

Základy klinické onkologie

04 – Úvod do problematiky cílené léčby v onkologii

Karel Zitterbart




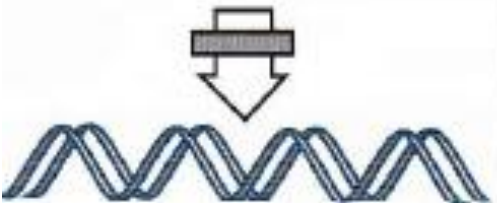
Klinika dětské onkologie LF MU a FN Brno



EVROPSKÁ UNIE



Konvenční cytostatika (chemoterapeutika)

<p>DNA prekurzory</p> 	antifolika	metotrexát, pralatrexát, raltitrexed, pemetrexed, nolatrexed
<p>ribonukleotidy</p> 	antipuriny	merkaptopurin, thioguanin, 2' deoxycoformycin, kladribin, cytarabin, gemcitabin, fludarabin, klofarabin, nelarabin, forodesin
<p>deoxyribonukleotidy</p> 	antipyrimidiny	5-fluorouracil, tegafur, kapecitabin, floxuridin
	inhibitory deoxyribonukleotid reduktázy	hydroxyurea



vazba na DNA

inhibice opravy

jiné mechanismy

inhibice mikrotubulů



alkylační látky

interkalační látky

radiomimetika

inhibitory topolizomeráz

cytostatika působící jinými
nebo kombinovanými
mechanismy

inhibitory polymerace

inhibitory depolymerace

dusíkatý yperit, cyklofosfamid,
ifosfamid, chlorambucil, busulfan,
deriváty nitrózomočoviny,
deriváty platiny, aziridiny,
mitomycin C

antracykliny, mitoxantron,
aktinomyciny, amonafid,
amsakrin

bleomycin

TOPO I (irinotekan, topotekan,
rubitekan, gimatekan)
TOPO II (tenipozid, etopozid,
voreloxin)

dakarbazin, temozolomid,
atrasentan, zibotentan,
bexaroten

vinka alkaloidy

taxany, epotilony

Teoretická východiska cílené léčby (targeted therapy)

přímé ovlivnění nádorových buněk	uchovávání genetické informace (DNA)	– náhrada defektního nádorového supresoru
	transkripce (DNA, RNA)	– blokáda transkripce specifické sekvence onkogenu antisense oligonukleotidem
	translace (RNA)	– inhibice translace specifické sekvence onkogenu antisense oligonukleotidem
	posttranslační modifikace (proteiny)	– inhibice farnesyltransferáz
	signální kaskády (proteiny)	– blokáda receptoru pro růstový faktor – inhibice intracelulárního přenosu signálu pro proliferaci (kinázy) – inhibice jaderných transkripčních faktorů
	buněčný metabolismus (proteiny)	– inhibice enzymů metabolizujících nebo odstraňujících cytotoxické látky
	diferenciace a apoptóza (proteiny)	– navození diferenciace nebo apoptózy buňky
	exprese povrchových znaků (proteiny)	– cílená doprava cytotoxických látek do buňky (imunotoxiny); – imunodiagnostika
ovlivnění procesů mimo nádorové buňky	angiogeneze	– blokáda novotvorby cév v nádoru inhibicí růstového faktoru pro endotel
	imunitní systém	– navození protinádorové imunitní odpovědi vakcínací nádorovým antigenem – použití monoklonální protilátky proti nádorovému antigenu
	extracelulární přenos signálu	– neutralizace růstových faktorů (cytokinů, chemokinů) pro nádorovou buňku monoklonální protilátkou

monoklonální protilátky (MoAb)

„small drugs“

with Refractory Solid Tumors

A Pharmacokinetic-Pharmacodynamic-Pharmacogenetic Study of Actinomycin-D and Vincristine in Children with Cancer	Closed to Accrual	10/6/2011
A Phase I Study of IMC-A12 (Anti-IGF-I Receptor Monoclonal Antibody, IND# 100947, NSC# 742460) in Children with Relapsed/Refractory Solid Tumors	Completed	1/1/2011
A Phase I Study of VEGF Trap (NSC# 724770, IND# 100137) in Children with Refractory Solid Tumors	Completed	9/19/2011
A Phase I/II Study of MLN8237, an Oral Selective Small Molecule Inhibitor of Aurora A Kinase, in Children with Relapsed/Refractory Solid Tumors	Treatment Completed	12/17/2011
A Phase I Study of IMC-A12 (Anti-Insulin-Like Growth Factor-I Receptor Monoclonal Antibody) in Combination with CCI-779 (Temsirolimus) in Pediatric Patients with Recurrent or Refractory Solid Tumors	Closed to Accrual	3/9/2012
A Phase I Study of Pazopanib as a Single Agent for Children with Relapsed or Refractory Solid Tumors, including CNS Tumors	Closed to Accrual	9/23/2011
A Phase I Study of Obatoclax (Pan Anti-Apoptotic BCL-2 Family Small Molecule Inhibitor), in Combination with Vincristine/Doxorubicin/Dexrazoxane, in Children with Relapsed/Refractory Solid Tumors or Leukemia	Temporarily Closed to Accrual	11/10/2010
A Phase I Study of Vorinostat and Temozolomide in Children with Relapsed or Refractory Primary Brain or Spinal Cord Tumors	Treatment Completed	2/17/2012
A Phase II Study of IMC-A12 (Anti-IGF-I Receptor Monoclonal Antibody, IND# 100947, NSC# 742460) in Children With Relapsed/Refractory Solid Tumors	Closed to Accrual	3/9/2012
A Pharmacokinetic Participation Questionnaire Study	Closed to Accrual	1/1/2011
A Phase 1 Dose Escalation Study of Seneca Valley Virus (NTX-010), a Replication-Competent Picornavirus, in Relapsed/Refractory Pediatric Patients with Neuroblastoma, Rhabdomyosarcoma, or Rare Tumors with Neuroendocrine Features	Active	1/3/2012
A Phase 1/2 Study of PF-02341066, an Oral Small Molecule Inhibitor of Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) and C-Met, in Children with Relapsed/Refractory Solid Tumors and Anaplastic Large Cell Lymphoma	Active	1/9/2012
A Phase 1 Study of Vorinostat and Bortezomib in Children with Refractory or Recurrent Solid Tumors, including CNS Tumors and Lymphomas	Completed	9/19/2011
A Phase 1 Study of Temsirolimus in Combination with Irinotecan and Temozolomide in Children, Adolescents, and Young Adults with Relapsed or Refractory Solid Tumors	Temporarily Closed to Accrual	1/6/2012
A Phase 1/2 Study of RO4929097, an Oral Small Molecule Inhibitor of Gamma-Secretase, in Children with Relapsed/Refractory Solid or CNS Tumors, Lymphoma, or T-cell Leukemia	Administratively Completed	5/20/2011
A Phase II Study of MLN8237 (IND# 102984), a Selective Aurora A Kinase Inhibitor in Children with Recurrent/Refractory Solid Tumors and Leukemias	Active	11/28/2011
A Phase 1 Study of JAK Inhibition (INCB018424) in Children with Relapsed or Refractory Solid Tumors, Leukemias, and Myeloproliferative Neoplasms	Active	1/23/2012
A Phase 1 Study of MK-2206, an AKT inhibitor, in Pediatric Patients with Recurrent or Refractory Solid Tumors or Leukemia	Temporarily Closed to Accrual	2/10/2012
A Phase I Dose Escalation Study of REOLYSIN, a Replication Competent Reovirus, in Pediatric Patients with Relapsed or Refractory Solid Tumors	Active	2/27/2012
A Phase 1 Study of Imetelstat, a Telomerase Inhibitor, in Children with Refractory or Recurrent Solid Tumors and Lymphoma	Active	1/13/2012 11:00:00 AM
A Phase 1 Study of Temsirolimus (CCI-779, IND#61010) in Combination with Intensive Re-Induction Therapy for Children with Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia and Non-Hodgkin Lymphoma	Active	3/12/2012
A Phase 1 study of AMG 386 (IND#114215), an Angiopoietin Neutralizing Peptibody, in Children with	Active	2/27/2012

Internet

- Tradiční chemoterapie

- Neselektivní působení
- Systémová toxicita
- Obvykle používání maximální tolerované dávky (MTD)

- Cílená terapie

- Selektivní působení
- Méně systémových NÚ
- Dávka odpovídá biologicky aktivní koncentraci léčiva
- Může dodat další klinické výhody (QoL)

*V reálném životě
neexistuje ideální cílené
terapeutikum*

Emil Adolf von Behring (1854-1917)

- jeden ze zakladatelů imunologie a sérologie, objevitel séra proti záškrtu (1890)
- 1901: první nositel Nobelovy ceny za fyziologii a medicínu

Paul Ehrlich (1854- 1915)

Seitenkettentheorie (1897)

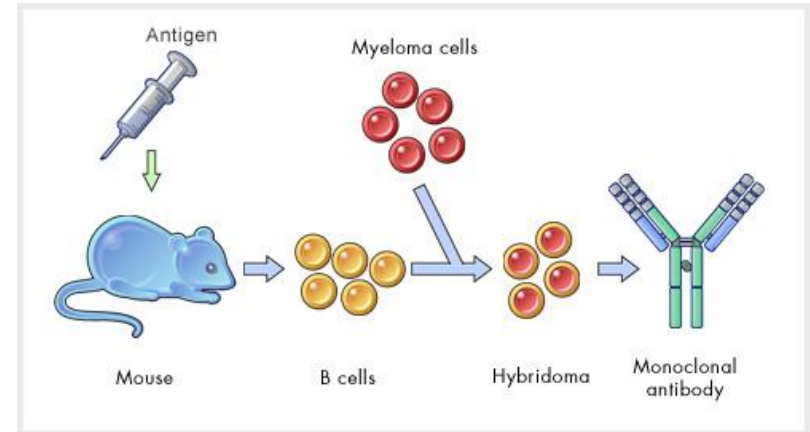
- „toxiny a antitoxiny“ jako chemické substance
- koncept "magic bullet,,
- autoimunita jako "horror autotoxicus"
- Nobelova cena v roce 1908

