



DAGANAT KEMOTERÁPIA

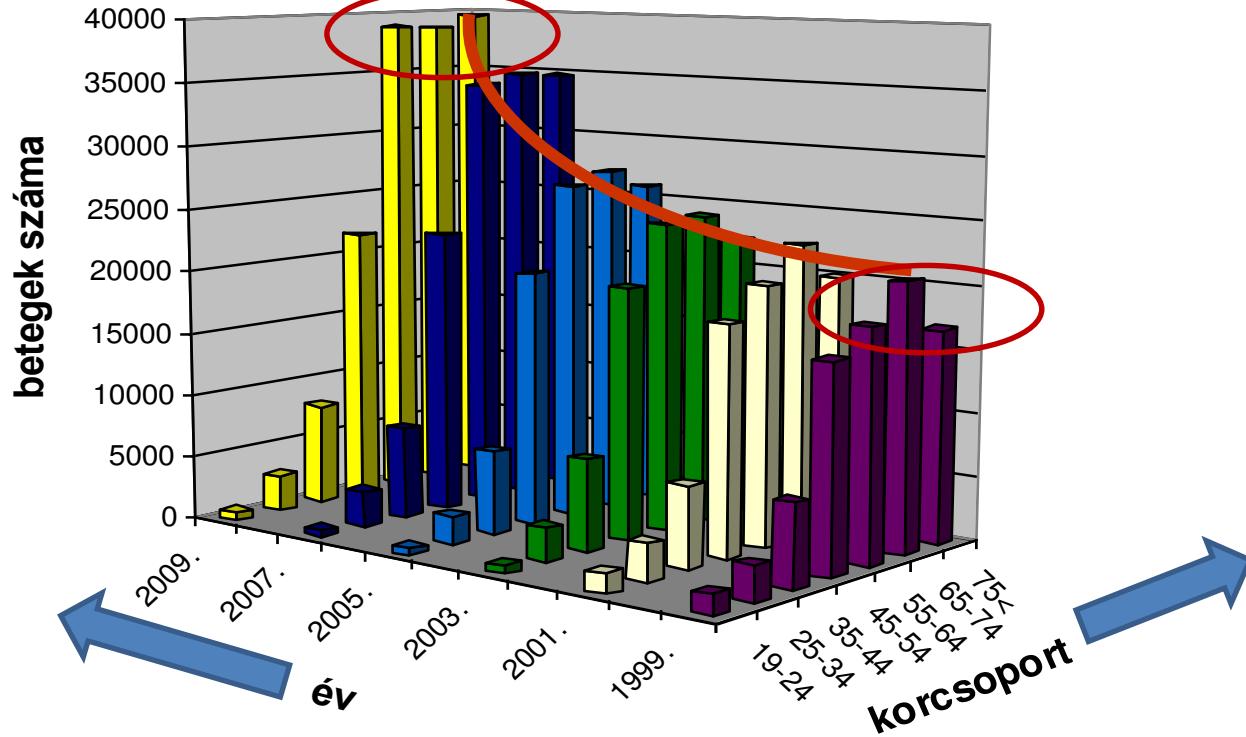
**Dr. Benkő Ilona
egyetemi docens**

**Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar
Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet**

2x

Rosszindulatú daganatok előfordulása nőkben

MAGYARORSZÁGON



1999-2009. KSH adatai alapján

A daganatos betegségek kialakulását segítő tényezők

I. hely: táplálkozás
 a malignus betegségek kb. 35 %-ában

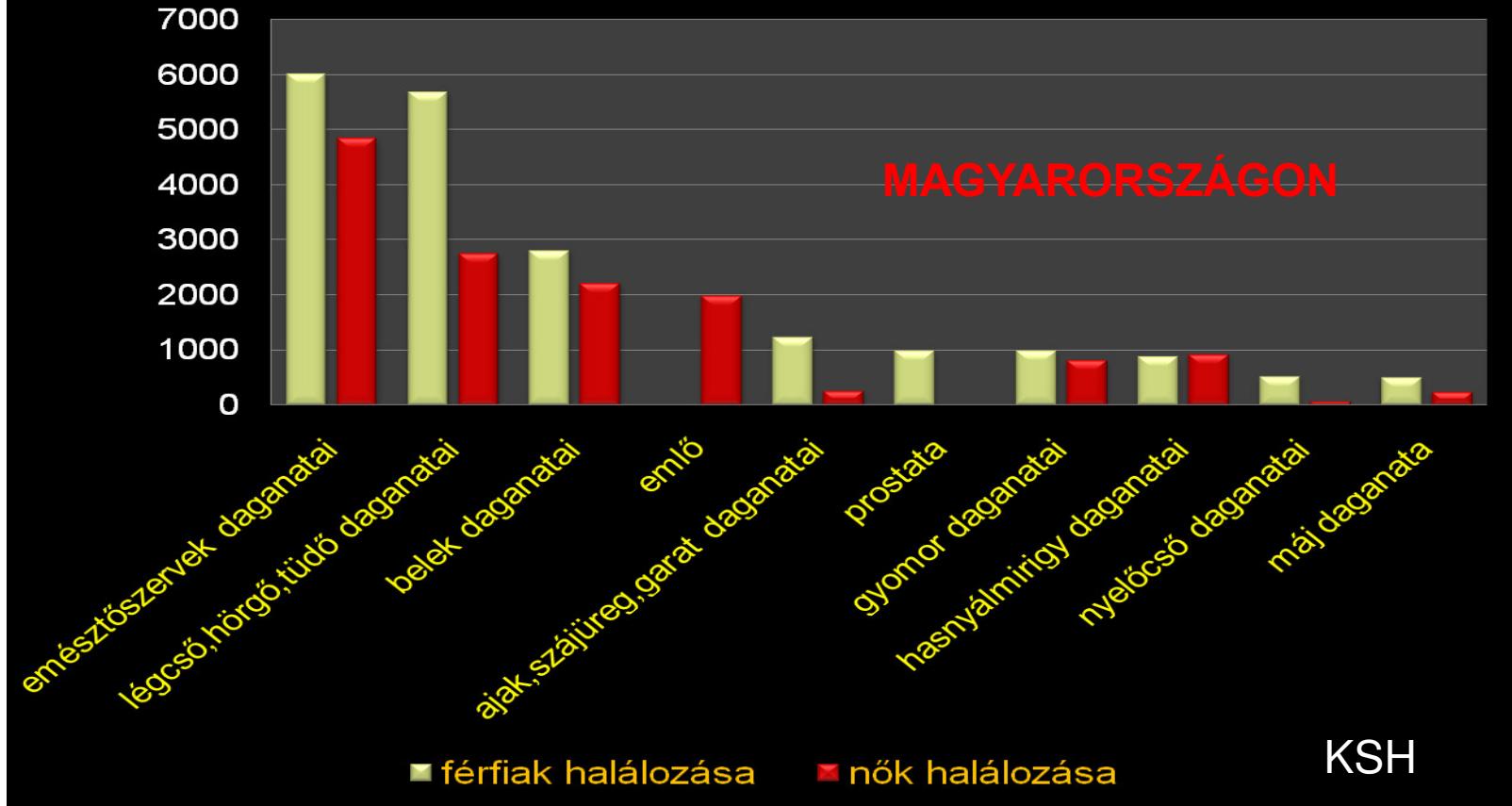
II. hely: dohányzás
 a malignus betegségek kb. 30%-ában

A kettő potencírozza egymást !!!

+ etanol további potencírozó hatás

Rosszindulatú daganatokban elhalálozottak száma 2009-ben

MAGYARORSZÁGON



A tüdőrák és a vastagbélrák tekintetében az Európai Uniós tagállamok közül Magyarország számolt be a legmagasabb standardizált halálozási arányról 2015-ben.

Malignus daganatos betegségek komplex kezelése

1. A kialakulás gátlása
Prevenció – kemoprevenció
2. A tumorsejtek befolyásolása
Kombinált kezelés
„Személyre szabott” terápia
3. Metastasis képződés gátlása
4. A szervezet tumorellenles immunreakciójának erősítése
Immunterápia
5. A betegség szövődményei és a daganatellenes terápia mellékhatás kockázatának csökkentése, kezelése
Pl. fertőzések megelőzése, kezelése - antimikrobás szerek
cytopeniák kezelése – kolóniastimuláló faktorok
6. Életminőség javítása
pl. fájdalomcsillapítás
terápia mellékhatásainak kezelése, pl. hányáscsillapítók
7. Recidívák megelőzése, kezelése
Hosszútávú nyomonkövetés – gondozás
szakmák közötti együttműködés jelentősége !!

Onkofarmakológia

Jellemzően multidiszciplináris

1. Experimentalis onkofarmakológia
2. Klinikai onkofarmakológia
3. Molekuláris onkofarmakológia
4. Immunfarmakológia – immunterápia
5. Sejtterápia , pl. csontvelő transzplantáció

A komplex kezelés tervezése és irányítása szakmák közötti együttműködést igényel

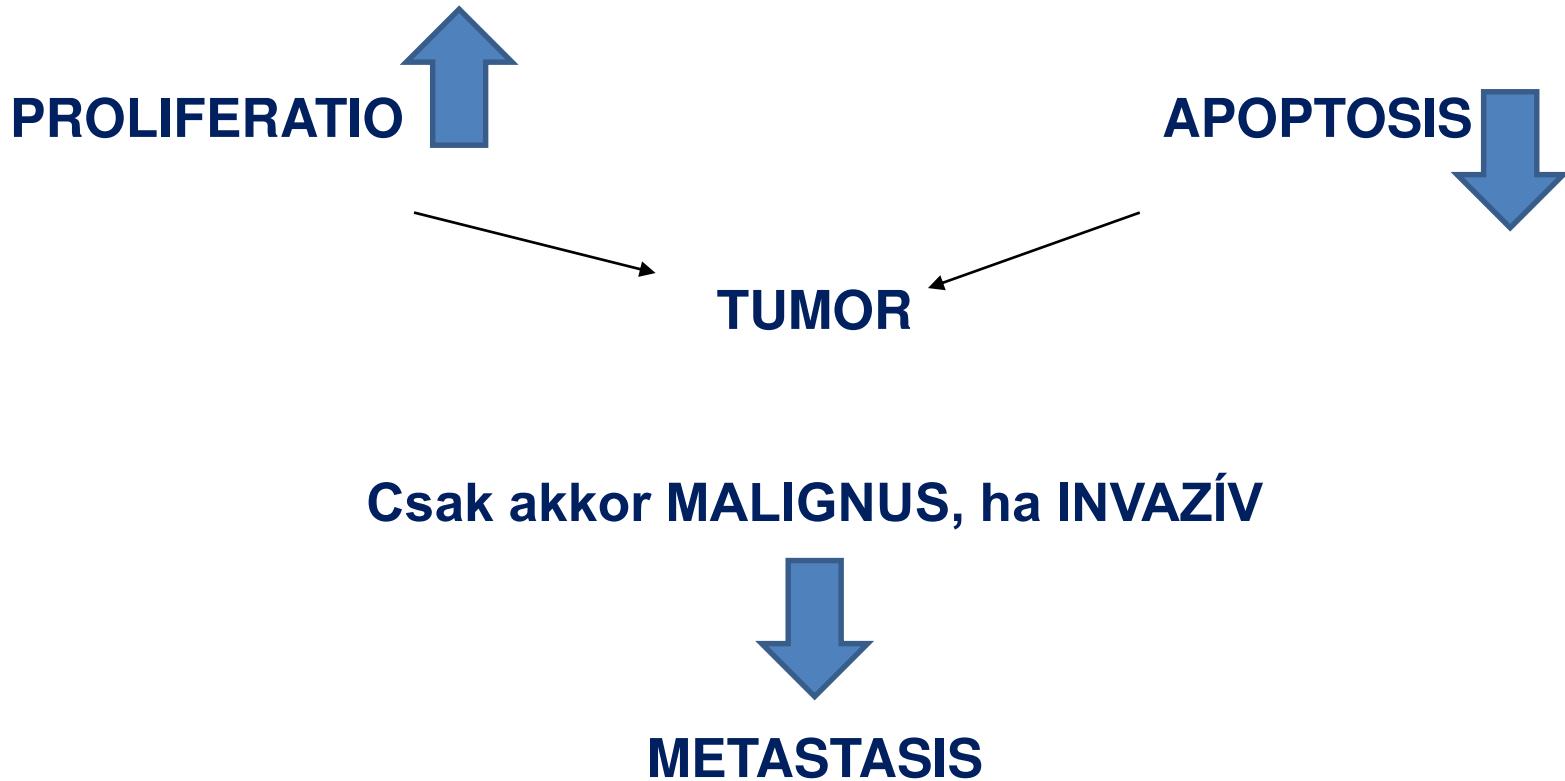
Teamek
Bizottságok



DAGANAT KEMOTERÁPIA

ALAPJAI

Sejtszám szaporulat kialakulása



Malignus tumorsejtek biológiai jellemzői

Instabil genetikai állomány

Többféle, heterogen tumorsejt populáció

További mutációk újabb malignus szubklónokat hoznak létre

spontán mutációs ráta: 1:10⁵



Rezisztencia valószínűsége nő

Kicsi a különbség a fiziológiás sejtekkel összehasonlítva



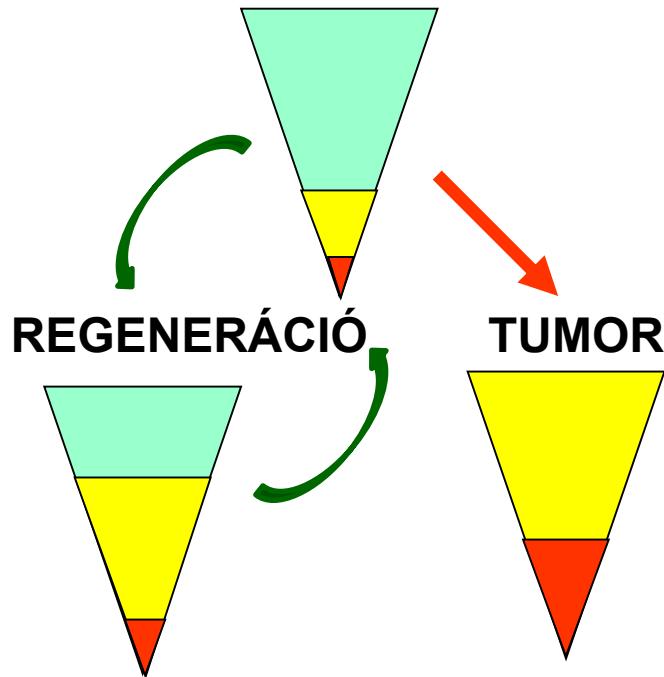
A daganatellenes kezelésnek nagy a toxicitása



Kombinatív kezelésre van szükség

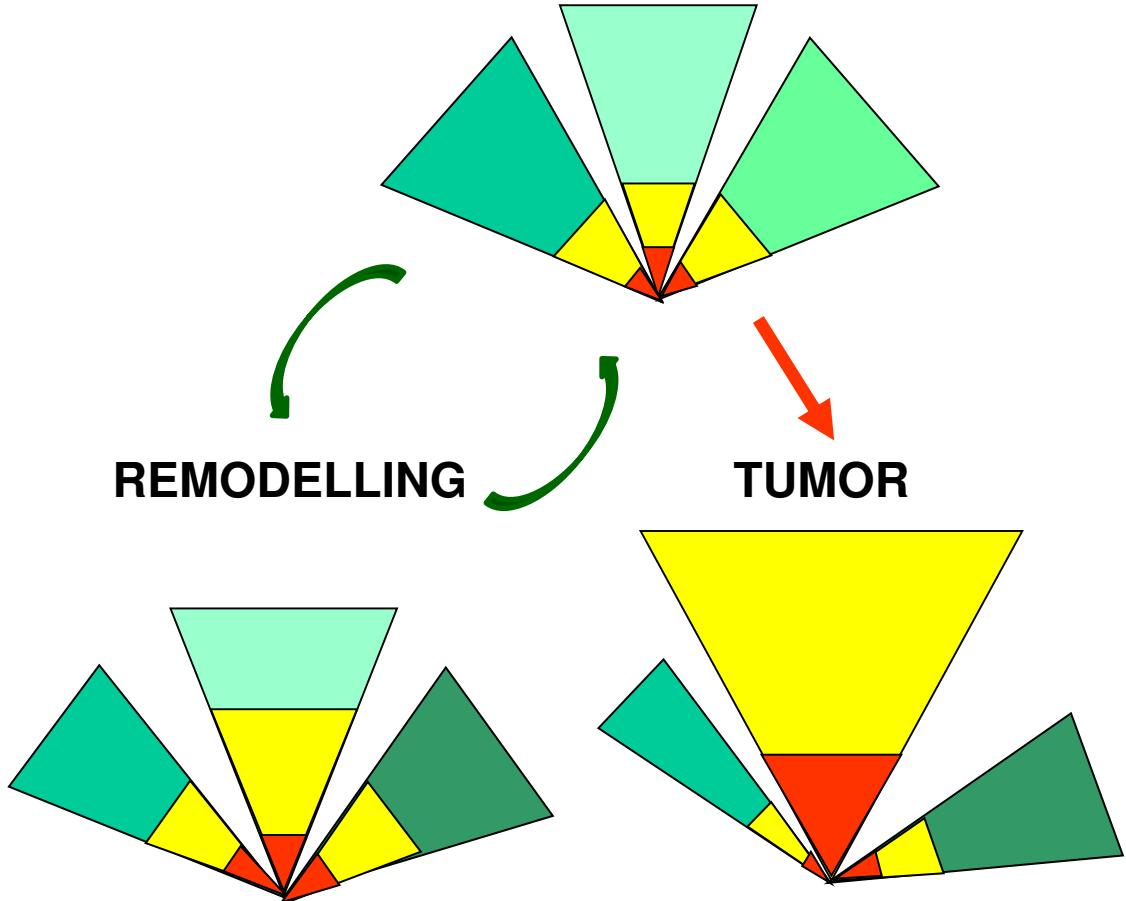


FIZIOLÓGIÁS SEJTVONAL



Őssejtek érett sejtek
érésben lévő

FIZIOLÓGIÁS SZÖVET

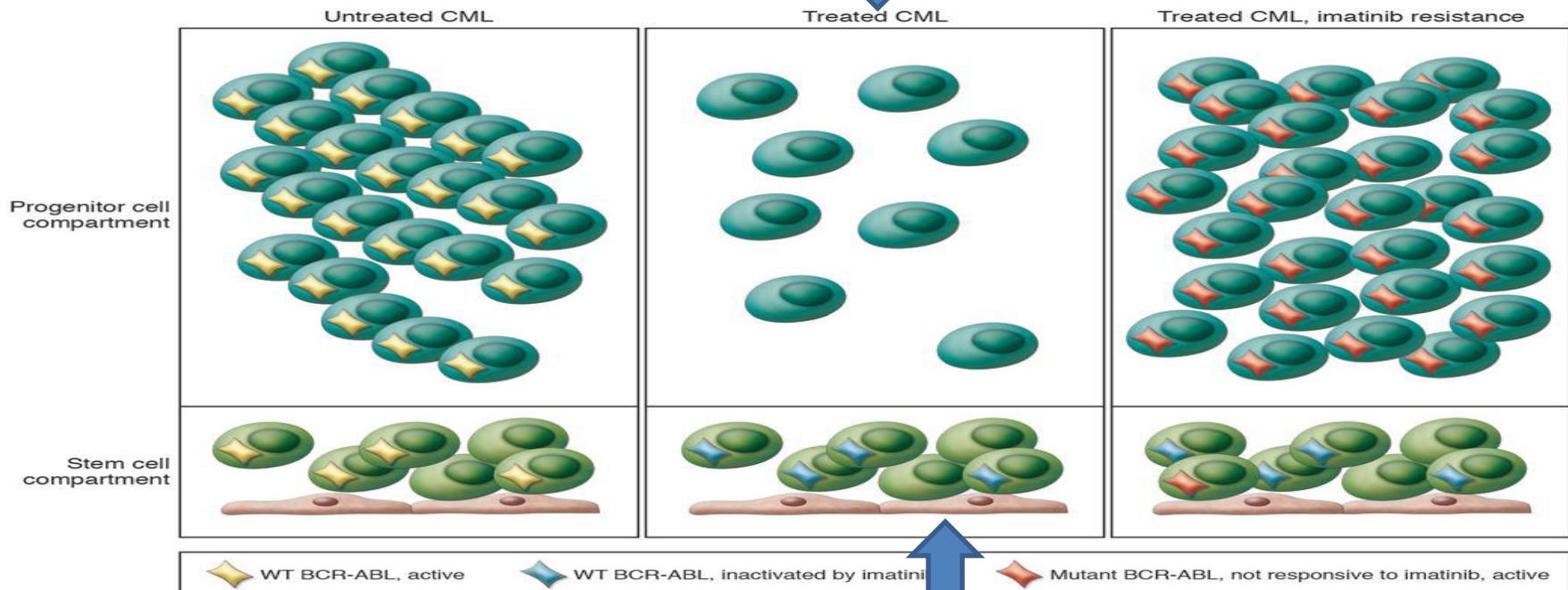


Sejtszámcsökkenést
vizsgálómódszerek
alapján választott kezelés
pl. MTT teszt korlátai

Latencia idő



Tumor
újranő



Speciális kolóniaképző
sejttenyésztő
módszerekkel a stem
sejtekre gyakorolt hatások
is vizsgálhatók

Kombinatív daganatellenes terápia

Műtét

lokális hatás

Sugárterápia

lokális hatás

Kemoterápia

szisztemás hatás

Ma a malignus daganatos betegek 50 %-a meggyógyul !!!



