

## **Áttörő innovációk a transzlációs medicinában: célpontok és fegyverek**

### **Onkológia**

Az onkológiai kezelések eredményessége elsősorban az adott daganatra jellemző kóros jelátviteli folyamatok helyreállításával valósítható meg. A precíziós onkológiai kezelések első lépése az adott tumorokban károsodott molekulák és lehetséges terápiás célpontok felismerése, amelyek célzott gátlása átütő eredményekhez vezetett bizonyos ráktípusokban. A jelenkor technológiai fejlesztései, elsősorban a nagy áteresztőképességű molekuláris genetikai vizsgálómódszerek elterjedése a mindennapi klinikai gyakorlatban lehetőséget teremtett arra, hogy az eltávolított daganatokból komplex áttekintést nyerjünk azokról a genetikai eltérésekről, amelyek a terápia választásának alapjait jelentik. Ezen vizsgálatok eredményei alapján olyan kezelések indikációja is lehetséges, amelyek az adott daganatban korábban a célpont ismeretének hiányában fel sem merülhettek. Az Országos Onkológiai Intézetben (OOI) 2020 nyara óta működik az Országos Molekuláris Onko-Team (OMOT), aminek feladata tudományos bizonyítékok és egységes szakmai elvek alapján dönteni a molekuláris genetikai vizsgálatok indikációjáról. Indokolt esetben ma már lehetőség van állami finanszírozásban is az adott daganatokra jellemző fókuszált (tipikusan kis génpaneles), közepes (150–300 génpaneles) vagy nagy ( $\geq 500$  gént tartalmazó) vizsgálatok végzésére is. Az elmúlt két évben az OMOT vezetésével a nagy génpaneles vizsgálatok is immár szabályozott keretek között zajlottak, melynek tapasztalatait részletesen ismertetjük.

### **Hematológia**

A hematológiai precíziós medicina 1997-ben a monoklonális kiméra antiCD20 antitesttel kezdődött, a B-lymphocyta eredetű lymphomák/leukémiák kezelésében. Hamarosan bevezetésre került 2001-ben az imatinib, egy kis molekulájú protein-tirozinkináz inhibitor, ami hatékonyan gátolja a Bcr-Abl és Philadelphia kromoszóma pozitív krónikus myeloid leukémiás sejtek proliferációját. Az eltelt több, mint 2 évtized során számos (onko)hematológiai betegség jobb megismerését követően többféle célzott terápia került befogadásra (monoklonális antitest, antitest-gyógyszer

konjugátum, bispecifikus antitestek, kináz inhibitorok, BCL-2 gátló, proteaszomagátlók, immunmodulánsok, PD1 gátlók, CAR-T-sejt stb.). Előadásomban az akut myeloid leukémia célzott kezelési lehetőségeinek elmúlt 5 évben történő fejlődésén keresztül szeretném bemutatni, hogy egy közel fél évszázada használt kemoterápiás megközelítés hogyan változhat meg, egy betegség biológiájának és genetikájának jobb megismerését követően. A különböző támadáspontú gyógyszerek (gyógyszer konjugált antitest, kináz, IDH1 és 2, BCL-2, hedgehog gátlók stb.) jelentősen javították a leukémiás betegek progressziómentes/teljes túlélését és életminőségét.

## **Reumatológia**

A mozgásszervi krónikus gyulladásos betegségek (arthritisek: rheumatoid arthritis, spondylarthritisek, juvenilis idiopathiás arthritis) hátterében olyan sejtes és molekuláris immunológiai-gyulladásos mechanizmusok állnak, melyek célpontként szolgálhatnak a terápia során. jelenleg tíznél több célzott terápia, ezeken belül fehérje természetű biologikumok és szintetikus orális tirozinkináz-gátlók állnak a betegek rendelkezésére. Ezek a szerek képesek a betegséget remisszióba hozni, vagy legalább alacsony betegségaktivitást eredményezni. De továbbra is nagy az igény („unmet need”) további gyógyszerek fejlesztésére. A sejtfelszíni molekulák és a vérben, ízületben termelődő szolubilis mediátorok elleni terápiák mellett számos új lehetőség, mint például az antigén-specifikus immunterápiák jelenthetnek jövőbeli reményt a betegek számára.