Gerald Edelman and Rodney Porter

objev chemické struktury protilátek (1961-1969)
(Nobelova cena , 1972)

Jerne, Koehler, and Milstein

hybridomová technologie (1975)
(Nobelova cena , 1984)



Muromonab-CD3 (Orthoclone OKT3, výrobce Janssen-Cilag)
Myší monoklonální protilátka anti-CD3 --> deplece T-lymfocytů
1986 - schválení U.S. Food and Drug Administration (FDA)
k léčbě nemocných s akutní rejekcí transplantátů ledvin, srdce
nebo jater

Tab. 1 VÝZNAM PŘIDÁNÍ RITUXIMABU K RŮZNÝM CHEMOTERAPEUTICKÝM REŽIMŮM PRO CELKOVÉ PŘEŽITÍ PACIENTŮ

rituximab

(Mabthera, fy Roche)

-**anti-CD20** chimerická IgG1 MoAb

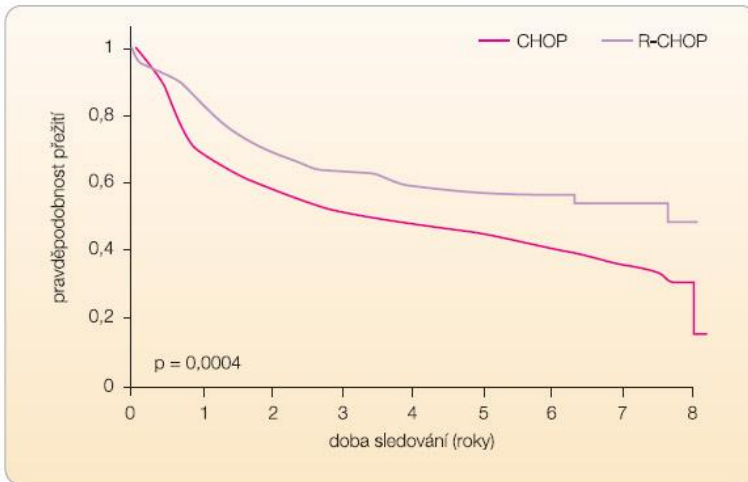
- **1997**: 1. schválená MoAb k terapii maligních onemocnění (B-NHL)

-**CD20** exprimován na **zralých B-lymfocytech** a na **více než 90 % buněk B-NHL**

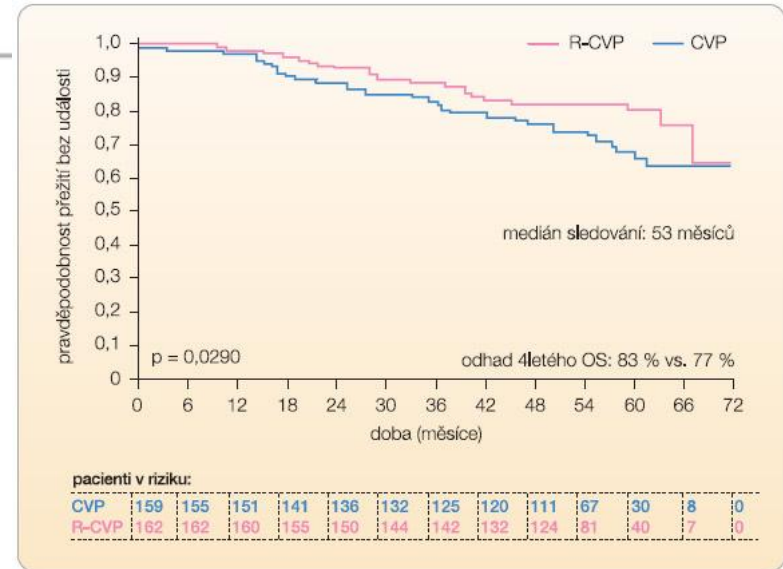
- po vazbě nedochází k internalizaci komplexu

studie	léčebný režim (počet pacientů)	celkové přežití	p
Marcus, et al. [12]	R-CVP (n = 162) CVP (n = 159)	83 % 77 %	0,0290
Hiddemann, et al., 2006	R-CHOP (n = 223) CHOP (n = 205)	95 % 90 %	0,016
Herold, et al., 2006	R-MCP (n = 105) MCP (n = 96)	87 % 74 %	0,0096
Foussard, et al., 2006	R-CHVP-INF (n = 175) CHVP-INF (n = 183)	91 % 84 %	0,029

CVP – cyklofosamid + vinkristin + prednison; CHOP – cyklofosamid + doxorubicin + vinkristin + prednison; MCP – mitoxantron + chlorambucil + prednison; CHVP-INF – cyklofosamid + doxorubicin + etoposid + prednison + interferon alfa; R – rituximab

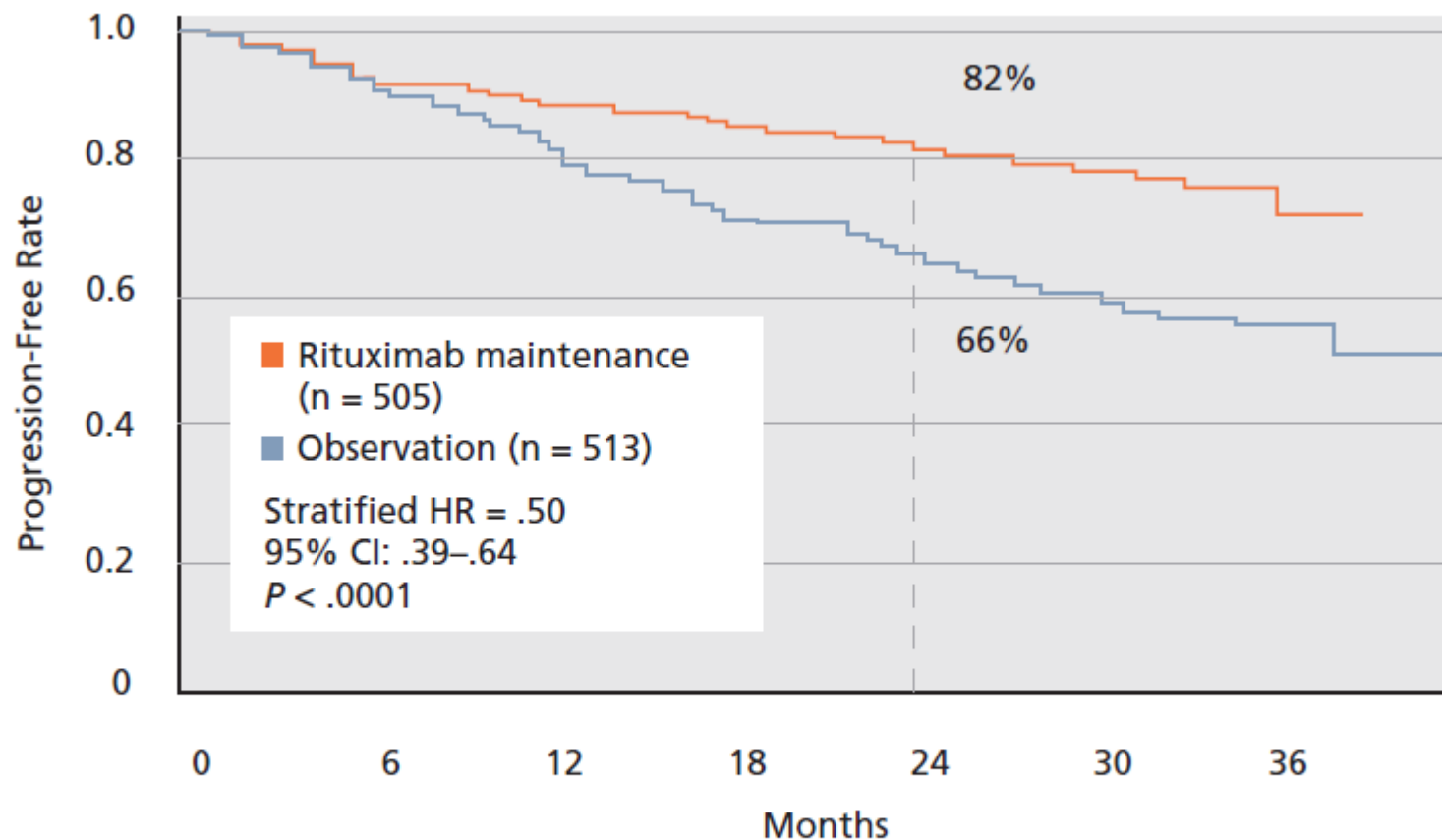


Graf 3 Srovnání celkového přežití nepředléčených pacientů s difúzním velkobuněčným B lymfomem léčených režimem CHOP vs. R-CHOP (rituximab, cyklofosamid, doxorubicin, vinkristin, prednison) ve studii GELA LNH 98.5; podle [15] – Feugier, et al., 2005.



Graf 1 Srovnání celkového přežití (OS) nepředléčených pacientů s folikulárním lymfomem léčených režimem CVP vs. R-CVP (rituximab, cyklofosamid, vinkristin, prednison); podle [12] – Marcus, et al., 2006.