33%

17%

műtét+irradiáció

kemoterápiát is igényel

A FARMAKOTERÁPIA JELENTŐSÉGE

**DISSZEMINÁLT DAGANAT CSAK SZISZTÉMÁS KEZELÉSSEL -
KEMOTERÁPIÁVAL GYÓGYÍTHATÓ !**

A diagnóziskor már disszeminált malignus tumorok:

1. HEMATOLÓGIAI , pl. leukemiák

2. SZOLID TUMOROK

**többsége a
mikrometasztazisok miatt**



relapsus !

Daganat kemoterápia

Tumor sejt „kiírtása”

klasszikus
cytotoxikus terápia



Tumorsejt „megzabolázása”

biológiai terápia



**MONOTERÁPIA IGEN RITKÁN, SPECIÁLIS ESETEKBEN
CSAK RÖVID TÁVON EREDMÉNYES**

Pl. idősek esetében elég lehet

1. Antiproliferatív terápia

citotoxikus szerekkel, amelyek elpusztítják a tumorsejtet általában alacsonyabb dózisban apoptosis fokozódás

Adagolási séma: Toxicitásuk miatt csak terápiás ciklusokban alkalmazhatók

2. Biológiai terápia (citosztatikus)

a kóros szabályozási zavar befolyásolása

a tumorsejt életben maradhat, de normál sejtként kezd viselkedni



előfordulhat, hogy újra tumorsejtté alakul

Adagolási séma: **folyamatos, hosszantartó terápia**

Antiproliferatív + Biológiai terápia KOMBINÁCIÓja → személyre szabott th.

Az antiproliferatív citotoxikus szerek csoportosítása

1. Alkiláló szerek

2. Antimetabolitok

3. Tumorgátló antibiotikumok

4. Mitosist gátló szerek

4.a. Vinca alkaloidok

4.b. Taxánok

4.c. Podophyllotoxinok

4.d. Camptotecin származékok

5. Hormonok és antagonisták

6. Egyebek

LOG-KILL hipotézis

A daganatkemoterápiás citotoxikus szerek antiproliferatív dózis-hatás összefüggése a log-kill hipotézissel írható le.

Mivel egy tumorsejt elpusztítása a belőle osztódással képződő összes leánysejt elpusztítását is jelenti, az antiproliferatív szer alkalmazásakor a dózis növelésével egyre nagyobb, exponenciálisan növekvő sejtpusztulás következik be.

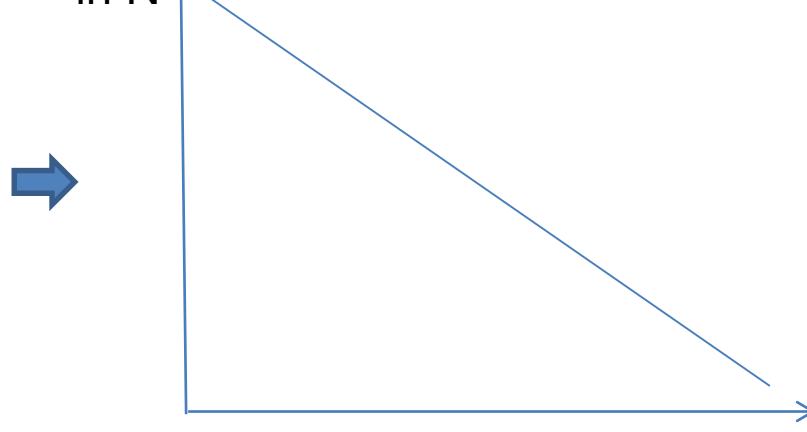
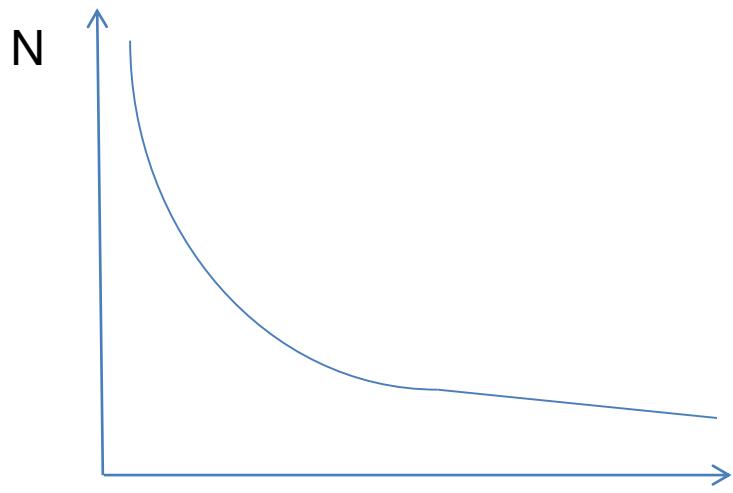
Ugyanaz a dózis különböző tumorsejt mennyiséget pusztít el, a tumor aktuális sejtszámától függően.

Pl.	10 mg	10 mg	10 mg	dózis
10^{10}	\rightarrow	10^8	\rightarrow	10^6
			\rightarrow	10^4
				életben maradt tumorsejt

DÓZIS-HATÁS

$$N = N_0 e^{-kD}$$

(N=tumorsejtek száma, N₀= kezdeti tumorsejtszám, D=dózis)



Log-kill hipotézis

**Azonos dózis a sejtek azonos HÁNYADÁT pusztítja el
és NEM konstans számú sejtet!!**

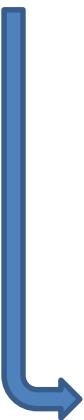


A tumor sejtjeinek megoszlása

Tumor őssejtek



nyugvó G0 fázisban lévők



osztódó sejtek



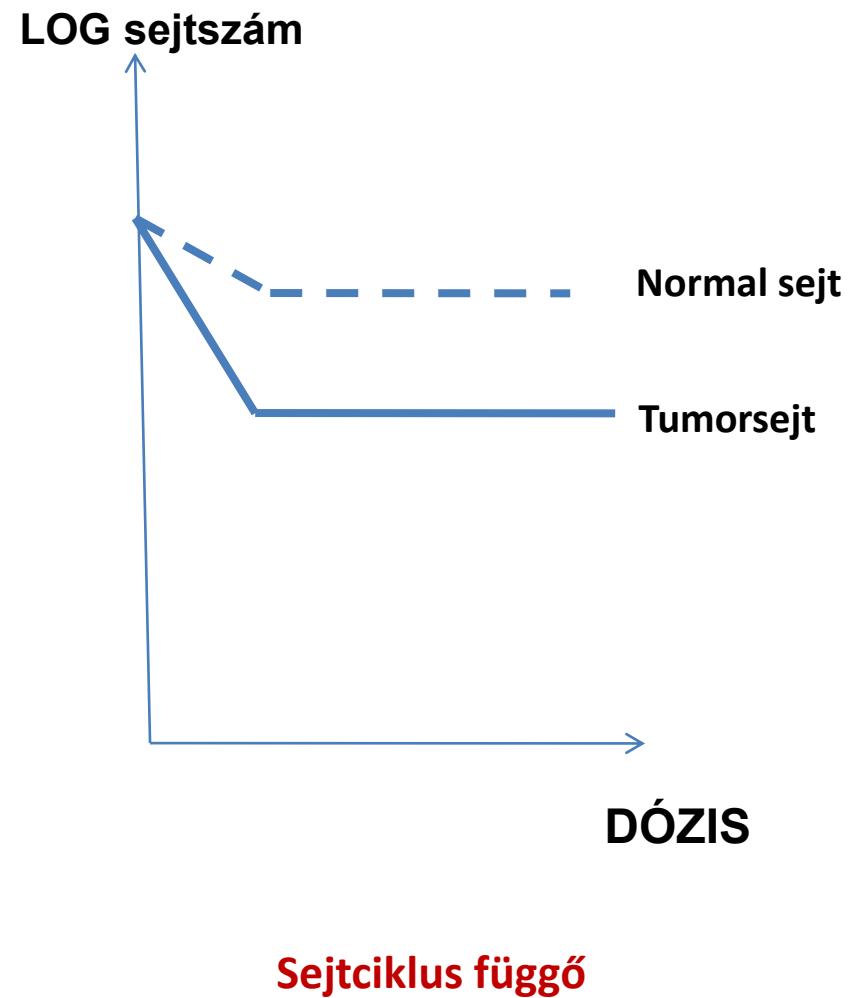
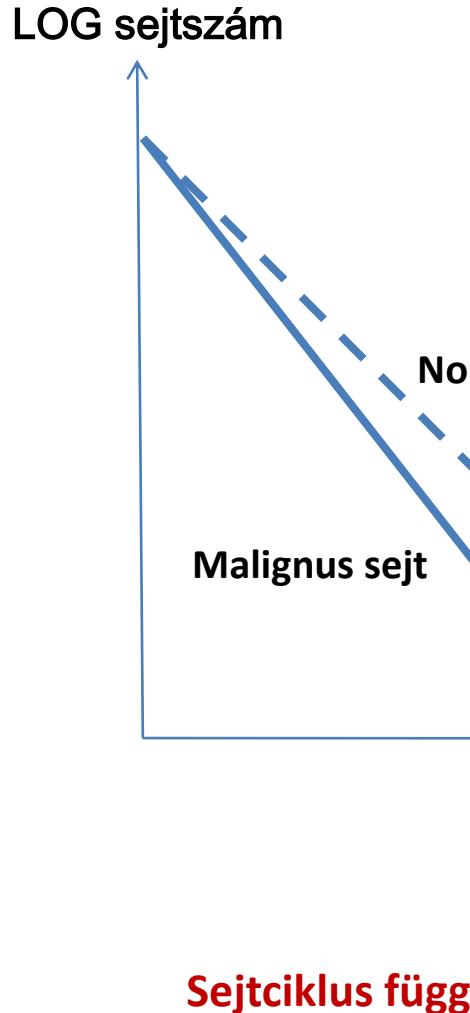
M fázis=mitózis
2 %

a DNS szintézishez szükséges molekulák
szintézise

a DNS replikációja

a mitózishoz szükséges molekulák
szintézise

Antiproliferatív szerek DÓZIS –HATÁS görbéi



Tumor sejt „kiírtása”

klasszikus
cytotoxikus terápia



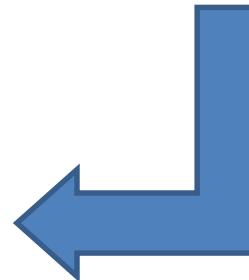
TOXICITÁS NAGY



A tumor gyors eradikálásához
szükséges dózisokat
a beteg nem éli túl.

Tumorsejt „megzabolázása”

biológiai terápia



CÉL:
Tumorsejtek/tumor
eltűnése
+
**Beteg életben
maradása**

Hogyan ?

Citotoxikus terápia közös mellékhatásai

A fiziológiasan gyorsan osztódó sejtpopulációk károsítása miatt

Dózist limitáló mellékhatás: CSONTVELŐ SZUPPRESSZIÓ

**anemia, neutropenia, agranulocytosis,
thrombocytopenia**

Intestinalis mucosa károsodása – hányás, hasmenés

Mucositisek

Alopecia

Csontvelő károsodás

(dózis limitáló mellékhatás)

A leggyakoribb halálok a vérképzés elégtelensége



Súlyos neutropenia



Életveszélyes fertőzések,
gyakran fakultatív/opportunista mikrobák okozta szepszis

Dózis frakcionálás szükséges !!

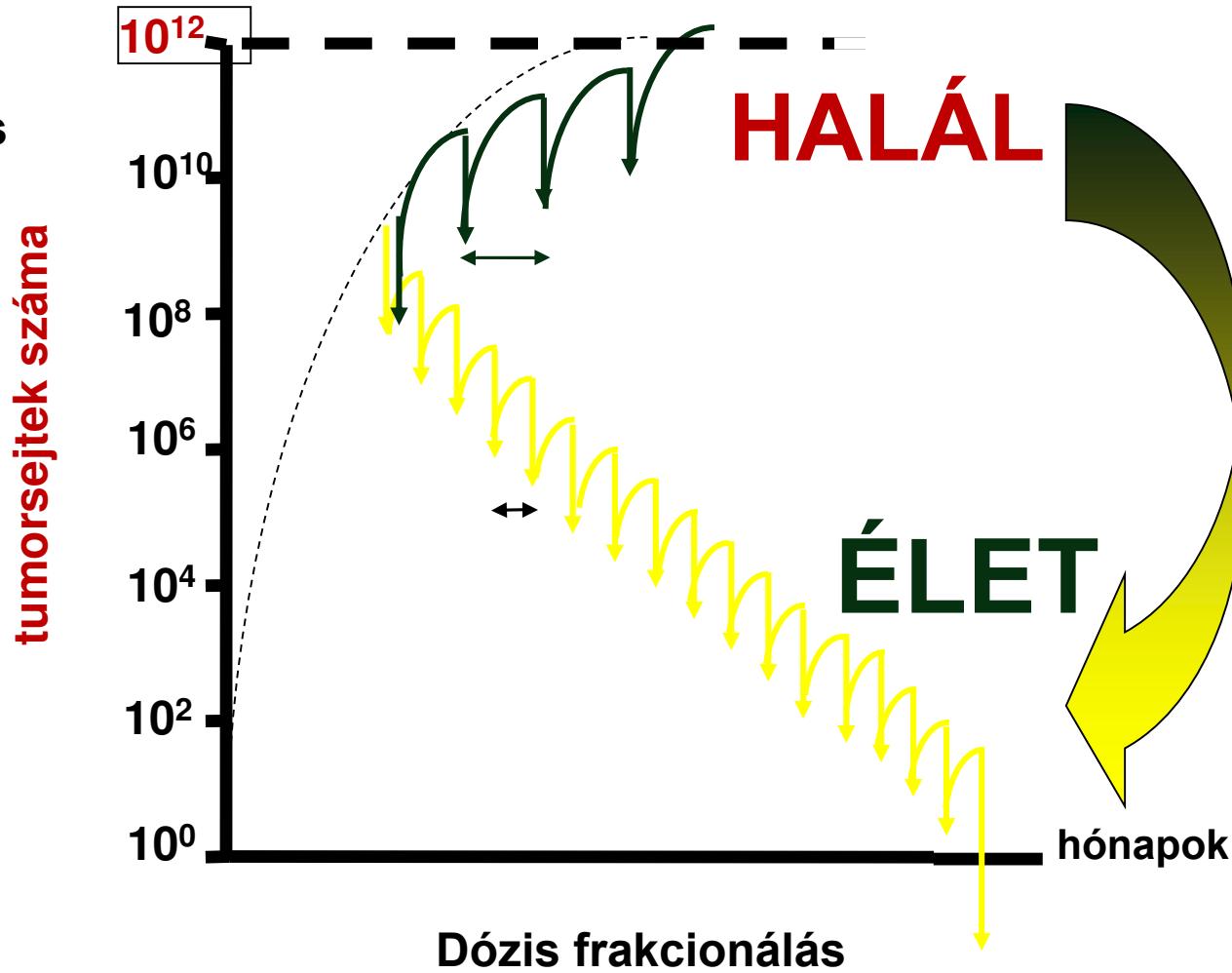
Két dózis között időt kell hagyni a csontvelő regenerációjára

Az alkilálók szokásos protokollja a **heti, havi 1x-i adás iv.infúzió formájában**

A csontvelőtoxicitás dózist limitáló hatása

PALLIATIV kezelés

KURATIV terápia



Klasszikus citotoxikus daganatgátló szerek

	Seitciklus független Cell cycle nonspecific drugs=CCNS	Seitciklus függő Cell cycle dependent (specific) CCS
Szintetikusak	Alkilálók	Antimetabolitok
Természetes eredetűek	mitomycin C dactinomycin anthracyclinek	bleomycin
	Camphotecin származékok <i>Topoisomeráz I. inhibitorok</i>	Podophyllotoxinok <i>Topoisomeráz II. inhibitorok</i>
Növényi eredetűek	<i>Antimitotikus szerek</i>	
	Vinca alkaloidok Taxanok	

Daganatgátló szerek célpontjai

1. DNS
2. DNS szintézis prekurzorai, enzimei
3. mRNS átíródás blokkolása
4. Transzláció blokkolása
5. Mitozis kulcsenzimei
6. Proliferációs szignálok receptorai és a jelátvitel enzimei
7. Sejtciklus szabályozó folyamatok
8. Metastasis lépései
9. Tumorellenés immunfolyamatok

A klasszikus citotoxikus szerek sejtciklustól függetlenül ható, leghatékonyabb csoportjai a DNS-el kovalens vagy komplex kötést létesítő

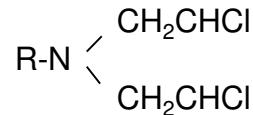
alkilálók és platina vegyületek
antraciklinek



DEBRECENI
EGYETEM

Alkiláló szerek és antimetabolitok a daganatok kezelésében

Alkiláló szerek



Az első szintetikus daganatgátló szerek a mustárgázhhoz hasonló mustárnitrogén származékai voltak, melyek közül a **ciklofoszfamid** mind a mai napig az egyik legsikeresebb és leggyakrabban alkalmazott szerek közé tartozik.

