

Cílená léčiva a jejich přínos pro terapii vnitřních chorob

P. Klener

I. interní klinika 1. lékařské fakulty UK a VFN a ÚHKT Praha, přednosta prof. MUDr. Marek Trněný, CSc.

Předneseno jako slavnostní přednáška na zahájení XIX. kongresu České internistické společnosti České lékařské společnosti J. E. Purkyně v Brně dne 24. října 2012.

Souhrn: Cílená léčba je konceptuální pojem označující léčbu vyvinutou na podkladě znalostí patofyziologie a/nebo biomarkerů choroby, zejména maligních onemocnění. Mezi prvními molekulárně cílenými léčivy byly monoklonální protilátky a inhibitory tyrozinkináz. Účinek monoklonálních protilátek je založen na interakci s biomarkery exprimovanými na povrchu nádorových buněk nebo na interakci s cytokiny. Inhibitory tyrozinkináz blokují cíleně aberantně aktivované signální dráhy. Je uvedena stručná klasifikace cílených léčiv a možnosti jejich využití v klinické praxi.

Klíčová slova: cílená léčba – monoklonální protilátky – inhibitory tyrozinkináz – klasifikace – klinické použití

Targeted therapeutics and their role in the treatment of internal diseases

Summary: Targeted therapy is a conceptual notion that should be used for such a treatment approach that has been developed based upon the known pathophysiology and/or biomarkers of a particular disease, mainly malignancies. Monoclonal antibodies and tyrosine-kinase inhibitors were among the first molecularly targeted agents. Monoclonal antibodies approach is based on targeting a biomarker expressed either on the surface of cancer cells or targeting different cytokines. Tyrosin-kinase inhibitors are directed at the druggable molecule involved in the cancer pathophysiology inhibiting aberrant tyrosin-kinase activity. Classification of targeted drugs and their use in the clinical practice is shortly reviewed.

Key words: targeted therapy – monoclonal antibodies – tyrosin-kinase inhibitors – classification – clinical use

Úvod

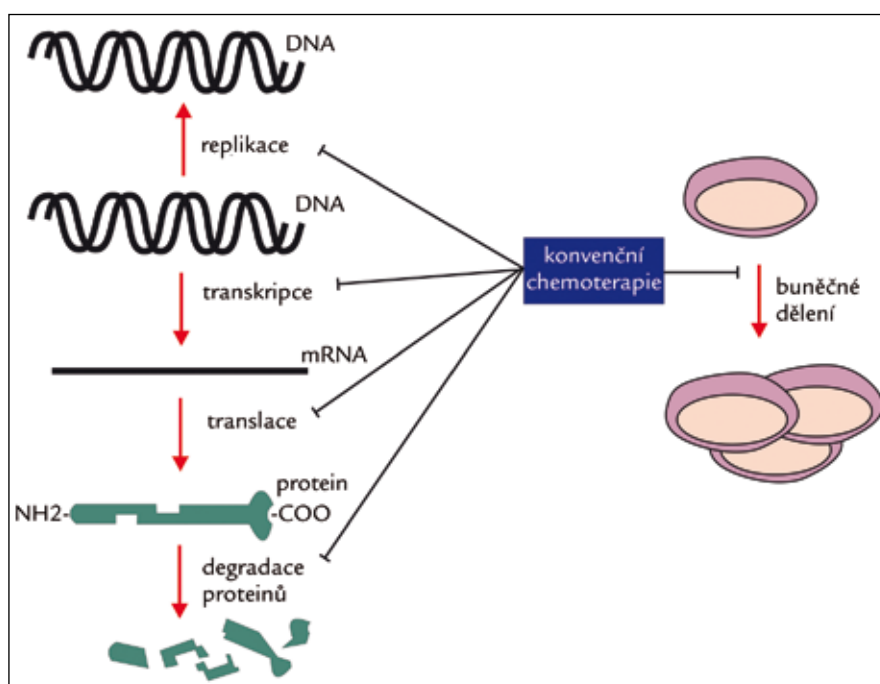
Pokroky molekulární biologie a genetiky na přelomu století umožnily hlubší poznání patogeneze celé řady onemocnění, které vedlo k identifikaci klíčových struktur podílejících se na vzniku či progresi onemocnění. Tyto objevy významně obohatily naše léčebné možnosti zavedením nových terapeutických modalit a otevřely možnosti individualizované léčby. Snad nejvýznamnějších pokroků bylo docíleno v léčbě nádorových onemocnění. Jednalo se o zavedení tzv. cílené a biologické léčby. Vzhledem k tomu, že označování těchto modalit je používáno často nepřesně, a to nejen v médiích, ale i v odborném tisku, může být užitečné podrobnější vysvětlení mechanismů účinku zmíněných modalit a upřesnění terminologie.

Rozdíly mezi necílenou a cílenou terapií

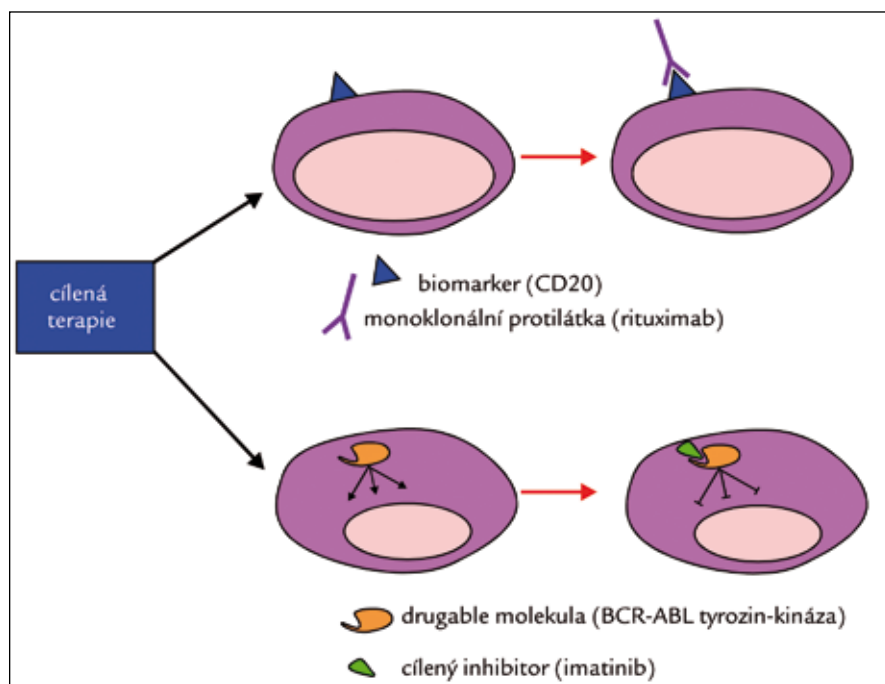
Konvenční (necílená) chemoterapie byla zavedena do klinické praxe na zá-

