

TERAPIA MOLECOLARA TINTITA

- **In anumite neoplazii, chimioterapia are adeseori potential curativ: leucemia acuta limfoblastica la copil, coriocarcinomul sau anumite tipuri de limfoame Hodgkin sau non-Hodgkin.**
- **Chimioterapia pentru cancerul de san, colon sau plaman poate creste supravietuirea.**
- **Chiar si in cazul pacientilor cu tumori in stadii avansate sau recidive, chimioterapia poate oferi supravietuiri mai indelungate decat in varianta fara chimioterapie.**

- **Dar indicele de supravietuire este mic sau nesemnificativ, efectele adverse greu suportabile, raspunsurile sunt partiale.**
- **Aceste circumstante reflecta limitele chimioterapiei traditionale**

**Aparitia unei noi generatii de
medicamente antineoplazice
este unul dintre progresele
majore in medicina din
ultimele decade.**

**Progresele in biologia
moleculara au
avut ca urmare
aparitia de terapii
bazate pe mecanisme
care tintesc cai
moleculare critice**

Schimbarile moleculare care se petrec in cancer

**In mod normal, celulele
cresc si se divid conform
nevoilor organismului.**

- **Cresterea normala, diviziunea si diferentierea sunt sub controlul unei retele de semnale chimice si moleculare care “comanda” celulei.**

-

- **Anomaliile genetice pot intrerupe aceasta semnalizare, asa incat ciclul celular se deregleaza**

Cancererele apar ca rezultat al unei anormalitati in genele uneia sau mai multor celule ale organismului.

Au fost identificate 3 tipuri de gene care au un rol in aparitia cancerului:

- oncogenele**
- genele supresor tumorale**
- genele controloare**

 In oncogeneza intervin alterari in toate tipurile de gene:

1. Protooncogenele sunt gene normale care sunt implicate in cresterea si diviziunea celulei.

Schimbari in structura protooncogenelor duc la aparitia oncogenelor, care permit cresterea excesiva si diviziunea permanenta.

.

2. Genele supresor tumoral

**sunt gene
normale care
incetinesc
cresterea si
diviziunea celulara;**

**Cand o asemenea
gena nu functioneaza
regulat, celulele nu-si
mai pot opri diviziunea
si inmultirea, ceea ce
inseamna crestere
tumoral**

- **Schimbarile genetice care nu sunt corectate de catre celula duc la aparitia de proteine anormale.**

Componentele cheie in procesul de control al diviziunii celulare sunt
factorii de crestere si receptorii !

Factorii de crestere sunt substante chimice circulante in fluxul sanguin ce se leaga de receptori specifici de pe suprafata celulelor sau din citoplasma celulelor.

Rezultatul interactiunii intre factorul de crestere si receptor este declansarea etapei urmatoare -stimularea diviziunii celulare!

b) genele supresor-tumorale- p53

c) Reparazele - intervin in repararea leziunilor prin:

- **sisteme de control in puncte-cheie ale ciclului celular**

- **apoptoza**

- **lungimea telomerelor**

- **tipuri : - excision repair**

- **de recunoastere a leziunilor**

- **topoizomerazele**

I si II

d) Apoptoza

Cai:

- p53 dependenta**
- p53 independenta**

Proteine care

stimuleaza apoptoza:

-p 53

-bcl-

Proteine care inhiba

apoptoza:

bcl-2 ;bcl-xl

**Dereglarea acestor sisteme
conduce la dezechilibru,
acumulare de leziuni
care
nu mai pot fi
reparate si la
aparitia tumorii**

Invazia si metastazarea

**Invazia: atasarea la MB –
(caderinele)**

**-recunoasterea moleculelor
din MB**

de catre celulele tumorale

**Prin activarea unor
receptori specifici**

**- secretia de enzime litice
- locomotia**

- Metastazarea: -

invazia vasculara-

formarea de trombi

leziuni endoteliale extravazarea

NAG (neoangiogeneza)

ocupa loc central in

procesul metastazarii,

activat de FC (VEGF,

PDGF, EGF, TGF, IL8)

