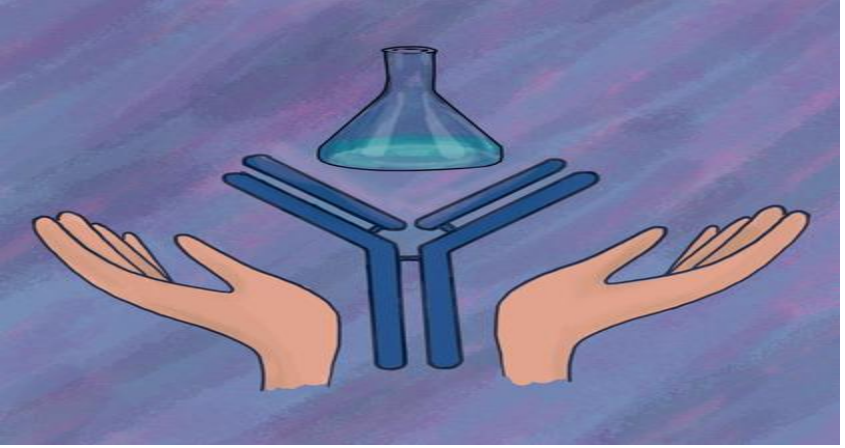


ANTICORPII MONOCLONALI ÎN ONCOLOGIE

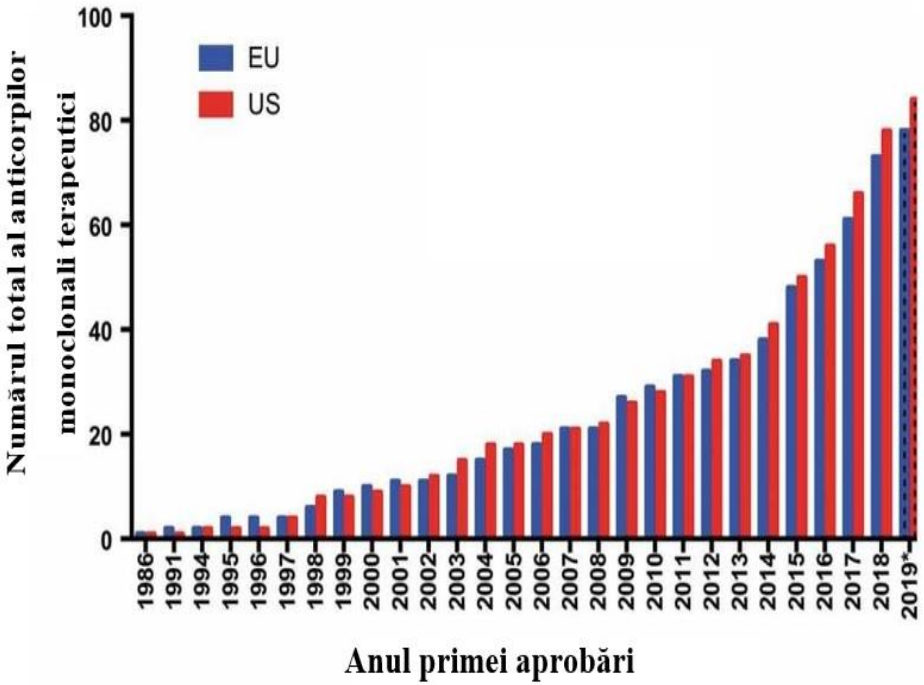
Bacinschi Nicolae
Catedra farmacologie și farmacologie clinică
Dr.hab.șt.med., profesor universitar
9 octombrie 2020

