

# Biološke in molekularne značilnosti malignih celic ter njihove tarče pri zdravljenju raka

Gregor Serša

**Izvleček:** Maligna transformacija celice je proces, ki je posledica kopičenja mutacij v DNA. Različni karcinogeni dejavniki povzročajo mutacije genov, ki kontrolirajo celični ciklus, apoptozo, popravilo DNA itd. Vse te spremembe v celicah vodijo v nastanek malignih celic, ki se ne odzivajo na signale, ki kontrolirajo rast, smrt in diferenciacijo celic. Geni, ki so prizadeti so proto-onkogeni in tumor supresorski geni. Maligno spremenjene celice imajo značilne biološke lastnosti, kot so neprestana celična delitev in invazivnost, njihove molekularne značilnosti pa so tarča različnih vrst zdravljenj. Zaradi variabilnosti znotraj posameznih vrst raka so načini zdravljenja zelo različni in odvisni od številnih dejavnikov (tip bolezni, lokacija in stopnja razvitosti raka ter zdravstveno stanje pacienta). Poleg že znanih uveljavljenih vrsti zdravljenja raka se v zadnjem času vse bolj uveljavljajo tudi nove vrste, tarčna zdravila, kot samostojen način zdravljenja ali v kombinaciji z že uveljavljenimi.

**Ključne besede:** *karcinogeneza, biologija rakave celice, vrste zdravljenja raka, tarčna zdravila, genska terapija*

**Abstract:** Malignant cell transformation is a process with accumulation of mutations in the DNA molecule. Various carcinogenic factors cause mutations in genes which regulate the cell cycle, apoptosis, and DNA repair. All the accumulated changes in the cells drive malignant transformation of the cells, resulting in non-responsiveness of these cells to the signals that regulate growth, cell death and differentiation of the cells. The affected genes are predominantly oncogenes and tumor suppressor genes. As a result of malignant cell transformation, these cells have specific biological properties: indefinite potential for cell proliferation and invasiveness. The molecular characteristics of malignant cells are targets of various treatment approaches. In addition, due to variability between different cancer types, their tissue localization, differentiation and status of the cancer patient, treatment approaches differ. Besides the established and conventional treatment approaches, new targeted approaches are being developed. Their role in treatment is either as the only treatment or in combination with the established treatment approaches.

**Key words:** *carcinogenesis, biology of cancer cell, treatment modalities, targeted therapies, gene therapy.*

## 1 Uvod

Rak je bolezen, oziroma skupina bolezni, za katere je značilna nekontrolirana rast celic v različnih organih, brez fiziološke funkcije za ta organ. Tumor ki nastaja, okvarja fiziološke funkcije organa, zaradi invazivnosti celic pa nastajajo oddaljeni zasevki ali metastaze. Nastanek rakavih celic, ali maligna transformacija celic je proces, kjer z mutacijami genov v celici prihaja do sprememb, ki vodijo v nekontrolirano celično delitev, invazivnost in metastaziranje. S staranjem organizma se kopičijo mutacije in zato je rak predvsem bolezen starejših ljudi. Incidenca, ali pojavnost raka narašča s starostno dobo, s podaljševanjem življenjske dobe ljudi je zato te bolezni vedno več. Z upadanjem smrti zaradi srčno žilnih bolezni postaja rak prvi vzrok smrtnosti v mnogih državah razvitega sveta. V Sloveniji predvidevamo, da bo vsak peti moški ali ženska zbolela za rakom. Z vedno uspešnejšimi načini zdravljenja raka pa postaja rak

kronična bolezen, saj se ob uspešnejšem zdravljenju le-to podaljšuje in s tem življenje bolnikov. Vedno več vemo o vzrokih za nastanek raka, molekularnih mehanizmih, ki vodijo v maligno transformacijo celice, na osnovi tega znanja pa razvijamo nove uspešne načine zdravljenja.