Udržovací léčba rituximabem v léčbě NHL

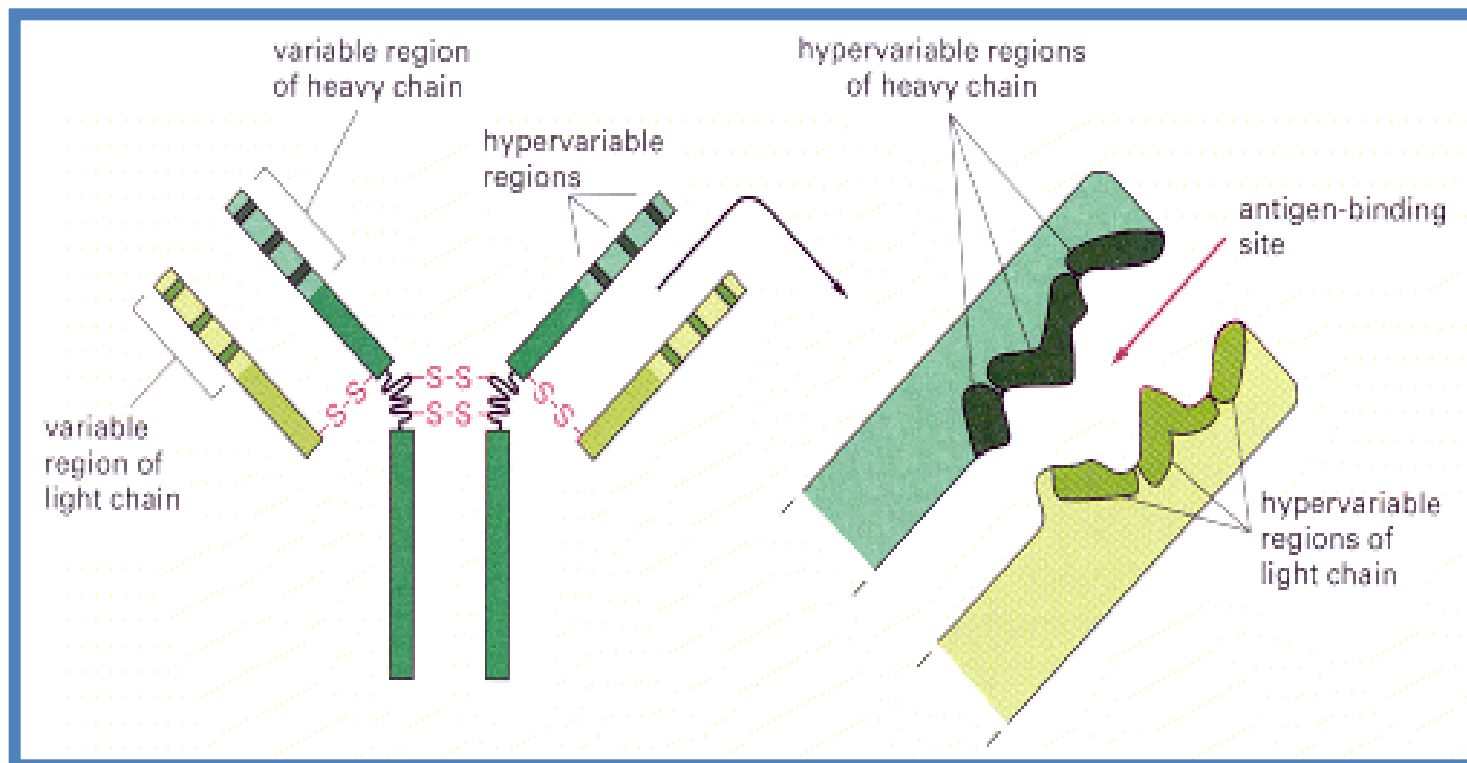


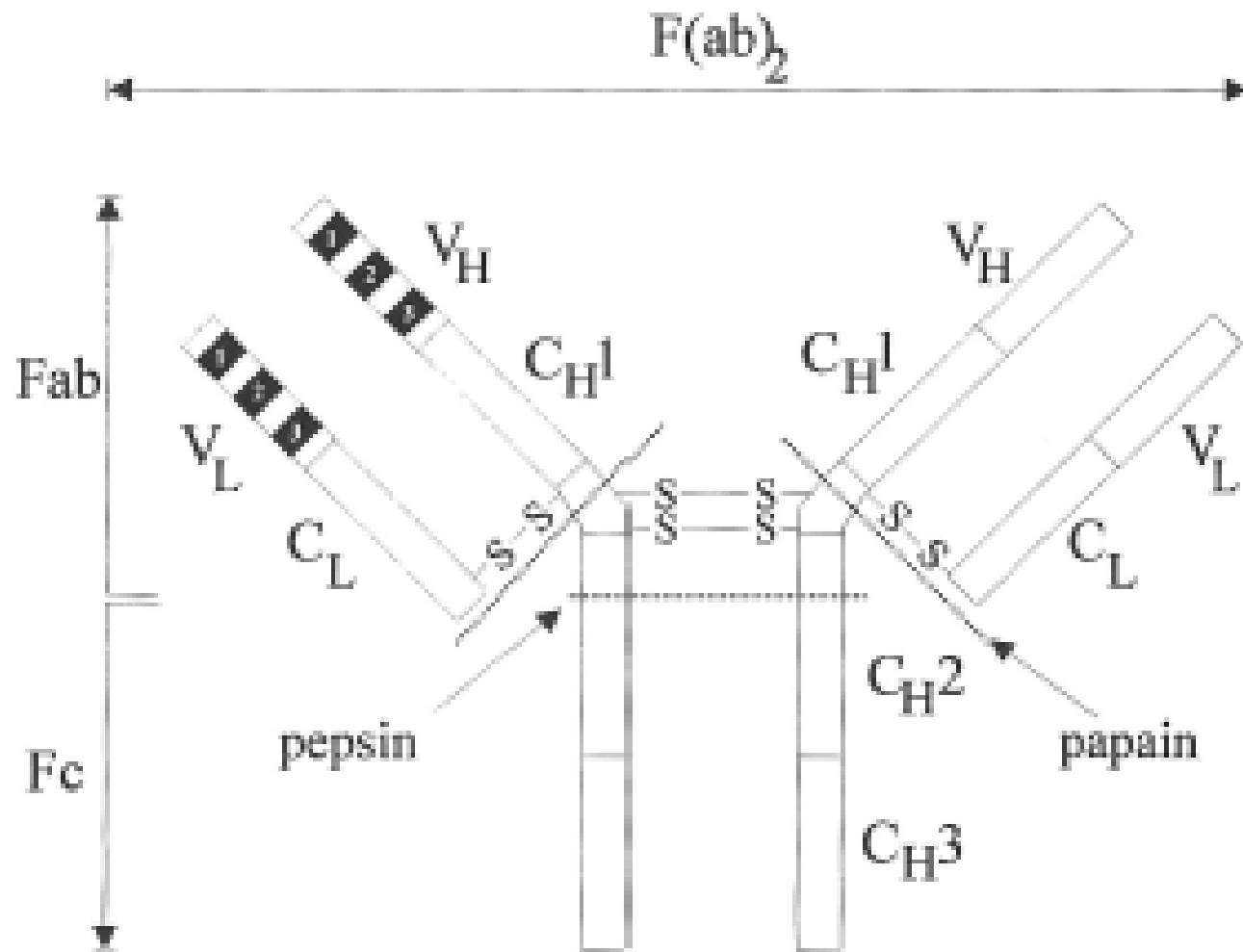
Patients at Risk, n

505 472 443 336 230 103 18

- **Protilátka** – imunoglobulin sekretovaný B-buňkou
- **Antigen (*antibody generator*)** – substance vedoucí k vyvolání specifické imunitní odpovědi
- **Monoklonální protilátky (mAbs)** – imunoglobuliny sekretované B-buňkou, mají identické paratopy
- **Epitop** – oblast antigenu rozeznávaná protilátkou
- **Paratop** – oblast protilátky vázající epitop

- 2 identické lehké řetězce (~220 AK)
 - Variabilní doména V_L
 - Konstantní doména: C_L
- 2 identické lehké řetězce (~440 AK)
 - Variable domain: V_H
 - 3 konstatní domény: C_{H1} , C_{H2} , C_{H3}
- Kovalentní , disulfidická vazba mezi cysteinovými zbytky





Myší, chimerické, humanizované a čistě lidské MoAb

Tvorba neutralizačních protilátek při aplikaci: human anti-mouse

antibody, HAMA; není optimální vazba

imunokompetentních buněk na myší Fc fragment (ADCC)

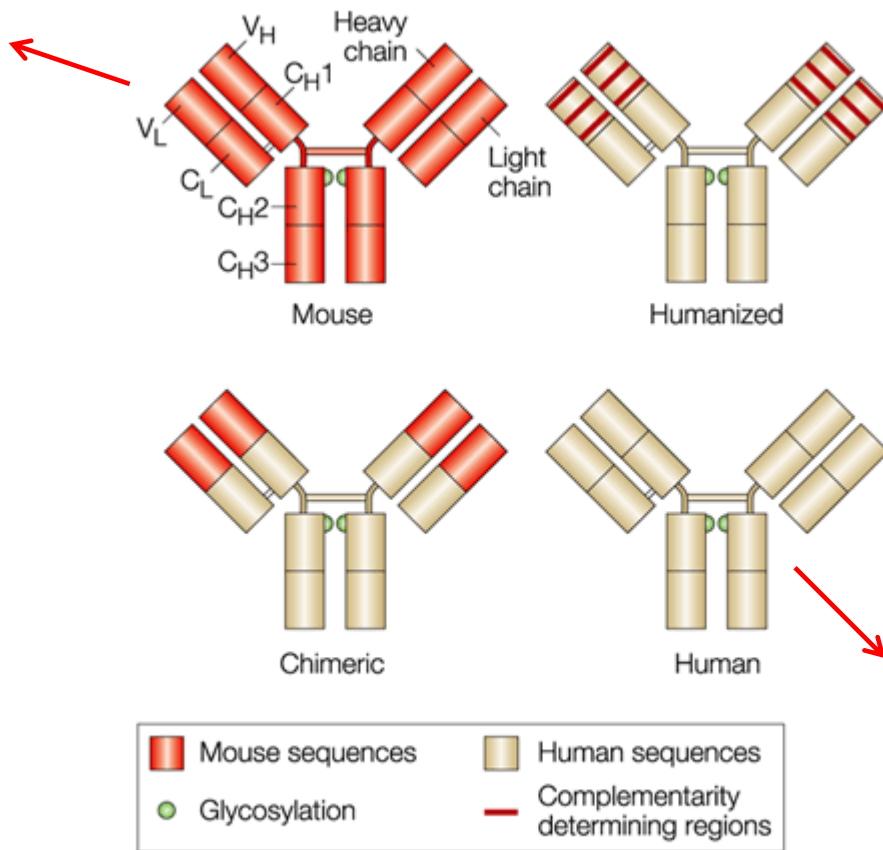
Proto KONJUGÁTY: anti-CD20

ibritumomab tiuxetan

(konjugát s 90-Yttrium, beta zářič) (Zevalin)

tositumomab (Bexxar)

