

# Új terápiás megközelítések a daganatos betegségekben

Dudutz Gyöngyi<sup>1</sup>, Csép Katalin<sup>2</sup>

Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem, <sup>1</sup>Gyógyszeripar és Biotechnológia Tanszék, <sup>2</sup>Genetika Tanszék

## Noi posibilități în terapia bolilor neoplazice

Tumorile sunt boli genetice mutăția fiind factorul etiologic, care declanșează și menține procesul neoplazic. Majoritatea formelor de tumori sunt determinate multifactorial, astfel există o predispoziție ereditară, care sub acțiunea factorilor exogeni cancerigeni se transformă în boală. Trăsăturile procesului neoplazic constituie țintele intervențiilor terapeutice vechi și noi. Strategiile cele mai recente introduse sunt utilizarea anticorpilor monoclonali și diferite metode de terapie imună, dintre care multe fac parte deja dintre alternativele terapeutice mai mult sau mai puțin accesibile, iar terapia genică care țintește factorul etiologic deci mutăția, poate deveni în viitor soluția pentru tratamentul bolilor neoplazice. Datorită cunoștințelor biologiei moleculare, se schimbă managementul bolilor tumorale. Mecanisme moleculare diferite caracterizează forme de cancer cu fenotip identic, iar identificarea markerilor tumorali cu tehnologii noi de tip microarray, permite tratamentul personalizat cu alegerea strategiei terapeutice optime la fiecare pacient și tip de cancer.

## New approaches in tumor therapy

Tumors are genetic disorders as mutation is the etiologic factor that initiates and maintains the neoplastic process. The majority of tumors has a multifactorial inheritance, so inherited genetic predisposition is transformed in manifest disease by cancerigenic exogenous factors. The characteristics of the neoplastic process constitute the targets for older and newer therapeutic interventions. The most recently introduced strategies are the use of monoclonal antibodies and different immune therapy methods, some of which are already part of the clinical practice; however, gene therapy that targets mutation may become in the future the ultimate solution for the treatment of cancer. Due to the recent advances in molecular biology the management of neoplastic disorders is changing. Different molecular mechanisms characterise identical forms of cancer, and the identification of tumor markers with new microarray techniques makes personalised medicine possible by choosing the optimal therapeutic strategy in every patient and form of cancer.

Orvostudományi Értesítő, 2007, 80 (2): 106-111

www.emeogysz.ro

A daganat korunk egyik legsúlyosabb és leggyakoribb betegsége, amely a kardiovaszkuláris morbiditás hatékony visszaszorítása mellett rövid időn belül vezető halálokká válhat a fejlett országokban. Mindezek miatt a neopláziák etiopatogenezisének felderítése és a megfelelő terápia kidolgozása a modern medicina egyik sarkalatos kérdése.

## A daganat népbetegség

A daganatos megbetegedések gyermekeknél ritkábbak (1:600), és elsősorban akut limfás leukémia (30%), embrionális eredetű és központi idegrendszeri daganatok fordulnak elő.

A felnőtt társadalomnak azonban ¼-ét érinti valamilyen daganatos betegség, és idős korban gyakori okkult kórbontani lelet. Évente a populáció 0,5%-ánál diagnosztizálnak daganatos megbetegedést, férfiaknál főként prosztatata (33%), tüdő (13%) illetve vastagbél daganatot (10%), nőknél pedig elsősorban emlő (27%), tüdő (12%) és colorectalis (11%) tumort. Ám a halálos kimenetelű formák esetében másképpen oszlik meg gyakoriság (tüdő - 31%, prosztatata - 10%, emlő - 15%, colorectalis - 10%), ami jelzi a daganatos megbetegedés részleges gyógyíthatóságát [3, 13, 17].