Actualitatea temei

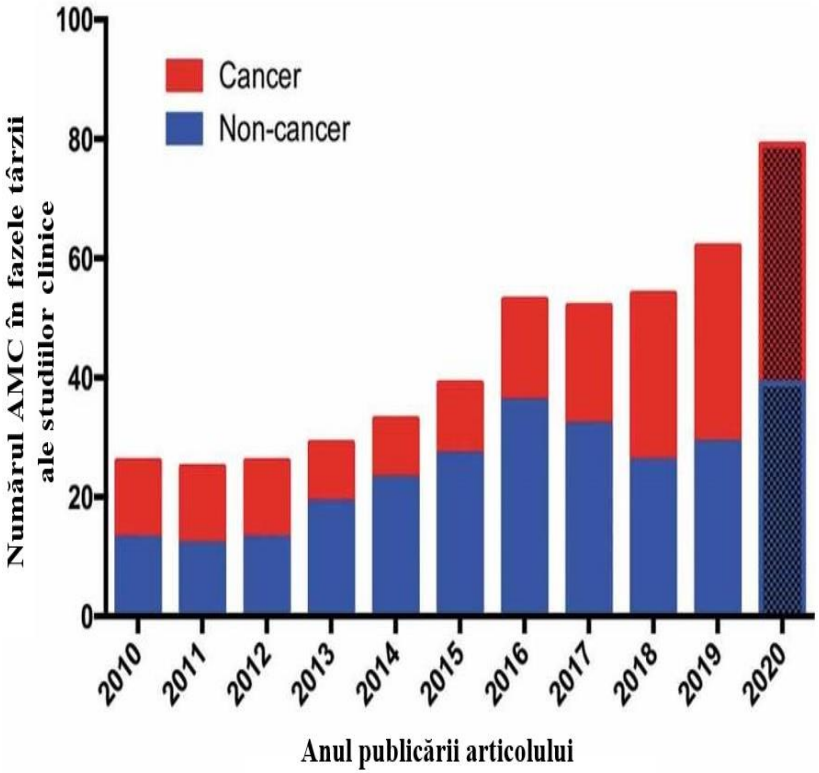
- **Cancerul este a doua patologie ca incidență, circa 18 milioane de cazuri noi, și cauză de deces, 9,5 milioane anual, la nivel mondial.**
- **la nivel mondial în anul 2030 se vor depista până la 24 de milioane de cazuri noi.**
- **Actualmente terapia anticanceroasă clasică (radioterapie, chirurgie și chimioterapie sistemică), care cunoaște o dezvoltare continua în ultimele decenii, prezintă un șir de dezavantaje ce le limitează tolerabilitatea și eficacitatea clinică.**
- **Terapiile anticanceroase până în prezent au fost concepute să interfereze cu factorii moleculari ai tumorigenezei, necesari pentru creșterea și progresia tumorii.**
- **Chimioterapiile citotoxice existente de obicei vizează celulele canceroase cu proliferare rapidă împiedicând diviziunea celulară prin influența la diferite etape ale ciclului celular.**
- **acestea acționează preponderent nespecific și afectează celule sănătoase cu multiplicare rapidă, precum măduva osoasă, producând reacții adverse severe.**

Agrawal B., 2019; Seebacher N.A.et al., 2019;Eirini S.et al.,2020;

Dinamica preparatelor anticorpilor monoclonali



Numărul cumulativ de anticorpi terapeutici aprobați pentru prima dată în SUA sau UE, 1986-2019 (Kaplon H.et al.,2020)



Preparatele anticorpilor monoclonali în perioada 2010-2020, inclusiv în studiile clinice în fazele târzii (Kaplon H.et al.,2020)

Actualitatea temei

- **Preparatele anticorpilor monoclonali (AMC) utilizate în tratamentul maladiilor oncologice constituie 50% din volumul tuturor AMC disponibili pe piața farmaceutică.**
- **Inițial AMC au țintit citokinele solubile, iar în prezent acționează și asupra receptorilor membranari, posedă un timp de înjumătățire crescut și o acțiune mai complexă.**
- **Principiile farmacologiei au permis dezvoltarea unor molecule terapeutice mici cu afinitate înaltă, selective și potente, cu reducerea efectelor în afara țintei și interacțiunilor medicamentoase.**
- **Concepte precum agonismul complet și parțial, selectivitatea funcțională și modulația alosterică au devenit din ce în ce mai relevante în caracterizarea terapiei cu AMC.**
- **De rând cu AMC cu țintă unică s-au dezvoltat anticorpi conjugați, peptide terapeutice sintetice, „schele" alternative de AMC, proteine de fuziune și AMC bi- și multi-specifici.**
- **Anticorpii monoclonali au mai multe beneficii:**

➢ **specificitate mai mare**

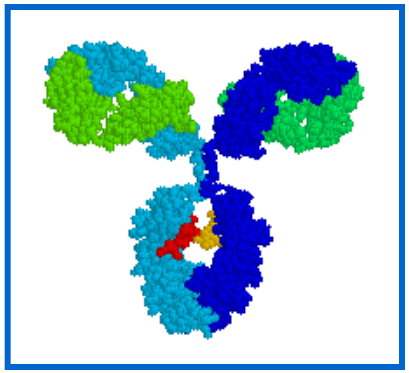
➢ **eficacitate potențial crescută prin terapie țintită**