## 2 Rak in maligna transformacija celice

V zdravem organizmu je delitev celic kontroliran proces, celice za rast organov in njihovo obnavljanje se delijo glede na potrebe določenega tkiva. Zato je delitev celic zavrtta ob zadostni količini celic in pospešena v primeru potrebe po novih celicah. Po prenehanju celične delitve celice vstopijo v proces diferenciacije, s tem procesom pa tudi izgubljajo sposobnost celične delitve. Zato imamo v organih izvorne (matične) celice, ki so sposobne celične delitve in zrele celice, ki te sposobnosti nimajo več.

Proces karcinogeneze je večstopenjski proces. Maligno transformirane celice nastajajo pod vplivom karcinogenih dejavnikov, ki povzročajo mutacije v genih. Te mutacije niso smrtno za celico, ampak omogočajo nadaljnjo celično delitev teh mutiranih celic. Poznamo več vrst karcinogenih dejavnikov, od kemičnih, fizikalnih (UV sevanje, ionizirajoče sevanje), in bioloških (virusi). Ti lahko povzročajo mutacije v celicah in jih imenujemo iniciatorji karcinogeneze. Poleg tega lahko vplivajo na nastanek raka tudi dejavniki, kot so hormoni in drugi promocijski dejavniki, ki ne delujejo direktno na DNA molekulo, ampak spodbujajo celično delitev. Ti dejavniki omogočajo nadaljnjo delitev iniciranih celic. Vedno več pa je znanih mutacij v naših celicah, ki so prirojene, podedovane od naših staršev, to so t.i. dedne mutacije, ki so značilne pri določenih vrstah rakov (dedni raki). V takem primeru nam te podedovane mutacije povečajo tveganje za nastanek raka, kar pomeni da se lahko rak pojavi v zgodnejšem obdobju življenja. Vsi ti dejavniki vplivajo na nastanek raka tako, da je potrebno več zaporednih, časovno ločenih dogodkov (mutacij) in promocij, da doseže neka zdrava celica v našem organizmu vse spremembe, ki so potrebne za njeno transformacijo v rakavo celico (1).

### 3 Biološke značilnosti maligno spremenjenih celic

Nastanek rakave celice je torej večstopenjski proces, kjer različni dejavniki postopoma spreminjajo lastnosti celic v smeri manjše odzivnosti na signale, ki regulirajo rast, smrt in diferenciacijo celic. Signali, ki regulirajo rast, smrt in diferenciacijo celic delujejo kot spodbujevalci in kot zaviralci celične delitve. Tako signali za spodbujanje celične delitve vplivajo na gene v celici, ki spodbudijo celico da vstopi v celični kklus. V normalnih celicah so to proto-onkogeni, ki so v malignih celicah mutirani v onkogene. Ti geni pa so

pod kontrolo genov, ki so sposobni zavreti celico v celični delitvi, torej so sposobni ustaviti celice v celičnem ciklusu, imenujemo jih tumor supresorski geni (Tabela 1). V primeru mutacije teh genov se izgubi kontrola nad celičnim ciklusom. Mutacije enega od alelov proto-onkogene lahko povzroči, da se ti niso sposobni odzvati na zaviralne regulatorne signale in neprestano spodbujajo celico k celični delitvi, govorimo o onkogenih. Mutacija tumor supresorskih genov ravno tako lahko povzroči spremenjeno signalizacijo v celici saj produkti teh mutiranih tumor supresorskih genov ne ustavljajo celico v celični delitvi. Za njihovo učinkovanje je potrebna mutacija na obeh alelih tumor supresorskih genov, ker je njihova funkcija v celice recesivna. Pri onkogenih pa govorimo o dominantni funkciji njihovega produkta (proteina). Poleg teh opisanih genov, v celici delujejo tudi drugi geni, ki skrbijo za popraviljanje napak pri prepisovanju DNA in na sploh za prepoznavanje napak v genomu celice. Ti geni, ki jih imenujemo popraviljalni geni so tudi lahko mutirani in doprinesejo k maligni transformaciji celic. V novejšem času so ugotovili, da k maligni transformaciji doprinesejo tudi mutacije v regijah DNA molekule, ki kodirajo za mikro RNA molekule (miRNA). Te miRNA uravnavajo izražanje proteinov na posttranslacijskem nivoju, na nivoju razgradnje sporočilne RNA (mRNA). Če je torej miRNA mutirana in je vpletena v kontrolo izražanja proto-onkogene ali tumor supresorskega gena, lahko ta mutacija doprinese k maligni transformaciji celic (1, 2, 3).

