

پیش‌بینی پاسخ دارویی برای هدایت درمان سرطان پستان

در حال حاضر، وضعیت بالینی در سرطان پستان پیشرفته به گونه‌ای است که راهنمایی بسیار کمی برای انتخاب یک دارو از بین طیف گسترده‌ی داروهای این بیماری، وجود دارد. از وضعیت گیرنده استروژن، وضعیت HER2 و زیرگروه‌های مبتنی بر PAM50 می‌توان برای طبقه‌بندی بیماران به منظور درمان با آنتی استروژن، درمان ضد HER2 و شیمی درمانی کمکی استفاده کرد. با این حال، هیچ بیومارکر اختصاصی ویژه‌ی دارو برای شخصی‌سازی درمان بیماران وجود ندارد.



مونا نادى^۱

۱- کارشناسی ارشد ژنتیک دانشگاه تهران شمال
پژوهشگر مرکز تحقیقات پزشکی شخصی آمیتیس ژن.

شخصی‌سازی انتخاب روش و استراتژی

رویکرد اصلی جستجوی نشانگرهای زیستی مبتنی بر دانش بیولوژیکی مکانیسم عملکرد هر داروی خاص بود. در سرطان پستان، از گیرنده استروژن به عنوان یک نشانگر زیستی ساده و تک استفاده می‌شود که با رنگ آمیزی به وسیله ایمونوهیستوشیمی (IHC) شناخته شده و برای انتخاب بیماران جهت درمان با تعدیل‌کننده انتخابی گیرنده استروژن تاموکسیفن یا مهارکننده‌های آروماتاز مانند لتروزول استفاده می‌شود، میزان پاسخ در گیرنده استروژن بیماران مبتلا به سرطان پستان تقریباً ۳۰٪ است. از جمله مثال‌های دیگر، توپوایزومراز ۲ برای پیش‌بینی اثربخشی داروهای مهارکننده توپوایزومراز ۲ مانند اپیروبیسین و جهش‌های BRCA است که جهت درمان با مهارکننده‌های PARP با میزان پاسخ متفاوت از ۲۰٪ تا ۶۰٪، استفاده می‌شود. درنهایت، با استفاده از سطوح HER2 / ErbB2 در IHC می‌توان بیماران را برای معالجه با تراستوزومب، پرتوزومب یا لاپاتینیب انتخاب کرد. باید در نظر داشت که دانستن هدف تنها بخشی از راه حل است. تراستوزومب که برای بیماران

اولیه قرار گرفته بودند، تنها ۱۵٪ بود. NGS توالی خیلی دقیقی از DNA را به روشی بسیار کارآمد ارائه می‌دهد. اما در حال حاضر استفاده از NGS، به جهش‌های تک ضربه‌ای یا بار جهش یافتگی تومور محدود می‌شود و اثر متقابل جمعی در داده‌ها ثبت نمی‌شود.

چه پروتئین با IHC باشد و چه DNA با NGS، رویکرد جستجوی نشانگرهای زیستی تنها برای انتخاب داروها، مزایای درمانی قابل توجهی را در سرطان پستان پیشرفته به ارمغان آورده است، اما متأسفانه هنوز شاهد درمان واقعی نیستیم. علاوه بر این، این رویکردها به پزشک در انتخاب دارو وقتی که چندین دارو برای انتخاب وجود دارد، کمک نمی‌کند.

با تقلید از یک استراتژی استاندارد میکروبیولوژی، موضوعی کاملاً متفاوت در مورد شخصی‌سازی درمان در اونکولوژی ایجاد می‌شود. به ویژه، ایده رشد باکتری‌ها در ظروف پتری و بررسی اثر ویژه آنتی بیوتیک‌ها، تقلید شد. یک روش استفاده از زئوگراف‌های مشتق شده از بیمار است؛ سلول‌های سرطانی یک بیمار در موش‌های بی‌نقص ایمنی کاشته می‌شوند. پس از آن، موش‌ها با

HER2 مثبت تجویز می‌شود، میزان پاسخ دهی ۲۵٪ و نه ۱۰۰٪ را ایجاد می‌کند.

