

The background of the cover is a vibrant, futuristic illustration. It features a glowing orange and yellow sun or starburst at the top center, from which a wavy, multi-lane road or path leads towards the viewer. The scene is framed by large, textured DNA double helices on the left and right sides. Numerous small, glowing red spheres, resembling cells or molecules, are scattered throughout the dark space.

НОВА ЕРА В ОНКОДИАГНОСТИКАТА

*Как генетиката персонализира
борбата с рака*

TruSight Oncology Comprehensive (TSO)

Изчерпателно Геномно Профилиране при
онкологични заболявания,
Comprehensive Genomic Profiling – CGP



Специално предложение за Вас, нашите читатели –
през юли, август и септември вместо за **4 800 лв.**
тестът се предлага на цена от **4 500 лв.** с промокод
GenMagPromo.

Източник: iStock

Заявете на Регистратура ползването на промокод!

Уважаеми читатели и колеги,

Имам удоволствието да Ви представя първия брой на списание „Genica Magazine“. През последните почти 20 години лаборатория „Геника“ се утвърди като една от най-добрите и водещи лаборатории за молекулярно-генетични изследвания в България и спомогна за развитието на генетичната диагностика както у нас, така и на световно ниво. В хода на това развитие изследвахме хиляди пациенти от Балканите, Европа и света. Нашата мисия от самото начало е да осигурим ранна и прецизна генетична диагностика и да насърчаваме навременната профилактика.

Със следващата стъпка в нашето развитие, а именно създаването на научно-популярно списание с фокус върху генетиката, целим да укрепим връзката между Вас – пациентите, медицинските и генетичните специалисти.

Вярвам, че потенциалът за развитие на списание „Genica Magazine“ ще се основава на съвместната ни работа за предоставяне на актуална и достъпна информация, с акцент върху безценната връзка между генетичните изследвания и персонализирания подход в съвременната медицина.

**Професор Албена Тодорова, гбн
Ръководител сектор „Молекулярна генетика“
Лаборатория „Геника“**

**Уважаеми читатели,**

Пред Вас е първият брой на научно-популярното списание „Genica Magazine“, с фокус върху генетичните изследвания, предразположения и заболяванията, свързани с тайните, закодирани в нашия геном.

С настоящия брой Ви каним да надникнете в новата ера при онкологичните заболявания, където персонализираната медицина вече не е бъдеще, а реалност и индивидуалният подход променя начина, по който разбираме, диагностицираме и лекуваме рака. Списание „Genica Magazine“ е част от нашата мисия за цялостна грижа за пациента и има за цел да представя водещите научни постижения в генетиката и най-новите методи за диагностика и превенция.

Нашето желание е да споделяме актуална информация за световните тенденции и изследванията с цел профилактика и лечение както с нашите незаменими партньори – медицинските специалисти, така и с нашите пациенти, които са в центъра на дългогодишните ни усилия за по-добро здравеопазване в България.

В списанието ще откриете статии от нашите молекулярни биолози и генетици, интервюта с водещи медицински специалисти, новини за иновации в генетиката, както и информация за акредитираните изследвания, които лаборатория „Геника“ предлага.

Убедена съм, че заедно можем да превърнем списание „Genica Magazine“ в разпознаваемо и значимо издание, което допринася за по-доброто разбиране на това как генетиката променя живота ни – от ранната диагностика, профилактика и превенция до персонализираното лечение.

Емилия Николова, гб

**Главен редактор на
списание „Genica Magazine“**

Уважаеми читатели,

С вълнение и удоволствие Ви представяме първия брой на списание „Genica Magazine“ – посветен на темата „**Нова ера в онкодиагностиката в България**“.

Живеем във време на глобални предизвикателства – болести, бедствия и икономически кризи, но именно в такива периоди се ражда **надеждата**, често съпътстваща периодите на преход към по-добро бъдеще. В световен мащаб днес онкологията преминава през подобен преходен период – от **класическите** подходи за лечение към **персонализирана медицина**, водена от генетичните данни и технологичния напредък.

Раковите заболявания все още са една от **основните причини за смъртност** в глобален мащаб, а случаите в развиващите се страни продължават да се увеличават. Ракът не е просто едно заболяване, а **сложна мрежа** от генетични промени, които правят туморните клетки устойчиви, подвижни и „невидими“ за имунната система. Затова и усилията на учените са насочени към разработване на **прицелни терапии** срещу тези „изродени“ характеристики на раковите клетки.

Ние, специалистите от лаборатория „Геника“, сме част от **мултидисциплинарните** екипи, които вървят **заедно** с пациентите с онкологични заболявания по трудния път на диагностиката и избора на ефективна терапия. Нашата амбиция е да **затвърдим** мястото на генетиката в новогенерационната онкодиагностика в България, като предоставяме данни от **иновативните изследвания**, които извършваме с цел прецизиране на терапията и по-добра и ефективна грижа към пациента.

В този брой ще Ви разкажем за **генетичните основи на рака**, за ролята на генетичното **профилиране** и търсенето на специфичните мутации и биомаркери, които определят какъв е видът му, колко е агресивен и кои **терапии** биха били най-ефективни. Ще разгледаме и ключовата роля на **вирусите** в канцерогенезата, както и защо познаването на генетичния профил на пациента вече не е лукс, а **необходимост**.

Ние от „Genica Magazine“ вярваме, че **познанието е двигател** на напредъка, а науката е нашият **компас** в прехода към **по-добро бъдеще**.

Благодарим Ви, че вървите с нас.

Приятно четене!

От редакцията



Съдържание

1	Генетика и рак – част 1: Генетични основи на рака <i>Силвия Андонова, дб</i>	4
2	Генетика и рак – част 2: Генетичните изследвания <i>Силвия Андонова, дб</i>	7
3	Персонализирана онкология: Защо е важно да познаваме своя UGT1A1 статус при лечение с Иринотекан <i>Габриела Ковачева</i>	11
4	Мозъчни тумори при възрастни: Животът не свършва с диагнозата <i>Емилия Николова, дб</i>	15
5	Мозъчни тумори при деца: Напредък и предизвикателства <i>Емилия Николова, дб</i>	20
6	Фармакогенетика или как вашите гени могат да насочат лечението при рак <i>Иван Туртуриков</i>	25
7	Генетични изследвания за герминативни мутации при наследствени онкологични заболявания <i>Мария Глушкова, дб</i>	30
8	IGHV изследване при хронична лимфоцитна левкемия <i>Ангелина Йосифова</i>	32
9	МаттаТурер – иновативният тест за определяне на субтиповете рак на гърда <i>Рада Будинова</i>	34
10	Цервикален карцином и HPV: Тиха заплаха с доказана превенция <i>Кремена Месечкова, дб; Емилия Николова, дб</i>	36
11	Вирусите и ракът на простатата: скритата връзка и нови възможности за неинвазивен скрининг <i>Анита Кавръкова, дб; Елена Тодорова</i>	38
12	Иновация в персонализираната онкодигностика <i>интервю с проф. Албена Тодорова, дбн; Тихомир Тодоров, дб и Мария Глушкова, дб</i>	43

Генетика и рак

Нека поговорим...

Автор: Силвия Андонова, дб
април 2025 г.

Част 1 Генетични основи на рака

В своята впечатляваща книга-биография на рака д-р Сидхарт Мукхърджи го нарече **„Императорът на всички болести“**.

Ракът е сложно заболяване.

Може да има много лица. И много агresi...

Може да се развие **навсякъде** в тялото, да бъде различен — рак на белия дроб, на гърдата, на дебелото черво, на слюнчените жлези, на мозъка, на костите, на кръвта, на кожата... Различните видове рак имат сходни черти, но свой **специфичен** път на развитие и разпространение в организма. Някои форми нарастват бързо и се разпространяват бързо. При други тези процеси протичат много бавно. Едни форми на рак се лекуват най-успешно с хирургична интервенция. Други реагират добре на химиотерапия. С непрекъснатото развитие на технологиите и навлизането на нови възможности за изследвания в медицината се натрупаха знания, помагачи за **по-доброто разбиране** на онкологичните състояния и за **по-ефективната терапия**. Вече е известно например, че между 50 и 75% от фамилените случаи на рак на яйчника се дължат на мутация в BRCA гените. Тези гени станаха много известни заради холивудската актриса **Анджелина Джоли**, която губи майка си, баба си и леля си от рак, а извършените генетични изследвания при нея доказаха носителство на мутация в BRCA1 гена. Това прави нейният риск за развитие на рак на гърдата 87%, а на яйчниците — 50%. През 2013 г. г-жа Джоли избра да си направи двойна мастектомия, а две години по-късно се подложи и на операция за отстраняване на яйчниците и фалопиевите тръби и така изведе рака и себе си **пред светлините на прожекторите**.

Но нека говорим и с цифри...

В световен мащаб онкологичните заболявания са **втората водеща причина** за смъртност след сърдечно-съдовите болести. По данни на Националния статистически институт така

стоят нещата и в България — смъртността от злокачествени новообразувания у нас през последните 10 години се движи между 241 и 265 / 100 000 души (или средно 251.6 / 100 000). Почти половината от починалите от онкологично заболяване са с **рак на белия дроб** (основно мъже!), втората по честота причина е **рак на дебелото черво**, следван от **рак на панкреаса**. От специфичните по пол онкологични заболявания, **ракът на простатата** е причина за **10%** от смъртните случаи при **мъже**, а **ракът на гърдата** е отнел живота на **16%** от случаите при **жени**. Според публикуваните данни от Европейската информационна система за рака (ECIS), въз основа на тенденциите в заболяемостта, в **България се очакват около 31 485 нови случая на рак годишно**.

Много или малко е това?

Това е все едно всяка година да изчезва по един български град като Видин, Кюстендил, Монтана, Търговище или Димитровград, които са с население между 30 и 35 хил. души. **Много или малко е това?**



Източник: FreePress

Защо възниква ракът?

Нормално клетките следват определен график на клетъчното делене съгласно точно определени механизми – **в синхрон, валиден за целия организъм**. Те умират, когато са увредени или изхабени и мястото им се заема от други нормални клетки.

Но **раковите клетки са различни**.

Те са двойници на нашите, иначе нормални клетки, които се променят и сякаш **полуудяват** и излизат от контрол. И уж са клетки със същите гени, а са различни – силни, инвазивни, безсмъртни. Те изтласкват нормалната тъкан и завладяват организма, от който са произлезли и от чийто контрол са се измъкнали, унищожавайки го със своето безсмъртие.



Ракът вероятно е бил **спътник** на човека през цялата ни история – известно е, че **мумии** от древен Египет носят следи от рак на костите (остеосарком) по себе си. Най-древното описание на рака е датирано на **3000 г.пр.н.е.** и е върху древен папирус. Бащата на медицината **Хипократ** (460–390 г. пр.н.е.) вероятно е кръстникът на това заболяване – той пръв използва термините „**carcinos**“ и „**carcinoma**“, правейки аналогия между формата на туморното образувание и формата на черупката на морския рак. **Гален** (129–216 г.н.е.) употребява

„**oncos**“, за да опише тумора – преведено от гръцки език думата „**onko**“ означава буца, маса. **Генетичната природа** на рака е предположена за пръв път през 1902 г. от немския зоолог **Теодор Бовери**, който изказва хипотезата за наличие на контрол на клетъчния цикъл и на фактори в клетката, които потискат преобразуването ѝ в туморна.

Ракът е генетична болест на клетъчно ниво.

Мутациите възникват в една клетка по време на живота на индивида, но последствията от това **касят целия организъм**. Отключеният неконтролируем клетъчен растеж води до инвазия в околните тъкани с образуване на **собствена** кръвоносна система за захранване на туморната маса с кислород и хранителни вещества. Някои туморни клетки може да се отделят от първичния тумор и да се придвижат през лимфата и кръвотока до други части на тялото, където да формират нова колония, наречена **метастаза**.

Ракът е често заболяване. Затова и не е изненада това, че на практика всеки човек е имал срещи с него – покрай свой близък или познат, който е бил болен. Част от онкологичните състояния са **наследствени (5–10%)**, но повечето се дължат на нововъзникнали мутации. Появата на определено онкологично състояние в дадена фамилия може да се дължи на **сходен** начин на живот или на сходно излагане на рискови фактори – напр. тютюнопушене, затлъстяване, честата употреба на вредни храни. Но може и да се дължи на **мутация**, предавана в поколенията и идентифицирана при всички засегнати в семейството. Скринингът за мутации в гените, за които е известна връзка с канцерогенезата е **важна част от стратегията за профилактика** на онкологичните състояния, за ранната диагностика, прогнозата и лечението им.

Как възниква ракът?

Клетките, изграждащи нашите тъкани **постоянно се делят** чрез процес, наречен митоза. В резултат на това делене е възможно да възникват случайни увреждания в ДНК

молекулата, но клетката разполага с множество **механизми**, с които да ги **предотврати или поправи**. Ако настъпилите ДНК-увреждания бъдат разпознати и не могат да бъдат поправени, то клетката бива унищожена, чрез т. нар. програмирана клетъчна смърт (**апоптоза**), а остатъците от този процес на унищожаване се изчистват от имунната система на организма.

Такава е стратегията за **контрол** на клетката. И тя обикновено работи.

Ако контролният механизъм обаче бива възпрепятстван по някакъв начин (например заради две или повече мутации в определени гени, които отговарят за това), то тогава клетката **ще може да избегне апоптозата и да оцелее**, въпреки че трябва да умре. Тя може да започне неконтролируемо да се дели и да произвежда себеподобни безсмъртни клетки, от които организма няма нужда. Така ще даде начало на туморен процес, познат ни като **онкогенеза**.

Провокиращи фактори могат да бъдат и прекарана вирусна инфекция (като HPV), облъчвания с радиоактивни лъчения, излагане на различни химични агенти, носителство на генна мутация или епигенетични промени, които да доведат до промяна в активността на различни гени и други.

Раковите клетки имат свои **специфични характеристики**.

- Те се делят **бързо**. Много по-бързо от заобикалящите ги нормални клетки.
- Те изглеждат **различно**. Имат по-окръглена форма от тази на нормалните клетки, тъй като мембраните им са „по-течни“.
- Имат различни **антигени** по повърхността си, а ядрата им са **големи** и уродливи.
- При деленето си раковата клетка произвежда свои наследници, които **унаследяват нейните изменени характеристики** и също са ракови клетки, като нея.
- Те подлежат на „**трансплантиране**“. Известно е, че ако ракови клетки бъдат инжектирани в здрава тъкан – те ще пролиферират там.
- Имат променена повърхност, което им позволява **лесно да завземат** всяко налично про-

странство и да изместват нормалната тъкан със своята инвазия.

- При разрастването и достигането до кръвния ток и лимфата раковите клетки могат **да бъдат транспортирани** до други, отдалечени части на тялото, където да метастазират.
- В раковата тъкан бива стимулиран процесът на **ангиогенеза**, при който се изграждат капиляри, доставящи кислород и хранителни вещества към тумора.

Канцерогенезата е многостъпален процес, при който една нормална клетка се превръща в ракова. От генетична гледна точка се счита, че за изява на туморен процес са необходими **поне две мутационни събития** в жизненоважни гени на една клетка, контролиращи клетъчния растеж и делене.

Т.е. една мутация обикновено не стига, за да се превърне нормална клетка в ракова.

Но една променена клетка е достатъчна, за да започне канцерогенеза...



Източник: FreePik

Генетика и рак

Нека поговорим...

Автор: Силвия Андонова, дб
април 2025 г.

Част 2 Генетичните изследвания

Кои гени са отговорни за канцерогенезата?

Най-често с развитието на туморен процес се свързват мутации в две основни групи гени: прото-онкогени и тумор-супресорни гени.

• **Тумор-супресорните гени** могат да бъдат възприемани като **"Стражите на клетката"**. Самото им име показва основната задача, която имат – да потискат туморогенезата, действайки като охранители. Те държат клетката под контрол като **забавят** клетъчното делене, **потискат** клетъчната пролиферация, **поправят** грешки в ДНК чрез репарационните системи на клетката, **контролират** програмираната клетъчна смърт (апоптозата). Възникването на мутации в тези гени ги **изключва**, деактивира действието им и така клетката може да излезе от контрол. Счита се, че възникването само на 1 мутация в един тумор-супресорен ген обикновено **не е достатъчно** условие да се развие рак. Наличието на една мутация създава предразположението към рак, а появата на втора го отключва. Основният пазител на генома ни е генът със скромното име **TP53**.

• **Прото-онкогените** са другите ключови гени, които участват в контрола на клетъчния цикъл и клетъчното делене. Мутации в тях ги **активират** и това може **да активира** неконтролируемото клетъчно делене. Има клетъчен свръхрастеж заради отключването на гени, които **иначе не работят**, както и свръхпродукция на растежни фактори или техните рецептори, които работят и без наличието на стимулатори. Продуктите на онкогените се наричат **онкопротеини**. Ако възникне мутация в **прото-онкоген** или се промени нивото на експресията му, той се трансформира в **онкоген** и настъпва deregulation и промяна на клетъчния цикъл. В момента са известни около 30 онкогена. Интересно е, че някои ретровируси притежават онкогени – например такъв е човешки-Т-лимфотропен вирус тип 1 (HTLV-I), причинител на Т-клетъчната левкемия при възрастни. Епщайн-Бар вирусът пък се асоциира с възникване на лимфом на Бъркит. Онкогените могат да се активират и от различни генетични вариации като транслокации, точкови мутации, делеции, инсерции.



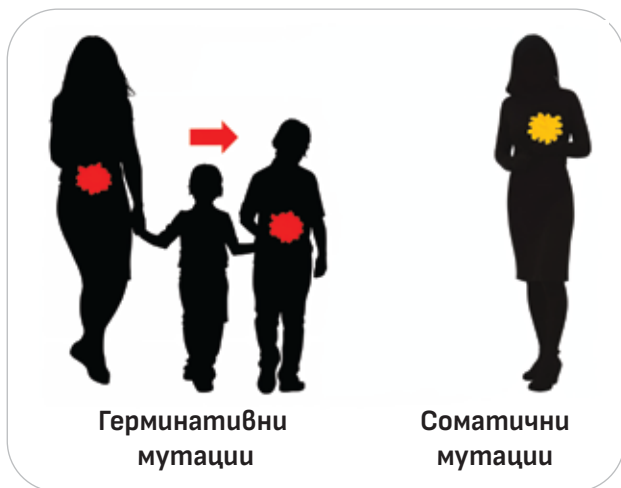
Източник: FreePik

Видове мутации и рак – Герминативни и соматични мутации

Всяка клетка в тялото — и нормалната, и туморната, има един и същ набор от около 20 хиляди гени, като разликите са в това кои гени са включени и работят и кои са изключени. Мутациите, касаещи онкологичните състояния могат да бъдат **унаследени** от родителите или да бъдат **придобити** от определени клетки на някакъв етап от живот.

