

# PRIHODNOST ZDRAVLJENJA Z BISPECIFIČNIMI PROTITELESI PRI UROGENITALNIH RAKIH

Mag. Tomaž Milanez, dr. med.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Sektor Internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

<sup>2</sup>Univerzitetni klinični center Ljubljana

---

## **Povzetek**

Napredek v razvoju protiteles je privedel do sinteze bispecifičnih protiteles, ki s specifičnim ciljanjem na dva različna antigena ali dva različna epitopa istega antigena omogočajo številne možnosti terapevtske uporabe. Ta zdravila lahko preko različnih mehanizmov delujejo na procese v tumorjih, kot so angiogeneza, proliferacija, invazija in imunomodulacija. Na področju urogenitalnih rakov poteka mnogo predkliničnih in zgodnjih kliničnih raziskav z različnimi bispecifičnimi protitelesi. Za prostato specifični membranski antigen (PSMA) je najbolj uveljavljen tarčni antigen pri preskušanju bispecifičnih protiteles za zdravljenje raka prostate. Na kongresu Evropskega združenja za internistično onkologijo (ESMO) 2023 so bili predstavljeni rezultati zdravljenja z bispecifičnim protitelesom volrustomigom pri bolnikih z napredovalim svetloceličnim ledvičnim rakom. Med pomembnimi izzivi, ki spremljajo obravnavo bolnikov, zdravljenih z bispecifičnimi protitelesi, velja izpostaviti varnost.

## **Bispecifična protitelesa za imunsko zdravljenje raka**

Bispecifična protitelesa so rekombinantne molekule, ki prepoznavajo in vežejo dva različna antigena ali dva različna epitopa istega antigena. Ciljajo lahko na različne procese v tumorjih, kot so angiogeneza, proliferacija, invazija in imunomodulacija. Poteka mnogo predkliničnih in zgodnjih kliničnih raziskav o zdravljenju raka z različnimi bispecifičnimi protitelesi. Doslej se je uporaba bispecifičnih protiteles uveljavila predvsem pri zdravljenju bolnikov s krvnimi raki, zelo intenzivno pa potekajo raziskave tudi na področju zdravljenja urogenitalnih rakov. Med izzivi, ki spremljajo uporabo bispecifičnih protiteles za zdravljenje raka, so: imunogenost protiteles, heterogenost tumorjev, slaba odzivnost na zdravljenje, odpornost proti zdravljenju in pojav sistemskih neželenih učinkov. Predklinične raziskave kažejo, da bi lahko bila učinkovita tudi

kombinacija bispecifičnih protiteles z zaviralci imunskih nadzornih točk. Nekaj kliničnih raziskav s takšno kombinacijo je v teku.

Po zgradbi lahko bispecifična protitelesa razdelimo v dve skupini: v prvi so protitelesa, ki vključujejo fragment kristalizabilne regije (angl. Fc) s katerim se protitelo veže na druge elemente imunskega sistema, v drugi pa protitelesa brez tega fragmenta. Poleg tega, da omogoča boljšo funkcionalnost, fragment Fc prispeva k topnosti, stabilnosti in čistosti bispecifičnih protiteles. Protitelesa brez fragmenta Fc zaradi svoje majhnosti lažje vstopajo v tkiva, se pa zelo hitro izločijo skozi ledvice, zaradi česar potrebujejo zelo pogosto ali kontinuirano odmerjanje. Intenzivno poteka razvoj novih strukturnih modifikacij bispecifičnih protiteles, da bi izboljšali njihove neugodne farmakokinetične parametre.

### **Mehanizmi delovanja**

Mehanizmi delovanja bispecifičnih protiteles so odvisni od tarč posameznega protitelesa.

Bispecifični T-celični povezovalci (angl. BiTE) ciljajo na antigen, specifičen za tumor (na primer PSMA), in antigen (na primer CD3 (angl. cluster of differentiation 3)), ki se nahaja na limfocitih T, kar privede do aktivacije citotoksičnih limfocitov T in posledičnega razpada tarčne tumorske celice. K učinkovitosti protitumorskega delovanja prispeva tudi sproščanje različnih citokinov iz limfocitov T (kot so interleukin 2, interferon gama in dejavnik tumorske nekroze alfa). Zdravljenje z BiTE je obetavno tudi pri čvrstih tumorjih, kljub kompleksnejšemu mikrokoolju, ki vpliva na infiltracijo z imunskimi efektorskimi celicami, njihovo aktivnost in obstojnost.

Bispecifični povezovalci naravnih celic ubijalk (angl. BiKE) pospešijo rekrutiranje teh celic v mikrokoolju tumorja in njihovo aktivacijo, ki privede do uničenja tumorskih celic.

V razvoju so tudi bispecifična protitelesa, ki sočasno ciljajo na različne imunske nadzorne točke, izražene na površini iste celice ali različnih celic (na primer receptor programirane celične smrti 1 (angl. PD-1) in antigen citotoksičnih limfocitov 4 (angl. CTLA-4)).

Med mehanizmi delovanja bispecifičnih protiteles, ki ciljajo na neimunske celice v mikrokoolju tumorja, velja omeniti zaviranje angiogeneze in vpliv na z rakom povezane fibroblaste preko fibroblast aktivirajočega proteina (FAP).