A legnagyobb hatékonyságú és egyben a legtoxikusabb csoport



Terápiás ablak szűk

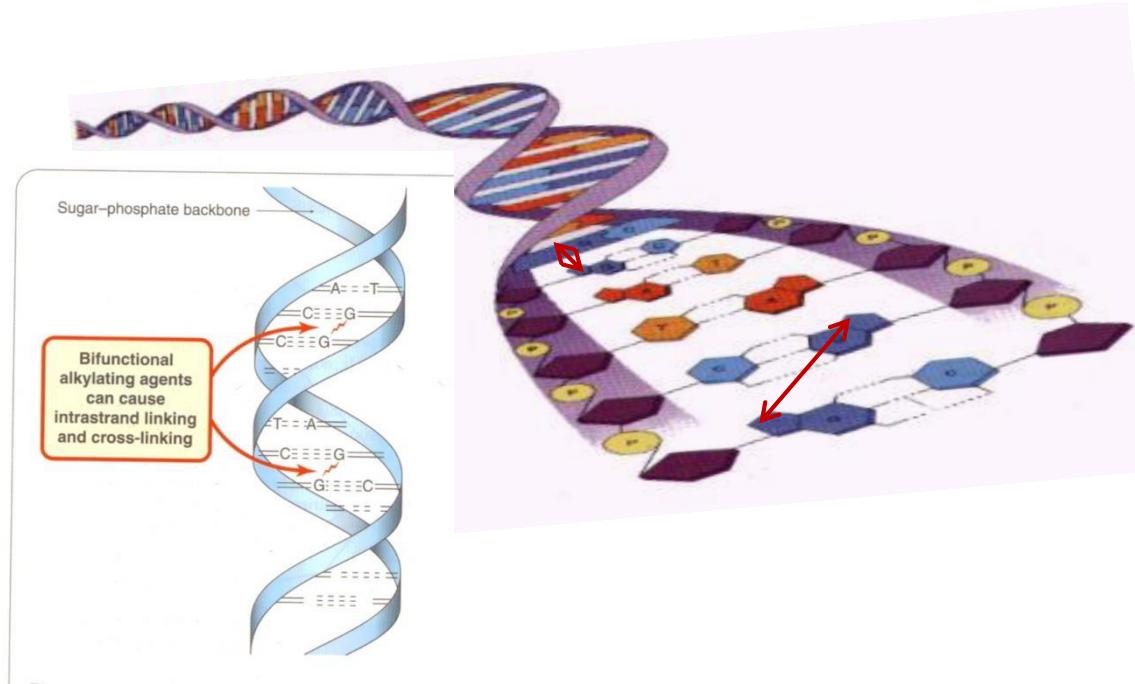
(kivétel: ciklofoszfamid !!)

Hatókonyságuk miatt mind a mai napig a legtöbb sikeres daganatellenes kombináció gerincét képezik. Ha a mellékhatásokat uralni tudjuk, a leghosszabb túlélést biztosítják és a teljes gyógyulást is a legnagyobb valószínűsséggel.

Alkiláló szerek hatásmechanizmusa

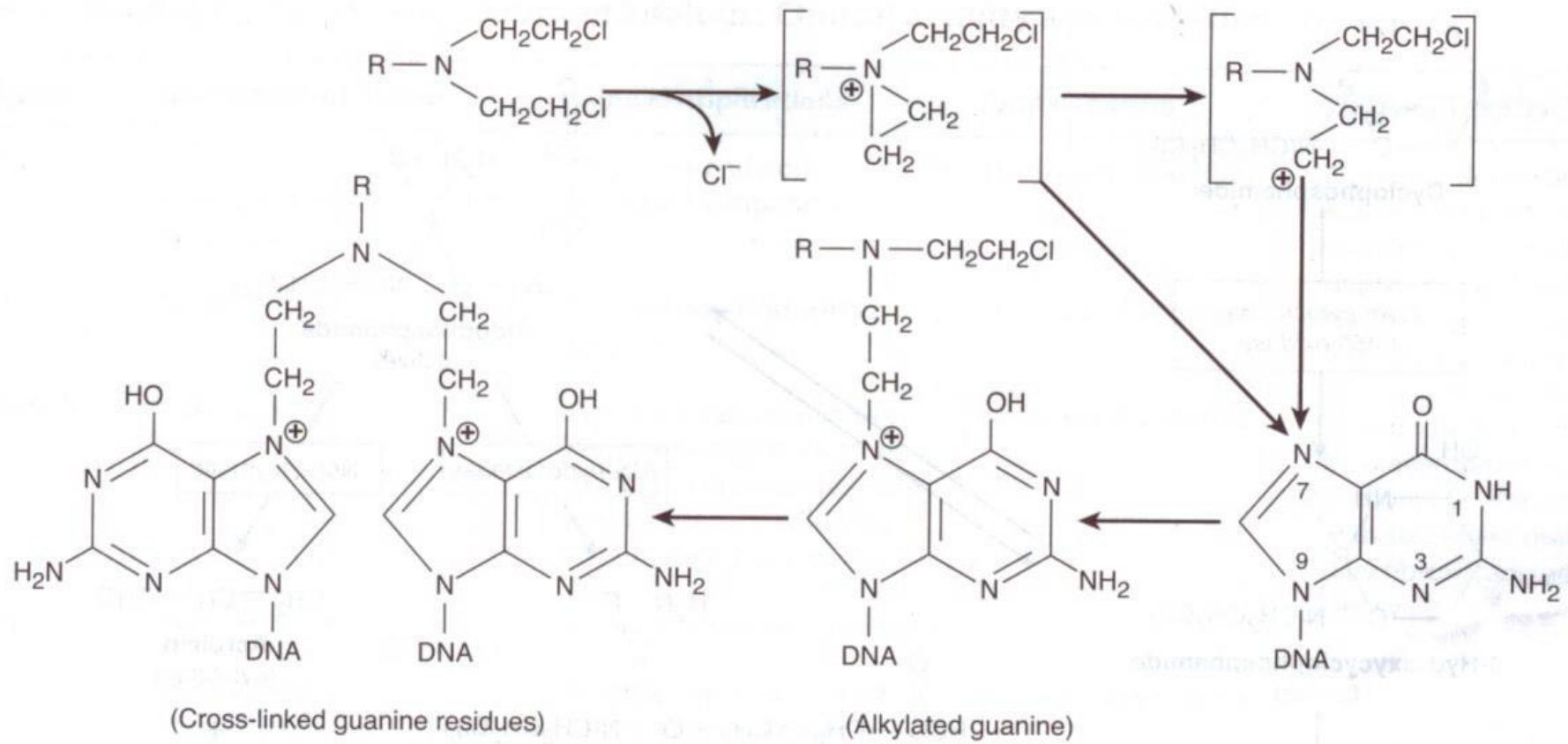
Kovalens, irreverzibilis keresztkötések a DNS két szála között vagy ugyanazon szálán belül → sejtciklus független hatás

Leggyakrabban a guanin N7 nitrogénjeivel lépnek reakcióba.
Szolvolízissel létrejövő elektrofil gyökök + guaninN7,O6, citozinN3 vagy adenin N1 reakciói



Bifunkcionális alkilálószer:

a DNS két szála között
+ ugyanazon szálán belül
képez kovalens kötéseket



4-4 Mechanism of alkylation of DNA guanine. A bis(chloroethyl)amine forms an alkylating agent by loss of a chloride ion. The resulting intermediate can alkylate either the N7 or N3 position of a guanine base, leading to cross-linked guanine residues or alkylated guanine.

Alkiláló szerek

1. Mustárnitrogén származékok

meklöretamin

ciklofoszfamid, ifoszfamid

melfalan

klorambucil

2. Nitrozourea származékok

carmustin, lomustin, semustin

3. Alkilszulfonátok

busulfan

4. Etiléniminek

tiotepa

5. Triazének

temozolomid, dacarbazin (tumorellenés antibiotikum)

6. Egyebek

procarbazin

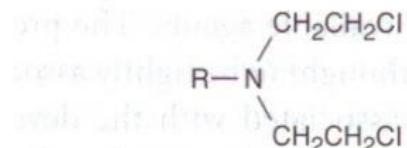
7. Platinavegyületek (nagyon erős komplex kötésekkel)

cisplatin, carboplatin, oxaloplatin

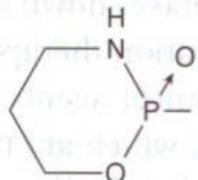
MUSTÁR- NITROGEN

származékok

Bis(chloroethyl)amines



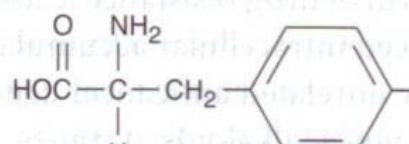
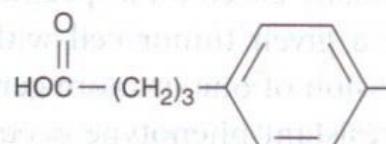
Where R is:



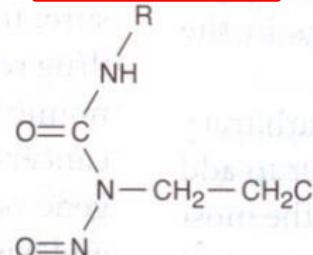
Cyclophosphamide



Mechlorethamine



Nitrosoureas



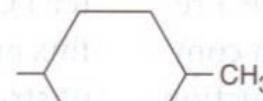
Where R is:



**BCNU
(carmustine)**

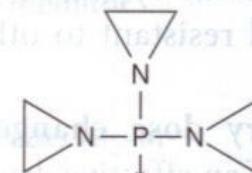


**CCNU
(lomustine)**

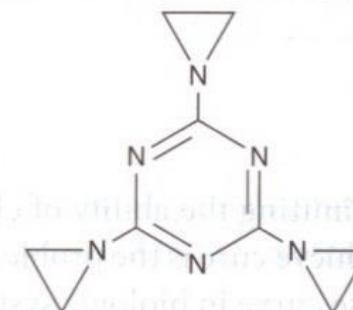


21

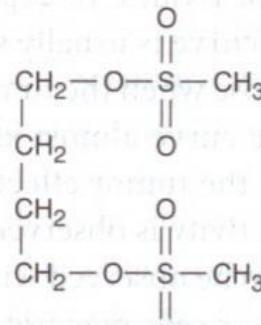
Aziridines



Thiotepa



Alkylsulfonate



Alkiláló szerek

1. Mustárnitrogén származékok

meklóretamin

MOPP protokoll a Hodgkin kór kezelésére

M=meklóretamin+ O=Oncovin (vincristin)+ procarbasin+ prednisolon

melphalan

myeloma multiplex kezelésére p.o. üres gyomorra

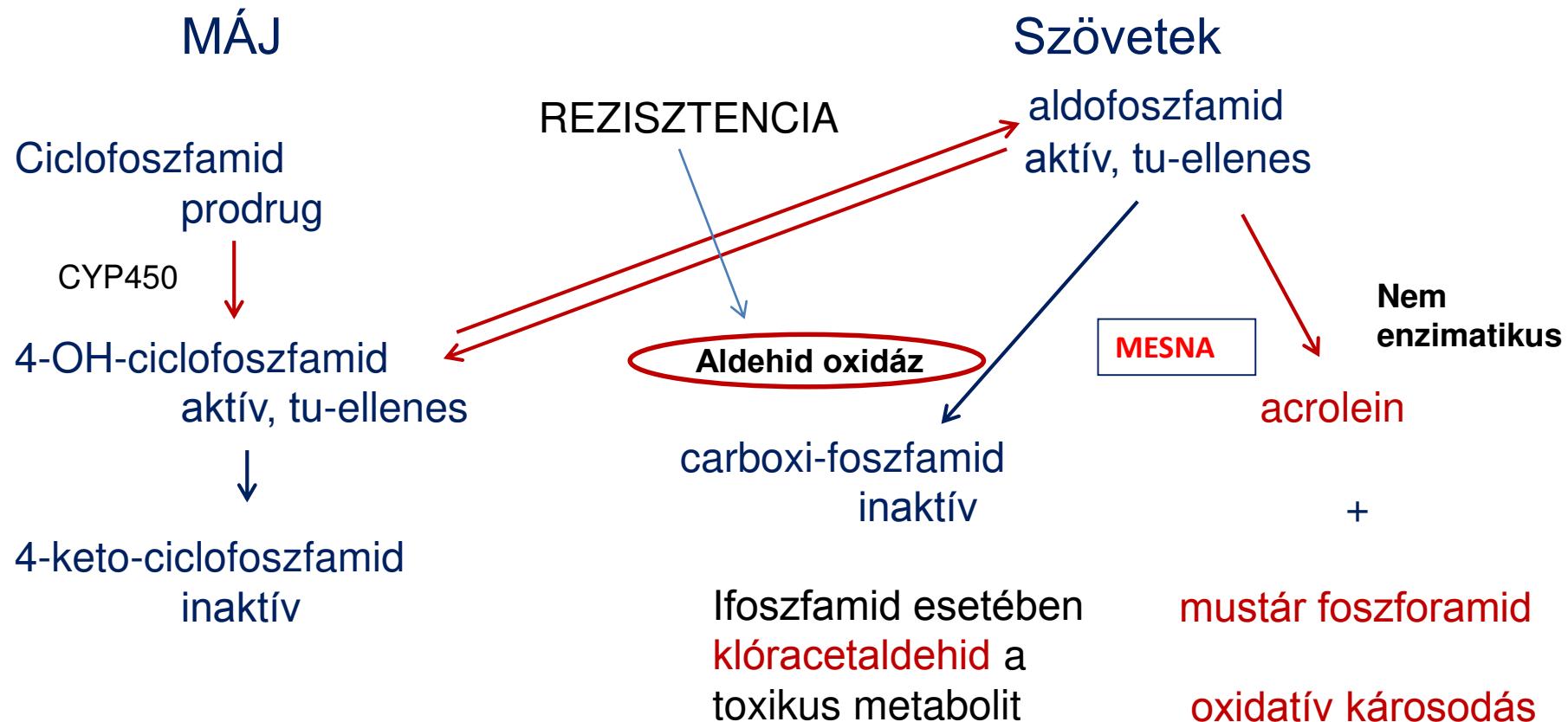
chlorambucil

CML p.o. fenntartó kezelés

ciklofoszfamid, ifoszfamid

prodrug a májban keletkező aktív metabolit hat

Ciclofoszfamid metabolizmusa



Fontosabb alkiláló szerek hatásspektruma

Ciclofoszfamid

lymphomák és leukemikák

emlő cc

ovarium cc

autoimmun kórképekben immunszuppresszióra

Ifoszfamid

heretumor

kissejtes tüdő cc

sarcomák

cervix cc

Lomustin, carmustin, semustin

primer agydaganat

Temozolomid és tiotepa

glioma

Dacarbazin

glioma

melanoma

Busulfan

krónikus myeloid leukemia **per os !!**

A tumorsejtek alkiláló szerekkel szembeni érzékenységét befolyásoló tényezők

1. G-X-C bázis sorrend és a komplementer száron C-X-G

helyeken alakul ki híd a DNS szálak között

az onkogének 5' regulációs végei gazdagok C és G bázisokban

2. Egyéb biopolimerek, pl. kromatinfehérjék , transzkripció faktorok szintén alkilálódnak

3. Repair mechanizmusok

Nitrozourea származékok:

lomustin (CCNU) , carmustin (BCNU), semustin
streptozotocin, fotemustin, nimustin

Hatás: 2-klóretil-diazónium ion
igen erős elektrofil → alkilálja a guanin, citozin, adenin bázisokat

Toxicitás:

➤ A legtoxikusabb daganatkemoterápiás csoport **csontvelőtoxicitása** miatt.

Egyetlen adag carmustin után a neutropenia mélypontja 4-6 hét
a regeneráció 2-3 hónap !

- Vesetoxicitás: tubuláris degeneráció miatt Fanconi sy
- Hepatotoxicitás 25 %
- Tüdőtoxicitás:dyspnoe,cyanosis
- Myelodysplasia
- Akut lymphocytás leukémia

Nitrozourea származékok klinikai felhasználása

hatóanyag	Alkalmazás	Klinikai felhasználás
BCNU carmustin	iv	Hodgkin, non-Hodgkin ly
CCNU lomustin	p.o.	Kissejtes tüdőrák
Metil-CCNU	p.o.	Primer agytu, gliomák
streptozotocin	iv.	Insulinoma, carcinoidok
fotemustin	iv.	Melanoma agyi áttétek

Egyéb alkilező szerek

hatóanyag	Alkalmazás	Hatás
procabazin	p.o. 15 perc alatt a plazma és liquor conc azonos MOPP protokollban	Tumorgátló hatás Monoamino oxidáz gátló Sajtreakció – tiramintartalmú ételek kerülése !!
dacarbazin	iv. Máj aktiválja	Metilezi a DNS-t RNS és fehérjeszintézis gátlás
temozolomid	p.o.	Metilezi a DNS-t

Gyakoribb a metil-guanin metiltranszferáz (MGMT) expresszálódása a tumorban , pl. gliomákban
Metil adductokat képzők: nitrozoureák, procabazin, temozolomid hatásosak

Alkiláló szerek mellékhatásai

Az alkiláló szerekre a szokásos (csontvelő, bél, nyálkahártya) mellékhatásokon kívül az alábbiak is jellemzőek:

Kellemetlen „sugárhányás”

Kopaszság , mely az esetek többségében reverzibilis
ivarsejtek pusztulása, sterilitas

mutagenitas



második daganat kifejlődése - leukemia kb. 20 évvel később
5 %-nál 4 évvel a terápia után AML

necrosis az izomban paravasatum esetén

neurotoxicitas - ifoszfamid, nitrozuurea származékok, carboplatin, busulfan, procarbazin

hemorrhagias cisztitisz, vesetoxicitas – ciklofoszfamid, platinavegyületek

tüdőfibrózis – busulfan, nitrozureak

hepatotoxicitás – busulfan, nitrozureak

Platinavegyületek

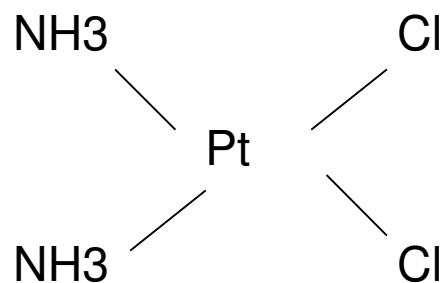
A platinavegyületek óriási javulást jelentettek a here és ovarium cc esetén

Műtét + PVB cisplatin+vincristin+bleomicin

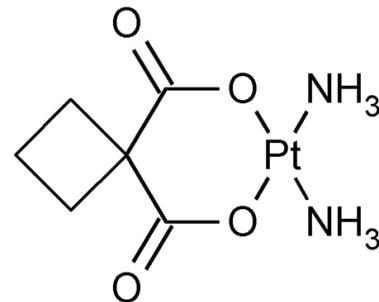


Here cc 80%-os túlélés, a jobb prognózisú csoportban >95 % !