- Мутации, с които сме родени, се наричат **герминативни**. Те се носят от всяка клетка на индивидите и се **унаследяват** като се предават в поколението. Те са виновниците за наследствените форми на рак.

- Мутациите, които са придобити като резултат от грешки по време на клетъчното делене или поради излагане на канцерогени, се наричат **соматични**. Т.е. те възникват на по-късен етап от живота на индивида, като засягат само негови **конкретни клетки** и **не се предават** в поколението му.



В **процеса на стареене** на човешкия организъм, клетките все по трудно се справят с поправката на настъпилите ДНК-увреждания и е възможно спонтанно възникнали генетични изменения (мутации) да не бъдат разпознати и унищожени, поради което да повишат риска от развитие на злокачествено заболяване. Придобитите соматични мутации са много **по-чести** от герминативните (унаследените) и повечето видове рак се дължат именно на тях.

Кое може да предизвика промяната на една клетка от нормална в ракова?

Като цяло, раковите клетки носят повече мутации, отколкото нормалните клетки. Те са нашият **полулял, излязъл от контрол „клонинг“**.

Но кое провокира това да се случи?



Индивидуалният риск от развитие на раково заболяване зависи от **комбинацията от наследствени фактори и фактори на околната среда**. Броят на факторите на средата, оказващи влияние, на практика е огромен. Йонизиращата радиация, например, има ясно изразено канцерогенно действие. Изследвано е и влиянието на затлъстяването, употребата на алкохол, на орални контрацептиви, липсата на физическа активност, дори употребата на боя за коса и лекарствени препарати на растителна основа и други. Доказани рискови фактори за туморогенеза са тютюнопушенето, инфекциите, радиацията, имunosупресивните медикаменти при органна трансплантация. Механизмът на действие на всички канцерогени е един и същ, а именно – увреждане на ДНК молекулата.

Ясно е, че някои рискови фактори могат да бъдат **избягвани**, други – не. Например и тютюнопушенето, и наличието на мутация в определен тумор-супресорен ген са рискови фактори за някои видове рак, но само тютюнопушенето може да бъде елиминирано.

Как могат генетичните изследвания да помогнат за диагностиката и за лечението на рака?

Персонализираната медицина отдавна навлезе в клиничната практика и е задължителна част от работата на добрите онколози. Изследванията в областта на Фармакогеномиката могат **да помогнат да се предвиди ефикасността и токсичността** на терапията, защото е възможно:

- За едни пациенти дадено лекарство да **не е токсично**, но и да **не помага**.
- При други – лекарството да е **токсично** и да **не помага**.
- Възможно е лекарството да е **токсично**, но да **помага**.
- Както и лекарството да **не е токсично** и да **помага**.

Вече е известно, че различната ефективност на прилаганата стандартна терапия при пациенти с онкологични състояния и различията им отговор към нея се дължат на **генетичните различия както в генома на пациентите, така и в раковия геном**.

Тогава в кое има повече смисъл?

Да изследваме ДНК на пациента с онкологично заболяване?

или

Да изследваме генома на тумора на този пациент?

Всъщност – зависи от целта и информацията, която ни трябва!

Интересуваме се коя таргетна терапия би била подходящата за конкретния рак при конкретния пациент? Или се интересуваме дали става дума за **фамилност** в определено семейство? Някои от разработените и налични в момента генетични изследвания позволяват да се получи отговор едновременно и на двата въпроса!

Кога да изследваме раковия геном?

Всеки тумор е различен и има **уникален** геномен профил, като този профил е **динамичен** и може да се променя с времето и с развитие на заболяването. Някои от мутациите в раковия

геном са **следствие** от туморния процес, а **не причина** за възникването му, като с нарастването на тумора нарастват и генетичните изменения в клетките му. Дори в един и същ тумор могат да бъдат открити **много и различни мутации**. Ето защо, информацията за генетичния профил на тумора е важна, за да може да се прецени най-ефективният подход за терапия и проследяване при всеки пациент. Генетичните изследвания се прилагат много интензивно за целите на т.нар. **таргетна терапия** с лекарства от ново поколение. Медикаментите за лечение на конкретни онкологични състояния могат да бъдат разработени насочено към **конкретни генетични изменения** в раковата клетка и да са таргетирани към синтезирания променен белтък. Такава е стратегията например при т.нар. **HER2+ пациентки** с рак на гърдата (изследвания за брой копия на гена ERBB2), при случаите с **недребноклетъчен белодробен карцином** (с търсене на соматична мутация в гена EGFR), при пациенти с **колоректален карцином** (и мутации в RAS гените), за проследяване на отговора към прилагана терапия (при миелопрролиферативните онкологични състояния и мутацията JAK2:V617F) и т.н. При някои видове рак генетичните изследвания могат да бъдат използвани и като предиктор за по-тежка или по-лека прогноза при конкретен пациент, а това да напътства и интензивността на терапевтичните процедури.



Кога да изследваме генома на пациента?

При около **5-10%** от случаите с рак се откриват мутации, които са **унаследени** от родител или са нововъзникнали – в гени, асоциирани с канцерогенезата. Извършването на генетични изследвания за търсенето на мутации в асоциираните с рака гени е важно не само за конкретния индивид, но и **за цялото семейство**. Идентифицирането на такива патогенни варианти би показало дали членове на фамилията, при които няма онкологично състояние в момента носят тази мутация и дали са с **повишен риск** от развитие на рак. Това би позволило ефективното провеждане на редовни скринингови дейности, насочени към ранното откриване на евентуални туморни процеси с оглед ефективна профилактика.

Генетичното тестване и получаването на информация за резултата от него обаче винаги е въпрос на **личен избор**!

Важно е обаче и да си дадем сметка, че откриването на мутация, предразполагаща към развитието на рак, **не винаги означава, че той задължително ще възникне!** Обикновено вероятността това да се случи се дава в цифри. Така например откриването на патогенна мутация в BRCA1 гена определя риск за развитие на рак на гърдата между 50 и 85% и риск за рак на яйчника – между 40 и 60%. Мутация в гена-близък BRCA2, от друга страна, дава вероятности съответно между 50 и 80% за развитие на рак на гърдата и 10-27% – за овариален карцином.

И накрая – нещо като заключение...

С помощта на генетичните тестове, насочени към онкологията, лекарите могат да получат ценни насоки към **правилната диагноза и ефективните терапевтични възможности** при засегнатите пациенти. С усъвършенстването на технологиите за извършване на тези тестове и с все по-широкото им внедряване в клиничната практика, очакванията са те да станат по-достъпни и на по-ниски цени. Особено важна е и възможността за ранна превенция при роднините, носители на генетични мутации, асоциирани с риск от развитие на онкологично заболяване. **Профилактика и превенция** – това би дало възможност за по-ранно откриване на проблема и по-добър изход за срещналите една тежка диагноза. Много жени разпознаха себе си в историята на актрисата Анджелина Джоли и потърсиха информация за активна профилактика и възможности за генетични изследвания.

И ракът стана за тях малко **по-познат**.

И малко **по-малко страшен**.

А когато познаваш врага, с който се бориш и имаш до себе си съюзници като знаещи и модерно-мислещи медицински специалисти – тогава можеш да вземеш информирани решения и да избереш по-успешна стратегия в битката.

Както направи Анджелина Джоли.

Кога може да предполагаме наследственост?

- Когато в семейството вече има няколко случая с един тип рак
- При поява на рак с ранно начало – в по-ранна възраст от обичайната, напр. развитие на рак на дебелото черво на 20-30 г.
- При повече от един вид рак при един и същи човек – напр. рак на гърдата и рак на яйчниците
- При развитие на тумор билатерално при чифтните органи – напр. рак и на двете гърди
- При развитие на рак в нетипичния пол – напр. рак на гърдата при мъже

Персонализирана онкология: Защо е важно да познаваме своя UGT1A1 статус при лечение с Иринотекан

Генетиката като ключ към по-безопасна и ефективна химиотерапия

Автор: Габриела Ковачева, докторант
април 2025 г.

Представете си, че всяка терапия, която ви се назначава, е съобразена не само със заболяването ви, но и с уникалния ви генетичен код. Това вече не е научна фантастика – това е реалността на персонализираната медицина. През последните години медицината направи забележителен завои към индивидуализираните терапии – подход, при който лечението не се основава единствено на диагнозата, а се адаптира според генетичните особености на всеки пациент. Този новаторски подход не само увеличава шансовете за успех на терапията, но и значително намалява риска от сериозни странични ефекти.

Особено ясно това се вижда в онкологията – област, в която всяко решение може да бъде решаващо за качеството и продължителността на живота. Един от най-показателните примери за силата на персонализираната онкология е приложението на фармакогенетични тестове при пациенти, лекувани с **Иринотекан** – мощно химиотерапевтично средство, използвано при различни солидни тумори като **рак на дебелото черво, белия дроб и яйчниците**.

Как действа Иринотеканът и защо генетиката има значение?

Иринотеканът, одобрен за клинична употреба през 90-те години, бързо се утвърждава като ценен съюзник в борбата с редица онкологични заболявания. Особено при него е, че представлява т.нар. **пролекарство** – сам по себе си е неактивен и трябва да бъде преобразуван в организма, за да прояви своя противотуморен ефект. След прилагане, Иринотеканът се преобразува в черния дроб до активния метаболит **SN-38**. Именно SN-38 атакува раковите клетки, като блокира ензима топоизомераза I, необходим за възстановяване на уврежданията в тяхната ДНК. Така

раковите клетки загиват, а растежът на тумора се забавя или спира.

Не бива да се забравя, че активният SN-38 е "нож с две остриета" – ако остане твърде дълго в организма, може да предизвика тежка токсичност. Затова е критично той да бъде своевременно деактивиран и изхвърлен от тялото. Именно тук на сцената се появява **ензимът UGT1A1**, който чрез процес, наречен глюкурониране, превръща SN-38 в неактивна и водоразтворима форма **SN-38G**, лесна за елиминиране чрез жлъчката и урината. Но какво се случва, ако тази детоксикираща система не работи както трябва?

Генетични вариации в UGT1A1 – невидимият риск!

Генът **UGT1A1** кодира ензима, отговорен за детоксикацията на SN-38. При някои хора обаче този ген съдържа вариации (мутации), които намаляват активността на ензима. Най-често срещаният такъв вариант в Европа и България е **UGT1A1*28**.

Наличието на този генетичен вариант води до по-бавно разграждане на SN-38 и натрупването му до токсични нива в организма. Клиничните последици могат да бъдат: **тежка неутропения** (опасно нисък брой бели кръвни клетки), **сериозна диария, инфекции, отпадналост и повръщане**. В някои случаи тези усложнения налагат прекъсване на терапията или спешна хоспитализация.



Източник: Freepik

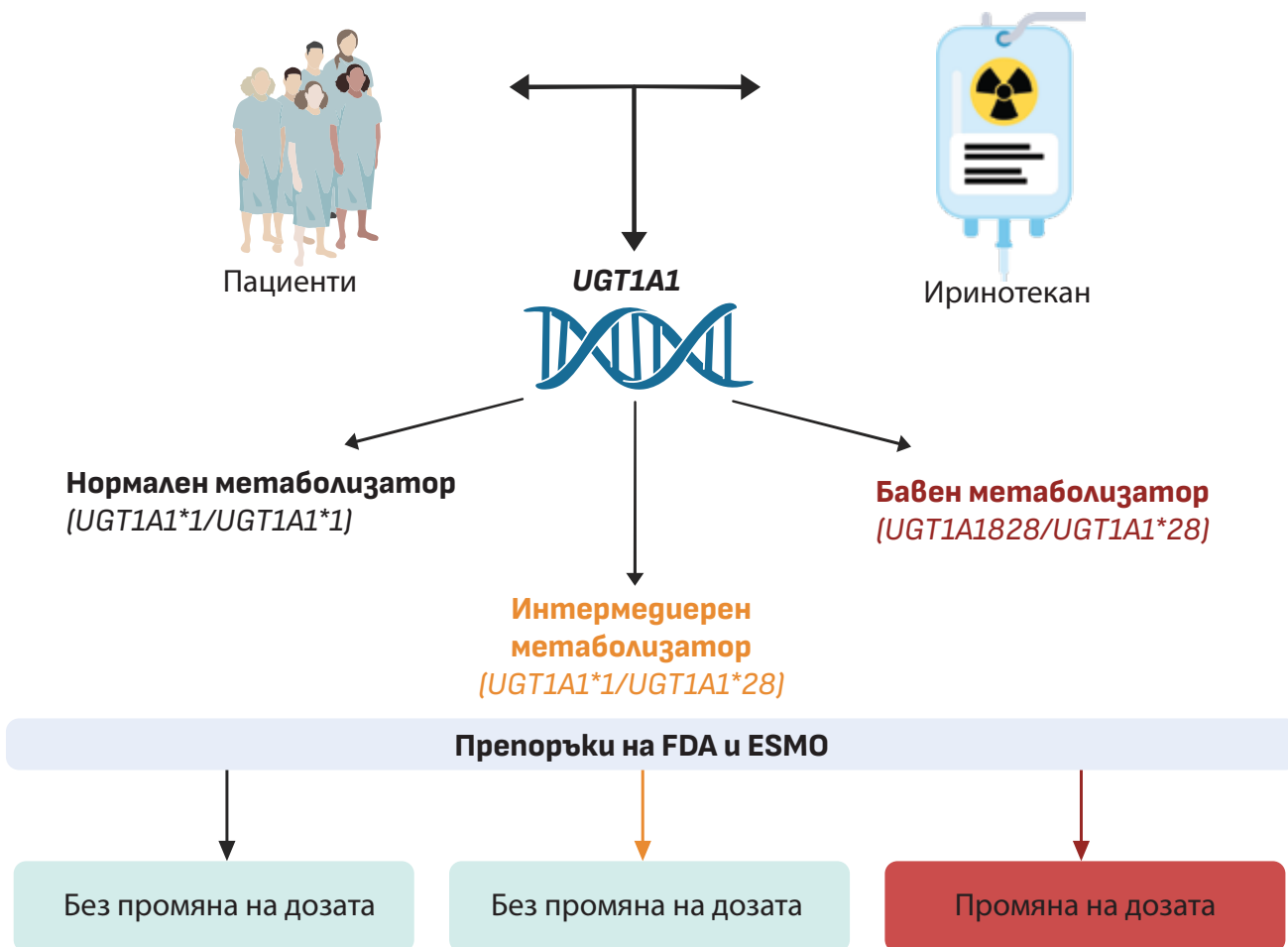
Статистиката показва, че около **10% от българите** са **бавни метаболитатори** (носят две копия на UGT1A1*28), а около **40% са интермедиерни метаболитатори** (едно копие на UGT1A1*28). Това означава, че повече от половината от пациентите у нас могат да бъдат изложени на повишен риск от странични ефекти при стандартна доза Иринотекан без дори да подозират това.

Как генетичното изследване на UGT1A1 променя правилата на играта?

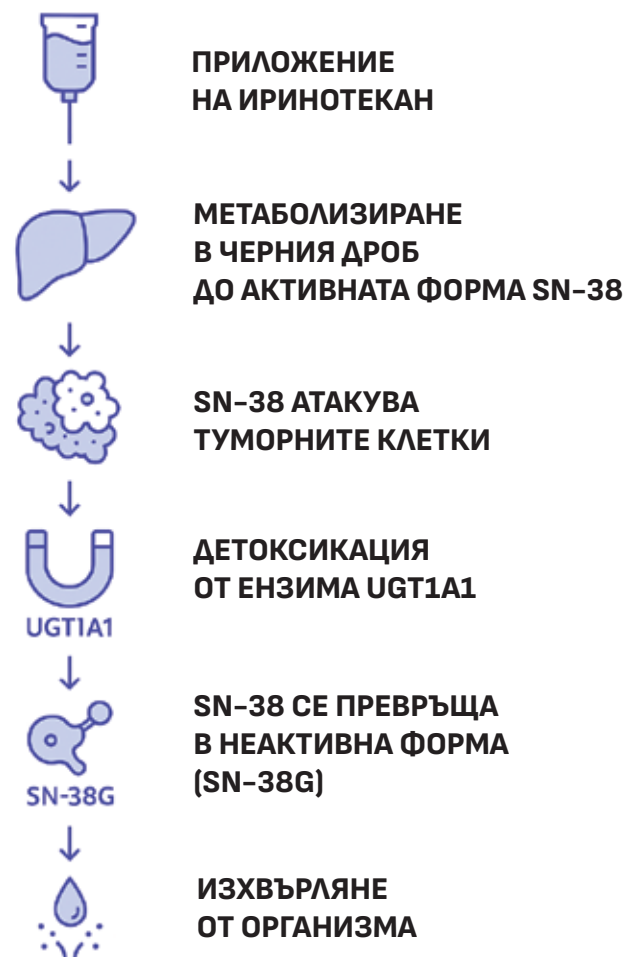
На фона на този сериозен риск, **фармакогенетичният тест за UGT1A1** се явява незаменим инструмент за персонализиране на лечението. Чрез едно бързо и надеждно изследване можем да определим какъв е вашият метаболитен профил и да предвидим вероятността от токсичност.

Различаваме три основни групи пациенти според резултатите:

- **Нормални метаболитатори (UGT1A1*1/UGT1A1*1):** нормална ензимна активност, минимален риск от тежки странични ефекти.
 - **Интермедиерни метаболитатори (UGT1A1*1/UGT1A1*28):** умерено намалена ензимна активност, среден риск.
 - **Бавни метаболитатори (UGT1A1*28/UGT1A1*28):** значително понижена ензимна активност, висок риск от токсичност.
- Съществуват и други редки варианти на UGT1A1, които също могат да повлияят на отговора към терапията.
- Като резултат от теста, лекарят може да:
- намали началната доза на Иринотекан
 - избере алтернативен режим на лечение
 - увеличи честотата на проследяване и профилактичните мерки
 - вземе по-прецизирани решения за съпътстваща терапия



Всичко това води до значително по-безопасно и ефективно лечение, адаптирано към конкретния пациент.



**АКО UGT1A1*28 Е НАЛИЦЕ:
детоксикацията е по-бавна**

Лаборатория "Геника" предлага високоспециализиран фармакогенетичен тест за UGT1A1. Чрез използване на модерни молекулярно-генетични техники можем с висока точност да открием най-важните генетични варианти, включително UGT1A1*28. Така даваме на пациентите и лекуващите ги онколози безценна информация за адаптиране на терапевтичния план. Процедурата е бърза и изисква само проба от венозна кръв.

"Персонализираната онкология е повече от научен напредък – тя е нова философия в грижата за пациента."

**Индивидуалният подход започва
с вашия генетичен код**

Времето, когато конвенционалното лечение беше норма, отминава. Днес разполагаме с възможността да вземем информирани решения при избора на терапии, благодарение на познанията за нашия собствен генетичен код. Персонализираната онкология е повече от научен напредък – тя е нова философия в грижата за пациента. И всеки един тест, всяка стъпка към индивидуализирана терапия, е крачка към по-голямата цел, а именно **по-дълъг и по-качествен живот**.

