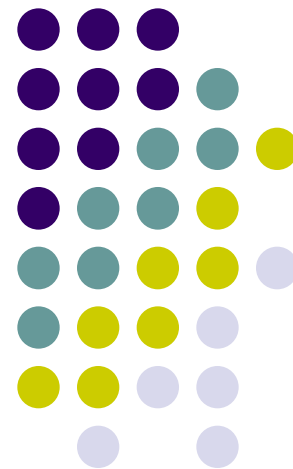


ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΩΝ ΝΟΣΩΝ

Αργύρης Συμεωνίδης
Καθηγητής Αιματολογίας
Πανεπιστημίου Πατρών



Στρατηγική ολικής θεραπείας: Στάδια ή φάσεις αντινεοπλασματικής θεραπείας



- Προθεραπεία
(θεραπεία ελάττωσης του φορτίου της νόσου)
- Θεραπεία εφόδου
- Θεραπεία εδραίωσης – Θεραπεία μετά την ύφεση
- Θεραπεία συντήρησης της ύφεσης – Θεραπεία υπολειμματικής νόσου
- Θεραπεία υποτροπής
- Θεραπεία διάσωσης

Φορτίο νόσου αναλόγως της ανταπόκρισης στην θεραπεία ασθενούς με Χρόνια Μυελογενή Λευχαιμία

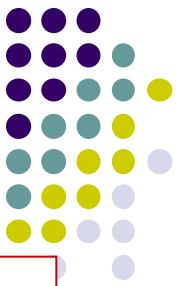
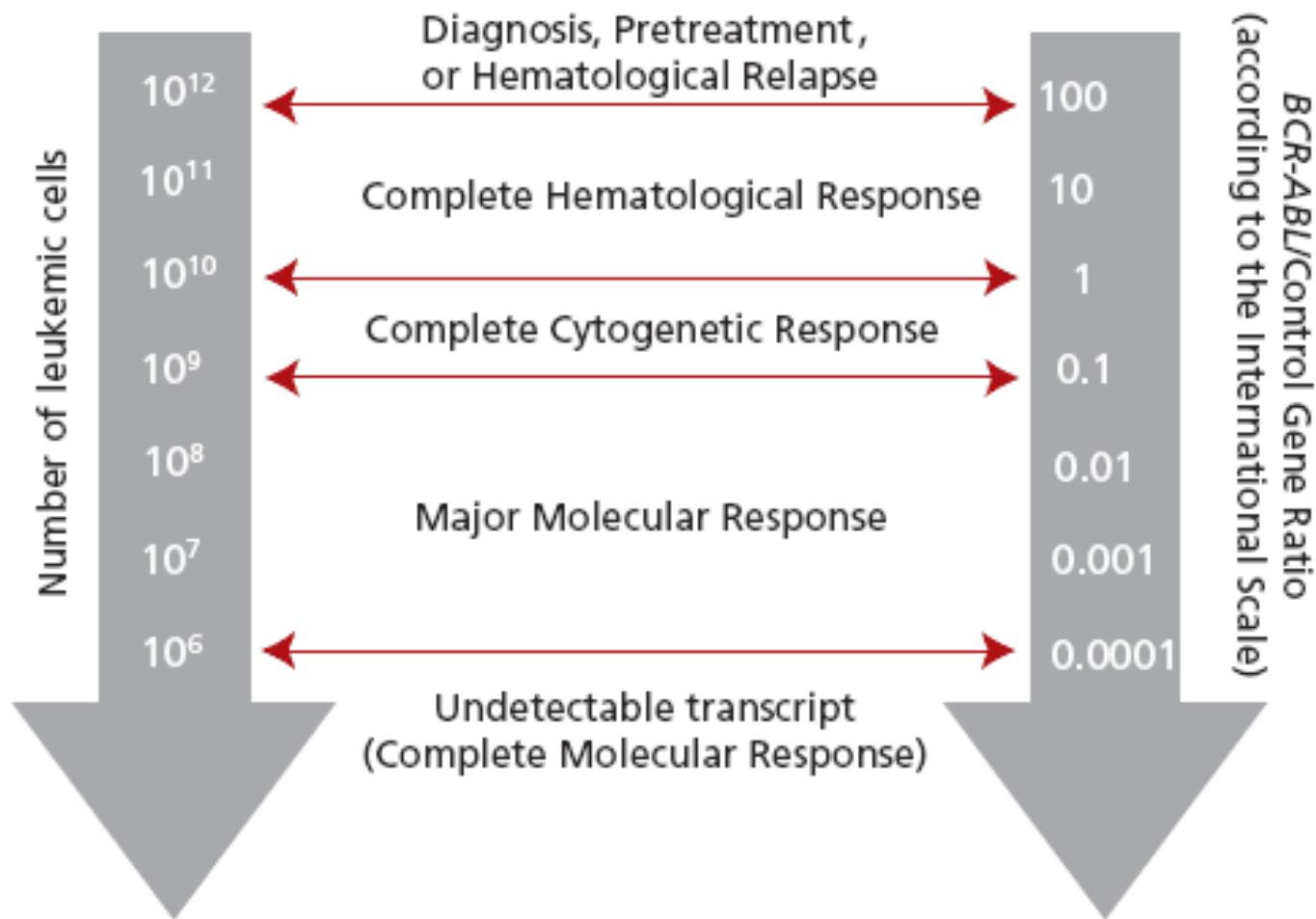
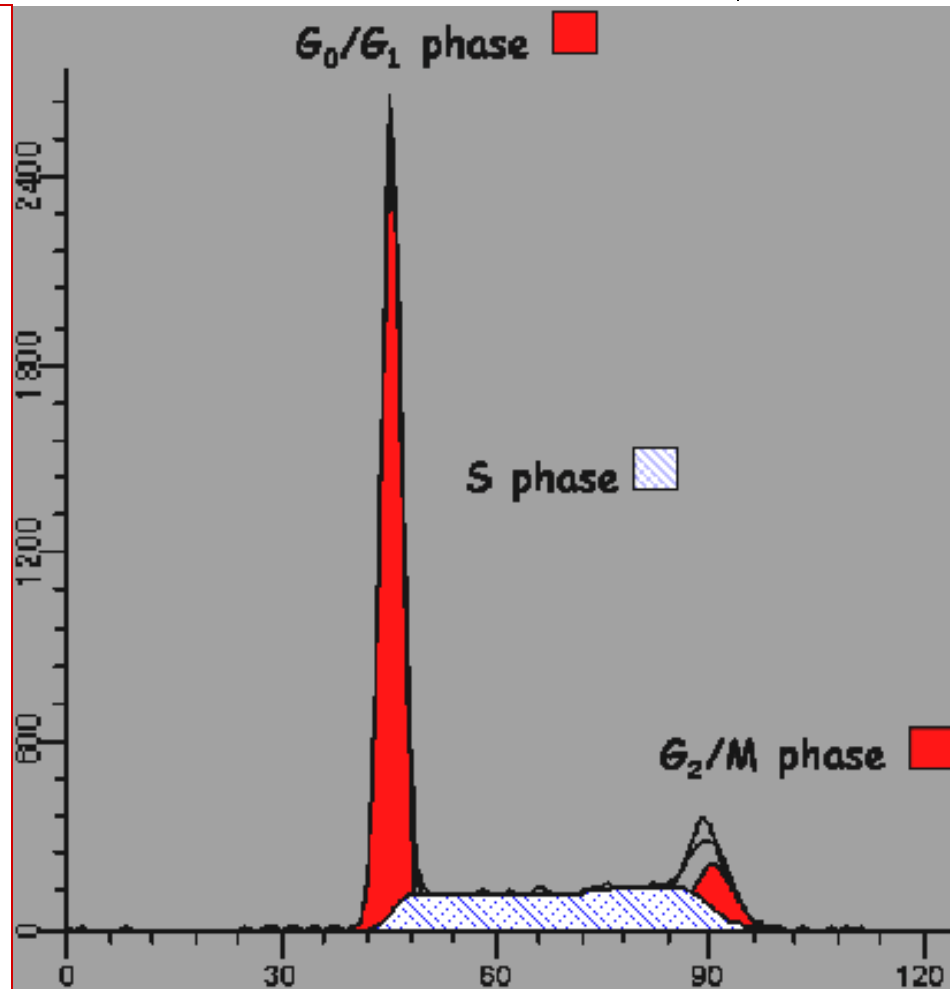
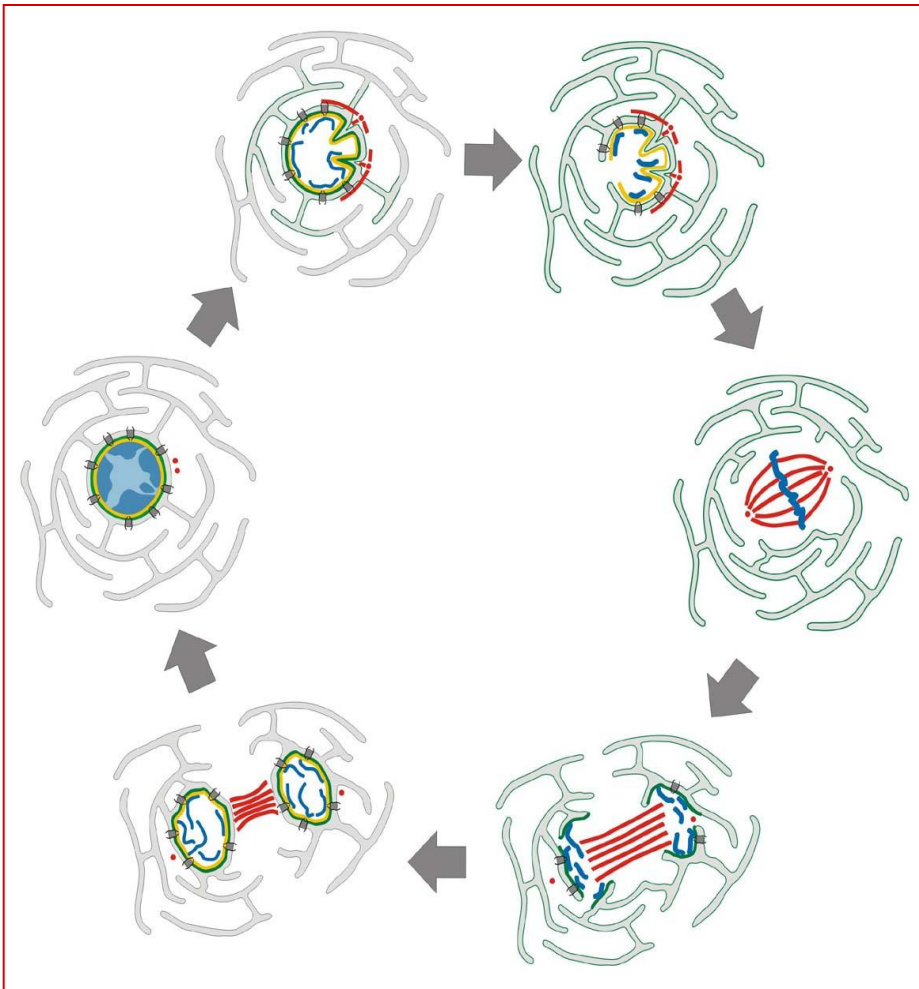