kladě preklinických a klinických zkušeností s protinádorovou účinností určitého přípravku u různých nádorových onemocnění. Jen zřídka bylo cytostatikum určeno k léčbě jednoho druhu ná-

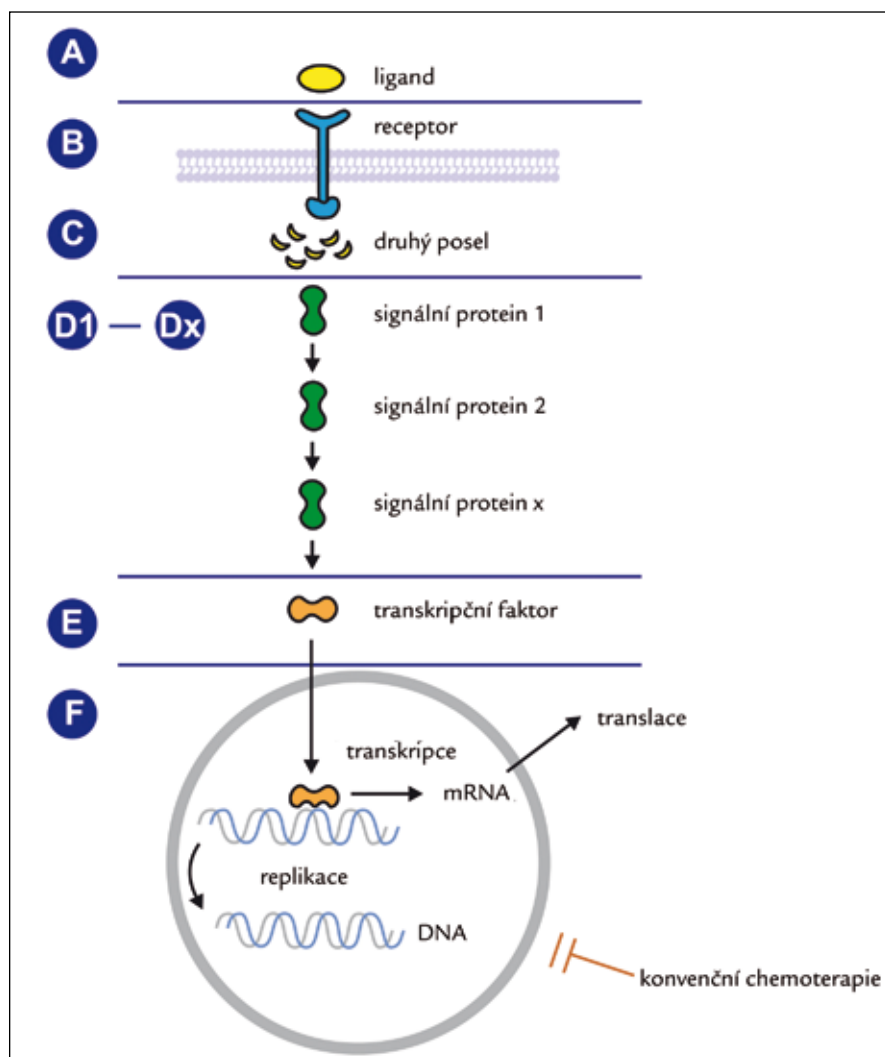
doru. Používaná cytostatika lze tedy označit jako „šírokospektrá“. To vyplývá z jejich mechanismu účinku znázorněného na obr. 1. Konvenční cytostatika se vážou na určité buněčné struktury



Obr. 1. Mechanismus účinku konvenčních cytostatik.



Obr. 2. Mechanismus účinku cílených léčiv.



Obr. 3. Obecné schéma přenosu signálu z membránového receptoru do nitra buňky. Různé úrovně možného terapeutického zásahu u aberantně aktivovaných drah.

(DNA, RNA, cytoskelet, proteiny) a inhibují jejich funkci [1,2]. Jen nepřímo inhibují apoptózu (druhotně, cestou genetického stresu a zástavy buněčného cyklu). Z jejich obecného antiproliferačního účinku vyplývají četné nežádoucí účinky. Testování klasických cytostatik většinou předcházelo poznatkům o jejich mechanismu účinku. Tak např. dusíkatý yperit byl zaveden do klinické praxe dříve než byla známa struktura DNA.

