

PREDSTAVITEV NOVOSTI:

ZAKAJ JE RECEPTOR HER-2 POMEMBEN PRI RAKU DOJKE?

Vesna Cizej

Kaj je receptor HER-2?

Normalno rast celic uravnava več dejavnikov, med katere sodijo protoonkogeni in geni za zaviranje rasti tumorjev. Razmerje med omenjenimi geni je ključnega pomena za normalno "zdravo" rast celic. Protoonkogeni vplivajo na rastne faktorje in njihove receptorje, posledica je povečana rast celic. Družina receptorjev humanih epidermalnih rastnih faktorjev (HER) je ena najboljše raziskanih skupin receptorjev pri raku dojke. Družina HER je sestavljena iz 4 genov (HER-1, HER-2, HER-3 in HER-4).

Struktura in delovanje receptorja HER-2

Gen za HER-2 najdemo na dolgem delu kromosoma št. 17 (Coussens et al, 1985). Normalne celice vsebujejo dve kopiji gena HER-2. HER-2 in še preostali trije člani družine HER so transmembranski receptorji tirozinske kinaze, ki spodbujajo rast celic. Aktivacija receptorja HER-2 povzroči aktivacijo genov.

Aktivacija receptorja HER-2 je odvisna od t.i. ligandov (majhnih molekul) in preostalih receptorjev družine HER (Connely and Stern 1990). Ligandi, ki so vključeni v aktivacijo receptorja HER-2, vsebujejo med drugim tudi epidermalni rastni faktor (Akiyama et al, 1988). Dognano je, da lahko ligandi aktivirajo receptor HER-2 le, če je povezan s preostalimi receptorji HER v heterodimer (HER-2 – HER-1, HER-2 – HER-3, HER-2 – HER-4) (Alroy et al, 1997).

V normalnih celicah lahko najdemo receptor HER-2 v centralno živčnem sistemu (CŽS), kosteh, mišicah, koži, srcu, pljučih in intestinalnem epitelu (Coussens et al, 1985), kjer vpliva na normalno rast celic.

Vloga receptorja HER-2 pri raku

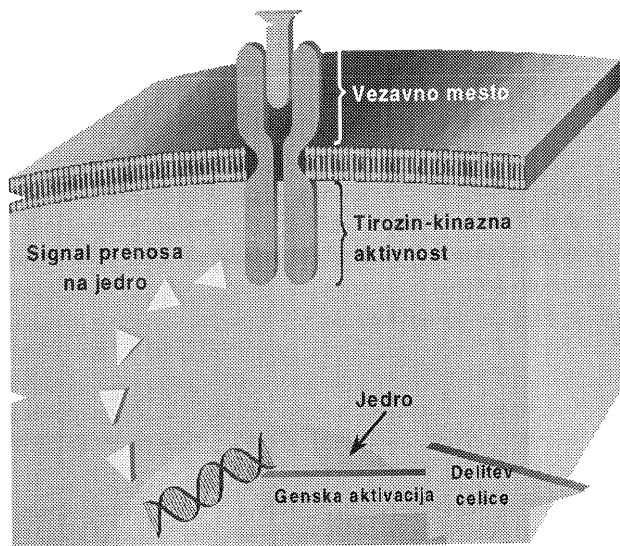
V številnih študijah so ugotovili, da je pri velikem številu bolnikov z rakom povečana sinteza receptorja HER-2, odvisno od vrste bolezni. Povečano sintezo receptorja HER-2 so našli

Mag. sci. Vesna Cizej, dipl. inž. farm., Hoffmann-La Roche Ltd., Podružnica Ljubljana

predvsem pri raku dojke (Slamon et al, 1989), ovarijski (Slamon et al, 1989), pankreasni (Lei et al, 1995) in pljučni (Wiener et al, 1990) ter še nekaterih drugih (kolon, mehur, ledvica,...). Po navadi je odstotek tumorjev, ki izkazujejo povečano aktivnost gena manjši, kot je odstotek tumorjev, ki izkazujejo povečano sintezo HER-2 receptorja. Kadar je gen za HER-2 okrepljen in se receptor HER-2 sintetizira v večjih količinah, je zelo verjetno, da povečana sinteza receptorja HER-2 igra pomembno vlogo pri razvoju tumorja in nadaljevanju bolezni.

Če je navzoča le povečana količina receptorja HER-2, ni pa okrepljen gen HER-2, ni popolnoma jasen vpliv receptorja HER-2 na razvoj tumorja (HER-2 Monografija, 1999 - Roche).

Pri raku dojke je okrepljen gen HER-2 pri 15-30% bolnic, receptor HER-2 pa najdemo povečan v malo višjem odstotku. Pozitivni status HER-2 najdemo pri približno 30% bolnic z



metastatskim rakom dojke. Raven proteinov HER-2 na površju celic HER-2 pozitivnih bolnic z rakom dojke je 10 do 100-krat večji kot pri normalnem epitelu dojke.

Količine HER-2 receptorja pri npr. pljučnem raku najdemo pri 60-70% bolnikov, vendar je okrepljenost gena HER-2 mnogo manjša.