بسیاری از پروژه‌ها با عطف به آینده، در جستجوی جهش‌های هدفمند با توالی یابی نسل بعدی (NGS) هستند و برای این اهداف در تلاشند. رویای یافتن یک داروی بسیار کارآمد برای یک جهش خاص از زمانی که داروی ایماتینیب برای بیماران لوسمی میلوئید مزمن با جهش‌های کروموزومی Philadelphia ساخته شد، وجود داشته است. رویای هدف قرار دادن جهش‌های منفرد، پروژه‌هایی مانند FoundationOne را ایجاد کرد که به عنوان سنجشی برای جستجوی جهش‌های هدفمند راه اندازی شده است. یک مثال دیگر، گروه آینده نگر کپنهاگ است که در فاز اول مطالعه، انواع تومورهای مختلط انتخاب شده برای درمانهای ضد سرطان را بر اساس وضعیت جهش یافتگی آنها شناسایی کرد، برای مثال، BRAF جهش یافته با ترکیب درمانی مهار کننده BRAF (EGFRi/MEKi) مانند ومورافنیب و panitumumab درمان شد. میزان پاسخ کلی از مطالعه دوم در گروهی که به شدت تحت درمان



برای مقادیر زیادی از داده‌های موجود حاصل از تراشه‌های استاندارد ژن به کار بردیم. با توجه به سال‌ها تلاش برای استانداردسازی، داده‌های حاصل از میکروآرایه‌های بیان ژن مانند Affymetrix HG-U133 قوی هستند و می‌توان با اطمینان به داده‌های نمایانگر بیولوژی درون توموری، داده‌های مختلفی را اضافه کرد. به ویژه، ما رشد سلول در شرایط آزمایشگاهی را بعد از درمان با یک دارو، با مبنای بیان ژن سلول‌ها مرتبط کردیم. موسسه ملی سرطان، که دارای ۶۰ رده سلولی مربوط به ده‌ها سال است، داده‌های مربوط به مهار رشد و داده‌های مبنای رونوشت را در دسترس عموم قرار داده است. ارتباط این داده‌ها، نتیجه‌ی خام تنظیم ژن در سلول‌های حساس و تنظیم ژندر سلول‌های مقاوم را برای هر دارو نشان می‌دهد. برای ارزیابی اهمیت بیولوژیکی این ژن‌ها، ما از فیلتر «رابطه بالینی» بیان ژن از ۳۵۰۰ تومور با منشاء

داروهای مختلفی درمان می‌شوند و فرد می‌تواند داروهای مؤثر ضد سرطان را شناسایی کند. از ایده‌های مشابه دیگر میتان به مدل‌های آزمایشگاهی مشتق شده از بیمار یا از بیوپسی‌های سرطان بیمار در مدل‌های آزمایشگاهی ۲ بعدی یا اسفروئیدهای ۳ بعدی تومور یا در نتیجه برون کاشت سلول‌های توموری در گردش (CDX) ایجاد می‌شوند، اشاره کرد. یک پارامتر مهم در موقعیت‌هایی مانند سرطان پستان پیشرفته، وجود داروهای مختلفی است که به عنوان درمان استفاده می‌شوند؛ همه این موارد در انتخاب داروها موثرند. محدودیت‌ها، شامل جریان کار نسبتاً گران و وابستگی دسترسی محلی سیستم‌ها برای استخراج و مدیریت سلول‌های تومور در گردش و یا زنده نگه داشتن سلول‌های توموری بعد از عمل است.

در زمینه انتخاب بین داروها، ما سعی کرده‌ایم رویکرد کاملاً متفاوتی برای پذیرش پیچیدگی سرطان داشته باشیم. ما روش‌های زیست‌شناسی آماری و محاسباتی را



ببریم و پیچیدگی داده‌ها را کنترل و منابع داده جداگانه را ادغام کنیم. این اتفاق در یک بخش بالینی شلوغ، پیچیده است. در آینده ممکن است در هر بیمارستان به متخصصان فارماژنومیک نیاز داشته باشیم تا به کارکنان برای کمک به اونکولوژیست‌ها یا حتی سایر تخصص‌ها در زمینه انتخاب و دنبال‌ه درمانی آموزش دهد.

با وجود تنوع در کارایی نشانگرها در پیش‌بینی سود در شرایط واقعی بالینی، اصلاح و بهبود همه روش‌ها لازم است. با داده‌های موجود حاصل از نتیجه، درمان و سنجش‌ها مراحل بعدی ترکیب این روش مقدماتی و ساختن نشانگرهای زیستی هیبریدی است، یا نشانگرهایی که با پیش‌آگهی‌های بالینی (مانند PAM50 یا Endopredict R) ترکیب شده‌اند یا نشانگرهای اصلاح شده پس از ارزیابی بالینی است. با داشتن اطلاعات کافی موجود، اعتبارسنجی جدید نشانگرهای هیبریدی امکان پذیر خواهد بود.