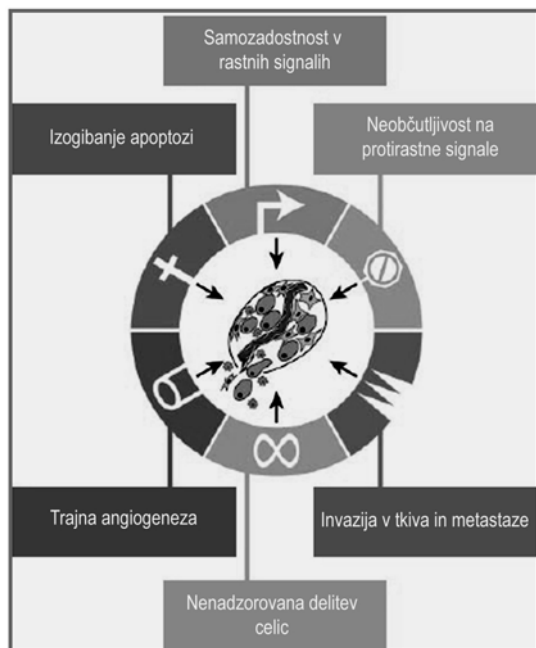
Pri maligni transformaciji celic se tako kopičijo mutacije v genih, ki skrbijo za rast, smrt in diferenciacijo celic, zato je maligno spremenjena celica manj diferencirana kot normalna celica in ima sposobnost neskončne celične delitve, kot tudi večjo mobilnost in invazivnost, da lahko potuje v bližnje bezgavke ali vstopa v žilje in v obeh primerih tvori oddaljene metastaze ali zasevke. Poleg teh opisanih lastnosti pa imajo

**Tabela 1:** Nekateri geni, ki so udeleženi pri maligni transformaciji normalnih v maligne celice.

**Table 1:** Some genes that are involved in malignant cell transformation.

	FUNKCIJA PROTEINA	VRSTA RAKA
<b>Onkogeni</b>		
<i>HER-2/neu</i>	Receptor rastnega faktorja	Karcinom dojke in vratu
<i>Ras (K-ras, N-ras, H-ras)</i>	Membranski proteini za prenos signalov do jedra	Karcinom pljuč, trebušne slinavke, debelega črevesa, jajčnikov, mehurja in dojke
<i>c-myc, N-myc</i>	Transkripcijski faktor, ki regulira celično delitev in DNA sintezo	Levkemija, nevroblastom, retinoblastom, glioblastom, karcinom pljuč, dojk, vratu in črevesa
<i>src</i>	Tirozin kinaza	Sarkom
<i>bcl-2</i>	Protein, ki preprečuje apoptozo	B-celični limfom in levkemija
<b>Tumor supresorski geni</b>		
<i>p53</i>	Transkripcijski faktor za p21, ki regulira celično delitev	Karcinom mehurja, dojk, debelega črevesa, požiralnika, jeter, pljuč, prostate in jajčnikov, možganski tumorji, sarkom, limfom, levkemija
<i>Rb</i>	Kontrolira aktivnost transkripcijskih faktorjev, ki regulirajo celično delitev	Retinoblastom, sarkom, karcinom mehurja, dojk, požiralnika, prostate in pljuč
<i>APC</i>	Kontrolira funkcijo specifičnih transkripcijskih faktorjev	Družinski adenomatozni in nededni karcinom debelega črevesa
<i>BRCA 1, 2</i>	Sodeluje pri DNA popraviljalnih mehanizmi	Dedni rak dojk, rak jajčnikov

rakave celice še vrsto drugih lastnosti, kot je sposobnost izločanja angiogenih dejavnikov, ki spodbujajo rast žilja tumorjev (Slika 1) (4).



