

Nový způsob smýšlení o rakovině (Poznámky k ESMO 2011)

Prošvic P.^{1,2}, Prošvicová J.³

¹ Oddělení klinické onkologie, Oblastní nemocnice Náchod a. s.

² Urologické oddělení, Oblastní nemocnice Náchod a. s.

³ Klinika onkologie a radioterapie, Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice UK, Hradec Králové

V éře personalizované medicíny, v době boomu inhibitorů jednotlivých genových mutací a v době, kdy sekvenování DNA se stává v diagnostice nádorů denním chlebem, prezentoval profesor T. W. Mak z kanadského Ontario Cancer Institute na ESMO 2011 konaném ve švédském Stockholmu poněkud neotřelý pohled na rakovinu. Ve své přednášce nazvané *Metabolismus a rakovina* (Metabolism and Cancer) [1] nazval rakovinu nemocí metabolismu. V sekci o personalizované medicíně, kde se přednášky předháněly v definování jednotlivých genových mutací se závěrem „náš onkogen se jeví jako ideální cíl protinádorové terapie, je však na tomto poli potřeba dalšího výzkumu“, přinesl pohled z druhé strany poeticky nazvaný „down the waterfall“. Co je pod tím vodopádem mutací? Je to tkáň se změněným metabolismem, která respiraci kyslíku nahradila fermentací cukrů. Mutace ve svých důsledcích vedou ke změně metabolismu buňky obecně ve všech typech nádorů.

K 24. září 2011 je známo téměř 200 000 mutací (amplifikací, translokací, delecí) na 20 000 genů přítomných u nádorových onemocnění, z nichž asi 10 je označováno za „driver mutace“ (src, ras, raf, myc, abl, akt, Neu, alk, RTKs, ...), čili takové, které jsou dostatečné ke spuštění nádorového procesu, dále pak stovky tisíc „passengerových mutací“, které se podílejí na tom, co nejsme schopni mutačním inhibitorem podchytit, event. se podílejí na pozdějším vzniku lékové rezistence. Od časného přes pozdní až po

chemorezistentní nádorové onemocnění dochází ke kumulaci mutací, které poskytují nádorové tkáni klonální selektivní výhodu. Mutační změny navíc nejsou nahodilé. Když k tomu přičteme epigenetické změny a intra/inter tumorovou heterogenitu, je jasné, že všechny mutace nemohou být nikdy terapeuticky zacíleny a lékový inhibitor jedné mutace nemůže vést k vyléčení nádorového onemocnění.

Nádorová tkáň ke své proliferaci potřebuje oproti normální tkáni asi 1,4krát větší zásoby ATP, prekursorů makromolekul odpovídající asi trojnásobné biosyntéze, ale předně má asi 20násobně zvýšený obrat redoxních dějů, a tedy mnohonásobně vyšší potřebu pyruvát-kinázy a NADPH, který neutralizuje reaktivní kyslík vznikající při oxidačním stresu. NADPH je nejen jedním z hlavních kofaktorů biosyntetických reakcí, ale také esenciální cesta obrany buňky vůči oxidativnímu stresu. Způsoby zisku NADPH jsou v zásadě tři: pentózo-fosfátový cyklus, konverze kyseliny jablečné na pyruvát a dehydrogenace isocitrátu na alfa-ketoglutanát.

Metabolické změny, ke kterým v nádorové tkáni dochází, tzv. metabolická transformace, mají charakteristický profil, který je ve výsledku stejný pro všechny aktuálně sledované deregulované dráhy (RTK, STAT, Hedgehog, integrin, src, PTEN, PI3K, AKT, RAS, RAF, MEK, ERK, Wnt/Notch, Fas, VEGF, JNK, ...). Redoxní děje, jejichž kofaktorem je isocitrát dehydrogenáza (IDH 1,2), se podílejí na metabolické transformaci tkáně v řadě