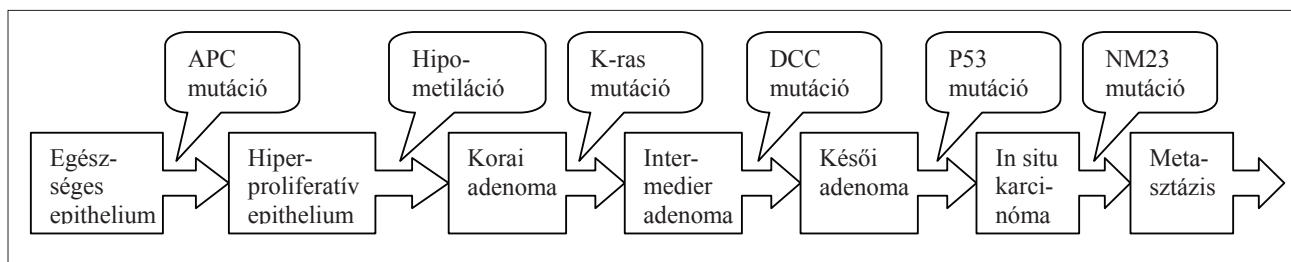
## A daganat genetikai betegség

Daganat alatt a normális sejtosztódást szabályozó mechanizmusok alól elszabadult, folyamatosan osztódó sejtek tömegét értjük, amely a sejtprolifерáció és apoptózis közötti egyensúly megbomlásának a következménye. A daganatos burjánzásnak az oka pedig mutáció, azaz a sejt genetikai állományában fellépő szerkezeti és működésbeli elváltozás.

A daganatok kialakításában szerepet játszó mutációk rendszerint az élet során a testi sejtekben következnek be és

szereztek (szomatikus mutációk), és csak ritkán játszanak szerepet a betegség kialakításában a csírasejtekben jelenlevő, egyik generációról a másikra öröklődő germinális mutációk. A legtöbb daganat multifaktoriális eredetű, így a betegségre való hajlam öröklődik, amelyet manifeszt betegséggé a környezeti tényezők (kancerogének) alakítanak. A betegségre hajlamosít az idős kor is, hiszen a kor előrehaladtával gyengülnek a reparációs mechanizmusok és lehetőség van a szerzett mutációk felszaporodására. Az öröklött daganatok gyakran két lépésben alakulnak ki (Knudson-modell): ilyenkor valójában az egyik gén (antionkogén) mutációja öröklődik, majd a másik allél szerzett meghibásodása és a heterozigóta állapot elvesztése vezet a daganatos burjánzáshoz. A daganatok kialakulásában három gén-csoport mutációja játszik szerepet: a proto-onkogének aktiváló jellegű mutációi (onkogének), a tumor szupresziós gének (TSG, antionkogének) inaktiváló jellegű mutációi és a reparációs gének mutációi. A daganatos betegség elvileg egyetlen meghibásodott genetikai állományú sejtől származik, amely szelekciós előnyökkel rendelkezik a normális sejtekhez viszonyítva (monoklonális eredet). A daganatok kialakulására a multistadiális evolúció jellemző, amelynek során a daganatos sejtben egyre több és súlyosabb mutáció illetve epigenetikai elváltozás alakul ki, és a genom instabilitás fokozódik. Rendszerint a kancerogenezis egy általános forgatókönyvet követ. A vérképző rendszer daganatai 4-6, a szolid tumorok mintegy 10-12 stádiumon keresztül fejlődnek ki, amelyek mindegyikét meghatározott genetikai és sejt-elváltozások kísérik illetve jellemzik. Ennek legismertebb példája a vastagbélrák kialakulása (1. ábra). Megjegyzendő azonban, hogy az egyes mutációk nem egyforma gyakorisággal alakulnak ki, és nem egyenértékűek. Így a vastagbél daganatok több mint 95%-ában a kezdeti stádiumoktól kimutatható az APC mutációja, amely alátámasztani látszik a „gatekeeper hipotézist”, azaz egy kritikus





1. ábra. A vastagbélrák kialakulása

fontosságú gén létezését, amelynek meghibásodása beindítja a kóros folyamatot [3, 17, 18].