Cílená léčba (cílená chemoterapie)

je konceptuální pojem, který byl navržen na základě určení specifických biomarkerů daného onemocnění, kterými jsou buď povrchové znaky exprimované buňkami nádoru popřípadě buňkami mikroprostředí, nebo tzv. „drugable“ molekuly, tj. molekuly podílející se na patologických buněčných interakcích [3,4] (obr. 2). Za historický mezník počátku cílené terapie se zpravidla považuje zavedení imatinibu do léčby chronické myeloidní leukemie (CML) v roce 2000. Imatinib inhibuje chimerický fúzní onkoprotein BCR-ABL, který vzniká následkem chromozomální translokace t(9;22), která je patognomickým molekulárním markerem CML. Nízkomolekulární inhibitor blokuje aberantní signalizaci tyrozin-kinázy ABL a její proliferativní signály [5,6]. Podobně i ostatní cílená terapeutika interferují se specifickými proteiny a aberantně aktivovanými nitrobuňčnými kaskádami na různých úrovních signální dráhy (viz též obr. 3). Mohou přímo indukovat apoptózu (na rozdíl od konvenčních cytostatik), přerušují onkogenní signály, inhibují sebeobnovu, popř. indukují diferenciaci. Interferují s komplexními procesy angiogeneze a metastazování či imunitní odpovědi [7]. Mají úzké spektrum účinnosti více méně na nádorové buňky (on target effect). Často jsou cíleny i na nemaligní buňky mikroprostředí a jejich toxicita na nemaligní buňky je relativně omezená (off target effect) a je obvykle nižší než u konvenčních cytostatik. Přetrvávající toxicita cílených terapeutik vyplývá ze dvou skutečností. Za první žádná cí-

lená látka není stoprocentně specifická pro danou molekulu a/nebo signální dráhu, ale ovlivňuje více či méně i jiné buněčné pochody. Za druhé aberantní molekuly nebo signální dráhy typické pro dané maligní onemocnění neplní obvykle výlučně patologickou funkci u tohoto nádorového onemocnění, ale „zkržičeně“ inhibují i jiné onkoproteiny (např. imatinib není výlučným inhibitorem BCR-ABL, ale inhibuje celou škálu jiných kináz – PDGFR, KIT).

Cílená léčiva jsou většinou nízkomolekulární chemické látky s přesně definovanou strukturou. Přesto termín cílená léčba může zahrnovat léčiva v podobě proteinových makromolekul, což se někdy považuje za důvod k označení biologická léčba. Cíleným mechanismem účinku působí totiž některé monoklonální protilátky. Cílená a biologická léčba jsou sice dva odlišné pojmy, ale s výrazným překryvem. Ne každé biologické léčivo je cílené, ne každé cílené léčivo může být označeno jako biologické, jak je patrné z tab. 1.

Cílená léčiva a jejich klasifikace

Klasifikace cílených léčiv většinou vychází z úrovně signální dráhy, na kte-

Tab. 1. Příklady cílených a necílených léčiv.

	Necílená léčiva	Cílená léčiva
nízkomolekulární chemoterapeutika	gemcitabin etopozid	imatinib temsirolimus
biologické látky	interferony	monoklonální protilátky

rou cílený lék působí (ligand – receptor – přenašeč – transkripční faktor) a kterou může v kterémkoliv jejím úseku přerušit. Schematické znázornění je uvedeno na obr. 3.

Inhibice růstového faktoru (ligandu), který po vazbě na specifický membránový receptor spustí sled nitrobuněčných pochodů, označovaných jako transdukční kaskáda [8]. Jedinou v praxi používanou látkou blokující růstový faktor je monoklonální protilátka bevacizumab (Avastin), který je blíže zmíněn v odstavci „monoklonální protilátky“.

Inhibice extracelulárních domén receptorů pro růstové faktory. Zablokování transdukční kaskády lze dosáhnout též inhibicí receptorů pro růstové faktory. K blokádě extracelulárních domén receptorů se používají rovněž monoklonální protilátky.

K blokádě intracelulárních domén se používají inhibitory receptorových tyrozinkináz [9] (tab. 2). Důsledky blokádního účinku by teoreticky měly být nejvíce patrné u nádorů s vysokou expresí příslušných receptorů pro daný růstový faktor (např. EGFR, VEGFR). Tab. 2 shrnuje nejdůležitější a klinicky používané **inhibitory TK domény receptorů rodiny EGFR**. Erlotinib (Tarceva) se ukázal jako užitečný lék metastazujícího nemalobuněčného bronchogenního karcinomu (NSCLC). Podobné účinky a indikace má též gefitinib (Iressa), kdežto lapatinib (Tyverb) se osvědčil v léčbě metastazujícího karcinomu prsu.

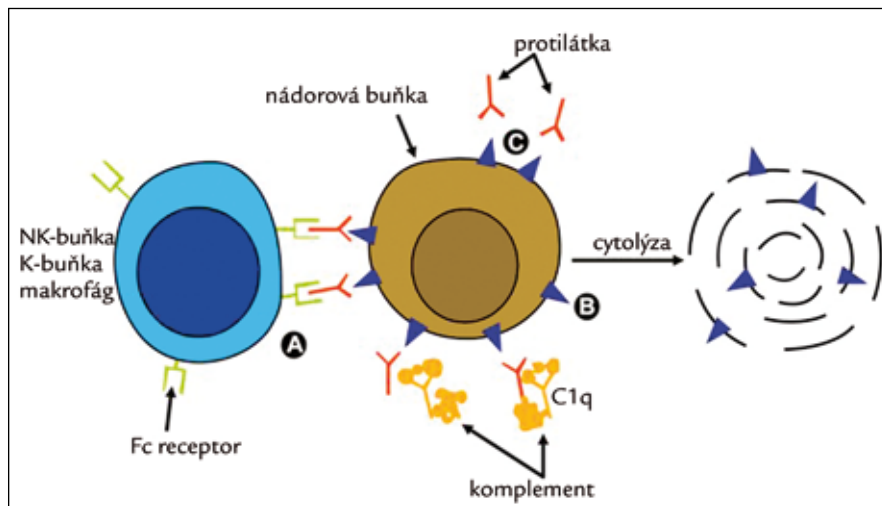
Inhibici receptorových domén VEGFR působí několik látek uvedených v tab. 3. Jsou účinnými inhibitory angiogeneze. Patologická angiogeneze se podílí na progresi, šíření a metasta-

Tab. 2. Inhibitory receptorových tyrozinkináz (TKI) pro různé receptory a signální dráhy.

