

VRSTE ONKOLOŠKIH TARČNIH ZDRAVIL

Doc. dr. Boštjan Šeruga, dr. med.

Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor internistične onkologije

bseruga@onko-i.si

IZVLEČEK

Do nedavnega sta temelj sistemskega zdravljenja raka predstavljali kemoterapija in hormonska terapija. V zadnjih letih pa so v onkologiji na voljo tudi tarčna zdravila, ki so bodisi monoklonska protitelesa ali majhne molekule. Monoklonska protitelesa pridobivajo s pomočjo zapletenih biotehnoloških postopkov, majhne molekule pa s kemično sintezo. Medtem ko majhne molekule lahko prodrejo v samo rakavo celico in se tam vežejo na svoje tarče, se monoklonska protitelesa zaradi svoje velikosti lahko vežejo le na tarče na površini ali zunaj rakave celice. Rakavi bolniki tarčna zdravila pogosto prejemajo v kombinaciji s kemoterapijo ali hormonsko terapijo. Po izteku patentnih zaščit za majhne molekule so se na trgu že pojavila prva generična zdravila, v primeru monoklonskih protiteles pa v bližnji prihodnosti pričakujemo dostop do podobnih bioloških zdravil.

Ključne besede: tarčna zdravila, majhne molekule, monoklonska protitelesa

UVOD

Več desetletij sta kemoterapija in hormonska terapija predstavljali sinonim za sistemsko zdravljenje raka. Kemoterapija učinkuje tako na hitro deleče se rakave celice kot tudi na zdrave celice v telesu (npr. kostni mozeg, črevesna sluznica in lasni mešički) (Malhotra, Perry, 2003). Posledično je zdravljenje s kemoterapijo povezano z dobro poznanimi neželenimi učinki, kot so zavora kostnega mozga (mielosupresija), gastrointestinalne težave in izguba las (alopecija). Idealno protirakavo zdravilo bi bilo takšno, ki bi uspešno uničevalo rakave celice, na zdrava tkiva pa ne bi imelo vpliva. Žal takšno zdravilo še ni na voljo, smo pa se mu v dobri meri približali z nekaterimi tarčnimi zdravili. Tudi

hormonska terapija, ki jo v zdravljenju raka dojke in raka prostate uporabljamo že vrsto let, je neke vrste tarčna terapija, saj z njo neposredno ali posredno vplivamo na dobro definirane tarče, v tem primeru hormonske receptorje.

S tarčnimi zdravili poskušamo vplivati na strukture v rakavi celici in/ali njeni okolici, ki so ključne za njeno preživetje in agresivno obnašanje. Z njimi lahko zavremo znotrajcelično signaliziranje, spodbujamo lahko procese, ki vodijo v smrt rakave celice, zaviramo nastanek novega žilja v tumorju (angiogenezo), spodbujamo imunski sistem in omogočamo dostavo drugih učinkovitih zdravil v rakavo celico.

Kaj je prava tarča za tarčno zdravilo?

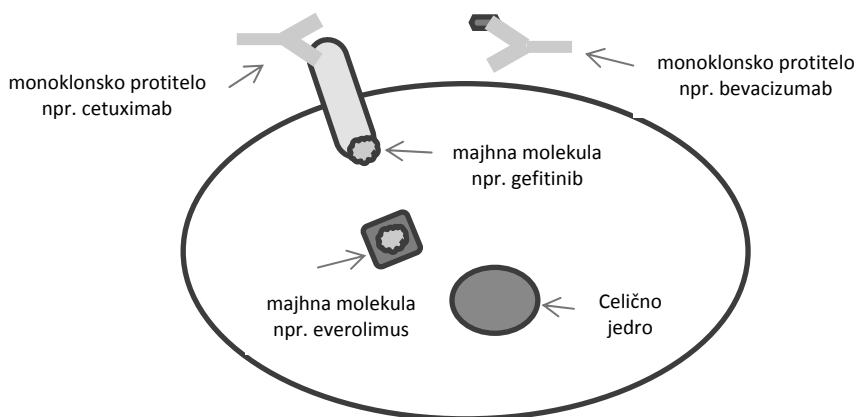
V vsaki rakavi celici se nahajajo številne celične strukture, ki bi vse lahko bile potencialne tarče za nova zdravila. Za razvoj učinkovitega tarčnega zdravila je treba najprej najti pravo tarčo, to je tisto celično strukturo, ki je ključna za preživetje rakave celice.