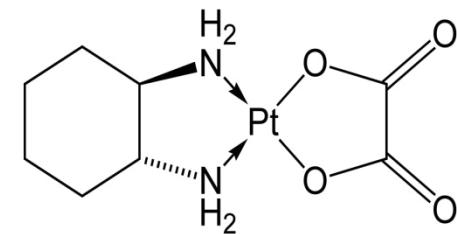
Kevésbé tud a platina-DNS komplex javítódni, mint az alkilálók esetében különösen az oxaliplatinnál



ciszplatin

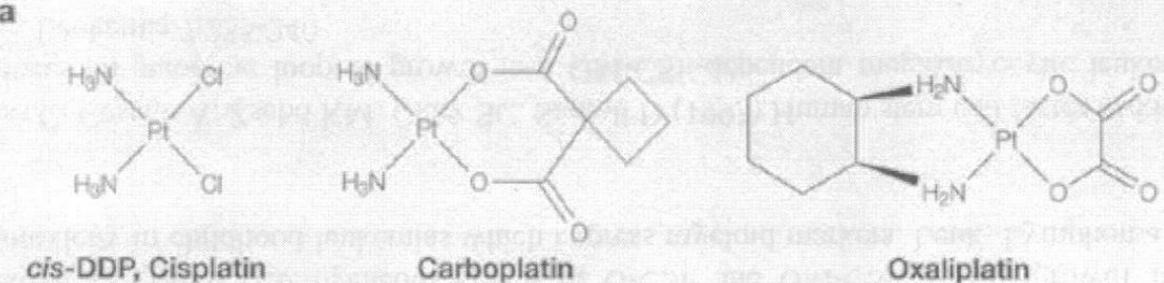


carboplatin



oxaliplatin

Hatás spektrum változás



ÜSSZÜ,

62.3. táblázat Daganatok növekedését gátló platinavegyületek farmakológiai tulajdonságai

Elnevezés	Kémia	Terápiás indikáció	Klinikai dózis
Cisplatin*	cis-diamminkloro-platina, $(\text{NH}_3)_2\text{PtCl}_2$	petefészekrák, herérák, fej-nyak daganatok	100 mg/m ² , iv. 4 hetenként 20 mg/m ² iv. 5 napon át
Carboplatin*	cis-diammin (ciklobutan 1,1-dikarboxilat) platina	petefészekrák, herérák,	366 mg/m ² iv 4 hetente
Oxaliplatin*	[(1R,2R)-1,2-ciklohexandiamin- N,N'][oxalat(2-)O,O'] platina	előrehaladott vastagbélrák	85 mg/m ² 2–6 órás infúzióban 4 hetente

Platinavegyületek

Farmakokinetika:

aktív transzport CTR Cu²⁺ transzporter viszi be a sejtbe
aktív ATP igényes MRP1 és ATP7A 7B efflux



REZISZTENCIA MECHANIZMUSOK Multidrog rezisztenciában is résztvevő

Megoszlás: Erős fehérjekötődés a vérben > 90%
T_{1/2} nagyon rövid, a szövetekben halmozódik fel

Szövetekben magas koncentráció: máj, vese, testis
Agyba kevés jut be

Excretio: főleg vesén keresztül

Lassú folyamat: 5 nap alatt kb. 40 % ürül

Platinavegyületek

Toxicitás:

- **kifejezett** – a szokásos tünetek súlyos formában , pl. hánynás, myelotoxicitás
- Nephrotoxicitás gyakori oxidatív szabadgyökök miatt.



Forszírozott diuresis és SH csoportot tartalmazó mesna vagy amifostin csökkenti a kockázatot

- Neurotoxicitás – perifériás neuropatiák, érzőidegek károsodása
- Ototoxicitás
- tüdőfibrózis
- Mutagen, carcinogen >4 év után szekunder leukémiák (AML) 4x kockázat

DNS-el interkalálódó komplexet képző antraciklinek

Az antraciklinek igen gyakran alkalmazott sejtciklus független szerek

A tumorellenés antibiotikumok közé tartoznak, a *Streptomyces peucetius* termeli.

Antraciklin vegyületek: doxorubicin = adriamycin
daunorubicin
idarubicin
epirubicin
valrubicin

Sárga, narancssárga , piros színű vegyületek.

Merev plenáris, egy síkban elhelyezkedő négytagú gyűrűs molekulászerkezet

DNS-el interkalálódó komplexet képző antraciklinek

Hatásmechanizmus:

1. interkaláció a DNS bázispárok közé
2. topoizomeráz II. gátlás
3. szabadgyök képzés
4. apoptosis fokozása



Széles hatásspektrum:

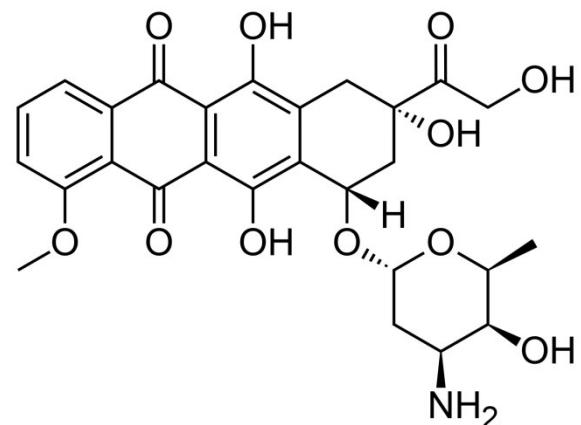
leukemiák
emlő cc
osteosarcoma

daunorubicin/idarubicin

adriamycin/epirubicin

elsősorban leukémiák

leukémiák + szolid tumorok



Az antraciklinek dózist limitáló mellékhatásai



akut



myelotoxicitas

havi 1x adagolás



késői toxicitás

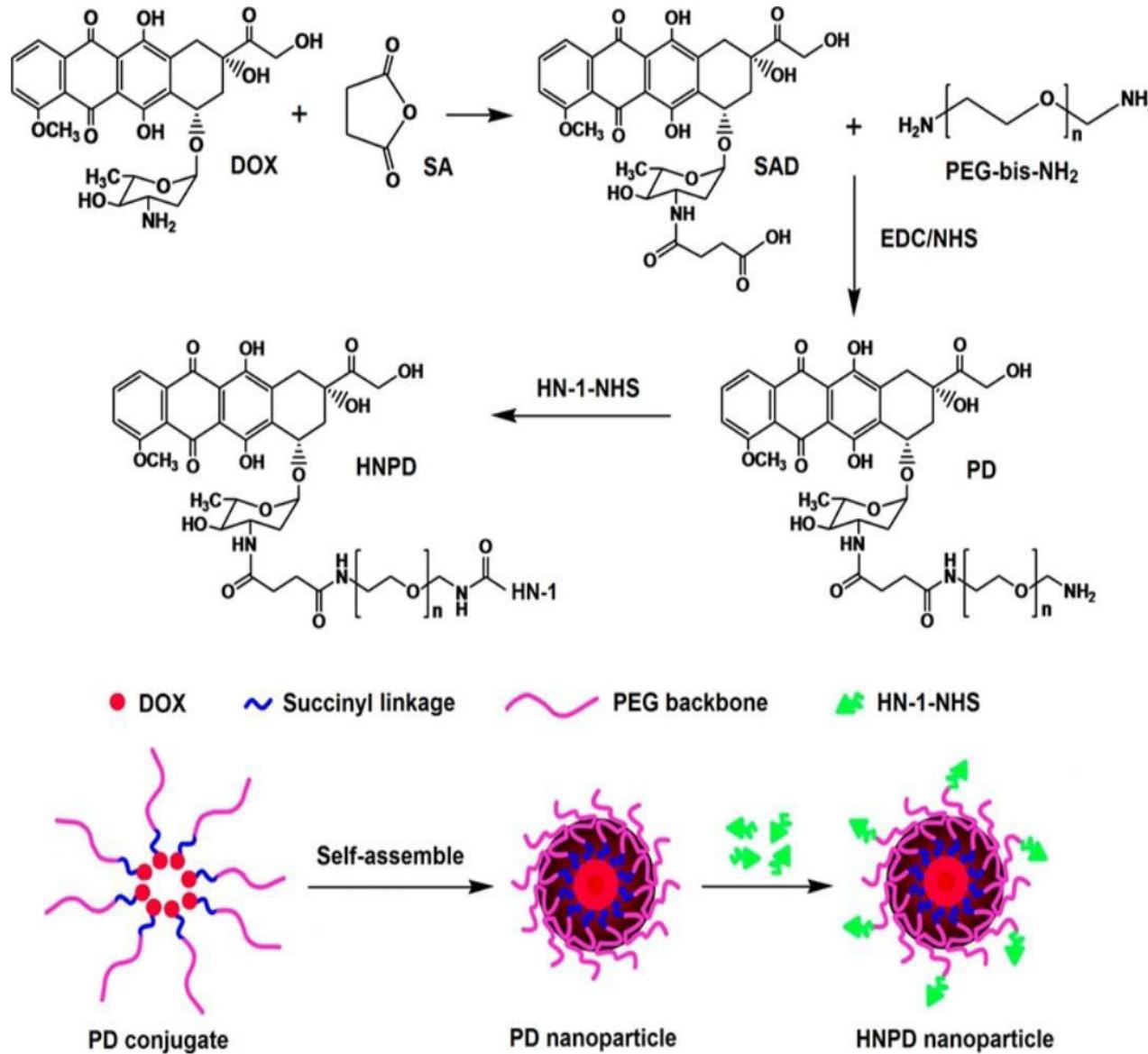


cardiomyopathia

max. 450 mg/m² összdózis

dexrazoxan a vas ionfüggő szabadgyök képzését csökkenti

Targeting doxorubicin nanopartikulum kezelés laphámrák esetében



ANTIMETABOLITOK

Targetek: DNS szintézis prekurzorai, enzimei

Folsav antagonisták

methotrexat
raltitrexed

Pirimidin analogok

5-fluorouracil és származékaí
cytarabin

Purin analogok

cladribin
fludarabin

thioguanin
mercaptopurin

Folsav antagonisták

Targetek: dihidrofolat reduktáz (DHFR)

+ az újabbak esetében: timidilát szintáz és egyéb enzimek

Folsav antagonisták:

methotrexat

1940-es évek óta sikeresen használt
antitumor és immunszuppresszív szer

raltitrexed

trimetrexat

premetrexed

Farmakokinetika:

➤ aktív transzporttal jutnak a sejtbe a folsavval versengve
kivétel: trimetrexat, transzporter nélkül gyorsan bejut

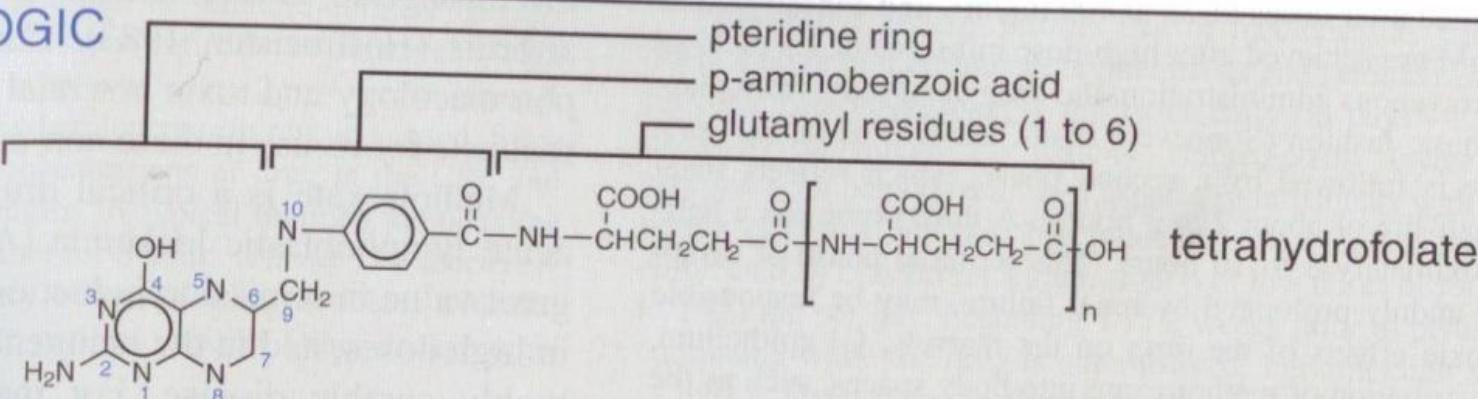
➤ Intracelluláris poliglutamáció a folat-glutamát szintáz hatására, mely
csökkenti az efflux-ot

➤ Metabolizáció:

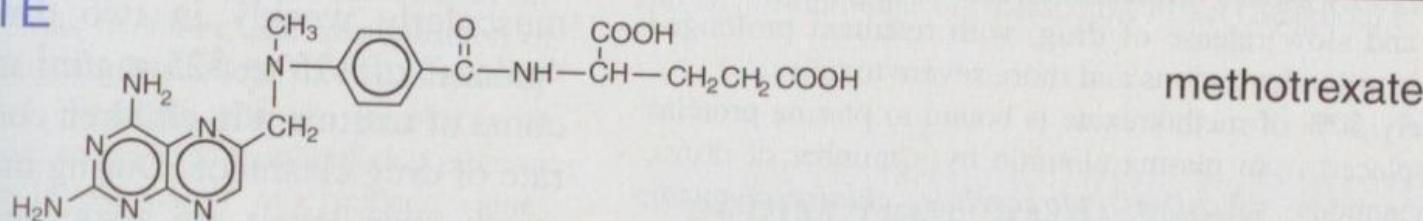
máj aldehid dehidrogenáz → vesetoxikus metabolit

Bélben a bélbaktériumok: kevéssé aktív metabolit+glutaminsav

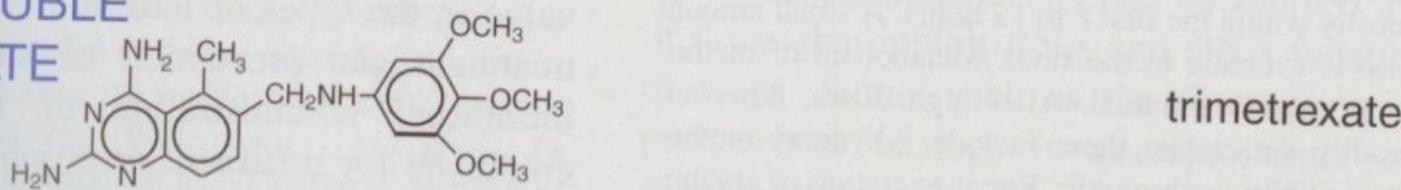
PHYSIOLOGIC FOLATE



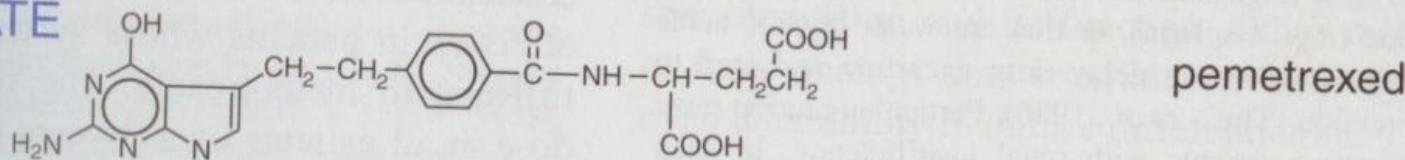
ANTIFOLATE



LIPID SOLUBLE ANTIFOLATE



MULTITARGETED ANTIFOLATE



Folsav antagonisták

Targetek:

- dihidrofolat reduktáz (DHFR) + timidilát szintáz az újabbak esetében



Pirimidin szintézis zavara

- glicinamid ribonukleotid transzformiláz
- +
- aminoimidazol carboxamid=AICAR-transzformiláz



adenozin deamináz gátlása
De novo purin szintézis zavara

- Immunszuppresszív hatás

adenozin magas plazmakonc.

gyulladáscsökkentő hatások,
pl. TNFalfa és IFN gamma
termelés csökken

Kemotaxis gátlás



Folsav antagonisták toxicitása

A szokásos mellékhatásokon kívül:

- Vese és hepatotoxicitas
- Tüdőben akár fibrozis
- Neurotoxicitas
- Abortust okoz, de teratogenitás nem igazolódott
choriocarcinoma betegek kezelése során
- Hyperszenzitivitás trimetrexat esetében

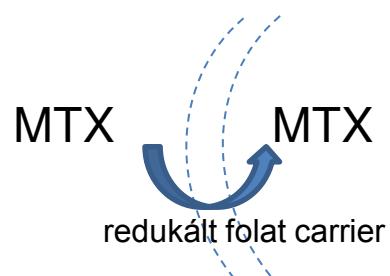
Összességében az esetek többségében jól tolerálható szer,
még **intratecalisan** is adható leukemia KIR metastasis prevenciójára !