(konjugát s 131-I, beta i gama zářič)



anti-EGFR
panitumumab (Vectibix)

anti-CD20
ofatumumab (Arzerra)

Pozn. Phase 2 studie ve FN Brno, u pacientů s chronickou lymfocytární leukémií (CLL)

Tab. 5 Chimérické monoklonální protilátky. Protilátky registrované v České republice jsou zvýrazněny.

protilátka	obchodní přípravek	cílová struktura
rituximab	MabThera	CD20
galiximab	Primatized	CD80
lumiliximab	Lucid	CD23
brentuximab vedotin (SGN-35)	–	CD30 *)
basiliximab	Simulect	CD25
cetuximab	Erbitux	EGFR/ERBB1/HER1
volociximab	–	$\alpha 5$ - $\beta 1$ Integrin
81C6 (¹²⁵ I)	Neuradiab	tenascin

*) protilátka konjugovaná s monometylauristatinem E

Tab. 6 Humanizované monoklonální protilátky. Protilátky registrované v České republice a používané v onkologické praxi jsou zvýrazněny.

protilátka	obchodní přípravek	cílová struktura
bevacizumab	Avastin	VEGF
ranibizumab	Lucentis	VEGF
trastuzumab	Herceptin	ERBB2/HER2/NEU
pertuzumab	Omnitarg	ERBB2/HER2/NEU
nimotuzumab	Theraloc	EGFR/ERBB1/HER1
alemtuzumab	MabCampath	CD52
lintuzumab	Zamyl	CD33
đacetuzumab (SGN-40)	-	CD40
epratuzumab	-	CD22
veltuzumab	-	CD20
apolizumab	Remitogen	HLA-DR
milatuzumab	-	CD74
daclizumab	Zenapax	IL2R
tocilizumab	Actemra	IL6R
mepolizumab	Bosatria	IL5
labetuzumab (¹³¹ I)	-	CEA, CIDE
gemtuzumab ozogamicin *)	Mylotarg	CD33
inotuzumab ozogamicin *)	-	CD22
tacatuzumab tetraxetan **) (⁹⁰ Yt)	-	AFP

*) protilátky konjugované s kalicheamycinem

**) protilátka konjugovaná s ytriem ⁹⁰Yt

International Nonproprietary Names: Nomenclature for monoclonal antibodies

WHO Drug Information Vol 23, No. 3, 2009

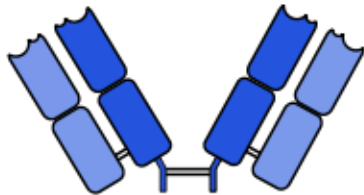
předpona	cílová struktura	původ (typ) protilátky	přípona		
variabilní	-ba(c)-	bakterie	-mab		
	-ci(r)-	kardiovaskulární systém			
	-co(l)-	nádor tlustého střeva			
	-fu(ng)-	houba			
	-go(t)-	nádor varlete			
	-go(v)-	nádor vaječníku		-a-	krysa
	-ki(n)-	interleukin		-axo-	hybrid krysa/myš (bispecifická protilátka)
	-le(s)-	ložisko infekce		-e-	křeček
	-li(m)-	imunitní systém		-i-	primáti
	-ma(r)-	nádor prsu		-o-	myš
	-me(l)-	melanom		-u-	humánní
	-mu(l)-	muskuloskeletální systém		-xi-	chimérický
	-neu(r)-	nervový systém		-xizu-	chimérický/humanizovaný
	-o(s)-	kost		-zu-	humanizovaný
	-pr(o)-	nádor prostaty			
	-tox(a)-	toxin			
	-tu(m)-	libovolný nádor			
	-vi(r)-	viry			

Monospecifické protilátky:



Fab

(fragment antigen binding)



F(ab')₂

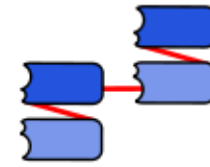


Fab'



scFv

(single-chain
variable fragment)



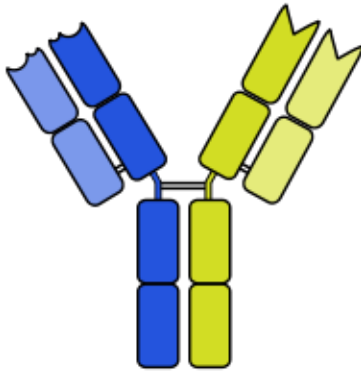
di-scFv



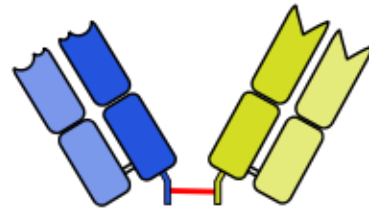
sdAb

(single domain
antibody)

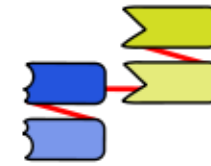
Bispecifické protilátky



trifunctional antibody



chemically linked
F(ab')₂



BiTE

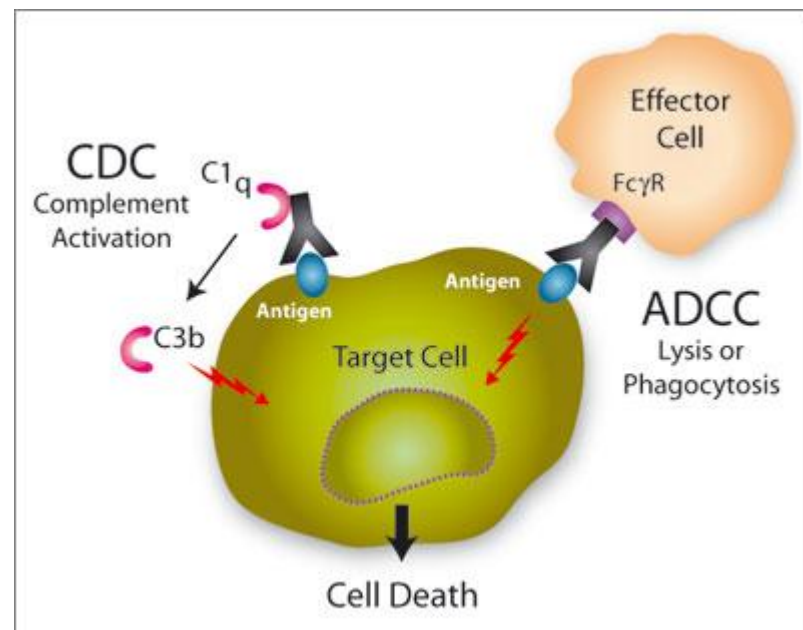
(bi-specific T-cell engager)

monospecific antibodies: fragment antigen-binding, F(ab')₂ fragment, Fab' fragment, single-chain variable fragment, di-scFv, single domain antibody)

bispecific antibodies : trifunctional antibody, chemically linked F(ab')₂, bi-specific T-cell engager)

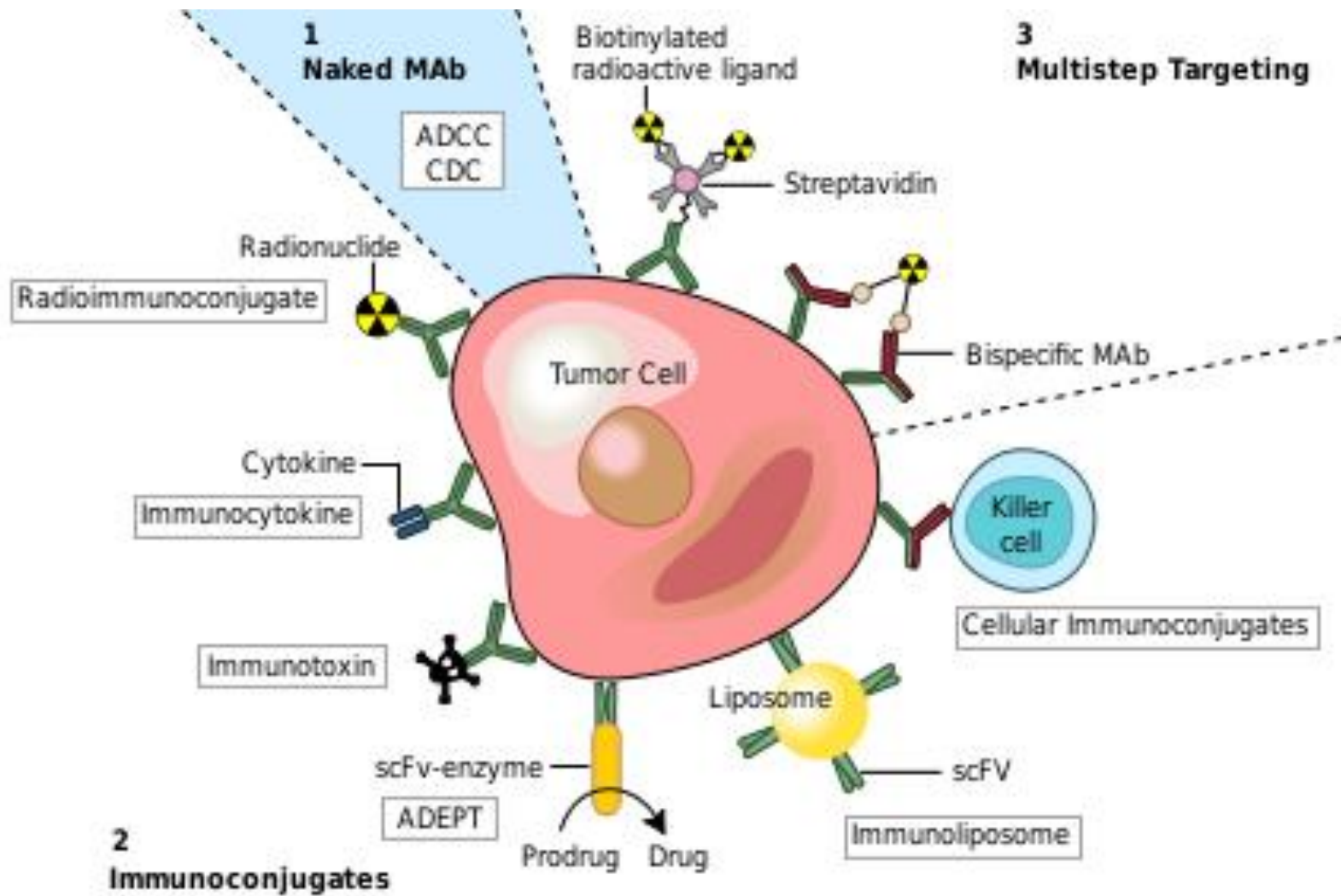
Mechanismus účinku MoAbs

- ❑ **ADCC:** antibody-dependent cellular cytotoxicity (= buňkami zprostředkovaná cytotoxicita závislá na protilátkách)
- ❑ **CDC:** complement dependent cytotoxicity
- ❑ **Přímý cytostatický účinek protilátek**