Pri nekaterih rakih so določene celične strukture, ki so pomembne za preživetje rakave celice, močnejše izražene v primerjavi z normalnimi celicami. Na tak način je bil odkrit HER2-pozitiven rak dojke, za katerega je značilna prekomerna izraženost receptorske tirozin kinaze HER2 na površini rakave celice (Slamon, Clark, 1988). Proti proteinu HER2 je bilo izdelanih več učinkovitih tarčnih zdravil (kot so trastuzumab, pertuzumab in lapatinib), ki jih danes uporabljamo v klinični praksi.

Pri nekaterih rakih pa celične strukture, ki so pomembne za preživetje, niso pomnožene, ampak so samo spremenjene. Preživetje in agresivno obnašanje rakave celice lahko omogoči spremenjen (mutiran) protein, ki je rezultat mutiranega gena, ali novonastali fuzijski protein, ki je posledica translokacije kromosomov v jedru. Na tak način so bile odkrite aktivirajoče mutacije v receptorju za epidermalni rastni dejavnik (angl. Epidermal Growth Factor Receptor; EGFR) pri nedrobnoceličnem pljučnem raku, mutacije v znotrajceličnem proteinu BRAF pri melanomu in fuzijski protein BCR-ABL pri kronični mieloični levkemiji (KML) (Paez, Jänne, Lee, 2004). Proti tem spremenjenim proteinom so bila razvita učinkovita tarčna zdravila, kot so gefitinib in erlotinib za zdravljenje pljučnega raka, vemurafenib za zdravljenje malignega melanoma in imatinib za zdravljenje KML.

VRSTE TARČNIH ZDRAVIL

Tarčna zdravila delimo na skupini *monoklonskih protiteles* in *majhnih molekul* (Gerber, 2008). V splošnem velja, da so monoklonska protitelesa velike molekule, ki v samo rakavo celico ne morejo prodreti, lahko pa se vežejo na tarče na površini celici ali v zunajceličnem prostoru. Za razliko od monoklonskih protiteles pa majhne molekule lahko prodrejo v notranjost celice in v primerjavi z monoklonskimi protitelesi tudi lažje prodirajo v centralni živčni sistem. Transmembranski receptorji, ki prenašajo signale iz okolico v celico, so lahko tarča za oboje, tako za monoklonska protitelesa kot majhne molekule. Na primer, monoklonsko protitelo proti EGFR cetuksimab je veliko približno 150 kDa, majhna molekula gefitinib, usmerjena prav tako proti EGFR, pa je velika približno 500 Da, torej je približno 300-krat manjša (Imai, Takaoka, 2006) (Slika 1). Tarčna zdravila lahko uporabljamo sama (v monoterapiji) ali v kombinaciji s kemoterapijo ali hormonskimi zdravili.



Slika 1. Shematski prikaz prijema tarčnih zdravil, *VIR: lasten*

Monoklonsko protitelo cetuksimab se veže na zunanji del transmembranskega receptorja EGFR. Majhna molekula gefitinib se veže na znotrajcelični del transmembranskega receptorja EGFR, kjer se običajno nahaja encim tirozin kinaza. Monoklonska protitelesa (npr. bevacizumab) se zunaj celice lahko vežejo na rastne dejavnike (npr. rastni dejavnik za žilni endotelij, VEGF). Ostale majhne molekule (npr. everolimus) se lahko vežejo na kinaze, ki se nahajajo v citoplazmi rakave celice (npr. mTOR).

Monoklonska protitelesa

Monoklonska protitelesa spadajo med t. i. biološka zdravila, ki v najožjem pomenu vključujejo izdelke, ki so nastali z uporabo živih organizmov oziroma njihovih sistemov (npr. mikroorganizmov, rastlin ali živali) ter jih sestavljajo relativno velike in kompleksne molekule. Sčasoma so postopke za pridobivanje bioloških zdravil izboljšali in danes so monoklonska protitelesa in ostala sodobna biološka zdravila večinoma pridobljena s pomočjo biotehnoloških postopkov, s pomočjo tehnologije rekombinantne DNK. To so postopki, ki so strogo določeni ter nadzorovani in jih je nemogoče v celoti posnemati. Poleg monoklonskih protiteles spadajo med biološka zdravila še hormoni, imunomodulatorji (interlevkini, interferoni), rastni dejavniki, encimi in cepiva. Ker so monoklonska protitelesa glikoproteini, jih je treba aplicirati parenteralno, torej v obliki infuzij ali injekcij. Na ta način se izognemo prebavnemu traktu, kjer bi monoklonsko protitelo razgradili prebavni sokovi. Monoklonska protitelesa se ne presnavljajo v jetrih in zato pri njihovi uporabi ni interakcij z drugimi zdravili, ki se presnavljajo v jetrih (Gerber, 2008).