Nagydózisú metotrexat kezelésnél:

leukovorin (folsav) csökkenti a csontvelő toxicitást,
B12 vitamin a neurotoxicitást

Folsav- metotrexat interakció

sejtmembrán



+ folsav

Gátolja a bejutást

Nagydózisú metotrexat kezelést tesz lehetővé



Angiogenezis gátlása folsov antagonistákkal

Metronomikus terápia: **ismétlődő kis dózisok naponta
vagy hetente többször hosszú időn keresztül**

**A konvencionális adagokban alkalmazott terápiára rezisztens
tumorokban is eredményes**

Endothel gátló hatás

Klinikailag ALL-ben bizonyított

62.1 táblázat. Az antimetabolitok főbb csoportjai

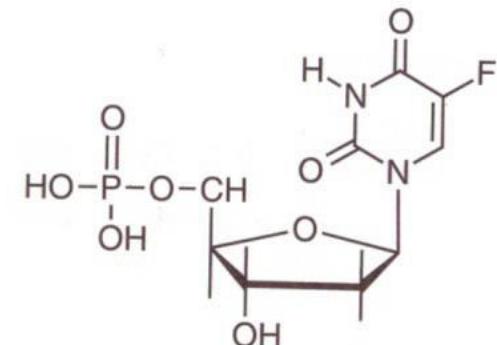
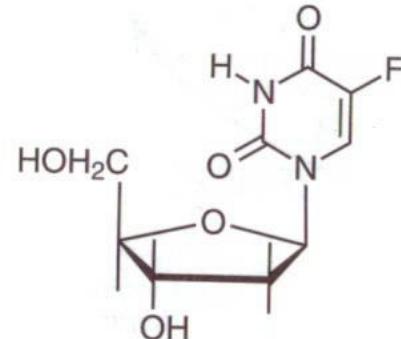
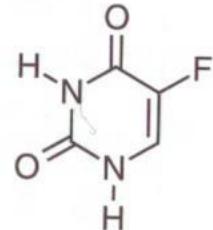
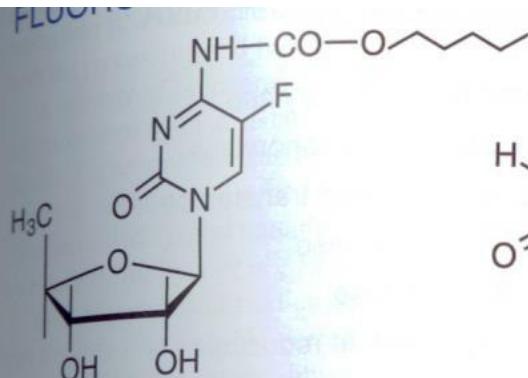
<i>Antifolátok</i>	<i>Pirimidinantagonisták</i>	<i>Dezoxicitidin-analógok</i>	<i>Purinantagonisták</i>
methotrexat*	5-fluorouracil*	citarabin*	6-mercaptopurin#
edatrexat	tegafur/ftorafur*	azacitidin	6-tioguanin
trimetrexat	doxifluridin	gemcitabin*	fludarabin*
raltitrexed*	floxuridin		cladribin
pemetrexed*	capecitabin*		pentostatin
	UFT(uracil+tegafur)*		

* Magyarországon forgalmazott gyógyszerek,

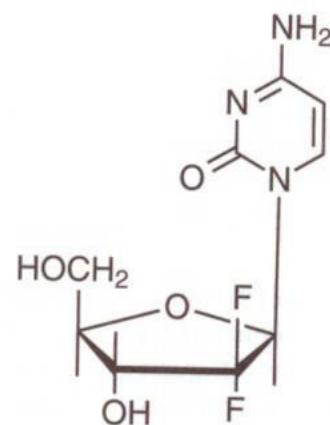
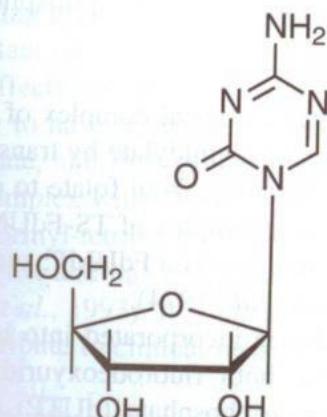
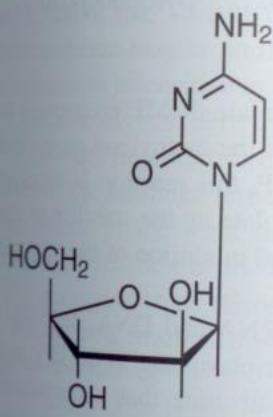


Oralis prodrugok

Pirimidin analógok



CYTIDINE ANALOGS



Pirimidin analógok

A legjelentősebb pirimidin analóg az **5-fluorouracil** és származékai

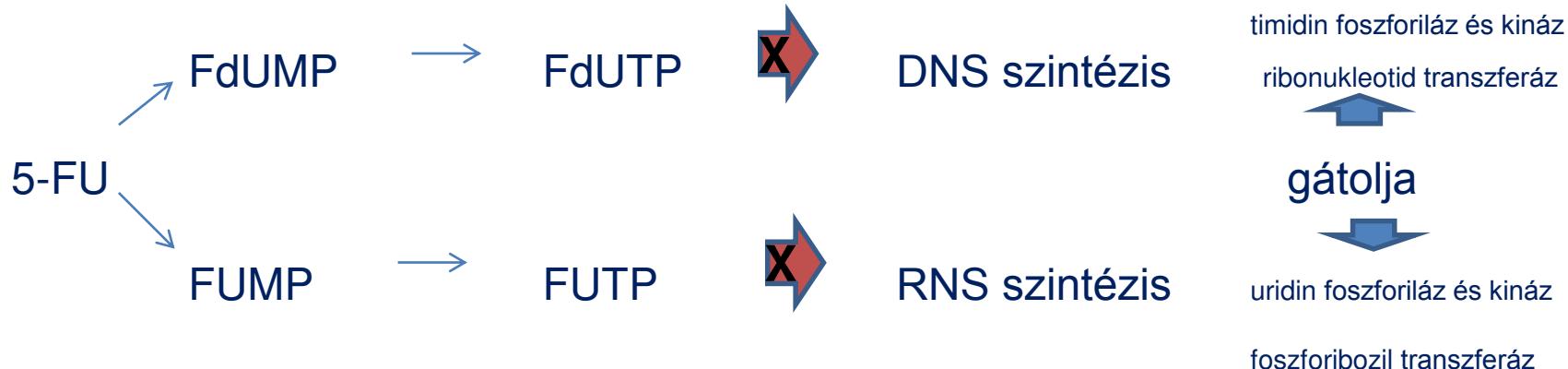
Kivételt jelent az antimetabolitok között.

Sokkal hatékonyabb és sokkal toxikusabb hatásmechanizmusa miatt:

Fő hatás:

Timidilát szintáz gátlása

timidin-less death





DEBRECENI
EGYETEM

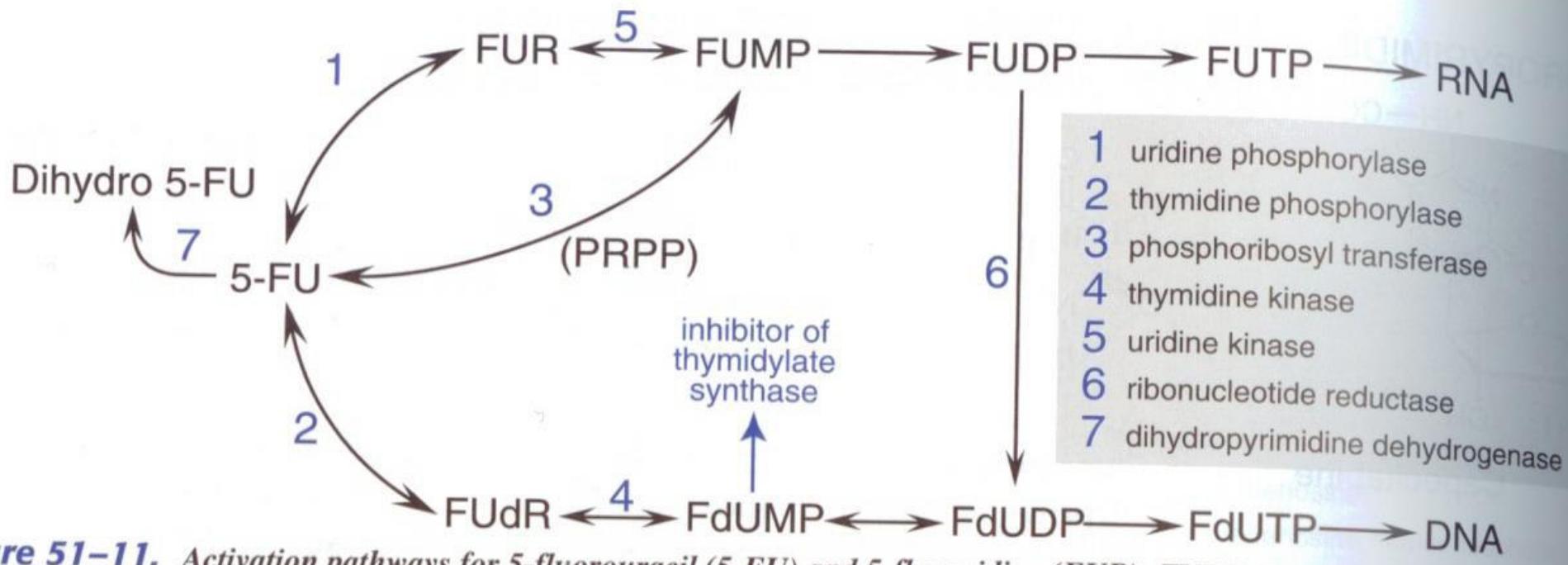
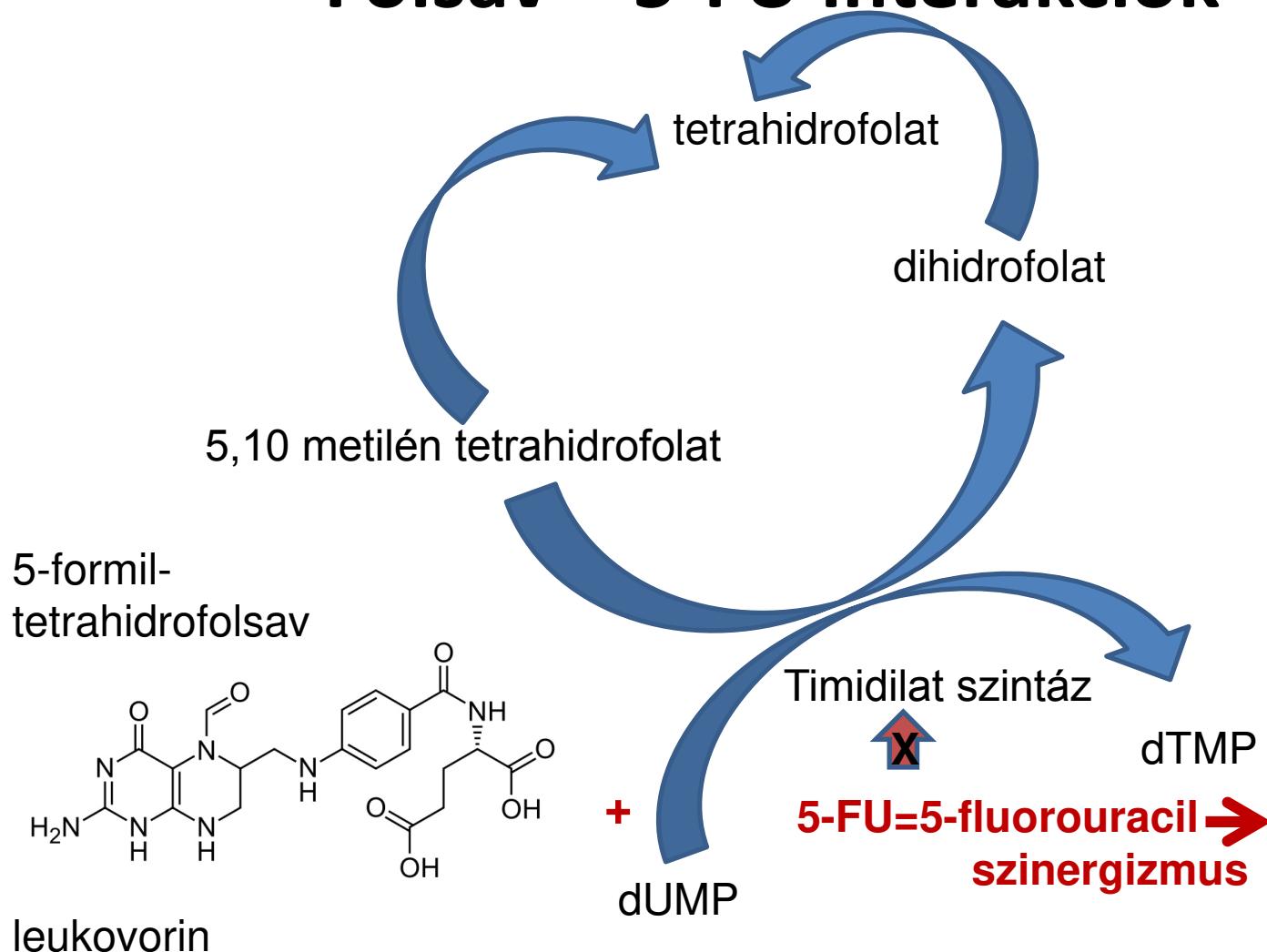


Figure 51-11. Activation pathways for 5-fluorouracil (5-FU) and 5-fluorouridine (FUR). FUDP = fluorodeoxyuridine diphosphate; FdUDP = fluorodeoxyuridine triphosphate.

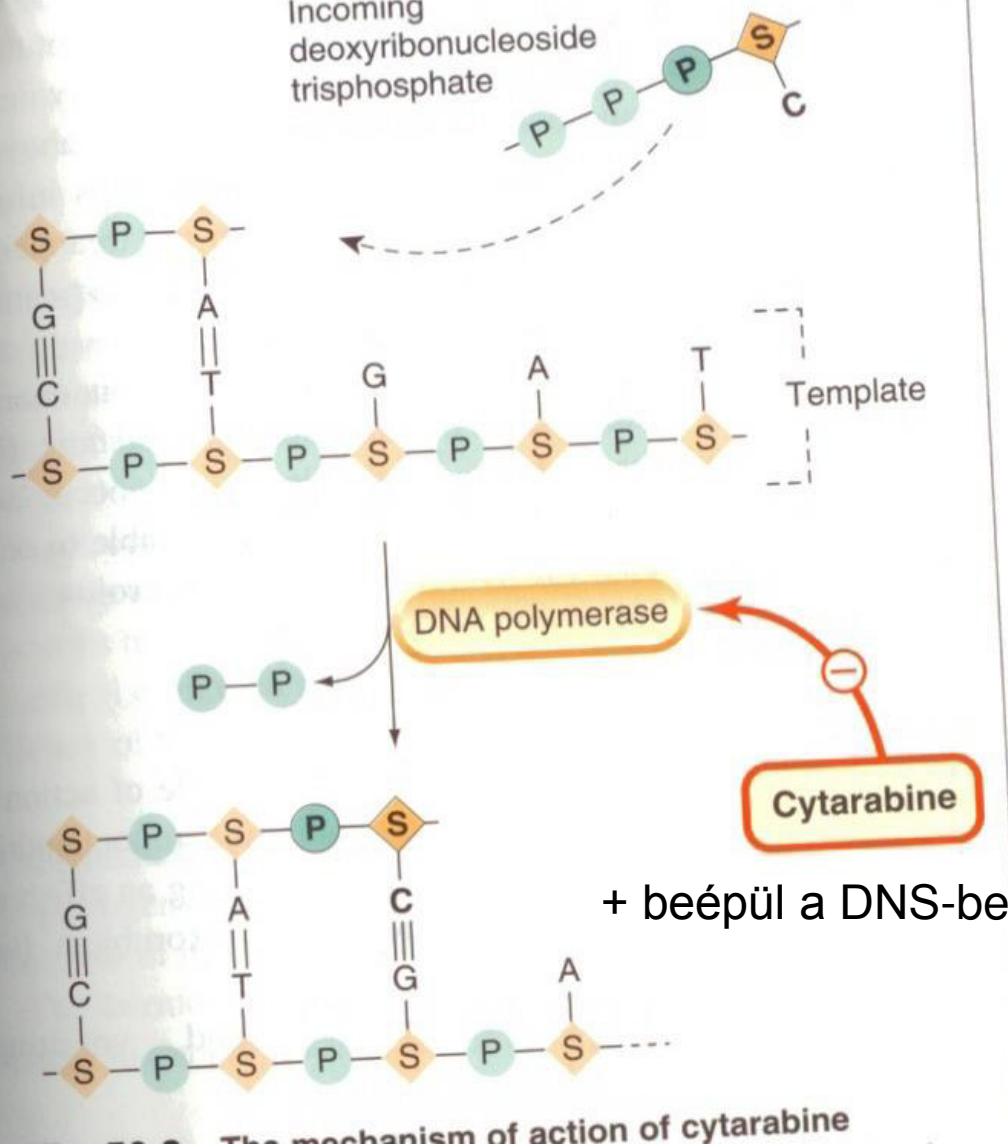
Folsav – 5-FU interakciók



5-FU metabolizmusa és rezisztencia mechanizmusai

- DPD=dihidro pirimidin dehidrogenáz inaktiválja a májban és a vér mononukleáris sejtjeiben
 - rezisztencia
- A DPD circadian ritmusa miatt nagy , akár 2-3x-os ingadozás lehet az 5-FU plazmakoncentrációjában !!!
- Timidinkináz emelkedése rezisztenciát jelent, mert a timidin szintézis salvage/mentesítő útját jelenti
 - rezisztencia
- Uridin adása csökkentheti a toxicitását

Ftorafur (tegafur) + uridin = UFT (Orzel)



i
I
I

Farmakokinetika:

Citarabin karrier segíti a sejtbe jutását, de magasabb dózisban passzív diffúzió is

Aktiváció foszforilálással araCTP-vé

Citidin deamináz bontja – gyors inaktiválódás

Adagolás:

Bolus inj. 8-12 óránként 7 napon át
Vagy folyamatos infuzioban

Klin felhasználás:

Gyerekkorú ALL, AML, CML
Non-Hodgkin ly

Purin analógok

Cladribin - adenosin deamináz gyorsan bontja

Fludarabin - adenosin deamináz rezisztens
a DNS polimerázt gátolja

hatás spektrum: CLL, Hodgkin-kór

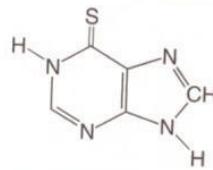
Merkaptopurin - p.o. jól felszívódik ALL

Tioguanin - rossz felszívódás csak iv. AML

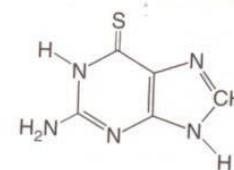
xantin oxidáz metabolizálja

A szokásos mellékhatásokon kívül:
köszvényes roham a tumor gyors szétesésekor

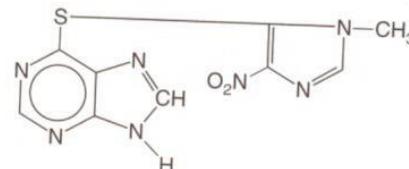
allopurinollal kivédhető



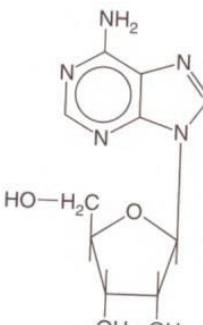
MERCAPTOPURINE



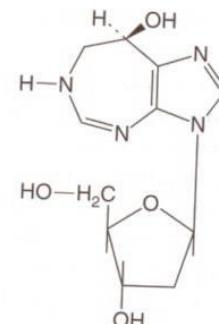
THIOGUANINE



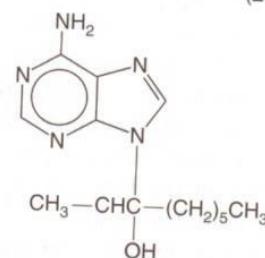
AZATHIOPRINE



ADENOSINE



PENTOSTATIN
(2'-DEOXYCOFORMYCIN)



ERYTHROHYDROXYNONYLADENINE
(EHNA)

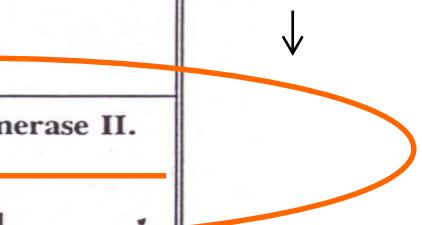


Növényi alkaloidok, tumorellenes antibiotikumok, hormonok a daganatok kezelésében

TERMÉSZETES EREDETŰ TUMORELLENES SZEREK

Streptomyces gombákból		növényekből	
antibiotics to cancer cells	<u>alkilálók:</u> mitomycin C	Vinca alkaloidok	<u>microtubulus összeszerelődését gátlók:</u> vincristine vinblastine
	<u>DNS-sel komplexképzők:</u> dactinomycin = actinomycin D plicamycin anthracyclinek: daunorubicin doxorubicin	Taxus brevifolia alkaloidok	<u>microtubulusokat stabilizáló anyagok:</u> paclitaxel docetaxel
		podophyllotoxinok	<u>topoisomerase II. gátlók:</u> etoposid teniposid
<u>Sejtciklus független szerek</u>		Camptotheca alkaloidok	<u>topoisomerase I. gátlók:</u> camptothecin topotecan

Sejtciklus függő szerek



Sejtciklus független szerek



TOPOIZOMERÁZ I. gátlók

Camptotecin analógok

Hatásmechanizmus: TOPOIZOMERÁZ I gátlás



Camptotheca acuminata

Sejtciplustól függetlenül hatók

Klinikai felhasználás:

topotecan

ovarium cc, tüdő cc

irinotecan

colon co

Mellékhatás jellegzetességei:

súlyos GI toxicitás
akár koleriform hasmenés
súlyos neutropenia a betegek 20%-ában !!!