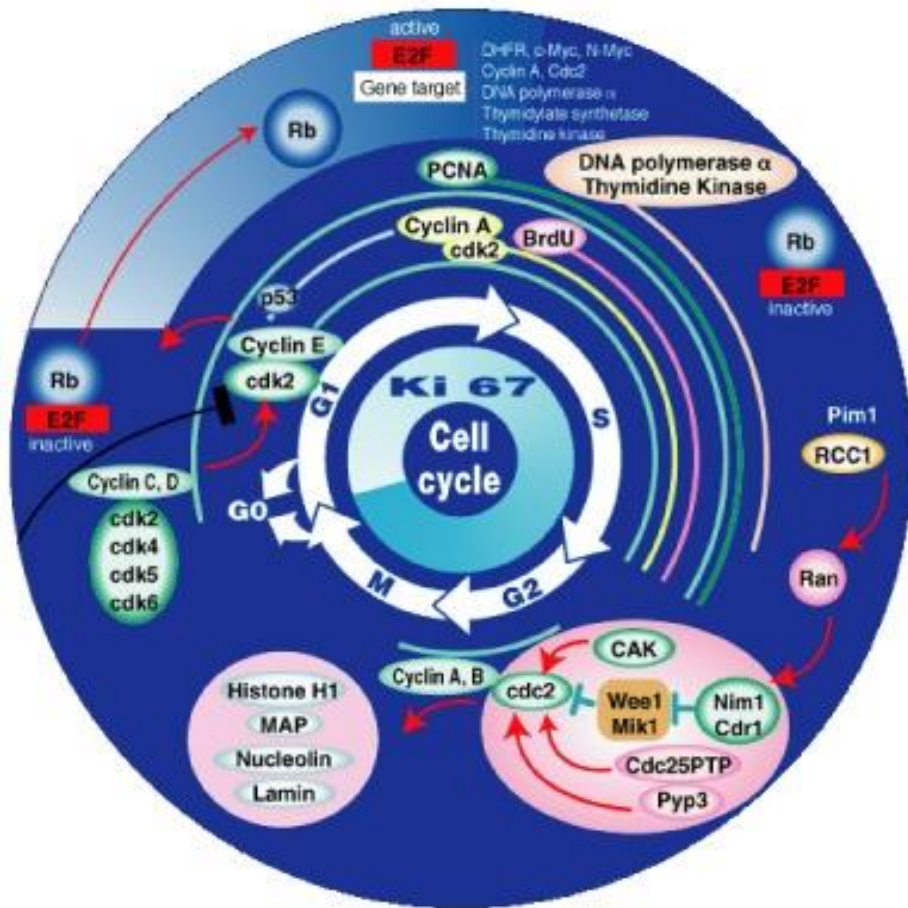
Figure 2. The *BCR-ABL* Transcript Percent Parallels the Number of Leukemic Cells⁹



Ανάδειξη του κλάσματος αύξησης ενός κυτταρικού πληθυσμού με κυτταρομετρία ροής

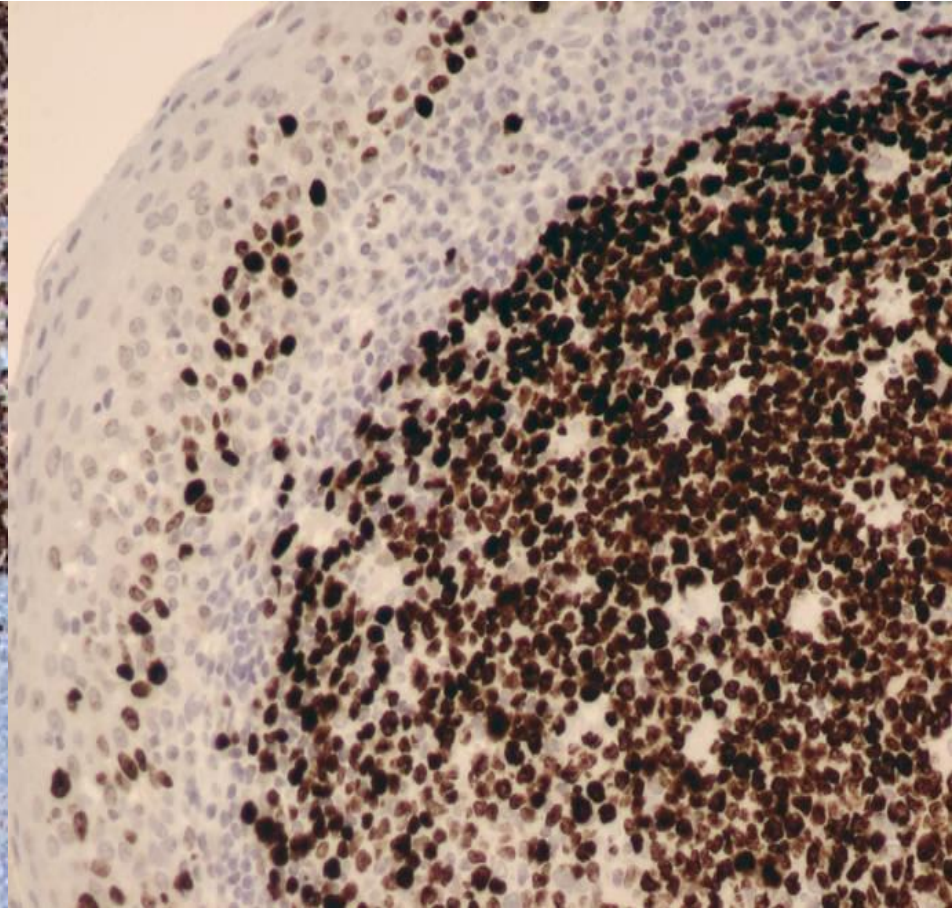
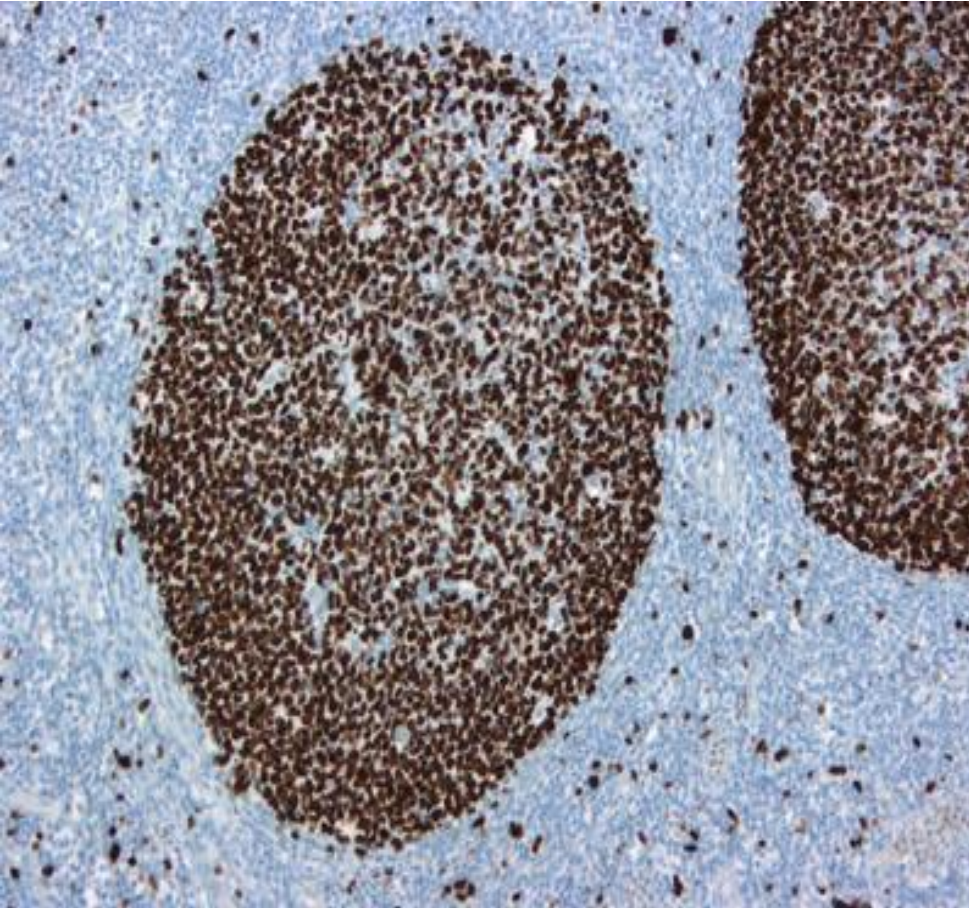


Κλάσμα αύξησης νεοπλασματικού πληθυσμού (μιτωτικός δείκτης – L.I.)



- Το ποσοστό των κυττάρων του όγκου που ευρίσκεται σε φάση κυτταρικού πολλαπλασιασμού
- Υπολογίζεται με ανοσοχρώσεις in situ ή με κυτταρομετρία ροής
- Εχουν χρησιμοποιηθεί διάφοροι δείκτες. Συχνότερα οι εξής:
 - ⇒ DNA πολυμεράση
 - ⇒ Κυκλινοεξαρτώμενη κινάση-2
 - ⇒ PCNA
 - ⇒ BrdU
 - ⇒ Ki-67
 - ⇒ Θυμιδινική κινάση (TK)

Ανοσοχρώση φυσιολογικού λεμφαδένα για το αντιγόνο Ki-67

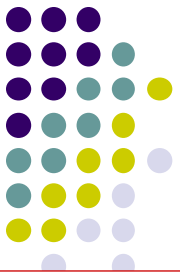


Αξιολόγηση της ανταπόκρισης στην αντινεοπλασματική θεραπεία

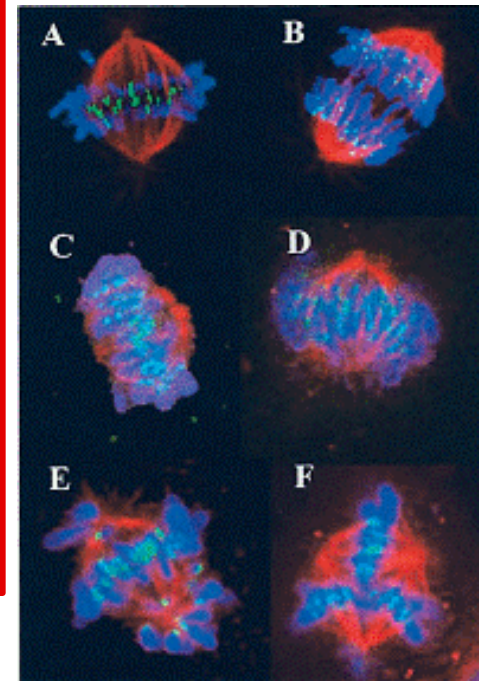
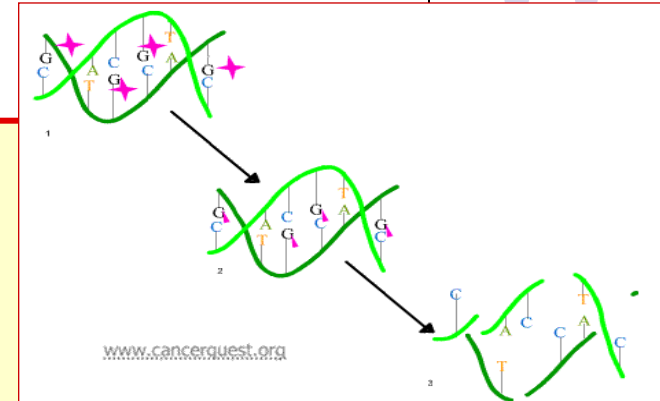


