



Biológiai terápia az onkológiában

Dr. Benkő Ilona
egyetemi docens

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar
Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet

BIOLÓGIAI TERÁPIA

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

Gyógyszercsoportok az onkológiában:

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

Malignus daganatos betegségek komplex kezelése

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

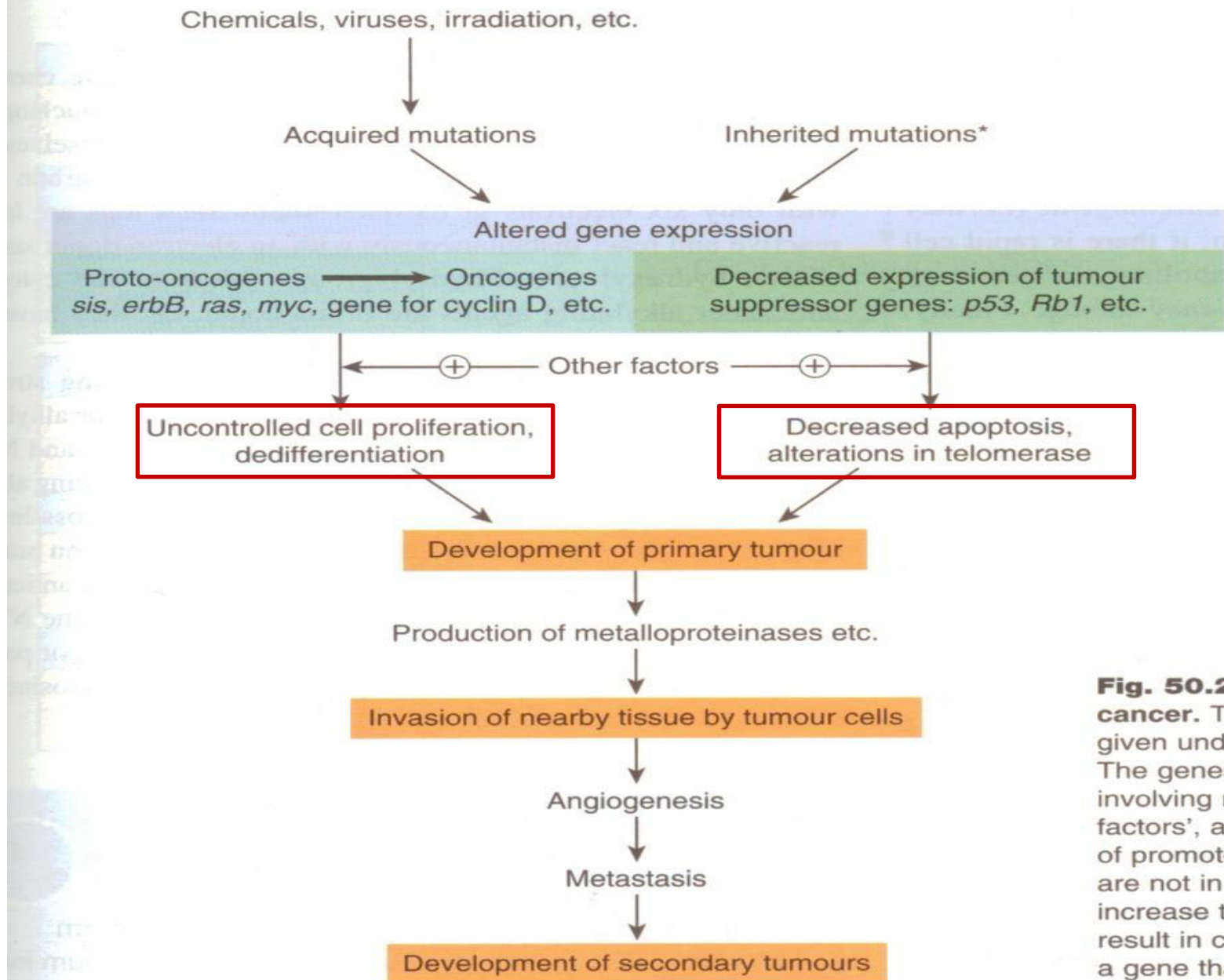


Fig. 50.2
cancer. The
given under
The genesis
involving m
factors', as
of promoter
are not in th
increase the
result in car
a gene that

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

Tumor sejt „kiírtása”

klasszikus
cytotoxikus terápia



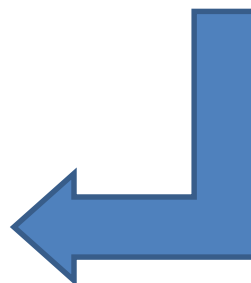
TOXICITÁS NAGY



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

Tumorsejt „megzabolázása”

biológiai terápia



CÉL:
Tumorsejtek/tumor
eltűnése

+
Beteg életben
maradása

Hogyan ?