**Slika 1:** Tumor je kompleksno tkivo sestavljena iz malignih in stromalnih celic, ki jih predstavljajo imunske celice, fibroblasti in endotelne celice žilja tumorja. Maligne celice imajo nekaj značilnih bioloških lastnosti, kot so izogibanje apoptozi, samozadostnost v rastnih signalih, neobčutljivost na protirastne signale, trajna angiogeneza, nenadzorovana celična delitev in invazija v sosednja tkiva in metastaziranje (povzeto po Hanahan and Weinberg, Cell 2000; 100: 57-70).

**Figure 1:** A tumor is a complex tissue composed of cancer cells, fibroblasts, endothelial cells and immune cells. Acquired biological characteristics of cancer cells are self-sufficiency of growth signals, insensitivity to anti-growth signals, tissue invasion and metastasis, unlimited replicative potential, sustained angiogenesis and evasion of apoptosis (adopted from Hanahan and Weinberg, Cell 2000; 100: 57-70).

Za mnoge vrste raka je sedaj znan potek maligne transformacije celic. V primeru nastanka kolorektalnega raka so znani geni, ki so mutirani, časovno zaporedje mutacij in na katerih kromosomih se ti geni nahajajo. Pri procesu karcinogeneze se kopičijo mutacije, ki počasi spreminjajo normalno v maligno celico. Tako se tumorji spreminjajo iz benignih tumorjev ali polipov, ki so neinvazivni, v maligne tumorje z invazivnimi lastnostmi in na koncu v metastatske oblike raka (2).

## 4 Rast tumorjev

V tkivu tako nastane prva maligna celica, ki tvori z nadaljnimi delitvami vse številnejšo populacijo celic. Ob nadaljnjih delitvah se te celice nadalje spreminjajo zaradi genetske nestabilnosti in postajajo vse bolj agresivne. Tako v tumorju nastaja heterogena populacija celic, ki so si po genotipu in fenotipu različne. Do nekaj milimetrov velikosti se te

celice prehranjujejo z difuzijo kisika in hraniv iz bližnjih žil. To fazo rasti tumorjev imenujemo avaskularna faza rasti, ki lahko traja tudi več let. Takrat, ko pa maligne celice pridobijo še lastnost izločanja angiogenih dejavnikov, v njih se zgodi angiogeni preklap, se sproži angiogeneza tumorjev. Novo nastalo žilje tumorja omogoči rakavim celicam intenzivno delitev. To novo nastalo žilje, ki sledi hitri rasti tumorja, pa je neorganizirano in se zelo razlikuje od žilja v normalnih tkivih (1, 2, 5).

## 5 Tumor kot kompleksno tkivo

V čvrstih tumorjih tako najdemo celo vrsto različnih celic: maligne, z različnimi mutacijami, imunske celice, fibroblaste in endotelne celice, ki tvorijo žilje tumorja. Ta kompleksnost omogoča usmerjeno zdravljenje raka, ki cilja različne tarčne celice v tumorju. Večina obstoječih načinov zdravljenja je usmerjena proti tumorskim celicam, kar pa je zahtevna naloga. Za uspešno zdravljenje so pomembne samo tiste, ki so sposobne celične delitve. Takih klonogenih ali matičnih tumorskih celic je lahko v tumorju do 20%. Za ozdravitev je potrebno odstraniti vse do zadnje, da ne bi prišlo do ponovne izrasti tumorja ali recidiva. Zdravljenje pa lahko usmerimo v spodbujanje imunskega odziva, aktiviramo lahko imunske celice v tumorju (citotoksične T limfocite, naravne celice ubijalke...). Ta pristop imenujemo imunska stimulacija in je lahko precej uspešen. In tretji pristop, ki je možen pri ožiljenih tumorjih v vaskularni fazi rasti, je delovanje na obstoječe žilje tumorja z žilno razdiralnimi terapijami. Poleg tega lahko z anti-angiogenimi zdravili preprečujemo nastanek novega žilja v tumorjih in tudi rast metastaz (delovanje v vaskularni in avaskularni fazi rasti). Oba žilna ciljana pristopa sta v zadnjem času zelo raziskovana in se uporabljata tudi v kliniki (1, 2, 4-7).

