

TUMORI - definicija

Tumori (neoplazme, kanceri) predstavljaju masu izmenjenih ćelija koje imaju nepravilan i progresivan rast. U osnovi poremećaja je mutacija gena koji kontrolišu ćelijski ciklus, što za posledicu ima gubitak kontrole umnožavanja ćelija. Promene mogu biti nasledne ili stečene, generalno su posledica interakcije naslednog i brojnih endogenih i egzogenih faktora. Dele se na benigne i maligne tumore:

tabela 1. Osnovne razlike između benignog i malignog tumora

benigni tumori	maligni tumori
- neinvazivni	- invazivni
- nema metastaziranja	- metastaziraju
- uglavnom spori rast	- uglavnom brzo rastu
- relativno dobrodefinisana kapsula	- nejasno ograničeni od okolnog tkiva uz gubitak normalne strukture

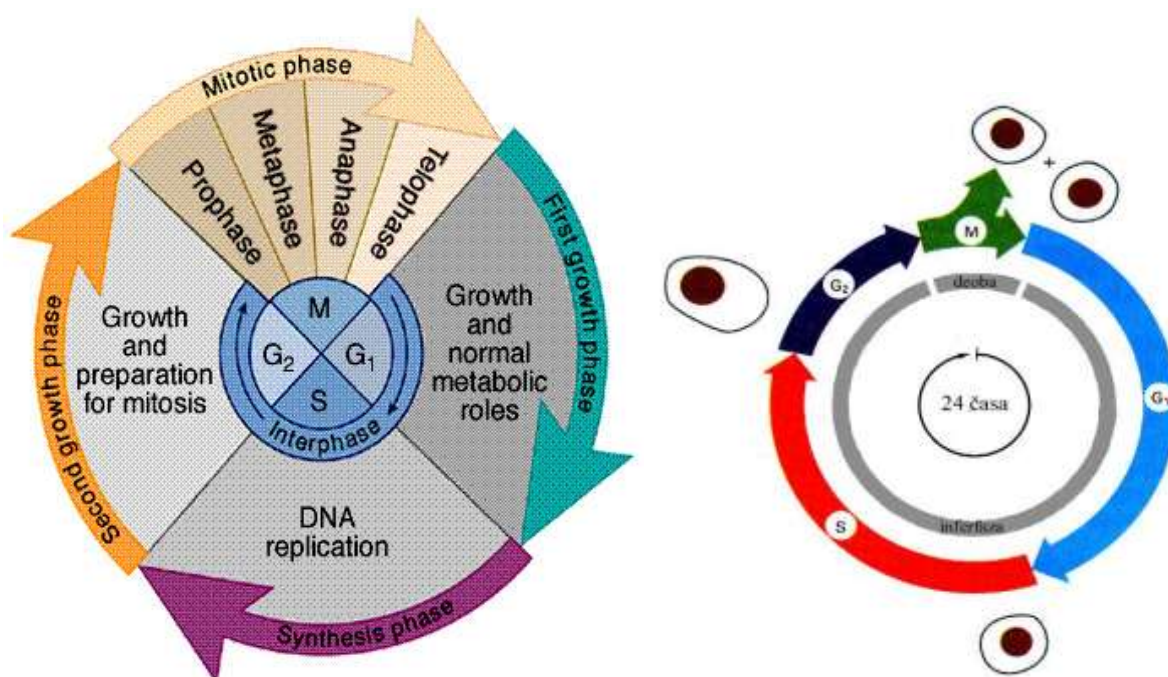
STVARANJE MALIGNE ĆELIJE

Razvoj tumora je složen višestepeni proces, koji uključuje više genetskih promena i druge, epigenetske faktore: delovanje hormona, ko-kancerogene, tumor-promotera itd. koji ne izazivaju, ali doprinose razvoju tumora.

Postoje dve osnovne vrste genetskih promena koje dovode do tumora:

1. **aktivacija proto-onkogene** (geni koji normalno kontrolišu deobu ćelija, apoptozu i diferencijaciju ćelija) u onkogene, i
2. **inaktivacija tumor-supresor gena** (antionkogene), što predstavlja ključni momenat u kancerogenezi, jer znači da je ćelija izgubila mogućnost da kontrolišu maligne promene. Do sada je identifikovano oko 30 tumor-supresor gena i 100 dominantnih onkogenea.