1. Antiproliferatív terápia

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

Adagolási séma: Toxicitásuk miatt csak terápiás ciklusokban alkalmazhatók

2. Biológiai terápia (citosztatikus hatás)

a kóros szabályozási zavar befolyásolása

a tumorsejt életben maradhat, de normál sejtként kezd
viselkedni



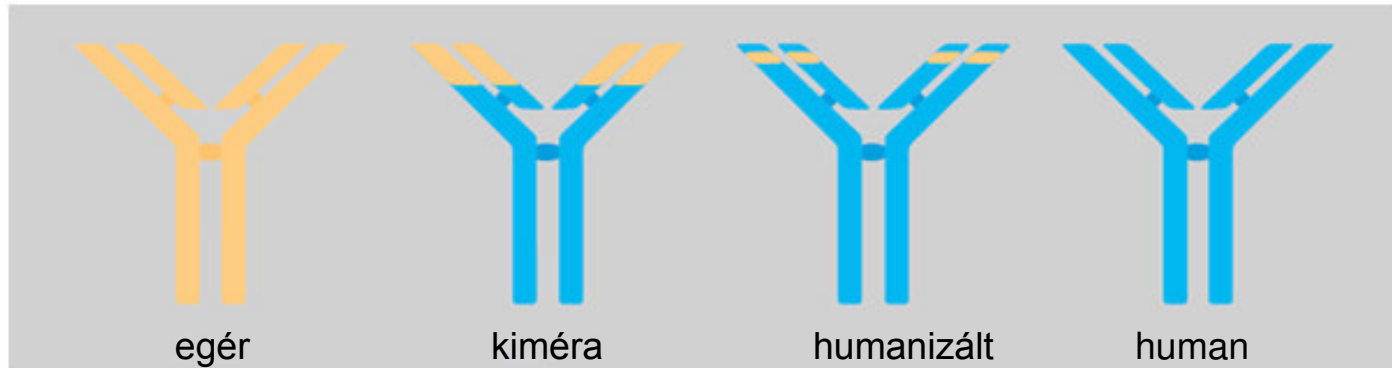
előfordulhat, hogy újra tumorsejtté alakul

Adagolási séma: folyamatos, hosszantartó terápia

Antiproliferatív + Biológiai terápia KOMBINÁCIÓja → személyre szabott th.

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

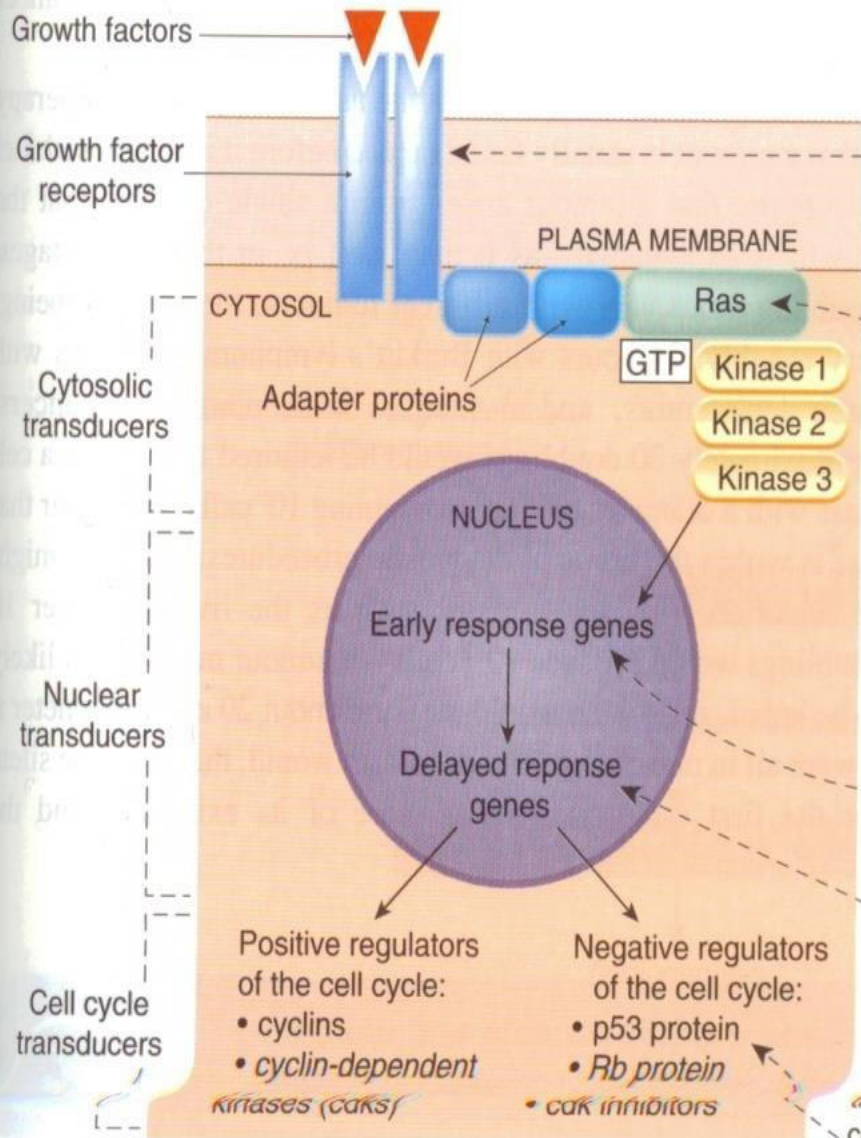
1. tumor-kapcsolt szignál transzdukciós útvonalak gátlása
2. Apoptosis
3. Angiogenezis gátlása
4. Tumor ellenes immunválasz fokozása
 1. ADCC
 2. Complement függő citotoxicitás