MUDr. Petr Prošvic

Oddělení klinické onkologie
Oblastní nemocnice Náchod a. s.
Purkyňova 446
547 69 Náchod
e-mail: prosvicpetr@hotmail.com

typů nádorů. Jsou zkoumány u akutní myeloidní leukemie a sekundárních glioblastomů [2]. Nabízejí se tedy metabolické cíle pro cílenou terapii, která by mohla být společná pro řadu nádorů. Kromě zmíněné mutace IDH 1,2 jsou podobné práce s knock-outovanými geny CPT1 a DJ1. CPT1 je gen podílející se na metabolismu mastných kyselin, ovšem i na rezistenci k mTOR inhibitorům. DJ1 se podílí na zvládání oxidativního stresu, a je to tudíž metabolická cesta zodpovědná za rekurenci a relapsy u karcinomů plic, jícnu, ovarií a dalších gynekologických nádorů. Nádory myši knock-outovaných pro tyto geny podléhaly apoptóze.

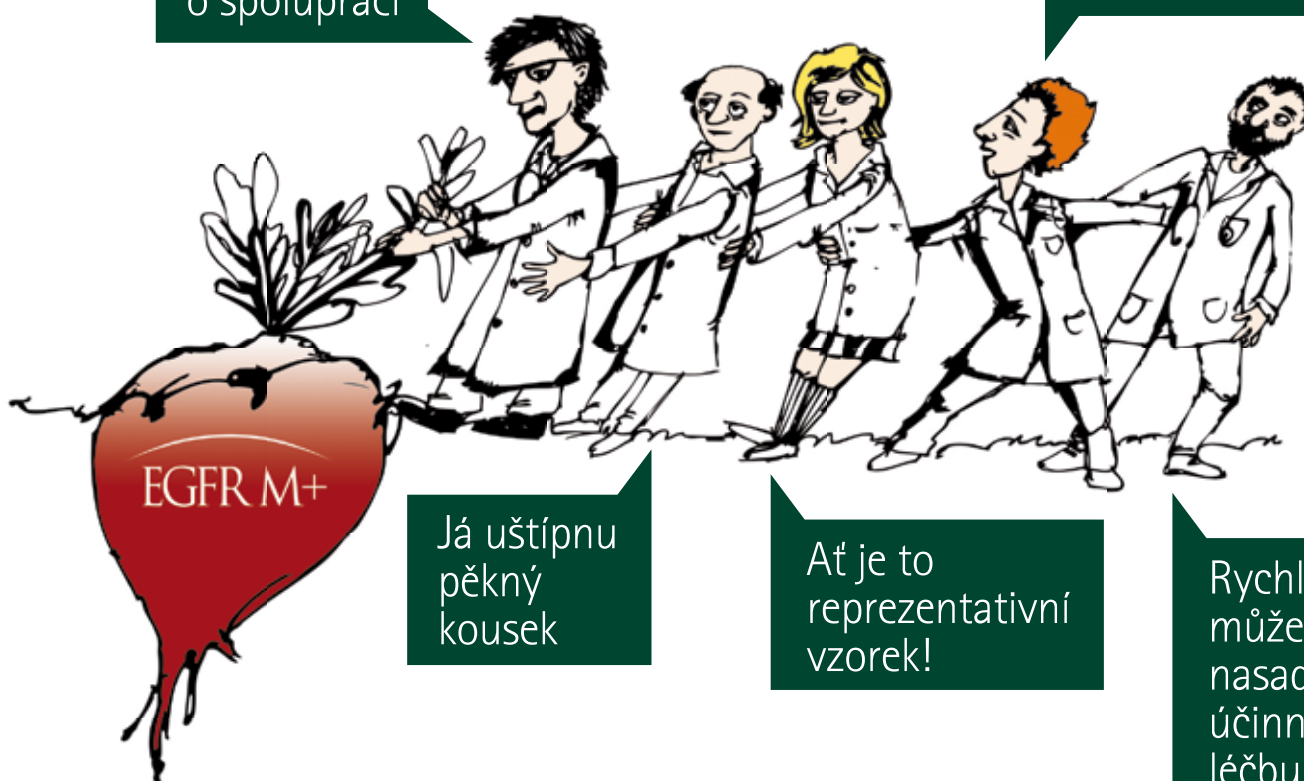
Profesor T. W. Mak zakončil přednášku působivým přáním „Conquer the cancer in a lifetime“ a vyjádřil své přesvědčení, že alespoň ti mladší posluchači jeho přednášky ve svém životě „dobyť rakovinu“ zaznamenají.