## A daganat és a molekuláris biológia

Ma már közzismert, hogy a daganat egy gyűjtőfogalom, amely többszáz molekuláris biológiai szempontból eltérő folyamatot jelöl. A diagnózist mindeddig a lokalizáció, a szövetek morfológiai elváltozásai és a betegség stádiuma alapján állították fel. Egyre nyilvánvalóbb azonban, hogy az azonos morfológiával rendelkező daganatok erősen különbözhetnek molekuláris szinten, így új definícióra lesz szükség. A specifikus tumor-markerek kimutatása különböző módszerekkel (pl. DNS chip) a pontos és korai diagnózissal, a prognózis megállapításának valamint a helyes kezelési stratégia megválasztásának az alapja, forradalmasítja ismereteinket a daganatokról és a daganatos betegek ellátását is [6, 8, 13, 18].

A molekuláris biológiai kutatásoknak három gyakorlati feladat megoldásában van központi szerepe: a genetikai hajlammal rendelkezők azonosítása azaz a germinális és szomatikus mutációk kimutatása, a korai és pontos diagnózis megvalósítása a tumor-markerek analízise révén és a daganatos sejt és környezetének befolyásolása terápiás célból. A molekuláris tumor terápiát azonban jelentősen megnehezíti a genetikai heterogenitás valamint a neopláziás folyamatokra jellemző genom instabilitás.

Mindezen új molekuláris biológiai ismeretek alapján, a daganatok új típusú besorolása, kibővült etiopatogenetikai ismereteink, a pontos és korai diagnosztikai módszerek, a szűrés, profilaxis és terápia új lehetőségei miatt indokoltta vált a témával kapcsolatos könyvek átírása. Az új lehetőségek ugyanakkor új feladatokat jelentenek, és szemléletváltást igényelnek.

## A daganatok elleni küzdelem

A daganatok jellemzői a kórosan fokozott sejtproliferáció, csökkent sejt differenciáció, elmaradt apoptózis, a növekedési faktorokra és a szomszédos sejtek által gyakorolt gátlásra adott válasz zavara, fokozott angiogenezis, amelyekhez malignizáció esetében társul a helyi invazív képesség és távoli szóródás a vér- illetve a nyirokkeringés útján (metasztázis). A daganatok ezen celluláris és molekuláris mechanizmusait próbálják a régi és új terápiás beavatkozások befolyásolni [3, 6, 13]:

- a daganatot előidéző mutáció kijavítása génterápiával,
- a sejtproliferáció gátlása például citosztatikumok segítségével a DNS szintézis gátlása révén,
- a tumorsejtek célzott elpusztítása citotoxikus anyagokkal, monoklonális antitestekkel, kis molekulákkal vagy génterápiával,
- a hormondependens daganatok növekedésének gátlása hormon-szuppresszió révén,
- a sejt növekedés, proliferáció és apoptózis programok befolyásolása célzott terápiával kis molekulák segítségével,
- a daganatok vérellátásának gátlása azaz antiangiogenezis terápia, kis molekulákkal, monoklonális antitestekkel vagy génterápiával,
- a metasztázis megelőzése vagy gátlása a daganat sebészi eltávolítása, radioterápia, citosztatikumok alkalmazása révén vagy kis molekulákkal, génterápiával,
- az immunrendszer megerősítése, segítése a daganatok pusztítása céljából monoklonális antitestekkel, T-sejtes terápiás eljárásokkal vagy génterápiával (immun-stimuláló eljárások).

## A daganatok kialakulásának megelőzése

A daganat profilaxis egyre sokrétűbb a neopláziás folyamatok etiopatogenezisével kapcsolatos ismereteink bővülése folytán. A rizikó korai felmérése részletes családi anamnézis, az esetek családi halmozódásának felismerése révén, illetve bizonyos esetekben génvizsgálat útján lehetővé teszi az öröklött komponens azonosítását és az időben bevezetett megelőzési illetve terápiás beavatkozások alkalmazását. A káros környezeti tényezők, a bizonyítottan, illetve potenciálisan kancerogén anyagok elkerülése, a helyes életmód bizonyos daganat-típusokban a betegség kialakulásának teljes kivédését biztosítja. Megjelent a méhnyakrák profilaxis újabb lehetősége a HPV 16 és 18 fertőzés elleni vakcinációval. Egyes öröklődő daganatokban megfontolható a profilaktikus szerveltávolítás (tiroidektomia, colectomia, mastectomia) [10].