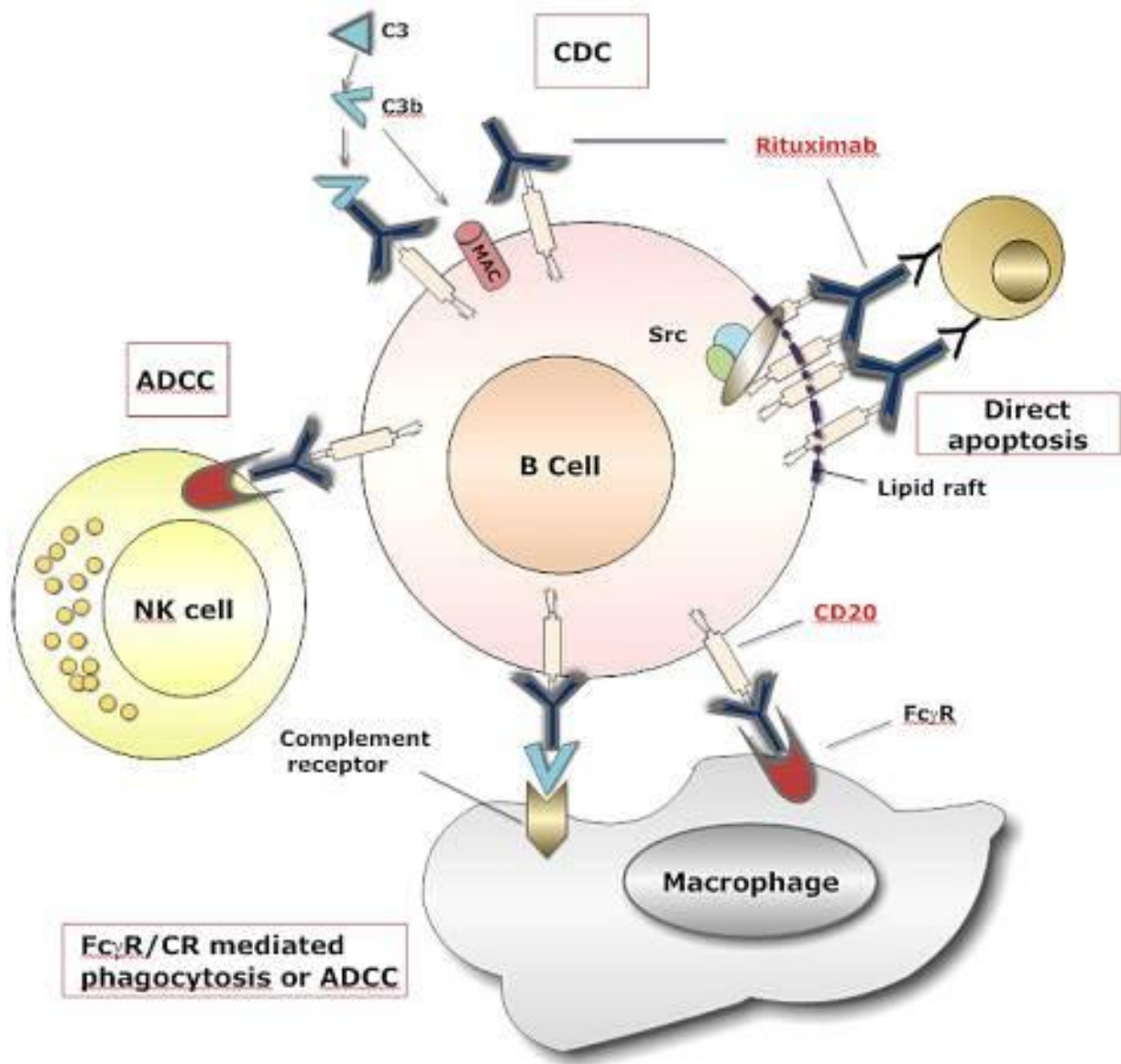


Pozn. : Engineered Fc properties and applications

Engineered Fc	IgG Isotype	Mutations	Properties	Potential Benefits	Applications
hIgG1e1	human IgG1	T250Q/M428L	Increased plasma half-life	Improved localization to target; increased efficacy; reduced dose or frequency of administration	Vaccination; therapeutic use
hIgG1e2	human IgG1	M252Y/S254T/T256E + H433K/N434F	Increased plasma half-life	Improved localization to target; increased efficacy; reduced dose or frequency of administration	Vaccination; therapeutic use
hIgG1e3	human IgG1	E233P/L234V/L235A/ΔG236 + A327G/A330S/P331S	Reduced ADCC and CDC	Reduced adverse events	Therapeutic use without cell depletion
hIgG1e4	human IgG1	E333A	Increased ADCC and CDC	Increased efficacy	Therapeutic use with cell depletion
hIgG2e1	human IgG2	K322A	Reduced CDC	Reduced adverse events	Vaccination; therapeutic use
mIgG2Aae1	mouse IgG2a	L235E + E318A/K320A /K322A	Reduced ADCC and CDC	Reduced adverse events	Therapeutic use without cell

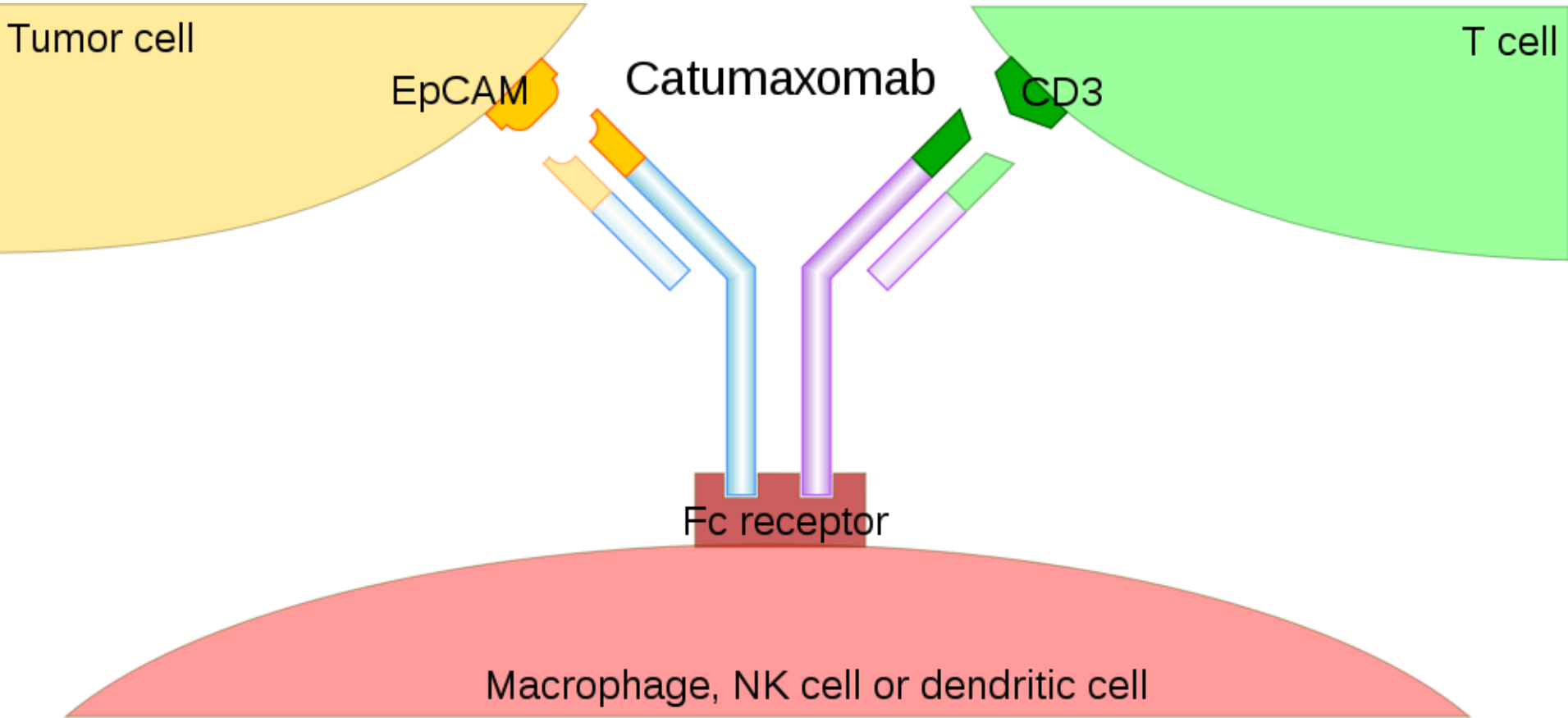


Pozn. ADEPT : Antibody-directed enzyme prodrug therapy



Příklad bispecifické trifunkční protilátky: *catumaxomab* (Removab)

EpCAM = Epithelial cell adhesion molecule (CD326)



Protilátky proti membránovým antigenům leukocytů

Rituximab (Mabthera, Rituxan) :

- Chimerická myší-lidská anti-CD20 MoAb
- 1997 - 1. schválení MoAb k terapii maligních onemocnění
- Mechanismus účinku komplexní povahy
- CD20 exprimován na zralých B-lymfocytech a u zralých B-hematoonkologických malignit (B-CLL, Burkittův lymfom, difuzní velkobuněčný B-lymfom (DLBCL), v rámci klinických zkoušek v mnoha dalších indikacích, a to jak **hematoonkologických** (např. lymfomy plášťové zóny (mantel cell lymfoma) tak **neonkologických indikacích** např. refrakterní = na léčbu špatně reagující = ITP či AIHA (autoimunitní trombocytopenie či autoimunitní hemolytická anémie)

Rituximab v léčbě maligního lymfomů

Rituximab je indikován pro léčbu **folikulárního lymfomu** v 1. linii v kombinaci s chemoterapií (CVP, CHOP), dále pro léčbu CD20 pozitivního **difúzního B-velkobuněčného lymfomu** v kombinaci s chemoterapií CHOP (celkem 8 dávek) nebo v kombinaci s chemoterapií (ICE, ESHAP) v relapsu difúzního B-velkobuněčného lymfomu.