TKI	Obchodní přípravek	Cílová struktura	Indikace
TKI s účinkem na TK domény receptorů rodiny EGFR			
erlotinib	Tarceva	EGFR/ERBB1/HER1	NSCLC
gefitinib	Iressa	EGFR/ERBB1/HER1	NSCLC
afatinib	Tomtovak	EGFR	NSCLC
vandetanib	Zactima	EGFR/ERBB1/HER1	štítná žláza
lapatinib	Tyverb	EGFR/ERBB2/HER2/NEU	prs
TKI s převážným účinkem na angiogenezi			
vandetanib	Caprelsa	VEGFR2,3, c-kit,RET,EGF/HER1	ledviny
cediranib	Recentin	VEGF1,2, c-kit, PDGFR b	
nintedanib	Vergatef	VEGF1-3.FGFR1.PDGFR a/b	NSCLC
pazopanib	Votrient	VEGF 1-3.c-kit, PDGFRa/b	ledviny
axitinib	Inlyta	VEGF 1-3 PDGFRβ c kit	štítná žláza
motesanib	AMMG 706	VEGF1-3,C-kit, PDGFR b	
regorafenib	Stivarga	VEGF2, TIE2	kolorektum
multikinázové inhibitory			
sunitinib	Sutent	PFGFR, KIT, RET, Flt3	ledviny, GIST
sorafenib	Nexavar	PDGFR, CEGFR, KIT, FLT3	játra, ledviny
inhibitory m-TOR			
temsirolimus	Torisel	m-TOR	ledviny
everolimus	Afinitor	m-TOR	SCLC, sarkomy, neuroendokrinní tumory

Tab. 3. Inhibitory nerekceptorových tyrozinkinázových proteinů.

TKI	Obchodní přípravek	Cílová struktura	Indikace
imatinib	Glivec	BCR-ABL, KIT	CML, GIST
nilotinib	Tasigna	BCR-ABL, KIT, PDGFR	CML
dasatinib	Sprycel	BCR-ABL, KIT, PDGFR, SRC	CML
vemurafenib	Zelboraf	B-RAF/MEK/ERL	melanom



Obr. 4. Mechanismus účinku monospecifických monoklonálních protilátek. (A) ADCC – antibody dependent cellular cytotoxicity, (B) CDC – complement dependent cytotoxicity, (C) – přímý cytotoxický účinek protilátky.

zování nádoru, a proto se možnosti její inhibice staly předmětem intenzivního bádání. Nejúčinnější se zdá výše zmíněná neutralizace VEGF monoklonální protilátkou (bevacizumab – Avastin), která se stala součástí komplexní léčby karcinomu kolorekta nebo karcinomu prsu. Inhibitory receptorových domén uvedených v tab. 3 jsou ještě předmětem klinického testování [11]. Výsledky klinických studií však již prokázaly účinnost u některých solidních nádorů, jako jsou metastazující karcinom ledviny, kolorektální karcinom, NSCLC a karcinom štítné žlázy. Inhibice angiogeneze má význam nejen v omezení kancerogeneze a metastazování, ale může být užitečná i mimo onkologii (např. v očním lékařství k blokádě nitrooční neovaskularizace, u revmatoidní artritidy, při léčbě chronických zánettlivých procesů).

Tzv. **multikinázové inhibitory** významně zlepšily prognózu metastazujícího karcinomu ledvin a jater. Pro úplnost uvádíme ještě inhibitory m-TOR,

kteří se testují u karcinomu ledviny, nebo u sarkomů, malobuněčného plicního karcinomu a u neuroendokrinních nádorů [12].

TKI s účinkem na nerekceptorové tyrozinkinázové proteiny (ABL, SRC) se již staly nepostradatelné především v léčbě CML, gastrointestinálního stromálního tumoru (GIST) a některých dalších onemocnění [13]. Jsou uvedeny v tab. 3. Za zvláštní zmínku stojí nedávno objevený inhibitor kaskády B-Raf/MEK/ERK vemurafenib (Zelboraf) účinný (při mutaci onkogenu B-Raf) u maligního melanomu. Jak bylo již řečeno, mezi cílená léčiva patří také monoklonální protilátky.

Monoklonální protilátky (MoAb)

Monoklonální protilátky jsou protilátky produkované jedním klonem B-lymfocytů a vykazují tudíž shodnou antigenní specifitu. Dlouhou dobu se používaly hlavně k diagnostickým účelům. Teprve v roce 1997 povolil americký úřad pro kontrolu léčiv (FDA)

klinickou aplikaci historicky první monoklonální protilátky antiCD20 (rituximabu) k léčbě nádorového onemocnění. Od té doby jsou do klinické praxe zaváděny každoročně desítky nových MoAb k léčebným účelům (a to nejen v onkologii) a celkový počet klinicky zkoušených MoAb již přesáhl stovku [14,15].

Monospecifické MoAB

V klinické praxi se dosud používají převážně monospecifické MoAb, tj. protilátky obsahující 2 identická vazebná ramena. Patří většinou do třídy IgG. Mají schopnost vázat se na epitopy konkrétních povrchových nádorových antigenů či solubilních proteinů (CD20, CD33, CD40, CD52 atd.), dále na růstové faktory (VEGF), na membránové receptory (EGFR, VEGFR), či na adhezivní molekuly (EpCAM, integriny), cytokiny (TNF, interleukiny). První MoAb zaváděné do klinické praxe byly směřovány na povrchové znaky nádorových, resp. lymfomových či leukemických buněk.

