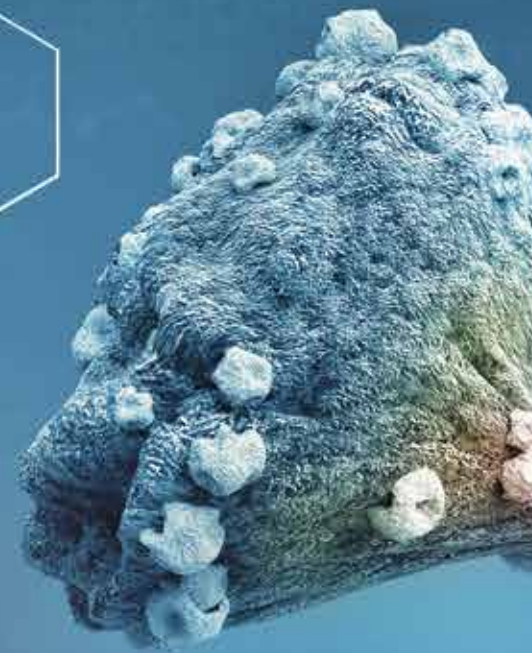


LIJEKOVI U LIJEČENJU RAKA

NAPRETKU SU PRETHODILI NEUSPJESI

NAPREDCI U ISTRAŽIVANJU I RAZVOJU TERAPIJSKIH OPCIJA, KOJIMA SVJEDOČIMO POSLJEDNJIH NEKOLIKO GODINA, OMOGUĆILI SU ISKORAKE U PREVENCIJI, RANIJOJ DIJAGNOZI I BOLJIM ISHODIMA LIJEČENJA KOD BROJNIH OBOLJELIH. NO, SVAKO NOVO ISTRAŽIVANJE, KAD JE RIJEČ O STOTINAMA BOLESTI KOJE NAZIVAMO RAK, KAO DA OTKRIVA SVE VIŠE SLOŽENOSTI I IZAZOVA U NJIHOVOM LIJEČENJU



REDAKCIJA PHARMABIZ

↳ Dijagnoza zloćudne bolesti može imati razoran učinak na pojedinca koji se s njome suočava, kao i na njegovu obitelj i skrbnike. Napredci u istraživanju i razvoju terapijskih opcija, kojima svjedočimo posljednjih nekoliko godina, omogućili su iskorake u prevenciji, ranijoj dijagnozi i boljim ishodima liječenja kod brojnih oboljelih. Međutim, još uvijek su prisutne značajne nezadovoljene medicinske potrebe. Svako novo istraživanje, kad je riječ o stotinama bolesti koje nazivamo rak, kao da otkriva sve više složenosti i izazova u njihovom liječenju

ISTRAŽIVANJE PRAĆENO BROJNIM NEUSPJESIMA

Novi lijekovi koji ciljaju uzrok bolesti poboljšavaju izgled za mnoge oboljele. No, svima nam je već dobro poznato da je svakom lijeku koji je uspješno došao na tržište, odnosno do bolesnika, u procesu razvoja prethodio čitav niz neuspješnih kandidata. No, ovi kandidati nisu bezvrijedni. Nova saznanja koja su stečena tijekom njihovog istraživanja vrlo su vrijedna i pomažu u budućim istraživačkim i razvojnim projektima. Analiza lijekova koji su odobreni od 1998. godine do danas za samo devet tipova

karcinoma – maligni melanom, tumore mozga, akutnu mijeloičnu leukemiju, karcinom bubrega, karcinom jetre, karcinom pluća, karcinom gušterače, karcinom jajnika i karcinom prostate, jasno predočuje koliko je proces razvoja lijeka za zloćudnu bolest izazovan. Iako se ove brojke ne mogu ekstrapolirati u buduće stope uspješnosti, one ipak ocrtavaju složenost procesa razvoja svakog novog lijeka za zloćudnu bolest.

