

Genetické testy v predikci toxicity chemoterapie – první krok nové éry onkoterapie – editorial

Editorial: Mladosievičová B et al. Genetické testy v predikci účinnosti a toxicity chemoterapie u onkologických pacientů. Vnitř Lék 2005; 51(5): 560–565.

M. Svoboda

Laboratoř prediktivní onkologie Masarykova onkologického ústavu, Brno, ředitel prof. MUDr. Rostislav Vyzula, CSc.

V současné onkologické praxi existují schémata, podle nichž jsou iniciálně podávána pacientům cytostatika bez ohledu na individuální genetické rozdíly mezi pacienty. Teprve případné navození toxických projevů vede ke snížení dávky nebo eliminaci cytostatika. Potenciální nebezpečí plynoucí z takového postupu jsou dobře zdokumentována jak v onkologii, tak i v jiných oborech medicíny, kdy u určité části populace určité léky nejenže nepomáhají, ale v mnoha případech dokonce poškozují zdraví nebo způsobují smrt [1,3]. Za individuální rozdíly v metabolizaci léků jsou odpovědné rozdíly v genetické výbavě jednotlivých pacientů [4,6].

Původ těchto rozdílů je mnohdy dobře popsán na molekulární úrovni a na základě genetického vyšetření je možné upravit výběr a dávkování léku. Bohužel současná léčebná schémata neumožňují vybrat v první linii terapie libovolné cytostatikum. Proto nepomůže, když je na základě laboratorních testů vybráno jako nejúčinnější a nejméně toxické cytostatikum druhé linie. I v takovém případě musí lékaři stejně nejprve použít některé klasické cytostati-

kum první linie, a teprve pokud cytostatikum první linie nepomůže, mohou zkusit cytostatikum druhé linie. Protože většina cytostatik první linie používaných dnes v běžné praxi jsou genotoxické látky [5], teoreticky může během neúspěšné léčby cytostatikem první linie vzniknout geneticky pozměněný klon, na který už nezabírá ani cytostatikum druhé linie, které bylo původně vybráno jako účinné.

Tento stav, kdy jsou podávána cytostatika podle určitého schématu bez predikce individuální odpovědnosti na léčbu, nebude zřejmě v budoucnu udržitelný. S nástupem celé řady nových léků, které působí cíleně (a více či méně nádorově selektivně) na určité markery a následně na určité metabolické dráhy nádorové buňky (namátkou: Xeloda a Erbitux [7], erlotinib a bevacizumab [8], Velcade (bortezomib) [9]), bude neustále narůstat potřeba cíleného exaktního výběru cytostatika první volby. To předpokládá změnu závazných předpisů pro léčebný postup, zahrnující princip individualizace léčby na základě přihlédnutí k laboratorním výsledkům. Aby mohly být tyto předpi-

sy změněny, musí být provedeno ještě mnoho práce v oblasti farmakogenetiky, validační studie atd. Dosaďadní výsledky totiž mnohdy nejsou jednoznačné, protože vedle pacientů s definovanými genetickými defekty určitého genu, a s tím spojenou předvídatelnou odpovědí, existuje i mnoho pacientů, kde genetická příčina přecitlivělosti není známa [10]. V některých případech nemusí jít o klasický příklad přecitlivělosti způsobené geneticky podmíněným deficitem detoxikačního enzymu, ale může jít o alergickou reakci [2].

Dnes již existují desítky genomických a farmaceutických firem, které mají rozsáhlá výzkumná pracoviště zabývající se problémem individuální genové variability (např. Applera, Incyte, Pfizer, Astra Zeneca, Roche), často v součinnosti s akademickými nebo státem dotovanými výzkumnými pracovišti (např. UCLA, MIT, NIH, EMBL, NIDDK).

Hledání mutací nebo polymorfizmů odpovědných za interindividuální variabilitu je finančně, časově a kapacitně velmi náročné, proto většina výzkumu probíhá v nejbohatších zemích světa (USA, Japonsko, Velká

Británie, Švýcarsko, Německo), které mají i dostatečné kapacity odborných pracovníků.