Fc regio mAB IgG1 izotipus a leghatásosabb

5. Célzott szállítás, targeting

(toxinok, cytotoxikus anyagok, radioizotópok számára)

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. <i>c-erbB</i>)	Her2*, (a receptor tyrosine kinase)	Breast	Inhibited by trastuzumab cetuximab
Gene for PDGF (<i>c-sis</i>)	PDGF (a receptor tyrosine kinase)	Chronic myeloid leukaemia	Inhibited by imatinib (aka Gleevec)
<i>c-ras</i>	Ras proteins	30% of all tumours	Ras inhibitors in clinical trial
<i>abl</i>	Abl tyrosine kinase (cytoplasmic)	Chronic myeloid leukaemia	Inhibited by imatinib (aka Gleevec)
<i>c-src</i>	Cytoplasmic tyrosine kinase	Breast, pancreas, bone	
Genes for JAK, Lck		Leukemias	Research in progress.
<i>c-jun/c-fos</i>	Transcription factors	Colorectal	
<i>c-myc</i>	(Jun, Fos, 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 the tumour suppressor gene that codes for p53 protein

EGF receptor tirozinkináz gátlása:
erlotinib,
gefitinib (Iressa)

FDA által engedélyezett legfontosabb monoklonális antitestek

Csupasz ab – szolid tumorokra

trastuzumab	Herceptin	humanizált IgG1	HER2
bevacizumab	Avastin	„	VEGF
cetuximab	Erbitux	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
ofatumab	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. infúzióban

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 tumorsejteken
colon cc metasztázisokkal

cetuximab (Erbitux®) , panitumumab (Vectibix)

–cetuximab kiméra egér/human monoklonális antitest
_panitumumab human IgG2

•Hatás:

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

•Farmakokinetika:

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

•Toxicitás:

- hyperszenzitív reakciók

•Klinikai felhasználás:

- fej-nyak laphám cc
- metasztatikus colon cc

- Vese tumor
- Colon carcinoma és emlő tu. metastasis képződéssel
- Kissejtes tüdőrák

A monoklonális terápia közös mellékhatásai

Az előbbi mellékhatások egy részének hatásmechanizmusa az immunrendszer megzavart működésén alapul:

- **Autoantitest képződés**
- **Keresztreakció saját antigénjeinkkel**
- **Késői típusú allergiás reakciók**