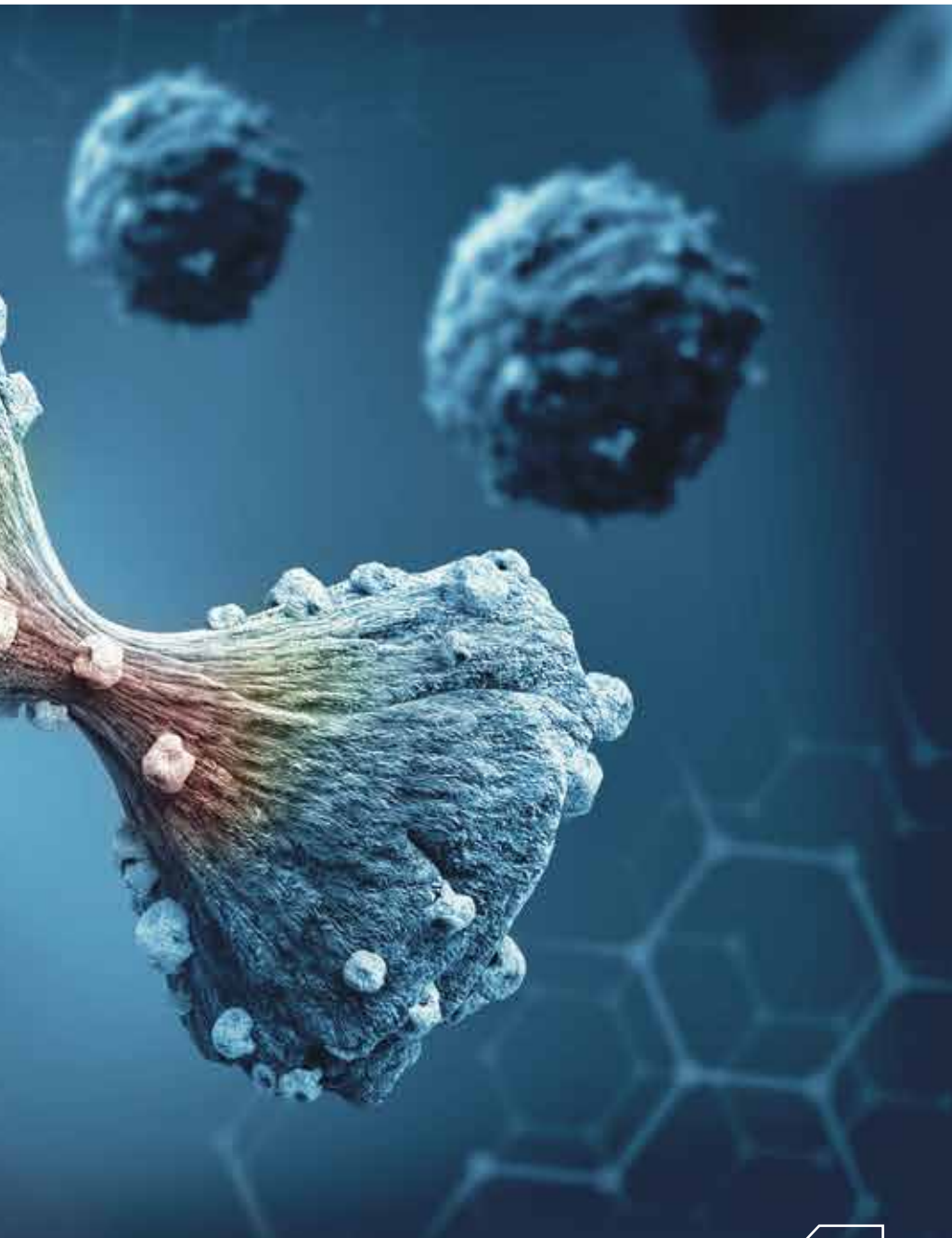
U razvoju protutumorskih lijekova znanstvenici se suočavaju s brojnim složenim izazovima, a neke od najvećih predstavljaju tumorska sposobnost izbjegavanja imunskog odgovora, sposobnost mutacije i otpornost na liječenje. Složenosti borbe protiv ovih bolesti pridonose genske mutacije, imunski odgovor i okolišni čimbenici. Usto, karcinomi su vrlo prilagodljivi. Lijek može ciljati ključni protein u razvoju bolesti, no karcinom može reagirati pronalaskom