Vpliv receptorja HER-2 na prognozo (napoved) poteka bolezni

Študije pri raku dojke (Hynes in Stern, 1994) so pokazale, da je slabši potek bolezni povezan s pozitivnim statusom receptorja HER-2. Podobni rezultati so bili tudi pri raku ovarijskega epitelija (Berchuck et al, 1991), pljuč (Kern et al, 1990), mehurja (Neal et al, 1990), pankreasa (Lei et al, 1985)... Pri raku dojke so retrospektivno analizirali 47 študij s skupaj 15.000 bolniki (Ross and Fletcher, 1998) in ugotovili, da je HER-2 dejansko slab prognostični dejavnik za potek bolezni. Status HER-2 ima tudi vpliv na odziv na hormonsko zdravljenje in kemoterapijo. V študijah (Bianco et al, 1998) so ugotovili, da so bolnice s pozitivnim statusom HER-2 bolj rezistentne na zdravljenje s tamoksifenom. Rezultat zdravljenja s tamoksifenom je pri bolnicah s pozitivnim receptorjem HER-2 po navadi slabši (nekateri študije (Muss et al, 1999) pa kažejo tudi na to, da receptor HER-2 morda nima tako zelo velikega vpliva na potek zdravljenja).

Vpliv statusa HER-2 na učinkovitost kemoterapije je zelo odvisen od vrste uporabljene kemoterapije in odmerkov (HER-2 Monografija, 1999 - Roche).

Ker je receptor HER-2 tako zelo pomemben pri razvoju in poteku malignih sprememb, so znanstveniki začeli načrtovati zdravilne učinkovine, ki bi ta receptor zavrele. Tako imamo danes na voljo prvo monoklonalno protitelo (trastuzumab), ki se veže selektivno na receptor HER-2 in ga tako zavre. Trastuzumab (Herceptin) je zdravilo, ki ga je ameriška FDA registrirala leta 1999 za zdravljenje metastatskega raka dojke pri bolnicah s pozitivnim statusom HER-2 v Ameriki. V Evropski skupnosti so Herceptin registrirali 30. Avgusta 2000. Zaradi zelo specifičnega delovanja na receptor HER-2, je Herceptin učinkovito in varno zdravilo, brez stranskih učinkov, povezanih s kemoterapijo (Herceptin, Monografija, 2000, Roche).

Zaključek

Receptor HER-2 je zelo pomemben dejavnik, še posebej pri bolnicah z rakom dojke. Nakazuje slabši potek bolezni in specifičen odgovor na hormonsko zdravljenje in kemoterapijo. Kljub slabši prognozi poteka bolezni pa bodo imele v bližnji prihodnosti bolnice možnost zdravljenja s specifičnim protitelesom proti antigenu HER-2. Herceptin je učinkovito in varno zdravilo za bolnice z metastatskim rakom dojke, ki imajo pozitiven status HER-2.

Literatura:

1. Akiyama T. et al, Tumor promoter and epidermal growth factor stimulate phosphorylation of the c-erbB-2 gene product in MKN-7 human adenocarcinoma cells. *Molecular Cellular Biology* 8, 1998: 1019-1029;
2. Alroy I., Yarden Y, The ErbB signaling network in embryogenesis and oncogenesis: signal diversification through ligand-receptor combinatorial interactions. *FEBS Letters* 410, 1997: 83-86;
3. Berhuck A. et al, Overexpression of HER-2/neu in endometrial cancer is associated with advanced stage disease. *Am J Obstet Gynecol*, 1999; 164:15-20;
4. Bianco A.R. et al, 20 year update of the Naples Gun trial of adjuvant breast cancer therapy: evidence of interaction between c-erbB-2 expression and tamoxifen efficacy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17: 97a;

5. Conelly P.A., Stern D.F., The epidermal growth factor receptor and the product of the neu proto-oncogene are members of a receptor tyrosine phosphorylation cascade. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 87, 1990: 6054-6057;
6. Coussens L. et al, Tyrosine kinase receptor with extensive homology to EGF receptor shares chromosomal location with neu oncogene. *Science* 230: 1132-1139; 7. Hynes N.E., Stern D.F., The biology of erbB-2/neu/HER-2 and its role in cancer. *Biochimica et Biophysica Acta* 1198, 1994: 165-184;
8. Kern J.A. et al, p185neu expression in human lung adenocarcinomas predicts shortend survival. *Cancer Res*, 1990; 50: 5185-7;
9. Lei S. et al, Overexpression of HER2/neu oncogene in pancreatic cancer correlates with shortened survival. *International Journal of Pancreatology* 17, 1995: 15-21;
10. Muss H. et al, Lack of interaction of tamoxifen (T) use and ErbB-2/Her-2/neu (H) expression in CALGB 8541: a randomized adjuvant trial of three diferent doses of cyclophosphamide, doxorubicin and fluorouracil (CAF) in node-positive primary breast cancer (BC). *Proc Am Soc Clin Oncol*, 1999; 18: 68a;
11. Neal D.E. et al, The epidermal growth factor receptor and the prognosis of bladder cancer. *Cancer*, 1990; 65: 1619-25;
12. Ross J.S., Fletcher J.A., The HER-2/neu oncogene in breast cancer: prognostic factor, predictive factor and target for therapy. *Stem Cells*, 1998: 16: 413-28;
13. Slamon D. et al, Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 244: 707-712;
14. Weiner D.B. et al, Expression of the neu gene-encoded protein (P185neu) in human non-small cell carcinomas of the lung. *Cancer Research* 50: 421-425;