ĆELIJSKI CIKLUS - sastoji se iz interfaze, mitoze i G₀ faze



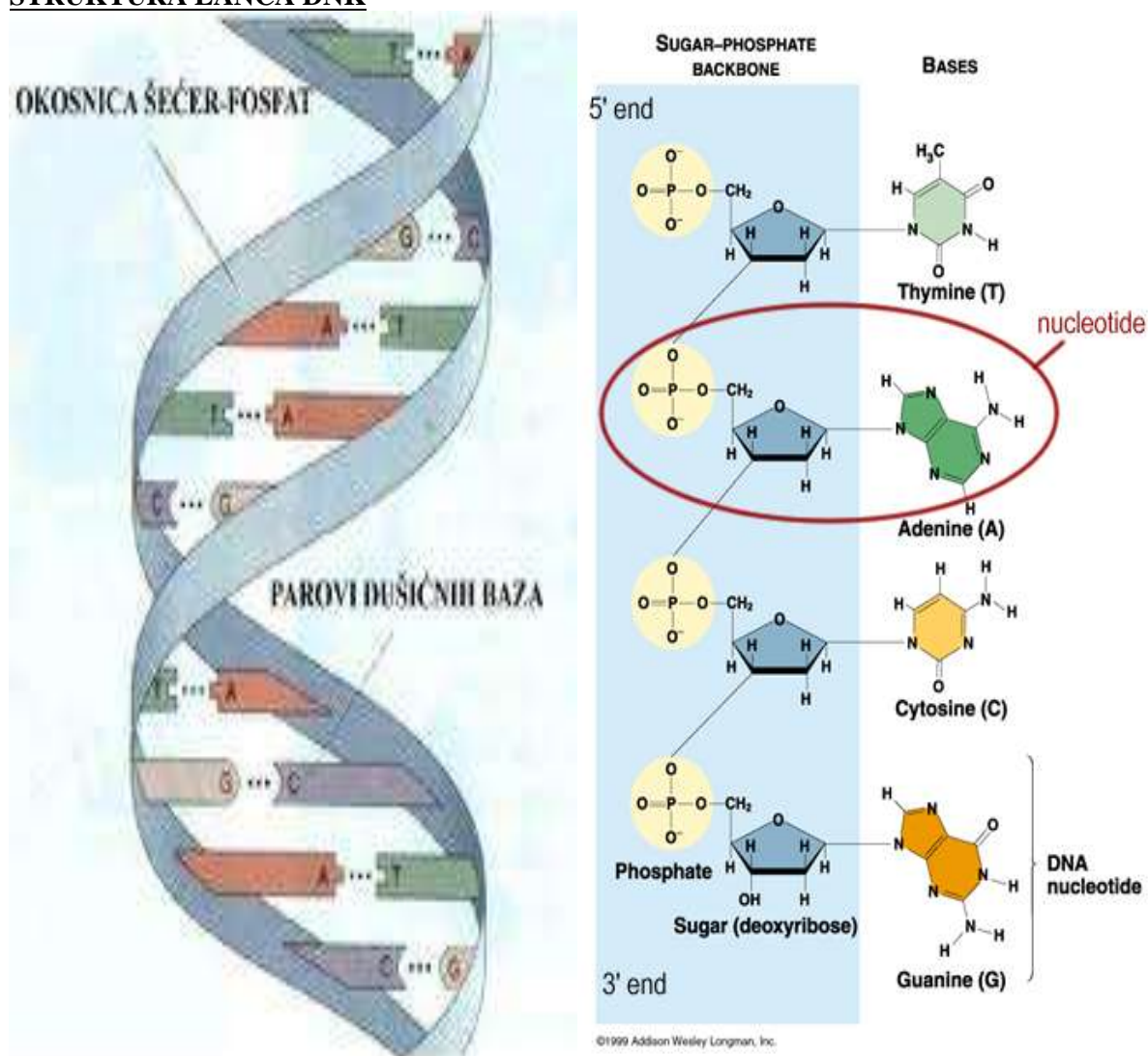
Interfaza se sastoji iz G1, S, G2 faze.