## A daganat időben történő felismerése – szűrés (screening)

A betegség prognózisa szempontjából rendkívül fontos az időben történő diagnózis, amely több terápiás lehetőséget

és jobb eredmények elérését teszi lehetővé. Szükségesek olyan olcsó, hozzáférhető, egyszerű, biztonságos és alacsony álpozitivitású diagnosztikai módszerek, amelyek alkalmasak célzott vagy általános szűrésre. Sajnos a rendelkezésünkre álló eljárások ritkán felelnek meg ennek a célnak. Szűrésre egyértelműen megfelelő, pontos és megbízható eredményt ad a Papanicolaou-kenet méhnyakrák esetében. Más esetekben viszont a szűrési technikák javallata ellentmondásos, hiszen a módszerek olykor az életet nem veszélyeztető elváltozásokat azonosítanak, amelyeknek a kezelése több egészségügyi problémát okozhat, mint maga a szervben lezajló folyamat (pl. emlődaganat szűrése mammográfiával, prosztatata daganat szűrése PSA kimutatással stb.). Az elmúlt években megjelent néhány tanulmány, amely azt bizonyítja, hogy a kutyák érzékeny szaglása azonosítani képes a daganatokból felszabaduló aromás vegyületeket és alkánokat, így elképzelhető ennek diagnosztikai felhasználása a jövőben [20].

## Kezelési stratégiák

A daganatos megbetegedések terápiája igen komplex és sokrétű (etiológiai, patogenetikai, adjuváns, tüneti, palliatív), a kezelés során pedig gyakran szükséges a különböző lehetőségek társítása.

*Hagyományos terápiás megközelítések:*

- Sebészi eltávolítás.
- Citosztatikumok.
- Radioterápia.
- Egyéb: adjuváns terápia (pl. hormon-szuppresszió), kiegészítő kezelés (pl. A-vitamin), tüneti kezelés (pl. fájdalomcsillapítók, antiemetikumok), palliatív kezelés.

Dolgozatunknak nem célja a hagyományos módszerek részletezése, de megjegyezzük ezek fejlesztése folyamatos. Jó példa erre az 5-fluorouracil (5-FU), amelyet 1962 óta használnak citosztatikumként a colorectalis karcinómában. Kezdetben csak metasztázisos betegeknél alkalmazták, így a túlélést 4 hónappal nyújtotta meg. Később bolusban, helyi-

leg, fólsavval adagolva már 12-16 hónapos túlélést értek el a gyógyszerrel. A vegyület egy nukleotid analóg, amely a másoló DNS-be épülve gátolja a replikációt, azonban a hatását kifejti mind a beteg, mind az egészséges sejtekben. Ezért fejlesztették ki a szelektív hatású Xeloda gyógyszert, amely inaktív 5-FU, és a daganat-sejtekben nagy mennyiségben jelenlevő enzimek hatására aktiválódik. A kezelés előtt enzimvizsgálattal azonosíthatók a terápiára alkalmas betegek [13].

*Új kezelési stratégiák*

A. Immunterápia:

- rekombináns DNS technológiával előállított citokinek,
- monoklonális antitestek,
- T-sejt alapú terápia.