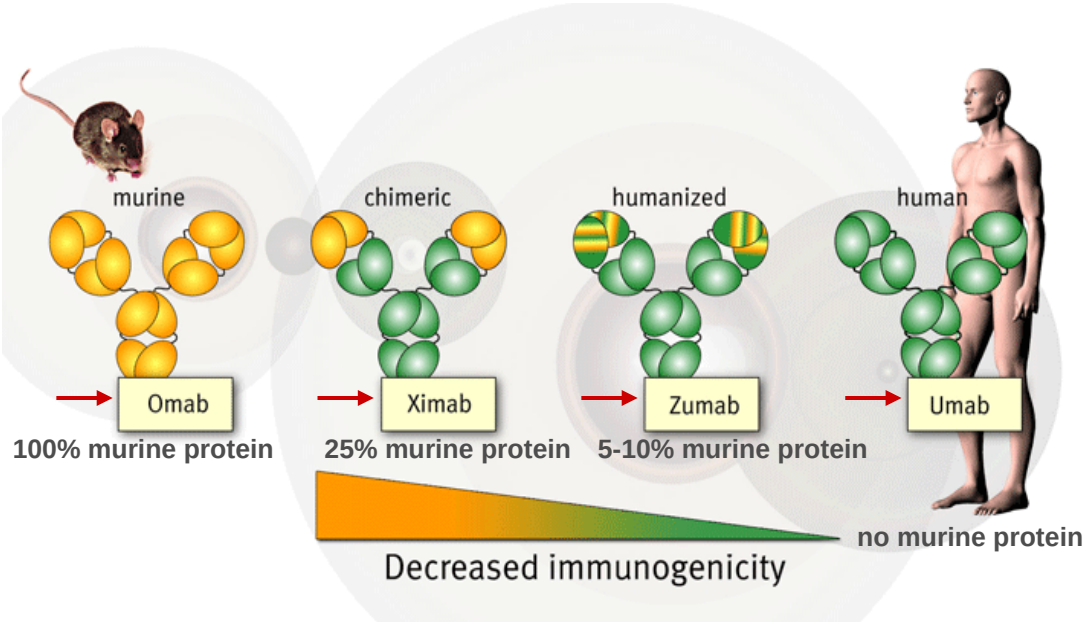
➢ **mai puține efecte adverse,**

➢ **mai puține interacțiuni medicamentoase.**

[Castelli M.S.et al., 2019; Авдеева Ж.И.et al,2015;].

nomenclatura anticorpilor monoclonali





- ACM murinici = omab/onab (ex. muromonab)
- ACM chimerici = ximab (ex. infliximab, rituximab)
- ACM umanizati = zumab (ex. certolizumab, natalizumab)
- ACM umani = mumab (ex. adalimumab, ustekinumab)

Anticorpii monoclonali simpli

AMC simpli ce participă nemijlocit în realizarea efectului terapeutic își pot realiza acțiunea prin:

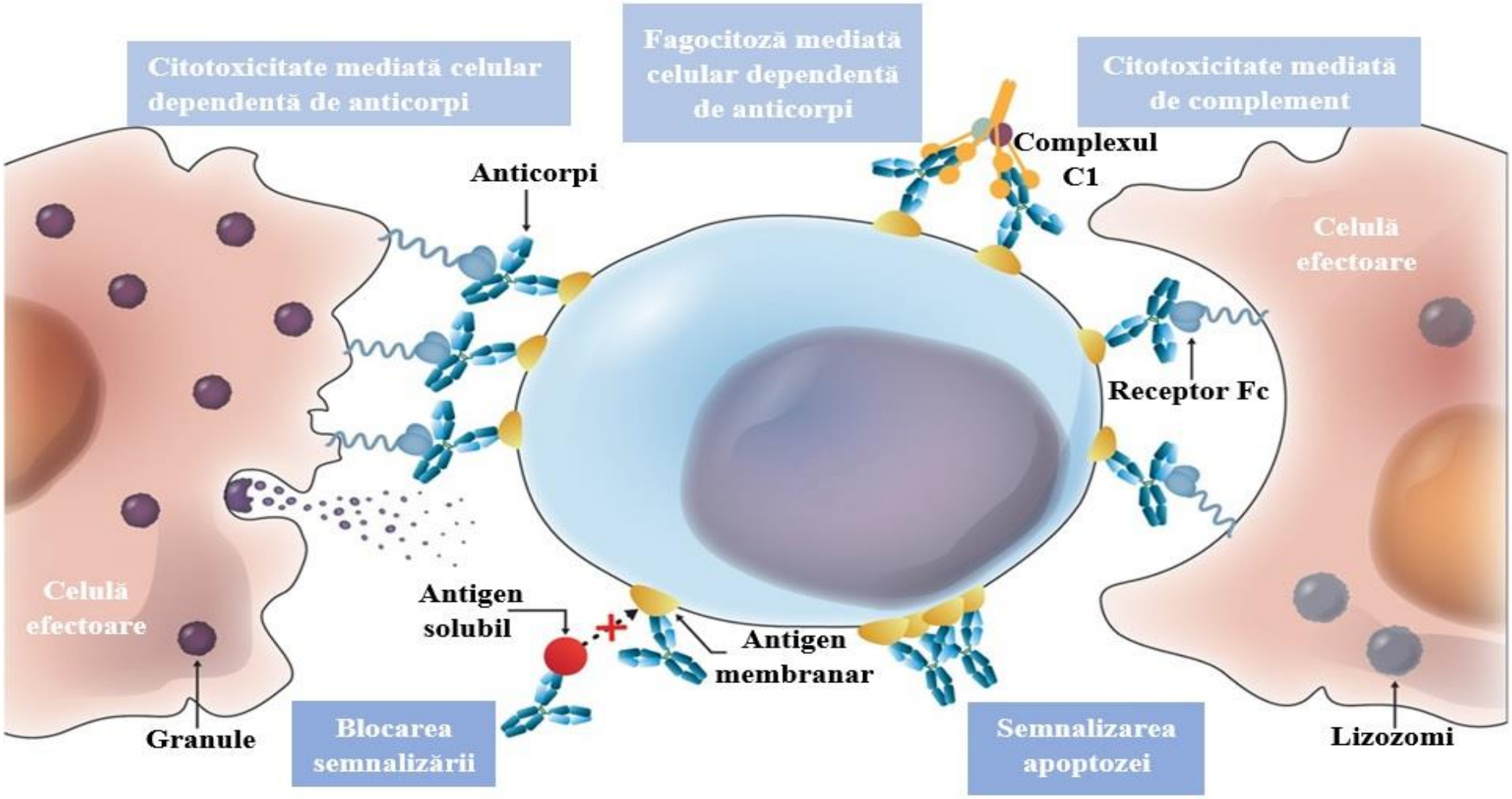
- **cuplarea cu antigenii exprimați pe celulele canceroase;**
- **inițierea mecanismelor răspunsului imun natural al organismului care exercită efect citotoxic;**
- **interacțiunea cu antigenii ce asigură proliferarea sau creșterea tumorii.**

Mecanismele acțiunii citotoxice a AMC se pot reduce la:

- **activarea componentelor complementului;**
- **inducerea citotoxicității anticorp-dependente;**
- **inducerea apoptozei;**
- **blocarea receptorilor și întreruperea lanțurilor de semnalizare intracelulară;**
- **inhibarea moleculelor biologic active pentru realizarea fenotipului tumoral;**
- **inducerea răspunsului idio- sau antiidiotipic;**
- **inhibarea creșterii tumorii prin diminuarea formării vaselor noi etc.**

[Almagro J.C.et al., 2018; Ponziani S.et al., 2020; Авдеева Ж.И.et al,2015;].

Mecanismele posibile de acțiune a AMC [Almagro J.C.et al., 2018;].



AMC conjugați

- **Conjugații anticorp-medicament (CAM) au devenit agenți antitumorali promițători în medicina personalizată a canceruluio modalitate importantă pentru tratamentul cancerului în viitor.**
- **sunt constituiți dintr-un medicament cu activitate citotoxică legat încrucișat de un anticorp monoclonal, care vizează antigenele exprimate într-un număr mai mare pe celulele tumorale decât pe celulele normale.**
- **CAM, prin asigurarea unui mecanism de țintire selectivă pentru medicamentele citotoxice, îmbunătățesc indicele terapeutic în practica clinică.**
- **În componența CAM se pot include medicamentele chimioterapeutice:**

➢ **antimetaboliții (metotrexat, 6-mercaptopurină, 5-fluorouracil, citarabină, gemcitabină etc.),**