- **Αντικειμενική ανταπόκριση**
 - ⇒ Πλήρης ύφεση (CR)
 - ⇒ Πλήρης ύφεση μη τεκμηριωμένη μοριακά (nCR)
 - ⇒ Πολύ καλή μερική ύφεση (vgPR)
 - ⇒ Μερική ύφεση (PR)
 - ⇒ Μικρή ανταπόκριση (MR)
- **Σταθερή νόσος (SD)**
- **Εξελικτική νόσος (PD)**

Κατηγορίες συμβατικών χημειοθεραπευτικών φαρμάκων



- Αλκυλιούντες παράγοντες
- Αντιμεταβολίτες
- Αναστολείς επιδιορθωτικών ενζύμων του DNA
- Επαγωγείς θραυσμάτων-βλαβών του γενετικού υλικού
- Τοξικοί παράγοντες του κυτταροπλάσματος – επαγωγείς κυτταρικού θανάτου
- Αναστολείς της μιτωτικής ατράκτου



Η «ΑΜΥΝΑ» ΤΟΥ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΟΥ ΚΥΤΤΑΡΟΥ

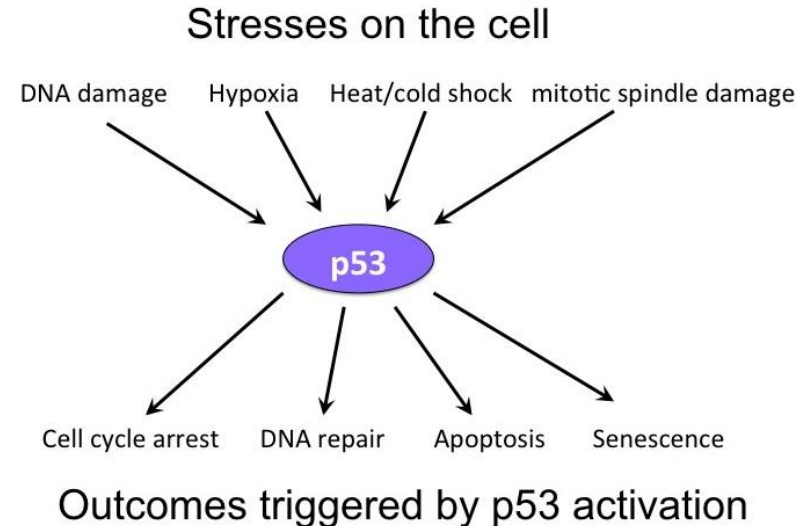
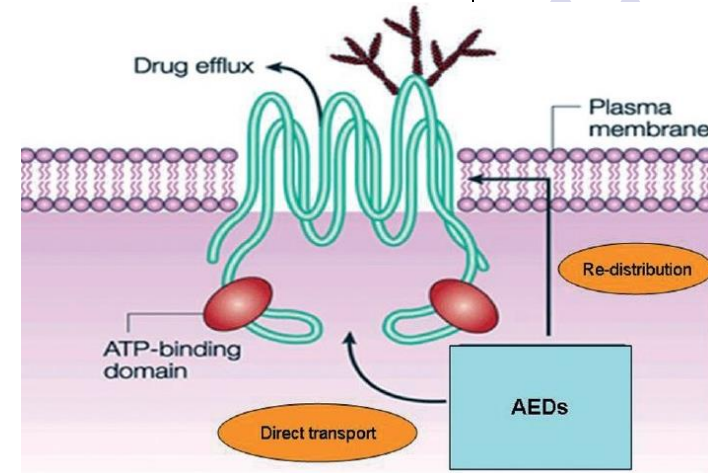


- Πρωτεΐνες πολυαντοχής στη χημειοθεραπεία
- Down-regulation μεμβρανικών υποδοχέων
- Επαγωγή οξειδωτικού stress
- Παραγωγή ουσιών καταστολής των μη νεοπλασματικών κυττάρων (expansion)
- Αχρήστευση ογκοκατασταλτικών γονιδίων

⇒ **Μεταλλάξεις**

⇒ **Επιγενετική αποσιώπηση**

- Ενεργοποίηση άλλων οδών προαγωγής της αύξησης
- Επιπρόσθετες μεταλλάξεις - Γενωμική αστάθεια
- Αχρήστευση ανοσολογικής επιτήρησης



Κατευθυνόμενη ή Στοχεύουσα Θεραπεία



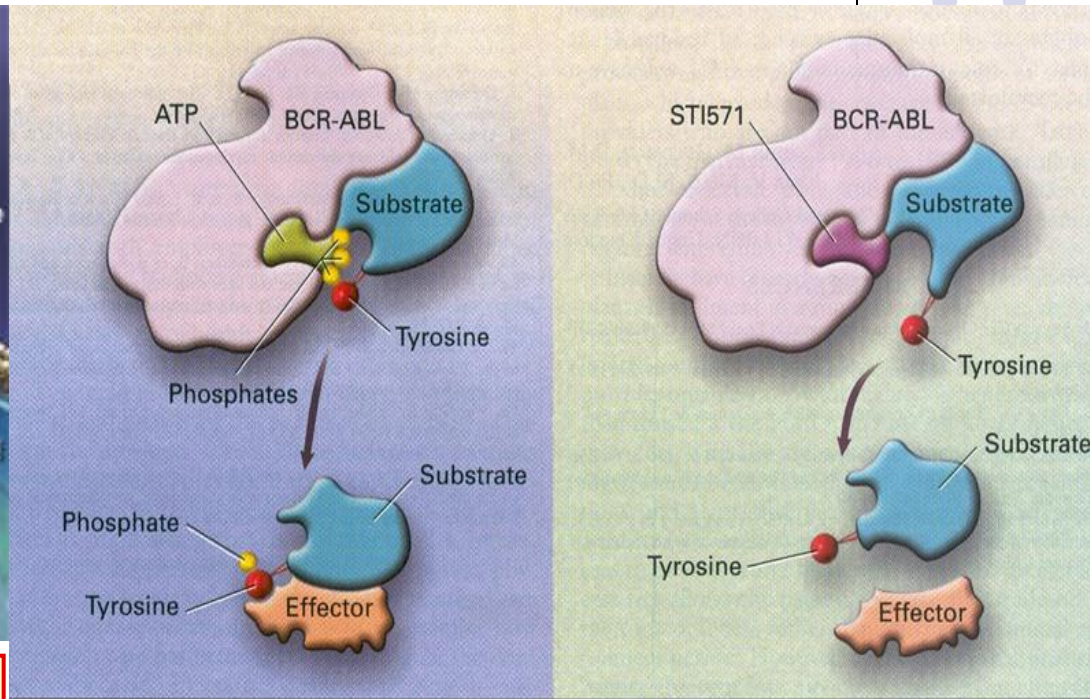
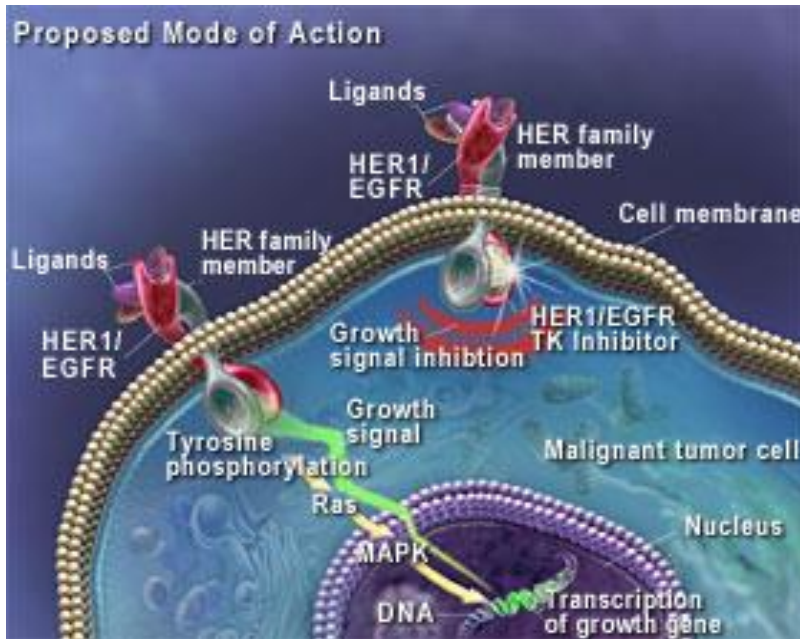
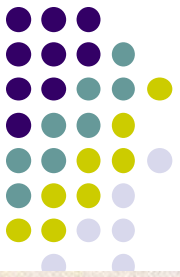
- **Διαφορετική αντίληψη θεραπευτικής στρατηγικής**
 - Ανασκευή του νεοπλασματικού κυτταρικού φαινοτύπου
 - Τροποποίηση έκφρασης γονιδίων
 - Επαγωγή κυτταρικής διαφοροποίησης
 - Επανενεργοποίηση των μηχανισμών απόπτωσης
- Στόχευση μιάς διαταραγμένης ενδοκυττάριας οδού και βελτίωση ή διόρθωσή της
- Ακόμα κι αν δεν θεραπεύει οριστικά την νεοπλασματική νόσο, επαναφέρει την νόσο σε αρχικό ή προγενέστερο στάδιο
- Αποφυγή κυτταροτοξικής θεραπείας => Καλύτερη ανοχή
- Ελαχιστοποίηση μυελικής και εξωμυελικής τοξικότητας

Συνεχής βελτίωση της επιβίωσης στα λεμφουπερπλαστικά νοσήματα και όχι μόνον



	Διάμεση επιβίωση (μήνες)				
	1980's	1990's	2000's	2010's	Αύξηση
AML	15	18	28	32	2.1 x
ALL	25	30	46	55	2.3 x
CML	53	67	88	198	3.8 x
CLL	75	91	115	131	1.7 x
MDS	21	24	27	35	1.4 x
HL	52	67	82	108	2.1 x
NHL	27	37	56	71	2.6 x
PM	31	35	54	89	2.9 x

Παραδείγματα στοχευμένης θεραπείας



Το γονίδιο HER1 «αξιοποιεί» τον υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα και με την πρόσδεση του EGF μεταφέρει μηνύματα πολλαπλασιασμού για το κύτταρο του καρκίνου του μαστού. Το μήνυμα προς τον πυρήνα αναστέλλεται είτε μπλοκάροντας τον υποδοχέα με trastuzumab είτε αναστέλλοντας την ενδοκυττάρια μεταγωγή του μηνύματος, με αναστολείς κινασών.