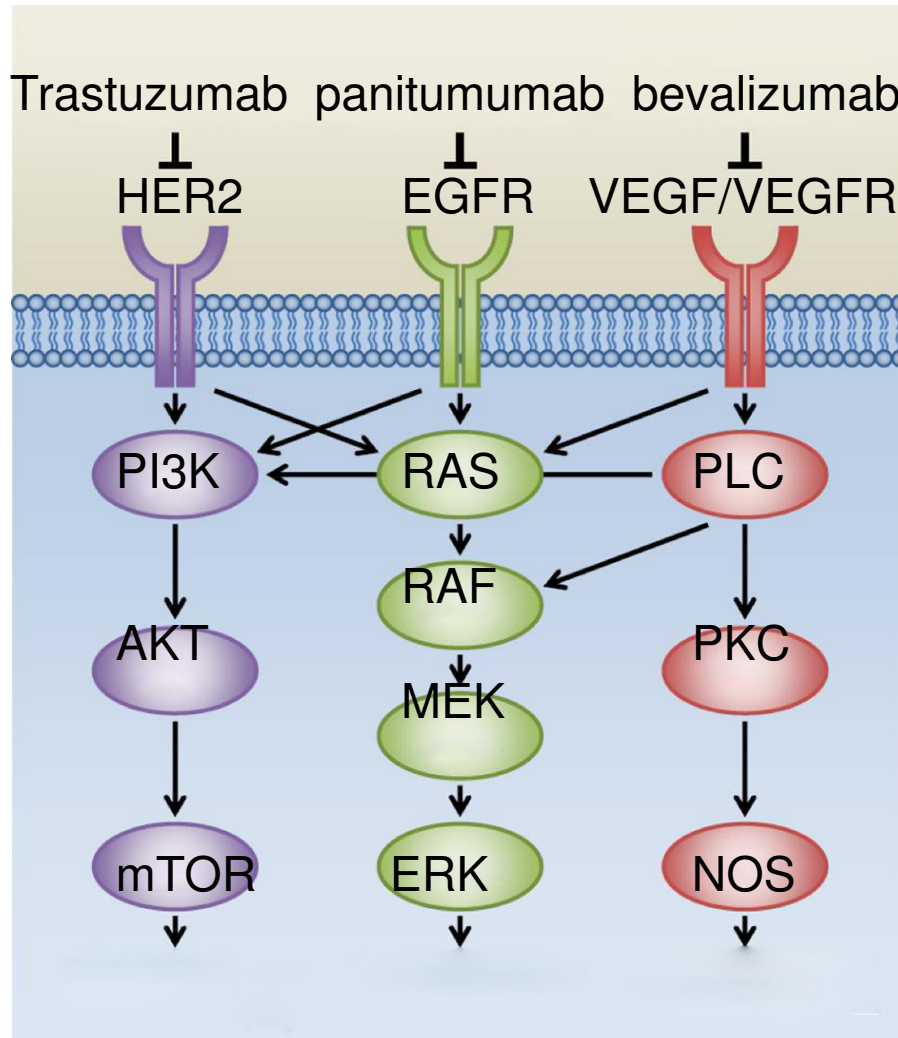
Minden monoklonális antitest terápiánál előfordulhat az idegrendszer sejtjein keresztreakció – ez legtöbbször igen ritka, de súlyos

- **Neuritis**
- **Demyelinizáció - akár leukoenkefalitisz**

Ha az antigén molekula immunsejteken található:

- **Immunszuppresszió infekciók**

Rezisztencia malignus betegségek monoklonális antitest kezelése során I.



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.

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 szereit

Első engedélyezett immun checkpoint inhibitor: ipilumumab=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+ipilumumab)
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 tumorellenes 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 tumorellenes 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 fiziológiás differenciálódásukat biztosító szabályozási hálózathoz, 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 terapia mellékhatásainak mérséklése:

kolóniastimuláló faktorok

eritropoetin

G-CSF

trombopoetin, IL-11

3. perifériás őssejtmobilizáció

GM-CSF

SCFstem cell factor

Antiproliferatív citokinek a malignus betegségek terápiájában

Interferon – alpha

IFN- α min. 13 altípus

Proteineket leukocyták termelik őket

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

Komplex daganat ellenes hatás:

a host-mediated tumorellenes 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 necrolisis

Stevens-Johnson sy

GÉN TERÁPIA

1. Antiszenz oligonucleotid terápia: az oncogen vagy produktuma ellen

Target molekulák:

DNS

mRNS

Génterápia antiszenzekkel a tirozin kináz útvonal gátlására :

oligonucleotidok a tirozin kináz mRNS ellen CML esetében

A Philadelphia kromoszóma a transzlokációs töréspontjában kialakult

BCR gén t (9;22) BCR/ABL locus tirozin kináz aktivitással rendelkező enzimet kódol

2. Gén szubsztitúciós terápia:

DNS darab, gén bejuttatása

A mutáns nem funkcionáló tumor szuppresszor gént helyettesítjük egy normálisan funkcionáló génnel. A tumor szuppresszor gének fiziológiás szerepe fontos a malignus daganatok megelőzésében.

Mivel a tumorsejtekben nagyon gyakran találunk mutáns szuppresszor géneket, leggyakrabban a P53-at, ezek funkcionáló génjeit a kromoszómába bejuttatva gátolhatjuk a tumorsejt proliferációját.

Jelenleg nincs klinikai gyakorlatban használt génterápiás készítmény.

65.1. táblázat Citoprotektív gyógyszerek farmakológiai tulajdonságai

Elnevezés	Kémia szerkezet	Sejtbiológiai hatás	Terápiás indikáció	Klinikai dózis
Filgrastim*	18 kDa fehérje	fokozza a fehérvérsejtek termelését	lázás neutropenia	5–10 µg/kg/nap iv.
Mesna*	nátrium 2-merkapto- etán szulfonát	kötődik a cyclophosphamid, ifosfamid metabolitjaihoz (acrolein)	cyclophosphamid okozta cystitis	400 mg per os
Dexrazoxan*	4,4'-(1-metil-1,2- etandiyl)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 kivé- dése cisplatin-, cyclo- phosphamid kezeléskor	iv. 200–910 mg/m ² 30 perccel a citotoxikus kezelés előtt