B. Célzott terápia kis molekulákkal (TT - targeted therapy).

C. Génterápia.

### A. Immunterápia

A citokinek a sejtkölcsönhatásokat szabályozó molekulák. Ennek megfelelően hatásuk a daganatok kezelésében közvetlenül a tumorsejtek növekedésének a gátlásában, illetve közvetetten az angiogenezis, a növekedési faktorok termelésének a gátlása, valamint az immunválasz javítása útján nyilvánul meg. Előállításuk több mint két évtizede megoldott a rekombináns géntechnológia segítségével. A citokinek alkalmazási területei korlátozottak ( $\alpha$ -interferon adagolása egyes leukémiákban és limfómákban, IL-2 adagolása melanómában és vese-karcinómában). A G-CSF és GM-CSF faktorokat kemoterápia után a granulocita képzés elősegítése vagy transzplantáció előtt stem sejt nyerése céljából alkalmazzák [6, 7].

A tumorsejtek nem váltanak ki specifikus immunreakciót hiszen a szervezet sajátjai, jóllehet igen szokatlan, a sejt differenciáltságának és az ontogenetikai stádiumnak nem megfelelő antigéneket hordoznak. Ezen antigének megismerése új utat nyitott a daganatok kezelésében. A monoklonális antitesteket célzottan a tumorantigének ellen alakítják ki. Adagolásuk célja a beteg immunrendszerének stimulálása a daganatsejtek elpusztítására és a további növe-

1. táblázat. Daganatellenes monoklonális antitestek

Monoklonális antitest	Készítmény	Első forgalmazás	Típus	Antigén	Betegség
Alemtuzumab	Campath	2001	Humanizált	CD52	Krónikus mieloid leukémia
Bevacizumab	Avastin	2004	Humanizált	VEGF	Colorectalis karcinóma
Cetuximab	Erbitux	2004	Kiméra	EGF	Colorectalis karcinóma
Ibridutumomab tiuxetan	Zevalin	2002	Egér	CD20	Non-Hodgkin limfóma
Panitumumab	Vectibix	2006	Humán	EGF	Colorectalis karcinóma
Gemtuzumab Ozogamicin	Mylotarg	2000	Humanizált	CD33	Akut mieloid leukémia
Rituximab	Rituxan Mabthera	1997	Kiméra	CD20	Non-Hodgkin limfóma
Tositumomab	Bexxar	2003	Egér	CD20	Non-Hodgkin limfóma
Trastuzumab	Herceptin	1998	Humanizált	ErbB2	Emlődaganat

kedés megakadályozására. A specifikus hatás és alacsony toxicitás miatt egyre bővül a monoklonális antitestek száma (1. táblázat). A monoklonális antitestek előállítását megvalósítható hibridómával, rekombináns DNS technológiával vagy transzgenikus egerekkel [6, 7]. Kezdetben főként egér eredetű majd kiméra monoklonális antitesteket hoztak létre, de ma már gyakrabban állítanak elő humanizált és humán formákat, a rövid felezési idő, csökkent tumor penetráció, alacsony hatékonyság és társuló allergiás reakciók csökkentésére [5].

Az egyik legismertebb és legrégebben alkalmazott monoklonális antitest a Herceptin<sup>®</sup>, amely a tirozin-kináz aktivitású HER-2 receptort (ErbB2) gátolja, és ezáltal a sejtosztódás intracelluláris jelátvitelét, de vélhetően védekező immunreakciókat is beindít. Természetesen csak a HER-2 receptort felszínükön fokozottan kifejező daganatos sejtek esetében hatékony, amely az emlődaganatok 25%-ára jellemző - a kezelés bevezetése előtt ennek kimutatása szükséges. A monoklonális antitestek felhasználhatók magukban vagy citosztatikumokkal társítva, de hatékonynak bizonyultak citosztatikumra nem reagáló esetekben is. Így a B-sejtes krónikus limfocitás leukémiában, olyan betegeknek akiknél a hagyományos citosztatikum kezelés hatástalan, az egyetlen terápiás lehetőség a Campath<sup>®</sup> humanizált monoklonális antitest, amely specifikusan kötődik a sejtfelszíni CD52-n és a szervezet immunrendszerét a malignus sejtek pusztítására serkenti [1, 2, 8].