Με την αντιμετάθεση (9;22) δημιουργείται το υβριδικό γονίδιο bcr/abl η πρωτεΐνη του οποίου είναι μια τυροσινική κινάση που μεταδίδει μήνυμα πολλαπλασιασμού στο κύτταρο της χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας. Το imatinib αναστέλλει **εκλεκτικά** την τυροσινική κινάση διακόπτοντας το μήνυμα πολλαπλασιασμού της νόσου.

Κατηγορίες φαρμάκων κατευθυνόμενης (στοχευμένης) αντινεοπλασματικής αγωγής



- Μονοκλωνικά αντισώματα κυτταρικής επιφανείας
- Μονοκλωνικά αντισώματα ενδοκυτταρίων στόχων
- Αναστολείς/τροποποιητές μεταγωγής μηνύματος κινασών
- Αναστολείς πρωτεασώματος
- Αναστολείς μηνυμάτων κυτταρικής επιβίωσης
- Ενεργοποιητές των οδών της απόπτωσης
- Τροποποιητές επιγενετικών μεταβολών
- Τροποποιητές μετάφρασης mRNA
- Τροποποιητές μικροπεριβάλλοντος του όγκου
- Αναστολείς αγγειογένεσης
- Ανοσοτροποποιητές

ΟΝΟΜΑΤΟΛΟΓΙΑ ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΩΝ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ



**** Οδηγίες κατά WHO 2009:**
International Nonproprietary Names (INN) Programme

Prefixes, Infixes and Suffixes for MoAb Nomenclature (Generic Names)

ΠΡΟΘΕΜΑ	ΕΝΘΕΜΑ ΣΤΟΧΟΥ		ΕΝΘΕΜΑ ΠΡΟΕΛΕΥΣΗΣ		ΚΑΤΑΛΗΞΗ
<i>Varies, "should be euphonious"</i>	-o(s)-	bone	-u-	human	-mab
	-v(i)-	viral	-o-	mouse	
	-b(a)-	bacterial	-a-	rat	
	-l(i)-	immunomodulating	-e-	hamster	
	-c(i)-	cardiovascular	-i-	primate	
	-k(i)-	interleukin as target	-xi-	chimeric	
	-t(u)-	miscellaneous tumor	-zu-	humanized	
	-tox(a)-	toxin as target	-axo-	rat/mouse hybrid	
	-f(u)-	fungal			

Antineoplastasmatikí dráση

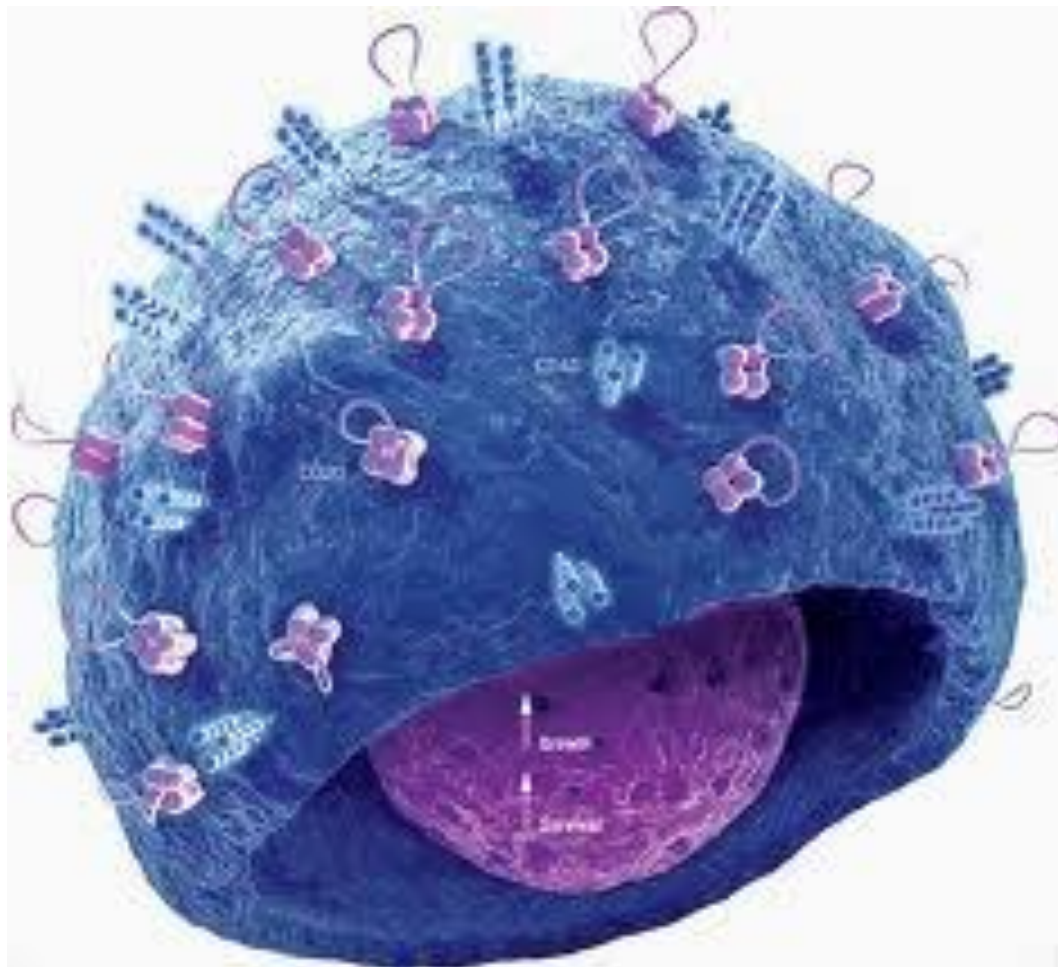
ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑΤΑ: Mabthera/ Ri – tu – xi – mab

Χιμαρικό αντίσωμα

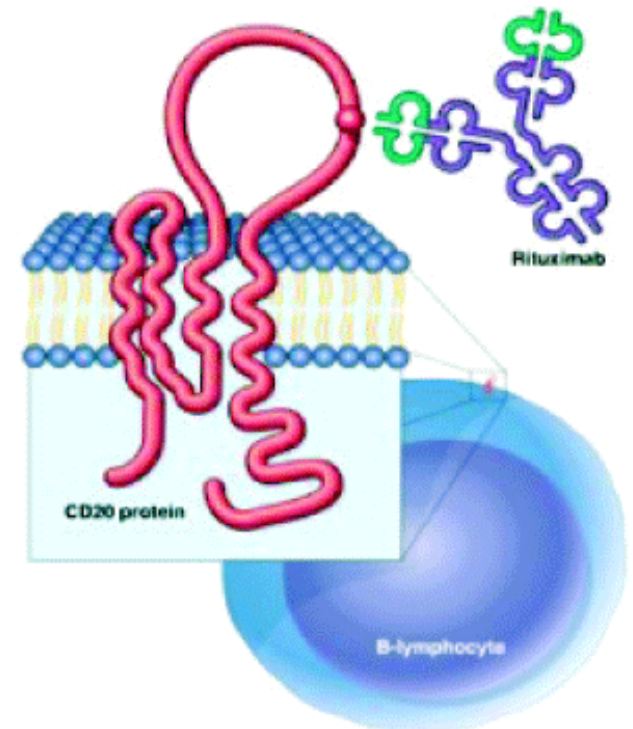
Reopro/ Ab – ci – xi - mab

Δράση στο Κυκλοφορικό

Μόριο CD20 και πρόσδεση του αντι-CD20 μονοκλωνικού αντισώματος



Medscape® www.medscape.com

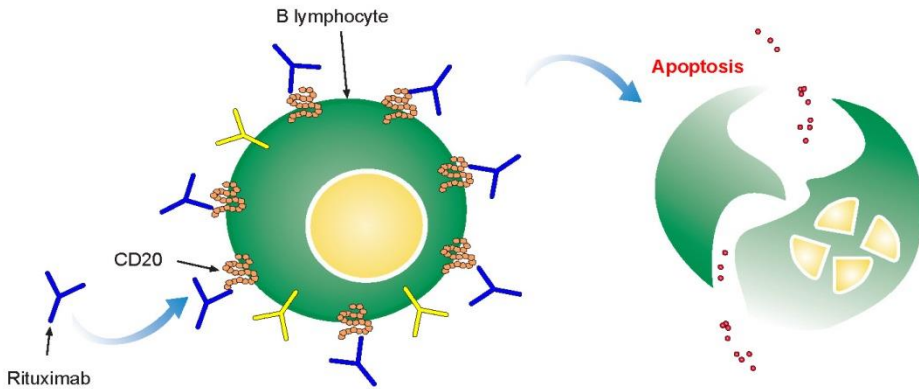


Source: Am J Transplant © 2006 Blackwell Publishing

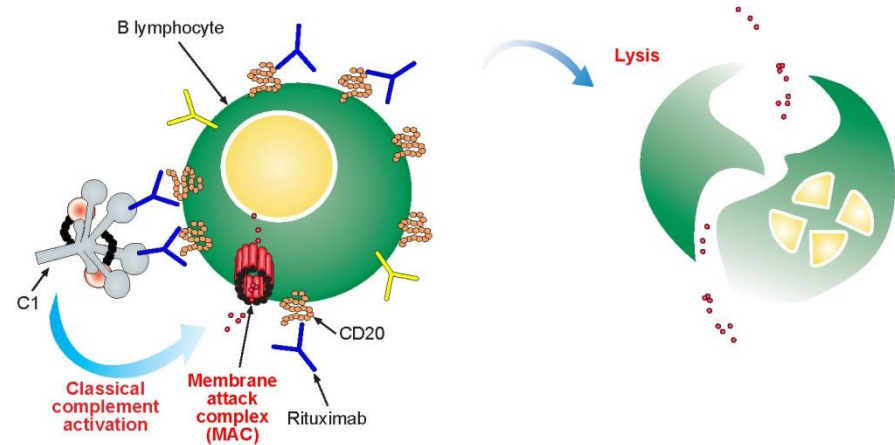
ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΝΤΙΛΕΜΦΩΜΑΤΙΚΗΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΟΥ RITUXIMAB ΚΑΙ ΤΩΝ ΤΩΝ ΜΟ-abs ΓΕΝΙΚΟΤΕΡΑ