## 6 Pristopi zdravljenja raka

Vsi znani pristopi zdravljenja raka temeljijo na načelu, da je potrebno tumorsko tkivo odstraniti ali uničiti. Ker pa v telesu tumorje obdajajo zdrava tkiva, teh ne smemo v veliki meri poškodovati, saj s tem ogrozimo njihovo delovanje in v mnogih primerih lahko ogrozimo tudi življenje bolnikov. Zato je pri vseh vrstah zdravljenja raka potrebno skrbno preveriti delovanje zdravljenja na zdrava tkiva in ugotoviti terapevtski indeks. Ta indeks nam pove koliko je neko zdravljenje specifično za tumor. Pove nam razmerje med poškodbo, ki smo jo povzročili tumorju in poškodbo, ki jo je utrpelo normalno tkivo. Mnogokrat so te poškodbe zgodnje, kmalu po začetku zdravljenja, lahko pa se pojavijo z zamikom večih let, ko govorimo o kasnih posledicah. Zelo dobro so znane kasne posledice obsevalne terapije (radioterapije) z nastajanjem fibroze tkiv. Ker pa so mnoge terapije tudi genotoksične, povzročajo poškodbe na DNA, je njihovo delovanje lahko karcinogeno in zato lahko povzročimo nastanek sekundarnih rakov (1, 2).

*Kirurško zdravljenje* je najbolj pogost način zdravljenja raka. Ta pristop omogoča hitro odstranitev tumorske mase. V veliko primerih je ta način lokalnega zdravljenja zelo uspešen, predvsem pri majhnih tumorjih, ko še ni prišlo do invazije in metastaziranja tumorjev. Takrat v nekaterih primerih ni potrebno dodatno zdravljenje morebitnih metastaz. Dober primer je melanom v zelo zgodnjem štadiju razvoja (štadij I in II). V primeru odstranitve večjih tumorjev je zaradi zelo verjetno že prisotnih mikrozasovkov potrebno dodatno ali adjuvantno zdravljenje. Možno je

tudi neo-adjuvantno zdravljenje, ki se uporablja za zmanjšanje in zamejitve bolezni do te mere, da je možen kirurški poseg. V zadnjem času se uporabljajo kirurški posegi tudi za ugotavljanje razsoja bolezni, kot je ugotavljanje malignih celic v varovalni bezgavki. S kirurškim posegom se odstrani najbližja bezgavka ki je ob tumorju, ugotavlja se razsoj v tej bezgavki, in v primeru, da še ni prisotnih malignih celic v bezgavki, velikokrat ni potrebno dodatno adjuvantno zdravljenje ali odstranitev še ostalih bezgavk, ki drenažo mezoepitelialno iz tumorja (8).

**Radioterapija** je tudi lokalni način zdravljenja raka. Uporabljajo se različne vrste ionizirajočega sevanja, ki poškoduje celice tako, da povzročajo enojne ali dvojne prelome DNA in s tem onemogočijo njihovo nadaljnjo delitev. Najpogosteje se uporabljajo gama sevanje, X žarki in elektroni. Biološke osnove obsevalnega zdravljenja so zelo dobro poznane, za učinkovito zdravljenje se izkorišča razlika v učinkovanju na zdravo in tumorsko tkivo, zato se običajno za kurativno obsevanje uporablja frakcionirano obsevanje, obsevanje z več manjšimi odmerki sevanja v več zaporednih dneh in tednih. Na ta način se zelo dobro zmanjša učinek sevanja na zdrava tkiva, ob katerih leži tumor, ob dobrem protitumorskem učinku. V zadnjem času so napredovale tudi tehnike obsevanja, z razvojem protokolov obsevanja iz več različnih kotov, z možnostjo dobro definirati tarčni volumen tumorja, in z moduliranjem doze na samem tumorju. Tako je radioterapija drugo najpogostejše lokalno zdravljenje tumorjev, ki ima veliko uspešnost zdravljenja. Tudi za radioterapijo veljajo ista načela kombiniranja z drugimi vrstami terapij, kot za kirurgijo, adjuvantno in neo-adjuvantno zdravljenje (2,8).