## **Szisztémás autoimmun betegségek**

Az elmúlt években a gyulladásos reumatológiai kórképek mellett egyre több célzott biológiai vagy kis molekulájú célzott terápia került be a szisztémás autoimmun betegségek napi kezelési gyakorlatába. A kezelések célpontja a patogenezisben részt vevő gyulladásos citokinek, immunsejtek, a jelátviteli folyamatok molekulái. A terápiák egy része ténylegesen egy-egy betegségre törzskönyvezett molekula, mint a B-sejt elleni vagy I-es típusú interferon receptor elleni kezelés szisztémás lupus erythematosusban, interleukin-6-gátlás óriássejtes arthritisben vagy anti-CD20 kezelés

ANCA-asszociált vasculitisekben. Ezek mellett indikáción túli kezelésként alkalmazunk számos egyéb célzott terápiát (JAK-gátlók, kostimulátor molekula, anti-CD20), amelyek használatára elsősorban refrakter betegségekben került sor, és az ebből származó hatékonysági eredmények vezettek a napi alkalmazásukhoz.

Ugyanakkor a szisztémás autoimmun betegségcsoportban szükséges további célpontok feltérképezése (alacsony dózisu IL-2 kezelés, plazmasejt-deplécio, anti-CD40L, CAR-T-sejt terápia stb.), amely vizsgálatok eredményei a közeljövöben várhatóak, és amelyek javíthatják a remissziós rátát, az életminőséget és a túlélést.

### **Bőrgyógyászat**

Krónikus gyulladásoos bőrbetegségek (pszoriázis, atópiás ekcéma, hidradenitis stb.) immunpatogenezisének megismerése során új terápiás célpontok kerültek azonosításra, és ez lehetőséget adott ezen betegségek eredményes kezelésére. A gyulladás kiváltásáért felelős molekulák vagy receptoraik célzott gátlása antitestekkel vagy a jelátviteli útvonalak blokkolása kis molekulákkal számos krónikus betegség közel teljes tünetmentességét eredményezi. A tumor immunológiai kutatások a bőrdaganatok kezelésére számos új gyógyszer kifejlesztését eredményezték, melyeket a közös mechanizmus miatt ma már számos más tumorok kezelésére is alkalmaznak.

### **Gasztroenterológia**

Az elmúlt években a célzott terápia a különböző gasztrointesztinális kórképek immunpatomechanizmusának alaposabb megismerése révén egyre jelentősebb terápiás sikerrel kecsegtet az immunmediált gyulladásoos kórképek, a krónikus fibrózissal járó elváltozások és a különböző malignus elváltozások kezelésében egyaránt. A gyulladásoos bélbetegségek növekvő epidemiológiai súlya folyamatosan újabb és újabb fegyvereket ad a kezünkbe: az anticitokin-terápiában az anti-TNF-éra elmúltával az IL-23-blokkolás a sláger; a szelektív Janus-kináz-gátlók a terápiás hatékonyságuk mellett a kedvezőbb mellékhatás profil ígérétét hozták el, míg a lymphocyták migrációs gátlása az antiintegrin-kezelésen túl a sphingosin-1 foszfátreceptor-moduláción keresztül lehet hatékony. A kulcslépés a rendkívül széleskörű klinikai fenotípussal járó betegekben prediktálni a különböző terápiák sikerét és ezáltal a

legjobb első terápiát választani: ebben a DNS metilációs markereken alapuló chip lehet a segítségünkre, a „multi-omic” szemléleten túl; utóbbi a mikrobiom, metabolom és proteom profilt is figyelembe veszi. A különböző terápiák modellezésében pedig a tisztán epiteliális, intesztinális őssejt alapú „mini-organoid” segíthet. A fibrózis aktivált transzkripciós network megismerése jelentős előrelépést hozhat a non-alkoholos steatohepatitis és a NOD-2 funkcióvesztéssel járó, STAT-3 dependens makrofág-fibroblast átalakulással járó sztenotizáló, anti-TNF refrakter Crohn-betegség jövőbeni kezelésében. A hepatitis C és B vírus teljes körű eliminációjának 2030-as WHO-céldátumának betartásában jelentős előrelépést hozhat a B vírussal fertőzött anya-magzati átadás eliminációja és a vakcina immunogenitásának erősítése a rizikócsoportokban.