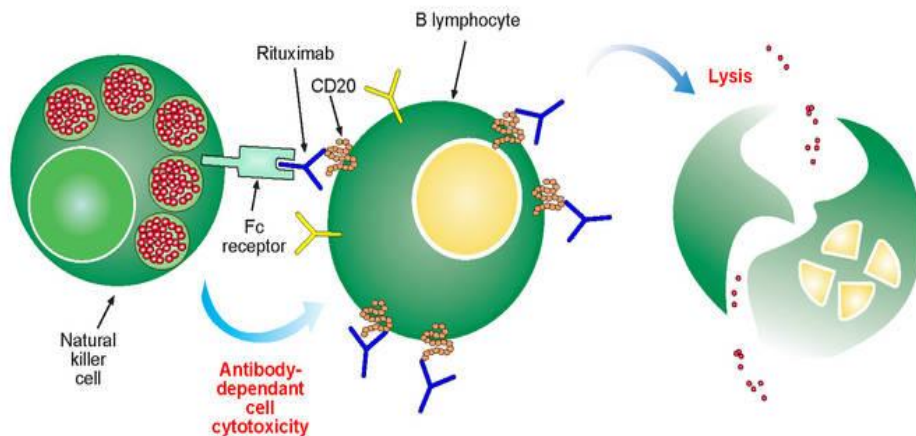
① CD20-induced apoptosis



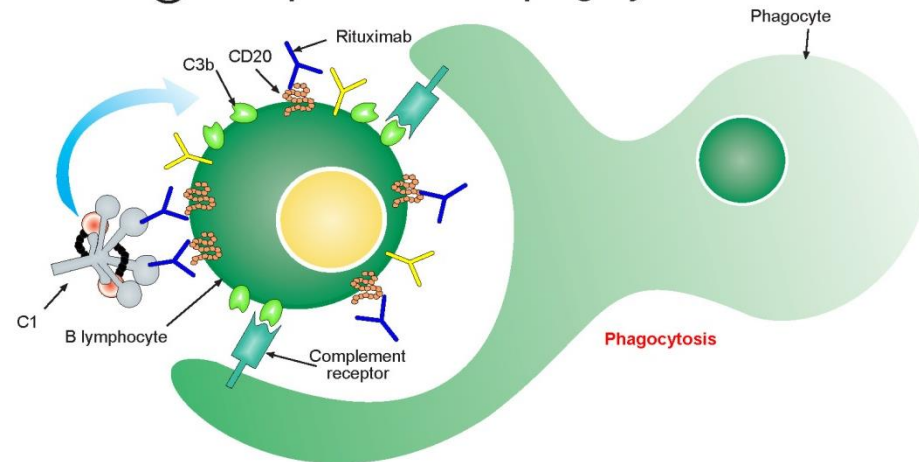
② Classical complement activation



⑤ Antibody-dependent cell cytotoxicity by natural killer cells



③ C3b opsonisation and phagocytosis





Άλλοι στόχοι κατευθυνόμενης θεραπείας

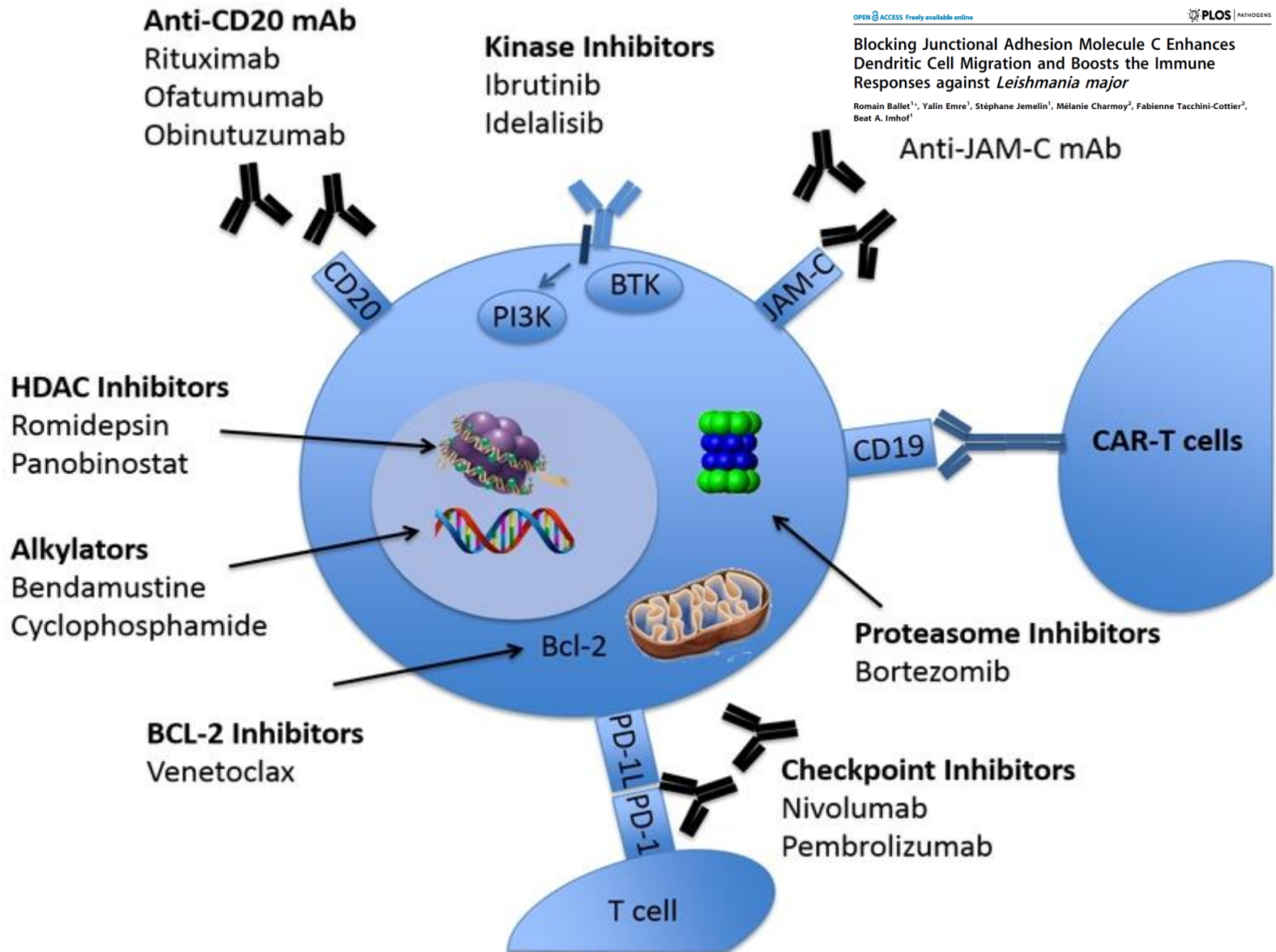


OPEN ACCESS Freely available online

PLOS PATHOGENS

Blocking Junctional Adhesion Molecule C Enhances Dendritic Cell Migration and Boosts the Immune Responses against *Leishmania major*

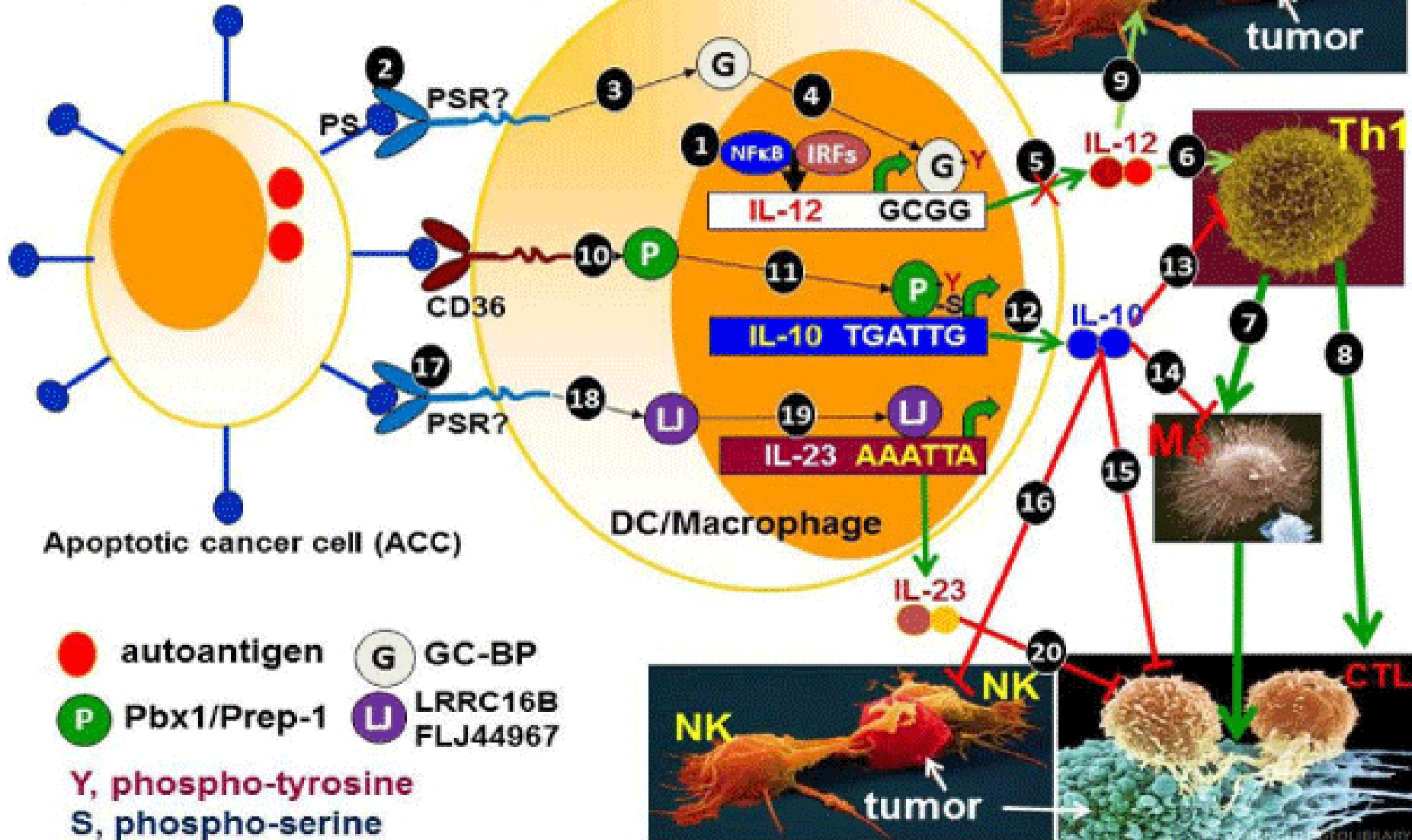
Romain Ballet^{1*}, Yalin Emre¹, Stéphane Jemelin¹, Mélanie Charmoy², Fabienne Tacchini-Cottier², Beat A. Imhof¹