Epipodofillotoxinok



Amerikai indiánok népi gyógyszere féregűzésre
Nagyon toxikus, ma már csak tumorellenés
szerként használjuk félszintetikus származékait.

etopozid, tenipozid
vér-agy gáton 1-10 %-ban jut át

Podophyllum peltatum

Hatásmechanizmus:

topoizomeráz II gátlása
kötődik az oszlási orsóhoz,
de terápiás koncentrációban nem gátolja

Sejtciklus függő S fázisban

Klinikai felhasználás:

here tu , kissejtes tüdő cc Hodgkin,non-Hodgkin lymphoma

Toxicitás: szokásos csontvelő toxicitás stb + hepatotoxicitás

TOPOIZOMERÁZ II. gátlók

podophyllotoxinok:

Sejtciklus függő S fázisban

Etopozid	here cc kissejtes tüdő cc Hodgkin kór monocitás leukemia
Tenipozid	kissejtes tüdő cc lymphomak



DEBRECENI
EGYETEM

Mitózis gátlók



Taxus brevifolia

Hatásmechanizmus:

tubulinból szintézis



lebontás



Vinca alkaloidok

Gyakran kombinálják alkilálókkal

Vincristin, vinblastin



Vinca rosea

taxánok

Gyakran kombinálják alkilálókkal

paclitaxel, docetaxel

farmakokinetika: nagyobb
dózisokban nulladrendű
CYP3A4, CYP2C8

emlő, ovarium, tüdő, GI, fej-nyak tu

Hatásspektrum: leukemiák
Wilms tu, testis, hólyag tu

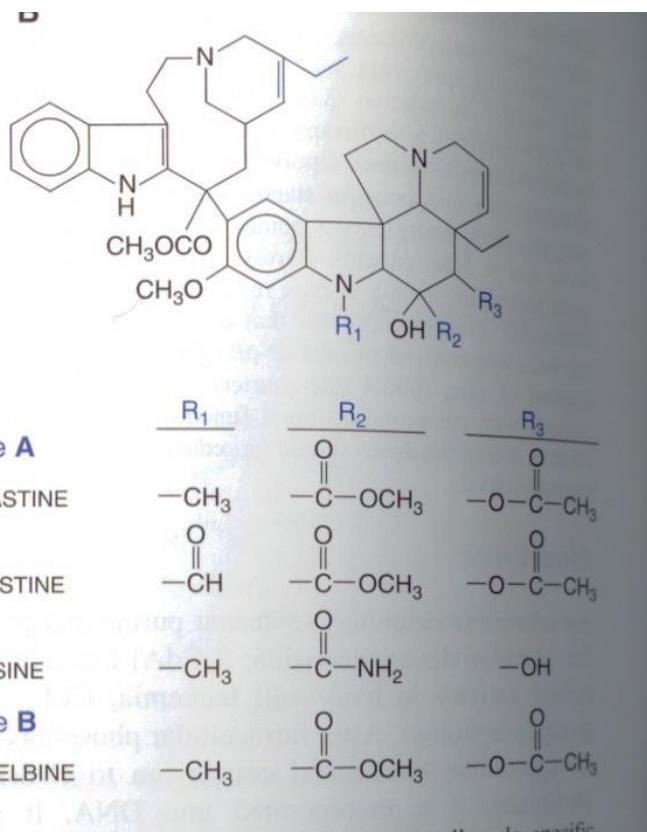
Toxicitás:

a szokásos mellett neurotoxicitás,
paclitaxel hyperszenzitív reakciók

Vinca alkaloidok

Mellékhatás jellegzetesség:

neurotoxicitás

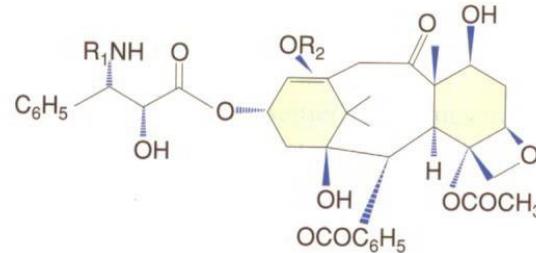


Vincristin hatásspektruma:

leukemiák

lymphomák, Hodgkin és non-Hodgkin is
sarcomák
fej-nyaki daganatok

TAXANok



taxotere: $R_1 = -COOC(CH_3)_3$; $R_2 = H$

taxol: $R_1 = -COC_6H_5$; $R_2 = COOCH_3$

Paclitaxel:

farmakokinetika nem linearis/nulladrendű



plazmakoncentráció hirtelen megemelkedése kis dózis emelés hatására a toxicitás kockázatát fokozza

Docetaxel

Clearance állandó

kisebb a toxicitás

Mellékhatás jellegzetesség:

neurotoxicitas

hyperallergia

bronchusgörcs

bradycardia

docetaxel

folyadékretentio - ascites, pleuralis folyadék !

TIROZIN kináz gátlók

Antiproliferativ hatás:

a növekedési faktorok szignál transzdukciós útvonalában gátolják a jelátvitelt.

Prototípus: imatinib (Gleevec)

Új tirozin kiáz gátlók: erlotinib, gefitinib

Mellékhatás hasonló a klasszikus citotoxikus antiproliferatív szerekéhez:

CSONTVELŐ TOXICITÁS

Tirozin kináz gátlók targetjei

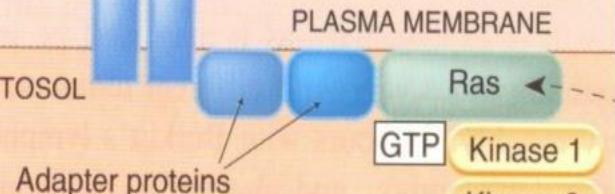
(A pirossal jelzett szövegdobozokban)

Growth factors

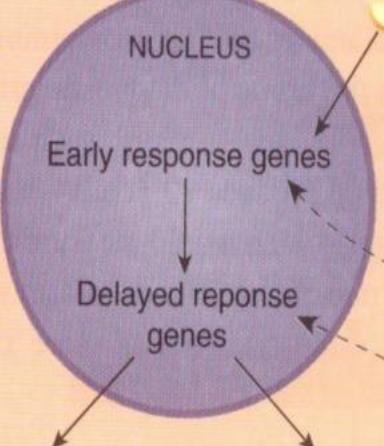


Growth factor receptors

Cytosolic transducers



Nuclear transducers



Cell cycle transducers

- Positive regulators of the cell cycle:

 - cyclins
 - cyclin-dependent kinases (cdks)

- Negative regulators of the cell cycle:

 - p53 protein
 - Rb protein
 - cdk inhibitors

an tumour suppressor gene that codes for p53 protein

Proto-oncogene	Proto-oncogene products	Cancer	Anticancer drugs
Genes for growth factors e.g. for IGF	Growth factors e.g. IGF	Prostate, breast colorectal, etc.	Research in progress.
Gene for EGF receptors (e.g. c-erbB)	Her2*, (a receptor tyrosine kinase)	Breast	Inhibited by trastuzumab cetuximab
Gene for PDGF (c-sis)	PDGF (a receptor tyrosine kinase)	Chronic myeloid leukaemia	Inhibited by imatinib (aka Gleevec)
c-ras	Ras proteins	30% of all tumours	Ras inhibitors in clinical trial
abl	Abl tyrosine kinase (cytoplasmic)	Chronic myeloid leukaemia	Inhibited by imatinib (aka Gleevec)
c-src	Cytoplasmic tyrosine kinase	Breast, pancreas, bone	
Genes for JAK, Lck		Leukemias	Research in progress.
c-jun/c-fos	Transcription factors (Jun, Fos, Myc)	Colorectal	
c-myc		Lung, neural tissue	

Mutation of the delayed response nuclear proto-oncogenes... can alter expression of the regulators of the cell cycle, e.g. more than 50% of human tumours have mutations of *c-jun* or *c-fos* genes. *p53* is a tumour suppressor gene that codes for p53 protein

EGF receptor tirozinkináz gátlása:
erlotinib,
gefitinib (Iressa)

Citotoxikus terápia tirozin kináz gátlókkal

Jelátviteli út blokkolása

- Nem specifikus tirozin kináz gátlók: imatinib, erlotinib, dasatinib, nilotinib
Először a CML terápijára, ma már nagyon sok tumorban sikeresen alkalmazzák.
Mellékhatásaik: jelentős csontvelő toxicitás
- Génterápia tirozin kináz gátló antiszenzerekkel: mRNS elleni oligonukleotidok
- Szerin/treonin kináz gátlók: flavopiridol
Számos zöldség/gyümölcsben előforduló flavonoid befolyásolja a ciclin dependens kinázok működését, sejtciklust, apoptosiszt.
Hatásuk mérsékelt – önmagukban alkalmazva nem jelentős.
A flavopiridol szintetikus flavonoid – CLL kezelésére human II.fázisban
Hatásmechanizmus: ciclin dependens kinázok gátlása, apoptosis indukció

Antiproliferatív hormon terápia

- Glükokortikoid terápia receptorral rendelkező akut lymphoid leukémiás betegekben

Jó prognosztikai faktor – a glükokortikoid szenzitivitás

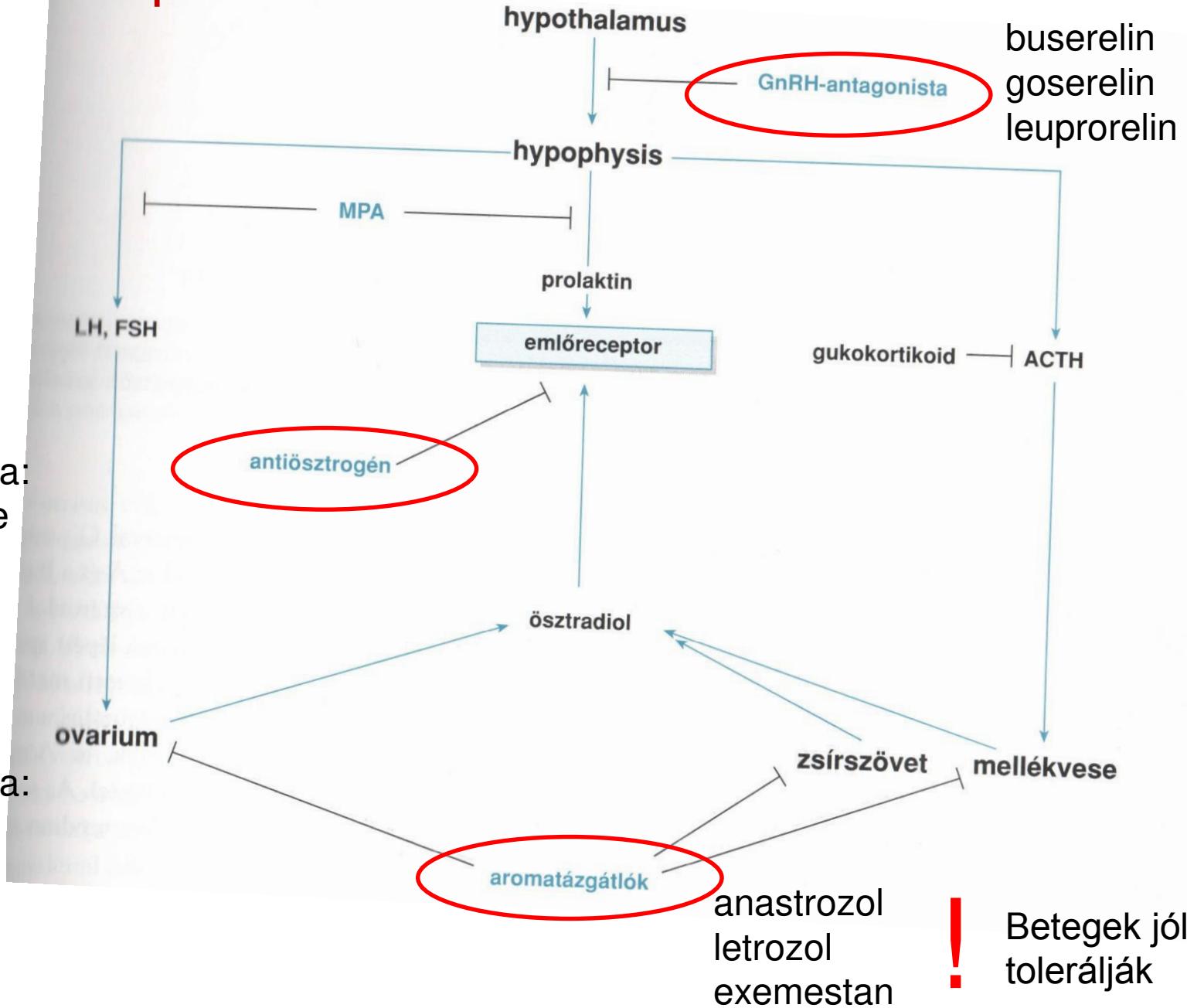
- Emlőtumorok - ösztrogén hatás csökkentése az emlő carcinoma sejtekben

➤ Antiösztrogének	tamoxifen, fitoösztrogének
Nem ajánlhatóak	parciális agonisták ! tumorsejt prolif. lehetséges
➤ SERM :	raloxifen antagonistá, csontban „agonista”
➤ Aromatáz gátlók	váltak be legjobban, pl. anastrozol, letrozol Jól tolerálhatók

- Prostata tumorok - kémiai kasztráció szerepe

Áttétek esetén nem hagyható el - tesztoszteron receptor antagonisták, pl. flutamid

Hormonterápia emlőtumorban



Szelektív ösztrogén receptor modulatorok (SERMs)

A különböző szövetekben eltérően modulálhatja az ösztrogén receptorokat

Raloxifen:

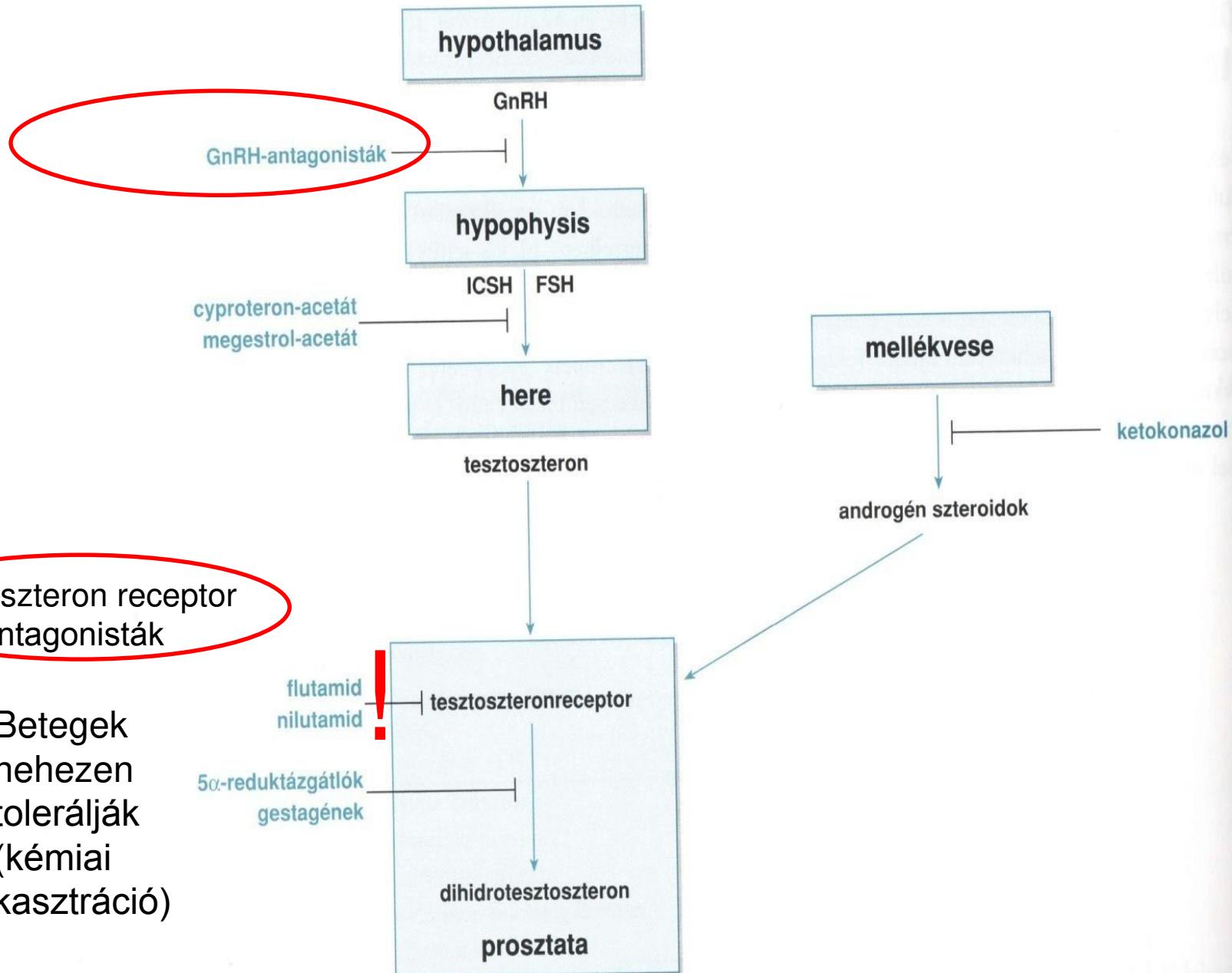
„agonista” a csontban - csontépítést segíti
(csökkenti a csontbontó citokineket: IL-1, IL-6, TNF α , osteoclastok gátlása)