## **Varnost zdravljenja in neželeni učinki**

Uspešnost zdravljenja s trenutno preskušanimi bispecifičnimi protitelesi ovirajo neželeni učinki, ki jih povzročata nespecifična aktivacija limfocitov T. Privedejo lahko do življenje ogrožajočega sindroma sproščanja citokinov. Pri razvoju teh neželenih učinkov sodelujejo naslednji mehanizmi:

-želena aktivacija limfocitov T, posredovana s tarčnim antigenom na tumorju;

-neželeno učinkovanje v odsotnosti tarčnih antigenov (zaradi agregacije, vezave FcR ali prevelike afinitete izbranega protitelesa, usmerjenega proti CD3);

-neželeno učinkovanje, posredovano s tarčnim antigenom, ki je izražen tudi na drugih celicah, ne samo na tumorskih.

Zato je treba izbrati tarčni antigen, ki je specifičen za tumorske celice, in uporabiti oblike bispecifičnih protiteles, ki preprečujejo, da bi ta delovala v odsotnosti tarčnih antigenov. Za preprečevanje sindroma sproščanja citokinov strokovnjaki priporočajo uporabo protitelesa, usmerjenega proti receptorju za interleukin 6 (tocilizumaba).

Dodatna slabost nekaterih bispecifičnih protiteles je, da sprožijo nastanek protiteles proti zdravilu, ta pa lahko zmanjšajo učinkovitost zdravljenja in povzročajo neželene učinke.

## **Zdravljenje raka prostate**

PSMA je najbolj uveljavljen tarčni antigen pri preskušanju bispecifičnih protiteles za zdravljenje raka prostate. Za uspešno delovanje bispecifičnih protiteles pri raku prostate sta ključna ustrezno izbrana tarčna antigena: prvi mora biti specifičen za tumor (na primer PSMA), drugi pa takšen, da aktivira limfocite T (na primer CD3). PSMA je izražen tako na zdravih kot na rakavih celicah prostate, pa tudi na žilju raka prostate. Izraženost PSMA na žilju tumorja je pomembna zato, ker vezava bispecifičnih protiteles na ta antigen privede do poškodbe endotelija, kar omogoča zadosten dotok imunskih celic do tumorja in njegovo razgradnjo. Ta koncept dvojnega delovanja proti tumorju podpirajo različne predklinične raziskave. Proučujejo pa tudi druge tarče, kot so antigen prostatičnih matičnih celic (angl. PSCA), CD155 (angl. cluster of differentiation 155), receptor 2 za epidermalni rastni dejavnik (angl. HER2/neu) in beljakovino disintegrin in metaloproteinaza 17 (angl. ADAM17).

Trenutno so v preskušanjih za zdravljenje napredovalega raka prostate številne molekule: pasotuksizumab (PSMA x CD3), AMG-160 (PSMA x CD3 s podaljšanim razpolovnim časom), JNJ-63898081 (PSMA x CD3,

podoben protitelesu IgG), CC-1 (PSMA × CD3 z edinstveno zgradbo, podobno IgG, za podaljšanje razpolovnega časa in zmanjšanje imunogenosti).

### **Volrustomig pri svetloceličnem ledvičnem raku**

Na kongresu ESMO 2023 so bili predstavljeni rezultati raziskave z volrustomigom, novim bispecifičnim protitelesom, usmerjenim proti PD-1 in CTLA-4, pri bolnikih z napredovalim svetloceličnim rakom ledvičnih celic v odmerkih 750 mg (32 bolnikov; skupina V750) in 500 mg (33 bolnikov; skupina V500). Bolniki predhodno niso bili zdravljeni z imunoterapijo ali zaviralcem tirozin kinaza receptorja za vaskularni endotelijski rastni faktor (angl. VEGFR-TKI). Mediana starost bolnikov je znašala 59 let (v skupini V750) oziroma 64 let (v skupini V500). Srednjo ali slabo oceno prognoze po modelu IMDC (angl. International Metastatic RCC Database Consortium) je pred zdravljenjem prejelo 72 % oziroma 64 % bolnikov.

Objektivni odziv na zdravljenje z volrustomigom je doseglo 48 % bolnikov v skupini V750 in 46 % bolnikov v skupni V500. Delež bolnikov s popolnim odzivom je znašal 10 % oziroma 6 %. Delež bolnikov z nadzorovano boleznijo je bil večji v skupini V750 kot v skupini V500 (90 % proti 70 %). Mediano preživetje brez napredovanja bolezni je v skupini V750 znašalo 12,3 mesecev v skupini V500 pa 9,7 mesecev.

Z zdravljenjem povezani neželeni dogodki (angl. TRAE) so se pojavili pri 97 % bolnikov v skupini V750 in pri 94 % bolnikov v skupini V500. TRAE tretje do četrte stopnje so se pojavili pri 63 % oziroma 42 % bolnikov. Zaradi TRAE je bilo treba zdravljenje prekiniti pri 47 % oziroma 39 % bolnikov.

Poleg številnih drugih raziskav velja posebej omeniti raziskavo za oceno kombinacije volrustomiga in lenvatiniba v prvem redu zdravljenja bolnikov z rakom ledvičnih celic, ki še poteka.

### **Zdravljenje urotelijskega karcinoma**

Potekajo številne zgodnje raziskave z bispecifičnimi protitelesi, ki ciljajo na različne molekule na heterogeni populaciji bolnikov s čvrstimi raki, med katerimi so zastopani tudi tisti z napredovalo obliko urotelijskega karcinoma.