- proliferare in organul invadat

- **TINTELE MOLECULARE**
- **I) INHIBITORI AI PROLIFERARII:**
 - 1) Inhibitori ai FC si/sau FC-R
 - 2) Inhibitorii cailor de transductie a semnalului
 - 3) Frenatori ai progresiei ciclului celular
 - 4) Activatori ai diferentierii celulare
 - 5) Agenti cu actiune asupra reparazelor
 - 6) Activatori ai apoptozei
- **II) INHIBITORI AI INVAZIEI SI METASTAZARII**
- **III) INHIBITORI MT (multi target)**
- **IV) VACCINOTERAPIE**
- **V) MANIPULARE GENICA**

Genomul uman contine peste 100 de gene tirozin-kinaze(TK).Aceste gene produc tirozin kinazele,o familie de enzime implicate in reglarea diviziunii celulare(mitoza), a mortii celulare programate(apoptoza), dar si in alte functii celulare.

Trei dintre genele TK joaca un rol crucial in cresterea anumitor cancere:

EGFR, VEGFR si TK non-receptor.

Mecanismele functionale si moleculare ale terapiilor moleculare tintite:

- Transductia semnalului este un important concept pentru terapia moleculara, deoarece caile de transductie a semnalului sunt indispensabile pentru transportul mesajelor din mediul exterior celulei, la nivelul nucleului mesaje esentiale pentru supravietuirea celulei, incluzand proliferarea celulara si diferentierea.**

**-Aceste semnale sunt initiate la suprafata
celulei prin interactiunea diverselor
molecule(liganzi) cum ar fi: hormoni,
citokine
factori de crestere,
cu receptorii celulari.**

**alterate prin mutatii ale unora din
componentele lor, ceea ce determina
disfunctionalitati ale cailor de transmitere,
conducand la proliferare necontrolata si
inhibitia apoptozei.**

Strategiile care tintesc caile de transductie a semnalului includ:

- blocarea legarii ligand-receptor, ceea ce duce la inhibitia initierii semnalului; aceasta poate fi realizata prin blocarea circulatiei liganzilor sau blocarea legarii la domeniul extracelular al receptorului.

- inhibitia receptorilor proteinkinazici; aceasta previne fosforilarea ce are loc la nivelul domeniului intracelular al receptorului (prin blocarea legarii adenosin-trifosfatului-ATP-la receptor), blocand cascada de transmitere a semnalului de proliferare celulara.

Receptorii EGFR sunt o familie de receptori din care fac parte EGFR, HER2, HER3 SI HER4 si se gasesc in celulele epiteliale normale, fiind stimulate de un numar de diferiti factori de crestere ,cei mai importanti 2 fiind: EGF,TGF alfa(liganzi).

Receptorii EGFR

**sunt alcatuiti din trei
parti(domenii):**

- extracelular care
leaga factorii de
crestere circulanti;**
- transmembranar -intracelular
(tirozin kinazic)**

**Atat EGFR, cat si liganzii
sunt tintele terapiei moleculare
anti
neoplazice**

- **I) Inhibitori ai proliferării**
Inhibitori ai FC și/sau FC-R:
- **ANTICORPI MONOCLONALI**
Anticorpuri monoclonale sunt agenți biologici desemnați să acționeze cu ținte specifice la nivel membranar; au avantajul unei specificități inerente sistemului imun: memoria.

TRASTUZUMAB (HERCEPTIN)

Anticorp umanizat cu tinta pe receptorul pentru factorul de crestere epidermal EGFR

HER -2 ,

care este supraexprimat in mai multe cancere si care se afla pe suprafata celulei maligne.

Herceptin se ataseaza acelei celule care are in exces

(supraexpresie) proteina HER-2 si ii incetinesc sau opreste cresterea.