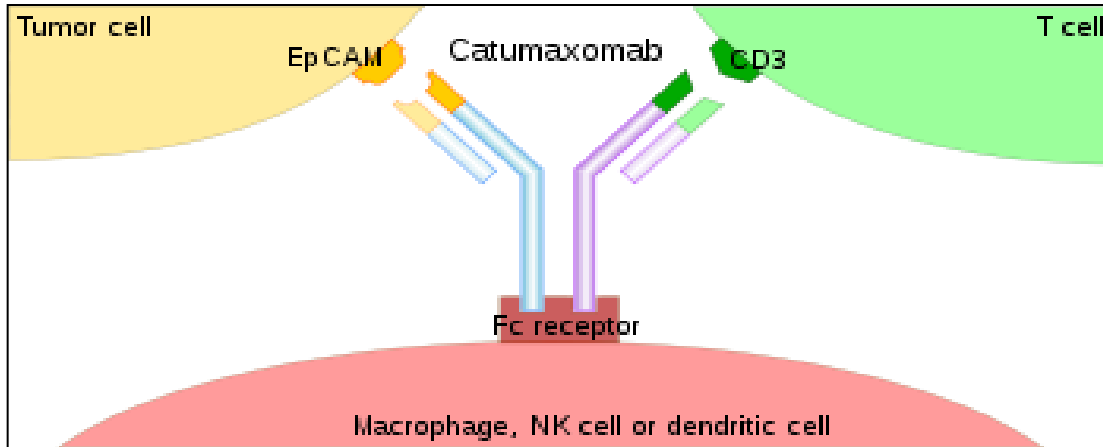
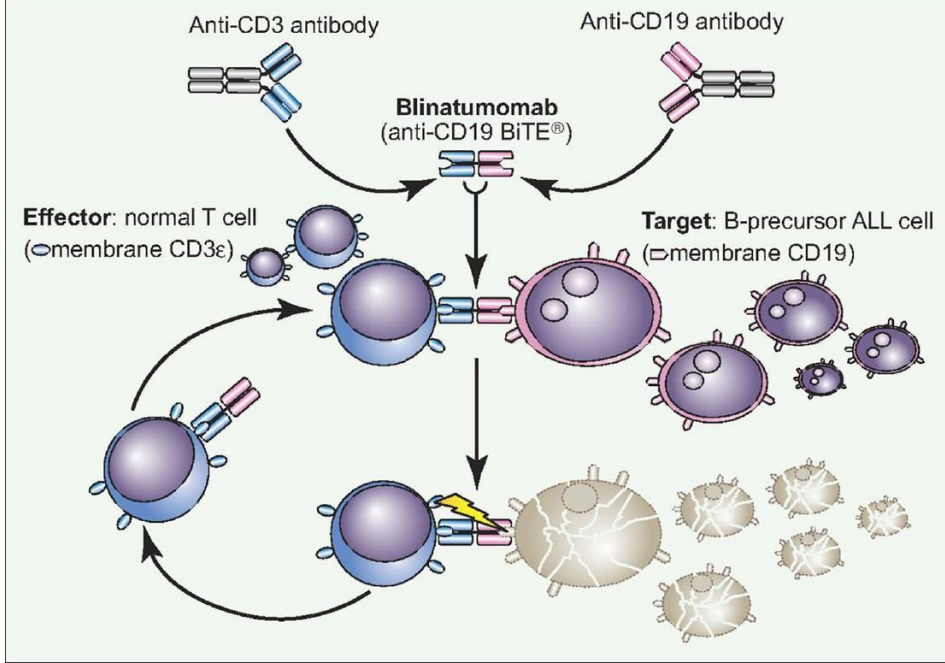
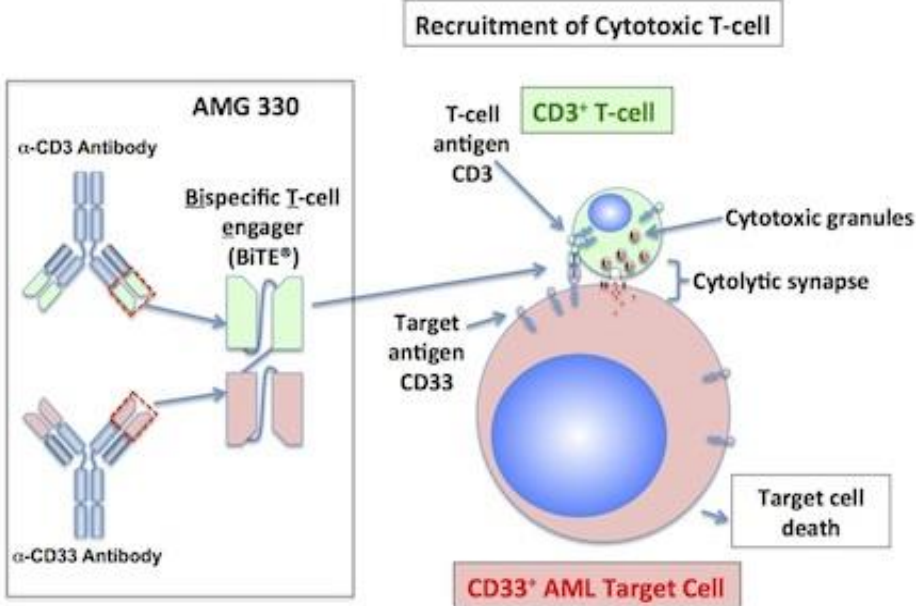
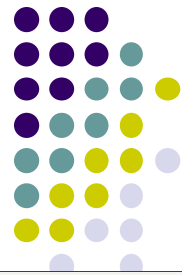


Το πρόβλημα: Cancer-induced immune tolerance and anergy

Immune tolerance by APCs during phagocytosis of apoptotic cancer cells (ACC)



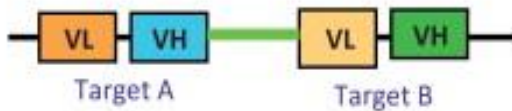
Η εξέλιξη στα μονοκλωνικά αντισώματα: BiTE και Trispecific Αντισώματα



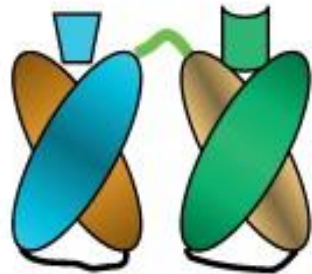
Και η βιοτεχνολογία εξελίσσεται συνεχώς



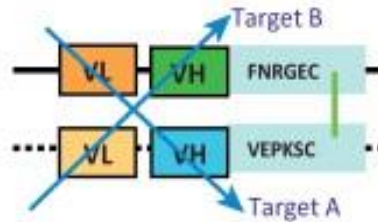
BiTE
(Bi-specific T-cell engager)



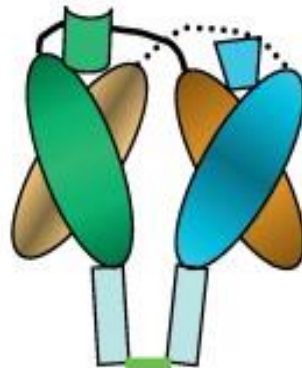
- 1 single polypeptide chain
- Flexible linker
- No chain dimerization



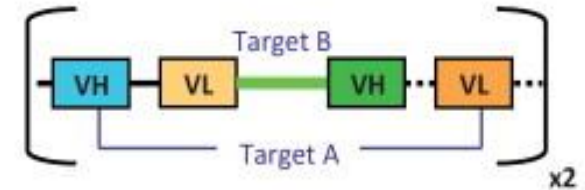
DART
(Dual affinity retargeting)



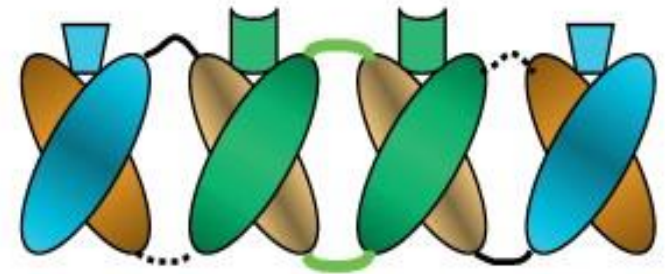
- 2 polypeptide chains
- No linker – interchain disulfide bridge
- Fusion to Ckappa and IgG1 upper hinge



TandAb
(Tetravalent tANDEm antibody)



- 1 single polypeptide chain
- Highly flexible linkers
- Chain dimerization



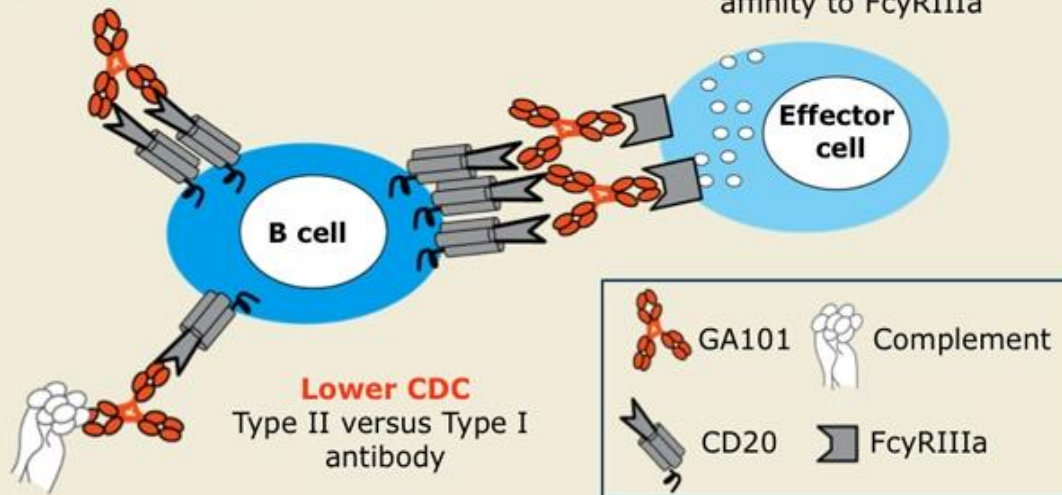
Σε χρήση μονοκλωνικά αντισώματα διπλής ειδικότητας



Obinutuzumab (GA101) Mechanisms of Action

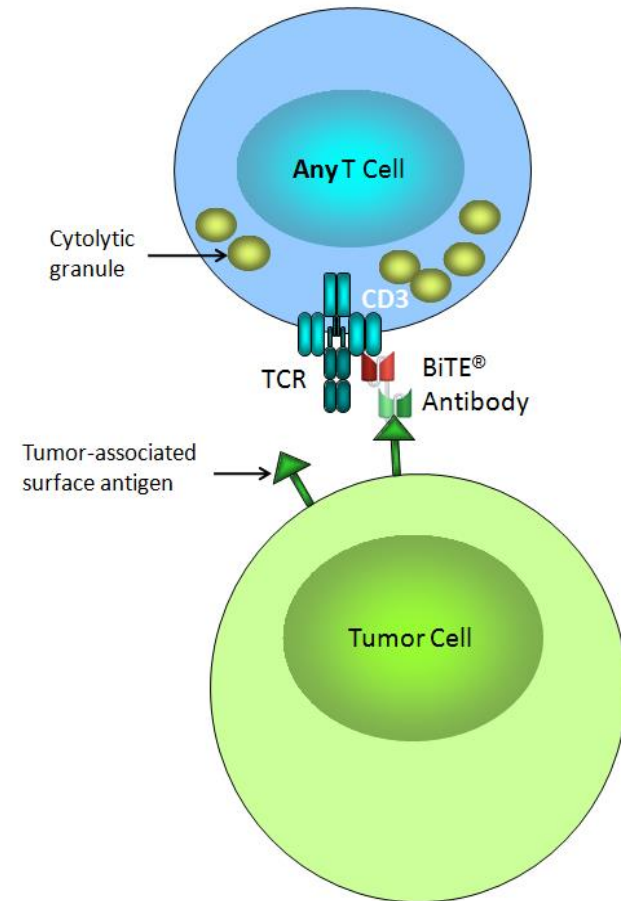
Increased Direct Cell Death
Type II versus Type I antibody

Enhanced ADCC
Glycoengineering for increased
affinity to FcγRIIIa



ADCC = antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity
CDC = complement-dependent cytotoxicity

With permission from Goede V et al. *Proc ASCO* 2013;Abstract 7004.