➢ **molecule care interferează cu polimerizarea microtubulilor (alcaloizi vinca, taxani)**

➢ **molecule care lezează ADN-ul (antracicline, nitrogenii),**

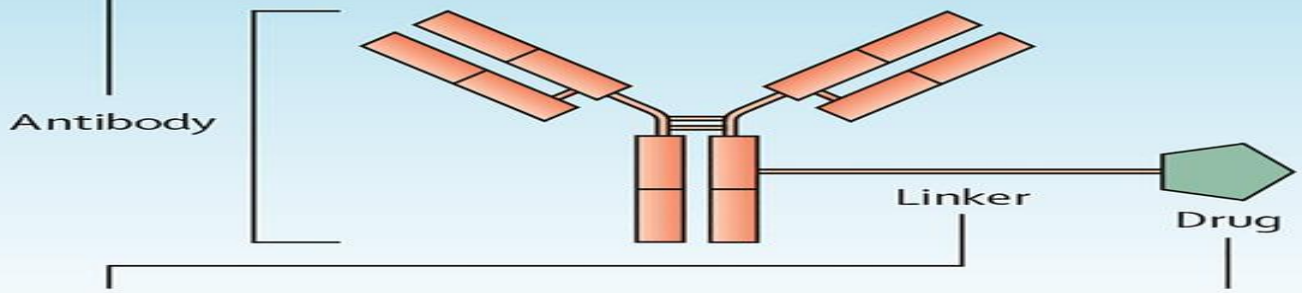
- **ultimele generații includ:**

✓ **agenți de deteriorare/alchilare a ADN-ului (duocarmicină, calicheamicină, indolino-benzodiazepină)**

✓ **molecule care interferează cu structura microtubulilor (maitansinoizi, auristatini etc.).**

[Thomas A.et al, 2016;Almagro J.C.et al., 2018; Ponziani S.et al., 2020; Авдеева Ж.И.et al,2015;].

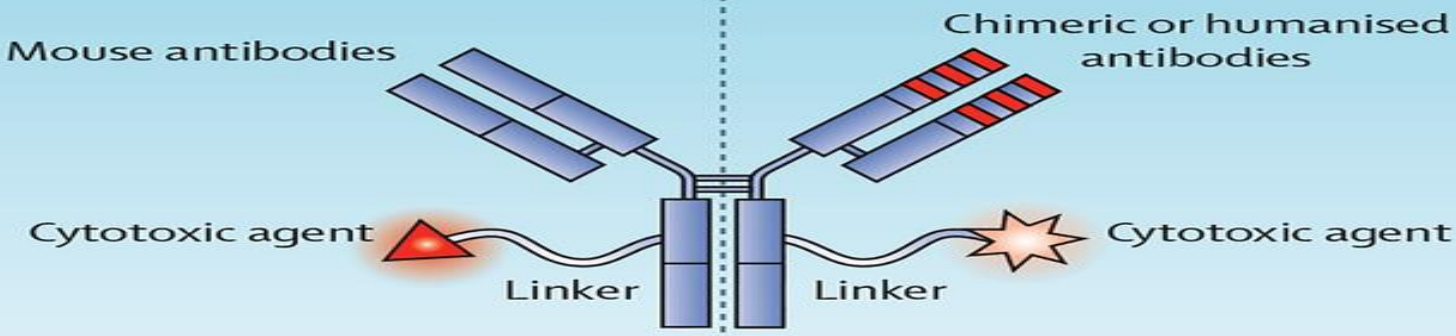
- Target antigen should be highly expressed on tumour cells with limited expression on healthy tissues
- Antibody should have high affinity and avidity for tumour antigen



- Stable in circulation
- Must efficiently release the cytotoxic agent inside tumour cell

- Highly potent since only a limited number of molecules can be attached to the antibody