■ Aproximativ 20-30% din cancerele de san au supraexpresia HER-2 pozitiva. Aceste cancere au, in general, o evolutie mai rapida. Pentru a selecta acele paciente care beneficiaza de tratament cu Herceptin, se fac testari specifice . Cantitatea de HER-2 se masoara prin testul imunohistochimic IHC. Rezultatele se comunica pe o scara de la 1 la 3. Pacientele cu 3+++ au indicatie de terapie cu HERCEPTIN

GEFITINIB (IRESSA)

**Inhibitor de tirozin-kinaza,
enzima asociata receptorilor
transmembranari.**

**Are indicatie in cancerele
pulmonare nonmicrocelulare ,
dupa esecul altor terapii
citostatice clasice.**

**De remarcat, un raspuns terapeutic particular la
persoanele care prezinta o anume mutatie genetica a EGFR(
50%).**

**Adeseori, aceasta mutatie apare la nefumatori, femei si
la cei cu adenocarcinoame.**

- **ERLOTINIB (TARCEVA)**
Actioneaza printr-un mecanism similar cu Gefitinib.
- **S-a dovedit ca poate creste supravietuirea in cancerele pulmonare nonmicrocelulare, in stadii avansate**

**Cetuximab(Erbitux)-actioneaza la nivelul
domeniului extracelular al EGFR**

**Indicat la pacientii cu cancere colo-
rectale ce nu prezinta mutatia KRAS
(tipul wild);**

**-Indicatie, deasemenea, in cancerele din
sfera cap-gat**

Sunitinib(Sutent) este un inhibitor competitiv al ATP care duce la inhibitia fosforilarii kinazei, inhiband cascada de semnale de transductie ;este corelat cu PDGFR, VEGFR, receptorul 3 tirozin-kinazic .

Lapatinib(Tyverb) inhibitor HER2 indicat in cancerul mamar metastatic HER2 pozitiv care a devenit refractar la tratamentul cu Herceptin.

Sorafenib(Nexavar)-inhibitor al kinazei C-Raf,fiind si un inhibitor puternic al VEGFR2 si kinazei PDGF.

Inhibitori m-Tor

**Everolimus (Afinitor)-aprobat in
cancerul renal metastatic, cancerul
mamar metastatic**

**Temsirolimus (Torisel) -inhibitor
competitiv al kinazei m-Tor-indicat in
cancerul renal avansat .**

- **Angiogeneza ce are loc sub actiunea TAF este un proces caracteristic intalnit atat la tumora primara cat si la nivelul metastazelor.**
- **In acest proces un rol important il are factorul de crestere endotelial vascular (VEGF) circulant care determina cresterea vaselor sanguine,actionand prin intermediul receptorilor pentru acest factor**
- **(VEGFR).**

- **Rolul de blocare a actiunii acestui factor il are Bevacizumab-ul (AVASTIN) care se leaga de factorul de crestere endotelial vascular,impiedecandu-l sa-si produca efectul.**
- **Tumorile maligne nu mai pot sa-si creeze propriile vase sanguine,fiind private de oxigen si elemente nutritive,ceea ce duce la incetinirea evolutiei procesului neoplazic.**

- **Acest tratament si-a dovedit eficienta in cancerul colo-rectal, pulmonar, renal, mamar metastazat si ,mai nou,in cancerul ovarian ceea ce a condus la cresterea duratei de supravietuire ,dar**
- **si a calitatii vietii**

- **IMATINIB (GLEEVEC)**

Inhiba enzima tirozin-kinaza. Indicat in criza blastica de leucemie mielocitara cronica, cu raspunsuri hematologice de 95% si raspunsuri citogenetice ! ! (disparitia celulelor cu modificarea genetica ce a determinat aparitia bolii).

Alta indicatie: tumorile stromale gastrointestinale, un grup particular de tumori la care raspunsul clinic si patologic depaseste 50% .

IMUNOTERAPIA IN CANCER

- **Imunoterapia consta in stimularea mecanismelor de aparare ale organismului pentru ca acesta sa poata lupta cu mai multa eficacitate impotriva invaziei de celule canceroase.**
-
- Stimularea mecanismelor de aparare naturala ale organismului antreneaza o hiperactivitate a leucocitelor care secreta un numar mai mare de anticorpi.**
-
- **Acestia din urma au rolul sa distruga substantele straine (antigenele), cum sunt celulele canceroase care au o structura diferita de a celulelor normale.**
-

- **IMUNOTERAPIA face obiectul a numeroase studii, fiind vorba de una din strategiile importante de viitor pentru tratarea si vindecarea cancerului, caci ea actioneaza intr-o maniera specifica pe tesutul canceros, neafectand tesuturile sanatoase, contrar chimioterapiei sau radioterapiei**