Затова, ако на Вас или на Ваш близък предстои лечение с Иринотекан, не се колебайте да обсъдите с Вашия лекар възможността за изследване на UGT1A1 гена. Това достъпно и бързо изследване може да доведе до голяма промяна.

Препоръки на водещи организации и възможности в България

Не случайно водещи международни институции като **FDA** (Американската агенция по храните и лекарствата) и **ESMO** (Европейско дружество по медицинска онкология) препоръчват тестване на UGT1A1 преди започване на терапия с Иринотекан, особено при високи дози.

Източници:

1. Hulshof, E. C., Deenen, M. J., Guchelaar, H. J., & Gelderblom, H. (2020). Pre-therapeutic UGT1A1 genotyping to reduce the risk of irinotecan-induced severe toxicity: Ready for prime time. *European journal of cancer* (Oxford, England: 1990), 141, 9–20. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.09.007>
2. Bailly C. (2019). Irinotecan: 25 years of cancer treatment. *Pharmacological research*, 148, 104398. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104398>
3. Su, Y.-Y., Lin, J.-K., Lin, T.-C., Huang, Y.-J., Lin, C.-H., Chen, W.-S., ... & Yang, S.-H. (2023). The association between UGT1A1 polymorphisms and treatment toxicities of liposomal irinotecan. *ESMO Open*, 8(1), 100746. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2022.100746>

През месец май отбелязахме „Go Gray In May“ – месецът, посветен на солидарността, надеждата и почитта към всички, засегнати от мозъчни тумори.

„Сиво през май“ не е просто кампания, а движение за гласност на спешната нужда от изследвания и подкрепа на тези, които се сблъскват с трудностите на тази диагноза.

На **8 юни – Световния ден за борба с мозъчните тумори** – отново застанахме **заедно с всички, засегнати от мозъчни тумори**, за да чуем историите им за смелост и борба, защото **заг всяка статистика стои човек с мечти, страхове и история, която си струва да бъде разказана.**

В този брой на Genica Magazine Ви представяме две тематични статии, посветени на онези, които живеят с диагнозата, на техните семейства и на всички, които работят неуморно за напредък в диагностиката и лечението.



Източник: FreePik

Мозъчни тумори при възрастни: Животът не свършва с диагнозата

Автор: Емилия Николова, дб
май 2025 г.

Мозъчните тумори представляват едно от най-сложните и предизвикателни заболявания в онкологията. С напредъка на технологиите и научните изследвания, възможностите за диагностика и лечение се разширяват, предлагайки нова надежда на пациентите.

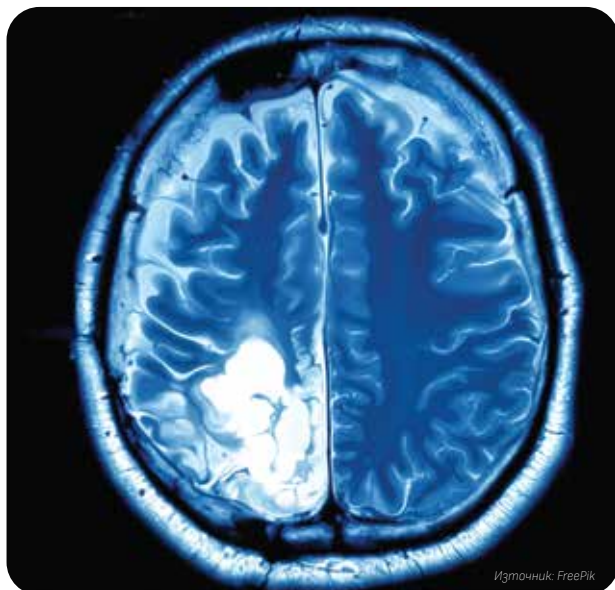
Мозъчните тумори, макар и сериозни, вече не са присъда. Благодарение на напредъка в медицината, днес 99% от тях могат да бъдат успешно отстранени. Това се дължи на развитието на неврохирургията и съвременните технологии, които позволяват прецизни интервенции с минимален риск.

Какво представляват мозъчните тумори?

Мозъчните тумори са доброкачествени или злокачествени образувания, които се разделят на:

1. Първични тумори: произхождат от мозъчната тъкан.

2. Вторични (метастатични) тумори: разпространяват се в мозъка от други части на тялото — най-често при метастазирание на рак на бял дроб, гърда, бъбрек, меланом, лимфом и др.



Според тъканта, от която произхождат, първичните тумори се класифицират на:

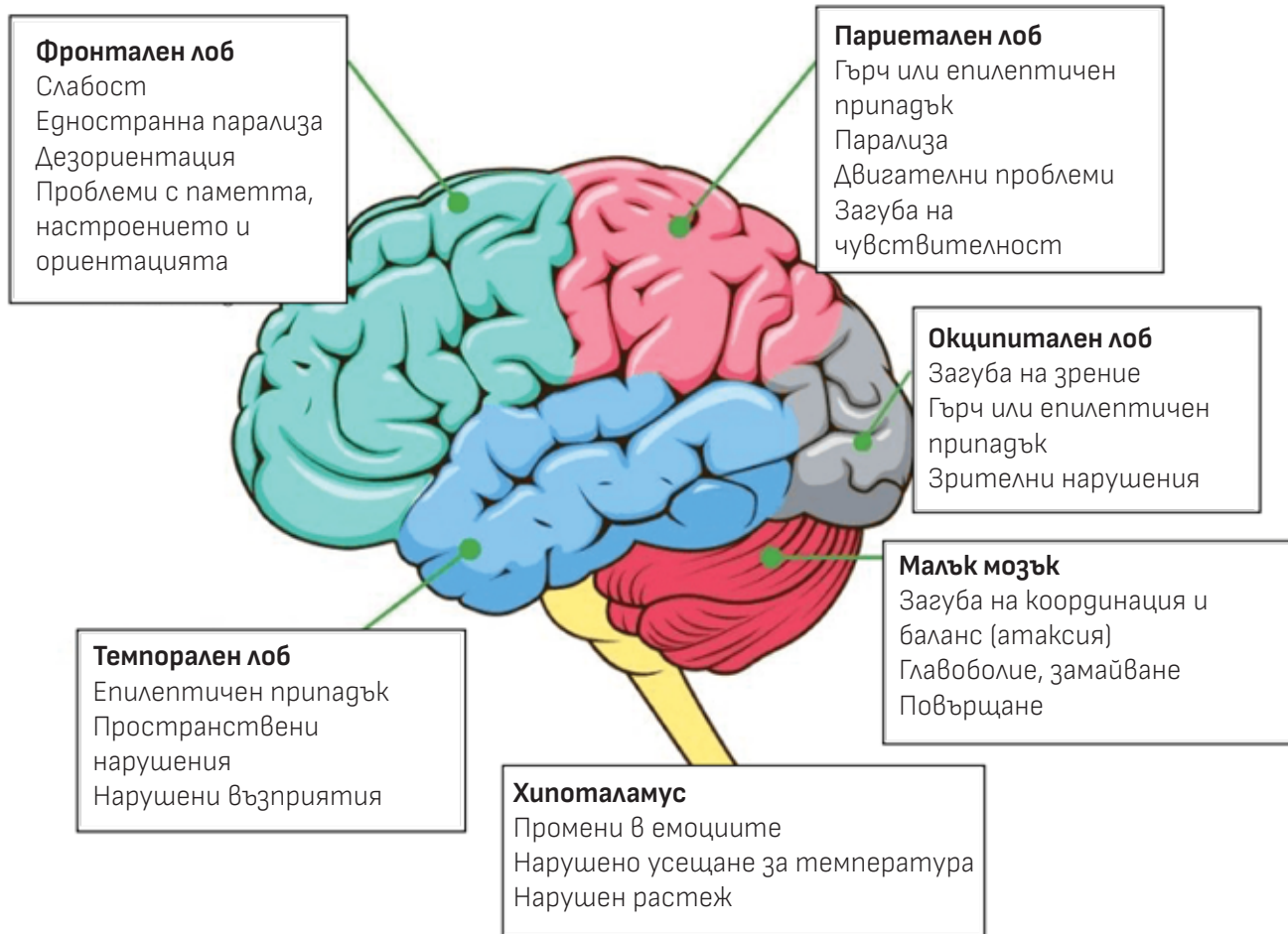
- **Глиоми** — най-често срещаните мозъчни тумори, които произхождат от клетки в мозъка наречени глия. Най-агресивният вид глиом е **глиобластомът**.
- **Медулобластом** — най-често се открива при децата и произхожда от ембрионални клетки
- **Менингиом** — засяга обвивките на мозъка — менингите. Най-често са доброкачествени, но могат често да рецидивират.

Какви са рисковите фактори?

Рисковите фактори включват генетично предразположение, йонизираща радиация, контакт с някои химикали, както и предистория на друг вид онкологично заболяване.

Ролята на мобилните телефони като рисков фактор за развитието на мозъчни тумори, особено при деца, е в основата на разпалени дебати, но все още няма консенсус по въпроса. За сега освен йонизиращата радиация и генетичните предразположения, останалите рискови фактори за развитието на мозъчните тумори не са напълно изяснени или доказани.

Чести симптоми според локализацията на тумора



„Всяка диагноза е ново начало – не само за пациента, но и за науката, която търси отговори.“

Какви са симптомите?

Нарастването на туморната маса води до компресия на съседни тъкани и проявата на симптоми, които варират в зависимост от локализацията и размера на тумора.

Най-честите признаци включват:

- Често главоболие
- Гадене и повръщане
- Зрителни нарушения
- Проблеми с равновесието
- Промени в поведението или личността
- Нарушен говор
- Слабост в едната половина на тялото –

ръка или крак

Симптомите най-често се припокриват с тези при други заболявания и се развиват поетапно. Поради това често могат да бъдат пренебрегнати или да мине повече време до поставянето на правилната диагноза.

Ранната диагностика е ключова за лечението. Съвременните методи включват ядрено-магнитен резонанс (ЯМР), компютърна томография (КТ) и биопсия.

Каква е ролята на генетиката в развитието и диагностиката на мозъчните тумори?

Генетичните мутации играят съществена роля в развитието на този вид тумори. Например при пациенти с глиобластом,

генетичните изменения са определящи за прогресията на заболяването и са важен диагностичен и прогностичен фактор. Според класификацията на туморите на централната нервна система (ЦНС), издадена от C3O през 2021г., се препоръчва т. нар. „пластова структура на доклада“ (layered report structure). Целта е прецизиране на диагнозата при глиомите и комбиниране на следните резултати и показатели:

- Хистологичната оценка
- Степента по C3O
- Молекулярно-генетичната информация

Примерна интегрирана диагноза според препоръките на C3O

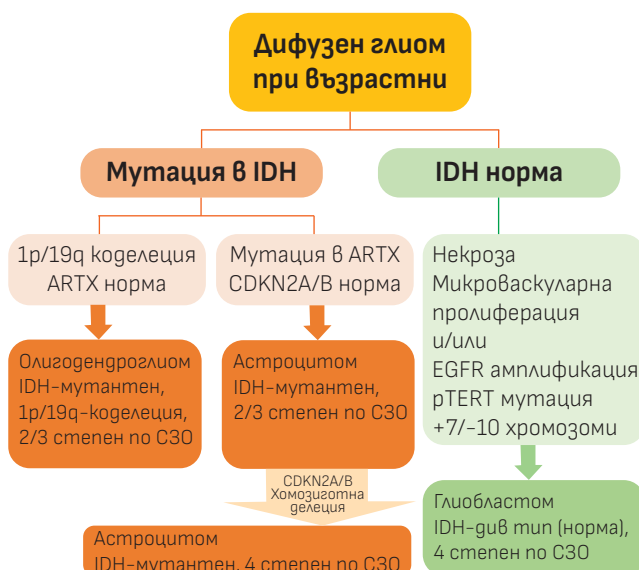
1 пласт (Layer 1)	Интегрирана диагноза	Дифузен астроцитом, IDH-мутантен, 2 степен по C3O
2 пласт (Layer 2)	Хистопатологична диагноза	Дифузен астроцитом
3 пласт (Layer 3)	Степен по C3O	2-ра степен по C3O
4 пласт (Layer 4)	Молекулярно генетичен анализ	IDH1 p.R132H-мутация, ATRX-мутация, TP53-мутация

При липса на данни от молекулярно-генетичен анализ или при недостатъчна информация за поставяне на конкретна диагноза се използва терминът NOS (not otherwise specified) или „неупоменат по друг начин“. Терминът NEC (not elsewhere classified) или „некласифицирани други“ е използва, ако са проведени генетични анализи, но резултатите не предоставят точна диагноза.

В рамките на класификационната схема на C3O. Според последната класификация на C3O, централно място при диагностиката заемат молекулярните характеристики на тумора. Ключовите гени, използвани за диагностика и стратификация, включват изследване за мутации в **IDH1/IDH2** (IDH-мутирал или IDH-див тип, т.е. без мутация). Характерни за глио-

бластом са отсъствието на **IDH мутация**, както и наличието на мутации в промотора на **TERT** гена, амплификация на **EGFR** или **+7/-10 хромозомна сигнатура**. Важни генетични маркери са още **1p/19q коделеция** (специфична за олигодендроглиом), мутации в **ATRX** и **TP53** (характерни за астроцитомите), делеция на **CDKN2A/B** и статус на **H3F3A (H3K27M)** – диагностична за дифузен срединен глиом).

Класификационен алгоритъм при дифузните глиомы



Източник: Емилия Николова, личен архив

Тази молекулярна стратификация позволява по-прецизна диагностика, прогноза и терапевтична насоченост при пациенти с глиомы.

Какво са епигенетични промени и защо все по-често се споменават при мозъчните тумори?

Епигенетичните промени не засягат директно последователността на ДНК молекулата, за разлика от генетичните промени. Те „включват“ и „изключват“ определени гени или повлияват активността им и по този начин също повлияват туморогенезата.

Към епигенетичните промени най-често се включва ДНК метилирането. Най-новите проучвания показват, че при много мозъчни тумори, епигенетичните изменения играят по-

голяма роля, отколкото генетичните. Установено е, че анализът на ДНК метилирането е изключително точен метод за диагностика и класификация на мозъчните тумори и за прогнозиране на заболяването. Също така при някои тумори, като епендимомите, епигенетични промени водят до засилен туморен растеж и резистентност към терапията. При глиобластом епигенетичните промени подпомагат както оцеляването на туморните клетки, така и резистентността към терапията. Нивото на метилиране на промотора на **MGMT** гена се използва като предиктивен маркер за отговора към терапия с темозоломид. През последните десетилетия все повече проучвания се фокусират върху епигенетичните изменения поради няколко причини:

- Имат връзка с начина на живот и могат да се променят в зависимост от физическата активност, диетата и психичното състояние на човека
- Някои промени са обратими (за разлика от ДНК мутациите) и предлагат нова надежда за лечение
- Лекарства, атакуващи епигенетичните промени притежават потенциал да спрат туморогенезата или да увеличат ефективността на конвенционалната терапия
- Могат да се използват като маркери за ранна диагностика или за измерване ефекта от лечението

Разбирането на генетичните и епигенетични механизми, заедно с напредъка в технологиите, е в основата на навлизането ни в нова ера на персонализирана терапия и медицина.

Каква е прогнозата при диагноза мозъчен тумор?

Прогнозата при диагноза мозъчен тумор зависи от типа и степента на тумора, неговата

молекулярна характеристика, възрастта и общото състояние на пациента, както и възможностите за хирургично отстраняване и допълнително лечение.

Ранната диагностика и навременното лечение предоставят най-добрите шансове за възстановяване както по отношение на доброкачествените, така и на злокачествените мозъчни тумори.

Като цяло нискостепенните тумори (степен 1 или 2 по C30) са с по-добра прогноза.

Лечение на мозъчните тумори

Лечението зависи от характеристиките на тумора, от възрастта и общото здравословно състояние на пациента. Основните методи за лечение включват хирургично отстраняване, лъчетерапия и химиотерапия. Често се използва комбинация от тези подходи.

Когато е възможно, предпочитаният начин за лечение при първични мозъчни тумори е хирургическото им отстраняване – така може успешно да бъдат премахнати някои доброкачествени и злокачествени мозъчни тумори. Дори ако целият тумор не може да бъде отстранен, хирурзите вероятно ще премахнат колкото е възможно повече, за да помогнат за облекчаване на симптомите. Понастоящем се препоръчва максимално безопасно отстраняване на тумора при хирургична операция, като важна цел е да се предотврати засягането на критични зони, което да доведе до неврологични увреждания на пациентите.

Стереотактичната хирургия (чрез изобразяване и създаване на триизмерни картини на мозъка) може да се използва за достигане до тумори, разположени дълбоко в мозъка, да се определят границите на тумора и така да се постигне по-малко засягане на съседната нормална тъкан, да се ограничат страничните ефекти и потенциално мозъчно увреждане.

Позитивни прогностични фактори	Негативни прогностични фактори
Възраст < 40	Напреднала възраст
KPS > 70	KPS ≤ 70
Пълна резекция на тумора	Непълна резекция на тумора
Липса на неврологични дефицити	Наличие на неврологични дефицити
Малък размер на тумора	Размер на тумора > 3–4 см
Липса на следоперативните усложнения	Наличие на следоперативните усложнения

KPS – Karnofski Performance Status

Лъчетерапията, която използва високоенергийни рентгенови лъчи, помага за унищожаване на туморни клетки, които не могат да бъдат премахнати хирургично. Лъчетерапията се използва и когато операцията не е възможна. Прилагането на гама нож и кибер нож са примери за лъчелечения, които позволяват на лекарите по-прецизно да насочат радиационния лъч към тумора и по-добре да предпазят околната мозъчна тъкан. Радиацията също може да бъде приложена чрез поставяне на радиоактивни материали директно в самия тумор.

Химиотерапията при мозъчните тумори използва алкилиращи агенти, като темозоломид, който предизвиква увреждания в ДНК молекулата, водещи до смъртта на туморните клетки.

Кои иновации дават нова надежда за пациентите?

- **CAR-T терапия** — вид имунотерапия, която използва генетично модифицирани Т-клетки, които да разпознават и убиват туморните клетки.

- **Таргетна терапия** – насочена към специфични молекули, участващи в растежа и прогресията на тумора.

- **TTF (Tumor Treating Fields)** – иновативна неинвазивна терапия, която използва променливо електрическо поле за забавяне на деленето на раковите клетки, като се прилага локално при пациенти с глиобластом и други солидни тумори.

- **Гама нож** — хирургичен метод за прецизно облъчване на тумора.

- Използване на **изкуствен интелект (AI)** при разчитане на образните изследвания (радиомика) и дигиталната патология – за по-точна диагностика и персонализиране на лечението.