+

antagonista az emlő és uterus esetén

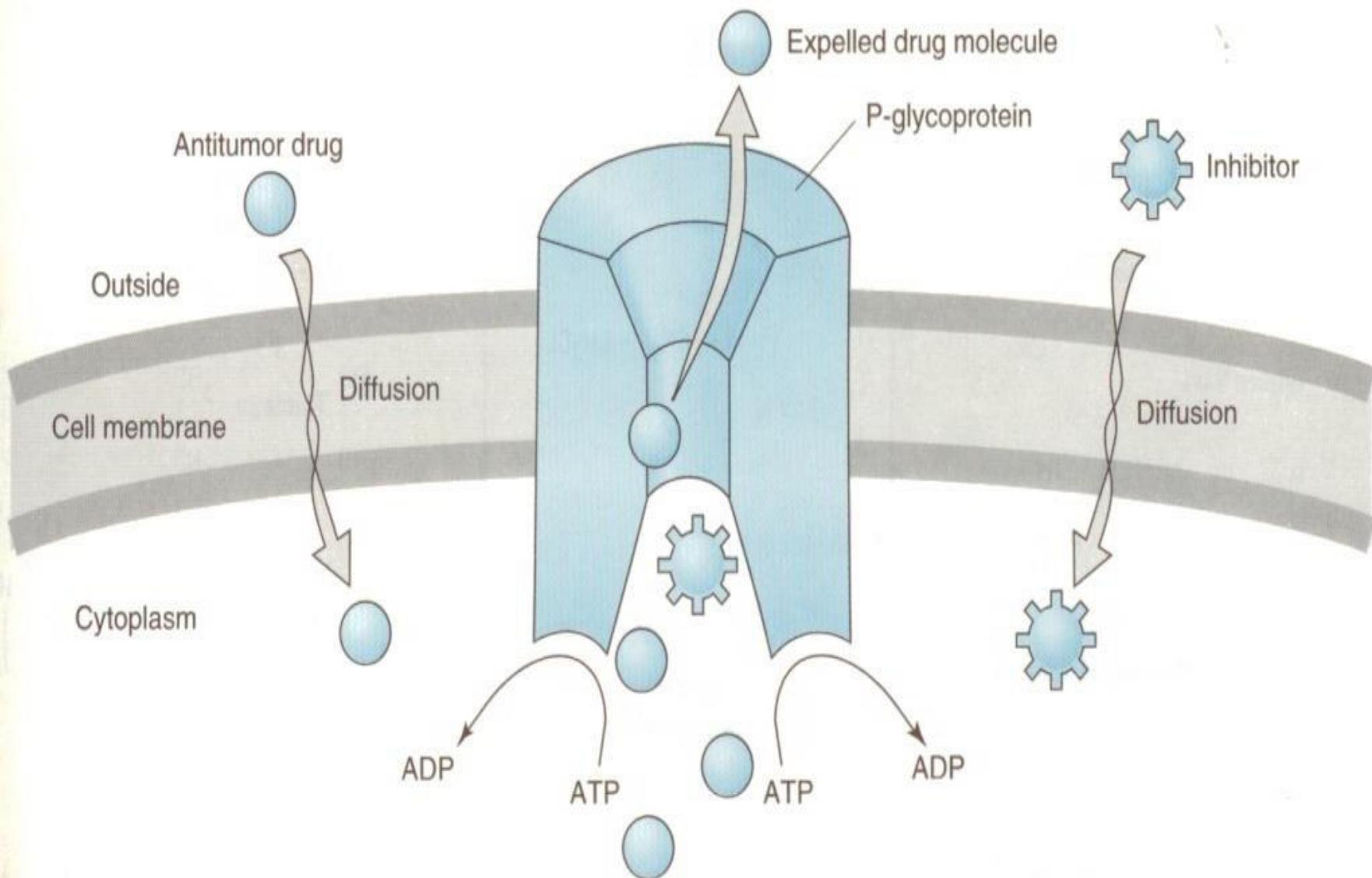
Terápiás felhasználása: emlő cc, osteoporosis

Hormonterápia prosztata tumorban





DAGANAT KEMOTERÁPIÁS szerekkel szembeni rezisztencia



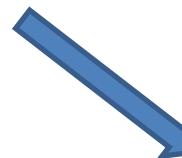
DNS-el interkalálódó komplexet képző antraciklinek

Rezisztencia mechanizmus:

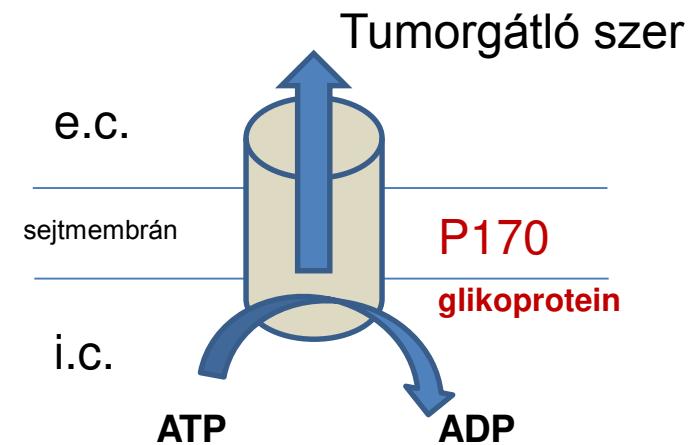
**ABC transzport proteinek
Fiziológiás sejtszintű detoxifikáló rendszer**



**védelem a citotoxikus szerekkel
szemben a csontvelőben**



**tumorsejtekben
Multi-drog rezisztencia
MDR, MRP**



Multi drog rezisztencia szubsztrátjai:

1. Valamennyi természetből származó policiklikus citotoxikus tumorgátló szer



Antraciklinek
Vinca alkaloidok
Taxánok
Podophyllotoxinok
Camptotecin analógok

2. Folsav antagonisták

3. Platina vegyületek

Platinavegyületek

aktív transzport CTR Cu²⁺ transzporter viszi be a sejtbe
aktív ATP igényes MRP1 és ATP7A 7B efflux



REZISZTENCIA MECHANIZMUSOK

Multidrog reziszencia

Folsav antagonisták

Folsav antagonisták

methotrexat
raltitrexed
trimetrexat
premetrexed

Rezisztencia mechanizmusok

- Target enzim fokozott termelése: dihidrofolat reduktáz (DHFR)
- aktív transzporttal jutnak a sejtbe – a transzport csökkenése
kivétel: trimetrexat, transzporter nélkül gyorsan bejut
- Intracelluláris poliglutamáció a folat-glutamat szintáz hatására, mely csökkenti az efflux-ot

Folat-glutamat szintáz mutációja

5-FU rezisztencia

- Target enzimek mutációja: elsősorban a timidilát szintáz esetében

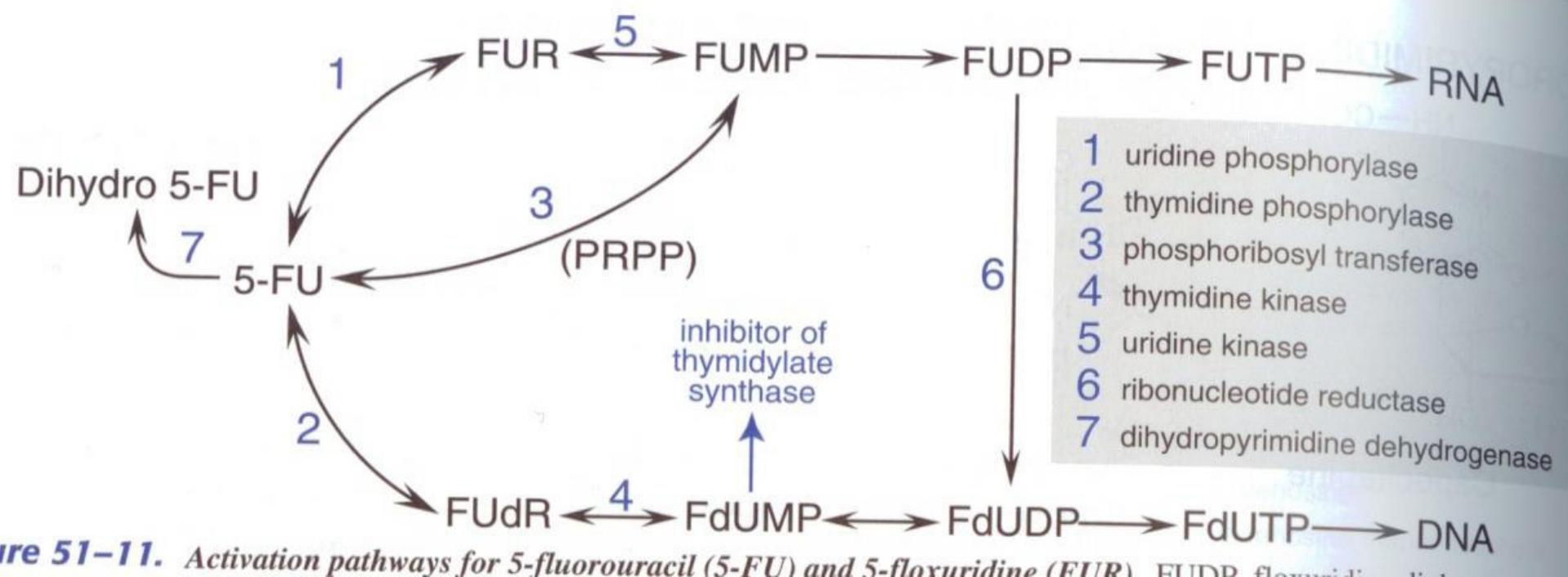


Figure 51-11. Activation pathways for 5-fluorouracil (5-FU) and 5-fluorouridine (FUDR). FdUDP = fluorodeoxyuridine diphosphate; FdUTP = fluorodeoxyuridine triphosphate.

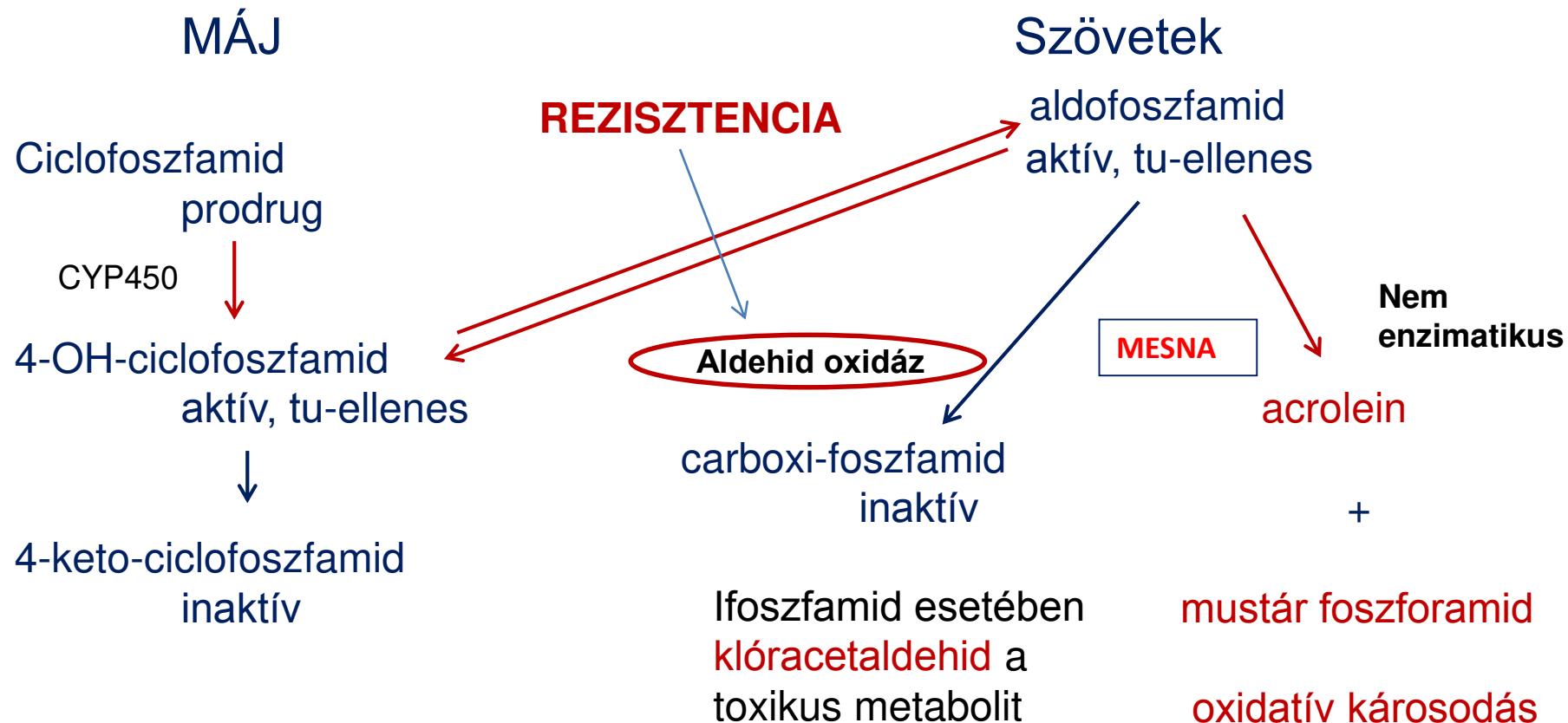
- 5-FU aktivációjának elmaradása FdUMP-vé

3. Gyorsabb elimináció

5-FU metabolizmusa és rezisztencia mechanizmusai

- DPD=dihidro pirimidin dehidrogenáz inaktiválja a májban és a vér mononukleáris sejtjeiben
 - rezisztencia
- A DPD circadian ritmusa miatt nagy , akár 2-3x-os ingadozás lehet az 5-FU plazmakoncentrációjában !!!
- Timidinkináz emelkedése rezisztenciát jelent, mert a timidin szintézis salvage/mentesítő útját jelenti
 - rezisztencia

Ciclofoszfamid metabolizmusa



Rezisztencia alkiláló szerek esetében

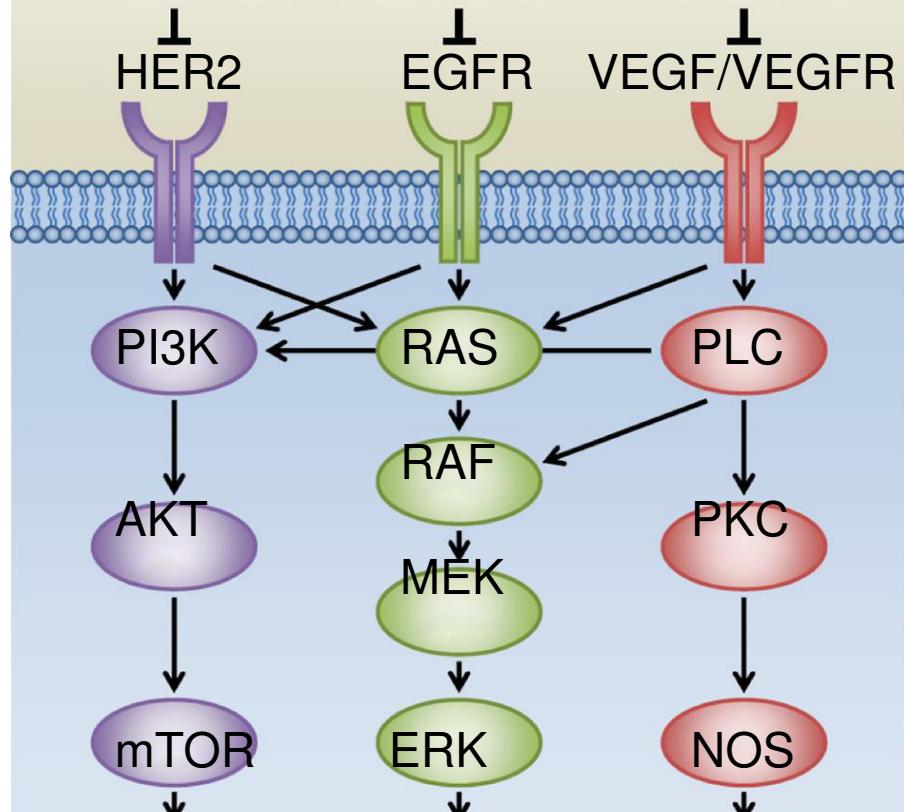
- DNS javítódása
- Glutation emelkedett ic. koncentráció
- Csökkent transzport a sejthártyán
- Fokozott elimináció
ciclofoszfamid, ifoszfamid esetében aldehid oxidáz=dehydrogenáz
- MMR rendszer (mismatch repair)
- Bcl-2 fokozott expressziója – gátolt apoptozis

P-glycoprotein (PGP/MDR1). The physiological role of P-glycoprotein is thought to be the protection of cells against environmental toxins. It functions as a hydrophobic 'vacuum cleaner', picking up drugs as they enter the cell membrane and expelling them. Non-cytotoxic agents that reverse multidrug resistance are being investigated.

- A decrease in the amount of drug taken up by the cell (methotrexate).
- Insufficient activation of the drug (mercaptopurine, fluorouracil, cytarabine). By this it is meant that there may be decreased metabolism of these agents so that they do not enter the pathways where they would normally exert their effects. For example, fluorouracil may not be converted to FDUMP, cytarabine may not undergo phosphorylation; mercaptopurine may not be converted into a 'fraudulent' nucleotide.
- Increase in inactivation (cytarabine, mercaptopurine).
- Increased concentration of target enzyme (methotrexate).
- Decreased requirement for substrate (crisantaspase).
- Increased utilisation of alternative metabolic pathways (antimetabolites).
- Rapid repair of drug-induced lesions (alkylating agents).
- Altered activity of target, for example modified topoisomerase II (doxorubicin).
- Mutations in the *p53* gene and overexpression of the *bcl-2* gene family (several cytotoxic drugs).

Rezisztencia malignus betegségek monoklonális antitest kezelése során I.

Trastuzumab panitumumab bevalizumab



Ha a target, az antigénként szereplő molekula (a ligand vagy a hibás receptor) jelátviteli útvonalába tartozó fehérjék génjei mutálódnak, újra konstitutív aktiválódás jön létre a proliferációt fenntartó tirozin kináz jelátvitelben.

Lubner et al. J Gastrointest Oncol 2017; 8(3):499-512

Rezisztencia malignus betegségek monoklonális antitest kezelése során II.