Prva monoklonska protitelesa, ki so se uporabljala kot zdravila, so bila v celoti glodavska (mišja). Z glodavskimi protitelesi je bilo tveganje za razvoj infuzijskih reakcij visoko, poleg tega pa so se ob njihovem injiciranju v človeško telo tvorila tudi nevtralizirajoča protitelesa, ki so izničila njihov terapevtski učinek. Danes je s posebnimi postopki genskega inženiringa mogoče gene za protitelesa v nehumanih celičnih kulturah spremeniti tako, da so proizvedena monoklonska protitelesa lahko bolj ali manj podobna humanim protitelesom. Če je monoklonsko protitelo v približno 65 % oziroma 95 % podobno humanemu, govorimo o himernem oziroma humaniziranem protitelesu (Carter, 2001). S postopki rekombinantne DNA je možno pridobiti tudi protitelesa, ki so povsem humana. Imena vseh monoklonskih protiteles, ki jih uporabljamo v onkologiji, se končujejo z –mab (angl. monoclonal antibody): če so protitelesa povsem glodavska, se ime končuje z –momab (npr. tositumomab), himerna s -ksimab (npr. rituksimab), humanizirana z –zumab (npr. trastuzumab) in povsem humana z –mumab (npr. panitumumab). V tabeli 1 so predstavljena monoklonska protitelesa, ki jih uporabljamo pri zdravljenju malignih bolezni.

Mehanizem delovanja monoklonskih protiteles je kompleksen. Pomembno vlogo igrajo imunski mehanizmi, saj monoklonsko protitelo z vezavo na

rakavo celico slednjo ustrezno «označi» in jo tako imunske celice lažje prepoznajo in uničijo. Tarčna zdravila tudi zavirajo pomembne znotrajcelične signalne poti in preprečujejo tvorbo novih žil v tumorju. Nekatera monoklonska protitelesa so konjugirana, kar pomeni, da imajo na svojo strukturo pripet bodisi citostatik (npr. trastuzumab emtansin) ali radioaktivni element (^{90}Y -ibritumomab). Ob vezavi na ustrezno tarčo na rakavi celici se učinek monoklonskega protitelesa tako ojača s pomočjo citostatika ali sevanja (Gerber, 2008).

Tabela 1. Seznam monoklonskih protiteles, ki se uporabljajo v onkologiji. VIR: lasten

Monoklonsko protiteleso	Tarča	Izvor protitelesa	Tip protitelesa	Način aplikacije	Indikacije
Bevacizumab (<i>Avastin</i> [®])	VEGF	Ovarijske celice kitajskega hrčka	Humanizirano nekonjugirano	iv	Kolorektalni rak, pljučni rak (neskvamozni), rak dojke, rak jajčnikov, rak ledvic
Brentuksimab vedotin (<i>Adcetris</i> [®])	CD30	Ovarijske celice kitajskega hrčka	Himerno, konjugirano	iv	Hodgkinov limfom, anaplastični velikocelični limfom
Cetuksimab (<i>Erbix</i> [®])	EGFR	Sp2/0 celična linija	Himerno, nekonjugirano	iv	Kolorektalni rak, rak glave in vratu
Denosumab (<i>Xgeva</i> [®])	RANKL	Ovarijske celice kitajskega hrčka	Humano, nekonjugirano	sc	Zdravljenje kostnih zasevkov
Gemtuzumab ozogamicin (<i>Mylotarg</i> [®])	CD33	NS0 celična linija	Humanizirano konjugirano s toksinom	iv	Akutna mieloična levkemija
^{90}Y -ibritumomab (<i>Zevalin</i> [®])	CD22	Ovarijske celice kitajskega hrčka	Glodavsko, konjugirano z radioaktivnim itrijem	iv	Ne-Hodgkinov limfom
Ipilimumab (<i>Yervoy</i> [®])	CTLA-4	Ovarijske celice kitajskega hrčka	Humano, nekonjugirano	iv	Maligni melanom