Dále pak pro udržovací léčbu folikulárního lymfomu v 1. linii i v relapsu onemocnění pro nemocné, u kterých indukční terapií bylo dosaženo minimálně parciální remise nebo lepší klinické odpovědi. Po indukční léčbě 1. linie je rituximab podáván 1× za 2 měsíce po dobu 2 let (tedy 12 dávek), po indukční terapii relapsu folikulárního lymfomu pak 1× za 3 měsíce po dobu 2 let (tedy 8 dávek). Další indikací je monoterapie folikulárního lymfomu v relapsu onemocnění.

Podání rituximabu v registrovaných indikacích je možné ve zdravotnických zařízeních se zvláštní smlouvou zahrnujících Centra intenzivní hematologické péče a Komplexní onkologická centra.

Rituximab dále prokázal **v rámci klinických studií prospěch ve smyslu prodloužení doby do progresu či celkového přežití u dalších CD20 pozitivních lymfoproliferativních chorob:** lymfom z plášťových buněk (MCL), lymfom z malých lymfocytů (SLL), Burkittův lymfom, MALT lymfomy, další CD20 pozitivní lymfomy a chronická B-lymfatická leukémie. Podání rituximabu v těchto indikacích je možné pouze v Centrech intenzivní hematologické péče (CIHP).

Nežádoucí účinky rituximabu:

Relativně časté, zřídka však závažné

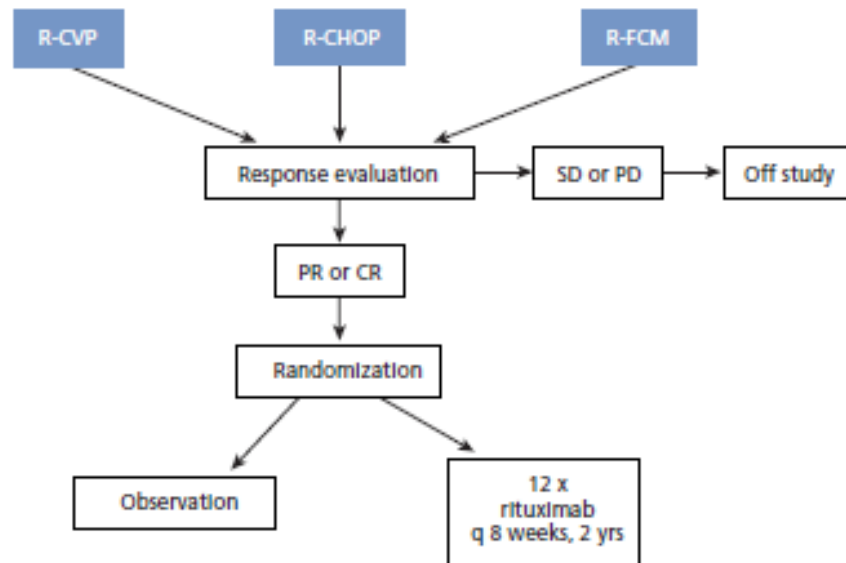
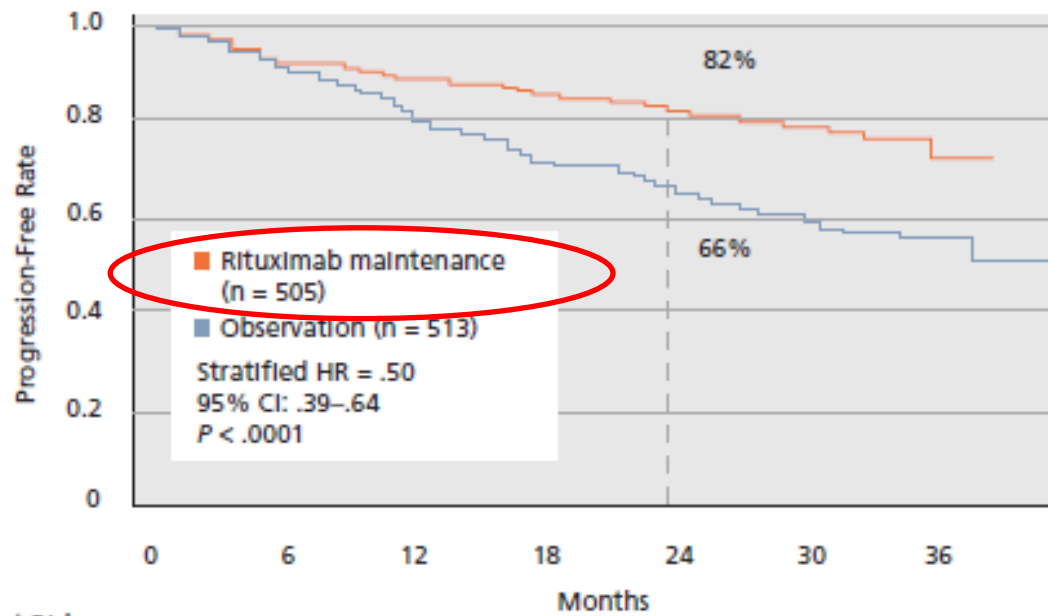
Během a bezprostředně po aplikaci léků- horečka, třes, hypotenze, bronchospasmus, angioedém ...

Riziko reaktivace chronické hepatitidy B, proto před nasazením léku vždy vyšetření sérologické vyšetření na HBV

Vzácně těžká alergické reakce , srdeční zástava, syndrom akutní lýzy nádoru

Imunosuprese:

Deplece B-lymfocytů v délce měsíců (fyziologických i autoreaktivních),
repopulace cca v 9-12 měsíci po iniciální depleci

A**B**

Patients at Risk, n

505

472

443

336

230

103

18 (JNCCN 2010;8[Suppl 6]:S1-S14)

Protilátky proti membránovým antigenům leukocytů

Ofatumumab (Arzerra) :

- čistě lidská **anti-CD20** MoAb
- odlišný epitop než rituximab
- stálejší vazba na receptor, ADCC stejné intenzity jako rituximab, ale intenzivnější indukce CDC
- téměř neindukují tvorbu autoprotilátek HAHA
- statut *orphan drug* k léčbě chronické lymfatické leukémie (CLL)
- klinické studie u ne Hodgkinových lymfomů (NHL)

Veltuzumab :

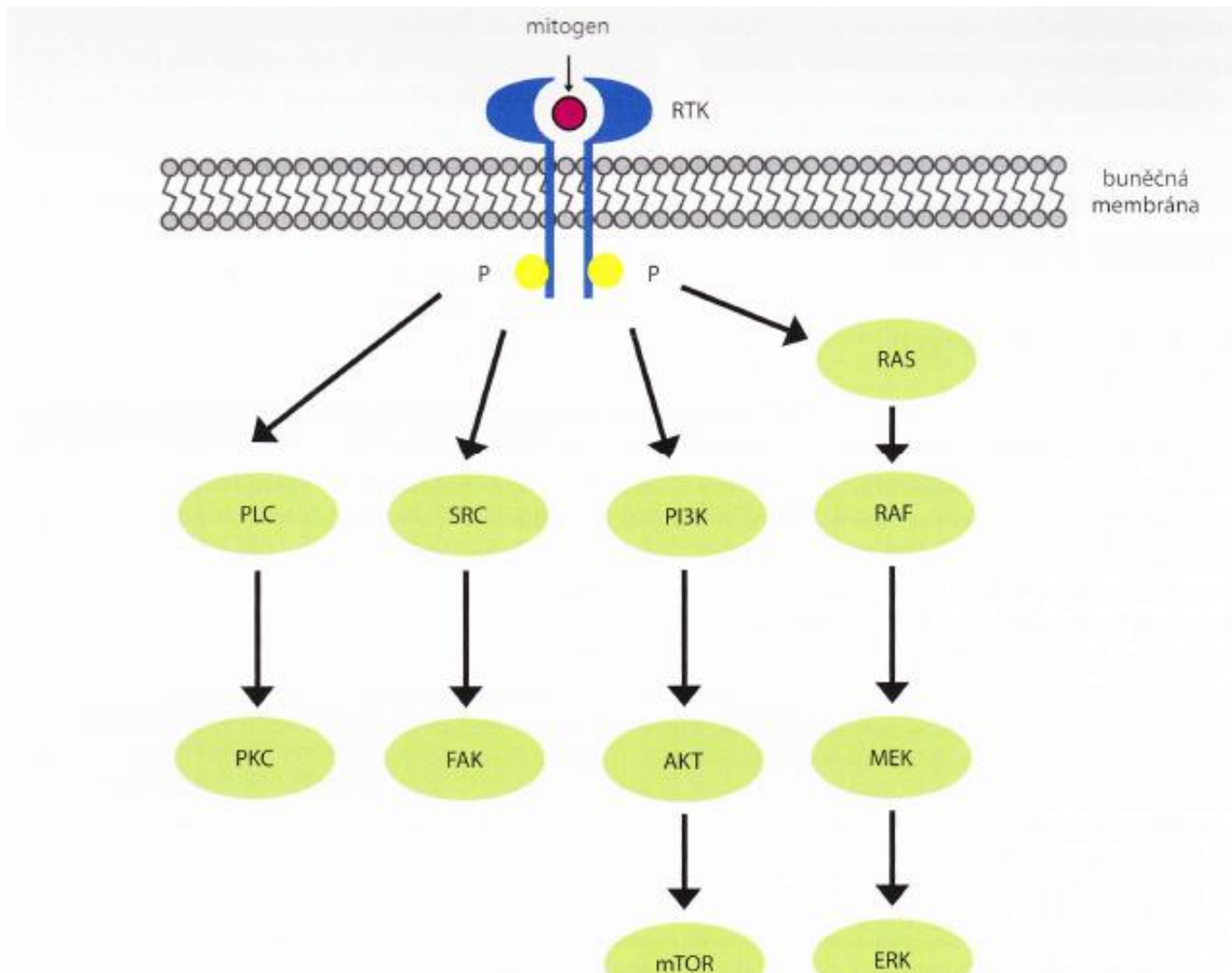
humanizovaná **anti-CD20** MoAb IgG1
stejný epitop jako rituximab
subkutánní podání

