

Herceptyna w leczeniu HER-2 dodatniego raka piersi



Koło naukowe biochemików URCELL,

Kolegium Nauk Medycznych, Uniwersytet Rzeszowski

Agnieszka Przygórzewska; Paweł Woźnicki; Iga Serafin; Kacper Rogóż; Dorota Bartusik- Aebisher, prof.UR;
David Aebisher, prof. UR

Wstęp

Rak sutka to nowotwór wywodzący się z tkanki nabłonkowej budującej odcinki wydzielnicze i wyprowadzające gruczoły sutkowego. Jest to najczęściej występujący złośliwy nowotwór u kobiet. Według statystyk podawanych przez WHO, na świecie zdiagnozowano w 2020 roku 2,3 miliona nowych przypadków i odnotowano 685 000 zgonów. Rocznie raka sutka diagnozuje się u ok. 18 000 kobiet w Polsce. Około 1 na 5 przypadków raka piersi opisywanych jest jako guzy HER-2-dodatnie. Posiadają one na swojej powierzchni zwiększoną ilość receptorów HER-2 (receptorów ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu) i cechują się szybszym rozwojem.

Herceptyna (trastuzumab) jest zatwierdzonym przeciwciałem monoklonalnym stosowanym w leczeniu raka piersi u pacjentów, u których guzy są HER2 dodatnie.

Receptory HER-2

HER-2 (znany również jako Neu, ErbB2) jest członkiem rodziny receptorów naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR; znana również jako ErbB), receptorowych kinaz tyrozynowych, która u ludzi obejmuje HER1 (EGFR, ERBB1), HER2, HER3 (ERBB3) i HER4 (ERBB4)1. Składa się z części pozakomórkowej wiążącej ligand, części przezbłonowej zakotwiczonej receptor w błonie komórkowej oraz części wewnątrzkomórkowej o charakterze kinazy tyrozynowej.

Receptory ErbB są niezbędnymi mediatorami proliferacji i różnicowania komórek w rozwijającym się zarodku i w tkankach dorosłych. Mitogenna kaskada sygnalizacyjna, wyzwalana przez wiązanie zewnątrzkomórkowych ligandów do zewnątrzkomórkowej domeny wiążącej ligandy EGFR, może prowadzić do homoheterodimeryzacji receptora, aktywacji aktywności kinazy tyrozynowej i autofosforylacji reszt tyrozynowych w obrębie cytoplazmatycznej części receptora, przez co zainicjowane zostają różne szlaki sygnałowe odpowiedzialne za proliferację komórek.

Gen ERBB2 kodujący białko HER2 jest protoonkogenem i leży na ramieniu długim siedemnastego chromosomu (17q12). Jego zwielokrotnienie (amplifikacja) jest przyczyną nadmiernej ekspresji białka HER2 w komórce nowotworowej. Uważa się, że jedna trzecia z rozpoznanych przypadków raka piersi ma zbyt wiele kopii tego genu, czego naturalną konsekwencją jest nadekspresja receptora HER2. Anomalia ta niesie za sobą poważne konsekwencje, ponieważ prowadzi do szybszego wzrostu raka oraz agresywniejszego przebiegu choroby. Udowodniono, iż nowotwory z nadekspresją receptora HER2 wykazują także większą lekooporność.

Ścieżki sygnałowe aktywowane przez HER2 obejmują:

- kinazę białkową aktywowaną mitogenami (MAPK),
- kinazę 3-fosfoinozytydoluwaą (PI3K/Akt),
- fosfolipazę C gamma,
- kinazę białkową C (PKC),
- przetwornik sygnału i aktywator transkrypcji (STAT).

Budowa herceptyny

Herceptyna jest monoklonalnym przeciwciałem IgG1. Każda para łańcuchów ciężkich i lekkich zawiera domeny stałe (CL, Ch1, Ch2, Ch3) i regiony zmienne (VL, Vh) wraz z regionami determinującymi komplementarność (CDR1, 2 i 3). Przeciwciała monoklonalne (mAb) mają selektywny potencjał celowania w nowotwory. Są też stosunkowo nisko toksyczne. Przeciwciała monoklonalne (mAb) pochodzą z żywego organizmu. Mogą być egzogenicznie modyfikowane.

Mechanizm działania leku

Wyróżniono 3 mechanizmy działania herceptyny:

1) Degradacja receptorów HER 2. Herceptyna wywala internalizację i degradację receptora przez promowanie aktywności kinazy tyrozynowej - ligazy ubikwitynowej, co prowadzi do ubikwitynacji i degradacji cząsteczki HER2.

2) Cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał (ADCC). Trastuzumab przyciąga komórki układu odpornościowego (komórki NK), po czym następuje ich pobudzenie i degranulacja, czego skutkiem jest śmierć komórki docelowej.

3) Zakłócenie szlaków MAPK i PI3K/Akt. Herceptyna hamuje szlaki MAPK i PI3K/Akt, co prowadzi do zatrzymania cyklu komórkowego oraz zahamowania wzrostu i proliferacji komórek. Trastuzumab indukuje również zatrzymanie cyklu komórkowego przez przywrócenie funkcji białka p27 i zahamowanie aktywności kinazy zależnej od cyklina 2.

Zastosowanie kliniczne

Do czasu wdrożenia do leczenia herceptyny, obecność nadekspresji HER-2 wiązała się ze zdecydowanie większą śmiertelnością w porównaniu z innymi podtypami raka piersi. W przypadkach HER-2(+) nowotworu piersi częściej dochodzi do wznów w miejscu operowanym oraz do powstawania przerzutów w płucach i w wątrobie, mózgu czy kościach. Wprowadzenie celowanego leczenia przeciw receptorowi HER-2 zrewolucjonizowało sposób leczenia raka piersi HER-2(+) oraz wydłużyło średnie przeżycie w rozsianym raku tego podtypu, które aktualnie wynosi ponad 24 miesiące. Trastuzumab (herceptynę) stosuje się zarówno w monoterapii, w hormonoterapii jak i w połączeniu z innymi preparatami cytostatycznym, wśród których najczęściej stosowanymi są paklitaksel, docetaksel, winorelbina, analogi platyny i kapecytabina. Skojarzenie jednoczasowe z antybiotykami antracyklinowymi, takimi jak epirubicyna i doksorubicyna, jest bardzo skuteczne, może jednak potęgować działania niepożądane, w tym dużą kardiotoxyczność.

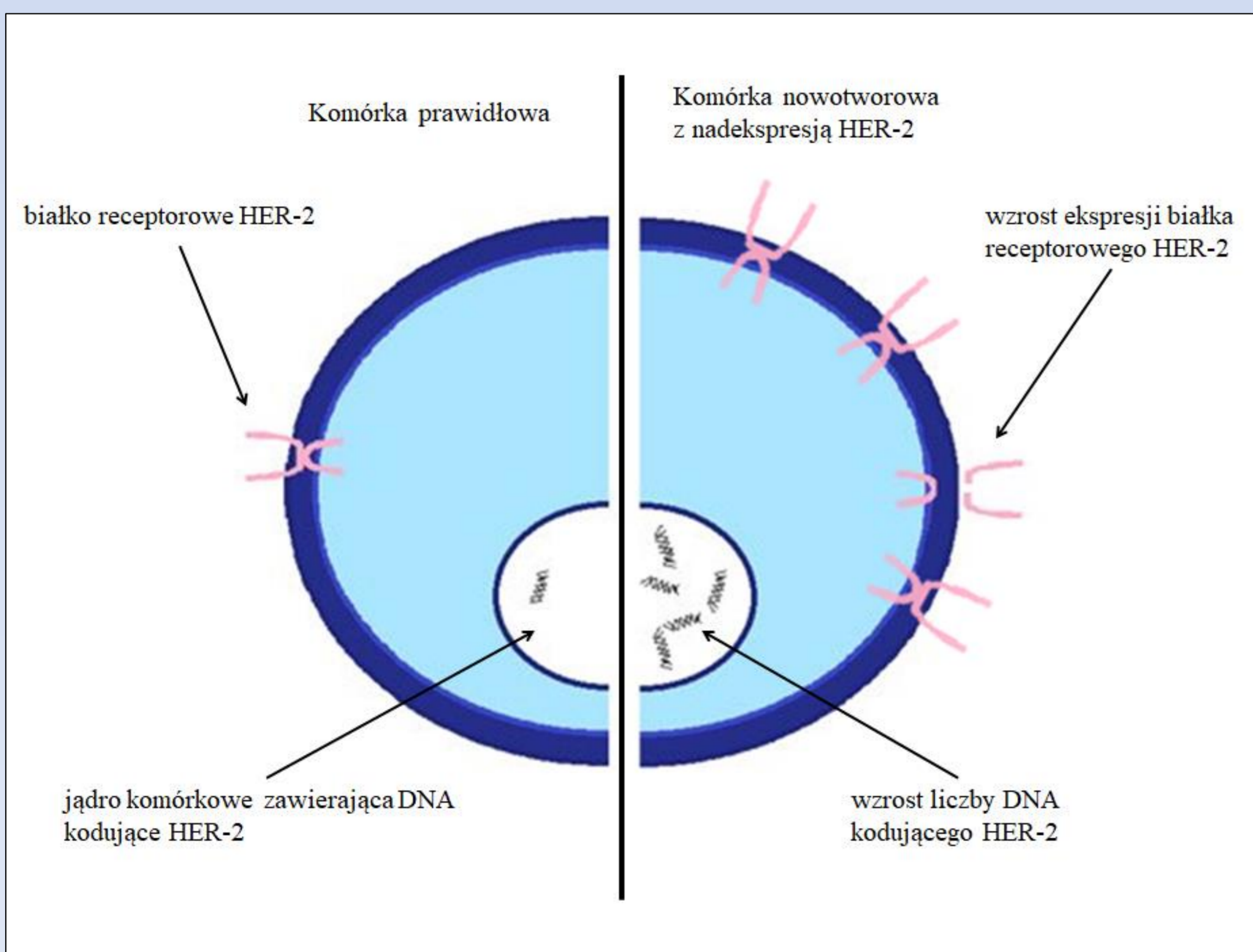
Skuteczność

Skuteczność leku w przypadku podania go „w pierwszym rzucie” wynosi 35-50%. Skojarzenie herceptyny z winorelbina przyniosło odpowiedź na poziomie 75%, z paklitaksem – 61%, a z docetaksem – 63%. Trastuzumab podawany jest w schemacie tygodniowym (dawka 2mg/kg masy ciała, pierwsze podanie 4mg/kg) lub w schemacie trzytygodniowym (dawka 6mg/kg masy ciała, pierwsze podanie 8mg/kg).

Podsumowanie

Herceptyna - rekombinowane, humanizowane przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko białku HER2, zrewolucjonizowało sposób leczenia raka piersi. Wzbogacenie nim tradycyjnej chemioterapii, zwłaszcza w połączeniu z innymi preparatami cytotoksycznymi znacznie zwiększa skuteczność leczenia oraz przeżywalność pacjentek.

Ryc. 1 Mechanizm działania nadekspresji HER-2



Literatura:

1. Cho, HS., Mason, K., Ramyar, K. et al. Structure of the extracellular region of HER2 alone and in complex with the Herceptin Fab. *Nature* 421, 756–760 (2003).
2. Roy V, Perez EA (November 2009). "Beyond trastuzumab: small molecule tyrosine kinase inhibitors in HER-2-positive breast cancer". *The Oncologist*. 14 (11): 1061–9.
3. Wilson FR, Coombes ME, Wylie Q, Yurchenko M, Brezden-Masley C, Hutton B, Skidmore B, Cameron C. Herceptin® (trastuzumab) in HER2-positive early breast cancer: protocol for a systematic review and cumulative network meta-analysis. *Syst Rev*. 2017 Oct 10;6(1):196.
4. Parola C, Neumeier D, Reddy ST. Integrating high-throughput screening and sequencing for monoclonal antibody discovery and engineering. *Immunology*. 2018 Jan;153(1):31-41.
5. Barok M, Joensuu H, Isola J. Trastuzumab emtansine: mechanisms of action and drug resistance. *Breast Cancer Res*. 2014 Mar 5;16(2):209.
6. de Melo Gagliato D, Jardim DL, Marchesi MS, Hortobagyi GN. Mechanisms of resistance and sensitivity to anti-HER2 therapies in HER2+ breast cancer. *Oncotarget*. 2016 Sep 27;7(39):64431-64446.
7. Bartusik D, Aebisher D, Tomaneck B. A review of new approaches in Her-2 targeting and HMRI application. *Medicinal Chemistry Research*. 2015;24(4):1365-1368. Accessed November 11, 2021.
8. Decreased Accessibility and Lack of Activation of ErbB2 in JM1-1, a Herceptin-Resistant, MUC4-Expressing Breast Cancer Cell Line Peter Nagy, Elza Friedländer, Minna Tanner, Anita I. Kapanen, Kermit L. Carraway, Jorma Isola and Thomas M. Jovin. *Cancer Res* January 15 2005 (65) (2) 473-482;
9. Claret, Francois X., and Thuy T. Vu. "Trastuzumab: updated mechanisms of action and resistance in breast cancer." *Frontiers in oncology* 2 (2012): 62.
10. BARTUSIK-AEBISHER D, AEBISHER D, CZMIL A, MAZUR D. Trastuzumab Efficacy Quantified by Fluorine-19 Magnetic Resonance Imaging. *Acta Polonicae Pharmaceutica*. 2020;77(3):495-503. Accessed November 11, 2021.
11. Boekhout, Annelies H., Jos H. Beijnen, and Jan HM Schellens. "Trastuzumab." *The oncologist* 16.6 (2011): 800.
12. Shang, Yubin & Mernaugh, Ray & Zeng, Xiangqun. (2012). Characterization of the Native and Denatured Herceptin by Enzyme Linked Immunosorbent Assay and Quartz Crystal Microbalance Using a High-Affinity Single Chain Fragment Variable Recombinant Antibody. *Analytical chemistry*. 84. 8164-70. 10.1021/ac301235a.
13. Wang, Xiaoling & Das, Tapas & Singh, Satish & Kumar, Sandeep. (2009). Potential aggregation prone regions in biotherapeutics: A survey of commercial monoclonal antibodies. *mAbs*. 1. 254-67. 10.4161/mabs.1.3.8035.
14. Carter P, Presta L, Gorman CM, Ridgway JB, Henner D, Wong WL, Rowland AM, Kotts C, Carver M, Shepard ME, Shepard HM. Humanization of an anti-p185HER2 antibody for human cancer therapy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992 May 15;89(10):4285-9.
15. Marcinkowska M, Stańczyk M, Klajnert-Maculewicz B. Przeciwciało monoklonalne trastuzumab i dendrymery w terapii celowanej raka piersi [Trastuzumab - a monoclonal antibody - and dendrimers in a targeted therapy for breast cancer]. *Postępy Hig Med Dosw (Online)*. 2015 Jan 2;69:1313-24. Polish.
16. Huang HJ, Lee KJ, Yu HW, Chen CY, Hsu CH, Chen HY, Tsai FJ, Chen CY. Structure-based and ligand-based drug design for HER 2 receptor. *J Biomol Struct Dyn*. 2010 Aug;28(1):23