- **G1 faza:** transkripcija (prepisivanje informacije sa pojedinih sekvenci DNK na RNK) i sinteza enzima neophodnih za replikaciju lanca DNK.
- **S faza:** replikacija lanca DNK i sinteza histona
- **G2 faza:** ugradjivanje histona u hromosome i sinteza proteina koji učestvuju u građi deobnog vretena

Mitoza ili **M faza:** završni proces, razdajanje materijala koji se u periodima interfaze udvostručio, u dve nove, genetski ekvivalentne ćelije sa istim brojem hromozoma.

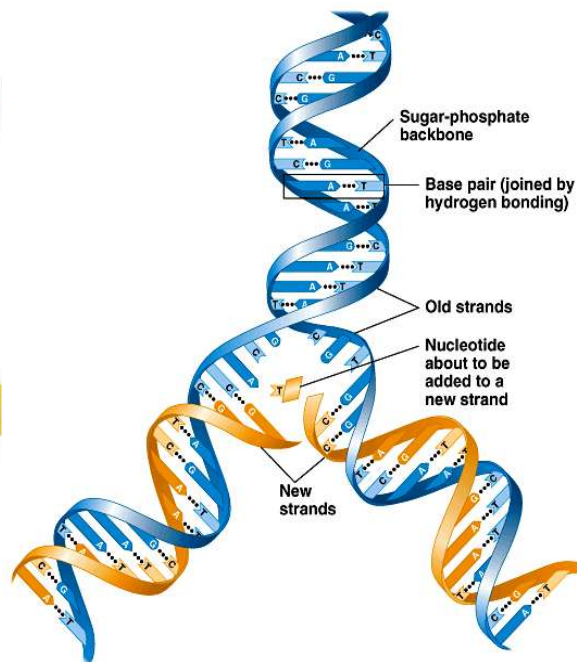
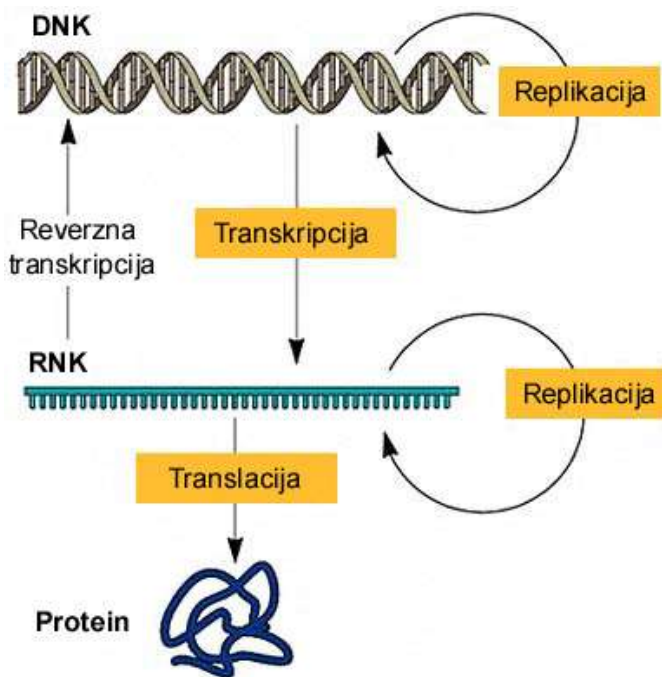
G0 faza: faza mirovanja ćelije

STRUKTURA LANCA DNK



Fosfatna kiselina je povezana *estarskom* vezom sa OH grupom na C-5' atomu pentoze, gradeći fosfatni ester nukleozida-nukleotid