A T-limfociták a megváltozott szövetek azonosítására és elpusztítására képesek, így a daganatok ellen fordíthatók. A daganatok kezelésére több T-sejtes immunterápiás eljárást is kidolgoztak, mint az allogén csontvelő és stem sejt transzplantáció, donor limfocita infúziók az allogén csontvelő transzplantációt követően a reziduális leukémia és visszaesések megoldására és a minitranszplantáció idősebb és a hagyományos csontvelő transzplantációra alkalmatlan betegeknek. Próbálkoznak jól meghatározott tumor antigéneket (rekombináns tumor proteinek, tumor DNS) tartalmazó vakcinákkal a betegség visszatérésének kivédése céljából a sebészi beavatkozást követően, vagy előrehaladott formákban és az adoptív immun-terápiával tumor specifikus limfociták adása révén [9, 13].

## B. Célzott terápia kis molekulákkal

Igen hatékonyak azok a változatos szerkezetű kis molekulák, amelyekkel a daganatos sejtek búrjánzásában szerepet játszó szignalizációs molekulákat célzottan befolyásolják (2. táblázat). A legismertebb ide sorolható daganatellenes gyógyszer a Glivec<sup>®</sup>, amely az erős tirozinkináz aktivitású bcr/abl fúziós géntermék ellen irányul, és így a fehér vérsajt proliferációt akadályozza krónikus mieloid leukémiában [9, 13, 19].

## C. Génterápia

A molekuláris biológia fejlődésével az 1970-es években egy új terápiás lehetőség vetődött fel, amely napjainkban reális alternatívává vált. Génterápia alatt értjük mind a hibás gén pótlására vagy a célsejt elpusztítására alkalmas gén bevi-

**2. táblázat.** Forgalmazott és bevizsgálás alatt álló daganatellenes kis molekulák (kináz inhibitorok)

Készítmény	Gyártó cég	Gátolt kináz
Glivec <sup>®</sup>	Novartis	Bcr-Abl PDGF-R
Iressa <sup>™</sup>	Astra Zeneca	EGF-R
Tarceva <sup>™</sup>	Roche/Genentech	EGF-R
SU-6668	Pharmacia Sugen	Fik-1/KDR, PDGF-R, FGF-R

télet a sejtbe, mind az in vivo célzott génexpresszió gátlást és mutáció korrekciót. A daganatos betegségek génterápiás kezelésének elméleti és a gyakorlatban kipróbált (3. táblázat) lehetőségei a következők [4, 6, 12, 21]:

### a. A daganatsejt mesterséges pusztítása (öngyilkos gének)

A daganatsejt célzott pusztítása megvalósítható a sejtbe juttatott toxint kódoló gén inszerciójával.

Hasonlóképpen a sejt pusztulását idézi elő a pro-drog gének (gyógyszerérzékenységet biztosító gének) inszerciója, amelyeknek expressziója a szervezetbe juttatott farmakonnal együtt előidézi a sejtpusztulást.

### b. A daganatsejt természetes pusztulásának fokozása

A daganatsejt immunogenitása fokozható idegen antigén génjének az inszerciójával.

Az immunrendszer antitumorális aktivitása fokozható citokin gén bevitelével.

A daganatos sejt elpusztítható antitumorális anyagok szintézisének az indukálásával normális szövetekben (IL-2).

### c. A környező egészséges szövetek védelme

Számos terápiás eljárás (pl. kemoterápia, radioterápia) súlyos szöveti károsodásokat idéz elő a daganatot körülvevő egészséges szövetekben. Ezek megelőzésére ajánlott például a MDR (multidrug resistance) gén bevitelével, amelynek expressziója a szövetek gyógyszerterelő képességét javítja és lehetővé válik a terápiás dózis növelése a káros mellékhatások fokozódása nélkül.

### d. Aktivált onkogének inaktivációja

A betegség gyógyítható az onkogén expresszió szelektív gátlásával.