Trastuzumab panitumumab:

Változás a target molekulában pl. EGF receptor kötődési helye változik

Gén amplifikáció a the target molecula génjében – ag mennyisége nő pl. HER2 esetében

Upreguláció az alternatív HER3-ben

Alternatív útvonalak aktiválódása a proliferációt elősegítő jelátviteli folyamatokban

Bevacizumab:

VEGF alternatív izoformái a génállományban

Upreguláció: HIF-1 α (hypoxia inducible factor)
elősegíti a tumor vaszkularizációját és oxigen ellátását



DEBRECENI
EGYETEM

BIOLÓGIAI TERÁPIA

az onkológiában

BIOLÓGIAI TERÁPIA

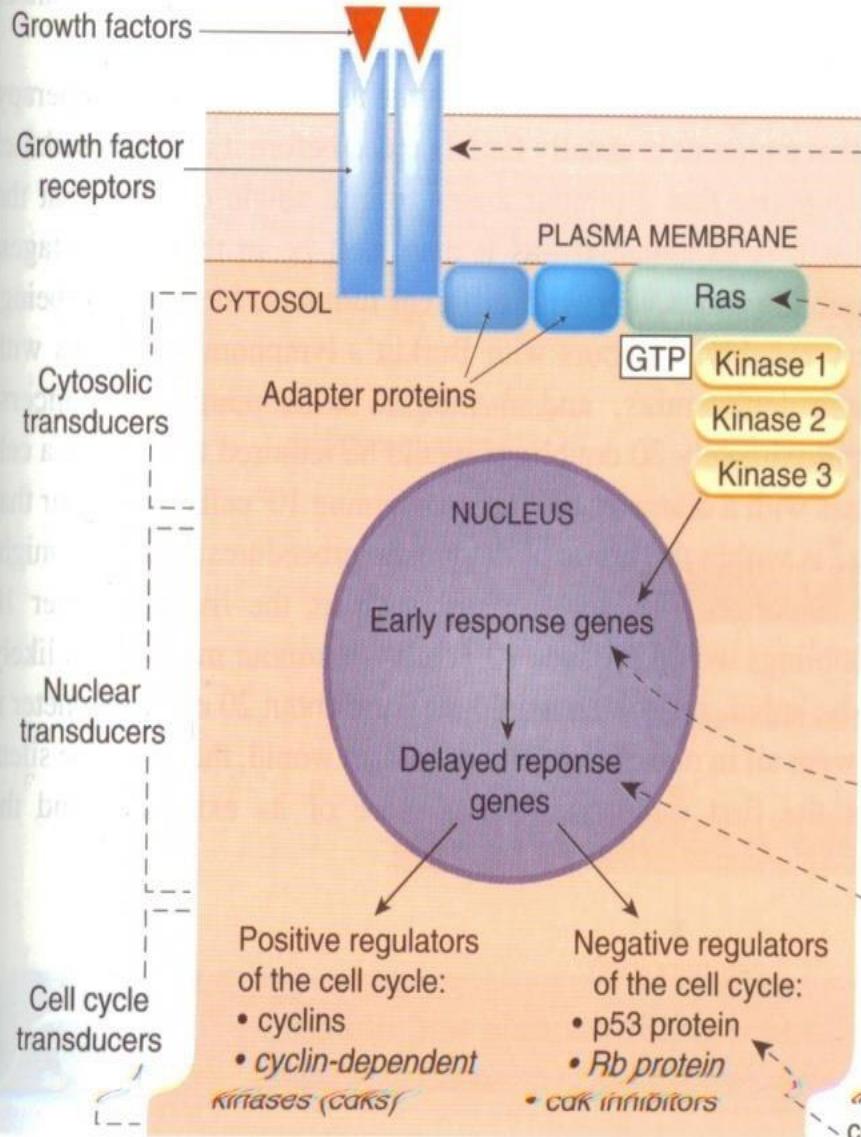
A kóros szabályozási zavar befolyásolása biológiai gyógyszerekkel, amelyek nagy molekulasúlyú recombináns DNS technológiával előállított fehérjék vagy oligonukleotidok, nukleinsavak.

Gyógyszercsoportok az onkológiában:

- Monoklonális antitestek
- Citokinek
- Génterápiára alkalmas gyógyszerek
pl. onkogének elleni antiszenz terápia
- Tumorellenles vaccinák

Monoklonális antitestek

növekedési faktor receptorok ellen (a piros szövegdobozban)



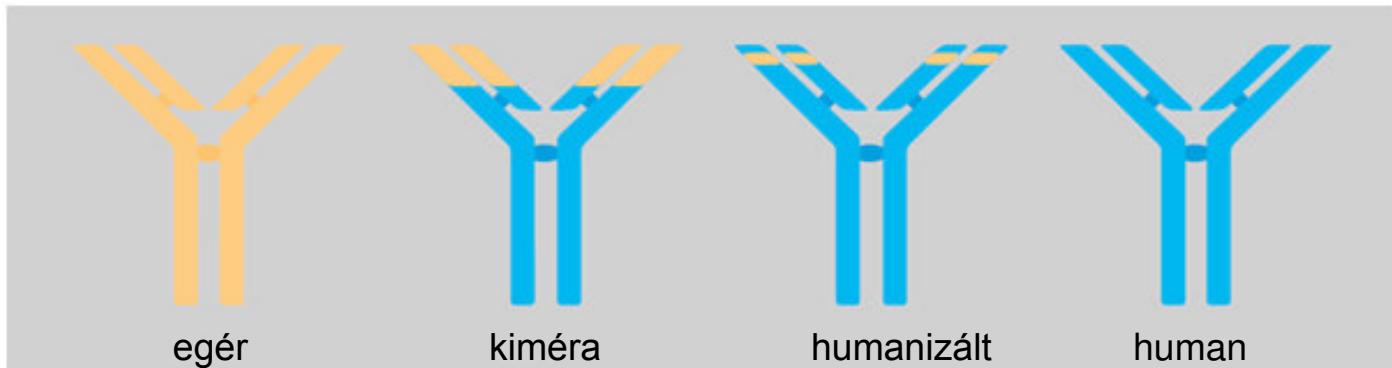
Proto-oncogene	Proto-oncogene products	Cancer	Anticancer drugs
Genes for growth factors e.g. for IGF	Growth factors e.g. IGF	Prostate, breast colorectal, etc.	Research in progress.
Gene for EGF receptors (e.g. c-erbB)	Her2*, (a receptor tyrosine kinase)	Breast	Inhibited by trastuzumab cetuximab
Gene for PDGF (c-sis)	PDGF (a receptor tyrosine kinase)	Chronic myeloid leukaemia	Inhibited by imatinib (aka Gleevec)
c-ras	Ras proteins	30% of all tumours	Ras inhibitors in clinical trial
abl	Abl tyrosine kinase (cytoplasmic)	Chronic myeloid leukaemia	Inhibited by imatinib (aka Gleevec)
c-src	Cytoplasmic tyrosine kinase	Breast, pancreas, bone	
Genes for JAK, Lck		Leukemias	Research in progress.
c-jun/c-fos	Transcription factors (Jun, Fos, Myc)	Colorectal	
c-myc		Lung, neural tissue	

Mutation of the delayed response nuclear proto-oncogenes... can alter expression of the regulators of the cell cycle, e.g. more than 50% of human tumours have mutations of *an tumour suppressor gene that codes for p53 protein*

EGF receptor tirozinkináz gátlása:
erlotinib,
gefitinib (Iressa)

Monoklonális antitestek előállítása, jellemzői

Monoklonális antitesteket gyakran egerekkel termeltetünk. Kezdetben az egérre jellemző antitesteket alkalmaztuk. Mivel az antitestek fehérjék, a betegben immunválaszt, antitest termelést indukálnak. Minél jobban hasonlít az antitest az emberben termelődő antitest fehérjére, annál kisebb valószínűséggel vált ki immunválaszt a betegben.



Transzgén egereket létrehozva human monoklonális antitesteket nyerhetünk. Human géntranszfer az egérbe, majd az esetek többségében az egér lépének sejtjeit *in vitro* fuzionáltatjuk, pl. myeloma sejtekkel, melyek folyamatosan termelni fogják számunkra a kívánt monoklonális antitestet.

Hatásmechanizmusok mAB kezelés esetében

1. tumor-kapcsolt szignál transzdukciós útvonalak gátlása
2. Apoptosis
3. Angiogenezis gátlása
4. Tumor ellenes immunválasz fokozása
 1. ADCC
 2. Complement függő citotoxicitás

Fc regio mAB IgG1 izotípus a leghatásosabb

5. Célzott szállítás, targeting

(toxinok, cytotoxikus anyagok, radioizotópok számára)

FDA által engedélyezett legfontosabb monoklonális antitestek

Csupasz ab – szolid tumorokra

trastuzumab	Herceptin	humanizált IgG1	HER2
bevacizumab	Avastin	„	VEGF
cetuximab	Erbbitux	kiméra egér/human IgG1	EGFR Erb1
panitumab	Vectibix	human IgG2	EGFR Erb1

Csupasz AB – hematológiai malignus folyamatokra

rituximab	Mabtera	kiméra egér/human	CD20
alemtuzumab	Campath	humanizált IgG1	CD52
ofatumumab	Arzerra	human IgG1	CD20

Konjugált ab - hematológiai malignus folyamatokra

gemtuzumab ozogamicin	Mylotarg	humanizált IgG4	CD33
90Y-ibritumomab tiuxetan	Zevalin	egér IgG1	CD20
131I-tositumomab	Bexxar	egér IgG2	CD20

Trastuzumab(Herceptin®)

A daganatellenes monoklonális antitest terápia prototípusa „individuális terápiára”.

Humanizált IgG1 immunglobulin

Hatása: HER2/neu mutáns EGFR és a kapcsolódó receptor kináz aktivitás blokkolása gátolja az angiogenezist

Alkalmazása: i.v. infuzióban

Toxicitás: cardiotoxicitás, cardiomyopatia
a betegek 20 %-ában alakul ki akut balkamra elégtelenség !

Klinikai felhasználás:

Előrehaladott emlő carcinoma metasztázis képződéssel, ha a HER2/neu target kimutatható a tumorsejtekben

cetuximab (Erbitux®) , panitumumab (Vectibix)

–cetuximab kiméra egér/human monoklonalis antitest
_panitumumab human IgG2

- Hatás:

- **EGFR erb1 gátlása**
- gátolja a receptor kináz dimerizációját
- antiproliferatív hatás

- Farmakokinetika:

- i.v. infuzió
- kombináció citotoxikus szerekkel, pl. 5-FU

- Toxicitás:

- hyperszenzitív reakciók

- Klinikai felhasználás:

- fej-nyak laphám cc
- metasztatikus colon cc

bevacizumab(Avastin®)

Humanizált IgG1 immunglobulin

Hatása: VEGF-A elleni antitestként gátolja az angiogenezist



Tumorellenes

+

metasztázis képződés elleni hatás

Alkalmazása: infúzióban

Toxicitás:

➤ tüdővérzések

súlyos életveszélyes 2 %-ban

vérzéshajlam esetén: hemoptysis, agyi metastasis, vérzékenység esetében nem alk.

➤ Hypertensio

endotel NO termelés csökkent

➤ Tromboemboliás szövődmények 3-4 %-ban

Klinikai felhasználás:

a terápia rezisztens tumorok, metasztázisok esetén is hat !

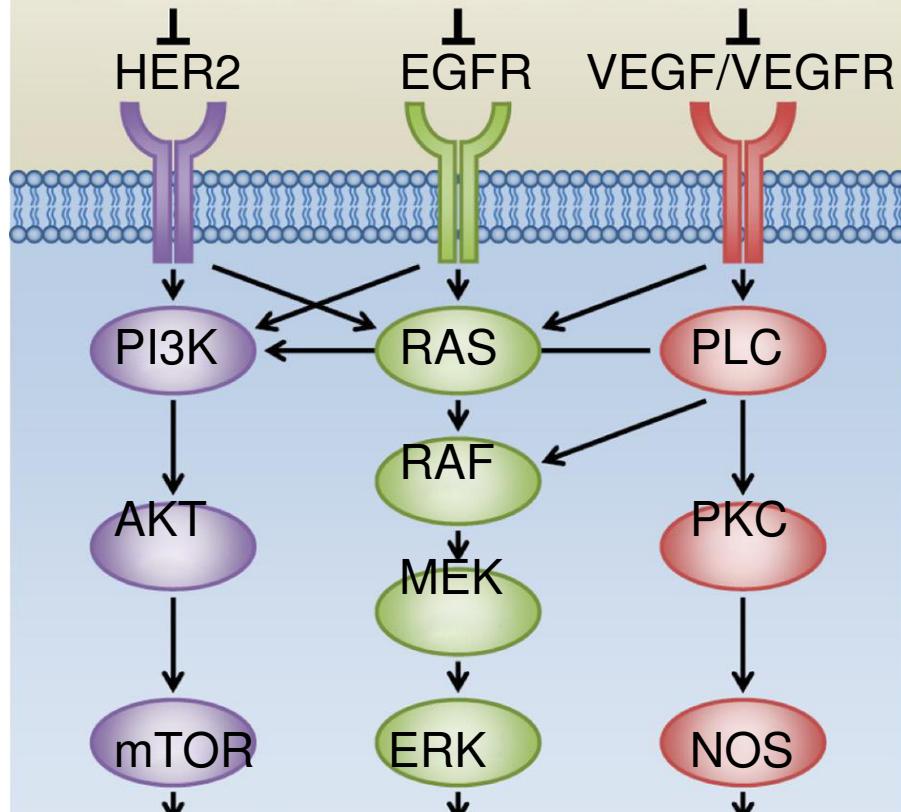
➤ Vese tumor

➤ Colon carcinoma és emlő tu. metastasis képződéssel

➤ Kissejtes tüdőrák

Rezisztencia malignus betegségek monoklonális antitest kezelése során I.

Trastuzumab panitumumab bevalizumab



Ha a target, az antigénként szereplő molekula (a ligand vagy a hibás receptor) jelátviteli útvonalába tartozó fehérjék génjei mutálódnak, újra konstitutív aktiválódás jön létre a proliferációt fenntartó tirozin kináz jelátvitelben.

Lubner et al. J Gastrointest Oncol 2017; 8(3):499-512

Rezisztencia malignus betegségek monoklonális antitest kezelése során II.

Trastuzumab panitumumab:

Változás a target molekulában pl. EGF receptor kötődési helye változik

Gén amplifikáció a the target molecula génjében – ag mennyisége nő pl. HER2 esetében

Upreguláció az alternatív HER3-ben

Alternatív útvonalak aktiválódása a proliferációt elősegítő jelátviteli folyamatokban

Bevacizumab:

VEGF alternatív izoformái a génállományban

Upreguláció: HIF-1 α (hypoxia inducible factor)
elősegíti a tumor vaszkularizációját és oxigen ellátását

Immunterápia új szerei

Első engedélyezett immun checkpoint inhibitor: ipilimumab=anti CTLA4
(anti cytotox T ly - ag 4 gátlás)

nivolumab, pembrolizumab

PD-1 checkpoint gátlók

programozott sejthalál gátló receptor
ellenes monoclonalis ellenanyagok

Hatásos (FDA engedély): kissejtes tüdőrák
melanoma (nivolumab+ipilimumab)
vesetumorok

A betegek 25-30 %-ában volt kedvező és tartós hatás

Mellékhatások: Súlyos mellékhatások a betegek kb. 20%-ában !
pl. GI hasmenés, obstructio, perforáció
toxikus megacolon,
leukopenia, lymphopenia, hepatotoxicitas

autoimmun reakciók

változó a megjelenés időpontja
a kezelés után hónapokkal akár 6 hónappal később!

Kísérleti szakban lévő tumoreellenes vaccinák

rindopepimut (CDX-110)

hatásosan alkalmazható kiújult glioblastomában

Hatásmechanizmus: A rindopepimut 14 aminosavból álló peptid, ami az EGFRvIII elleni immunválaszt fokozza.

EGFRvIII az epidermalis growth factor III. mutáns variánsa, ami pl. glioblastomákban mutatható ki.

Preklinikai in vivo vizsgálatokban a tumoreellenes antitestek emelkedését lehetett kimutatni egerek, nyulak, makákó majmok esetében.

CITOKINEK

- Valamennyi szövetünkben a sejtek közötti kommunikációban részt vevő glikoprotein szabályozó molekulák
- A sejtciklust, proliferációt, differenciálódást, apoptosist szabályozzák.



- Génjeik, receptoraik génje protoonkogének. Mutációjuk onkogént eredményez, a sejtek kiszakadnak a fisiológiai differenciálódásukat biztosító szabályozási hálózatból, malignus sejtté válnak.

A citokinek csoportjai:

- növekedési faktorok
- kolónia stimuláló faktorok
- interleukinok
- interferonok
- kemokinek

CITOKINEK a daganatellenes terápiában

1. sejtciklus szabályozás, antiproliferatív hatás, differenciálódás segítése:

alfa-interferon (jól tolerálható)

IL-2 (aldesleukin)

(súlyos mellékhatások a betegek >30 %-ában !)

lokálisan alkalmazva melanoma esetében tolerálható

2. a citotoxikus terápia mellékhatásainak mérséklése:

kolóniastimuláló faktorok

eritropoetin

G-CSF

trombopoetin, IL-11

3. perifériás őssejtmobilizáció

GM-CSF

SCFstem cell factor

Antiproliferatív citokinek a malignus betegségek terápijában

Interferon – alpha

IFN- α min. 13 altípus

Proteineket leukocyták termelik őket

Fontos szerepük van a nemspecifikus, veleszületett immunválasz során különösen vírus fertőzésekben

Komplex daganat ellenes hatás:

a host-mediated tumorellenés immunválasz stimulálása
antiproliferatív hatás

Klinikai felhasználás:

hairy cell leukemia, melanoma, follicularis non-Hodgkin's lymphoma

IL-2 (aktivált T sejtek termelik)

Hatás: immunválasz erősítése, cytotoxikus T sejtek aktiválása a tumor sejtek ellen

Toxicitás: Gyakori (betegek >30%-ában) súlyos életveszélyes mellékhatások !
immunszuppresszió
Capillary leak sy – súlyos nehézlégzés, tüdőödéma

lokálisan alkalmazva melanoma esetében tolerálható

A citokin terápia közös mellékhatásai:

Akut : capillary leak sy

láz

influenzaszerű tünetegyüttes

csontfájdalom

eosinophilia

Sweet sy: akut, lázzal járó neutrophil dermatosis,
 immunkomplex képződésen alapul
 magas láz,leukocytosis

Késői szenzitivitás jellegű súlyos kórképek:

exfoliativ epidermolysis, toxikus epidermalis necrolizis

Stevens-Johnson sy

65.1. táblázat

Citoprotektív gyógyszerek farmakológiai tulajdonságai

Elnevezés	Kémia szerkezet	Sejtbiológiai hatás	Terápiás indikáció	Klinikai dózis
Filgrastim*	18 kDa fehérje	fokozza a fehérvérsejtek termelését	lázas neutropenia	5–10 µg/kg/nap iv.
Mesna*	nátrium 2-merkaptopietán szulfonát	kötődik a cyclophosphamid, ifosfamid metabolitjaihoz (acrolein)	cyclophosphamid okozta cystitis	400 mg per os
Dexrazoxan*	4,4'-(1-metil-1,2-etandiyil)bis-2,6-piperazindion	megakadályozza a vas ionfüggő aktív radikálok képződését	antraciklin által indukált cardiotoxicitas	500 mg iv.
Eritropoetin alfa*	glikoprotein	serkenti a vérképző sejtek szaporodását	anaemia, (citotoxikus kezelés, krónikus vesebetegség)	50, majd 100 NE/kg sc., iv. hetente 3-szor
Darbepoetin alfa*	glikoprotein (165 aminosavat és 5 oligoszacharid-oldalláncot tartalmaz)	serkenti a vérképző sejtek szaporodását	anaemia, (citotoxikus kezelés, krónikus vesebetegség)	2,25–4,5 µg/kg sc. hetente
Amifostin*	2-(aminopropil)-amino etán-tiofoszfát	citotoxikus gyógyszerek reaktív csoportját semlegesíti	szövetkárosodás kivédeése cisplatin-, cyclophosphamid kezeléskor	iv. 200–910 mg/m ² 30 perccel a citotoxikus kezelés előtt

**Rituximab
antiCD20**