- Ea se bazeaza in prezent pe doua variante: administrarea de citokine si imunoterapia celulara.
- Tratamentul cu citokine.
- Citokinele reprezinta o familie largita de proteine prezente in mod natural in organism care au rol in reglarea unor aspecte variate ale sistemului imun, dar si alte functii fiziologice. Ele sunt secretate de limfocitele T si de celulele cu rol in fagocitarea elementelor straine (macrofage).
- Rolul citokinelor este acela de a controla activitatea unor leucocite si de a participa astfel la apararea imunitara impotriva celulelor canceroase. Citokinele folosite in imunoterapie sunt produse artificial in laborator.
- Interferonul si Interleukina 2 sunt cele mai utilizate dintre ele

Exista inca controverse asupra modului exact in care aceste citokine afecteaza celulele canceroase:

- ar avea un efect direct**
- ar actiona prin stimularea sistemului imun sa atace celulele maligne**

De aceea si terminologia pentru acesti agenti poate

fi diferita: modificatori ai raspunsului biologic, terapii biologice, imunomodulatori, sau, simplu imunoterapie!

- **Au fost obtinute rezultate in unele tipuri de cancer: cancerul renal, melanomul malign metastatic si unele leucemii.**
- **Dar activitatea Interferonului si Interleukinei 2 este variabila si de scurta durata iar efectele lor secundare sunt importante (febra, greata, diaree, confuzie mentala, anemie, trombocitopenie,**
- **prabusire a TA,edeme,).**

Imunoterapia celulara

Aceasta modalitate terapeutica consta in a preleva leucocite de la bolnav si in a le activa artificial cu citokine inainte de a le reinjecta aceluasi bolnav.

Aceasta activitate produce trei categorii de celule cu rol in distrugerea celulelor canceroase, mai eficace comparativ cu celulele de origine:

limfocitele killer activate

macrofagele killer activate

limfocitele ce infiltreaza tumorile

Principalele localizări ale bolii neoplazice st ce beneficiaza de imunoterapie:

- **Melanomul malign**
- **Cancerul renal**
- **Limfoame maligne non-Hodgkin**

Anticorpi monoclonali ce tintesc limfocitele

Un alt grup de terapii biologice este reprezentat de anticorpi monoclonali ce au ca tinta proteine din limfocitele normale sau maligne :Rituximab, Alemtuzumab -tintesc proteinele CD20 si CD 52 ce se gasesc pe suprafata limfocitelor B normale si maligne.

Anticorprii monoclonali se leaga de proteine,aceasta legatura actionand ca un semnal pentru mecanismele imune normale capabile sa distruga celulele(Hemopatii maligne).

Inhibitori CTLA4

CTLA4 –este o molecula coinhibitoare care este exprimata in celulele T si care transmite un semnal inhibitor la nivelul celulelor T prezentatoare de antigen, reducand activarea celulelor T si producerea de citokine, ceea ce induce imunosupresie.

Blocarea CTLA4 cu anticorpi anti CDLA4 poate preveni acest semnal inhibitor si poate mentine raspunsul imun antitumoral.

Ipilimumab se leaga de proteina CTLA-4 din limfocitele T citotoxice, stimuland raspunsul imun. Efectele secundare sunt legate de toxicitatile autoimune la nivel tegumentar si tract gastro-intestinal.

S-a dovedit eficient in:

- melanomul malign metastatic**
- cancerul prostatei metastazat**

Inhibitorii PD1

PD1 este un receptor inhibitor care interactioneaza cu doi liganzi-

PDL1 si PDL2.

Tumorile supraexprima

Inhibitorii PD1

Inhibitia PD1 are ca efect activarea limfocitelor T si implicit a raspunsului imun

**Nivolumab s-a dovedit foarte eficient in -
cancerul bronho-pulmonar non-microcelular
- melanomul malign metastatic**

Pembrozilumab- eficient in CBP non-microcelular

CONCLUZII

Imunoterapia este o metoda terapeutica ce poate induce rezultate spectaculoase.

Utilizata in anumite neoplazii poate controla evolutia afectiunii respective inducand chiar remisiuni complete in cancere metastatice!