BIOFARMACEUTSKE TVRTKE RAZVIJAJU PREKO 1.100 POTENCIJALNIH NOVIH PROTUTUMORSKIH TERAPIJA

IZAZOVI U RAZVOJU PROTUTUMORSKIH LIJEKOVA

Borba protiv raka i dalje predstavlja golem izazov, a biofarmaceutske tvrtke razvijaju preko 1.100 potencijalnih novih protutumorskih terapija. Cilj je izliječiti zloćudnu bolest, a ako to nije moguće, omogućiti da uz suvremene terapijske opcije karcinom postane još jedna od kroničnih, lječivih bolesti.

neke novog načina za svoje širenje. Čak i unutar jednog tumora biološki pokretači, kao što su genske mutacije ili genska ekspresija, mogu se razlikovati od jedne do druge tumorske stanice. I ova heterogenost tumora otežava borbu protiv karcinoma. Za razvoj novih lijekova, ali i precizniju dijagnozu, odgovor na rezistenciju i osiguravanje da pojedini pacijent primi za njega najučinkovitiji lijek, potrebni su sofisticirani



BROJ NEUSPJEŠNIH KANDIDATA I ODOBRENIH LIJEKOVA

MALIGNI MELANOM: 158 neuspješnih kandidata, **12** odobrenih lijekova

TUMORI MOZGA: 122 neuspješna kandidata, **3** odobrena lijeka

AKUTNA MIJELOIČNA LEUKEMIJA: 91 neuspješan kandidat, **7** odobrenih lijekova

KARCINOM BUBREGA: 96 neuspješnih kandidata, **11** odobrenih lijekova

KARCINOM JETRE: 73 neuspješna kandidata, **5** odobrenih lijekova

KARCINOM PLUĆA: 268 neuspješnih kandidata, **32** odobrena lijeka [**51** neuspješnih, **4** odobrena za karcinom pluća malih stanica]

KARCINOM GUŠTERAČE: 131 neuspješan kandidat, **7** odobrenih lijekova

KARCINOM JAJNIKA: 139 neuspješnih kandidata, **13** odobrenih lijekova

KARCINOM PROSTATE: 237 neuspješnih kandidata, **21** odobreni lijek

IZVOR: PHRMA. RESEARCHING CANCER MEDICINES SETBACKS AND STEPPING STONES, 2020.

rani alati i sve složenija dijagnostika. Karcinom je ozbiljna i životno ugrožavajuća bolest pa se eksperimentalne terapije, odnosno novi lijekovi u kliničkim ispitivanjima, najčešće primjenjuju samo kod onih pacijenata kod kojih standardne terapije nisu polučile uspjeh ili su sve dostupne terapijske opcije iscrpljene. Potrebno je imati na umu i da se većina novih lijekova tek nakon odobrenja za primjenu u kasnijim stadijima bolesti i prikupljanja podataka iz kliničke prakse ispituju za primjenu u ranijim stadijima bolesti, što također utječe na brzinu kojom lijekovi dolaze do bolesnika. Jednako tako, važno je skrenuti pozornost i na to da u kliničkim ispitivanjima nije moguće ispitati sve moguće kombinacije s drugim lijekovima, a upravo su kombinacije lijekova često uspješnije u liječenju zloćudne bolesti.

SUVREMENO LIJEČENJE RAKA – CILJANE TERAPIJE

Posljednjih nekoliko godina proširio se arsenal dostupnih terapijskih opcija u liječenju raka, iako u liječenju pojedinih sijela nisu ostvareni značajni napredci. Razumijevanje biologije raka i istraživanje lijekova pokazali su da liječenju zloćudnih bolesti treba pristupiti individualno pa se, iako kemoterapija, radioterapija i kirurgija i dalje predstavljaju temelj prve linije liječenja brojnih sijela, sve češće u liječenju raka primjenjuju inovativni pristupi.

Svrha ciljanih terapija, koje djeluju specifično na molekule koje utječu na proliferaciju tumorskih stanica, je učinkovita borba protiv raka uz manje nuspojave. U usporedbi s kemoterapijom, koja neselektivno pogađa sve stanice u tijelu koje se brzo dijele, ciljane terapije su u pravilu preciznije. Primjerice, konjugati antitijela i lijeka oblik su ciljane terapije koji omogućuje dostavu kemoterapeutika direktno do tumora putem tumor-specifičnih antitijela. Ovakav pristup omogućuje učinkovitije liječenje i manje nuspojave.

