatra fordított időt és költségeket, miközben segítségével a legkülönbözőbb humán daganatok genetikai térképét ismertük meg. A módszer révén derült fény eddig ismeretlen genetikai hátterű onkohematológiai kórképek kialakulásáért felelős mutációkra, jelátviteli útvonalakra. Ennek legkiválóbb példáját jelentik a munkacsoportunk kutatásának középpontjában álló B-sejtes limfómák – különösen a follikuláris limfóma (FL) –, melynek genetikai térképét alapjaiban rajzolta újra az NGS, új távlatokat adva a személyre szabott terápia fejlesztésének.

rabjainak kicserélődése), melynek következtében szabályozatlanul termelődik a Bcl-2 fehérje, ami antiapoptotikus (sejthalált gátló) szerepének következtében megnöveli a sejtek túlélését. Ezt a transzlokációt sokáig hasonló jelentőségűnek gondolták a CML-ben ismert Philadelphia-kromoszómához, ám a Bcl-2 nem olyan ideális célpont egy gyógyszernek, mint a *BCR-ABL1* fúziós fehérje, ami feltehetően azzal függ össze, hogy ez a transzlokáció önmagában nem elegendő a betegség kialakulásához, sőt az egészséges emberek 50-70%-ában is megtalálhatóak ezt a rendellenességet hordozó sejtek. Egyéb ismert gyakori genetikai eltérés hiányában sokáig lehetetlen volt a személyre szabott terápia



kidolgozása, és a betegek kezelése a rengeteg mellékhatással járó kemoterápiával történt. Ezt a 2000-es évektől kombinálták rituximabbal (kizárólag a B-sejtekhez kötődő gyógyszer), aminek köszönhetően a betegek túlélése 8–10 évről 15–17 évre növekedett, sajnos azonban a kórkép továbbra is győ-

acetilációja és egyéb kémiai módosításai, amelyek elhelyezkedésüktől és mennyiségüktől függően serkentik vagy gátolják az érintett gének kifejeződését. Ha az ezeket létrehozó enzimek funkciója romlik el, a DNS teljes hosszára kiterjedő változásokat okoznak, ugyanis egy-egy epigenetikai

szabályozónak több száz gén kifejeződésére van hatása, erre egy példa a follikuláris limfómában szenvedő betegek 25%-ában érintett *EZH2* (a hisztonfehérjék metilációjáért felelős enzim), aminek mutációja által számos gén aktivitása gátolódik. Összehasonlításképp, míg laktáz enzim hiányában egyedül a laktóz lebontása szenved zavart, addig *EZH2*-mutáció során több tumorsuppresszor, azaz tumoros folyamatokat gátló gén kikapcsolódik, ezzel utat engedve a daganatképződésnek.

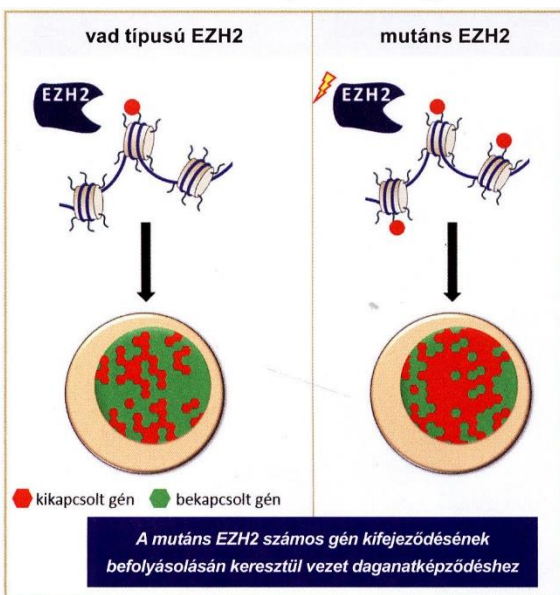
Az epigenetikai szabályozó gének mutációi az általuk létrehozott változások visszafordítható jellegéből adódóan kiváló célpontok a célzott te-

nosztikus módszerek gyors fejlődése mellett az is az oka, hogy a vérképzőszervi daganatok genomja egyszerűbb képet mutat, mint más szolid tumoroké. Vélhetőleg ez annak köszönhető, hogy a tünetek viszonylag kis latenciával a betegség kialakulása után jelentkeznek, így még a daganat „evolúciójának” kezdetén tetten érhetjük a betegséget. Ennek következtében pedig sebezhetőbb, kevésbé rátermett daganatokkal állunk szemben, mint például melanómánál, amit a bonyolult kombinációkban előforduló akár több száz mutáció megállíthatatlanná tesz.

A diagnosztika előtt így hasonlóan komoly kihívások állnak, mint a kutatásban vagy a gyógyszerfejlesztésben, hiszen nem elég tudni, hogy mit keresünk, a lehető legegyszerűbben és leggyorsabban meg is kell találni azt. Munkacsoportunkban éppen ezért a B-sejtes limfómák és leukémiák genetikai és epigenetikai hátterének vizsgálata mellett nagy hangsúlyt fektetünk a diagnosztika korszerűsítésére és tökéletesítésére. Erre példa a CML-es betegek követése molekuláris genetikai módszerekkel, valamint a gyógyszerrezisztens betegeknek a rezisztencia okának felderítése, de ide tartozik a betegségre specifikus új biomarkerek, jelzőmolekulák felkutatása is. Szerencsére az onkohematológiában minden válaszban két új kérdés rejtőzik, ezért még sok feladat vár ránk mind a kutatásban, mind a diagnosztikában.

**FÉSZ VIKTÓRIA
GÁNGÓ AMBRUS**

A cikk II. helyezést ért el a Magyar Tudományos Akadémia Természettudományi Kutatóközpontja és a Tudományos Ismeretterjesztő Társulat közös Ismeretterjesztő cikkpályázatán az Élet és Tudomány kategóriában.



gyíthatatlan. A nagy áttörést az NGS hozta, aminek alkalmazásával nemcsak a betegség kialakulásának megértéséhez kerültünk közelebb, de új terápiás célpontokat is sikerült azonosítani.

Az NGS-sel felfedezett mutációk 80–90%-a – a limfómák között egyedülállóan – az epigenetikai szabályozó rendszer géneit érinti, ezért a follikuláris limfóma egy epigenetikai modellbetegség. Az epigenetikai változások olyan eltérések, amelyek a genetikai kód megváltoztatása nélkül növelik annak fenotípusos (fizikai megjelenésbeli) sokféleséget létrehozó képességét. Ide tartozik a DNS metilációja, valamint a hisztonok (DNS-kötő fehérjék) metilációja,

rapiában. Habár a follikuláris limfóma egy nagyon komplex genetikai hátterű betegség, és az újabb és újabb terápiás próbálkozások ellenére is gyógyíthatatlan, a mai tempóval haladva a CML-hez hasonló sikereket remélhetünk a közeljövőben. Míg CML-nél 40 év telt el a betegség kialakulásáért felelős genetikai eltérés és az ezt sikeresen célzó terápia kidolgozása között, addig FL-nél a 2013-ban azonosított *EZH2*-mutáció esetén már klinikai vizsgálatok keretén belül tesztelik a gén által kódolt hibás fehérjét célzó gyógyszereket.

Az onkohematológia élen jár a sikeres célzott terápiák kidolgozásában és alkalmazásában, aminek a diag-