Mechanismus jejich účinku je znázorněn na obr. 4. Fab fragment (antibody binding) slouží k vazbě antigenu, Fc fragment zprostředkovává vazbu a aktivaci pomocných buněk imunitního systému (makrofágů, NK-buněk). Tento mechanismus se označuje jako ADCC (antibody dependent cellular cytotoxicity). Z cytotoxických buněk se uvolňuje perforin a granzym, které mají význam pro indukci apoptózy. Dalším mechanismem je aktivace komplementu (CDC – complement dependent cytotoxicity), jehož složky pak penetrují buněčnou membránu a mají cytolytický účinek. Kromě toho mají MoAb i přímý cytotoxický účinek.

Terapeutický účinek MoAb u solidních nádorů může spočívat v blokádě vazby ligandu na specifický receptor buď neutralizací ligandu (bevacizumab), nebo vazbou na extracelulární doménu receptoru (cetuximab, trastuzumab). V obou případech blokuje MoAb aktivaci příslušné signální

dráhy (transdukční kaskády), a proto lze léčbu MoAb zahrnout pod širší pojem cílené léčby. Terapeutický účinek u neonkologických onemocnění je způsoben většinou bloádou cytokinů, které hrají důležitou roli v patogenezi příslušného onemocnění (zpravidla inhibice TNF). Kromě onkologie se tedy staly významným léčebným přínosem v dalších disciplínách vnitřního lékařství, především v revmatologii, gastroenterologii, endokrinologii, částečně i v pneumologii, neurologii a dermatologii.

Používané monoklonální protilátky lze rozdělit podle jejich původu a způsobu přípravy na čistě lidské nesoucí koncovku -mumab, čistě myší (-momab), chimerické (-ximab) nebo humanizované (-zumab). Praktičtější je dělení MoAb podle cílové struktury, které uvádíme v tomto sdělení. Uvedeme přehled současně používaných protilátek (1) v hematologické onkologii, (2) u solidních nádorů, (3) v jiných podoborech vnitřního lékařství.

V hematologické onkologii

Protilátky proti membránovým antigenům leukocytů (tab. 4). Nejpoužívanější je chimerická MoAb antiCD20 rituximab (Mabthera). V kombinaci s chemoterapií se stal rituximab zlatým standardem pro léčbu folikulárních lymfomů, chronické lymfocytární leukemie (CLL) i difuzních velkobuněčných lymfomů (DLBCL). Uplatňuje se i v udržovací léčbě folikulárních lymfomů. V současné době probíhá několik set multicentrických studií, které zkoumají možnosti jeho širšího uplatnění. Ofatumumab (Arzerra) je plně lidská protilátka IgG κ (podobně jako rituximab antiCD20), ale rozeznává epitop CD20 na odlišných místech než rituximab, což napovídá, že by mohl být účinný i u nemocných rezistentních na rituximab. Z klinických studií vyplývá jeho účinnost zejména u folikulárních lymfomů, u lymfomů z plášťové zóny (MCL) a u chronické lymfocytární leukemie (CLL). U rezistentních forem CLL se osvědčil alemtuzumab (Mac-

Tab. 4. Protilátky proti membránovým antigenům leukocytů.

Protilátka	Obchodní název	Cílová struktura	Indikace
rituximab	Mabthera	CD20	NHL, CLL
ofatumumab	Arzerra	CD20	NHL, CLL
alemtuzumab	MacCampath	CD52	rezistentní CLL
galiximab		CD80	rezistentní NHL
lumiliximab	Lucid	CD23	CLL
lintuzumab	Zamyl	CD33	AML, MDS
zanolimumab	HuMaxCD4	CD4	Mycosis fungoides
veltuzumab		CD20	DLBCL
epratuzumab		CD20	rezistentní NHL
dacetuzumab		CD40	DLBCL, myelom
lucatumumab		CD40	myelom
elotuzumab		CD40	myelom

Tab. 5. Protilátky proti receptorům EGFR/ERBB/HER.

Protilátka	Obchodní název	Cílová struktura	Indikace
trastuzumab	Herceptin	ERBB2/HER2/NEU	karcinom prsu
cetuximab	Erbitux	EGFR/ERBB1/HER1	karcinom kolorekta, ORL
panitumomab	Vectibix	EGFR/ERBB1/HER1	karcinom kolorekta
pentuzumab	Omnitarg	ERBB2/HER2/NEU	karcinom prsu, ovaria, NSCLC
nimotuzumab	Theralog	EGFR/ERBB1/HER1	karcinom pankreatu, ORL

Campath). Je účinný nejen u rezistentních forem CLL, ale používá se též k likvidaci reziduální choroby [16,17].

Veltuzumab je další z antiCD20 protilátek s aktivitou u difuzních velkobuněčných lymfomů (DLBCL), epratuzumab u folikulárních NHL rezistentních na rituximab. K léčbě rezistentních NHL se doporučuje též galiximab, chimerická protilátka antiCD80, kterou je možno kombinovat s rituximabem. Dosud však není schválen ke klinickému použití. K léčbě CLL jsou k dispozici 2 protilátky. Lumiliximab (Lucid), antiCD23, se zdá být předurčen k terapii CLL, neboť antigen CD23 je exprimován na všech buňkách CLL. Kromě obvyklých mechanismů účinku byl prokázán stimulační účinek lumiliximabu na apoptózu, neboť snižuje expresi BCL-2 a aktivuje kaspázy. Jeho účinnost se v současné době prověřuje v klinických studiích. Zanolimumab je čistě lidská protilátka, která se zkouší u mycosis fungoides, Sézaryho syndromu a dalších lymfoproliferací exprimujících CD4 (angioimunoblas-

tický lymfom, T-velkobuněčný lymfom). Lintuzumab (Zamyl) (SGN33) je protilátka proti antigenu CD33 exprimovanému na povrchu buněk akutní myeloidní leukemie (AML). Protilátky antiCD40 dacetuzumab a lucatumumab, podobně jako elotuzumab, se zkoušejí v léčbě mnohočetného myelomu, ale jeví účinnost i u dalších lymfoproliferací.