„Ciljane terapije“ je termin kojim se označava širok raspon lijekova koji djeluju na molekularnoj razini, u tumorskoj stanici i neposrednom okruženju tumora. Ovakav pristup zahtijeva testiranje na tumorske mutacije i određivanje biomarkera. Razumijevanje pogonskih mehanizama povezanih s genskim mutacijama kod raka rezultiralo je brojnim novim terapijama koje značajno mijenjaju ishode za brojne oboljele. Primjerice, nove terapije su ciljanjem BRAF gena pomogle promijeniti izgled pojedinih oboljelih od metastatskog melanoma te kod oboljelih od raka pluća s mutacijama ALK i EGFR gena.

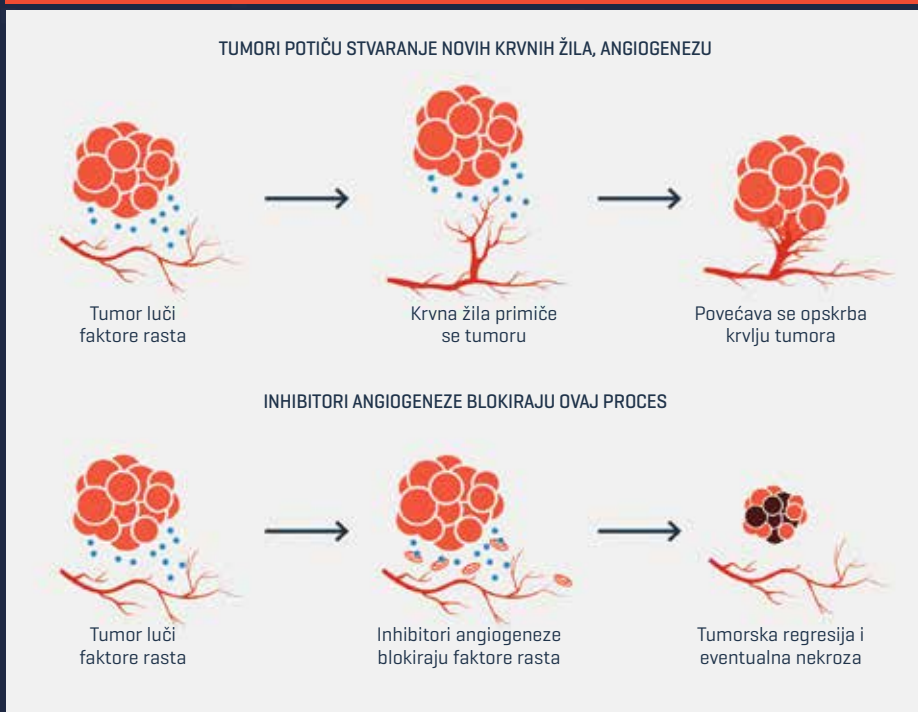
Ciljane terapije mogu djelovati na nekoliko načina:

- blokiranjem signala koji stanice potiče na rast i umnažanje
- sprječavanjem predugog preživljavanja tumorskih stanica
- uništavanjem tumorskih stanica

Posljednjih godina odobrene su terapije koje su usmjerene na specifičan gen, a ne na određeno tkivo ili organ. Odobrenje ovakvih, tkivno-agnostičkih terapija, potvrda je ogromnog napretka koji je ostvaren u razumijevanju biologije raka, kao i genetskih „pokretača“ raka. S obzirom na to da su sve ove terapije odobrene kod odraslih

KOD IMUNOTERAPIJE SE KORISTI VLASTITI IMUNOSNI SUSTAV PACIJENTA DA BI SE CILJALE I UNIŠTILE STANICE RAKA

SLIKA 1. PRIKAZ DJELOVANJA INHIBITORA ANGIOGENEZE



Znanstvenicima koji su otkrili kako stanice utvrđuju i prilagođavaju se potrebama za kisikom 2019. godine dodijeljena je Nobelova nagrada za fiziologiju ili medicinu. Jedan od dobitnika, William G. Kaelin Jr. istaknuo je da poticaj njegovom istraživanju dao upravo potencijalni razvoj inhibitora angiogeneze 1990-ih godina. Naveo je da se tada uvelike nagađalo da bi inhibitori angiogeneze mogli biti lijek za rak te da mu se ta ideja uvijek sviđala, no da je smatrao da je potrebno razumjeti molekularne osnove koje kontroliraju angiogenezu kako bismo mogli razviti lijekove s definiranim mehanizmima djelovanja. Iako je ova skupina lijekova dostupna već dulje od desetljeća, znanstvenici nastavljaju istraživati potencijalne dobrobiti primjene ovih lijekova kod novih tipova raka, ali i u kombinaciji s drugim protutumorskim terapijama, uključujući inhibitore nadzornih točaka.