Early-generation



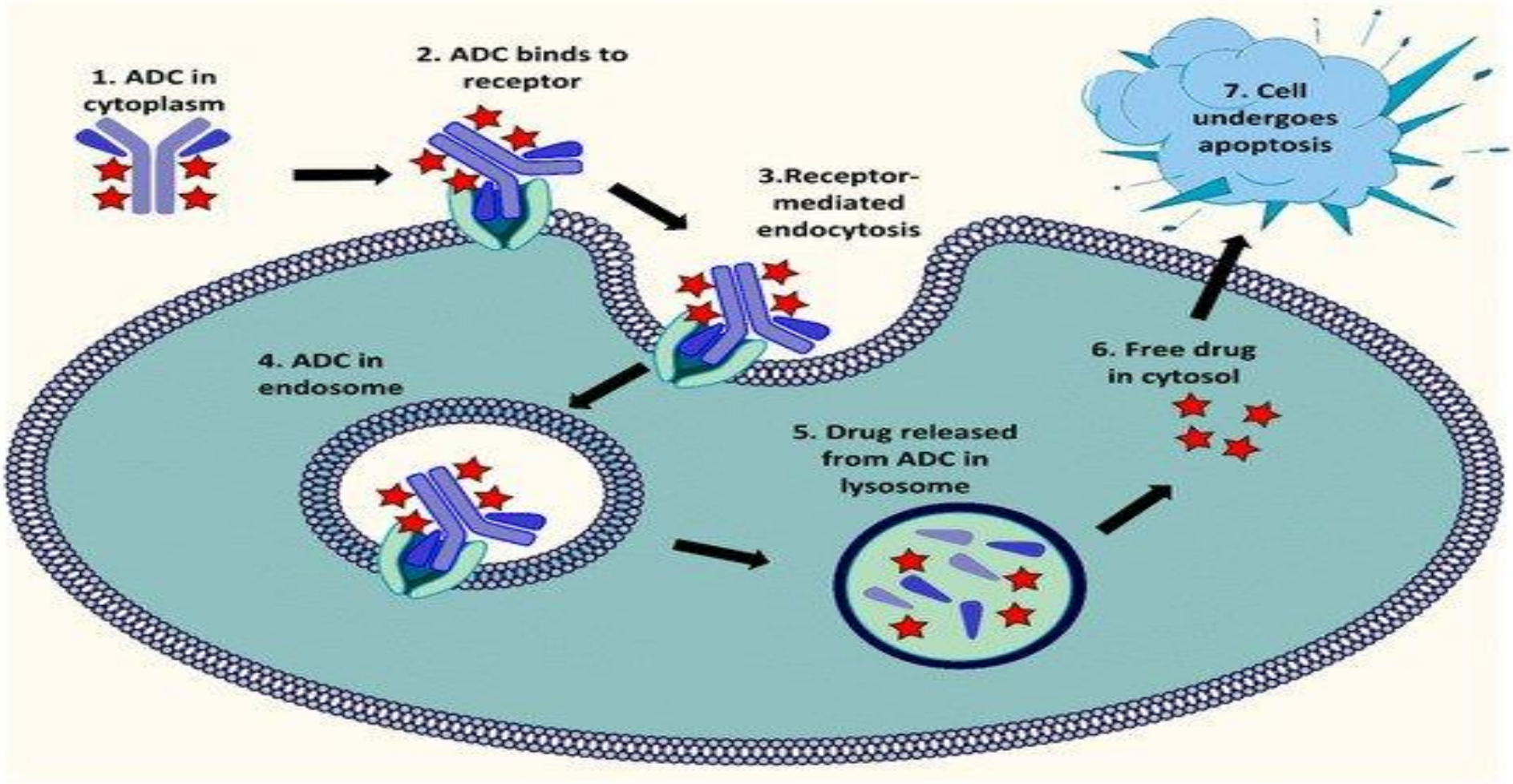
- Immunogenic
- Unstable in circulation
- Unable to release active drug inside tumour cell
- Chemotherapy drugs such as:
  - Doxorubicin
  - Vinca alkaloids (eg, vinblastine)
  - Methotrexate

New-generation

- Decreased immunogenicity
- Use of efficient linker technology:
  - Disulphide linkage
  - Dipeptide linkage
  - Hydrazone linkage
- Highly potent agents with IC_{50} in subnanomolar range:
  - Calicheamicin
  - Maytansine derivative (DM1, DM4)
  - Auristatin (MMAE, MMAF)

Thomas A.et al, Antibody-drug conjugates for cancer therapy. *Lancet Oncol*. 2016;17(6):e254-e262.

MECHANISMUL GENERAL DE ACȚIUNE A AMC CONJUGAȚI.