Ofatumumab (<i>Arzerra</i> [®])	CD20	NS0 celična linija	Humano, nekonjugirano		Kronična limfatična levkemija
Panitumumab (<i>Vectibix</i> [®])	EGFR	Ovarijske celice kitajskega hrčka	Humano, nekonjugirano	iv	Kolorektalni rak
Pertuzumab (<i>Perjeta</i> [®])	HER-2	Ovarijske celice kitajskega hrčka	Humanizirano, nekonjugirani	iv	Rak dojg
Rituksimab (<i>Mabthera</i> [®])	CD 20	Ovarijske celice kitajskega hrčka	Himerno, nekonjugirano	iv	Ne-Hodgkinov limfom, kronična limfatična levkemija
¹³¹ I-tositumomab (<i>Bexxar</i> [®])	CD20	Sesalska celična linija	Glodavsko, konjugirano z radioaktivnim jodom	iv	Ne-Hodgkinov limfom
Trastuzumab (<i>Herceptin</i> [®])	HER-2	Ovarijske celice kitajskega hrčka	Humanizirano, nekonjugirano	iv, sc	Rak dojg, rak želodca
Trastuzumab emtansin (<i>Kadcyla</i> [®])	HER-2	Ovarijske celice kitajskega hrčka	Humanizirano. konjugirano	iv	Rak dojg

Majhne molekule

Majhne molekule so pridobljene s kemično sintezo, ki je manj zahteven in cenejši postopek kot so biotehnološki procesi, potrebni za izdelavo monoklonskih protiteles. Zavirajo aktivnost znotrajceličnih molekul, ki sodelujejo v pomembnih signalnih poteh znotraj rakave celice (npr. tirozin in serin/treonin kinaze). Običajno so majhne molekule manj specifične kot monoklonska protitelesa in delujejo na več tarč hkrati. Ker majhne molekule niso proteini, jih je mogoče v telo vnesti peroralno, in ker se pretežno presnavljajo v jetrih, so možne interakcije z drugimi zdravili. Majhne molekule imajo krajši razpolovni čas kot monoklonska protitelesa, zato jih je za razliko od monoklonskih protiteles treba odmerjati vsakodnevno (Gerber, 2008; Imai, Takaoka, 2006). Tabela 2 prikazuje majhne molekule, ki jih uporabljamo v onkologiji.

Tabela 2. Majhne molekule, ki jih uporabljamo v onkologiji. VIR: lasten

Majhna molekula	Tarče	Način aplikacije	Indikacije
Bortezomib (<i>Velcade</i> [®])	26S proteasom	iv	Multipli mielom. limfom plaščnih celic
Dabrafenib (<i>Tafinlar</i> [®])	B-RAF	po	Maligni melanom
Dasatinib (<i>Sprycel</i> [®])	BCR-ABL, SRC, c-KIT, PDGFR	po	Kronična limfatična levkemija, akutna limfoblastna levkemija
Erlotinib (<i>Tarceva</i> [®])	EGFR	po	Nedrobnocelični pljučni rak
Everolimus (<i>Afinitor</i> [®])	mTOR	po	Rak ledvičnih celic, rak dojke nevroendokrini tumor trebušne slinavke
Gefitinib (<i>Iressa</i> [®])	EGFR	po	Nedrobnocelični pljučni rak
Imatinib (<i>Glivec</i> [®]) (<i>Imatinib Accord</i> [®] , <i>Imatinib Actavis</i> [®] , <i>Imatinib Teva</i> [®] , <i>Imatinib Medac</i> [®])	BCR-ABL, c-KIT, PDGFR	po	Kronična limfatična levkemija, akutna limfoblastna levkemija, gastrointestinalni stromalni tumor, hipereozinofilni sindrom, sistemska mastocitoza, dermatofibrosarkom
Lapatinib (<i>Tyverb</i> [®])	EGFR, HER-2	po	Rak dojke (HER2-pozitiven)
Pazopanib (<i>Votrien</i> [®])	VEGFR, PDGFR c-KIT		Rak ledvičnih celic, mehkotkivni sarkomi
Regorafenib (<i>Stivarga</i> [®])	VEGFR, PDGFR, c-KIT, RET, Raf-1		Kolorektalni rak, gastrointestinalni stromalni tumor
Sorafenib (<i>Nexavar</i> [®])	B-RAF, VEGFR, PDGFR	po	Rak ledvičnih celic, hepatocelularni karcinom

Sunitinib (<i>Sutent</i> [®])	VEGFR, PDGFR, c-KIT, FLT3	po	rak ledvičnih celic, gastrointestinalni stromalni tumor, nevroendokrini tumor trebušne slinavke
Temsirolimus (<i>Torisel</i> [®])	mTOR	iv	Rak ledvičnih celic, limfom plaščnih celic
Trametinib (<i>Mekinist</i> [®])	MEK		Maligni melanom
Vemurafenib (<i>Zelboraf</i> [®])	B-RAF	po	Maligni melanom