Protilátky proti membránovým antigenům leukocytů

Alembuzumab (MabCampath):

- humanizovaná **anti-CD52** MoAb
- povrchový glykoprotein přítomný u maligních i normálních T- a B-lymfocytů, ale též monocytů/makrofágů
- deplece CD4+ i CD8+ T-lymfocytů
- vysoké riziko oportunních infekcí (CMV, herpesvirozy, Pneumocystis jiroveci)
- léčba chronické lymfatické leukémie (CLL)
- četné NÚ včetně pancytopenie, těžké postinfuzní reakce, syndrom nádorového rozpadu

Inhibice receptorových kináz a noreceptorových proteinů s kinázovou aktivitou



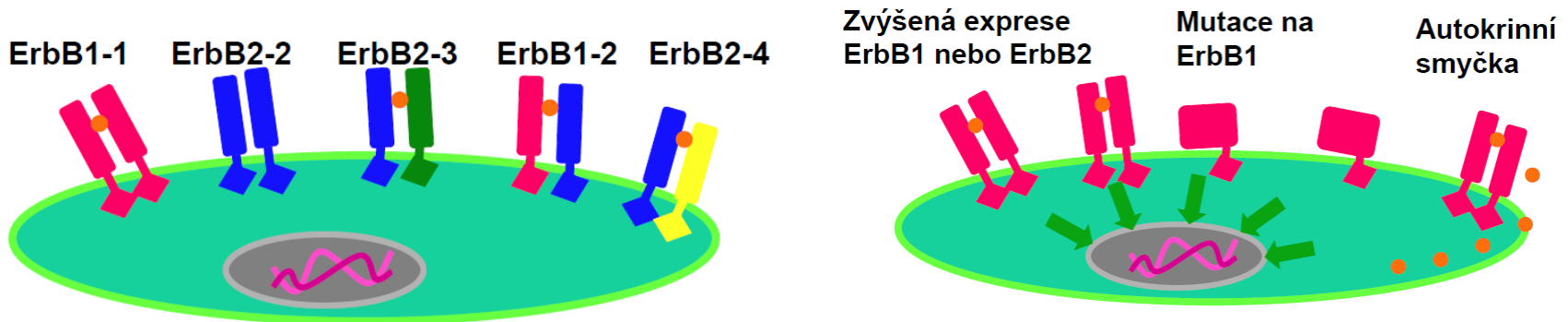
Tab. 7 Přehled vybraných receptorových tyrozin kináz

RTK		ligand		malignity s prokázanou deregulací RTK (overexprese, mutace)
EGFR/ ERBB1/ HER1	<i>epidermal growth factor receptor /avian erythroblastic leukemia viral oncogene homolog/human epidermal growth factor receptor</i>	EGF	<i>epidermal growth factor</i>	karcinom tlustého střeva, plic
ERBB2/ HER2/ NEU	<i>neuroblastoma/glioblastoma derived oncogene homolog</i>	neváže ligand	<i>vytváří heterodimery s EGFR/ERBB1/HER1</i>	karcinom prsu, ovaria
MET	<i>hepatocyte growth factor receptor</i>	HGF	<i>hepatocyte growth factor</i>	karcinom žaludku, ledvin
IGF1R	<i>insulin-like growth factor receptor</i>	IGF	<i>insuline-like growth factor</i>	karcinom prostaty, plic, ledvin, mnohočetný myelom
PDGFR	<i>platelet-derived growth factor receptor</i>	PDGR	<i>platelet-derived growth factor</i>	AML, karcinom prsu, sarkomy
FGFR	<i>fibroblast growth factor receptor</i>	FGF	<i>fibroblast growth factor</i>	karcinom plic, prsu, ovaria, endometria, žaludku, prostaty, močového měchýře
FLT3	<i>FMS-like tyrosine kinase</i>	FLT3 ligand		AML
KIT/SCFR CD117	<i>stem cell factor receptor</i>	SCF/KITL/ MGF	<i>stem cell factor/mast cell growth factor</i>	AML, mastocytóza, GIST
FLT1/ VEGFR1	<i>FMS-like tyrosine kinase/vascular endothelial growth factor receptor</i>	VEGF	<i>vascular endothelial growth factor</i>	nádorové cévy
KDR/ VEGFR2/ FLK1	<i>kinase insert domain receptor/fetal liver kinase</i>	VEGF	<i>vascular endothelial growth factor</i>	nádorové cévy
CSF1R/ c-FMS CD115	<i>colony stimulating factor 1 receptor /feline McDonough sarcoma viral (v-FMS) oncogene homolog</i>	CSF1 / M-CSF	<i>colony stimulating factor 1/ macrophage-colony stimulating factor</i>	karcinom prsu, ovaria, endometria, plic, prostaty, pankreatu, ledvin

Protilátky proti receptorovým kinázám

EGFR/ERBB/HER

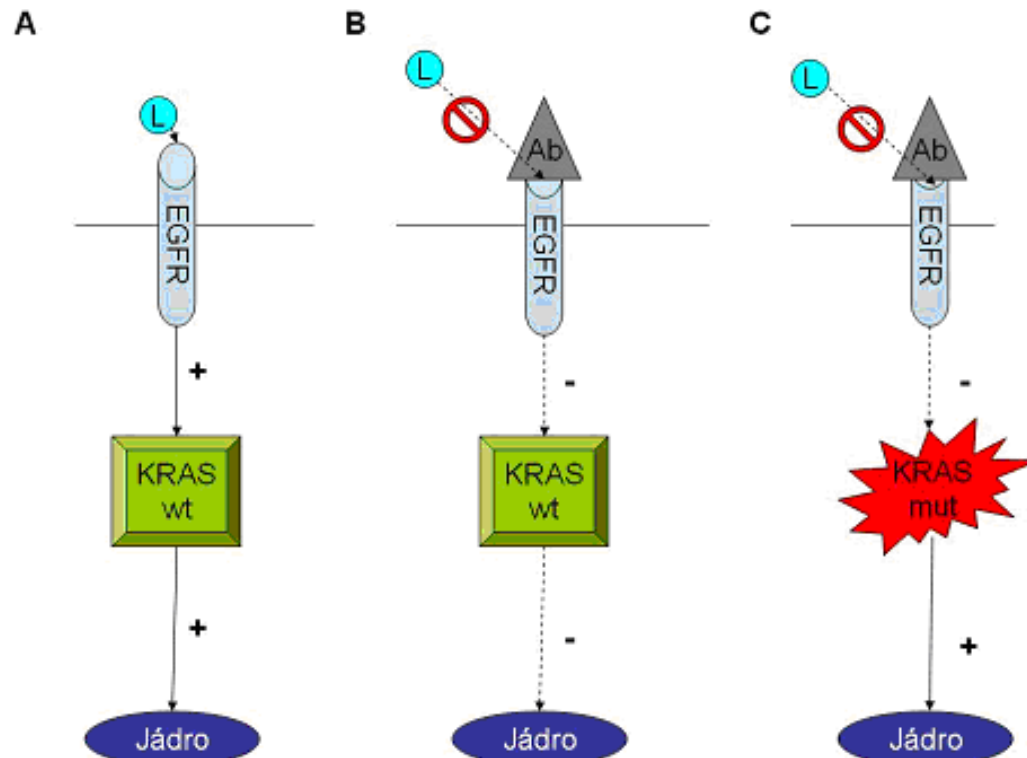
- ErbB1 (EGFR) zodpovědný za regulaci normálního buněčného růstu
- Porucha ErbB1 vede k neregulovatelné proliferaci a potenciální malignizaci procesu
- ErbB2 pomalu aktivovatelný, dlouhodobý vliv na proliferaci
- ErbB3 a ErbB4 heterodimerizují s jinými ErbB receptory