PRENOS GENETSKE INFORMACIJE



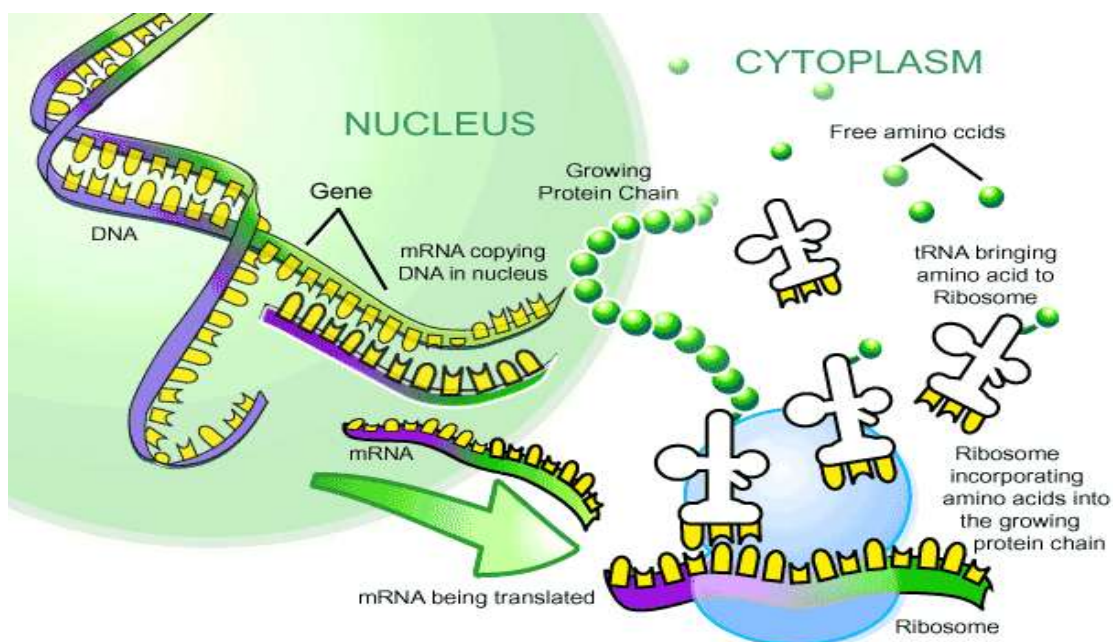
Copyright © Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

REPLIKACIJA DNK

Posebni enzimi raspliću lance DNK (DNK helikaze i topoizomeraze).

TRANSLACIJA (biosinteza proteina)

Predstavlja najkompleksniji biohemijski proces u kome se genetička informacija “prevodi” sa “jezika” nukleinskih kiselina na “jezik” proteina.



I - NEKONTROLISANA DEOBA MALIGNIH ČELIJA

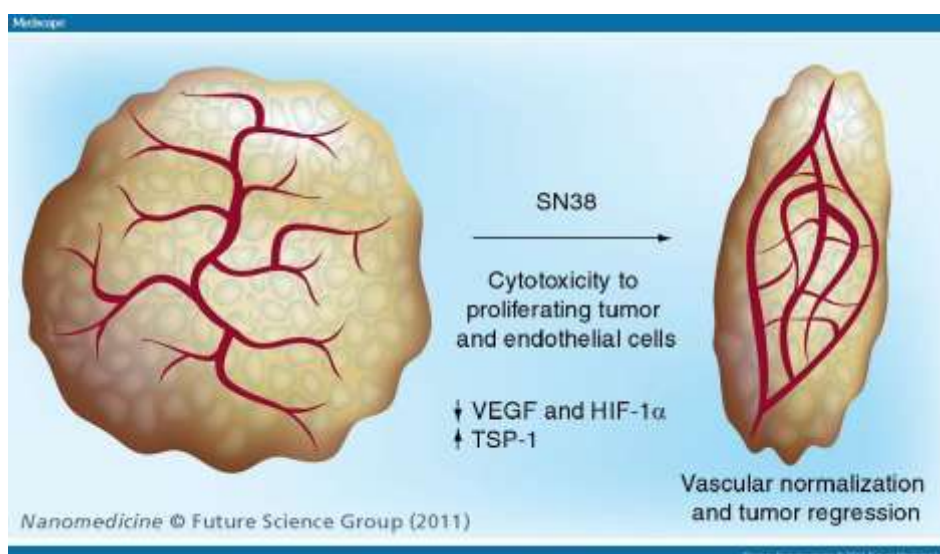
Maligne ćelije se ne dele brže od normalnih, već njihova deoba nije kontrolisana normalnim regulatornim mehanizmima. Maligne ćelije mogu proći neograničen broj deoba, normalne 50-60, posle ulaze u fazu mirovanja i više se ne dele.

