

Prof. dr med. Janusz Rak

Konspekt wykładu: MYŚLI, KTÓRE LECZĄ – REFLEKSJE NAD POSTĘPEM W RACJONALNEJ TERAPII PRZECIWNOWOTWOROWEJ

Postęp nigdy nie jest zbyt raptowny wówczas, gdy chodzi o ratowanie życia i zdrowia ludzkiego, na przykład poprzez zwalczanie chorób. Dlatego niemal 40 lat po ogłoszeniu przez administrację amerykańską wojny z rakiem rodzi się frustracja z powodu nieustającego zagrożenia chorobami nowotworowymi w stopniu, który Clifton Leaf – publicysta i pacjent – nie zawahał się nazwać klęską. Według autora miałyby to kontrastować z postępami w leczeniu chorób krążenia.

Wydaje się jednak, że choć środowisku naukowemu związanemu z badaniami onkologicznymi zawsze potrzebna jest konstruktywna krytyka i introspekcja, trudno nazywać obecny stan rzeczy klęską. W istocie postęp w tej dziedzinie jest tak ogromny, że można go mierzyć jedynie wielkością wyzwania, jakie przed nią stoi. Tak więc w ciągu minionych 30–40 lat zmienił się nie tylko stan wiedzy, ale również sama koncepcja nowotworów oraz metody ich leczenia. Są też liczne dowody rosnącej skuteczności w tej dziedzinie.

Owe zmiany nie dokonują się przypadkowo. Przeciwnie, ich motorem i niezbędnym warunkiem jest twórcze myślenie, rozumna eksploracja, jak również poznawanie prawideł i praw procesów biologicznych, medyczne ‘wynałazki’ i ich udoskonalanie. Pasja, talent, cierpliwość i fundusze są i będą siłą napędową tego procesu. W jego wyniku w ciągu ostatniej dekady pojawiły się zupełnie nowe leki przeciwnowotworowe, tzw. leki „celowane” (*targeted agents*), których działanie opiera się raczej na podstawach dowodowych i racjonalnych niż empirycznych. Każdy z tych medycznych ‘wynałazków’, które otoczone są mgłą nazw firmowych (Herceptin, Gleeevec, Avastin), nosi w sobie cząstkę zrozumienia choćby niektórych mechanizmów biologicznych nowotworzenia oraz wpływu, jaki ten proces wywiera na zdrowe tkanki atakowane chorobą. Przykładem tego jest wzrost naczyń krwionośnych guza (angiogeneza nowotworowa).

Czy leki te doprowadziły do opanowania chorób nowotworowych? Z całą pewnością jeszcze nie, ale stanowią one cenny ‘prototyp’, na którym można oprzeć kierunek dalszego rozwoju. Refleksje nad jego kolejami ułatwiają nam pytania, analogie inżynierskie oraz reminiscencje historyczne, które uczą szacunku dla ogromu zadań i dla ludzi, którzy je podjęli.

Jak powstaje lek przeciwnowotworowy? Pierwsze leki „celowane” zaczęto stosować między rokiem 1998 i 2004, czyli niemal w setną rocznicę innego przełomowego wydarzenia z dziedziny ludzkiej myśli – pierwszego lotu mechanicznego braci Wright (1903). Ten drugi przełom był możliwy dzięki wcześniejszemu poznaniu praw przepływu gazów i siły unoszącej, jaka powstaje. Tylko dlatego, że teoria ta została wypróbowana w praktyce, doszło do rewolucji w dziedzinie lotów, o której rzadko myślimy, sadowiąc się w nowoczesnym samolocie. Doraźnie jednak w 1903 roku nic się nie zmieniło w życiu współczesnych Wrightom ludzi i stan ten miał trwać przez następne co najmniej 50–60 lat. Taka jest skala czasu, w której odbywa się postęp.

Nawet najbardziej złożone urządzenia techniczne (samolot) ustępują złożonością organizmowi człowieka. Ten ostatni składa się z co najmniej 100 trylionów (10^{14}) podstawowych ‘części’ – komórek – a w każdej z nich mieści się wiele ‘podzespołów’ (organelli). Aparat ten realizuje program informacyjny zakodowany w 46 strukturach zwanych chromosomami, które zawierają między 20 a 25 tysięcy (25×10^3) jednostek składowych (genów), częstokroć w wielu kopiach i odmianach, o zróżnicowanym spektrum produktów białkowych.

Niemal każda komórka może stać się zarzewiem choroby nowotworowej. Nie dziwi więc istnienie ponad 300 rodzajów nowotworów o różnym pochodzeniu i biologii. A zatem poznanie „praw” rządzących procesem nowotworowym jest zadaniem niezwykle skomplikowanym. Jest zdumiewające, że mimo tej przytłaczającej różnorodności powstał aparat pojęciowy i metody badawcze, które już przynoszą konkretne wyniki.

W tym względzie spektakularnym sukcesem stały się badania nad rolą materiału genetycznego w chronicznej białaczce szpikowej, złośliwej chorobie krwi. Spostrzegawczość patologa Petera Nowella spowodowała, że już w 1960 r. zidentyfikowano znamienne zmiany chorobowe w chromosomach (strukturach zawierających geny). Jedną z nich, nazwaną mianem „chromosomu Philadelphia”, była widowym znakiem, że białaczka powstaje wskutek choroby genów. Obserwacja ta i wiele innych pobudziły ciekawość i intensywne badania nad istotą genów ‘rakowych’ i sposobem ich działania. W 1986 r. odkryto białko kodowane przez zmieniony gen chromosomu Philadelphia. Gen ten o nazwie BCR-Abl jest przykładem tak zwanych onkogenów, które napędzają wzrost nowotworowy. Geny, które hamują ten proces, to tzw. „supresory” i są one eliminowane przez komórki nowotworowe.