A hatás megvalósítható a DNS, az RNS és a fehérje szintjén. A triplex terapeutikumok – antigén oligonukleotidok – felfüggesztik a transzkripciót. A mRNS-sel komplementer antiszenz oligonukleotid megköti, míg a ribozim hasítja a mRNS-t, és így akadályozza meg a fehérje szintézist. Intracelluláris antitestek vagy aptamér oligonukleotidok specifikusan kötnek és inaktíválják az onkoproteint [11, 14].

### e. Inaktívált tumor szuppressziós gének aktivációja

A mutáns antionkogénnel rendelkező daganatsejtben megvalósítható a káros gén funkciójának helyreállítása (GAT – gene augmentation therapy) illetve a jó TSG bevitelével [15].

A génterápia potenciális veszélyei közül megemlíthető az inszerciós mutagenézis valamely fontos génben, fertőzés a vírus-vektor vad törzsekkel történő rekombinálódása révén, valamint a nemkívánatos gyulladáso- és immun-reakciók [6, 22].



3. táblázat. Génterápiás kísérletek az onkológiában

	<i>Transzformált sejt</i>	<i>Vektor</i>	<i>Bevitt gén</i>	<i>Daganat-típus</i>
<i>Ex vivo</i>	Tumorsejt	Retrovírus	IL4	Mieloid leukémia
			IL-2 vagy TNF	Vese karcinóma
		Liposzóma	HLA-B7 és $\beta_2$ -mikroglobulin	Vastagbél rák Malignus melanoma
	Hemopoetikus stem sejt	Retrovírus	MDR-1	Vese karcinóma
			IL4	Emlődaganat
		DNS transzfecció	IGF-1	Agydaganat
Fibroblaszt			IL-2	Szolid tumorok
		Retrovírus	MDR-1	Emlőrák
			IL-2 vagy TNF	Malignus melanoma
			IL-4	Kis sejtés tüdőrák
<i>In vivo</i>	Tumorsejt	Retrovírus (VPC)	HSV-tk	Agydaganat
			MDR-1	Vastagbélrák
			IL-2 vagy IL-4	Malignus melanoma
			KRAS antiszensz	Tüdőrák
			P53	Petefészek rák
			Liposzóma	HLA-B7 és $\beta_2$ -mikroglobulin

Jelenleg még az aránytalanul magas elvárásokkal szemben a módszer csökkent hatékonyságú. A közeljövőben megoldandó feladatok a technikai nehézségek leküzdése és az állatokon kidolgozott eljárások alkalmazása a humán terápiában. Hangsúlyoznunk kell, hogy a génterápiás beavatkozások hatékonysága jelenleg még nehezen megítélhető, hiszen etikai megfontolásokból rendszerint előrehaladott, másképpen nem gyógyítható stádiumban alkalmazzák [4, 6, 16].

Mindezekből kitűnik, hogy a daganatokat célzó gyógyszerek száma igen gyorsan nő a modern molekuláris biológiai kutatások és új előállítási technológiák megjelenésének köszönhetően. A daganatos betegségek okainak molekuláris szintű felderítése megváltoztatja a gyógyszerkutatás célpontjait is. Az új gyógyszerek előállítása egyrészt a meghibásodott biológiai folyamatokat felfüggeszteni képes molekulák szintézisén, másrészt ezeknek a molekuláknak a célba juttatására alkalmas eljárások kidolgozásán alapul. Ugyanakkor mivel nem ritkán ezek gyógyíthatatlan betegségekben javalltak, megkönnyített eljárásoknak köszönhetően korábban kerülhetnek el a beteghez, így az orvosok és gyógyszerészek állandó informálására van szükség. A jelenleg mintegy 400 azonosított célmolekula várhatóan a következő évtizedben 50 új ezeket célzó gyógyszer megjelenését eredményezi majd [13, 19].