i djece sa specifičnim biomarkerom, a ne s karcinomima određenog sijela, ovo daje nadu pacijentima sa širokim rasponom zloćudnih bolesti.

- **Inhibitori angiogeneze**

Razvoj inhibitora angiogeneze značajno je napredovao od njihova predstavljanja 2004. godine. Ovi lijekovi su vrsta ciljane terapije koja blokira stvaranje novih krvnih žila. Za razliku od većine protutumorskih lijekova, inhibitori angiogeneze izravno ne zaustavljaju ili usporavaju rast tumorskih stanica već djeluju na mikrokružanje tumora, uključujući krvne žile i stanice imunosnog sustava s kojima tumor stupa u značajne interakcije. Inhibitori angiogeneze narušavaju proces stvaranja novih krvnih žila i time onemogućuju rast tumora te njihovo širenje u tijelu. Zbog toga su inhibitori angiogeneze djelotvorni kod brojnih tipova raka [Slika 1.].

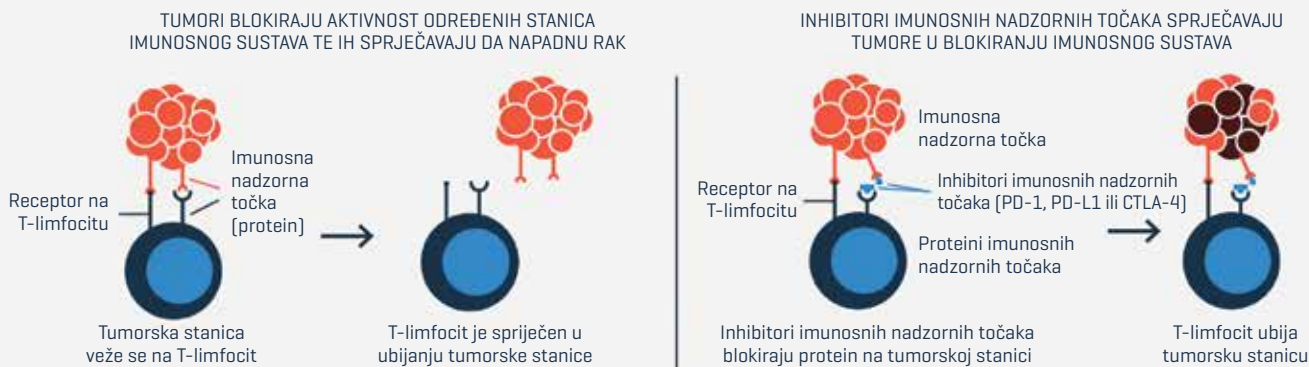
- **Inhibitori imunskih nadzornih točaka (imunoterapija)**

Imunoterapija predstavlja potpuno novi pristup liječenju raka koji je posljednjih nekoliko godina u potpunosti promijenio liječenje brojnih pacijenata, a zbog njezinog daljnjeg potencijala vlada veliko uzbuđenje. Kod imunoterapije koristi se vlastiti imunosni sustav pacijenta kako bi se ciljale i uništile stanice raka. Tumorske stanice mogu stvarati proteine (nazivamo ih imunskim nadzornim točkama) koji stanicama raka omogućuju izbjegavanje imunosnog odgovora. Inhibitori imunskih nadzornih točaka su imunoterapije koje blokiraju navedene proteine i potiču imunosni sustav pacijenta da napadne tumorske stanice.