„С всяка нова терапия и откритие, ние се приближаваме към свят без страх от диагнозата 'мозъчен тумор'“

Кога да потърсим медицинска помощ?

Свържете се с лекар когато:

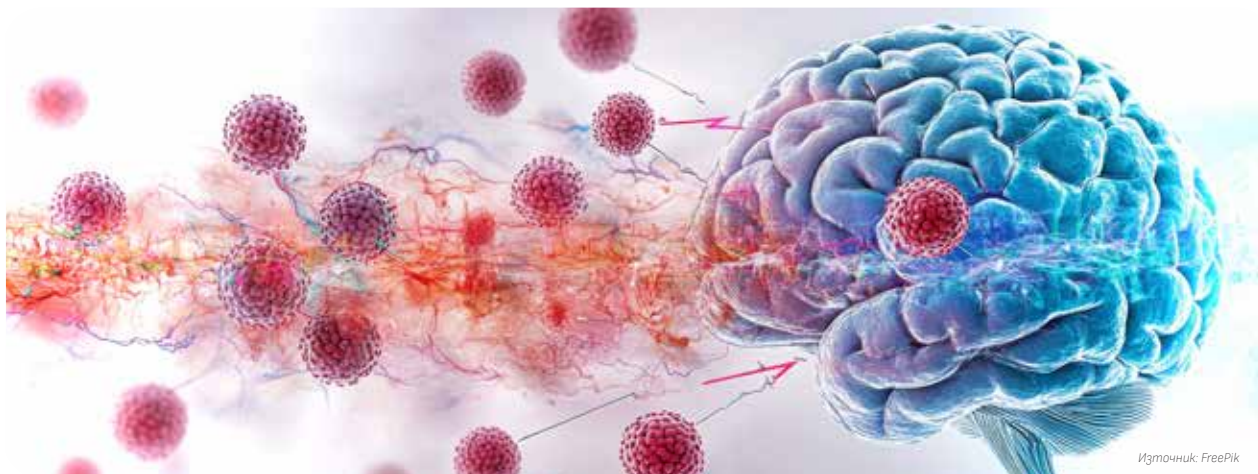
- Имате новопоявило се силно главоболие
- Новопоявил се световъртеж
- Промяна в зрението
- Затруднения с говора
- Имате необяснима отпадналост и проблеми с паметта и настроеността

Не забравяйте, че много пациенти с мозъчни тумори успяват да преодолеят заболяването и да водят пълноценен живот. Техните истории вдъхновяват и дават надежда на други в подобна ситуация.

Забележка: Тази статия има информативен характер и не замества консултацията с медицински специалист.

Източници:

1. Mayo Clinic: Diagnosis and treatment of glioma
2. John Hopkins Medicine: Glioma diagnosis



Източник: FreePik

Мозъчни тумори при деца: Напредък и предизвикателства

Автор: Емилия Николова, дб
май 2025 г.

В коридорите на детските болници семейства и лекари се сблъскват с една от най-тежките диагнози в педиатрията — **мозъчните тумори**. Въпреки че думата "рак" предизвиква страх във всеки човек, когато става въпрос за най-малките пациенти, тя има особена тежест. Наред с тази тежест обаче идва и надеждата, тъй като през последните десетилетия детската невроонкология се развива с изключителни темпове. От усъвършенствената образна диагностика, която позволява по-ранно откриване и мониторинг, до молекулярно-генетичните изследвания, които направляват персонализираните подходи за лечение, днешните мултидисциплинарни екипи са въоръжени с иновативни инструменти и знания.

Какво представляват педиатричните мозъчни тумори?

Мозъчните тумори при децата са аномални разраствания на клетки в мозъка или в заобикалящите го тъкани. За разлика от мозъчните тумори при възрастните, които обикновено се развиват в големите полукълба, мозъчните тумори при децата често възникват в малкия мозък (контролиращ координацията и равновесието) или в мозъчния ствол. Тези образувания представляват **най-често срещаните солидни тумори при децата и са водещата причина за смъртност**, свързана с ракови заболявания, в тази възрастова група.



Източник: FreePik

Педиатричните мозъчни тумори се класифицират според:

- вида на клетките, от които произхождат
- местоположението в мозъка
- поведението (модел на растеж и агресивност)
- молекулярните им характеристики

Последните класификации на туморите на централната нервна система, издадени от Световната здравна организация (СЗО) се базират на интегрирането на молекулярно-генетичните резултати с традиционната хистология. Това води до по-прецизни диагнози, които да предвидят както поведението, така и отговора към лечението.

Кой са най-често срещаните видове педиатрични мозъчни тумори?

➤ **Медулобластом** – бързо растящ тумор, представляващ около 20% от всички детски мозъчни тумори, който възниква в малкия мозък. Съвременната молекулярна класификация разделя медулобластомите на четири отделни подгрупи (WNT, SHH, група 3 и група 4), всяка от които има различен генетичен профил, клинично поведение и прогноза.

➤ **Глиоми** – разнообразна група, която включва:

- **Нискостепенни глиоми (пилоцитен астроцитом)** – най-често срещаният детски мозъчен тумор)

- **Високостепенни глиоми**

- **Дифузни глиоми на средната линия** (като дифузен вътрешен понтонен глиом – DIPG)

➤ **Епендимоми** – тумори, произхождащи от епендимните клетки на вентрикулите (пространства, изпълнени с течност) в главния мозък и централния канал на гръбначния мозък.

➤ **Краниофарингиоми** – доброкачествени тумори, които се развиват в близост до хипофизата и могат да нарушат функцията ѝ и зрението.

➤ **Ембрионални тумори** – заедно с медулобластомите, включват атипични тератоидни/рабдоидни тумори (AT/RT) и ембрионални тумори с многослойни розетки (ETMR), които са силно агресивни.

Какви са симптомите?

Признаците и симптомите на мозъчните тумори при деца много често имитират общи детски заболявания. Това е основната причина, която води до забавяне на диагнозата. Симптомите варират в зависимост от възрастта на детето, местоположението на тумора и неговия размер.

Общите симптоми включват:

➤ **Повишено вътречерепно налягане**, което води до:

- често или постоянно главоболие (предимно сутрин)
- гагене и/или повръщане
- зрителни нарушения (замъглено или двойно виждане)
- припадъци
- проблеми с координацията/равновесието

➤ **Симптоми според локализацията:**

- затруднения в говора, ако туморът засяга речева област в мозъка
- слабост или парализа, ако е засегната двигателна област
- дефекти в зрителното поле, ако е приетиснат зрителния път
- атаксия (нарушена мускулна координация) при засягане на задната ямка (Posterior fossa)

➤ **Симптоми според възрастта:**

- при новородените – увеличен размера на главата, раздразнителност, трудности при храненето
- при малките деца – забавяне на развитието, регрес на достигнатите етапи
- при децата в училищна възраст – влошаване на резултатите в училище, промени в поведението
- при юношите – промени в настроението, умора, промени в личността

Как се диагностицират мозъчните тумори при деца?

Когато детето има симптоми, подсказващи мозъчен тумор, диагностиката обикновено започва с обстоен неврологичен преглед, последван от образни изследвания.

"Диагностицирането на мозъчния тумор при деца е предизвикателство, тъй като те не могат да опишат ясно симптомите си.

Родителите трябва да се доверят на инстинктите си, ако нещо с детето им се струва "нередно", особено ако симптомите продължават или се влошават с течение на времето."

➤ Образни изследвания

Ядрено магнитният резонанс (ЯМР) е златен стандарт при диагностицирането на мозъчните тумори. Получените изображения дават информация за локализацията, размера и дори типа на тумора. Най-новите техники включват:

- дифузионно претеглен ЯМР — може да разграничи типовете тумори
- перфузионен ЯМР — измерва кръвотока на тумора
- спектроскопия — анализира химичния състав на тумора
- функционален МРТ — картографира критичните и жизненоважни части на мозъка преди операция

Компютърна томография (СТ) — често се използва като образно изследване при спешни състояния за бърза оценка (при кръвотечение или хидроцефалия).

➤ **Хирургично отстраняване или биопсия**, при което се отстранява туморът или се взема само биопсия на туморна тъкан за хистологичен и генетичен анализ.

• **Хистологична оценка** на отделената туморна тъкан.

• **Молекулярно-генетични анализи** – революцията в педиатричната невроонкология се дължи на напредъка в молекулярната диагностика.

В съвременните детски невроонкологични центрове диагнозата се поставя въз основа на интегрираната информация от следните стъпки:

- първоначална хистопатологична оценка
- таргетно генетично тестване въз основа на хистологията или цялостно молекулярно-генетично профилиране
- мултидисциплинарен преглед на всички данни от съответните специалисти

Каква е ролята на генетиката на педиатричните мозъчни тумори?

Включването на молекулярно-генетичната информация не само потвърждава диагнозата, но и насочва към избора на терапия, като определени генетични промени предсказват и отговора към терапията. Според най-новите насоки на СЗО и големите онкологични организации, препоръчаните генетични изследвания за диагностика включват:

➤ Панели за секвениране от ново поколение (NGS)

Тези широкообхватни тестове анализират едновременно множество гени, свързани с мозъчните тумори. В зависимост от предполагаемия тумор панелите могат да включват:

• **Медулобластом** — промени в WNT пътя (мутации в гена CTNNB1); промени в SHH пътя (засягане на гените PTCH1, SMO, SUFU); мутации в гена TP53 (особено важни в подгрупата SHH); статус на амплификация на MYC и MYCN

• **Нискостепенни глиоми** – промени в гена BRAF (мутацията BRAF p.V600E и сливания, включващи региона на гена BRAF); мутации в гена FGFR1; сливания на MYB и MYBL1; мутации в гена NF1



Източник: FreePik

• **Високостепенни глиоми** — анализ на H3K27M (определящи дифузните глиоми в средната линия); мутации в гена H3G34R/V; мутации в гените IDH1/2 (по-рядко при педиатрични случаи); статус на метилиране на промотора на MGMT

• **Епендимомы** — RELA и YAP1 сливания, промени в C11orf95

• **Ембрионални тумори** — мутации в гените SMARCB1/INI1 и SMARCA4 (за диагностицирането на AT/RT); амплификация на C19MC (диагностициране на ETMR)

➤ Хромозомен анализ

Някои хромозомни аномалии имат диагностично и прогностично значение, като например загуба на хромозома 6 при WNT-активиран медулобластом, изохромозома 17q при медулобластоми от група 3 и 4 или ко-делеция на 1p/19q при олигодендроглиоми (по-рядко срещани при деца).

Най-новите направления в генетичните анализи включват:

➤ Профилиране на ДНК метилирането

ДНК метилирането е естествен процес на "маркиране" с метилови групи на определени участъци от кодиращите вериги на ДНК молекулата, по този начин без да се променя последователността на ДНК, се регулират активирането или заглушаването на определени гени. Това е ключов механизъм на епигенетичната регулация, чрез който клетките „решават“ кои гени да използват в отговор на външни и вътрешни фактори.

Профилирането на ДНК-метилирането промени съвременните представите за класификацията на мозъчните тумори, като категоризира типовете тумори по нов и по-точен начин. Този подход се оказва особено ценен при сложните или трудни за класифициране тумори.

"ДНК метилирането трансформира генетичното профилиране при педиатричните тумори. Този метод позволява точно класифициране на тумори, които преди това не можеха да бъдат категоризирани, като по този начин децата получават най-подходящото лечение."

➤ Секвениране на РНК

С тази техника се идентифицират сливания на гени (генни фузии) и модели на експресия, които могат да служат като диагностични биомаркери или терапевтични цели. Секвенирането на РНК е особено ценно за откриване на нови генни сливания при педиатрични нискостепенни глиоми.

Какво е лечението при педиатричните тумори?

Лечението на тези тумори изисква мултидисциплинарен подход, който е индивидуализиран въз основа на възрастта на детето, вида на тумора, молекулярните характеристики и степента на заболяването.

➤ Конвенционални терапии

• **Неврохирургия** — препоръчваната максимална безопасна резекция е ключова при лечението. Възможно най-пълното хирургично отстраняване предлага и най-добър шанс за лечение при много видове тумори. Напредъкът в хирургичната технология като системите за невронавигация, интраоперативният ЯМР и неврофизиологичното наблюдение подобряват все повече резултатите.

• **Лъчетерапията** продължава да е от съществено значение за много педиатрични мозъчни тумори, въпреки че много лекари се стремят да я избягват или отлагат при много малки деца, които са особено уязвими към въздействието на лъчението. Съвременните подходи тук включват:

– **Протонно-лъчетерапия**, при която се доставя радиация по-точно до тумора, като се щадят околните тъкани

– **Модулирана по интензитета лъчетерапия (IMRT)**, при която се оформят лъчевите снопове така, че да съответстват на контурите на тумора

– **Стереотактична радиохирургия**, при която се доставя силно фокусирана радиация до точно определени цели

• **Конвенционална химиотерапия** — зависи от вида на тумора и стратификацията на риска, като често прилагани химиотерапевтици са карбоплатина, винкристин и темозоломид.

➤ Таргетна терапия

Напредъкът в молекулярната биология и новите генетични методи за анализ доведоха до забележителен напредък в таргетната терапия. Тези терапии атакуват специфичните генетични промени, които са свързани със стимулиране растежа на тумора. Най-новите и често използвани подходи включват:

- BRAF инхибитори (дабрафениб, траметиниб, тоборафениб)
- MEK инхибитори (селуметиниб)
- инхибитори на TRK (ларотректиниб, ентректиниб)
- инхибитори на mTOR (еверолimus)
- антиангиогенни средства (бевацизумаб).

"Ерата на универсалното лечение приключва. Сега избираме терапии въз основа на специфичните молекулярни фактори на тумора на всяко дете, което често ни позволява да избегнем по-токсичните конвенционални лечения."

– д-р Джеймс Блекуел,
педиатричен невроонколог (Indiana University School of Medicine).

Обещаващи клинични проучвания

Огромно брой медикаменти са в процес на клинични проучвания за педиатрични мозъчни тумори. Някои от най-обещаващите подходи включват **имунотерапия** с инхибитори на контролните точки на клетъчния цикъл (пембролизумаб, ниволумаб), които се проучват при хипермутирани тумори (PNO008 фаза II); **CAR T-клетъчни терапии**, насочени към GD2, B7-H3 и други антигени, експресирани в клетките на мозъчните тумори, **онколитични вирусни терапии**, които използват модифицирани вируси за селективно заразяване и убиване на туморни клетки. Друг пример е **ONC201** – нова малка молекула, която показва висока активност срещу дифузни средни глиоми с H3K27M в ранни проучвания и е довела до няколко случая на драматична регресия на тумора, което дава надежда за лечение на резистентно досега заболяване (проучването PNO022). **PARP инхибиторите** като олапариб са обещаващи за тумори с дефекти в ДНК

поправката, включително някои медулобластоми и високостепенни глиоми.

Живот с диагноза мозъчен тумор

Освен медицинските аспекти, семействата са изправени пред дълбоки емоционални, социални и финансови предизвикателства, когато детето им е диагностицирано с мозъчен тумор. Мозъчните тумори, както и лечението им, могат да повлияят **когнитивните функции** (вниманието, паметта и др.) и затова програмите за **неврорехабилитация** са от съществено значение във все повече държави. **Психологическата и социална подкрепа** са изключително важни за семействата на засегнатите деца. Работата с психолози подпомага емоционалния аспект и проблеми, които срещат пациентите и членовете на семействата им. В световен мащаб се организират групи за подкрепа на родителите, които да осигуряват общност и разбиране, специализирани програми, които се занимават с дългосрочните физически и емоционални нужди както на най-малките пациенти, така и на техните семейства.

Заклучение

Молекулярната диагноза вече определя все по-персонализирани подходи за лечение, а иновативните терапии дават нова надежда за нелечими досега педиатрични мозъчни тумори. **Днес наблюдаваме забележителни резултати от приложението на таргетни терапии при тумори, които някога бяха считани за нелечими.** Предизвикателствата със сигурност остават, но траекторията определено е положителна. За семействата, които са изправени пред тази диагноза, **посланието е за вяра и надежда.** С всяка изминала година научните изследвания носят **нови знания и терапевтични подходи, които спасяват животи.** Съвместните усилия на учени, клиницисти, пациенти и семейства водят до **напредък в борбата с тези изключително трудни заболявания.**

Фармакогенетика или как вашите гени могат да насочат лечението при рак

Автор: Иван Туртуриков, докторант
май 2025 г.

Какво е фармакогенетика? (Персонализиране на лечението)

Представете си, че отивате при шивач за нов костюм. Шивачът няма просто да Ви даде готово сако и стандартен размер панталон, нали? Той ще Ви вземе мерки внимателно, за да е сигурен, че костюмът, който ще получите ще Ви пасва перфектно. По същия начин лекарите все по-често използват уникалната информация за организма на всеки конкретен пациент, за да изберат най-подходящото лечение на рака при него. Именно тук на помощ идва фармакогенетиката (понякога наричана и фармакогеномика).

Фармакогенетиката е наука, която изучава как нашите гени – малките инструкции, които наследяваме от родителите си – влияят на начина, по който тялото ни реагира на лекарствата. Точно както хората имат различен цвят на очите или ръст поради разликите в

своите гени, така и различните лекарства могат да се усвояват по различен начин в зависимост от индивидуалните ни генетични особености.

Представете си го като персонализирана рецепта за Вашето лечение на рак. Вместо стандартния подход "един размер за всички", лекарите могат да използват информацията от гените, за да пригледят терапията към Вашите конкретни нужди. Това е ключова част от т.нар. "прецизна медицина", чиято цел е лечението да бъде максимално индивидуализирано.

В лечението на рака това знание става все по-важно. Лекарите използват фармакогенетиката, за да взимат информирани решения кои лекарства да приложат срещу конкретния тумор и каква доза ще бъде най-подходяща за Вас. Основната цел е да се изпише правилното лекарство с правилната доза за по-ефективна терапия и с по-малко странични ефекти.



Защо генетичното тестване е важно при лечението на рака?

Ако сте говорили с други пациенти, вероятно сте забелязали, че не всеки реагира по един и същ начин на едно и също лечение. Един човек може да има отличен отговор на дадена химиотерапия, докато друг да изпитва силни странични ефекти или да не вижда почти никаква полза. Нашите гени играят съществена роля в тези различия.

Генетичните изследвания могат да дадат на лекарите ценни насоки за това как тялото Ви може да реагира на различни противоракови медикаменти. Те търсят специфични маркери във Вашите гени или в гените на самите ракови клетки, които могат да предскажат как организъмът ще преработи даден медикамент или как туморът ще реагира на него. Въз основа на информацията за тези генетични маркери, лекарите могат да вземат по-информирани решения за Вашето лечение.

Генетичните изследвания помагат в няколко ключови аспекта:

- **Избор на правилните лекарства:** Те могат да идентифицират кои медикаменти най-вероятно ще бъдат ефективни при Вашия специфичен вид рак, повишавайки шансовете за успешно лечение.