U solidních nádorů

Protilátky proti receptorům rodiny EGFR/ERBB/HER se uplatňují především v léčbě solidních nádorů (tab. 5). Trastuzumab (Herceptin) je protilátka proti receptoru ERB2/HER2/NEU zvýšeně exprimovaného u pacientek s karcinomem prsu, ale zvýšená exprese byla prokázána též u karcinomu prostaty a ovaria [19]. Pertuzumab (Omnitarg) se váže na odlišný epitop než trastuzumab, zdá se, že má synergní účinek s trastuzumabem. Cetuximab (Erbitux) je protilátka proti extracelulární doméně receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR/ERBB/HER1).

Tab. 6. Antiangiogenní protilátky a protilátky indukující imunitní odpověď.

Protilátka	Obchodní název	Cílová struktura	Indikace
Antiangiogenní protilátky			
bevacizumab	Avastin	VEGFR1-3	karcinom prsu, kolorekta, ovarium, CNS
volociximab		$\alpha_5\text{-}\beta_1$ -integrin	karcinom ledviny
Protilátky indukující imunitní odpověď			
ipilimumab	Yervoy	CTLA-4	maligní melanom
tremelimumab		CTLA-4	maligní melanom

Vazba na receptor zablokuje aktivaci signálního přenosu kaskády MAPK a pAKT [20]. Indikační podmínkou je nemutovaný stav genu KRAS u buněk nádorové tkáně (asi 60 % nemocných). V případě mutace je signální dráha trvale stimulována bez ohledu na blokádu EGFR, a proto se podávání cetuximabu v těchto případech jeví jako

neúčelné. Kromě kolorektálního karcinomu je cetuximab indikován k terapii lokálně pokročilých forem spinocelulárního karcinomu ORL oblasti. Panitumumab je protilátka s vysokou afinitou k receptoru EGFR. Má podobné indikace i podobná indikační omezení jako cetuximab. Nimotuzumab má mít omezenější nežádoucí účinky. V roce

2008 získal status „orphan drug“ (přípravek pro vzácná onemocnění) pro léčbu karcinomu pankreatu.

Protilátky s antiangiogenním účinkem jsou v popředí zájmu, neboť inhibice angiogeneze může významně ovlivnit růst nádoru a jeho metastazování [21]. Nejvíce zkušeností je s neutralizační protilátkou proti ligandu VEGF, který se váže na receptory VEGFR1-3, takže jeho neutralizace komplexně blokuje novotvorbu cév v nádoru. Touto protilátkou je bevacizumab (Avastin). V kombinaci s chemoterapií se podává v léčbě kolorektálního karcinomu, karcinomu prsu, karcinomu plic, ledviny i nádorů CNS. Ranibizumab je fragment bevacizumabu pro nitrooční aplikaci. VEGF-trap a volociximab (protilátka proti $\alpha_5\text{-}\beta_1$ -integrinu) jsou předmětem klinického testování (tab. 6).

Protilátky indukující imunitní odpověď mohou působit bloádou inhibičních molekul (např. CTLA-4) nebo stimulací kostimulačních molekul (protilátka anti 4-1BB). CTLA-4 se vyskytuje na povrchu T-lymfocytů a patří spolu s antigenem CD28 k hlavním regulátorům imunologické odpovědi. CTLA-4 tlumí imunitní odpověď a jeho blokáda protilátkou umožní dlouhodobou aktivaci a proliferaci T-lymfocytů a v ideálním případě napadení a destrukci nádorových buněk cytotoxickými T-lymfocyty [22]. V současné době se zkoušejí 2 lidské MoAb blokující CTLA-4, a to ipilimumab (IgG1 MoAb) (Yervoy) a tremelimumab (homologní IgG2 protilátka), obě s příznivými efekty u maligního melanomu.

V jiných podoborech vnitřního lékařství

Léčba MoAb se stala přínosem i v léčbě různých onemocnění zejména v revmatologii [23–25], v gastroenterologii [26] i v dalších podoborech vnitřního lékařství [27,28] (tab. 7).

Konjugované protilátky

Konjugované protilátky jsou konstruovány se záměrem posílit protiná-

Tab. 7. Monoklonální protilátky v léčbě neonkologických onemocnění.

Protilátka	Obchodní název	Cílová struktura	Indikace
MoAB v gastroenterologii			
infiximab	Remicade	TNF	Crohnova choroba
adalimumab	Humira, Trudexa	TNF	ulcerózní kolitida
natalizumab	Tysabri	integriny	
belimumab	Benlysta	BAFF	
vedolizumab		integriny	
MoAb v reumatologii			
infiximab	Remicade	TNF	revmatoidní artritida
adalimumab	Humira	TNF	juvenilní artritida
cetrolizumab	Cimizia	TNF	psoriatická artritida
golimumab	Simponi	TNF	SLE
ocrelizumab		CD20	
abatacept	Orencia	CD80, CD86	
etanercept	Enbrel	sol. rec. TNF	
tocilizumab	(Ro-Actemra)	IL-6R	
MoAb v neurologii			
natalizumab			roztroušená skleróza
MoAb v pneumologii			
omalizumab	Xolair	IgE1	perzistující astma
MoAb v hematologii			
eculizumab	Soliris	kompl. C5	PNH
mepolizumab	Bosatria	IL5	hypereozinofilní syndrom
MoAB v endokrinologii			
otelixizumab	Tolerx	CD3	diabetes mellitus 1. typu
teplizumab		CD3	diabetes mellitus 1. typu

dorovou účinnost [29]. Nejčastěji se používá konjugace s radionuklidem, s cytostatikem nebo s toxinem. Navázaná látka je protilátkou dopravena do cílové tkáně, kde pak uplatní svůj cytotoxický účinek. V případě navázaného radionuklidu se podle povahy zářiče cytotoxický účinek projeví i na elementech uvnitř nádorové masy (tab. 8).