Pokud už jsou určité mutace nebo polymorfizmy shledány jako původci přecitlivělosti nebo neúčinnosti určitého léčiva, není technickým problémem takovéto mutace nebo polymorfizmy detekovat rutinně u pacientů. Jsou k tomu dnes už k dispozici automatické kapilární sekvenátory, které zvládnou za jedinou směnu zpracovat desítky nebo stovky vzorků [11]. V naší zemi bohužel takovéto přístroje až na výjimky v nemocnicích chybí. Laboratorní pracovníci nemocnic jsou proto odkázáni na spolupráci s akademickými pracovišti, což poněkud komplikuje nasazení sekvenční techniky v každodenním rutinním provozu. Vedle zmiňovaných kapilárních sekvenátorů se začínají uplatňovat nové technologie, které umožňují detekci mnoha různých mutací během jediného měření v jediném vzorku. Reprezentanty těchto technologií jsou biočipy [12], spektrálně kódované mikročástice [13] nebo mikrofluidní systémy [14].

Článek *Genetické testy v predikci toxicity chemoterapie u onkologických pacientů* je velmi přehledným dílem popisujícím všechny nejdůležitější známé polymorfizmy a mutace asociované s přecitlivělostí na běžně podávaná cytostatika. Citovaný článek je relevantní současnému stavu poznání, tak jak jej prezentují fundované zahraniční přehledy [6,15]. Článek je tedy velmi pozitivní předzvěs-

tí změn, které nádorovou terapii v následujících letech čekají.

Seznam použitých zkratk:

UCLA – University of California Los Angeles, MIT – Massachusetts Institute of Technology, NIH – National Institutes of Health, EMBL – European Molecular Biology Laboratory, NIDDK – National Institute of Diabetes & Digestive & Kidney Diseases

Literatura

1. Warner TD, Mitchell JA. Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic. *FASEB J* 2004; 18: 790–804.
2. Sanchez-Borges M, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F. Cutaneous reactions to aspirin and nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003; 24: 125–136.
3. Cox GJ, Robertson DB. Toxic erythema of palms and soles associated with high-dose mercaptopurine chemotherapy. *Arch Dermatol* 1986; 122: 1413–1414.
4. Weber WW. Pharmacogenetic tactics and strategies: implications for paediatrics. *Paediatr Drugs* 2001; 3: 863–881.
5. Brown JM, Wouters BG. Apoptosis, p53, and tumor cell sensitivity to anti-cancer agents. *Cancer Res* 1999; 59: 1391–1319.
6. Lee W, Lockhart AC, Kim RB et al. Cancer pharmacogenomics: powerful tools in cancer chemotherapy and drug development. *Oncologist* 2005; 10: 104–111.
7. Meyerhardt JA, Mayer RJ. Systemic therapy for colorectal cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 476–487.
8. Herbst RS, Johnson DH, Mininberg E et al. Phase I/II Trial Evaluating the Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Monoclonal Antibody Bevacizumab in Combination With the HER-1/Epi-
- dermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Erlotinib for Patients With Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2005; www.jco.org.
9. Rajkumar SV, Richardson PG, Hideshima T et al. Proteasome inhibition as a novel therapeutic target in human cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 630–639.
10. Hoekman K, van der Vijgh WJ, Vermorken JB. Clinical and preclinical modulation of chemotherapy-induced toxicity in patients with cancer. *Drugs* 1999; 57: 133–155.
11. Makridakis NM, Reichardt JK. Multiplex automated primer extension analysis: simultaneous genotyping of several polymorphisms. *Biotechniques* 2001; 31: 1374–1380.
12. Bodovitz S, Joos T, Bachmann J. Protein biochips: the calm before the storm. *Drug Discov Today* 2005; 10: 283–287.
13. Ray CA, Bowsheer RR, Smith WC et al. Development, validation, and implementation of a multiplex immunoassay for the simultaneous determination of five cytokines in human serum. *J Pharm Biomed Anal* 2005; 36: 1037–1044.
14. Li H, Bashir R. On the design and optimization of micro-fluidic dielectrophoretic devices: a dynamic simulation study. *Biomed Microdevices* 2004; 6: 289–295.
15. Petros WP, Evans WE. Pharmacogenomics in cancer therapy: is host genome variability important? *Trends Pharmacol Sci* 2004; 25: 457–464.

RNDr. Miroslav Svoboda
www.mou.cz
e-mail: svoboda@mou.cz

Doručeno do redakce: 18. 3. 2005