- **Определяне на оптималната доза:** Помагат да се намери дозата, която е достатъчно висока, за да атакува раковите клетки, но същевременно достатъчно ниска, за да се минимизират страничните ефекти.

- **Избягване на вредни странични ефекти:** Чрез генетичен анализ лекарите понякога могат да предскажат дали сте предразположени към тежки странични ефекти от определени лекарства и съответно да изберат алтернативни терапии.

Тези изследвания обикновено се извършват с малка проба кръв или тъкан от тумора.

Мутации в IDH1 и IDH2 гените

Гените IDH1 и IDH2 играят роля в клетъчния метаболизъм — начина, по който клетките използват хранителни вещества за енергия. Понякога в тези гени настъпват специфични

промени, наречени мутации. Тези мутации са често срещани при определени видове gliomi (вид мозъчни тумори), като астроцитомии и олигодендроглиомии. Изследването за мутации в гените IDH1/IDH2 при пациенти с glioma е от съществено значение, защото може да:

- **Прецизира диагнозата:** Позволява точно да се определи специфичният тип glioma. Това е критично важно, тъй като различните типове gliomi имат различно поведение и изискват различен терапевтичен подход.

- **Определя прогнозата:** Наличието на тези мутации често е свързано с по-благоприятна прогноза (очакван ход на заболяването) в сравнение със случаите, при които те липсват.

- **Насочва лечението:** Помага при избора на най-подходящата терапия. Това може да включва традиционни подходи като хирургия, лъчетерапия и химиотерапия, както и по-нови таргетни (целенасочени) медикаменти. Примери за такива медикаменти са зотирациклиб и ворасигениб, които са разработени специално да атакуват раковите клетки с IDH мутации. Обикновено изследването за IDH1/IDH2 мутации при gliomi се извършва върху проба от туморна тъкан, взета по време на биопсия или операция.

Освен при gliomите, изследването на мутации в гените IDH1 и IDH2 е важно и при редица **други видове рак**, включително:

- **Остра миелоидна левкемия (ОМЛ)** — мутации в IDH1 се откриват при около **8%**, а в IDH2 — при около **12%** от пациентите.

- **Интрахепатален холангиокарцином** — мутации в IDH1 се наблюдават при приблизително **16%**, а в IDH2 — при около **4%** от случаите.

- **Хонгросарком** — мутации в IDH1 се откриват при около **38.7%**, а в IDH2 — при около **12.1%** от пациентите.

- **Ангиоимунобластен Т-клетъчен лимфом** — мутации в IDH2 се установяват при приблизително **20%** от пациентите.

- **Миелодиспластични синдроми** — мутации в IDH1 се срещат при около **3.6%**, а в IDH2 — при около **7.5%** от пациентите.

- **Рак на дебелото черво** — мутации в IDH1/2 се откриват при около **0.9%** от случаите.

• **Агресивни форми на рак на щитовидната жлеза** – мутации в IDH1 се идентифицират при около **1.2%** от пациентите с лошо диференциран карцином, а в IDH2 – при около **3%** от случаите с анапластичен карцином.

Значението на тези мутации извън глиомите се крие във възможността за **определяне на специфичен терапевтичен подход**, тъй като наличието на IDH мутация може да направи тумора чувствителен към таргетни терапии, насочени към ефектите от тези мутации.

По този начин, изследването на IDH1/IDH2 мутациите се превръща във все по-важен инструмент в персонализираната онкология, като дава ценна информация за диагностицирането, прогнозирането и лечението на широк спектър от ракови заболявания.

1p/19q co-deletions (1p/19q ко-делеции):

Маркер за олигодендроглиом и чувствителност към лечение

При някои тумори на мозъка (особено при олигодендроглиомите) липсват части от хромозомите 1 и 19, а именно – хромозомните участъци 1p и 19q. Това се нарича “1p/19q co-deletion” или “1p/19q ко-делеция” и е важен биомаркер в невроонкологията, ключов за диагностицирането на олигодендроглиом. За класифицирането на едно неопластично образуване в мозъка като олигодендроглиом е необходимо както наличие на мутация в IDH гените, така и наличие на ко-делеция 1p/19q.

Наличието на 1p/19q ко-делеция предсказва по-добър отговор на химиотерапевтичната комбинация PCV (прокарбазин, ломустин, винкристин) и на лъчетерапия. Също така е свързана с по-добра прогноза. В някои случаи химиотерапията самостоятелно може да бъде толкова ефикасна, че да се забави или дори да се избегне лъчелечението.

Изследването се прави върху проба от туморна тъкан и отнема около 10 работни дни.

MGMT хиперметиране: Прогнозиране на отговора към химиотерапия

Генът MGMT кодира ензим, който поправя увредена ДНК. Регулацията на неговата ак-

тивност често се осъществява чрез метилиране на промоторната област. Промоторът е специфичен участък от ДНК, разположен в началото на гена, който играе ключова роля в контролирането на генната експресия. Той действа като “ключ” за включване или изключване на гена, като предоставя място за свързване на ензима РНК полимераза и други регулаторни протеини, наречени транскрипционни фактори. Тези взаимодействия определят кога, къде и колко интензивно ще се произвежда протеинът, кодиран от съответния ген.

В случая на MGMT, метилирането на промоторната област е процес, при който метилова група ($-\text{CH}_3$) се добавя към цитозина (в CpG динуклеотиди) в ДНК. Това епигенетично “заглушаване” води до намалена експресия на MGMT гена и по-ниска активност на ензима, отговорен за поправката на ДНК.

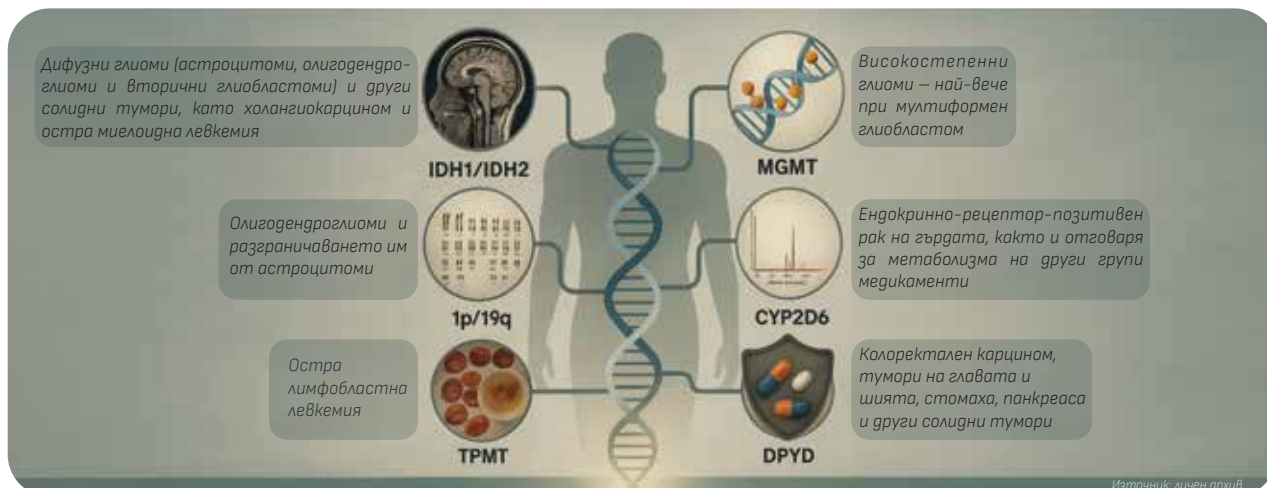
При глиобластоми и някои нискостепенни глиомы, хиперметираният MGMT промотор е свързан с по-добър отговор към лечение с темозоломид, което го прави важен предиктивен биомаркер за избор на терапия. Тъй като темозоломид уврежда ДНК на раковите клетки, намалената активност на MGMT протеина прави тумора по-уязвим към действието на химиотерапията.

Изследването за MGMT хиперметиране се прави върху проба от туморна тъкан и помага да се предскаже ефективността на темозоломид, както и да се добие представа за вероятната прогноза.

Ролята на гена CYP2D6 при лечение с Тамоксифен

Тамоксифенът е често използван препарат за лечение на определени видове рак на гърдата, които са чувствителни към хормони (т.нар. естроген-рецептор-позитивен рак на гърдата). За да действа правилно, тялото трябва да преобразува тамоксифена в неговата активна форма. Този процес се осъществява главно от ензим, който се произвежда от гена CYP2D6.

Хората обаче имат различни варианти на гена CYP2D6, което може да доведе до различна активност на този ензим. Някои от нас



Източник: личен архив

преобразуват тамоксифена в активната му форма **много бавно** ("бавни метаболитатори"), докато други го правят **много бързо** ("бързи или ултрабързи метаболитатори"). Генетичното изследване на гена CYP2D6 помага на лекарите да идентифицират тези различни типове метаболитатори.

Тази информация подпомага избора на лечение при рак на гърдата. Например, ако сте "бавен метаболитатор", тялото Ви може да не успее да превърне достатъчно от тамоксифена в активната му форма и лекарството може да не е толкова ефективно. В такива случаи Вашият лекар може да обмисли алтернативни терапии, като например инхибитори на ароматазата. При **"умерени"** или **"ултрабързи метаболитатори"** лекарите може да обмислят корекция на дозата на тамоксифена.

Изследването за CYP2D6 профилиране обикновено се извършва върху кръвна проба, а не върху туморна тъкан.

DPYD: Как да избегнем тежки странични реакции към химиотерапия

Генът DPYD дава инструкции за синтеза на ензима дихидропиримидин дехидрогеназа (DPD). Този ензим е отговорен за разграждането на определени химиотерапевтични лекарства, познати като флуоропиримидини, сред които са 5-флуороурацил (5-FU) и капецитабин. Тези препарати се използват често за лечение на различни видове рак, като рак на гърдата, колоректален рак (рак на дебелото черво и ректума) и рак на стомаха.

Някои хора имат генетични варианти в гена DPYD, които водят до намалена или липсваща активност на ензима DPD. Това състояние се нарича DPD-дефицит. Ако човек с DPD-дефицит получи стандартна доза флуоропиримидиново лекарство, тялото му не може да го разгражда правилно, което води до натрупване на препарата в организма. Това може да причини тежки и потенциално животозастрашаващи странични ефекти, като спад на броя на кръвните клетки, тежка диария и болезнени ранички (афти) в устната кухина.

Генетичното изследване за варианти в гена DPYD може да идентифицира пациенти с повишен риск от DPD-дефицит преди започване на терапия с флуоропиримидинови лекарства. С тази информация лекарите могат да коригират дозата на химиотерапевтичното средство или да изберат алтернативна терапия, за да предотвратят тези сериозни странични ефекти. Изследването за варианти в DPYD обикновено се извършва чрез проба от кръв.

TPMT: Безопасна употреба на специфични противоракови лекарства

Генът TPMT дава инструкции за синтеза на ензима тиопурин S-метилтрансфераза (TPMT). Този ензим помага на организма да разгражда клас лекарства, наречени **тиопурины**, сред които са меркаптопурин (6-MP) и тиогуанин (6-TG). Тези лекарства се използват за лечение на определени видове рак, особено **левкемии и лимфоми**.

Подобно на гена DPYD, някои хора имат варианти в гена TPMT, които водят до намалена или липсваща активност на ензима. Това състояние се нарича **дефицит на TPMT**. Приблизително **1 на 300 души** има много ниска активност на този ензим, като при наличие на ензимен дефицит, стандартната доза тиопуриново лекарство може да се натрупа в организма, което води до силно понижаване на броя на кръвните клетки — състояние, известно като потискане на костния мозък. Това означава, че костният мозък не може да произвежда достатъчно нови кръвни клетки (червени кръвни клетки, бели кръвни клетки и тромбоцити), което нарушава способността на организма да пренася кислород, да се бори с инфекции и да контролира кръвенето. Генетичното изследване за варианти в гена TPMT идентифицира пациенти с повишен риск от ензимен дефицит, което дава възможност на лекарите предварително да коригират дозата на тиопуриновото лекарство и да предотвратят сериозни странични ефекти. Изследването за варианти в TPMT обикновено се извършва в кръвна проба от пациента.

Попитайте лекаря си: Важни въпроси за Вашето лечение

Важно е да се чувствате комфортно да разговаряте с Вашия лекар за всички аспекти на лечението на онкологичното състояние, включително дали генетичното изследване може да бъде от полза за Вас. Ето някои въпроси, които може да искате да зададете:

- "Може ли генетичното изследване да ми помогне да разбера как ще ми се отрази препоръчаното лечение за рак и да се предвидят страничните ефекти?"
- "Има ли специфични генетични тестове, препоръчани за моя тип рак и кои гени ще бъдат изследвани?"
- "Ще помогне ли тестът да се определи най-доброто лекарство и правилната доза за мен?"
- "Къде мога да направя това изследване, колко време отнема и кой ще ми обясни резултатите?"

• "Покрива ли Здравната каса/допълнителното здравно осигуряване разходите за тези тестове?"

• "Има ли клинични изпитвания, за които бих могъл да бъда подходящ въз основа на моя генетичен профил?"

Задаването на тези въпроси може да Ви помогне да бъдете по-информирани и по-ангажирани при вземането на решения относно Вашата грижа при раково заболяване.

Заклучение: Бъдещето на персонализираната грижа при ракови заболявания

Фармакогенетиката е мощна и бързо развиваща се област, която прави лечението на рака по-персонализирано и така — по-ефективно. Чрез разбирането как уникалният генетичен профил на всеки пациент влияе на реакцията му към терапията, лекарите избират по-доброто лечение, най-точната дозировка, с цел по-малко странични ефекти и по-добри резултати.

С развитието на науката генетиката ще ни помага да се борим с рака още по-ефективно и целенасочено. Това предлага обнадеждаваща перспектива за бъдещето на грижата при ракови заболявания, където лечението ще бъдат все повече съобразени с индивидуалните нужди на всеки пациент. Ако Ви предстои лечение на рак, обсъдете с Вашия лекар дали фармакогенетичното изследване може да бъде полезно за избора на терапия.



Генетични изследвания за герминативни мутации при наследствени онкологични заболявания

Автор: Мария Глушкова, дб
април 2025 г.

Наследствените онкологични заболявания (НОЗ) настъпват в резултат на т.нар. **герминативни мутации**, които могат да се предават в поколенията от родители на деца. Това от своя страна повишава риска от развитие на онкологично заболяване (ОЗ).

Смисълът от генетичните изследвания

ДНК тестовете за герминативни мутации се използват за детектиране на наследствени мутации, които присъстват във всяка клетка на тялото още от раждането. Такъв тип генетични изследвания могат да се проведат след вземане на клетки от вътрешната страна на бузата с тампон (букална лигавица), слюнка или венозна кръв. От взетия материал се изолира ДНК и се провежда секвениране (прочитане) на гените, отговорни за развитието на дадено ОЗ. Когато лекарите говорят за генетично изследване, те обикновено имат предвид анализ за герминативни мутации в кръвна проба. Такъв тип изследване може да се извърши както при пациенти с фамилна обремененост за ОЗ, така и при вече диагностицирани пациенти. При пациенти с доказано ОЗ фокусът е не само върху герминативните мутации, но и върху т.нар. соматични мутации. Последните възникват и присъстват специфично в туморната тъкан, като са от ключово значение за избора на персонализирана терапия.

Изчислено е, че около 10% от всички видове рак са причинени от наследствени генетични фактори [1]. Към честите НОЗ спадат рак на гърдата, яйчниците, дебелото черво, стомах и меланом. Тези заболявания се причиняват от генетични дефекти в гените BRCA1/2, PTEN, CDH1, APC, TP53 и други гени. Освен за гореспоменатите ОЗ, мутации в тези гени могат да доведат до повишен риск от развитие на различни видове тумори в различни органи. Например мутации в BRCA1/2 гените се свързват не само с риск от развитие на рак на гърда и/или

яйчници, но и с повишен риск от развитие на ОЗ, засягащо простатата и панкреаса.

Генетичните изследвания за носителски статус са ценен инструмент за откриване на високорискови генетични фактори, свързани с появата на рак при здрави хора. Тези резултати включват насоки за проследяване и необходимостта от специализирани ежегодни медицински прегледи — кога, при кого и с каква честота да се извършват. Навременното откриване на герминативни мутации подпомага превенцията и насочва към медико-генетична консултация за ранно откриване на засегнати родственици. От друга страна, при пациенти с диагностицирано ОЗ, наличието на герминативна мутация, освен че потвърждава диагнозата, може и да насочи избора на терапия [2].

Таргетни панели от гени

Напредъкът в медицинската генетика разшири обхвата на молекулярно-генетичните изследвания за търсене на герминативни мутации. Съществуват различни варианти на мултигенни панели за идентифициране на наследствени мутации, свързани с повишен риск от ОЗ. В **Лаборатория „Геника“** предлагаме широк спектър от ДНК изследвания за търсене на герминативни мутации, базирани на технологията секвениране от следващо поколение (NGS). Тестовете са разделени по панели, обхващащи различен брой **таргетни гени**, асоциирани с конкретни ОЗ.

Ролята на Генетика

В избора на генетично изследване е важна **функцията на генетика**, който консултира пациента към най-подходящия панел от гени. Фамилната история е ключов фактор при оценката на необходимостта от генетично изследване. Докато в едни случаи фамилната анамнеза може да определи кой е подходящият

панел от гени, за други пациенти изследването е с превантивен и скринингов характер, без наличие на фамилна обремененост. От значение е дали пациентът има един или повече засегнати родственици с ОЗ, от първа или втора линия, с еднакви или различни типове тумори. Под внимание се взима и състоянието на пациента към момента на изследването.

получава пациентът от такъв тип генетично изследване е важна по отношение на персонализираните препоръки за скрининг и превенция на НОЗ. Генетичното изследване определя рисковете за развитие на НОЗ, както и рискът откритите мутации да се предадат в потомство, а в други случаи е от решаващо значение за определяне и на подходящ план на лечение при засегнатите пациенти.

Тестване за герминативни мутации	Тестване за соматични мутации
Мутации присъстващи във всички клетки на тялото	Мутации в туморните клетки
Необходим материал – венозна кръв, слюнка или букална лигавица	Необходим материал – туморно блокче (FFPE) или свеж туморен материал
Оценява наследствен риск	Спорадични
Риск от развитие на онкологично заболяване, диагностична значимост, превенция и скрининг на потомството	Насочва към персонализирана терапия

Фамилността е от решаващо значение за правилното тълкуване и консултиране на получените резултати от генетичните изследвания, които могат да бъдат представени по три начина:

- Резултат с ясна патогенна мутация
- Резултат, в който не се откриват патогенни мутации, т.е. нормален резултат
- Резултат, в който се открива вариант/и с неясно значение (VUS), който към настоящия момент може да не е категоричен. В такива случаи е необходимо да се извършат допълнителни генетични изследвания при засегнатите родственици – т. нар. сегрегационен анализ.