**Kemoterapija** uporablja različne vrste naravnih ali umetno pridobljenih spojin, ki imajo protitumorski učinek. V drugem prispevku tega zbornika so bolj natančno opisane vrste kemoterapevtikov. Njihova skupna lastnost je, da delujejo na cel organizem in zato govorimo o kemoterapiji kot o sistemskem zdravljenju. Kemoterapevtiki niso specifični za tumorske celice, zaradi mehanizma njihovega delovanja delujejo predvsem na hitro deleče se celice, tako tumorske kot normalne. Zato kemoterapevtiki pogosto povzročajo precej stranskih (toksičnih) pojavov v telesu. Zdravljenje s kemoterapevtiki se običajno izvaja v več ciklusih kemoterapije, to je z večkratnimi prekinitvami zdravljenja, da se normalna tkiva medtem regenerirajo. Uporablja pa se tudi podporna terapija za blažitev posledic zdravljenja. Poleg tega se mnogokrat v kemoterapevtskih shemah uporabljajo kombinacije citostatikov, saj imajo različni kemoterapevtiki različna prijemališča (tarče delovanja). Tako so te tarče lahko direktno DNA molekula, delitveno vreteno ali podvajanje DNA. V nekaterih primerih se kemoterapevtiki uporabljajo tudi kot samostojno zdravljenje, predvsem pri levkemijah in limfomih, kjer kirurgija in radioterapija nimata primarnega pomena (1, 2, 8).

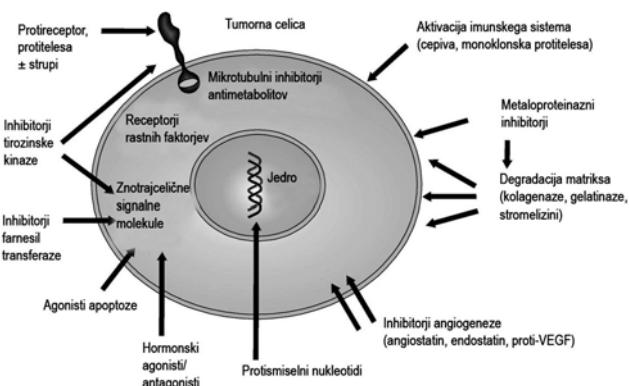
**Hormonska terapija** se uporablja za zdravljenje hormonsko odvisnih rakov, kot sta rak prostate in rak dojke. Z hormonsko terapijo vplivamo na endokrini sistem z zdravili, ki preprečujejo nastanek ali aktivnost hormonov. Kot smo že omenili, hormoni lahko pospešijo izražanje določenih genov in s tem rast raka, tako, da z zmanjšanjem nivoja hormonov lahko ustavimo rast rakavih celic ali pa spodbudimo njihovo smrt. Hormonsko terapijo se uporablja tudi kot podporno terapijo za zmanjšanje stranskih pojavov drugih vrst zdravljenja. Med najbolj znana predstavnik hormonske terapije sodita tamoxifen za zdravljenje raka dojke in leuprolid za zdravljenje raka prostate. Tamoxifen je

aromatazni inhibitor in deluje kot antagonist estrogenskih receptorjev, leuprolid pa analog gonadotropin sproščajočega hormona, ki deluje kot agonist tega hormona (1. 2. 8).

Med **biološke terapije** uvrščamo načine zdravljenja, ki spodbujajo naš imunski sistem v boju proti raku. Sem spadajo citokini, kot so interleukin-2 in interferoni, ki delujejo direktno na tumorske celice ali preko spodbujanja imunskega odziva. Poleg tega se imunska terapija uporablja kot podporna terapija za lajšanje stranskih pojavov terapij, kot sta interleukin-11 in rastni faktor za granulocite in makrofage (8).