Literatura:

1. Mak WT. Metabolism and Cancer. ESMO 2011, Abstract Book S3.
2. Gross S, Mak WT, Dang L. Cancer associated metabolite 2-hydroxyglutarate accumulates in acute myelogenous leukemia with isocitrate dehydrogenase 1 and 2 mutations. J Exp Med 2010: 339–344.

Prosím Vás
o spolupráci

Prosím o dostatek
kvalitní DNA!



Já uštípnu
pěkný
kousek

Ať je to
reprezentativní
vzorek!

Rychle, ať
můžeme
nasadit
účinnou
léčbu

Rychlost a kvalitní spolupráce dává šanci

IRESSA
gefitinib

Zkrácená informace o přípravku IRESSA®. Léčivá látka: gefitinibum. **Indikace:** IRESSA je indikována k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) s aktivačními mutacemi EGFR-TK. **Dávkování*:** Jedna 250mg tableta jednou denně. Bezpečnost a účinnost přípravku nebyla u dětí a adolescentů hodnocena. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku. Kojení. **Interakce:** Současné podávání s účinnými inhibitory CYP3A4 může zvýšit plazmatické koncentrace gefitinibu, které může být klinicky relevantní. Zvýšení může být vyšší u jednotlivých pacientů s genotypem pomalých metabolizátorů vázaných na CYP2D6. Látky indukující aktivitu CYP3A4 mohou zvyšovat metabolismus a snižovat plazmatické koncentrace gefitinibu a tím snižovat účinnost přípravku IRESSA, proto by jejich podávání mělo být vyloučeno. U některých pacientů užívajících warfarin současně s gefitinibem bylo zaznamenáno zvýšení INR a/nebo výskyt krvácení. **Zvláštní upozornění*:** Pacienti se středně závažným až závažným poškozením jater v důsledku jaterní cirhózy mají zvýšené plazmatické koncentrace gefitinibu. Pokud dojde u pacientů ke zhoršení respiračních symptomů jako je dyspnoe, kašel a horečka, podávání přípravku IRESSA je třeba přerušit a pacient by měl být rychle vyšetřen. Byly hlášeny jednotlivé případy GIT perforace u pacientů s existujícími rizikovými faktory. IRESSA nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky jsou průjem a kožní nežádoucí účinky (zahrnující vyrážku, akné, suchou kůži a svědění). Další hlášené nežádoucí účinky jsou nechutenství, zvracení, slabost, krvácení (např. krvácení z nosu a krev v moči), intersticiální plicní nemoc, změny jaterních parametrů (zvýšení ALT, AST a celkového bilirubinu), proteinurie a alopecie. **Těhotenství a kojení*:** Ženy ve fertilním věku musí být poučeny, že v průběhu léčby nesmí otěhotnět. IRESSA by neměla být podávána během těhotenství, pokud to není nezbytné. IRESSA je kontraindikována v průběhu kojení. Kojení je nutné přerušit v průběhu léčby přípravkem IRESSA. **Balení přípravku:** 30 potahovaných tablet v jednom balení. **Uchovávání:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Držitel registrace:** AstraZeneca AB, S-151 85, Södertälje, Švédsko. **Registrační čísla:** EU/1/09/526/001-2. **Datum revize textu:** 30.11.2010. **Referenční číslo dokumentu:** 30112010API. Registrovaná ochranná známka IRESSA je majetkem AstraZeneca plc. © AstraZeneca 2010. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Úplnou informaci pro preskripci naleznete na adrese: AstraZeneca Czech Republic s.r.o., Smíchov Gate – Prague, Plzeňská 3217/16, 150 00 Praha 5, tel. 222 807 111, www.astrazeneca.cz

* Všímněte si, prosím, změn v informacích o léčivém přípravku

Reference: 1. Mok TS et al. New Engl J Med 2009; 361(10): 947–957. 2. Maemondo M et al. N Engl J Med 2010; 362: 2380–2388. 3. Mitsudomi T et al. Lancet Oncol 2010; 11: 121–128.

EGFR M+ pozitivní mutace receptoru pro epidermální růstový faktor

AstraZeneca
ONCOLOGY