Изследването и откриването на герминативни мутации, както и информацията, която

Кога да направим генетично изследване за герминативни мутации?

- При засегнат родственик или родственици
- При поставена диагноза за онкологично заболяване след консултация със специалист
- Превантивно след консултация със специалист или по собствено желание

Кога е необходимо да се обърнем към генетичен консултант?

Генетичният консултант е важен, за да даде информация за правилните и точни генетични изследвания и да прецени в конкретния случай кой панел би бил подходящ и оптимален.

Какво включва резултатът от генетично изследване?

В един генетичен резултат се включват откритите генетични варианти (мутации), както и – ако те са патогенни – насоки и препоръки за проследяване, базирани на утвърдени световни ръководства.

Източници:

[1] The Genetics of Cancer – NCI. 2015. <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/genetics> Accessed 23 Aug 2024

[2] OCRA. 2022. Germline vs Somatic, Genomic vs Genetic Testing. <https://ocrahope.org/news/germline-vs-somatic-testing-genomic-vs-genetic-testing/> Accessed 23 Aug 2024

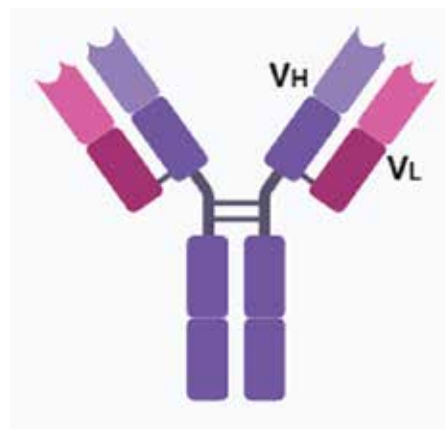


IGHV изследване при хронична лимфоцитна левкемия

Автор: Ангелина Йосифова, магистър
май 2025 г.

Хроничната лимфоцитна левкемия (ХЛЛ) е вид рак на кръвта, който засяга белите кръвни клетки, наречени лимфоцити. Това заболяване протича по различен начин при отделните пациенти – при някои се развива бавно и не изисква лечение с години, докато при други напредва по-агресивно. Един от ключовите прогностични фактори, определящ хода на заболяването е **мутационният статус на IGHV гените**.

При ХЛЛ, ако злокачествените клетки са преминали този процес, заболяването обикновено протича по-леко. Ако обаче тези гени останат в „немутантно“ състояние, левкемията често е по-агресивна.

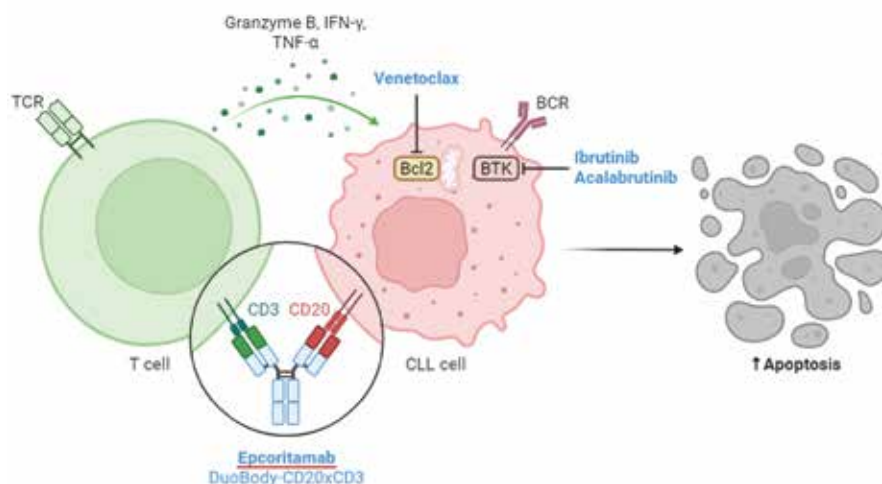


Защо е важно да се направи IGHV тест?

Това изследване помага на лекарите да предвидят развитието на заболяването и да изберат най-подходящото лечение. Пациентите с мутантен IGHV обикновено имат по-добра прогноза и могат да останат дълго време без необходимост от терапия. Тези с немутантен IGHV обикновено имат по-агресивна форма на заболяването и може да се нуждаят от по-активно лечение, включително съвременни таргетни терапии.

Какво представлява IGHV изследването?

IGHV (immunoglobulin heavy chain variable region) са гени, които играят важна роля в имунната система. При нормалното съзряване на лимфоцитите тези гени претърпяват процес на „соматична хипермутация“, което им позволява да се адаптират и разпознават различни инфекции.



Източник: BioRender

Какво означава резултатът от IGHV теста?

- **Мутантни IGHV гени** — по-бавно развиваща се болест, с по-добър отговор на терапията и по-дълги периоди без нужда от лечение.
- **Немутантни IGHV гени** — по-агресивно протичане, с възможност за по-бързо прогресиране и нужда от по-съвременно лечение.

Къде и как мога да направя IGHV изследването?

В България **лаборатория „Геника“** е **единствената сертифицирана лаборатория**, която извършва този специализиран анализ. Тя разполага със съвременно оборудване и експертиза в областта на молекулярната диагностика, което гарантира надеждни и точни резултати. При нужда от съдействие с насочване, Вашият лекуващ хематолог може да ви даде повече информация какви са изискванията за пробовземане и какво да очаквате. За IGHV теста е необходима кръвна проба. Резултатите обикновено са готови след 15–20 работни дни. Лекарят ще разтълкува резултатите и ще ги използва заедно с други тестове, за да изготви най-добрия лечебен план.

Заклучение

IGHV изследването е ценен инструмент за прогнозиране на развитието на ХМЛ. С помощта на този тест лекарите могат да предложат по-персонализирано лечение, което да даде най-добри резултати за конкретния пациент. Ако сте диагностицирани с ХМЛ, обсъдете с вашия лекар дали този тест е подходящ за вас и как може да помогне при вземането на решения за лечението.

Освен IGHV анализа, **лаборатория „Геника“ извършва и широк набор от NGS (секвениране от ново поколение) генетични изследвания**, които са изключително ценни при диагностиката и проследяването на различни хематологични заболявания като:

- остра миелоидна левкемия (ОМЛ)
- остра лимфобластна левкемия (ОЛЛ)
- хронична лимфоцитна левкемия (ХЛЛ)
- хронична миелоидна левкемия (ХМЛ)

Изследването предоставя важна информация не само за молекулярното типизиране, но и дава насока за избор на таргетна терапия, притежава прогностична стойност и може да се използва за проследяване на пациентите с левкемия.



Източник: BioRender

Лаборатория „Геника“ е **първата и единствена българска лаборатория**, която успешно премина **международно сертифициране от European Research Initiative on CLL (ERIC)** за определяне на IGHV мутационен статус при пациенти с хронична лимфоцитна левкемия

МаттаТурер – иновативният тест за определяне на субтиповете рак на гърда

Автор: Рада Будинова, магистър
май 2025 г.

В световен мащаб ракът на гърдата е най-разпространеният тип рак сред жените. Засяга всяка осма жена. Много рядко (около 1%) може да се срещне и при мъже.

Факторите, увеличаващи риска от развитие на заболяването, са:

- напредване на възрастта
- затлъстяване
- употреба на алкохол и цигари
- фамилност (роднини с рак на гърда)
- постменопаузална хормонална терапия и др.

Наличието на фамилна история увеличава риска от поява на заболяването, но при повечето диагностицирани жени не се наблюдава наследственост.

Симптомите, наблюдавани при този тип рак са: поява на бучка или удебелена тъкан в областта на гърдите, промяна в размера и формата на гърдите, промяна във външния вид на ареолата и др.

Заболяването се появява, когато здрави клетки се променят и формират новообразувание, наречено тумор. Той може да бъде злокачествен или доброкачествен.

Злокачественият тумор може да расте и да се разпространява в други части на тялото, докато доброкачественият може да расте, но не се разпространява. Ракът на гърдата е генетично и клинично хетерогенно заболяване, характеризиращо се с няколко подтипа. Точното им определяне има отношение към правилното лечение и прогноза на пациентките (терапевтична и прогностична стойност).



Източник: <https://www.sysmex-europe.com/mammatyper/>

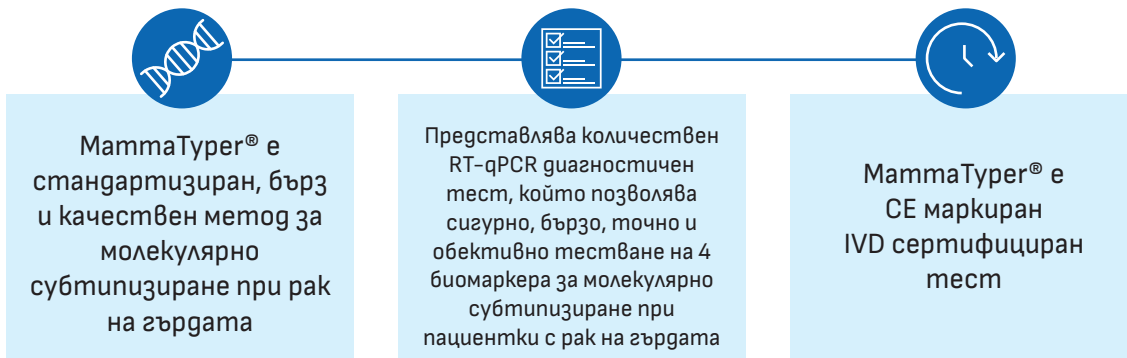
Определяне на субтиповете рак на гърдата, съгласно St. Gallen (2013)

Субтипове Рак на гърдата	ER	PR	HER2	Ki67
Луминален тип А-подобен	+	+	-	-
Луминален тип В- подобен HER2- позитивен	+	+/-*	-	+/-*
Луминален тип В- подобен HER2- негативен	+	+/-	+	+/-
HER2- негативен	-	-	+	+/-
Тройнонегативен-базален тип	-	-	-	+/-

* С изключение на комбинацията PR+ и Ki67- = луминален тип А-подобен

[1] Harbeck N et al. (2013): Breast Care; 8 (2), 102–9.

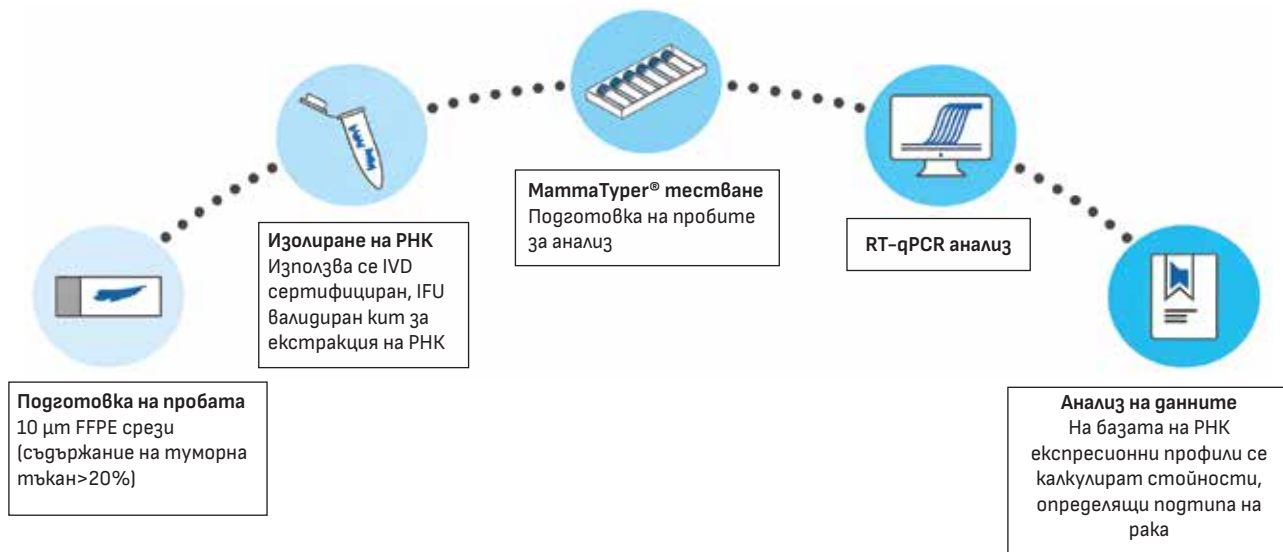
МаттаТурер® предимства



МаттаТурер е нов молекулярно – диагностичен метод, позволяващ определяне на подтипа рак на гърдата. Той е достъпен вече и за българските пациентки. Подходящ е при жени, диагностицирани с инвазивен рак на гърда. МаттаТурер определя нивата на експресия на ключови биомаркери (ER, PR, HER2 и Ki67) чрез т.нар. real-time PCR технология. Посредством обратна транскрипция се осъществява количествен PCR в реално време (RT-qPCR). Методиката гарантира точното и бързо тестване на туморната проба. Необходимо е минимално количество туморна тъкан от парафиново блокче, от която се изолира РНК за последващ анализ. Получените данни определят подтипа рак (луминален тип А-подобен, луминален тип В-подобен HER2- по-

зитивен, луминален тип В-подобен HER2-негативен, HER2 негативен, тройнонегативен-базален тип). Резултатите стават готови в рамките на няколко дни. На базата на тях се изготвя най-подходящият план за лечение на пациентката, съгласно препоръките на St. Gallen (2013). МаттаТурер е тест за молекулярно субтипизиране на рак на гърдата, който дава точна и бърза информация, определяща лечението на пациентите с диагноза рак на гърда. Резултатите от анализа имат отношение и към риска от поява на метастази, също така са прогностични по отношение продължителността на живот.

МаттаТурер® – ход на работа



Цервикален карцином и HPV: Тиха заплаха с доказана превенция

Автор: Кремена Месечкова, дб; Емилия Николова, дб
май 2025 г.

Ракът на маточната шийка (цервикален карцином) е вторият по-честота рак след рака на гърдата. Всеки ден стотици жени по света се изправят пред тази диагноза. Причината за почти всички случаи на рак на маточната шийка е човешкият папиломен вирус (HPV).

Годишно в ЕС се диагностицират около 33 000 нови случая на цервикален карцином, а над 15 000 жени умират от това заболяване. България заема трето място по смъртност от този рак сред държавите в ЕС. И макар тази реалност да звучи обезсърчително, напредъкът в медицината и молекулярните технологии ни дават нова надежда. С общи усилия можем да елиминираме цервикалния карцином като обществен здравен проблем или казано в цифри – да намалим честота му до 4 случая на 100 000 човека до 2040 година. Тази амбициозна задача са си поставили редица световни организации.

Как да победим рака на маточната шийка?

С ваксинация, редовна профилактика, надеждна диагностика и информираност на обществото.

Какво представлява HPV и защо е толкова опасен?

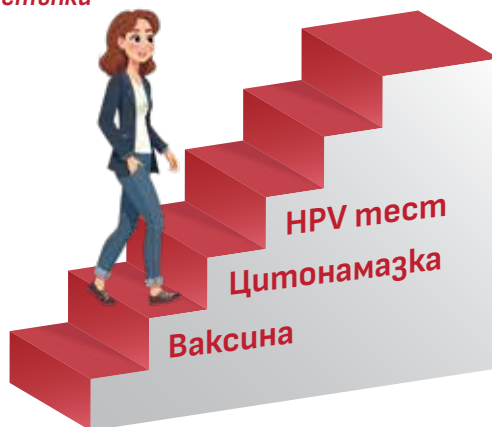
HPV е най-разпространената полово-предавана инфекция в света, като повечето хора се заразяват с него в даден момент от живота си и понякога дори не подозират за това. В повечето случаи имунната система успява да се справи с вируса в рамките на една – две години без последствия. Когато обаче инфекцията е с

така наречените високорискови щамове и не бъде открита навреме, тя може да предизвика сериозни клетъчни изменения и да доведе до рак на маточната шийка, както и до други видове рак.

Цервикалният карцином – рак, който можем да спрем

Ракът на маточната шийка е един от малкото видове рак, който е почти напълно предотвратим при редовен скрининг и своевременно лечение на предраковите изменения. **Данните показват, че над 90% от случаите на цервикален карцином могат да бъдат предотвратени чрез ваксинация и ефективен скрининг.**

**Предпазете се от
Рак на шийката на матката
в 3 лесни стъпки**



Защо скринингът за HPV не е опция, а необходимост?

Големите разлики между държавите сочат, че **организираният скрининг спасява жизни и снижава заболяемостта.** Целта на скрининга чрез цитонамазка (PAP тест) и/или високорисков HPV (hrHPV) тест е да открие предраковите изменения – преди да са прогресирали в инвазивен рак, когато лечението е много по-ефективно. Страните, внедрили навременни и всеобхватни програми, отчитат **значителен спад в честотата на заболяването.** Първичният скрининг за цервикален карцином

HPV може да причини няколко вида рак



на ваксинирани и неваксинирани жени се провежда чрез цитонамазка и hrHPV ДНК тест. Комбинацията от тези изследвания позволява вирусът да бъде открит и своевременно третиран преди настъпване на HPV-иницирани клетъчни изменения.

ОпсоHPV E6/E7 тест – детектор за онкогенна активност на вируса

Един от най-съвременните инструменти в борбата с цервикалния рак е **ОпсоHPV E6/E7 mRNA тестът**. ОпсоHPV E6/E7 mRNA е CE/IVD-сертифициран тест, при който може да се определи дали инфекцията е само на ниво вирусоносителство или вече е настъпила трансформационна активност, която би довела до развитието на предракови изменения (преканцерози) или цервикален карцином.

За разлика от скрининговите hrHPV ДНК тестове, които откриват наличието на вирусна ДНК, **ОпсоHPV тестът** улавя активността на два специфични вирусни онкогена – E6 и E7 от 14 високорискови щамове (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 и 68). Тяхната свръхекспресия е пряк индикатор, че HPV инфекцията е преминала от продуктивна фаза (обикновено вирусоносителство) към трансформационна фаза, характеризираща се с интеграцията на вируса в човешкия геном и предракови изменения на здравите клетки.

В кои случаи се препоръчва ОпсоHPV E6/E7 тест?