## **Szemészet**

A szemészeti eredetű örökletes retinadisztrófiák (Inherited Retinal Dystrophies, IRD) heterogén csoportot képeznek, a retina, illetve a látóideg érintettségével járhatnak. Napjainkban a figyelem az örökletes formákra koncentrálódik, mivel az átlagéletkor növekszik, a látás az idősödés során romlik, végső esetben vakságot is okozhat. Az érintett anatómiai rétegekben a fotoreceptorsejtek, a mitokondriumok, a pigment epithelium anyagcsere eltérései, kóros struktúrfehérjék szintézise, az A-vitamin kóros metabolizmusa játszhatnak szerepet. Jelenleg az RPE-65 génmutáció kezelhető hatékonyan. Az IRD-k kezelésében a génszerkesztési eljárások (pl. intraocularis gyógyszer tartalmazó vektorok, génszerkesztés stb.), valamint neuroprotekción, őssejtterápiára, optogenetikai (mikrobiális fotopigment expresszálása) módszerek jöhetnek szóba. A korábban gyógyíthatatlannak tűnő IRD-k gyógyításában új genetikai eljárások segítségével az érintett betegek látóélessége javítható, hosszabb távon megőrizhető, amely az önálló életvitelhez nélkülözhetetlen.

## **Neurológia**

A Parkinson-kór leírását James Parkinson (1817) nevéhez kötik, azonban bizonyítható, hogy Pápai Páriz Ferenc már 1690-ben leírta a betegséget (Bereczki D.: *Parkinsonism & Related Disorders*. 2010, 16: 290). A Parkinson-kór kezelésében (a mély agyi

stimuláció mellett) áttörő jelentőségű azoknak a pumpáknak a kifejlesztése, amivel a levodopát közvetlenül a jejunumba bejuttatva egyenletes vérszintet lehet biztosítani, ami jelentősen csökkenti a motoros fluktuációkat, drámaian javítva ezzel a betegek életminőségét. Az utóbbi évtizedekben számos új szert törzkönyveztek az epilepszia kezelésére, ennek ellenére nem csökkent a gyógyszeres terápiára rezisztens betegek mintegy 30%-os aránya. Számukra jelenthet megoldást az utóbbi évtizedben kifejlesztett a sztereo-EEG, amivel az agykéregben akár néhány mm-es epileptogén fókuszok azonosíthatók, azok sebészi eltávolítása után a betegek jelentős eséllyel rohammentessé válnak. A sclerosis multiplex (SM) első orvosi leírása után (Carswell 1838) másfél évszázad telt el az első hatékony SM-gyógyszer törzkönyvezésig (1993). Azóta több mint egy tucat újabb készítmény került az SM terápiás eszköztárába, melyek jelentősen csökkentik az SM-re jellemző visszaesések számát, csökkentik a betegség progresszióját.

## **Pulmonológia**

A tüdő létfontosságú szerv, feladata a szervezet egész életen át tartó oxigénnel történő ellátása. A légzőszerv a külső környezethez folyamatosan és nagy felületen érintkezik, így kiváló védelmi mechanizmusokkal és regenerációs képességgel rendelkezik. A légutak és a tüdőparenchyma betegségei nagyon nagy hatással vannak a teljes szervezetre: a környezeti hatások, infekciók, degeneratív és kóros regeneratív mechanizmusok ismerete és kezelési lehetőségei kiemelten fontosak. Az előadásban a hörgőrendszer és a tüdő finomstruktúráját érintő hatások által okozott gyakori kórképek, valamint a tüdőrák modern medicinális diagnosztikus és transzlációs kutatásokon alapuló terápiás lehetőségei kerülnek bemutatásra.