U nás se používá ibritumomab tiuxetan (Zevalin) – protilátka antiCD20 konjugovaná s yttriem ^{90}Y . ^{90}Y je β zářič s průnikem do vzdálenosti 11,9 mm působící cytolyzu i v omezeně vaskularizovaném nádoru. Efektivní polčas zářiče je 30 hod. Protilátka je indikována k léčbě rezistentních forem NHL. Tositumomab (Bexxar), protilátka s navázaným jodem (^{131}I) u nás není k dispozici. Inotuzumab ozogamicin (Ino-Vate) je antiCD33 protilátka konjugovaná s calicheamycinem, cytostatikem izolovaným z *Micromonospora calichensis* působícím zlomy DNA. Používá se v léčbě NHL. Brentuximab vedotin (Adcetris) je chimerická protilátka antiCD30 konjugovaná enzymaticky štěpitelnou vazbou s monometylauristatinem E (MMAE). V cirkulaci je přípravek stabilní, po vazbě na cílovou buňku se rychle internalizuje a odštěpený MMAE působí zánik buňky. Testuje se u refrakterních lymfoproliferací a u Hodgkina lymfomu. Trastuzumab DM1- je označení trastuzumabu konjugovaného s mytansinem (cytostatikum inhibující mikrotubuly) s předpokládanou účinností u karcinomu prsu, a to i v případech rezistentních na trastuzumab [20]. Nabutumomab estafenatox je protilátka konjugovaná se stafylokokovým enterotoxinem E (estafenatox). Jde v podstatě o fúzní protein – imunotoxin. Látka byla schválena v EU pro karcinom ledviny, testuje se u NSCLC.

Bispecifické/trifunkční monoklonální protilátky

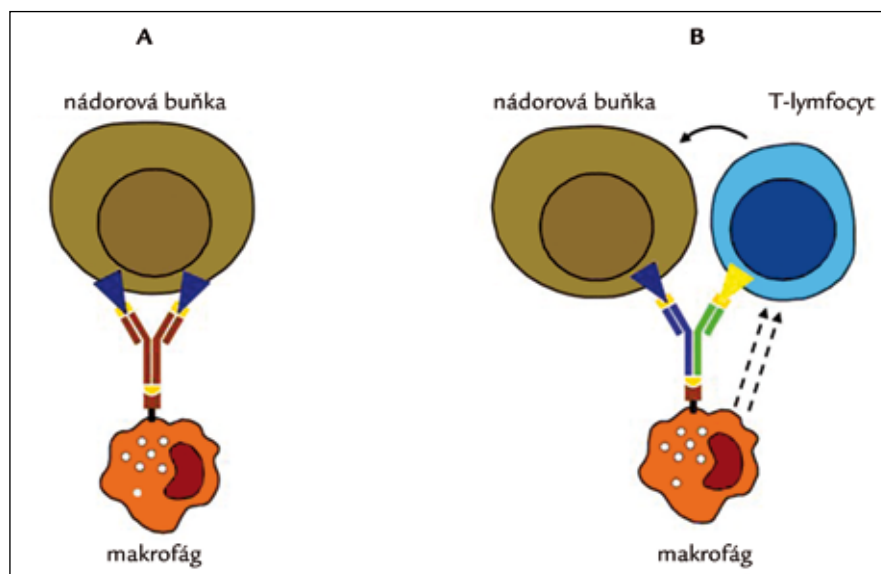
Obsahují dva různé Fab fragmenty a mají proto schopnost vázat dva odlišné antigeny (obr. 5). Při přípravě klasickou hybridomovou technikou vznikají tzv. protilátky trifunkční, které mají kromě dvou odlišných Fab fragmentů též Fc fragment [30]. Tím aktivují pomocné buňky (makrofágy, dendritické buňky, NK-buňky), jinými slovy indukují ADCC [31]. Jedním fragmentem Fab vážou nádorový antigen, kdežto druhým atrahují T-lymfocyty do místa nádoru. Navíc pomocné buňky stimulují navázané T-lymfocyty, což dále zesiluje protinádorový účinek protilátky. Bispecifické/trifunkční protilátky jsou zatím předmětem klinického testování. Ke klinickému použití byla zatím schválena protilátka catumaxomab (Removab) k léčbě rezistentního maligního ascitu. Protilátka je zaměřena proti EpCAM (epithelial cell adhesion molecule) a antigenu CD3.

Tab. 8. Konjugované monoklonální protilátky.

Protilátka	Obchodní název	Cílová struktura	Použití
s radionuklidem ^{90}Y ibritumomab tiuxetan	Zevalin	CD20	rezistentní NHL
s radionuklidem ^{131}I tositumomab 81C6	Bexxar Neuradiap	CD20 tenascin	rezistentní NHL gliomy
s cytostatikem calicheamycinem gemtuzumab ozogamicin inotuzumab ozogamicin	Mylotarg Ino-Vate	CD33 CD22	AML NHL
s cytostatikem monometylauristatinem brentuximab vedotin	Adcetris	CD30	Hodgkinův lymfom refrakterní lymfoproliferace
s cytostatikem mytansinem trastuzumab DM-1		ERBB2/ /HER2/NEU	karcinom prsu
se stafylokokovým enterotoxinem nabutumomab estafenatox	Anyara	antigen STT4	NSCLC, karcinom ledviny

látky jsou zatím předmětem klinického testování. Ke klinickému použití byla zatím schválena protilátka catumaxomab (Removab) k léčbě rezistentního maligního ascitu. Protilátka je zaměřena proti EpCAM (epithelial cell adhesion molecule) a antigenu CD3.