Nekontrolisana proliferacija nastaje zbog promena:

- faktora rasta i njihovih receptora (povećana i nekoordinisana sekrecija faktora rasta),
- puteva faktora rasta (citosolnih i nuklearnih transduktora)
- transduktora ćelijskog ciklusa: ciklini, ciklin-zavisne kinaze (cdks) ili cdks inhibitora,
- mehanizama apoptoze koji normalno uklanjaju abnormalne ćelije,
- ekspresija telomeraza,
- lokalni krvni sudovi, nastali zbog angiogeneze koju pokreće tumor.

Razvoj otpornosti na apoptozu (programirana smrt ćelije) je jedan od ključnih faktora kancerogeneze.

Ekspresija telomeraza (telomere - specijalizovane strukture koje se nalaze na krajevima hromozoma (kao male metalne tubena vrhovima pertli), koje ih štite od degradacije, rearanžiranja i spajanja sa drugim hromozomima. DNK polimeraze ne mogu jednostavno da dupliraju poslednjih nekoliko nukleotida DNK, a telomeraze sprečavaju gubitak "krajnjih" gena.) U svakom ciklusu ćelijske deobe, deo telomere se gubi, može postati i ne-funkcionalan, a tada se DNK replikacija prekida i ćelija postaje stara. Stem-ćelije, ćelije GIT-a, koštane srži i dr. koje se dele, imaju ekspresiju telomeraze-enzima koji održava i stabilizuje telomere. Potpuno izdiferencirane ćelije nemaju telomerazu, ali oko 95% pozne faze malignih tumora ima ekspresiju telomeraze ("daje ćeliji besmrtnost")! Rast solidnih tumora zavisi od razvoja sopstvenog sistema snabdevanja krvlju, tj. kiseonikom i hranljivim materijama. Tumori dijametra 1-2 mm mogu primiti nutrijense difuzijom, ali svako dalje širenje zavisi od razvoja novih krvnih sudova "**angiogeneze**". Angiogeneza se dešava kao odgovor na faktore rasta koje stvara tumor koji raste.



II - DEDIFERENCIJACIJA I GUBITAK FUNKCIJA

Multiplikacija normalnih ćelija uključuje deljenje stem-ćelija u konkretnom tkivu da bi se podstakao rast ćerki-ćelija. One se diferenciraju da postanu zrele ćelije određenog tkiva i nose njihove programirane funkcije. Kod različitih tumora, maligne ćelije se u određenoj meri dediferenciraju. U ćeliji nastaje mutatorski fenotip, a **ćelija gubi izraženost nekih tkivno-specifičnih gena, a ispoljavaju se novi**. Generalno, slabo dediferencirani tumori se umnožavaju brže i imaju lošiju prognozu od dobro-dediferenciranih tumora.

III - INVAZIVNOST

Normalne ćelije se ne mogu naći van njihovog matičnog tkiva jer tokom njegovog rasta i razvoja, stvaraju međusobne prostorne i druge relacije. One se održavaju tkivno-specifičnim faktorima (antiapoptotički faktori). Ako ćelija slučajno “pobegne” iz tkiva kome pripada, prolazi kroz proces apoptoze. Tokom mutacije, maligne ćelije gube ograničenja koja delujuna normalne ćelije, ali su i posebno “vešte” u lučenju enzima koji im omogućavaju prodor u druga tkiva i strukture.

IV - METASTAZIRANJE

Metastaze – sekundarni tumori koje stvaraju ćelije koje su se oslobodile sa mesta primarnog tumora i dospele u druga tkiva preko krvi ili limfe, ili tako što su “sljuštene” u telesne šupljine. Maligne ćelije koje metastaziraju su već prošle brojne genetske promene koje su izmenile njihovu sposobnost odgovora na regulatorne faktore koji kontrolišu tkivne karakteristike normalne ćelije, zbog čega se one mogu pojaviti i van “svog tkiva, “ekstrateritorijalno”. Razvoj novih, lokalnih krvnih sudova koji podstiče sam tumor, olakšava metastaziranje. Neka tkiva su podložnija stvaranju sekundarnih tumora, razlog nije poznat.