- При патологични резултати от цитонамазка
- При положителен hrHPV ДНК тест и отклонения в цитонамазката

Ко-фактори, свързани с прогресия на инфекцията с високорискови HPV щамове

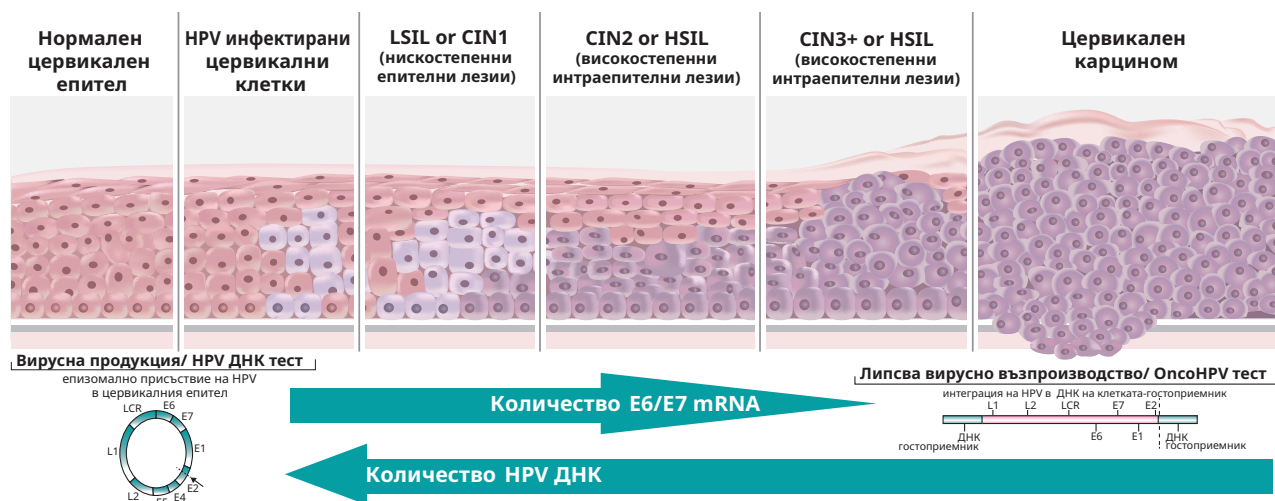
- Промискуитет (честа смяна на сексуални партньори)
- Тютюнопушене – установено е, че високостепенната дисплазия прогресира по-бързо в цервикален карцином при пушачите, поради което здравните специалисти съветват да се прекрати тютюнопушенето
- Хормонални препарати
- Инфекция с други полово-предавани патогени
- Дисбиоза (нарушена бактериална среда)
- Автоимунни заболявания и прием на медикаменти, които потискат имунната система.

Заключение – здравето – наш избор

HPV е вирус, срещу който имаме както **ваксини**, така и изключително надеждни **диагностични подходи**. **Единственото, което се изисква от нас е редовна и навременна профилактика!**

Благодарение на знанието и технологиите можем да гледаме на цервикалния рак не като на трагедия, а като на предотвратимо заболяване.

Остава само да действаме и да се погрижим за собственото си здраве.



Вирусите и ракът на простатата: скритата връзка и нови възможности за неинвазивен скрининг

Автор: Анита Кавръкова, дб; Елена Тодорова, докторант
май 2025 г.

Простатният карцином (ПК) е най-често срещаната неоплазма, засягаща солидни органи. Това е вторият по честота рак и петата водеща причина за мъжка смъртност в световен мащаб (GLOBOCAN 2021)^[1]. България се нарежда сред най-драматично засегнатите страни.

Простатният карцином отблизко. Каква е връзката с вирусните инфекции?

Простатният карцином е изключително хетерогенно заболяване – като поведение и прогресия. При някои мъже може да остане индолентно (скрито) десетилетия наред, докато при други може да се развие прогресивно и да стане животозастрашаващо. Една от причините за тази разлика се крие в неговия **поликлонален характер** — в простатната жлеза могат да се образуват различни туморни клетки, всяка с уникални генетични промени. Това прави диагностицирането и лечението на заболяването особено предизвикателни.

Генетичната предразположеност към простатен карцином включва участието на редица гени и хромозомни области (локуси), по-често свързани с фината регулация на генната експресия. Сред рисковите фактори се открояват начинът на живот, хронични възпаления в простатата, наличие на съпътстващи заболявания и др. През последните години се появиха доказателства, че **персистиращите вирусни инфекции** в простатата могат да провокират възпаление, генетични нарушения и имунен дисбаланс, които създават условия за развитие на рак^[2].

Все още механизмите на простатната туморогенеза са недостатъчно изяснени и представляват предизвикателство пред професионалната общност от генетици, уролози, хирурзи, онколози и инфекционисти.

Молекулни маркери — ключ към ранната диагностика

Сред информативните биомаркери за молекулно профилиране и в помощ на ранната диагностика на простатния карцином са:

- **PCA3** — специфична некодираща РНК, с повишена експресия при ПК
- **TMPRSS2-ERG** — генна фузия
- **Промоторно хиперметилиране на GSTP1 гена** — епигенетична промяна



PCA3 — утвърден биомаркер за простатен карцином

PCA3 представлява дълга некодираща РНК молекула (lncRNA), която не се открива при доброкачествена хиперплазия на простатата, но се свърхекспресира при злокачествената трансформация на простатния епител. Смята се, че този ген може да е с вирусен произход, което подкрепя теорията за участието на вируси в развитието на рака.

PCA3 (DD3) завишена/свърхекспресия:

Наличие	Липса
Простатно-туморни тъкани (ранна находка)	Доброкачествена простатна хиперплазия (или пренебрежимо ниска експресия)
~70-100 пъти завишена експресия на маркера при простатен карцином	Нормални простатни епителни тъкани (или пренебрежимо ниска експресия)
Добре диференцирани, умерено и слабо диференцирани тумори	Други типове нормални и туморни тъкани

Измерването на експресионните нива на PCA3 става чрез съотношение между **PCA3 mRNA / PSA mRNA × 1000**, което дава насока дали е необходимо провеждането на биопсия:

- **Стойности над 35** — повишен риск от простатен карцином
- **Стойности под 25** — норма или доброкачествена простатна хиперплазия

TMPRSS2-ERG — патологични фузии и ПК

TMPRSS2-ERG фузиите възникват при сливане (фузия) на двата гена TMPRSS2 и ERG, които играят важна роля в регулацията на андрогенната хомеостаза при мъжете. Такива фузии са андроген-индуцирани мутационни събития, тъй като може да се активират под влияние на андрогенен дисбаланс — характерно състояние за простатната туморогенеза. Наличието на TMPRSS2-ERG фузиите е маркер за туморна прогресия и проява на по-агресивно поведение (метастатичен кастрационно-резистентен простатен карцином, КРПК), както и за терапевтична резистентност. Тези фузии са потенциални неинвазивни маркери и за детекция на циркулиращи простатно-туморни клетки в кръвотока, с цел навременно откриване на рецидиви, след проведена терапия.

TMPRSS2-ERG патологични фузии

Наличие	Липса
Тъкани от простатен карцином	Доброкачествена простатна хиперплазия
~ 60% от онкоболните с простатен карцином	Нормален простатен епител
Клинично локализиран и метастатичен простатен карцином, агресивен КРПК*	Други типове нормални и туморни тъкани

* КРПК – кастрационно-резистентен рак на простатата

GSTP1 и ранните молекулни промени при ПК

Генът **GSTP1** кодира ензим от суперфамилията на глутатион S-трансферази (GSTs), който изпълнява ролята на „пазител“ на генома от оксидативен стрес.

Една от най-ранните генетични промени при простатен карцином е **хиперметирането на промоторната област на GSTP1**, което води до изключване (инактивация) на гена. Това събитие се открива в над **90% от случаите с първични тумори на простатата**.

GSTP1 промоторно хиперметиране

Наличие	Липса
> 90-96% от случаите с първични простатни тумори	Доброкачествена простатна хиперплазия (ДПХ)*
Простатни интраепителни неопластични лезии (ПИН) ~ 70%	Нормални простатни епителни клетки/тъкани
Простатни интраепителни атрофични лезии (ПИА) ~ 5-10%	Други типове нормални и туморни тъкани

* При Доброкачествена простатна хиперплазия (ДПХ) GSTP1 хиперметиране може да се наблюдава само ако е налице съпътстваща простатна интраепителна неопластична лезия ПИН PIN, степен II или III, или възпалителни простатни интраепителни атрофични лезии PIA, или други преканцерозни изменения.

Тъй като простатният карцином е изключително **хетерогенно заболяване**, изследването на един маркер невинаги е достатъчно. Затова молекулното профилиране като част от диагностичния алгоритъм трябва да включва **панел от специфични маркери**, които в комбинация предоставят по-точна оценка за наличие и стадий на заболяването.

Когато се използват неинвазивни методи (например тестове с уринен материал след дигитално ректално изследване трябва да се има предвид, че тестът е информативен глав-

но за най-общия случай на простатен карцином, когато процесът обхваща и произхожда от **периферията на простатната жлеза** (>96% от случаите). В случай на **дуктална/сърцевинна туморна компонента**, уринният скрининг не би бил информативен (~ 2% от ПК).

Могат ли вирусите да отключат рак на простатата?

Все повече учени обръщат внимание на хипотезата, че **хроничното възпаление с вирусен произход в простатата** може да играе важна роля в развитието на рак.

Счита се, че инфекцията води до трансформация на епителните клетки чрез:

- **Геномна нестабилност**
- **Имунен дисбаланс**
- **Нарушен процес на апоптоза** — нормалната програмирана смърт на увредени клетки
- Съвременни епидемиологични и мета-анализи докладват асоциация между рак на простата и **вируси като:**
- **HPV (Human Papilloma Virus)**
- **Сем. Herpesviridae (HHVs)** — включително EBV, CMV, HSV2, HHV6/7/8
- **BKV, SV40, XMRV**

Генетични ефекти на вирусната инфекция при простатен карцином

Вирусната инфекция в простатните клетки може да предизвика вариации в критични за развитието и прогресията на рака гени. Вирусиндуцираната неопластична трансформация води до засягане на възлови молекулярни пътища като:

- Нарушена регулация на клетъчния цикъл
- Неконтролирана андроген-независима пролиферация
- Увеличена ангиогенеза
- Нарушен цитотоксичен Т-клетъчен и общ имунологичен отговор, както и неефективно изчистване на вируса

В литературата все повече доказателства показват, че някои човешки херпесвируси (CMV, EBV, HSV1/2, HHV8) са свързани с появата и прогресията на рака на простата, като CMV и

EBV са основните причинители на злокачествената трансформация и клетъчната пролиферация. HHV6 допринася индиректно за онкогенезата, често заедно с други вируси (EBV, HPV). Данните за ролята на HHV8 и други херпесвируси са по-противоречиви, затова са необходими допълнителни изследвания.

В тази връзка нашият екип проведе пилотно проучване върху присъствието и ролята на вирусите от семейство Herpesviridae в тъканини проби от пациенти с рак на простатата или с простатен карцином, комбиниран с доброкачествена простатна хиперплазия.

Какво показва нашето изследване?

Проведохме пилотно изследване върху проби на пациенти с простатен карцином и с доброкачествена простатна хиперплазия, които показаха следните резултати:

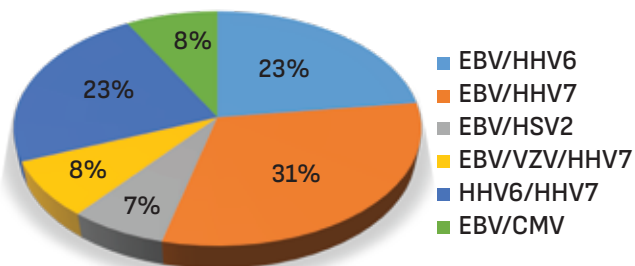
➤ При анализ на 78 "tru-cut" биопсии (58 с простатен карцином и 20 с доброкачествена простатна хиперплазия):

- 11,5% от тях показаха активна инфекция с вируси от групата на HHVs
- Разпределение при позитивните индексни пациенти — с EBV (26%), с HHV6 (13,3%), с HHV7 (13,3%), с CMV (6,6%)

➤ 48 FFPE проби (тъкани, фиксирани във формалин и включени в парафиново блокче):

- 69,4% от пациентите с простатен карцином имаха активна инфекция с един или повече вируси – EBV (47%), HHV6 (38%), HHV7 (41%), CMV и HSV2 (по 2,9%), VZV (5,8%)
- Значителен процент от случаите (38%) показаха ко-инфекция с няколко вируса — най-често с участието на онкогенния EBV

Разпределение на варианти с коинфекция на HHVs в FFPE



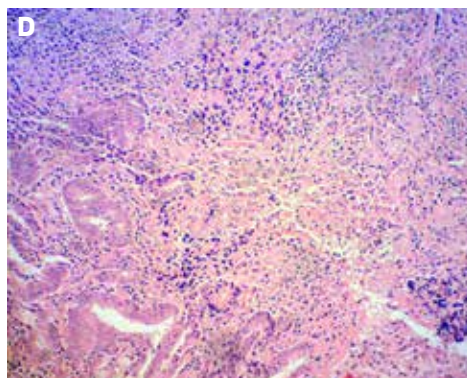
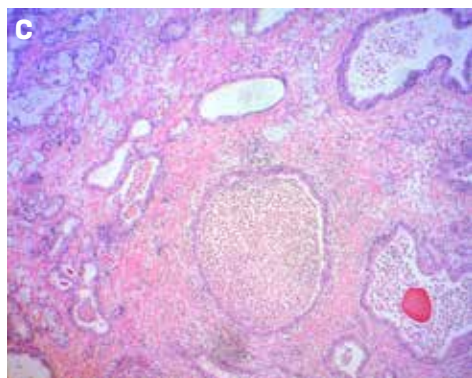
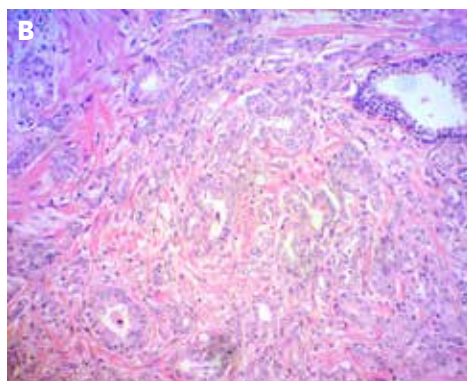
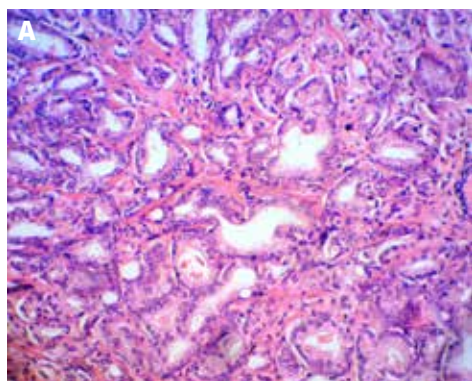
Какво показват хистопатологичните анализи?

Хистопатологичният анализ на простатни тъкани показва, че при пациенти от клиничната група с **простатен карцином / доброкачествена простатна хиперплазия**, изследвани чрез "tru-cut" биопсии, преобладават възпалителни процеси, атипични и преканцерозни изменения, амилоидни телца и цитопатичен ефект. В туморни FFPE проби често се открива съчетание на **доброкачествена простатна хиперплазия** с простатен карцином, характеризиращо се с интратуморна лимфоцитна инфилтрация, фиброза, хронично възпаление, грануломатозни лезии с абсцеси и некроза, както и предракови промени като PIA и HGPIN. Повечето вирус-позитивни FFPE проби са с ниско до умерено диференцирани тумори (Gleason групи 3, 4 и 5), асоциирани с агресивни характеристики като перинеурална и лимфоваскуларна инвазия, метастази и лоша прогноза. Високодиференцирани тумори почти не се откриват при инфектирани проби, а когато са налице, те също показват възпалителни изменения. Обратно, неинфектираните проби

най-често съдържат високодиференцирани, неагресивни тумори без хронично възпаление или инвазия, което предполага по-доброкачествено протичане.

Основни изводи от пилотното изследване:

- Вирусите от сем. HHVs са **биологично активни във всички стадии на рак на простатата**.
- Значително **по-висок процент** на HHVs инфекция се открива в FFPE пробите (69,4%) в сравнение с tru-cut биопсиите (11,5%). Това се дължи вероятно на по-прецизния подбор на проби с по-високо туморно съдържание.
- Активната HHVs инфекция корелира с по-агресивни форми на простатен карцином — ниско и умерено диференцирани (**Grade group 3, 4, 5**) и други хистологични маркери за агресивност и лоша прогноза.
- Персистиращата HHVs инфекция се интерпретира като **негативен прогностичен белег за прогресия на простатен карцином**, свързан с нарушен имунен отговор и неблагоприятна промяна в туморната микросреда.



Ацинарен простатен аденокарцином:

A. GS 3+4=7, WHO gr. 2; Интратуморна лимфоцитна инфилтрация (EBV и HHV6).

B. GS 3+4=7, WHO gr.2; Перидуктална хронична възпалителна реакция (EBV, HHV7 и CMV).

C. GS 3+4=7, WHO gr. 2; Грануломатозно възпаление с фокуси на абсцес и некроза (EBV, HHV7 и HHV6).

D. GS 5+4=9, WHO gr. 5; Интратуморна лимфоцитна инфилтрация с фиброза и некроза (EBV, HHV7, HHV6, HSV2 и VZV).

• Дългосрочната активна инфекция с HHVs/HPVs води до **хронично възпаление**, което вероятно играе ключова роля в развитието на предракови изменения, доброкачествена простатна хиперплазия и малигнена трансформация.

• Профилактиката и лечението на хроничните вирусни простатити **може да се превърне в ефективна стратегия** за ограничаване на разпространението и прогресията на това социалнозначимо онкологично заболяване.

Заключение

Изследването на всеки аспект на онкологичните заболявания в съвременния свят носи само ползи – както за по-доброто им разбиране, така и за напредъка в лечението и перспективите пред пациентите. Митът, че мъжете са безсимптомни носители на

вируси като HPV, EBV, HHV6, CMV и др. се развенча през последната декада. За редица онкологични заболявания контролът върху инфекциозните фактори и реактивацията им в туморната микросреда е важна част от терапевтичния успех. За простатната жлеза, която се оказва „благоприятна“ среда за колонизация от разнообразни бактериални, гъбични и вирусни патогени, това важи с пълна сила. Въпреки това, в клиничната практика често се игнорира и подценява вирусната компонента на простатитите, а лечението обикновено е насочено само към бактериалната флора. Нашите наблюдения и данните, цитирани в литературата^[3,4], имат за цел да информират пациентите, че диагностиката и контролът върху вирусните инфекции в простатата носят ползи в посока превенция и грижа за мъжкото здраве.