Chen H.et al.,,2017

AMC folosesc următoarele mecanisme

1. **Modificarea semnalelor celulare.** **Celulele tumorale pot transporta receptori pentru diferiți factori de creștere pe propria suprafață. Interacțiunea factorului de creștere cu receptorul va duce la o proliferare crescută și va contribui la deteriorarea sănătății. În unele tumori mamare, un număr mare de receptori HER2 sunt localizați pe membranele celulare. Dacă receptorul se leagă de ligand - factorul de creștere epidermică - acesta va intensifica creșterea și divizarea celulelor. Blocarea receptorului cu anticorpi are un efect antitumoral: celulele maligne se înmulțesc mai puțin și mor.**

2. Citotoxicitate dependentă de complement. **Anticorpii atașați celulei pot activa sistemul complementului cu efect agresiv asupra membranei celulare și moartea ullterioară. Această strategie este utilizată în tratamentul leucemiei limfoblastice cronice. AMC se leagă de receptorii CD20 din membrane și direcționează sistemul complementului către limfoblast, care este distrus de imunitatea proprie.**

3. Consolidarea efectului citotoxic al celulelor imune. **Sistemul complementului se referă la imunitatea umorală - factori necelulari ai apărării organismului împotriva agenților străini. Anticorpii activează receptorii de pe suprafața macrofagelor ce le sporește capacitatea de luptă împotriva celulelor tumorale din organism**.

4. Dezvoltarea imunității adaptive. **AMC au prioritatea de a stimula organismul să lupte împotriva tumorii. Reacțiile citotoxice, care duc la distrugerea celulelor canceroase, permit sistemului imun al pacientului să cunoască mai bine antigenele canceroase, care devin disponibile pentru reprezentare, iar sistemul imun manifestă capacitatea de a combate independent celulele tumorale**

[Shuptrine C.W.et al.,2012; Seebacher N.A.et al., 2019; Лебедев В.Н. ,2018].

Ținetele pentru AMC

Antigen category	Examples of antigens	Tumor types expressing antigen
Cluster of differentiation (CD) antigens	CD20	non-Hodgkin lymphoma
	CD30	Hodgkin lymphoma
	CD33	Acute myelogenous leukemia
	CD52	Chronic lymphocytic leukemia
Glycoproteins	EpCAM	Epithelial tumors (breast, colon, lung)
	CEA	Epithelial tumors (breast, colon, lung)
	gpA33	Colorectal carcinoma
	Mucins	Epithelial tumors (breast, colon, lung, ovarian)
	TAG-72	Epithelial tumors (breast, colon, lung)
	Carbonic anhydrase IX	Renal cell carcinoma
	PSMA	Prostate carcinoma
	Folate binding protein	Ovarian tumors
Glycolipids	Gangliosides (e.g., GD2, GD3, GM2)	Neuroectodermal tumors, some epithelial tumors
Carbohydrates	Lewis-Y[2]	Epithelial tumors (breast, colon, lung, prostate)
Vascular targets	VEGF	Tumor vasculature
	VEGFR	Epithelium-derived solid tumors
	αVβ3	Tumor vasculature
	α5β1	Tumor vasculature
Growth factors	ErbB1/EGFR	Glioma, lung, breast, colon, head and neck tumors
	ErbB2/HER2	Breast, colon, lung, ovarian, prostate tumors
	ErbB3	Breast, colon, lung, ovarian, prostate tumors
	c-MET	Epithelial tumors (breast, ovary, lung)
	IGF1R	Lung, breast, head and neck, prostate, thyroid, glioma
	EphA3	Lung, kidney, colon, melanoma, glioma, hematological malignancies
	TRAIL-R1, TRAIL-R2	Solid tumors (colon, lung, pancreas) and hematological malignancies
	RANKL	Prostate cancer and bone metastases
Stromal and extracellular matrix antigens	FAP	Epithelial tumors (colon, breast, lung, head and neck, pancreas)
	Tenascin	Glioma, epithelial tumors (breast, prostate)

Scott A.M.et al.,2012; Almagro J.C.et al., 2018; Ясный И., 2018

Concluzii

- **Preparatele AMCse consideră agenți antitumorali promițători în medicina personalizată a cancerului.**
- **Evoluția tehnologiilor de obținere a determinat obținerea AMCmurini, himerici, umanizați și umani ⇒acțiuni țintite cu eficacitate și inofensivitate înaltă.**
- **Dezvoltarea AMCconjugați a permis eficentizarea utilizării preparatelor chimioterapice antitumorale.**
- **Elucidarea particularitălor patogenetice a sistemului imun antitumoral a determinat evidențierea mecanismelor moleculare și patogenetice de acțiune a anticorpilor monoclonali.**

Mulţumesc pentru atenţie