چنین تلاش‌هایی می‌تواند توسط مشارکت‌های دولتی و خصوصی پشتیبانی شود زیرا نهادهای دولتی داده‌هایی که برای مراحل بعدی لازم است را دارند. ما همکاری‌های مشترکی به منظور ساختن ابزاری برای کمک به انتخاب دارو پیشنهاد می‌دهیم. آیا این امکان وجود دارد که ترکیب ژنریک نسبت به محصول جدید گران قیمت مارک، فعال‌تر باشد؟ ممکن است داروسازان یا مالکان این موضوع را یک اختلال بدانند در حالیکه دریافت کنندگان از چنین تلاش‌هایی استقبال کنند. اما ما استفاده از دارو را تا حد امکان به نفع همه می‌دانیم.

از آنجا که بسیاری از گزینه‌های درمانی در سرطان متاستاتیک در دسترس هستند، ضرورت انتخاب دقیق آن آشکار است. این موضوع به استفاده کارآمد دارو در ارتباط با اثر و سمیت آن مربوط است. این امر از بسیاری جهات قابل دستیابی است، اما ما معتقدیم که جستجو در مورد جهش‌های منفرد باید با سایر پیش‌بینی کننده‌های دارو ترکیب شود تا بتواند پیچیدگی بزرگ سرطان را کشف کند.

منبع:

<https://www.futuremedicine.com/doi/full/10.2217/pgs-2018-0195>

مختلط استفاده کردیم. فقط ژن‌هایی که در مسیرهای تومورهای واقعی مشارکت دارند در پیش‌بینی پاسخ نهایی دارو ارزیابی می‌شوند. فیلتر الگوهای بیان ژن پس زمینه‌های بی‌ربط را کاهش می‌دهند و بنابراین بهبود چشمگیری در نسبت سیگنال به نویز ایجاد می‌کنند.

این سیستم در درجه اول بر روی داروهای تأیید شده بدون نشانگرهای زیستی تأیید شده مانند سیس پلاتین، 5-FU و فولوستران، تمرکز دارد. ما سعی می‌کنیم پاسخهایی برای این داروهای تأیید شده بیابیم، اما به صورت تئوری می‌توان از طریق این سیستم برای هر دارو یک نشانگر زیستی با اثر سمیت سلولی مستقیم بر روی سلول‌های سرطانی را تهیه کرد. این امر، آنتی‌بادی‌ها و داروهایی که بر روی سلول‌های اندوتلیال اثر دارند مانند بواسیزامب، مهارکننده VEGFR، را مستثنی نمی‌کند. اما با توجه به نشانگرهای زیستی ویژه برای اکثر داروهای موجود برای سرطان پستان، این سیستم امکان انتخاب موثرترین دارو را دارد.

یکی از عوامل مؤثر در کارایی این سیستم، چگونگی استحکام رونوشت‌ها است. ما بافت تومور فیکس شده در فرمالین و برش خورده با پارافین را در بیش از ۷۰۰ بیمار مبتلا به سرطان پستان پیشرفته با متوسط سن ۱۰ سال، ارزیابی کردیم. این سیستم در واقع قادر به پیش‌بینی نتیجه، اما فقط با برخی از داروها بود. ما نشان دادیم که چگونه درمان با اپیروبیسین به سن توده حساس نبود، اما با اینحال، هر دو آزمون برای فولوستران و اگرستان به درمان‌های طولانی مدت غدد درون ریز حساس هستند. با وجود بیش از ۲۰۰ ژن در هر پیش‌بینی کننده اختصاصی دارو (پیش‌بینی کننده پاسخ به دارو) مقادیر افزونگی لازم است. ما انتظار داریم که برخی از ژن‌ها کاملاً کنار گذاشته شوند و احتمالاً فقط تعداد کمی از ژنها، ژن مسبب باشند. با این حال ما معتقدیم در تعامل ژن-ژن با این سیستم سود بالینی وجود دارد.

چشم انداز آینده

سنجش‌هایی مانند تراشه‌های ژن Affymetrix در کمک به پیش‌بینی سرطان پستان، قوی به نظر می‌رسند. اما برای به دست آوردن یک تصویر کلی، باید اطلاعاتی در مورد جهش‌های DNA یا محصولات پروتئینی را نیز در نظر بگیریم. ما باید حداقل از عمق داده‌ها بهره