Dopiero piętnaście lat po odkryciu genu BCR-Abl i ustaleniu jego funkcji, doszło do przełomu medycznego. Było nim zsyntetyzowanie i scharakteryzowanie leku Gleevec, który blokuje działanie BCR-Abl i znacznie poprawia wyniki leczenia chorych na białaczkę szpikową. Zrewolucjonizował on leczenie tej choroby, w której jest rutynowo stosowany od 2001 r. Postęp w tej dziedzinie wciąż się dokonuje. W tym wypadku od biologicznej obserwacji do widocznej zmiany w efektach leczenia upłynęło aż 40 lat, w ciągu których przypadkowi pomagał nieustający strumień świadomej twórczej energii.

Istnienie białek i genów transformujących nie jest jedynym przykładem biologicznych „praw nowotworzenia”, których odkrycie zaznaczyło się w ostatnich dekadach. W 1971 r. Judah Folkman wystąpił z koncepcją, która zwracała szczególną uwagę na istnienie gęstej sieci naczyń krwionośnych w zmianach nowotworowych i zakładała, że naczynia te są źródłem wszelkiej komunikacji guza ze ‘światem zewnętrznym’, skąd też pochodzi niezbędny tlen i substancje odżywcze. A zatem naczynia krwionośne są motorem wzrostu komórek złośliwych, ułatwiają postęp choroby i jej rozsiew w organizmie.

Folkman postulował, by leczenie przeciwnowotworowe oprzeć na ataku na system krwionośny guza, gdyby tylko udało się zrozumieć, jak ten system powstaje i funkcjonuje. Dopiero w 1983 r. odkryto czynniki, które prowokują wzrost naczyń w nowotworach. Jeden z nich, nazwany początkowo czynnikiem przepuszczalności naczyń (VPF; Harold Dvorak), okazał się szczególnie obficie wydzielany przez komórki nowotworowe i później (1989 r.) został zbadany na poziomie genu przez Napoleona Ferrare i przemianowany na czynnik wzrostowy śródbłonna (VEGF). VEGF jest głównym motorem powstawania nowych naczyń krwionośnych („angiogenezy”).

W 1995 r. nasze laboratorium wykazało, że VEGF jest wytwarzany przez nowotwór w sposób sterowany białkami transformującymi/onkogennymi (takimi jak BCR-Abl). Dlatego pisaliśmy, że leki „celowane” (jak Gleevec) w pewnym stopniu również hamują wzrost naczyń, ale jest to efekt pośredni, który można wzmocnić. Istotnie, badania nad lekami hamującymi angiogenezę w sposób bezpośredni doprowadziły wkrótce do przełomu. W 2003 r. (w setną rocznicę lotu braci Wright) pierwsze badania kliniczne preparatu o nazwie Bevacizumab lub Avastin zostały pomyślnie zakończone. Lek ten okazał się skuteczny w leczeniu chorych z zaawansowanymi nowotworami jelita i jako pierwszy lek antyangiogeny został przyjęty do klinicznego stosowania. Avastin blokuje VEGF i jest obecnie dość powszechnie stosowany w onkologii. Tak więc dopiero po prawie 35 latach od rozpoczęcia badań nad rolą naczyń

krwionośnych w nowotworach wiedza ta zaowocowała lekiem, który przyniósł postęp i nakreślił kierunek przyszłych badawczych eksploracji.

‘Prawa’ opisujące działanie skomplikowanej maszyny ciała ludzkiego i jego chorób nie są w pełni poznane. Tempo odkryć w tej dziedzinie jest oszałamiające. Jednym z jego przejawów są nominacje do Nagrody Nobla. W 2009 r. listą nominacji mieli być objęci: James Till, Ernest McCulloch i John Dick za badania nad tzw. komórkami pnia (*cancer stem cells*). Ostatecznie nagrodzono Elizabeth Blackburn, Carol Greiner and Jacka Szostaka za badania nad mechanizmami nieśmiertelności komórek (nad telomerazą). Już wkrótce mogą się pojawić leki oparte na tych odkryciach.

Jest jeszcze wiele do zrobienia. Nasze laboratorium prowadzi badania nad tak zwanym transportem „pęcherzykowym”, który pozwala na komunikowanie się między komórkami nowotworowymi a ich niezmiennymi ‘sąsiadami’. Tą drogą białka onkogenne mogą się przenosić do komórek niestransformowanych, wywołując u nich ‘zachowania’ quasi-nowotworowe. Mamy nadzieję, że obserwacje te mogą się stać źródłem metod leczniczych i testów diagnostycznych.

Znajdujemy się w fascynującej fazie rozwoju technologii medycznej, w której racjonalizm i naukowe metody doprowadziły do powstania całkowicie nowych paradygmatów i sposobów leczenia. Te lecznicze ‘prototypy’ wymagają jeszcze wielu udoskonaleń, zanim dokona się ogólnie odczuwalny postęp, ale tak jak lot braci Wright, sukcesy te dowodzą, że postęp jest możliwy, a prowadzone i podejmowane badania naukowe mają do spełnienia ogromne zadanie.