BOLNIKU PRILAGOJENO ZDRAVLJENJE

V onkologiji vse bolj stremimo k zdravljenju, ki je bolniku prilagojeno. To pomeni, da za vsakega posameznega bolnika poskušamo izbrati najbolj učinkovito zdravljenje, ki je hkrati tudi čim manj toksično. Čeprav je na voljo več t. i. tarčnih zdravil, so le nekatera od teh «tarčna» v polnem pomenu besede. Primer dobrih tarčnih zdravil so agensi, usmerjeni proti HER2 (trastuzumab, pertuzumab, lapatinib). S temi zdravili ne zdravimo vseh bolnic z rakom dojk, ampak le tiste, katerih tumorji prekomerno izražajo HER2. Nasprotno pa za mnoga tarčna zdravila nimamo na voljo diagnostičnih testov, s pomočjo katerih bi vnaprej identificirali bolnike, ki bi od določenega tarčnega zdravljenja imeli največ koristi (npr. zaviralci angiogeneze, zaviralci mTOR). Dokazano je, da imajo tarčna zdravila, ki jih predpišemo na osnovi določenega diagnostičnega testa, boljše učinkovitost in manjšo toksičnost kot tarčna zdravila, pri katerih bolnikov za zdravljenje ne izberemo na osnovi diagnostičnega testa (Niraula et al., 2012; Amir et al., 2011).

GENERIČNA IN BIOLOŠKO PODOBNA TARČNA ZDRAVILA

Pri proizvodnji majhnih molekul lahko drug proizvajalec s pomočjo kemične sinteze izdelava identično zdravilno učinkovino kot je originator. V tem primeru govorimo o *generičnih zdravilih*. Na primer, imatinib trenutno v Evropi prodaja pet različnih farmacevtskih proizvajalcev. Pri proizvodnji monoklonskih protiteles pa je zaradi same kompleksnosti postopka in zahtevanih posebnih pogojev nemogoče izdelati identično monoklonsko protitelo, zato v tem primeru ne govorimo o generičnih zdravilih, ampak o *podobnih*

bioloških zdravilih. Podobno biološko zdravilo je torej podobno in ne enako originalnemu oziroma referenčnemu biološkemu zdravilu. Evropska agencija za zdravila je izdala jasna navodila, v katerih navaja, da za odobritev podobnega biološkega zdravila ne zadošča le dokazana bioekvivalenca z generičnimi zdravili, ampak mora proizvajalec podobnega biološkega zdravila opraviti tudi klinične raziskave, s katerimi dokaže varnost in učinkovitost zdravila (Guideline, 2015).

ZAKLJUČEK

V onkologiji imamo danes na voljo številna tarčna zdravila, ki so ali majhne molekule ali monoklonska protitelesa. Medtem ko so za zdravljenje z nekaterimi tarčnimi zdravili ustrezni le bolniki z določenimi tumorskimi patohistološkimi ali molekularnimi značilnostmi, za številna druga tarčna zdravila še ne znamo izbrati bolnikov, ki bi od takega zdravljenja imeli največ koristi. Po izteku patentnih zaščit za majhne molekule so se na trgu že pojavila prva generična zdravila, v bližnji prihodnosti pa se bomo soočili tudi s podobnimi biološkimi zdravili.

LITERATURA

Amir E, Seruga B, Martinez-Lopez J et al. Oncogenic targets, magnitude of benefit, and market pricing of antineoplastic drugs. J Clin Oncol 2011; 29(18): 2543-9.

Carter P. Improving the efficacy of antibody-based cancer therapies. Nat Rev Cancer 2001; 1(2): 118-29.

Gerber DE. Targeted therapies: a new generation of cancer treatments. Am Fam Physician 2008; 77(3): 311-9.

Guideline on similar biological medicinal products. European Medicines Agency. Dostopno na: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf (21.1.2015).

Imai K, Takaoka A. Comparing antibody and small-molecule therapies for cancer. Nat Rev Cancer 2006; 6(9): 714-27.

Malhotra V, Perry MC. Classical chemotherapy: mechanisms, toxicities and the therapeutic window. Cancer Biol Ther 2003; 2(4 Suppl 1): S2-4.

Niraula S, Seruga B, Ocana A et al. The price we pay for progress: a meta-analysis of harms of newly approved anticancer drugs. J Clin Oncol 2012; 30(24): 3012-9.

Paez JG, Jänne PA, Lee JC. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. Science 2004; 304(5676): 1497-500.

Slamon DJ, Clark GM. Amplification of c-erbB-2 and aggressive human breast tumors? Science 1988; 240 (4860): 1795-8.