RAZVOJ MALIGNIH PROMENA

Tri osnovne prepreke (odbrambeni mehanizmi domaćina):

1. Genomska: sistem kontrole i popravke molekula DNK. Oštećenja DNK izazivaju mutacije ako su zaobiđeni mehanizmi popravke DNK.
2. Energetsku: ograničenje dotoka kiseonika i hranljivih materija ćelijama tumora. Stvaranjem novih krvnih sudova (angiogeneza) obezbeđuje se njihov stalan dotok do ćelija.
3. Imunološka: imuni sistem kontroliše i prepoznaje malignu ćeliju kao izmenjenu sopstvenu i uklanja je. Maligne ćelije poseduju mehanizme kojima “eskiviraju” eliminaciju od strane imunog sistema domaćina.

FAZE RASTA, ŠIRENJA I METASTAZIRANJA TUMORA



PERSONALIZOVANA TERAPIJA TUMORA

Istraživanja su pokazala da postoje brojni ćelijski i molekularni mehanizmi za razvoj, rast i metastaziranje tumora, koji su omogućili identifikaciju novih tumor-specifičnih molekularnih ciljeva – biomarkera. Tumori su veoma heterogeni, zbog čega univerzalni pristup ili jedinstveni režim primene leka kod različitih pacijenata nije moguć. Personalizovana terapija tumora zahteva:

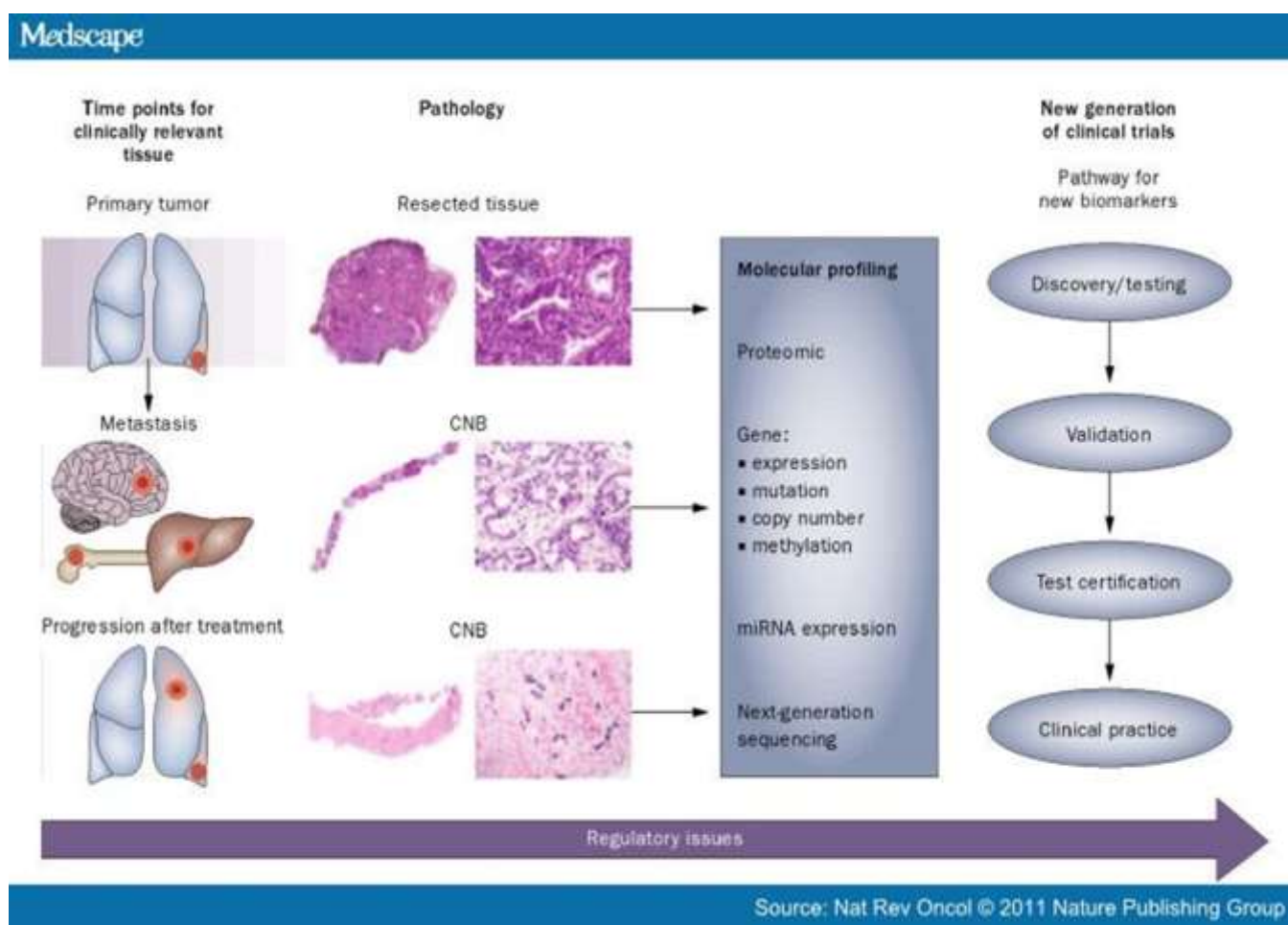
1. Sveobuhvatnu procenu bioloških karakteristika tumora svake pojedinačne osobe,
2. Validirane mehanizme za identifikaciju subgrupa pacijenata koja će najviše profitirati od planirane terapije.