**Tarčna zdravila** imenujemo zdravila, ki imajo delovanje na specifične molekularne tarče v maligni celici. Tarčna zdravila so pripravljena tako, da selektivno zavirajo tarčo, ki je spremenjena v maligni celici, ne pa v normalni. Običajno ta zdravila učinkujejo na proksimalne delu signalne poti, ki vodi v nekontrolirano rast: ta zdravila imajo relativno nizko toksičnost. Razvoj tarčnih zdravil temelji in bo vse bolj temeljil na napredku genomike, proteomike, biologije, biomarkerjev, s katerimi je možno natančno opredeliti potencilane molekularne tarče v tumorskih celicah (1, 2, 8, 9).

Tarčna zdravila so lahko različna majhna zdravila, ki delujejo na prenos signalov iz zunanosti celice preko membranskih receptorjev v notranost celice in vplivajo na prepisovanje različnih onkogenov ali mutiranih tumor supresorskih genov (Slika 2). Trenutno je najbolj poznan imatinib, ki je inhibitor tirozinske kinaze in se uporablja pri zdravljenju kronične mieloidne levkemije. Razvitih je bilo tudi veliko monoklonskih protiteles, ki delujejo na rastne faktorje ali inhibirajo njihove celične receptorje. Tako se prekine prenos njihovega signala v celico. Med takimi zdravili je precej sodobnih tarčnih zdravil, katerih tarče so predvsem pro-angiogeni faktorji in njihovi receptorji (več o tarčnih zdravilih je napisano v drugem prispevku tega zbornika). Najbolj znana predstavnik sta bevacizumab in cetuximab, ki se uporabljata pri zdravljenju raka debelega črevesa. Transtuzumab se uporablja za zdravljenje raka dojke, rituximab pa za zdravljenje ne-Hodgkinovega limfoma. Uporaba anti-angiogenih zdravil je specifična, saj njihovo delovanje ni direktno na tumorske celice, ampak posredno,



**Slika 2:** Različne molekularne tarče v maligni celici omogočajo tarčno zdravljenje raka. (povzeto po EONS)

**Figure 2:** Different molecular targets in cancer cells enable targeted therapy of cancer. (EONS)

z zaviranjem rasti tumorskega žilja, anti-angiogeno delovanje. Zato je terapija s takimi zdravili kronična, saj odstotnost zdravil lahko povzroči nadaljno rast tumorja, delujejo citostatsko na rast tumorja. Za uspešnost takega zdravljenja, je potrebna popolna odsotnost stranskih pojavov. Žal je vse več podatkov o stranskih učinkih teh anti-angiogenih dejavnikov, ugotavljajo pa se tudi vrste tumorjev, ki se ne odzivajo na to vrsto zdravljenja, zato je potrebno intenzivno raziskovanje njihovega mehanizma delovanja, da bi ta vrsta zdravil dobila polno veljavo. Se pa trenutno uporabljajo precej uspešno v kombinaciji s citostatiki, s tem da podaljšajo čas do ponovitve bolezni in kvaliteto življenja bolnikov (1, 2, 5-9).

*Genska terapija* je tudi specifična vrsta zdravljenja raka. Osnovni princip genske terapije je z vnosom specifičnega gena v celice selektivno vplivati na tumorske celice (Tabela 2). Osnovni pristopi genske terapije raka so, da vnos terapevtskega gena v tarčno tkivo inducira ekspresijo tumor supresorskih genov, utiša ekspresijo dominantnih onkogenov, spodbudi imunski odziv oz. sproži imunogenost tarčnega tkiva, aktivira encime za nastanek citotoksičnih produktov, deluje antiangiogeno ali onkolitično. Med terapevtske gene, ki so se izkazali za zelo učinkovite v predkliničnih raziskavah in so prešli v klinične raziskave, sodijo (1, 2, 10-14):