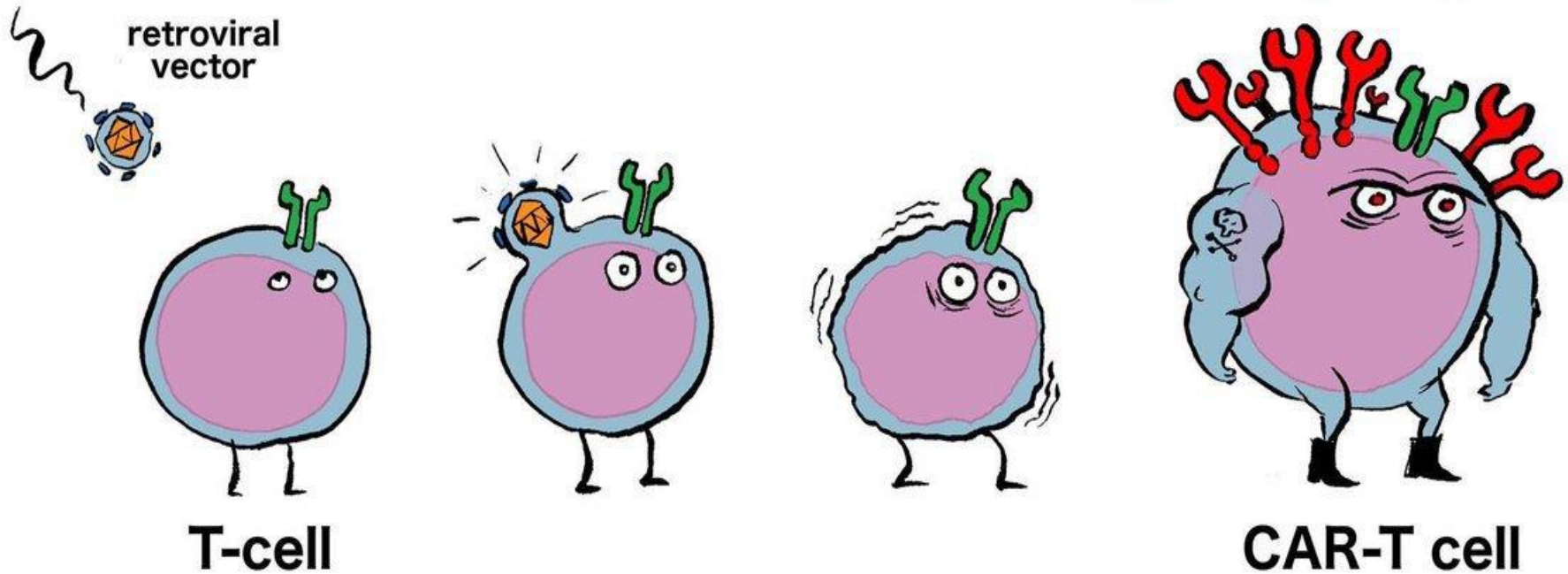
Τι άλλο καταφέρνουμε?