Източник: FreePik

Източници:

1. Sung, H.; Ferlay, J.; Siegel, R.L.; Laversanne, M.; Soerjomataram, I.; Jemal, A.; Bray, F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021, 71, 209–249, doi:10.3322/caac.21660.
2. Syed Hani Abidi, Fareena Bilwani, Kulsoom Ghias, et. al., Viral etiology of prostate cancer: Genetic alterations and immune response. A literature review, *International Journal of Surgery* 52 (2018) 136–140
3. Tsvetkova A, Todorova A, Todorov T, Georgiev G, Drandarska I, Mitev V. (2015) Molecular and clinicopathological aspects of prostate cancer in Bulgarian probands. *J POR* DOI: 10.1007/s12253-015-9915-x
4. Tsvetkova A, Todorova A, Todorov T, Georgiev G, Drandarska I, Mitev V. (2015) Molecular and clinico-histological data in aggressive prostate cancer patients from Bulgaria. *JBUN* (vol.20,no.2)

Иновация в персонализираната онкодиагностика

Интервю с проф. Албена Тодорова, дбн; Тихомир Тодоров, дб и Мария Глушкова, дб

Всяка година над 26 000 българи чуват диагнозата „рак“. Това е два пъти повече от преди 20 години, като специалистите са категорични, че честотата на заболяването ще продължи да нараства. Съвременната медицина обаче предлага нови възможности, като все по-предпочитан е персонализираният подход към всеки отделен пациент.

За най-новите диагностични подходи, свързани с избора на лечение ще ни разкажат проф. Албена Тодорова, преподавател в Медицински Университет – София, основател на лаборатория „Геника“, ръководител на сектор „Молекулярна генетика“ и молекулярните биолози с докторска степен Тихомир Тодоров и Мария Глушкова, специализирани в сферата на човешката генетика.

Проф. Тодорова, какво е общото между всички ракови заболявания и докъде сме стигнали днес във „войната“ с рака?

Проф. Тодорова: Ракът е генетично заболяване и поради тази причина в основата на предоставянето на най-добрата грижа за пациентите с онкологични заболявания е изясняването на туморната генетика.

„Ракът е генетично заболяване – затова разбирането на туморната генетика е в основата на добрата грижа.“
– проф. Албена Тодорова

Когато става въпрос за изясняване на генетиката при туморите, кой подход е най-информативен?

Проф. Тодорова: Най-съвременният диагностичен метод е изчерпателното геномно профилиране (Comprehensive Genomic Profiling – CGP). Този метод позволява анализ на стотици значими биомаркери в една проба. С помощта на този вид геномно профилиране лекарят има възможност да избере най-подходящата одобрена таргетна терапия и да предложи персонализиран подход на всеки пациент.

Д-р Глушкова, от колко време в лабораторията се занимавате с геномно профилиране на онкологичните заболявания?

Д-р Глушкова: Цялостно геномно профилиране на тумори се предлага в България и в лаборатория „Геника“ от няколко години. Обхватът на този тип изследвания варира в зависимост от избраната платформа. През последните години нашата лаборатория колаборира с външни изпълнители за този тип изследване. След като осъзнахме значимостта му и информацията, която то дава на пациентите и на лекуващите лекари, преценихме, че този тип изследване трябва да се работи и в България по всички наложени стандарти. Сертифицирахме се и създадохме възможност на нашите пациенти да получават бързи и надеждни резултати според всички Европейски стандарти



Д-р Тодоров, на какви интересни случаи сте попадали, базирайки се на предходния Ви опит с тестовете за геномно профилиране на тумори, работейки с колаборатори?

Д-р Тодоров: При голяма част от пациентите освен анализ на тумора, включваме и анализ за герминативни мутации във венозна кръв. При един от пациентите ни със синдром на Lynch, поради необходимост от бърз резултат, след операцията му директно изследвахме свежия туморен материал и кръвна проба. Резултатът показва ясна патогенна герминативна мутация в MSH2 гена в кръвна проба и висок MSI

(микросателитна нестабилност) и TMB (туморен мутационен товар) в туморната проба. Това беше един от първите ни случаи на едновременно детектиране на висок MSI и TMB, което показва различни алтернативи за персонализирана таргетна и имунотерапия.

При друг случай – пациентка с рак на гърда – геномното профилиране на тумора разкри висок MSI и соматична мутация в PIK3CA гена. Интересното в този случай е, че резултатът насочва към конкретна таргетна терапия заради наличието на мутацията в PIK3CA. При бъдещо одобрение на терапия в случаите на висок MSI при пациенти с рак на гърда, тази пациентка би била подходящ кандидат за включване в клинично проучване.

Имахме случаи, при които след CGP се откриват мутации свързани с резистентност, а конкретния пациент е бил дълги години на терапията към която тумора е резистентен.

редки генетични изменения за повече терапевтични възможности.

Тестът включва единични нуклеотидни варианти (SNV), множествени нуклеотидни варианти (MNV), инсерции и делеции, генни дупликации на ДНК ниво, както и генни фузии и сплайс варианти на РНК ниво. Допълнително се определят и имунотерапевтични биомаркери като мутационния товар на тумора (TMB) и микросателитната нестабилност (MSI), което подобрява избора на терапевтичен подход. По данни, актуални към края на миналата година, този диагностичен тест се основава на 49 клинични препоръки, 117 одобрени лекарства от Европейската агенция по лекарствата и Агенцията за контрол на храните и лекарствата на САЩ (FDA, EMA) и на около 680 клинични изпитвания, като базата данни непрекъснато се променя и обновява.

С какво се отличава този метод от останалите, които се прилагат в момента?

Проф. Тодорова: Броят на биомаркерите, одобрените терапии и клинични изпитвания непрекъснато нарастват, а с тях се увеличава рискът от пропускане на критично важна информация при тестване на отделни биомаркери или панели от малък брой таргетни гени, затова в световен мащаб се пристъпва към по-обхватно изследване, базирано на секвениране от ново поколение (NGS), което предлага решение на тези предизвикателства.

Какви са предимства му спрямо стандартните тестове, базирани на един или няколко биомаркера?

Д-р Глушкова: Този тест предоставя повече информация от по-малко количество проба и за



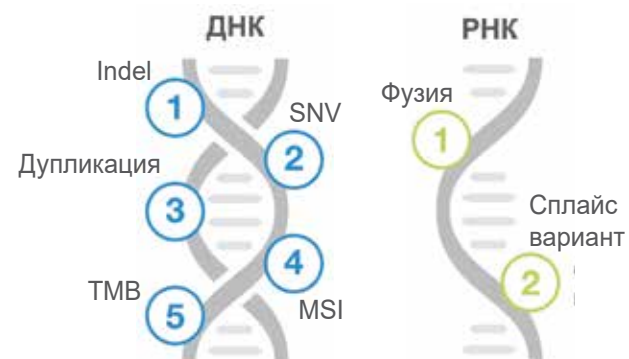
Източник: Личен архив

Има ли тест на българския пазар, който да се базира на изчерпателното геномно профилиране?

Д-р Глушкова: Да. В момента у нас вече се предлага най-новият тест – TruSight Oncology Comprehensive (TSO), на водещата американска компания за диагностика Illumina, пуснат на европейския пазар през 2022 година. С него се изследва туморна тъкан от парафиново блокче едновременно на ДНК и РНК ниво.

Какво се включва в теста TSO Comprehensive?

Д-р Глушкова: Изследват се 517 гена с известно клинично значение при пациенти със солидни тумори, обхващайки както чести, така и



Източник: TruSight™ Oncology Comprehensive [EU]. Product information sheet. Illumina. M-EMEA-00069 v5.0

по-кратък срок в сравнение с конвенционалните методи. Например, пътят на един пациент, диагностициран с недребноклетъчен белодробен карцином (NSCLC), изисква преминаването през шест различни теста и поне 29 среза от туморното блокче при използването на стандартните методи, както и повече от 42 дни за получаване на резултати, покриващи само девет биомаркери. Освен това, към този период се добавя и времето, необходимо за анализ и изготвяне на план за лечение. За сравнение, TSO Comprehensive (EU) изисква само

до пет среза от туморното блокче, и от 10 до 20 работни дни за изработване на пробата и генериране на резултат с информация за над 500 биомаркери. Това значително съкращава времето за персонализиране на терапията и подобрява възможностите за лечение.

„TSO Comprehensive ни позволява да предложим повече – с по-малко изходен материал и за по-кратко време.“
– д-р Мария Глушкова

Pan-cancer: BRAF, NTRK1, NTRK2, NTRK3, RET, MSI, TMB												
Биомаркери с клинично значение												Варианти с потенциално клинично значение
	Гърда	BRCA1	BRCA2	ERBB2	ESR1	PALB2	PIK3CA					180
	Дебело черво	ERBB2	KRAS	NRAS								166
	Кости	EGFR	ERG	ETV1	ETV4	EWSR1	FEV	FLI1	FUS	H3F3A	HEY1	IDH1
	Бял дроб	ALK	EGFR	ERBB2	KRAS	MET	NUTM1	ROS1				223
	Меланом	KIT	NRAS	ROS1								172
	Яйчници	BRCA1	BRCA2	FOXL2								149
	ЦНС	APC	ATRX	CDKN2A	CDKN2B	EGFR	H3F3A	HIST1H3B	HIST1H3C	IDH1	IDH2	MYCN
	Простата	AR	ATM	BARD1	BRCA1	BRCA2	BRIP1	CDK12	CHEK1	CHEK2	FANCL	FGFR2
	Щитовидна жлеза	FGFR3	PALB2	PTEN	RAD51B	RAD51C	RAD51D	RAD54L				151
	Матка и цервикс	HRAS	KRAS	NRAS	TERT							165
	Матка и цервикс	BRCA2	EPC1	ERBB2	ESR1	FOXO1	GREB1	JAZF1	NCOA2	NCOA3	NUTM2A	NUTM2B
	Други солидни тумори	PAX3	PAX7	PHF1	POLE	SMARCA4	SUZ12	TP53	YWHAE			138
	Други солидни тумори	ALK	APC	ARID1A	ASPSR1	ATF1	AT1C	BAP1	BCOR	BRCA1	BRCA2	CAMTA1
		CARS	CCNB3	CDK4	CDKN2A	CIC	CITED2	CLTC	COL1A1	COL6A3	CREB1	CREB3L1
		CREB3L2	CSF1	CTNNB1	DDIT3	DDX3X	DNAJB1	DUX4	EED	EGFR	ERBB2	ERG
		ETV1	ETV4	ETV6	EWSR1	FEV	FGFR2	FGFR3	FLI1	FOXL2	FOXO1	FOXO4
		FUS	GLI1	HEY1	HGF	HMG2	IDH1	KRAS	LEUTX	MAML3	MDM2	MYB
		MYO1D	NAB2	NCOA2	NF1	NFATC2	NFIB	NR4A3	NRAS	NUTM1	NUTM2A	NUTM2B
		PALB2	PATZ1	PAX3	PAX7	PDGFB	PDGFRA	PRKACA	PRKD1	RANBP2	ROS1	SDHA
		SDHB	SDHC	SDHD	SMARCB1	SS18	SSX1	SSX2	SSX4	STAT6	SUZ12	TAF15
		TCF12	TERT	TFE3	TFEB	TFG	TP53	TPM3	TPM4	TRAF7	TSPAN31	VGLL2
		WT1	WWTR1	YAP1	YWHAE	ZC3H7B						

Източник: TruSight™ Oncology Comprehensive (EU), Product information sheet, Illumina, M-EMEA-00069 v5.0

Параметър	Стандартни тестове	TSO Comprehensive
Брой тестове	6	1
Брой срези	~29	до 5
Време за резултат	42+ дни	10-20 дни
Брой биомаркери	9	500+
Необходими анализи	множество	един обединен

Предимства на TSO:

- Изисква по-малко материал
- По-кратко време за издаване на резултат
- Обхваща голям брой биомаркери
- Подходящ за повече видове терапии
- Намалява нуждата от повторно пробовземане

Д-р Тодоров, необходима ли е генетична консултация за насочването на пациента към това изследване?

Д-р Тодоров: Изследването се извършва основно след насочване от лекар специалист по онкология, който преценява, че изчерпателното геномно профилиране е подходящо за дадения пациент на базата на общото му здра-

востовното състояние, стадия на тумора, настоящата и предходните терапии, и други фактори. Информацията от изследването служи на лекуващия лекар при определянето на подходяща терапия за пациента. Генетичните консултанти също биха могли да преценят необходимостта от този тип изследване.

Има ли нещо в генетичен аспект, което Ви е изненадало дори след години работа в сферата на диагностиката на онкологични заболявания?

Д-р Тодоров: Винаги когато извършваме генетични изследвания при пациенти или при техни здрави родственици ние имаме определени очаквания за резултата, след като се запознаем с фамилната история и анамнезата на пациента. Много често особено в онкологията има изненади. Именно за това генетичната консултация при онкологичните случаи трябва да бъде преди изследването и след като резултатът е готов.

„Генетичната консултация трябва да бъде преди изследването и след готов резултат“
— д-р Тихомир Тодоров



Източник: Личен архив

Каква е процедурата по анализа?

Д-р Тодоров: Преди пристъпване към изследването за геномно профилиране с TruSight Oncology Comprehensive парафиновото блокче/та от туморната тъкан се оценява от патолог, който ще избере участък с високо съдържание на туморни клетки. От селектираната проба се изолират ДНК и РНК, които се подготвят за секвениране. Преди извършване на NGS е необходимо туморният материал да премине качествен и количествен контрол. Ако критериите не бъдат покрити има алтернатива, а именно течна биопсия, при която е необходимо само вземане на кръвна проба след като бъдат спазени условията за този тип тест.

Възможно ли е да се пропусне мутация, въпреки обхвата на теста от над 500 гена?

Д-р Тодоров: Въпреки че тестът е изчерпателен, може да има и други генетични варианти, свързани с онкологични заболявания, които не са включени в обхвата на теста или все още не са известни. Изследването би могло да пропусне соматично възникнали мутации с ниска честота (<0.5%) в конкретния туморен материал.

Д-р Тодоров, колко е важна връзката между генетиците, лекарите и пациентите за информираността относно възможностите за приложение на теста?

Д-р Тодоров: С въвеждането на цялостното геномно профилиране се улеснява работата на лекарите, а пациентите имат възможността да получат персонализирана терапия за постигането на най-добър резултат от лечението. Таргетните терапии са свързани с по-малко нежелани събития в сравнение с химиотерапията и подобряват качеството на живот. Затова и информираността относно генетичните тестове като TSO Comprehensive, както сред специалистите онколози, така и сред пациентите е от ключово значение.

Проф. Тодорова, какво получавате в резултата от TSO Comprehensive?

Проф. Тодорова: Един финален резултат включва информация за **детектираните сома-**

тични мутации описани на първа страница и съответните **одобри таргетни терапии** в световен мащаб. За анализ на данните, вкл. в резултата използваме специализиран софтуер след секвениране на пробите.

Проф. Тодорова, как смятате че геномното профилиране ще допринесе за онкодиагностиката и лечението в България?

Проф. Тодорова: Ние като лаборатория смятаме, че информираността на пациентите и хората, нуждаещи се от правилни насоки в избора на генетични изследвания и последваща терапия е от съществено значение за един по-добър изход от такъв тип заболявания. Вярваме, че бъдещето на онкодиагностиката е в ръцете на добре информирания медицински специалист и пациент. В заключение, може да кажем, че цялостното геномно профилиране на тумори с TSO Comprehensive поставя пациента в центъра на ново поколение персонализирана грижа.



Източник: Личен архив



Лаборатория „Геника“ е сертифицирана от **биотехнологичната компания Illumina** за извършване на диагностичния тест **TSO Comprehensive (EU)**. Това е най-пълното изследване на генетичния профил на тумора, което подпомага избора на персонализирана терапия.

ELTA'90
More than Technology

Нашият доверен партньор в диагностиката и борбата с онкологичните заболявания

Рискови фактори за рак и превенция

Основни рискови фактори	Препоръки за превенция
 Тютюнопушене Основна причина за рак на белия дроб и други видове.	 Спиране на тютюнопушене Намалява риска почти незабавно след отказване.
 Алкохол Повишава риска от рак на черния дроб, гърдата, гърлото.	 Органичаване на алкохола Колкото по-малко, толкова по-добре.
 Затлъстяване и липса на физическа активност Наднормено тегло, неправилно хранене и заседнал начин на живот.	 Здравословен начин на живот Поддържане на здравословно тегло чрез балансирана диета с повече растителни храни и редовна физическа активност поне 150 минути седмично.
 Канцерогени УВ лъчи, йонизираща радиация и други канцерогенни вещества.	 Избягване на канцерогени Избягване на прекомерно излагане на слънце, йонизираща радиация и други канцерогенни вещества.
 Инфекции HPV, хепатит В и С, H. pylori и други вируси и бактерии.	 Редовни профилактични прегледи и ваксинация Ранното откриване повишава шансовете за успешно лечение. Ваксинацията предпазва от вирусно-индуцирани ракови заболявания.
 Възраст и генетика Фамилна обремененост и натрупване на генетични мутации с възрастта.	 Психосоциална подкрепа Подпомага адаптацията и лечението, особено при диагностика и терапия.

Според препоръките на Европейското дружество по медицинска онкология (ESMO), Американското дружество по клинична онкология (ASCO) и Американското онкологично дружество (ACS).



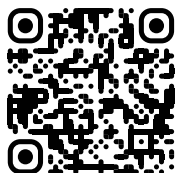
В следващия брой на „Genica Magazine“ ще поемем на ново пътешествие – този път в света на **репродуктивната медицина**.

Ще разгледаме ролята на **пренаталната генетична диагностика**, както и значението на навременната диагностика на **полово-предаваните инфекции**, които често са подценяван, но ключов фактор за **репродуктивното здраве**.

Очаквайте теми, които засягат бъдещето на следващите поколения.



Ако желаете да споделите своята история, за да достигне до повече пациенти и специалисти, моля, пишете ни на **magazine@genica.bg**



Можете да разгледате списанието и онлайн като сканирате кода

Никоя част от текстовете и снимките не може да бъде ползвана без съгласието на Genica magazine.

Главен редактор: Емилия Николова, гб

Редактори: Силвия Андонова, гб;

Анастасия Орманджиева, гб

Графичен дизайн и предпечатна подготовка: Божидар Георгиев и

Лиляна Петкова

Визуално съдържание и илюстрации:

Емилия Николова, гб; Силвия Андонова, гб;

Анастасия Орманджиева, гб;

Божидар Георгиев и Лиляна Петкова

Печат: Unico advertising

Контакти: magazine@genica.bg

TruSight Oncology Comprehensive (EU)

Един тест за множество ТИПОВЕ СОЛИДНИ ТУМОРИ

TruSight Oncology Comprehensive (EU) (TSO Comprehensive (EU)) е In Vitro диагностично решение за изчерпателно геномно профилиране (CGP) чрез секвениране на стотици туморни онкогени едновременно, консолидиращо множество индивидуални тестове в един панел, минимизира необходимото количество проба и увеличава способността за потенциално идентифициране на драйвър мутации на раковия процес. Изчерпателното геномно профилиране (CGP) позволява откриването на ДНК и РНК варианти и сложни сигнатури на биомаркери, като туморна мутационна тежест (TMB) и микросателитна нестабилност (MSI), генерирайки цялостен геномен профил на тумора на пациента и повишава увереността в осигуряването на правилното решение за лечение.



Цялостен геномен профил на пациентската
проба за прецизна онкологична диагностика