- tumor supresorski gen p53;
- anti-sense oligonukleotidi in siRNA-molekule, ki s specifično vezavo na tarčno mRNA onkogene inhibirajo njegovo ekspresijo (npr. Her-2/neu, cyclin-E, c-myc);
- geni za interleukine (IL-2, IL-4, IL-12), HLA-B7 in MHC, ki stimulirajo protirakavi imunski odgovor;
- gen timidin kinaze virusa *Herpes simplex*, ki v tarčnih celicah aktivira sistemsko vnešen ganciklovir (GCV), aktiven GCV pa vpliva na inhibicijo sinteze DNA v delečih se celicah; ter
- najpogosteje študirana onkolitični adenovirus ONYX-015 in virus *Herpes simplex* G207, ki z delitvami samo v tumorskih celicah povzročita lizo celic, stimulirata imunski odziv na tumorske celice ali med delitvijo sprožita nastanek toksičnih produktov.

Večina kliničnih študij z omenjenimi terapevtskimi geni je v fazi I, I/II ali II kliničnih raziskav (12).

Na ta način lahko lokalno v tumorju vplivamo na rast tumorskih celic, lahko pa delujemo tudi sistemsko v primeru, ko z gensko terapijo vnašamo v mišico ali kožo gene, ki izločajo imunostimulatorne molekule s protitumorskim delovanjem.

## 7 Zaključek

Tarčna zdravila in genska terapija sta zelo perspektivna načina zdravljenja raka, ki sta tudi v mnogih kliničnih poskusih. Njihovo vlogo v zdravljenju raka se še vedno preučuje, a kot samostojni zvrsti zdravljenja se verjetno ne bosta v celoti uveljavili. Predvsem se bosta uporabljali pri adjuvantnem zdravljenju ob kemoterapiji in radioterapiji. Kljub temu, da že veliko vemo o molekularnih mehanizmih nastanka in ravoja raka, pa je biologija rakave celice zelo zapletena. Vedeti moramo, da včasih delovanje na eno tarčo v celici ni dovolj, saj obstajajo še druge poti signalizacije v celici, ki jo lahko obidejo. Takrat naš terapevtski pristop spodleti. Bodočnost zdravljenja raka je v ciljanju več tarč v tumorskih celicah, podobno kot pri načrtovanju kemoterapevtskih shem, z več različnimi prijemališči.

## 8 Literatura

1. Pecorino L. Molecular biology of Cancer. Mechanisms, targets, and therapeutics. New York, Oxford University Press, 2008:
2. Tannock IF, Hill RP: The basic science of oncology. New York, McGraw Hill, 3rd edition. 2007.
3. <http://www.cancerquest.org>
4. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. Cell 2000; 100: 57-70.
5. Folkman J, Angiogenesis: an organizing principle for drug discovery. Nat Rev 2007; 6: 273-286.
6. Siemann DW, Bibby MC, Dark GG, Dicker AP, Eskens FALM, Horsman MR, Marme D, LoRusso PM. Differentiation and definition of vascular-targeted Therapies. Clin Cancer Res 2005; 11: 416-420.
7. Patterson DM, Rustin GJS. Vascular damaging agents. Clin Oncol 2007; 19: 443-456.
8. Holland JF, Frei E. Cancer medicine. London, BC Decker 2006.
9. Hait WN. Targeted cancer therapeutics. Cancer Res 2009; 69: 1263-1267.
10. Štrukelj B in Kos J. Biološka zdravila. Ljubljana, Slovensko farmacevtsko društvo. 2007.
11. Kosmodel SB, Spitz FR. Gene therapy for cancer and metastatic disease. Expert Rev Mol Med 2003; 5: 1-18.
12. Palmer DH, Young LS, Mautner V. Cancer gene-therapy: clinical trials. Trends Biotechnol 2006; 24: 76-82.
13. Kamenšek U, Serša G. Targeted gene therapy in radiotherapy. Radiol Oncol 2008; 42: 115-135.
14. Čemažar M, Serša G. Electrotransfer of therapeutic molecules into tissues. Curr Opin Mol Ther 2007; 9: 554-562.