A daganat tehát nem (mindig) gyógyíthatatlan, és a betegség prevalenciájának megdöbbentő emelkedésével párhuzamosan egyre több remény van a kezelésre. A maximális hatékonyság viszont a terápiás választ előre kimutató prediktív diagnosztikai teszteken, azaz a tumor marker profil megállapításán és az ennek megfelelő célzott, hatékony és lehetőleg kockázatmentes kezelési stratégia megválasztásán múlik. Így szemléletváltásnak kell bekövetkeznie a daganat-

os betegségek kezelésében, hiszen a hatékonyság és egyéni érzékenység alapján a megfelelő kezelési terv kialakításában nemcsak a fenotípus de a genotípus figyelembevételével kell személyre, illetve daganatra szabott kezelést alkalmazni.

## Irodalom

- Byrd J.C., Waselenko J.K., Keating M. et al. - *Novel therapies for chronic lymphocytic leukemia in the 21st century*, Semin Oncol, 2000, 27:587-597.
- Breedveld F.C. - *Therapeutic monoclonal antibodies*, Lancet, 2000, 355:735-740.
- Covic M., Ștefănescu D., Sandovici I. - *Genetică medicală*, Ed. Polirom, 2004, 496-516.
- Csép K. - *Génterápia: jelen és jövő*, Orvostudományi Értesítő, 2002, 1:81-91.
- Curiel T.J. - *Tregs and rethinking cancer immunotherapy*, J Clin Invest, 2007, 117:1167-1174.
- Dudutz Gy., Csépi K. - *Gyógyszeripari biotechnológia és génterápia az ezredfordulón*, Procardia, Marosvásárhely, 1999, 125-149.
- Dudutz Gy., Csépi K. - *Biotechnológia az új terápiás lehetőségek szolgálatában*, Orvostudományi Értesítő, 2004, 4:500-511.
- Genzyme Genetics Corporation - *ASCO/CAP laboratory guidelines for HER2 testing*, [http://www.genzymegenetics.com/about/news/gene\\_p\\_news\\_HER2.asp](http://www.genzymegenetics.com/about/news/gene_p_news_HER2.asp), olvasva 2007.07.27-én.
- June C.H. - *Principles of adoptive T cell cancer therapy*, J Clin Invest, 2007, 117:1204-12.
- Lowndes C.M. - *Cervical cancer, human papillomavirus, and vaccination*. BMJ, 2005, 331: 915-916.
- Miller J.K., Das S.K. - *Antisense oligonucleotides: strategies for delivery*, Pharmaceutical Science and Technology Today, 1998, 1:377-388.
- Mountain A. - *Gene therapy: the first decade*, Trends in

- Biotechnology, 2000, 18:119-128.
13. Páuser S. - *Future Strategies in Cancer Care*, Ed. Roche, 2001, 7-69
  14. Rossi J.J. - *Ribozymes to the rescue: repairing genetically defective mRNAs*, Trends in Genetics, 1998, 14:295-298.
  15. Ye S.H., Cole-Strauss A., Frank B et al. - *Targeted gene correction: a new strategy for molecular medicine*, Molecular Medicine Today, 1998, 4:431-437.
  16. Smutzer G. - *Delivering the Goods*, The Scientist, 2000, 14:28.
  17. Ștefănescu D., Călin G., Ștefănescu F.C. - *Genetică medicală - Progrese recente*, Ed. Tehnică - Seria Medicină, București, 1998.
  18. Ștefănescu D., Pașcanu Ionela, Csép Katalin - *Genetică medicală - note de curs*. UMF, Tg. Mureș, 2001, 151-161.
  19. Welch D.R. - *Do We Need to Redefine a Cancer Metastasis and Staging Definitions?*, Breast Dis., 2006, 26:3-12 .
  20. Willis C.M., Church S.M., Guest C.M. et al. - *Olfactory detection of human bladder cancer by dogs: proof of principle study*. BMJ, 2004, 329: 712-714.
  21. Wilson J.M. - *Human Gene Therapy: Present and Future*. Human Genome Program, U.S. Department of Energy. Human Genome News, 1999, 10:1-2.
  22. Wu N., Ataai M.M. - *Production of viral vectors for gene therapy applications*, Current Opinion in Biotechnology, 2000, 11:205-208.