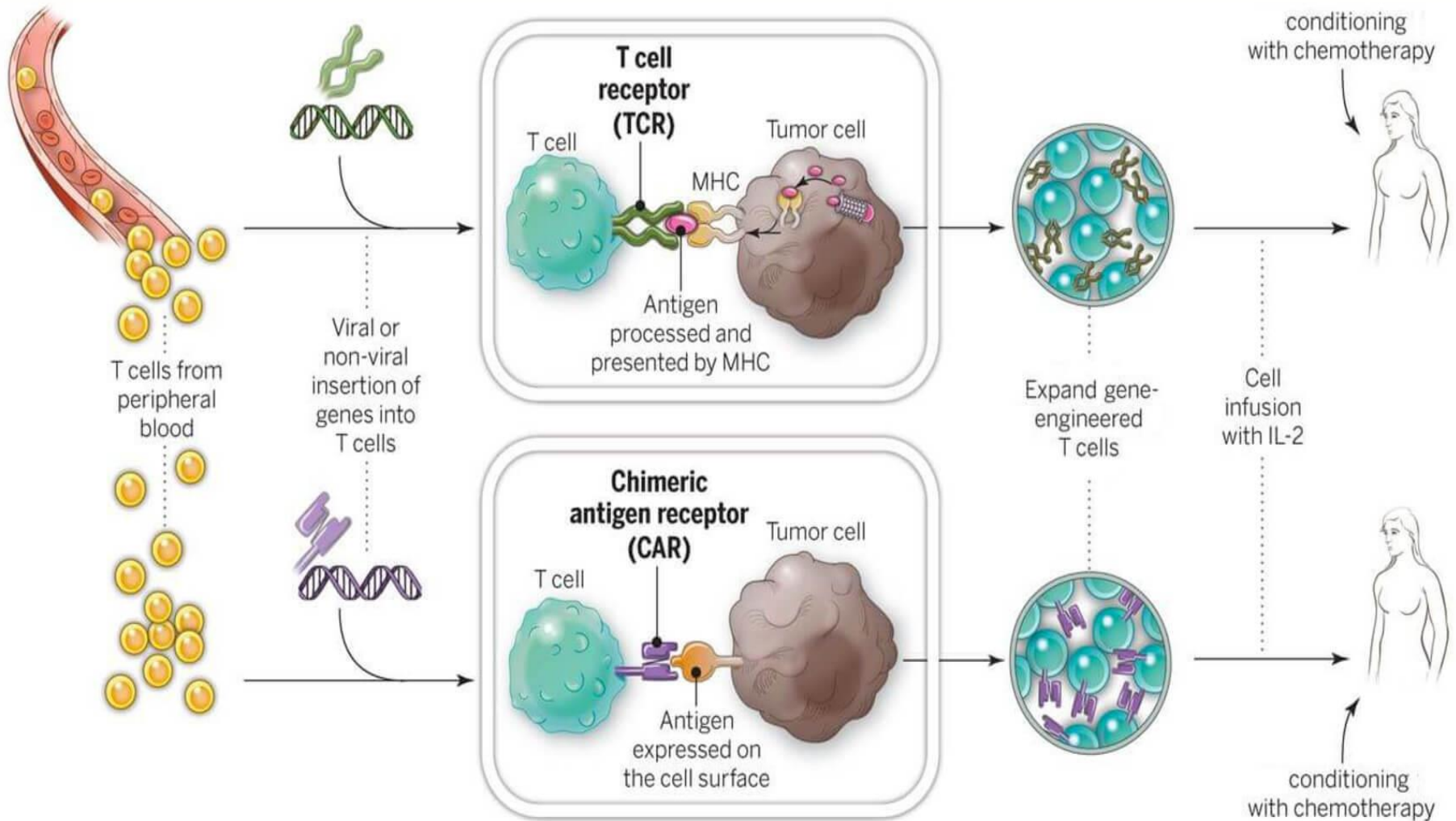
Generating super-soldiers

the production of CAR-T cells

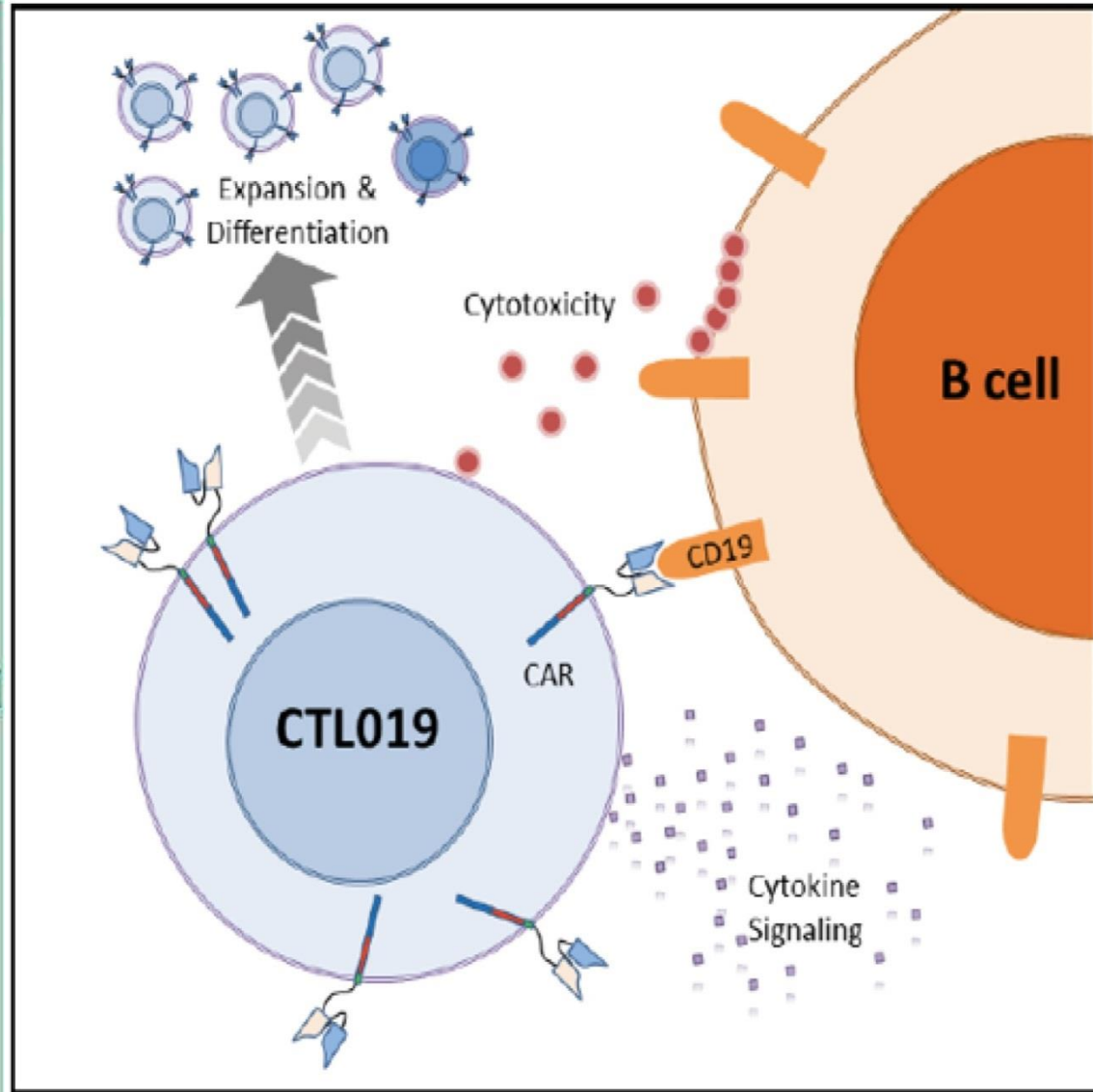
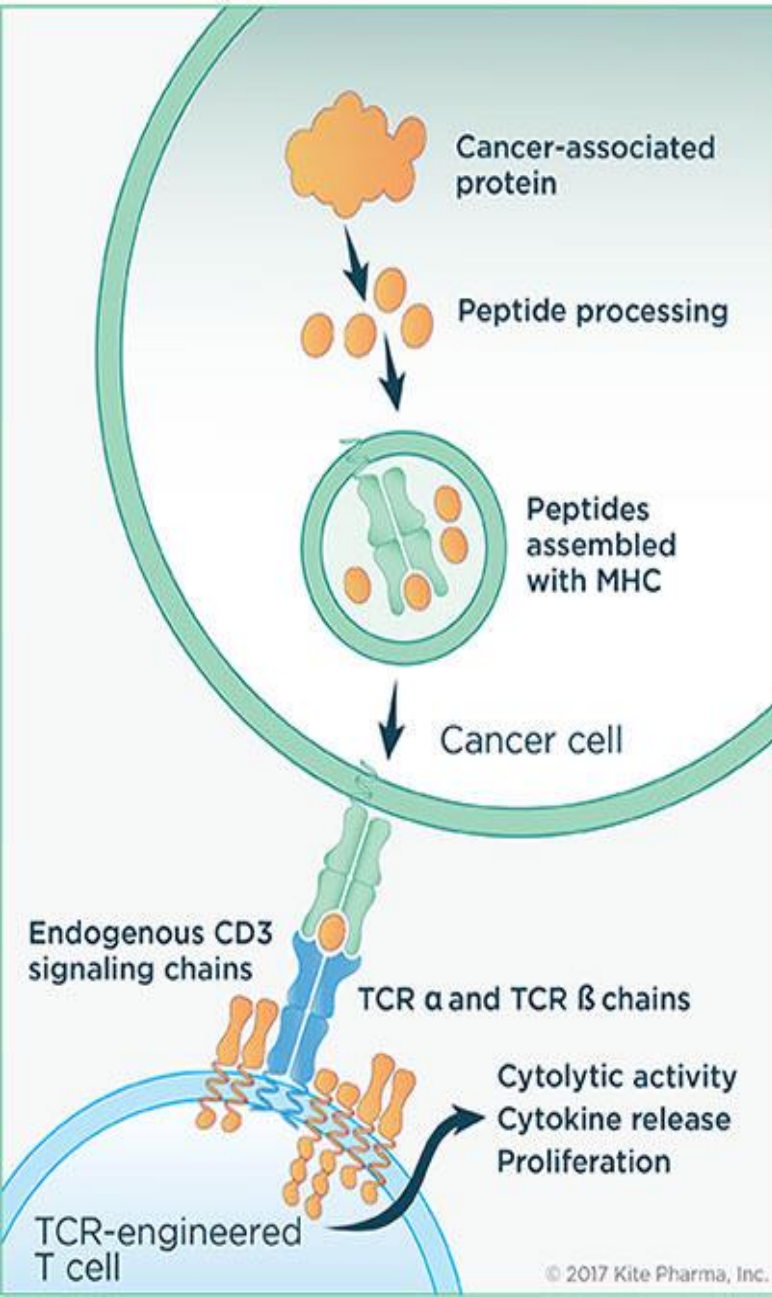
Chimeric Antigen Receptor



Το(τα) αντιγόνο(α) αναγνώρισης μπορεί να μεταφερθεί στα λεμφοκύτταρα και με ικό φορέα



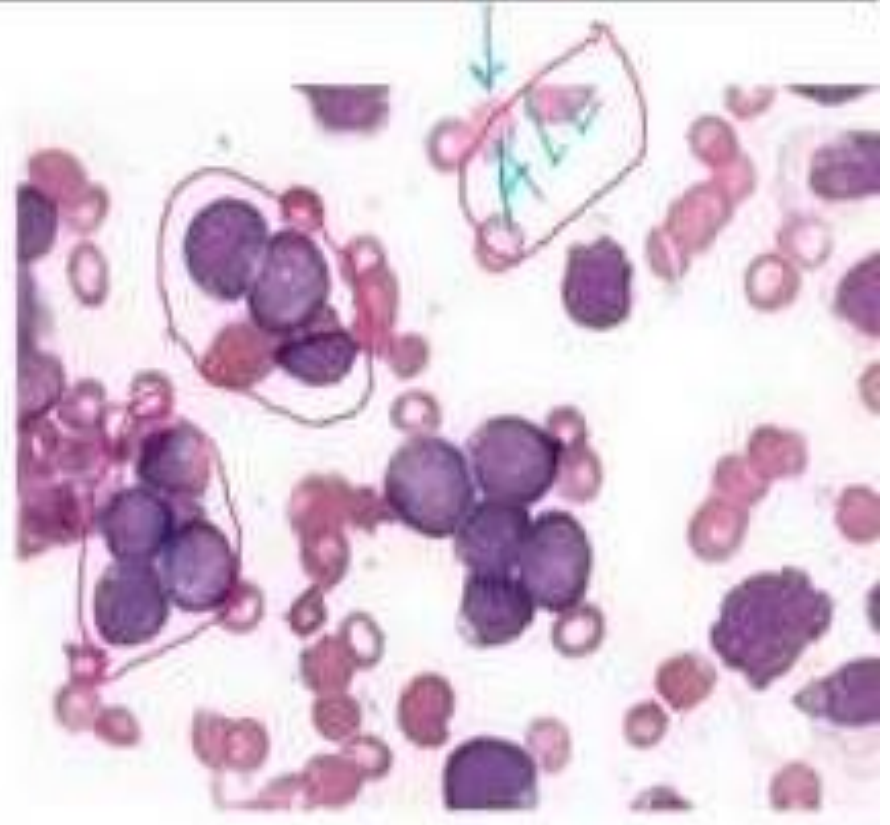
SCHMATIC REPRESENTATION OF TISAGENLECLEUCEL MECHANISMS OF ACTION – Source: Novartis



Upon CAR engagement with CD19 on the surface of a B cell, tisagenlecleucel may produce cytokines for autocrine and paracrine effects necessary for CAR T cell expansion, differentiation, and release of cytotoxic granules.

Και όταν η νόσος είναι σε κυκλοφορία στο αίμα ο
γιατρός μπορεί να παρακολουθεί τη μάχη

- Κυτταρικά
συσσωρεύματα NK/T-
λεμφοκυττάρων και
λεμφοβλαστών στο
περιφερικό αίμα
παιδιατρικού ασθενούς
με ανθεκτική ΟΛΛ που
έλαβε θεραπεία
διάσωσης με
Tisagenlecleucel



Το πρώτο σκεύασμα στοχευμένης κυτταρικής / γονιδιακής θεραπείας



Φαρμακευτική ονοματολογία θεραπειών κατευθυνόμενης στόχευσης



- ◆ κατάληξη **mab**: μονοκλωνικό αντίσωμα
 - ◆ κατάληξη **nib**: αναστολέας τυροσινικής κινάσης
 - ◆ κατάληξη **sib**: αναστολέας σερινοθρεονινικής κινάσης
 - ◆ κατάληξη **mib**: αναστολέας πρωτεασώματος
 - ◆ κατάληξη **gib**: αναστολέας της οδού Hedgehog
 - ◆ κατάληξη **tib**: αναστολέας aurora κινάσης ή κινάσης της μίτωσης
 - ◆ κατάληξη **stat**: αναστολέας άλλου ενζύμου πλην κινάσης
 - ◆ κατάληξη **limus**: αναστολέας κινάσης mTOR
 - ◆ κατάληξη **clax**: αναστολέας μορίων οικογένειας bcl-2
 - ◆ κατάληξη **mide**: ανοσοτροποποιητικό, τροποποιητής μικροπεριβάλλοντος
 - ◆ κατάληξη **psine**: αναστολέας που δρά στο επίπεδο του DNA
-
- ◆ κατάληξη **cel**: φάρμακο - κυτταρική / γονιδιακή θεραπεία

Εγκριτική μελέτη του axicabtagene ciloleucel

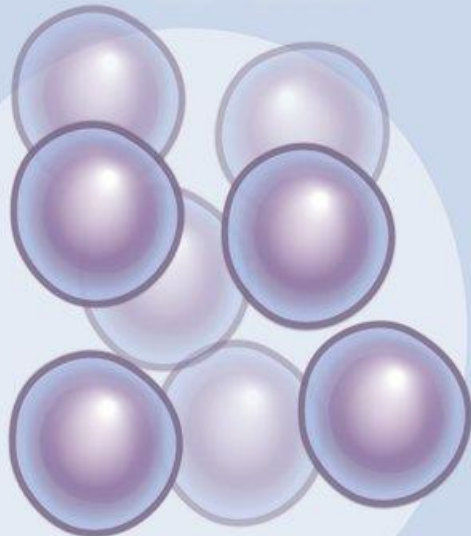


CAR T-Cell Therapy for Refractory Large B-Cell Lymphoma

MULTICENTER, PHASE 2 CLINICAL TRIAL

**CAR T-cell
Therapy**

N=101



**82% Objective
response**

54% Complete response

**(20% Objective response
in historical controls)**

**52% Overall survival
at 18 months**

**96 Patients
Had grade ≥ 3
adverse events:**

**13 Patients
Had cytokine
release syndrome
(including 2 deaths)**

**28 Patients
Had neurologic
events**

ORIGINAL ARTICLE

Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma

S.S. Neelapu, F.L. Locke, N.L. Bartlett, L.J. Lekakis, D.B. Miklos, C.A. Jacobson, I. Braunschweig, O.O. Oluwole, T. Siddiqi, Y. Lin, J.M. Timmerman, P.J. Stiff, J.W. Friedberg, I.W. Flinn, A. Goy, B.T. Hill, M.R. Smith, A. Deol, U. Farooq, P. McSweeney, J. Munoz, I. Avivi, J.E. Castro, J.R. Westin, J.C. Chavez, A. Ghobadi, K.V. Komanduri, R. Levy, E.D. Jacobsen, T.E. Witzig, P. Reagan, A. Bot, J. Rossi, L. Navale, Y. Jiang, J. Aycock, M. Elias, D. Chang, J. Wieszorek, and W.Y. Go

