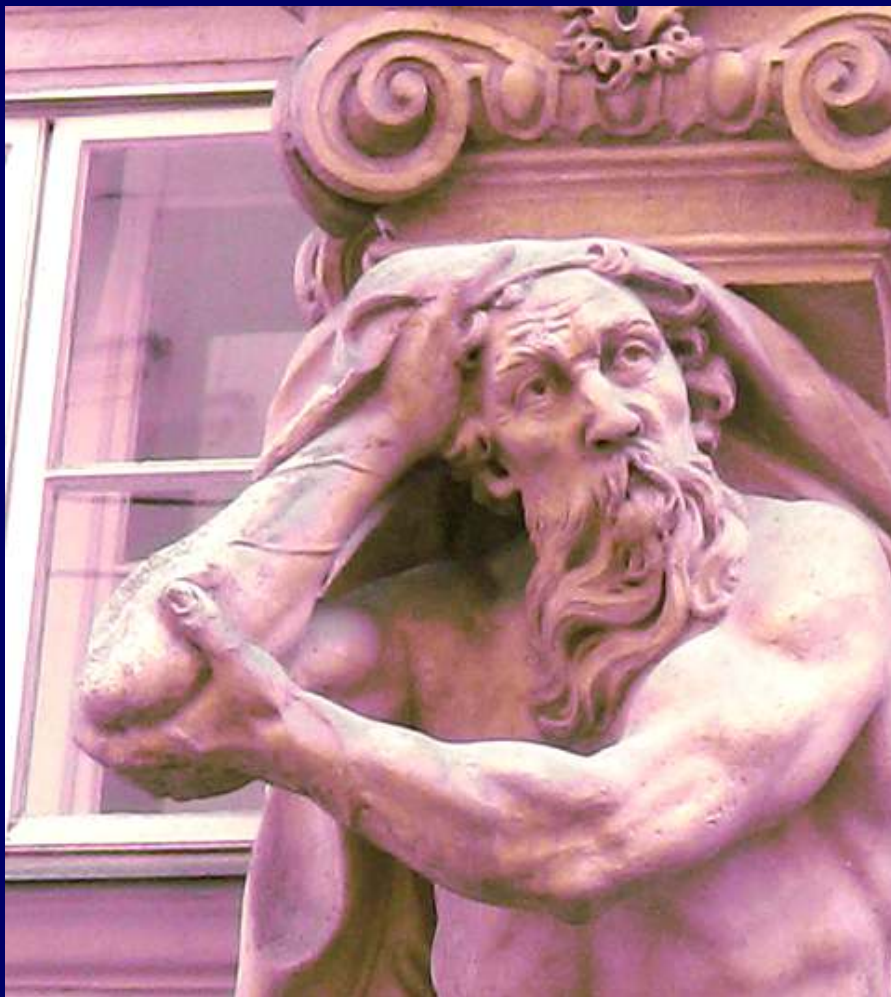


# A MOLEKULÁRIS REZISZTENCIA ÖSSZEFÜGGÉSEI KIVÉDÉSE



**Kopper László**

**Magyar Szenológiai Társaság  
Tudományos Fóruma**

**Kecskemét, 2014. 05. 23-24**

## **WAR ON CANCER**

1971

Richard Nixon

„...are we winning the war on cancer, 40 years later?

2012

World Oncology Forum, Lugano

**NO** (a háborút mg nem nyertük meg, de csatákat már igen)

- **Eredmények**

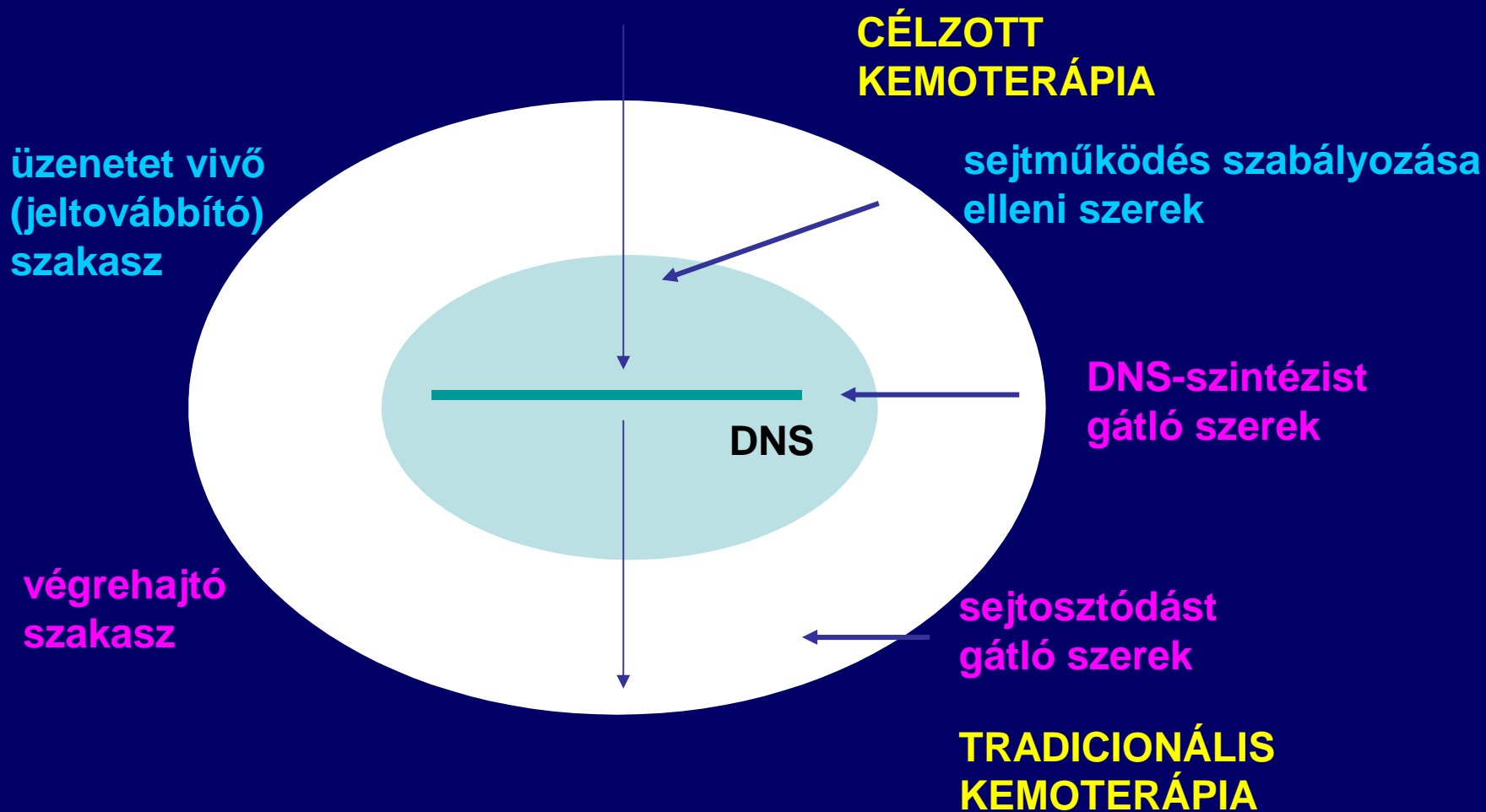
hatalmas előrelépés

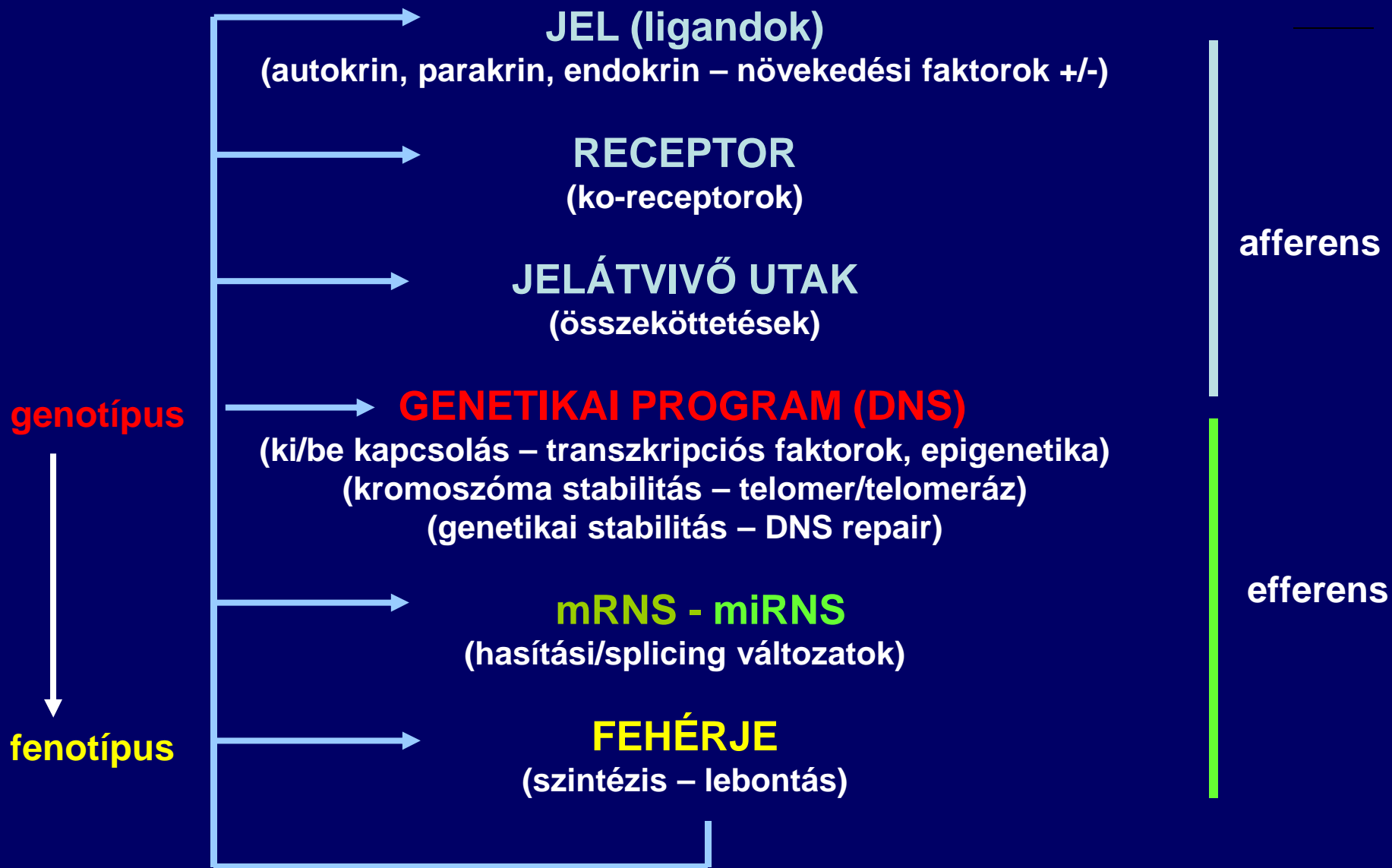
a daganatok viselkedésének megismerésében –  
molekuláris szinten  
diagnosztikában, terápiában

- **Problémák**

célzott terápia – igen alacsony gyógyulási arány, **rezisztencia**  
de: gyógyulás néhány daganattípusban, és sporadikusan  
költséghatékonyság alacsony  
globális eltérések (minden téren)

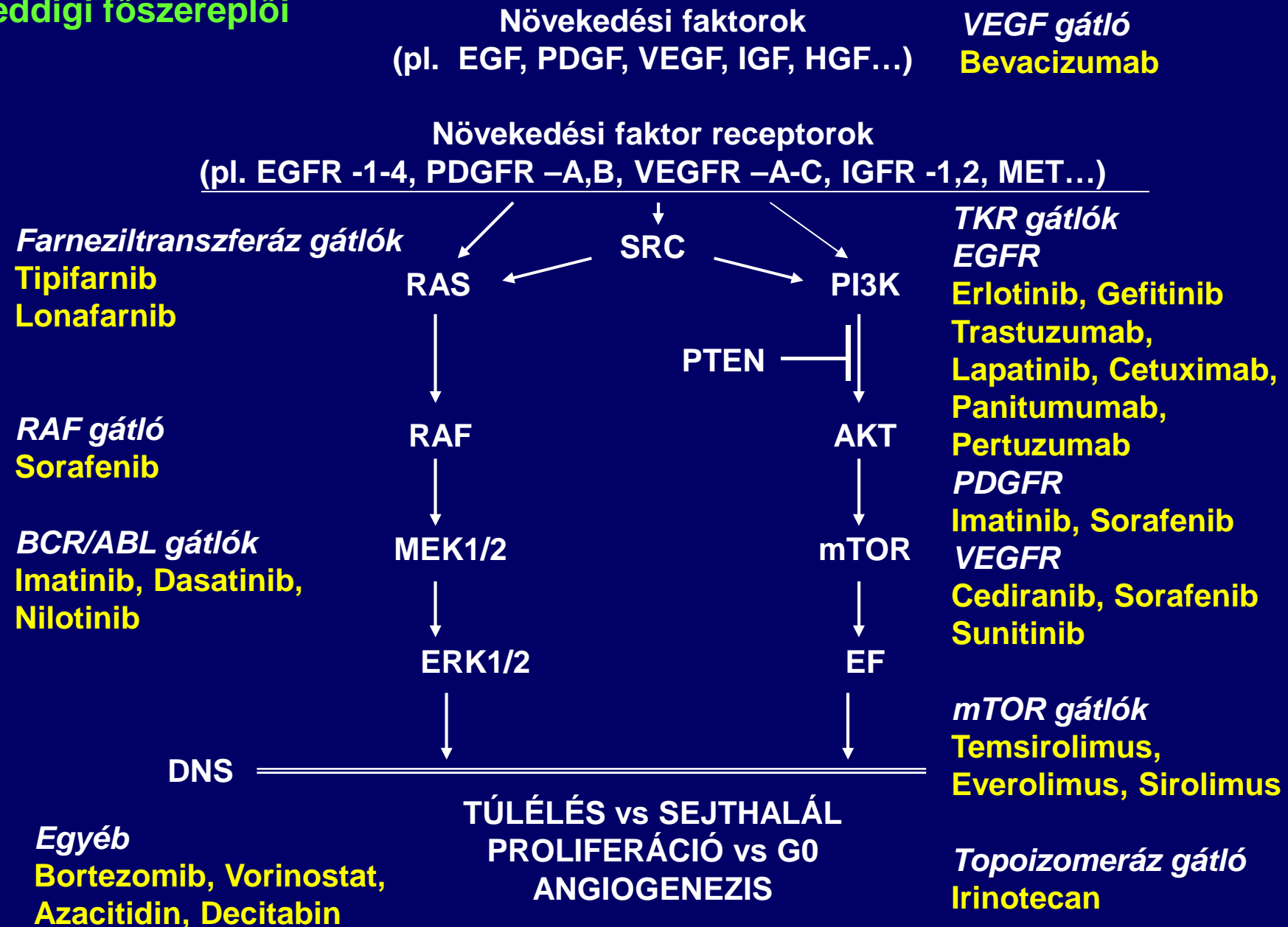
A **célzott terápia** a sejtműködés (sejtproliferáció, sejthalál) szabályozásában kulcsfontosságú molekulák (zömmel ezek hibás formái) ellen irányul. Ezek a hibák jelentik a célpontokat.





Az afferens rész a sejtműködésről hozandó döntéshez szolgáltatja az információt  
 Az efferens rész végrehajtja a programot (sejtproliferáció, sejthalál, differenciáció)

**A célzott terápia  
eddigyi főszereplői**



## Személyre szabott terápia (personalized oncology, tailoring therapy)

alapozva  
a gazdaszervezet  
jellegzetességeire  
(pl. ko-morbiditás)

SZER  
(protokoll)

alapozva  
a tumor  
jellegzetességeire  
(pl. molekuláris profil)

farmakokinetika

toxicitás

GWAS / SNP-k  
emlőrák paclitaxel kezelése  
után fellépő neuropathia  
Ideje, súlyossága

tumorsejt  
válasz + / -

második tumor

Hodgkin-lymphoma  
sugárterápiában részesült  
túlélői között  
SNP-k – 6q21 – PRDM1 ↓

rezisztencia  
(primer / szekunder)  
recidiva

Mint minden gyógyszeres kezelésnek, a célzott terápiának is az egyik legnagyobb problémája **a rezisztencia kialakulása** – amit elősegít a daganatokban a növekedésükkel párhuzamosan kialakuló molekuláris heterogenitás, ami az alapja lehet a rezisztens sejtek szelekciójának (intra- és intertumorális szelekció)

...fifty ways to leave your lover... (Paul Simon)

**Resisting targeted therapy: fifty ways to leave your EGFR**

(Paul Workman, Paul Clarke: Cancer Cell 19, 437, 2011)

## **Rezisztencia lehetséges okai célzott (EGFR elleni) kezelésénél**

**Túl sok ligand termelődik (amphiregulin, epiregulin)**

**EGFR mutáció / polimorfizmus**

**EGFR kópiaszám emelkedése**

**legtöbbször 2-5x (igen ritka >20x) – a fehérjeszintet alig emeli**

**EGFR ubikvitinálása (?célpont)**

**EGFR dimerizációja EGFR3-mal (út a PI3K-út felé)**

**EGFR transzlokációja a sejtmagba**

**Csőkevényes EGFR (pl. EGFRvIII, p95HER2)**

**Dimerizáció-függő gátlás**

**(pl. EGFRvIII homodimer , EGFRwt / EGFRvIII, EGFRvIII / EGFRc958)**



**„Onkogén shift” – MET, AXL, IGF1R, VEGFR**

**KRAS mutáció (35-45%)**

**meghatározási protokoll**

**? rezisztenciát okozó hatásuk egyforma**

**BRAF mutáció (~10%) (V600E)**

**PIK3CA mutáció – PTEN funkcióvesztés (deléció, mutáció) – AKT – mTOR**

**SRC / SFK fokozott aktivitása**

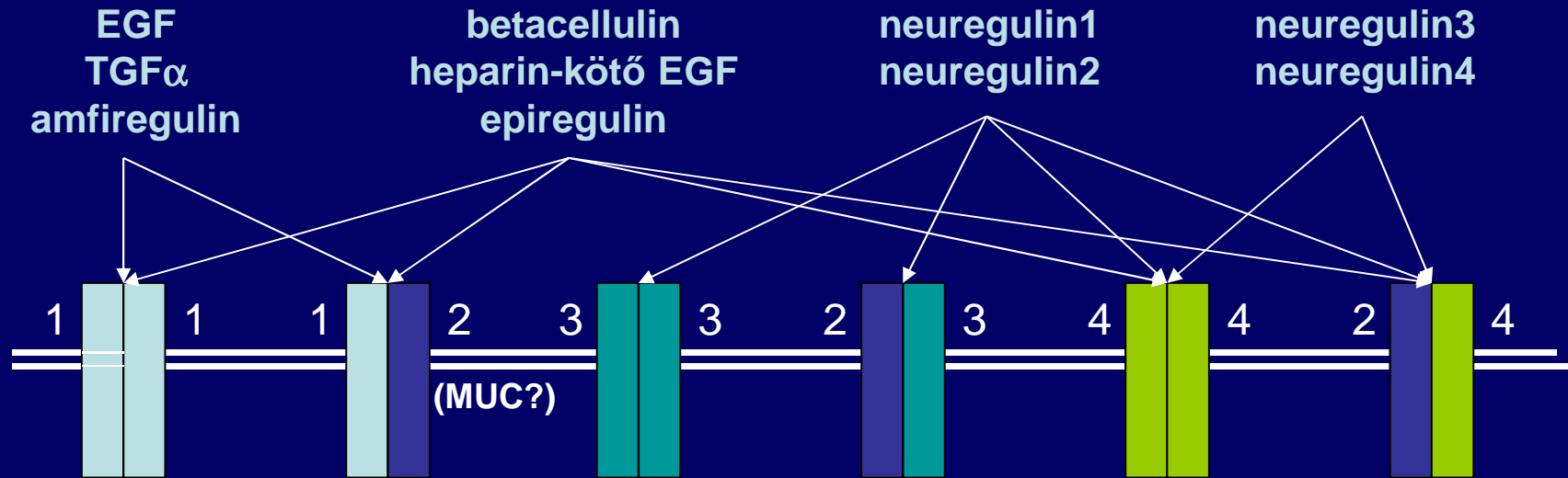
**VEGF fokozott termelése**

**IGF fokozott termelése (csökkent gátlók – IGFBP3/4)**

**EGFR „feed-back” aktiválása opl. BRAF vagy ERK gátlásakor, mTORC1 gátlásakor**

# EGFR ligandok és receptorok

EGFR1: 7p12.1-12.3,  
170 kD transzmembrán glikoprotein  
EGFR2/HER2: 17q12-q21



## Fontosabb autofoszforilációs helyek és az ezekhez kötődő jelátvivők

### EGFR

992  
1045  
1068  
1086  
1148  
1173

PLC $\gamma$   
CBL  
GRB2  
GRB2  
SHC  
SHP1, SHC  
PLC $\gamma$

GAB1

### EGFR2

1139  
1196  
1210  
1248

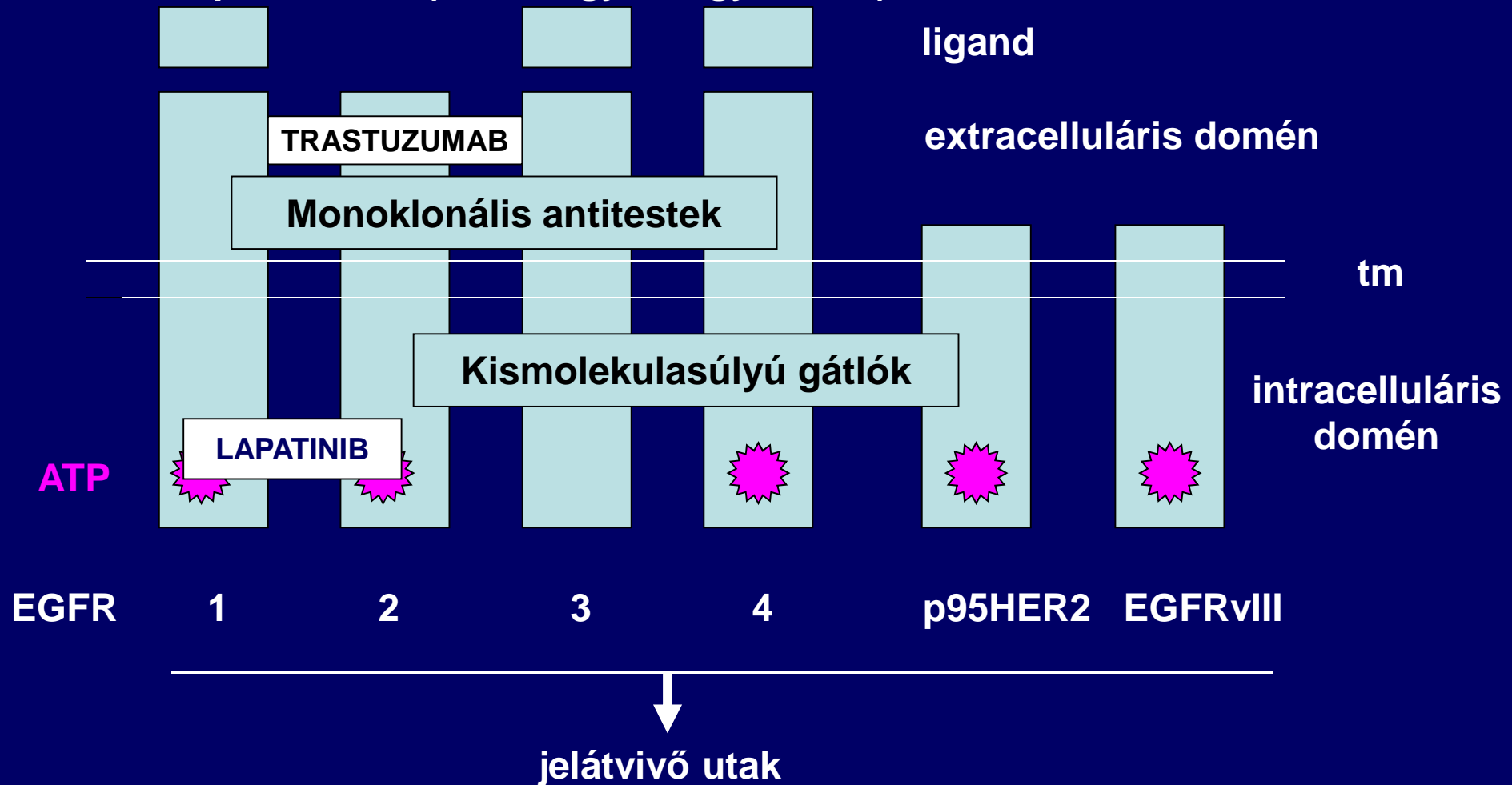
GRB2  
PLC $\gamma$ , SHC, CRKII  
SHC  
DOK-R

### EGFR3

1035  
1178  
1180  
1203  
1241  
1243  
1257  
1270  
1309

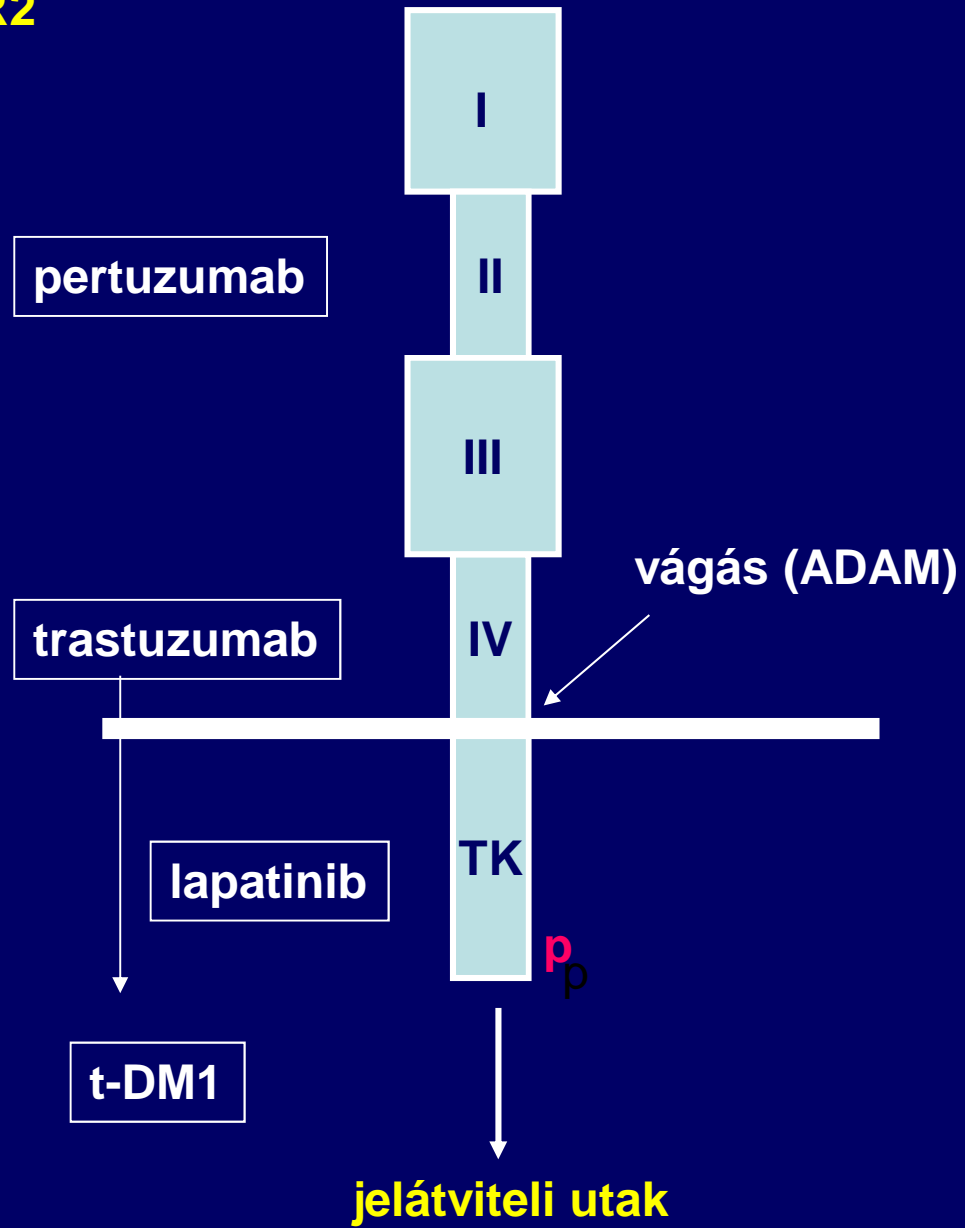
p85  
p85  
GRB7  
p85  
p85  
GRB7  
p85  
p85  
SHC

A HER2 (EGFR2) ligandot nem tud kötni, de rendkívül hatékony a dimerképződésben (EGFR1-gyel vagy -3-mal)

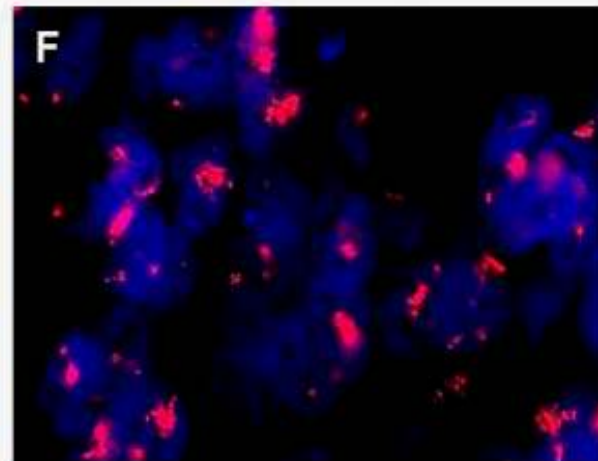
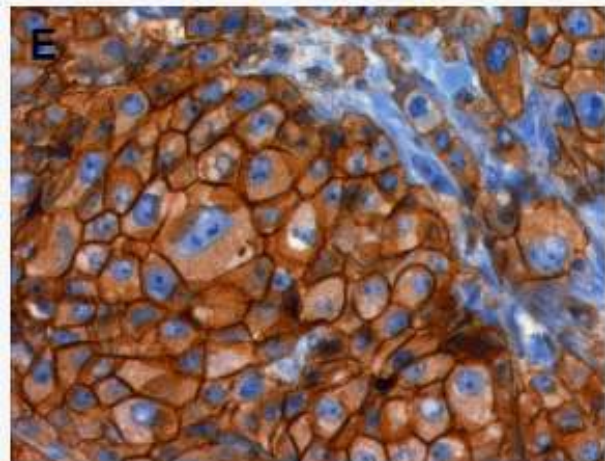
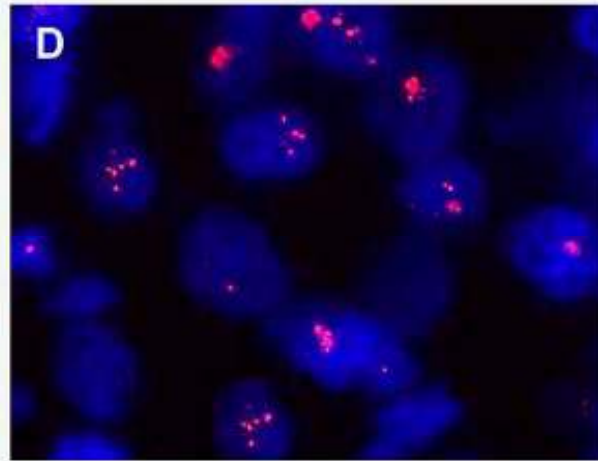
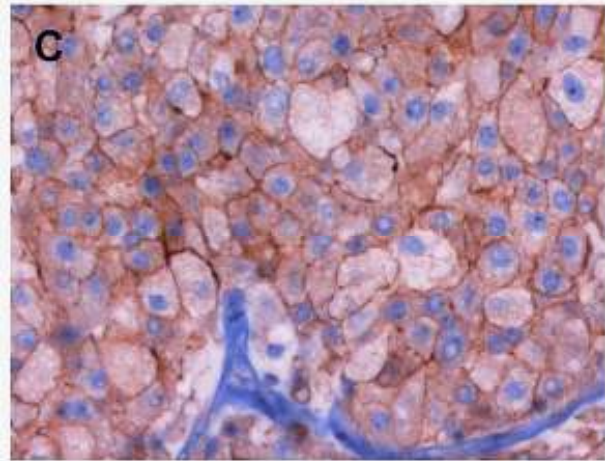
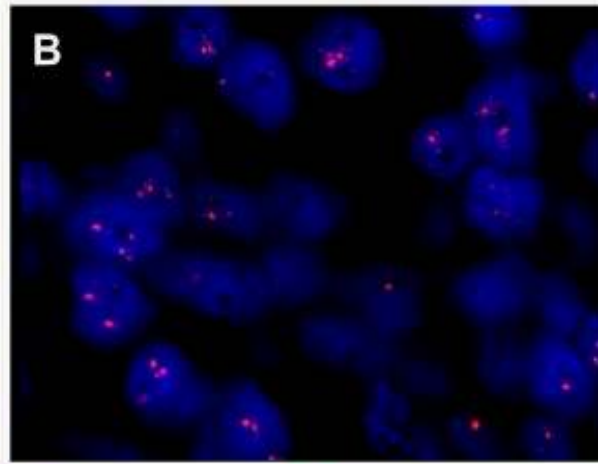
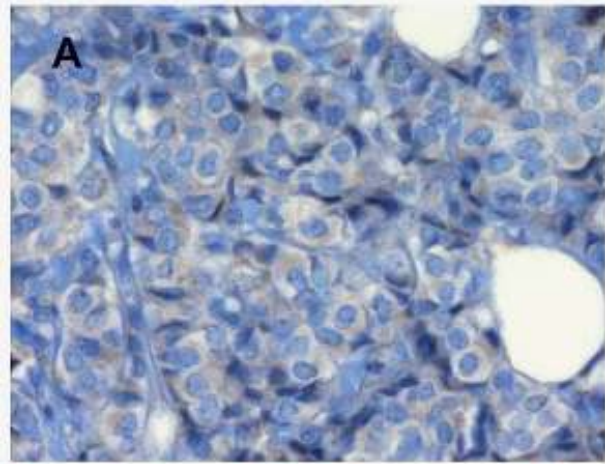


Ha sok a HER2 akkor nagyobb az esély a dimerképződésre, a sejtben a proliferáció stimulálására. A monoklonális antitest (trastuzumab) főleg a dimerképződést gátolja, a kis molekulasúlyú gátló (lapatinib) az intracelluláris részen a foszforilációt – a receptor csökevényes formájában (p95HER2) a monoklonális antitestek nem hatékonyak

# HER2



**HER2  
(EGFR2)**



**immun-  
hisztokémia**

**FISH**  
**fluoreszcens**  
**In situ**  
**hibridizáció)**

## Trastuzumab elleni rezisztencia okai

### Primer (de novo)

megváltozik a receptorhoz való kapcsolódás

p95HER2 – ADAM10 (100-115 kDa, 90-95 kDa)

anti-ADAM – Gepar-Quattro +, VeraTag –

Fc $\beta$  $\gamma$ R11a polimorfizmus

trastuzumab / pertuzumab Fc fragmentje ADCC-t

aktiválhat (LAK, limfokin aktivált killer sejtek) – a LAK

polimorfizmusa befolyásolhatja a tumorelles hatást

más (nem HER2) receptorok és jelutak aktiválódnak (amelyek már a tumorban a kezelés előtt is jelen voltak)

### Szerzett rezisztencia

EGFR1 vagy EGFR3 aktiválódik

HER2-EGFR3 dimer – PI3K / AKT / mTOR aktiválódik

HER2 dimerizációja más receptorokkal – pl. MET, VEGFR

IGF1R jelút aktiválása

IGF1R-HER2-EGFR3 trimer

## **Taktikai (stratégiai javaslatok) HER2 gátlásával szembeni rezisztenciánál**

**HER2 elleni hatás jobb előrejelzése**

**pl. ALDH1, p4E-BP1**

**de: ma is a HER2 fokozott expressziójának kimutatása a legjobb**

**Gyógyszerkombinációk logikus sorrendje**

**trastuzumab folyamatos adása (THOR, ML19944)**

**neratinib                      TK-gátló**

**afatinib                      dual TK-gátló**

**HSP-gátlás – HER2, p85-HER2 lebontásának elősegítése**

**trastuzumab + lapatinib**

**T-DM1**

**több jelút gátlása (szinkron, szekvenciálisan)**

## Hormonterápia

ER és PI3K (p85) szoros kapcsolata (komplex)

ER transzkripció aktivitását fokozza pl. AKT, GSK3b, p70S6

Az ER+ sejtekben a PI3K fokozott működése – okozhatják jelutak - hozzájárul a hormonterápiában használt gyógyszerekkel (tamoxifen, aromatázgátlók, fulvesztrant) szembeni rezisztenciához

Aromatázgátlók iránti rezisztencia oka lehet az ERa-ban történő aminosavcsere, ami a mutáns receptor és a p85 fokozott kapcsolatához vezet

## Fázis I, II

PI3K BKM120, XL147

mTOR1/2 INK128, OSI-027, AZD8055, AZD2014

PI3K / mTOR1/2 BEZ235, SF1126, GDC-0980, XL765, GSK2126458



## **Antiangiogénekkal (VEGF-gátlókkal) szembeni rezisztencia**

- **Alternatív angiogén utak (angiogén „switch”)**  
EGF, FGF, PDGF, ANGIopoetin, IGF, HGF, HIF  
BMDCs (bone marrow derived cells), TAM (tumor-associated macrophages), TAF (tumor-associated fibroblasts)  
VEGF hasítási (splice) változatok (pro-, antiangiogén) (?)
- **Hipoxia okozta szelekciós nyomás**  
agresszív sejtek szelekciója  
daganatos őssejtek szelekciója  
autofágia  
vaszkuláris progenitorok (pl. VEGFA, VEGFR1, PDGFR, FGF2, angiopoetinek, EPC – endoteliális progenitor sejtek, PPC – pericita progenitor sejtek), modulátorok (pl. TAM, VEGFR1 hemangiocita, CD11b-myeloid sejtek)  
alvó tumorsejtek (tumor dormancy)

## Antiangiogen szerek

- Monoklonális antitestek

- Bevacizumab**

- VEGF-trap (AVE0005)

- Aflibercept

- Ramucirumab

- VEGF**

- VEGFR1 / 2

- VEGFR2

- VEGFR-gátlók (tirozin-kináz gátlók)

- Sorafenib

- VEGFR2-3,, RAF, PDGFRb, KIT, FLT

- Sunitinib

- VEGFR1,-2,-3, PDGFRb, FLT, KIT

- Pazopanib

- VEGFR1,-2,-3, PDGFRa, -b, KIT

- Cediranib

- VEGFR1,-1,-3, PDGFRa,-b, KIT

- BIBF-1120

- VEGFR1,-2,-3, PGGFRa,-b, FGFR1,-2,3

- Axitinib

- VEGFR1,-2,-3, PDGFRa, KIT

- Motesanib

- VEGFR1,-2,-3, PDGFR, KIT

- Vatalanib

- VEGFR1,-2,-3, PDGFRb, KIT

- ABT-869

- VEGFR1,-2,-3, PDGFR

- Vandetanib

- VEGFR2,-3, EGFR, RET

- Nintedanib

- VEGFR1,-2,-3, PDGFRa,-b, FGFR1,-2,-3

- Linifanib

- VEGFR1,-2,-3, PDGFRb, KIT, FLT3

- Vascular disrupting agent (VDA),

- Vadimezan

- .....

- flavonoid (citokineket – pl. TNFa – indukálnak)  
tubulin destabilizáló szerek

## **Kommentár (szarkasztikus?)**

**Szinte enormis mennyiségű gyógyszerjelölt és kombináció jutott / jut el a klinikai vizsgálasokig –**

- **alig lehet két egyforma vizsgálati menetrendet találni, ami az eredmények összehasonlítását egyszerűbbé teszi**
- **nem könnyű elkerülni azt a csapdát, hogy a verseny miatt néhány szer nem eléggé vizsgáltan kerül engedélyezésre, a klinikumba - pl. nem veszik figyelembe a molekuláris profilt, emiatt nem szelektáltak a betegek**

**A már piacra került szerek**

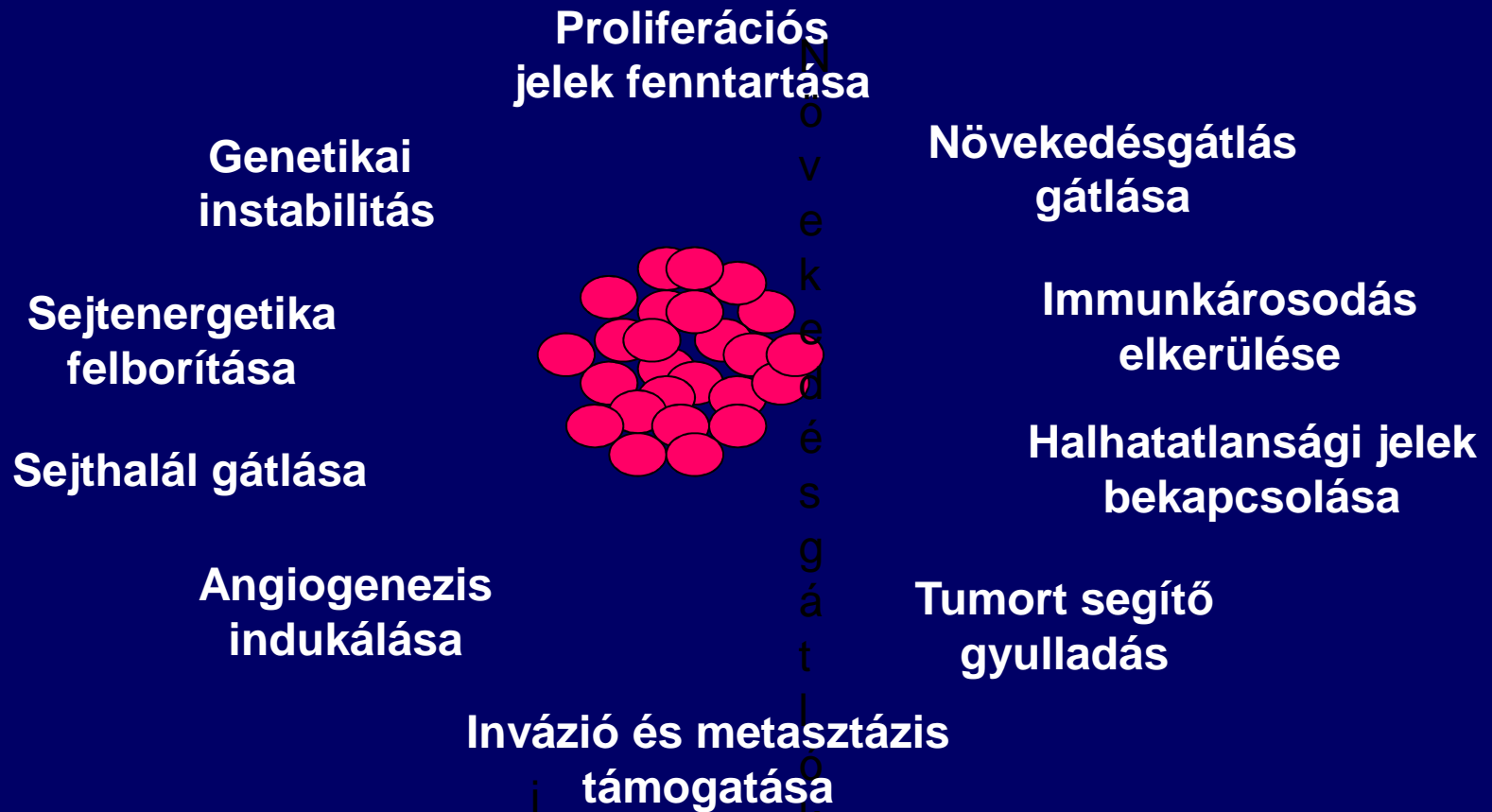
- **korlátozott gátlási spektruma (heterogenitás)**
- **kedvezőbb toxicitása és előnyös PFS, de ritka az OS javulás (cross-over?)**
- **elleni – primer, szekunder - rezisztencia**

**Az összes Medical funds kb. 25%-át a betegek életének utolsó évében fizették ki, és több mint 9%-át (50 billió \$) az utolsó hónapban.**

## Néhány egyéb gondolat

- Hatékonyabb preklinikai vizsgálatok (pl. cost / benefit)
- Optimális molekuláris technológia, határértékek  
pl. genomikai profil (driver génhibák),  
keringő daganatsejtek, sejtmentes DNS
- Relevánsabb vizsgálati célpontok  
pl. szuppresszor gének – epigenetika, miRNS profil, polimorfia
- Indikációk / stratégiák újraértelmezése  
koraibb stádium, neoadjuváns – adjuváns, kombinációk
- Prediktív biomarkerek  
hátrány: egyre kisebb betegcsoportok  
előny: egyéni terápia
- Legjobb kombináció a célzott és a tradicionális kemoterápia között  
(multidiszciplináris terápia)

# TÁMADÁSPONTOK A TUMOR ELLEN







KÖSZÖNÖM A









## **EPIDERMÁLIS NÖVEKEDÉSI FAKTOR RECEPTOR – EGFR (1), 2 (HER2), 3, 4**

### **EGFR1 aktiváló mutáció**

del exon 19, pontmutáció exon 21 (CTG-CGG, leucin-arginin)  
terápia MoAb - cetuximab, panitumumab,  
kismolekulasúlyú gátló - gefitinib, erlotinib

### **EGFR1 rezisztencia (10-14 hónap)**

T790M exon 20, cMET amplifikáció  
PIK3CA mutáció, PTEN funkcióvesztés, IGF-1R-út változása

### **NSCLC – adenocarcinoma (85%)**

2012 decemberéig 2466 klinikai vizsgálat –  
629 kismolekulasúlyú gátlókkal  
(132 gefitinib, 334 erlotinib)

## **Néhány megoldandó probléma**

- **Prediktív biomarker**
- **Legjobb kombináció a célzott és a tradicionális kemoterápia között  
(multidiszciplináris terápia)**
- **A molekuláris célpontok elleni legjobb kombináció**
- **Legelőnyösebb kezelés az egyes stádiumokban  
(pl. bevacizumab hatása mikro- és makrometasztázisokkal  
szemben)**
- **Toxicitás csökkentése**

## **REZISZTENCIA**

**A gyógyszerekkel szembeni rezisztencia a daganatosok kezelésének egyik, ha nem a legnagyobb problémája.**

**A HER2+ emlőrákok közel fele nem reagál trastuzumabra – különböző rezisztencia-mechanizmusok miatt.**

**...fifty ways to leave your lover... (Paul Simon)**

**Resisting targeted therapy: fifty ways to leave your EGFR  
(Paul Workman, Paul Clarke)**

**Workman P, Clarke PA Cancer Cell 19, 437, 2011**