Posljednjih desetak godina odobreno je ne-

SLIKA 2. PRIKAZ DJELOVANJA INHIBITORA IMUNOSNIH NADZORNIH TOČAKA

GLAVNI PODTIPOVI UKLJUČUJU PD-1, PD-L1 ILI CTLA-4 INHIBITORE



Znanstvenicima koji su svojim istraživanjima omogućili razvoj imunoterapija, James P. Allisonu i Tasuku Honjo, 2018. godine dodijeljena je Nobelova nagrada za fiziologiju ili medicinu. Njihov rad omogućio je razumijevanje načina kako aktivirati imunski sustav da napadne tumor, što je dovelo do razvoja niza novih lijekova i rutinske primjene imunoterapije u liječenju velikog broja zloćudnih bolesti.

koliko inhibitora imunosnih nadzornih točaka koji ciljaju različite proteine, kao što su PD-1, PD-L1 i CTLA-4. Prvi inhibitor imunosnih nadzornih točaka, ipilimumab, odobren je 2011. godine za liječenje uznapredovalog (neresektabilnog ili metastatskog) melanoma, a kasnije se ova skupina lijekova proširivala i pokazala djelotvornom u liječenju brojnih tipova raka.

Sljedeće obećavajuće područje imunoterapije je terapija **CAR-T stanicama** kod koje se koriste modificirane imunosne stanice koje se izoliraju iz uzoraka pacijentove krvi i genetički modificiraju kako bi stvarale specijalizirane receptore na svojoj površini. Ovi receptori, nazvani kime-

Osim istraživanja primjene CAR-T terapija kod široke lepeze bolesti, značajni napori ulažu se i u pojednostavljenje i ubrzanje njezine pripreme. Naime, u ovom trenutku je za pripremu jedne CAR-T terapije, odnosno modifikaciju T-stanica koje su izolirane iz pacijentove krvi, potrebno nekoliko tjedana. Cilj daljnjih istraživanja je smanjiti potrebno vrijeme na manje od sedam dana.

PERSONALIZIRANA MEDICINA: NOVI ZLATNI STANDARD U LIJEČENJU RAKA

Personalizirana medicina je postala važan alat u liječenju zloćudnih bolesti. Mnoge inovativne terapije, uključujući neke ciljane i imu-

noterapiju, su personalizirane. Ovaj pristup liječenju raka, poznat i kao precizna medicina, koristi brojne dijagnostičke alate kojima se identificiraju genske mutacije, prisustvo proteina ili drugih molekula povezanih s bolesti (biomarkera). Uz primjenu ovih testova kliničari mogu procijeniti koja terapija i zahvati će omogućiti postizanje optimalnog rezultata kod pojedinog pacijenta. Personalizirana medicina pomaže u brzem odabiru pravog lijeka za pojedinog pacijenta, izbjegavanju nuspojava, poboljšanju pacijentove kvalitete života i učinkovitijem liječenju bolesti. Kako ukupni troškovi zdravstvene zaštite rastu, važno je napomenuti da personalizirana medicina pridonosi i učinkovitosti zdravstvenih sustava jer omogućuje da se kod pravog pacijenta u pravo vrijeme primjeni pravi lijek, smanjujući tako nepotrebnu primjenu neučinkovitih terapija i unaprjeđujući ishode liječenja. ■

KOD CAR-T TERAPIJE SE KORISTE MODIFICIRANE IMUNOSNE STANICE KOJE SE IZOLIRAJU IZ UZORAKA PACIJENTOVE KRVI I GENETIČKI MODIFICIRAJU

rični antigenski receptor (engl. *chimeric antigen receptor*, CAR), omogućuju pacijentovim T-stanicama da prepoznaju i napadnu tumorske stanice koje na svojoj površini imaju specifične proteine (antigene). CAR-T stanice se modificiraju i umnažaju izvan pacijentovog tijela, a zatim se kod istog pacijenta apliciraju infuzijom. Budući da se u pripremi terapije primjenjuje genetički inženjering i aplikacija, odnosno transplantacija čitavih stanica u tijelo, kod CAR-T terapije riječ je o najsuvremenijoj metodi liječenja, tzv. staničnoj i genskoj terapiji. Iako se ove terapije trenutno ispituju kod širokog raspona bolesti, često genetskih ili nasljednih, terapija CAR-T stanicama prvo je odobrena za liječenje zloćudnih bolesti (akutne limfoblastične leukemije i B-velikostaničnog limfoma).

SLIKA 3. PRIPREMA I PRIMJENA CAR-T TERAPIJE