Závěr
Během posledních 10 let pronikla cílená léčba téměř do všech podoborů vnitřního lékařství a její zavedení významně



Obr. 5. Rozdíl v mechanismu účinku monospecifické a bispecifické protilátky. Bližší komentář v textu.

zlepšilo prognózu mnoha onemocnění. Zatímco v onkologii nachází největší uplatnění v kombinaci s konvenční chemoterapií, u neonkologických onemocnění jsou cílená léčiva vysoce efektivní i v samostatném podání. Moderní metody genového inženýrství umožňují syntézu vysokého počtu účinných protilátek a jsou zaváděny i protilátky nové generace. Jsou to tzv. diabodies rekombinantně připravené protilátkové fragmenty [25]. Fv fragment je část Fab fragmentu, která reálně váže antigen, svFV (single chain fragment variable) je tvořen dvěma Fv fragmenty spojenými rekombinantně do jednoho řetězce. Jinou formou jsou peptibodies rekombinantně připravené fúzní proteiny Fc fragmentů s polypeptidy vykazujícími vazebnou afinitu ke specifickým molekulám (ligandům, receptorům apod.). Mezi peptibodies patří např. romiplostim (Nplate), fúzní protein Fc fragmentu a IgG polypeptidu s vazebnou (stimulační) afinitou k receptoru pro trombopoetin. Podobně jako nativní trombopoetin stimuluje trombocytopoézu. Do jaké míry najdou protilátky nové generace širší uplatnění v klinické praxi, ukáží teprve příští léta.

Literatura

1. Airley R. Cancer chemotherapy. Wiley-Blackwell, Oxford 2009.
2. Dorr RT, Von Hoff DD. Cancer chemotherapy handbook. Appleton and Lange, Norwalk, 1994.
3. Klener P. Klinická onkologie. Praha: Galén-Karolinum 2002.
4. Mladosičiová B et al. Molekulové mechanismy patogenézy nádorů. Bratislava: SAP 2011, 123 s.
5. Estey E. New drugs in acute myeloid leukemia. Semin Oncol 2008; 35: 439–448.
6. Mayer J, Klamová H, Žáčková D et al. Imatinib v první linii léčby s nově diagnostikovanou chronickou myeloidní leukémií v chronické fázi. Transfuzie Hematol Dnes 2008; 15: 150–158.
7. Klener P, Klener jr. P. Nová protinádorová léčiva a léčebné strategie v onkologii. Praha: Grada Publishingh 2010.
8. Moreira IS, Fernandes PA, Ramos MJ. Vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibition - a critical review. Anticancer agents Med Chem 2007; 7:223–245.
9. Hartman JT, Haap M, Koop HG et al. Tyrosine kinase inhibitors - a review on pharmacology metabolism and side effects. Curr Drug Metab 2009; 10: 470–481.
10. Wong MK, Lo AL, Lam B et al. Erlotinib as a salvage treatment after failure of first line gefitinib in non small cell lung cancer. Cancer Chemother Pharmacol 2009; 64: 656–663.
11. Ferrara N, Kerbel RS. Angiogenesis as a therapeutic target. Nature 2005; 438: 967–974.
12. Chan S. Targeting the mammalian target of rapamycin (m-TOR): a new approach to treating cancer. Br J Cancer 2004; 25: 1420–1424.
13. Klener P, Klener jr. P. ABL1, SRC a další ne-receptorové proteinkinázy jako nové cíle specifické protinádorové terapie. Klin Onkol 2010; 23: 203–209.
14. Adams GP, Weiner LM. Monoclonal antibody therapy of cancer. Nature Biotechnol 2005; 23: 1147–1157.
15. Weiner LM, Surana R, Wang S. Monoclonal antibodies: versatile platforms for cancer immunotherapy. Natur Rev 2010; 10: 317–327.
16. Belada D. Monoklonální protilátky v léčbě lymfomů. Remedia 2008; 6: 416–423.
17. Tazi L, Nafil H, Mahmal L. Monoclonal antibodies in hematological malignancies: past, present and future. J Cancer Res Ther 2012; 7: 309–407.
18. Castillo J, Winer E, Quinsberry O. Newer monoclonal antibodies for hematological malignancies. Exp Hematol 2008; 36: 755–768.
19. Palácová M. Trastuzumab. Remedia 2009; 20: 4–13.
20. Van Cutsem E. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. New Engl J Med 2009; 369: 1408–1417.
21. Ellis LM, Hicklin DJ. VEGF-targeted therapy: mechanisms of antitumor activity. Cancer 2008; 8: 579–591.
22. Weber J. Ipilimumab: controversies in its development, utility and autoimmune adverse events. Cancer Immunol Immunother 2009; 58: 823–830.
23. Chan AC, Carter PJ. Therapeutic antibodies for autoimmunity and inflammation. Nature rev 2010; 10: 301–316.
24. Choy EHS, Kingsley GH, Panayi GS. Monoclonal antibody therapy in rheumatoid arthritis. Brit J Rheumatol 1998; 37: 484–490.
25. Yuvienco C, Schwartz S. Monoclonal antibodies in rheumatic diseases. Med Health/Rhode Island 2011; 94: 320–324.
26. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease. Gastroenterology 2006; 130: 323–333.
27. Kelly RJ, Hill A, Arnold LM et al. Long-term treatment with eculimumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 2011; 117: 6786–6792.
28. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E et al. A randomized, placebo controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med 2006; 354: 899–904.
29. Carter PJ, Senter PD. Antibody-drug conjugates for cancer therapy. Cancer J 2008; 14: 154–169.
30. Kontermann RF. Recombinant bispecific antibodies for cancer. Acta Pharmacol 2005; 26: 1–9.
31. Goldenberg DM, Cardillo IM, Shi V et al. Bispecific anti CD20/22 antibodies inhibit B-cell lymphoma proliferation by unique mechanism of action. Blood 2008; 111: 2211–2219.
32. Nelson AI, Reichert JM. Development trends for therapeutic antibody fragments. Nature Biotechnol 2009; 27: 331–337.

prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc.

www.lf1.cuni.cz

e-mail: Pavel.Klener@ruk.cuni.cz

Doručeno do redakce: 3. 1. 2013

www.kardiologickarevue.cz