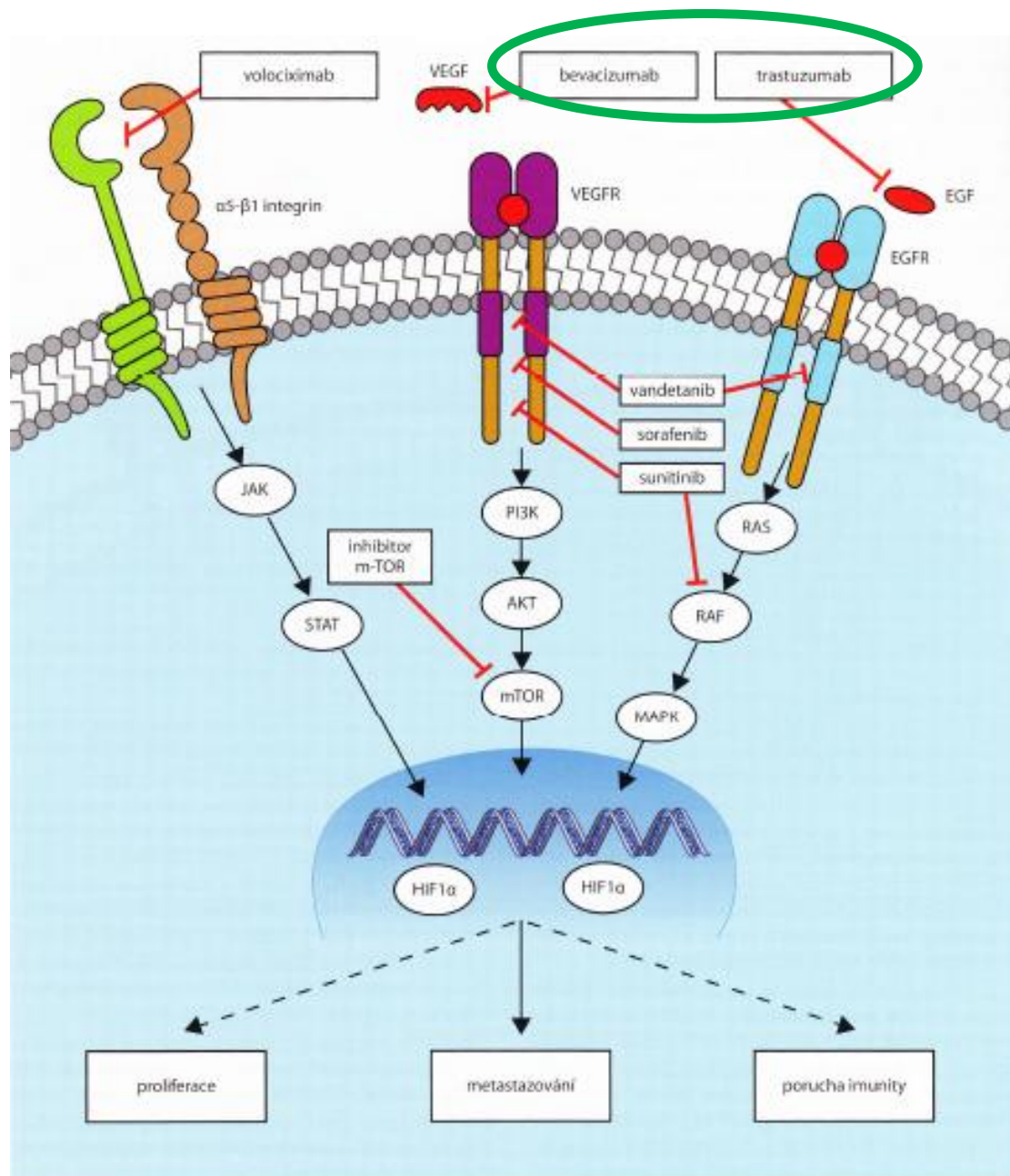


Cetuximab (Erbix): chimerická IgG1 MoAb proti extracelulární doméně receptoru EGFR/ERBB1/HER1. 5 x vyšší afinita oproti přirozeným ligandům (EGF, TGF α)

Přítomnost aktivačních mutací genu KRAS byla klinickými studiemi prokázána jako významná determinanta rezistence nádoru vůči působení anti-EGFR MoAb.

Pouze u pacientů s tumory, jejichž buňky obsahují **wt KRAS** lze počítat s terapeutickým úspěchem. Indikace : karcinomy hlavy a krku, metastatický kolorektální karcinom





Obr. 51 Zjednodušené schéma transdukčních kaskád spouštěných VEGF, EGF a integriny
Červeně jsou znázorněny zásahy různých inhibitorů.

bevacizumab (Avastin): neutralizační humanizovaná MoAb proti ligandu VEGF

blokáda nádorové neuvaskularizace -- antiangiogenní léčba

indikace :

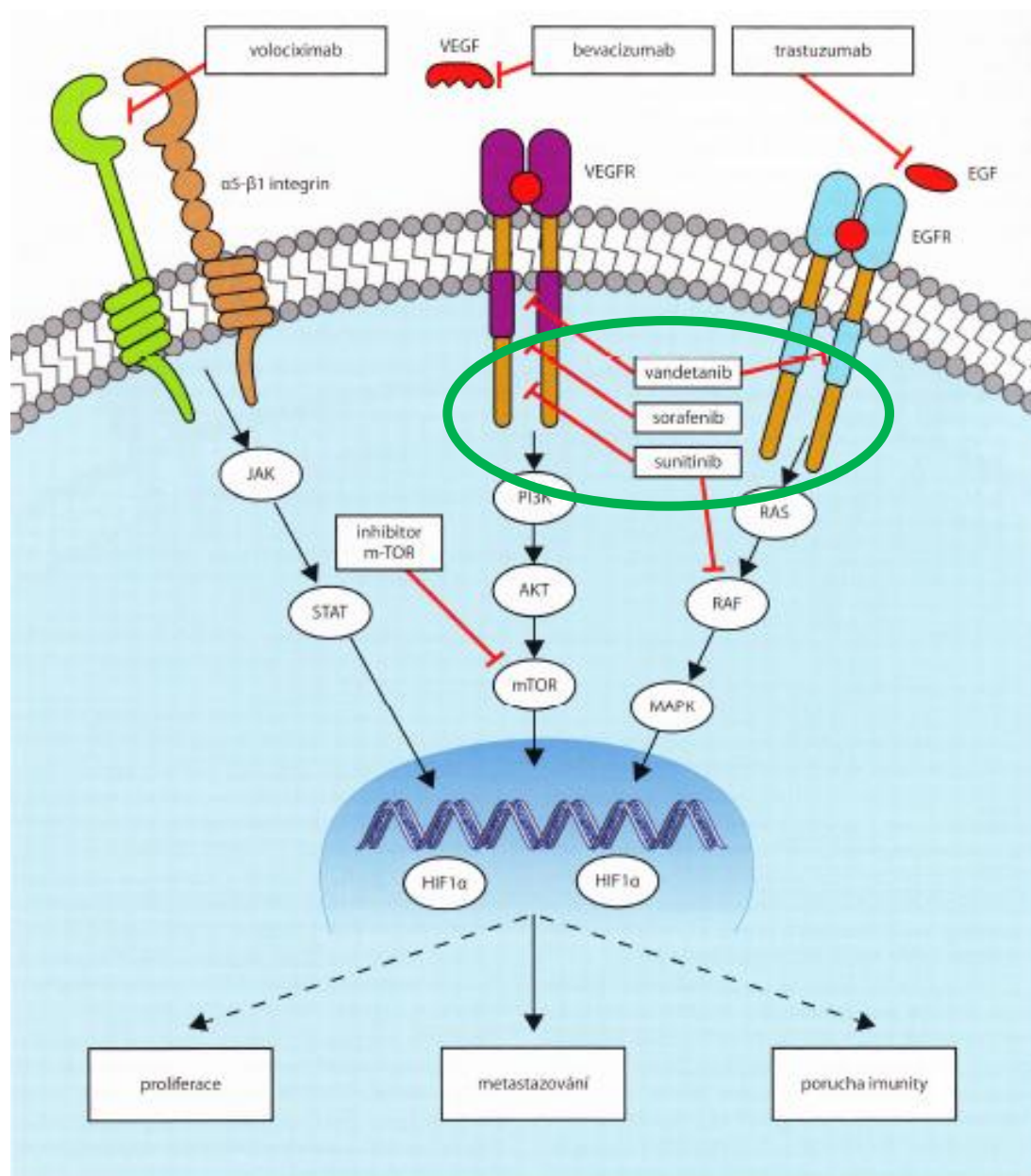
metastatický karcinom tlustého střeva,
prsu , nemalobuněčný karcinom plic jiný než dlaždicového typu , karcinom ledviny

klinické studie : multifornní glioblastom , karcinom pankreatu etc.

transtuzumab (Herceptin): humanizovaná MoAb proti ERBB2/HER2/NEU

zvýšená exprese u 10-30 % karcinomu prsu, dále u karcinomu ovaria,
prostaty , endometria

transtuzumab brání dimerizaci s ostatními členy ERBB



Obr. 51. Zjednodušené schéma transdukčních kaskád spouštěných VEGF, EGF a integriny. Červeně jsou znázorněny zásahy různých inhibitorů.

Tab. 8 *Přehled inhibitorů RTK a PTK*

inhibitory s převážným účinkem na EGFR/ERBB/HER		
gefitinib	Iressa	EGFR/ERBB1/HER1
erlotinib	Tarceva	EGFR/ERBB1/HER1
lapatinib	Tyverb	EGFR/ERBB1/HER1, ERBB2/HER2/NEU, ERK1, ERK2, AKT
BIBW-2992	Tovok	EGFR/ERBB1/HER1, ERBB2/HER2/NEU
canertinib	–	pan-ERBB
neratinib	–	ERBB2/HER2/NEU
vandetanib	Zactima	EGFR/ERBB1/HER1, VEGFR
Inhibitory s převážným účinkem na VEGFR jsou uvedeny v kapitole 11.1.2.		
multikinázové inhibitory		
imatinib	Glivec	BCR-ABL, KIT
dasatinib	Sprycel	BCR-ABL, KIT, PDGFR
nilotinib	Tasigna	BCR-ABL, KIT, PDGFR
bosutinib	–	BCR-ABL, SRC
sunitinib	Sutent	VEGFR1–3, PDGFRA/B, KIT, RET, CSF1R
sorafenib	Nexavar	VEGFR1–3, PDGFRB, RAF (CRAF, BRAF, včetně mutovaných BRAF), KIT, RET, FLT3
lestaurtinib	–	FLT3, JAK2, NTRK1/TRKA, NTRK3/TRKC
tandutinib	–	FLT3, PDGFR, KIT

Inhibice signálního přenosu a proteasomu

Generický název	obchodní přípravek	indikace	Generický název	obchodní přípravek	indikace
<i>Inhibice tyrozinkináz</i>			<i>Inhibice proteinkinázy C</i>		
imatinib	Glivec	CML, GIST	staurosporin		
gefitinib	Iressa	NSCLC, ORL	bryostatin		
erlotinib	Tarceva	NSCLC	ISIS 3521	Afinitac (antisense)	
semaxanib	(SU-5416)		<i>Inhibice MAP kinázy</i>		
lapatinib	(GW572016)	RCC, mamma, H and N	depsipeptid inhibuje histidin deacetylázu		
<i>Inhibice přenosu zprostředkovaného ras proteiny</i> (inhibitory famesyltransferázy)			trichostatin		
onafarnib	Sarasar	NSCLC	trapoxin		
tipifarnib	Zarnestra	AML	<i>Inhibice proteinkinázy m-TOR</i>		
ISIS 2503			rapamycin		
lovastatin			CCI-799		
<i>Inhibice proteinkinázy A</i>			<i>Inhibice proteasomu (multikatalytický proteinázový komplex)</i>		
GEM-231	Hybridon		bortezomib	Velcade	mnohočetný myelom, NHL

Doporučená literatura k tématu:

