

Cvetka Grašič Kuhar¹, Katrina Mencin²

Nova skupina zdravil v onkologiji: konjugati protitelesa in zdravila

A New Group of Drugs in Oncology: Antibody-Drug Conjugates

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: konjugat protitelesa in zdravila, vezni člen, učinkovina, sosedski učinek

Cilj onkološkega zdravljenja je čim učinkoviteje uničiti tumorske celice in pri tem povzročiti čim manj neželenih učinkov na zdrava tkiva in organe. To je mogoče doseči le s strategijo, ki vključuje tarčno zdravljenje, še posebej, če so tarče v tumorju drugačne kot v normalnih zdravih tkivih. Konjugati tarčnega protitelesa in zdravila imajo preko povezovalnega člena vezano zdravilo (kemoterapevtik). Tak konjugat ima dvojno vlogo: zavra prekomerno aktivacijo receptorja, na katerega se veže, in obenem omogoča tarčno dostavo kemoterapevtika v rakavo celico. Na ta način so sistemski neželeni učinki kemoterapevtika manjši, učinek na rakavo celico pa večji. Opisujejo pa tudi nov, t. i. sosedski učinek, ki se kaže v terapevtskem učinku na sosednje rakave celice, ne glede na izraženost receptorja za protitelo. Poznamo že več tovrstnih zdravil. Značilno zanje je, da so zelo učinkovita tudi takrat, ko so bolniki že bili predhodno obsežno zdravljeni.

ABSTRACT

KEY WORDS: antibody-drug conjugate, monoclonal antibody, linker, payload, bystander effect

The aim of cancer treatment is to destroy tumour cells as efficiently as possible, while causing as few side effects as possible to healthy tissues and organs. This can only be achieved with a strategy that includes targeted therapy, especially if the targets in the tumour are different from those in normal healthy tissues. The antibody-drug conjugates have the drug bound via a linker to a target antibody. Such a conjugate has a dual role: it inhibits the over-activation of the target receptor and, at the same time, allows targeted delivery of the cytostatic to the cancer cell. In this way, the systemic side effects of the cytostatic are reduced, and the effect on the cancer cell is increased. However, a new effect, the so-called bystander effect, has also been described, which results in a therapeutic effect on neighboring cancer cells, irrespective of the expression of the antibody receptor. Several drugs of this type are already known. Typically, they are highly effective even when patients have already been extensively pre-treated.

¹ Doc. dr. Cvetka Grašič Kuhar, dr. med., Sektor za internistično onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana; Katedra za onkologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; cgrasic@onko-i.si

² Katrina Mencin, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

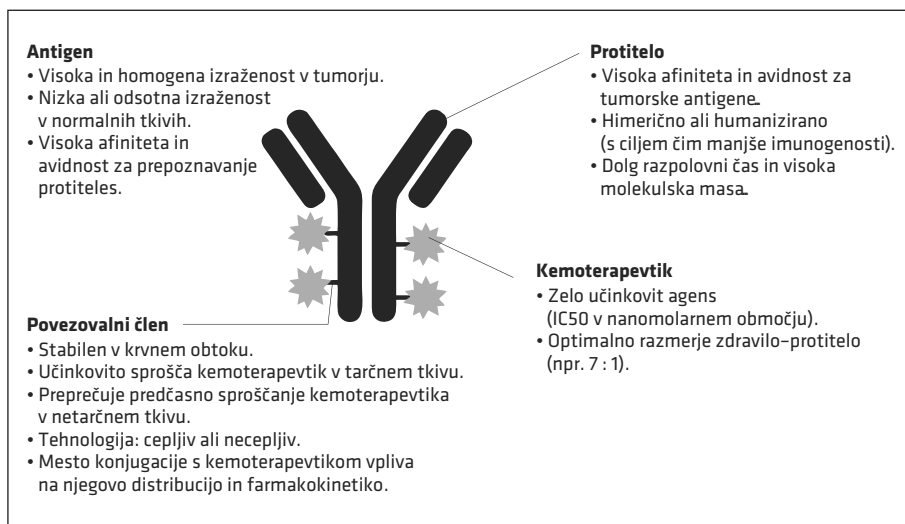
UVOD

Klasično zdravljenje s kemoterapijo ima omejitve zaradi ozkega terapevtskega okna in pojava rezistence na zdravljenje. Poleg tega je nespecifično in deluje na vse hitro deleče se celice, tako tumorske kot tudi zdrave celice, kar vodi v neželene učinke, kot so izpadanje las, zavora kostnega mozga in različni vplivi na kožo in sluznice (1). Bolj usmerjeno protitumorsko zdravljenje je možno z razvojem tarčnih zdravil, med katere sodijo velike molekule (monoklonska protitelesa), usmerjena proti prekomerno izraženim receptorjem na membrani neoplastičnih celic ali tumorskem žilju, in male molekule (selektivni zaviralci beljakovinskih kinaz), ki posegajo v znotracelične signalne poti ali angiogenezo. Učinek tarčne terapije se odraža v spremembi signalne poti v rakavi celici ali aktivaciji imunskega sistema za prepoznavo rakave celice. Tarčna zdravila imajo manj nespecifičnih neželenih učinkov kot kemoterapija (2). Nadaljnji razvoj je šel v smeri, ki združuje prednosti obeh načinov zdravljenja: tarčna dostava kemoterapevtika na mesto

tumorja. S tem se poveča učinkovitost kemoterapije, medtem ko je njena sistemski toksičnost zaradi nizke sistemske izpostavljenosti nizka (3). Tako je nastala nova skupina zdravil, ki jih poimenujemo konjugati monoklonskega protitelesa in zdravila (angl. *antibody-drug conjugate*, ADC).

ZGRADBA KONJUGATA MONOKLONSKEGA PROTITELESA IN ZDRAVILA

Idealno ADC-zdravilo je sestavljeno iz treh pomembnih členov: 1. monoklonskega protitelesa, ki je visoko selektivno za antigen, le-ta pa je tipičen za tumor, 2. povezovalnega člana (angl. *linker*), ki je stabilen v krvnem obtoku, vendar se hitro cepi na mestu prisotne tarče, ter 3. kemoterapevtika, ki predstavlja izjemno toksičen tovor oz. »bojno glavo« (3–5). Po vezavi na specifičen receptor vstopi ADC v notranjost celice (internalizacija v endosom), šele nato se škodljivi tovor sprosti in povzroči njeno smrt. Kljub temu da je molekularna zasnova ADC jasna, je razvoj učinkovitih ADC zelo zahteven. Prva generacija ADC je



Slika 1. Prikaz strukture konjugata protitelesa in zdravila ter glavne značilnosti antigena in posameznih komponent ADC. Povzeto po Chau in sod. (3). ADC – konjugat protitelesa in zdravila (angl. *antibody-drug conjugate*), IC50 – srednja zaviralna koncentracija (angl. *half maximal inhibitory concentration*).

vsebovala mišja monoklonska protitelesa, na katera so bili kovalentno vezani kemoterapevtiki. Učinkovitost je bila slaba zaradi neoptimalne izbire tarče, slabe potentnosti in imunogenosti na mišja protitelesa (6). Naslednja generacija ADC je učinkovitejša, saj vsebuje človeška (ali humanizirana) protitelesa, selektivnejše tarče, stabilnejše povezovalne člene ter večjo potentnost škodljivega tovara, ki se sprosti znotraj celice (3–5, 7). Na sliki 1 je prikazana struktura ADC in pomembne lastnosti posameznih členov.

Antigen, ki ga uporabimo kot tarčo za monoklonsko protitelo, mora biti visoko izražen na zunajcelični površini celice, saj se mora kompleks ADC, ki je vezan na tarčni antigen, preko receptorsko posredovane endocitoze internalizirati. Idealni antigen mora biti razporejen homogeno po površini tarčne celice in biti specifičen samo za tumorsko tkivo ter nizko izražen na zdravih tkivih, da se čim bolj omeji neželene učinke (torej izven tumorja) (5). Kljub temu beležimo t. i. učinek na sosednje celice – učinek očividca (angl. *bystander effect*), kjer gre za ubijanje celic blizu tarčnih tumorskih celic zaradi prelivanja kemoterapevtika v okolico (8). Sam antigen se prav tako ne sme izločati v krvni obtok, saj se lahko v tem primeru nanj vežejo plazemski ADC, kar zmanjša količino ADC, ki je na voljo za vezavo na antigene na tumorju (3–5).

Kemoterapevtik

Kemoterapevtik je končni efektorski člen slehernega ADC. Gre za bojno glavo ADC, ki je močno potentna (srednja zaviralna koncentracija (angl. *half maximal inhibitory concentration*, IC50) < 1 nmol/l). Kemoterapevtiki, doslej uporabljeni v ADC, delujejo preko poškodb DNA (duokarmicini, kalihemicini, pirolobenzodiazepini) ali zaviaranja tubulina (zavirajo polimerizacijo mikrotubulov) ali SN-38 (aktivni metabolit irinotekana). Pri izbiri vrste tovara odloča njegova prilagodljivost za konjugacijo

s povezovalnim členom, vodotopnost (ADC se aplicirajo intravensko) in dolgotrajna stabilnost (dolga razpolovna doba) v cirkulaciji (3–5, 9).

Povezovalni člen

Povezovalni člen povezuje kemoterapevtik z monoklonskim protitelesom in prispeva k stabilnosti ADC v sistemski cirkulaciji (prepreči razpad ADC že v plazmi in omogoči hitro odcepitev kemoterapevtika v tumorski celici po internalizaciji). Kemična sestava povezovalnega člena in mesto konjugacije sta bistvenega pomena za učinkovitost ADC (3–5, 10). Glede na mehanizem sproščanja toksičnega tovara delimo povezovalne člene v dve skupini – na cepljive in necepljive. Cepljivi povezovalni členi sprostito toksično komponento glede na določene fiziološke pogoje tumorskega tkiva in njegove okolice: npr. nizek pH (kislinsko labilni povezovalni členi), prisotnost encimov (proteaze, npr. katepsin B v določenih tumorjih) ali visoka koncentracija glutathiona (disulfidni povezovalni členi se v stiku z glutationom reducirajo, pri tem se kemoterapevtik odcepi). Na ta način čim večji delež ADC pride do tarčnega tkiva (10). Necepljivi povezovalni členi za razliko od cepljivih oddajo kemoterapevtik šele pri popolni lizosomski razgradnji in so kot taki najstabilnejši v krvni plazmi, imajo nadaljšo razpolovno dobo ter najmanj sistemskih stranskih učinkov (5, 10).

MEHANIZEM DELOVANJA

ADC se aplicirajo intravensko. Po vezavi na antigen pride do internalizacije kompleksa antigen-ADC z endocitozo ali pinocitozo, čemur sledi oblikovanje zgodnjega endosoma. V endosomih prevladuje kislo okolje, ki spodbuja vezavo protitelesa (dela ADC) na Fc-receptorje v endosomu. Vezan ADC se reciklira nazaj na površino celice in se odcepi v zunajcelično tekočino. ADC, ki imajo cepljive vezne člene, odcepijo kemoterapevtik že v zgodnjem ali poznem endosomu,

medtem ko tisti ADC z necepljivimi povezovalnimi členi potrebujejo kompleksno proteolitično razgradnjo na naslednji stopnji v lizosomih. Nazadnje pride do sprostitve kemoterapevtika v citoplazmo in njegovo vezavo bodisi na mikrotubule ali DNA, kar posledično sproži celično smrt (5, 11). Del učinka je tudi na račun učinka prelivanja kemoterapevtika na sosednje celice (npr. taki z nizko molekulsko maso, hidrofobni in nepolarni, saj lažje prehajajo celično membrano) (7, 12). V nekaterih primerih je ta lastnost zaželeno, saj je mnogo solidnih tumorjev heterogenih pri količini izražanja tarčnega antigena in tako lahko omogočimo širše delovanje ADC.

Nekatera ADC ne potrebujejo popolne internalizacije za delovanje in se posledično sproščanje kemoterapevtika lahko zgodi že zunaj celice (13).

INDIKACIJE

Raziskave z ADC so v zadnjih letih pomenile preboj, saj gre za zelo učinkovito zdravljenje pri bolnikih z zelo napredovalimi razsejanimi solidnimi raki in limfomi. Prikaz nekaterih registriranih ADC je v tabeli 1. Februarja 2023 je s strani Ameriške agencije za zdravila bilo odobrenih že 13 produktov ADC, več 100 jih je še v kliničnih raziskavah. V tabeli 1 je prikazanih pet odobrenih ADC, ki so v klinični uporabi (3).

Tabela 1. Prikaz nekaterih konjugatov zdravila in protitelesa. CD – membranski označevalec pripadnosti (angl. *cluster of differentiation*), IgG1 – imunoglobulin podrazreda G1, HER2 – receptor 2 za humani epidermalni rastni dejavnik (angl. *human epidermal growth factor receptor 2*), TROP2 – s tumorji povezan signalni prenašalec kalcija (angl. *tumor associated calcium signal transducer 2*).

Ime zdravila	Tarča	Protiteleso	Povezovalni člen	Kemoterapevtik	Indikacija	Neželjeni učinki
Brentuksimab vedotin	CD30	himerni IgG1	cepljiv, razcepajo ga proteaze	monometil avristatin E (MMAE)	hodkinov limfom, CD30+ limfomi	anemija, nevtropenija, senzorična nevropatija, pireksija, bruhanje, driska
Polatuzumab vedotin-piiq	CD79b	humanizirano IgG1	cepljiv, razcepajo ga proteaze	monometil avristatin E (MMAE)	B-celični limfomi	anemija, nevtropenija, senz. nevropatija, pireksija, bruhanje, driska, pljučnica
Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1)	HER2	humanizirano IgG1	necepljiv, tioetrski	DM1	HER2 + rak dojke	trombopenija, povišane transaminaze, mišične bolečine, glavobol, oslabelelost
Trastuzumab derukstekan	HER2	humanizirano IgG1	cepljiv, tetrapeptidni	inhibitor topoizomeraze I-derukstekan	HER2-pozitiven rak (rak dojke in drugi solidni raki)	nevtropenija, intersticijska pljučna bolezen, infuzijska reakcija
Sacituzumab govitecan	TROP2	humanizirano IgG1	necepljiv, kovalenten, s hidrolizo se razcepi	SN-48 (aktivni metabolit irinotekana)	trojno negativen rak dojke	driska, nevtropenija, slabost, bruhanje

NEŽELENI UČINKI

Med neželenimi učinki prevladujejo hematološki neželeni učinki (nevtropenija, trombocitopenija in anemija) in splošni neželeni učinki (slabost, utrujenost, glavobol). Možne so tudi infuzijske reakcije (zaradi monoklonskega člana). Nekateri ADC imajo specifične neželene učinke (npr. pri sacituzumab govitecanu driska, pri trastuzumab derukstekanu v 15–20 % tveganje intersticijske pljučne bolezni).

ZAKLJUČKI

ADC so zelo učinkovita nova skupina zdravil, ki imajo sicer precej neželenih učinkov,

ki pa so obvladljivi. Pričakujemo premik indikacij za zdravljenje z ADC: medtem ko se danes uporabljajo za zdravljenje v poznih linijah zdravljenja napredovalih solidnih rakov in limfomov, se bodo v prihodnosti uporabljali v zgodnejših linijah razsejane bolezni ali celo pri zgodnjih (nerazsejanih) rakah. Nadaljnji razvoj teži k visoko specifičnim protitelesom (tudi imunomodulatornim), optimalnim povezovalnim členom in še učinkovitejšim kemoterapevtikom ali kombinaciji dveh kemoterapevtikov v enem ADC, vse z namenom boljše učinkovitosti in preprečevanja rezistence na zdravljenje.

LITERATURA

1. DeVita VT Jr, Chu E. A history of cancer chemotherapy. *Cancer Res* 2008; 68 (21): 8643–53.
2. Grašič Kuhar C. Tarčna terapija raka. *Med Razgl* 2018; 57 (1): 83–97.
3. Chau CH, Steeg PS, Figg WD. Antibody-drug conjugates for cancer. *Lancet*. 2019; 394 (10200): 793–804.
4. Hafeez U, Parakh S, Gan HK, et al. Antibody-drug conjugates for cancer therapy. *Molecules*. 2020; 25 (20): 4764.
5. Dumontet C, Reichert JM, Senter PD, et al. Antibody-drug conjugates come of age in oncology. *Nat Rev Drug Discov*. 2023; 22 (8): 641–61.
6. Hoffmann RM, Coumbe BGT, Josephs DH, et al. Antibody structure and engineering considerations for the design and function of Antibody Drug Conjugates (ADCs). *Oncoimmunology*. 2017; 7 (3): e1395127.
7. Thomas A, Teicher BA, Hassan R. Antibody–drug conjugates for cancer therapy. *Lancet Oncol* 2016; 17 (6): e254–62.
8. Staudacher AH, Brown MP. Antibody drug conjugates and bystander killing: Is antigen-dependent internalisation required? *Br J Cancer* 2017; 117 (12): 1736–42.
9. Francisco JA, Cerveny CG, Meyer DL, et al. cAC10-vcMMAE, an anti-CD30-monomethyl auristatin E conjugate with potent and selective antitumor activity. *Blood* 2003; 102 (4): 1458–65.
10. Jain N, Smith SW, Ghone S, et al. Current ADC linker chemistry. *Pharm Res* 2015; 32 (11): 3526–40.
11. Peters C, Brown S. Antibody-drug conjugates as novel anti-cancer chemotherapeutics. *Biosci Rep* 2015; 35 (4): e00225.
12. Giugliano F, Corti C, Tarantino P, et al. Bystander effect of antibody-drug conjugates: Fact or fiction? *Curr Oncol Rep* 2022 (7): 809–17.
13. Tolcher AW. Antibody drug conjugates: The dos and don'ts in clinical development. *Pharmacol Ther* 2022; 240: 108235.

Prispelo 19. 7. 2023