Svaki tip tumora ima svoju kombinaciju karakteristika, koje daju razlike u kliničkoj slici i terapijskom odgovoru. Tumori imaju složenu strukturu tkiva koju čine: maligne ćelije, komponente tumorske strome (ćelijske i ne-ćelijske), ćelije domaćina i susedno normalno tkivo, promenljive količine fibroza, nekroza i modifikacija malignih ćelija. Molekularna heterogenost unutar tumora i njegovog

mikrookruženja su fenomeni koji još uvek nisu u potpunosti poznati. Napredak tehnologija i istraživačkih mogućnosti, omogućio je otkrivanje kompletnog genoma, transkriptoma, proteoma i metaboloma, koji daju ogroman broj molekularnih informacija o samom tumoru – **biomarkera** u tumorskom tkivu, serumu, plazmi, ili drugim tkivnim tečnostima.

Da bi se obezbedila najoptimalnija procena pacijentovog stanja, tj. faze bolesti i odgovora na terapiju, tumor mora biti molekularski okarakterisan u različitim vremenskim intervalima tokom perioda odlučivanja o terapiji. Ove klinički relevantne karakteristike tumora omogućavaju otkriće biomarkera koji mogu predvideti osetljivost ili rezistentnost koja pomaže u izboru najoptimalnijeg tretmana za svakog pacijenta. Razvoj personalizovane medicine preko kliničke primene biomarkera značajno usporen, zbog brojnih restriktivnih regulatornih ograničenja.

UZORCI TKIVA ZA OTKRICE BIOMARKERA



PRIMENA BIOMARKERA

Validirani biomarkeri prihvatljive osetljivosti i specifičnosti su neophodni kako bi pomogli u izboru najboljeg tretmana za konkretnog pacijenta. Biopsije se koriste za dobijanje relevantnog uzorka tkiva. Molekularski *imaging* novih biomarkera ili "ciljeva" može dodati vrednu prostornu dimenziju i aktuelne, privremene podatke koji mogu značajno poboljšati efikasnost ciljanog tretmana. Trenutno, izazovi su: ograničenja u razvoju metodologije biomarkera i *imaging* sredstava – kontrasta, posebno za molekularnu analizu malih uzoraka tkiva, regulatorni i propisi vezani za refundaciju sredstava.

KLINIČKA PRIMENA BIOMARKERA

Postoje 4 grupe biomarkera:

1. Prognostički – povezani sa kliničkim ishodima (ukupno preživljavanje, ili preživljavanje bez remisija bolesti), nezavisno od terapije
2. Prediktivni – procenjuju verovatnu korist od određenog tretmana kod pacijenta, koriste se za donošenje kliničkih odluka.
3. Farmakodinamički – mere efekte leka na bolest
4. Dijagnostički – koriste se za utvrđivanje oboljenja koje je prisutno u uzorku pacijentovog tkiva.

Značaj i neophodnost biomarkera ogleda se u ogromnim uštedama za zdravstveni sistem (smanjenje nepotrebne terapije) i u koristima za pacijenta (optimalna doza i izbor leka znače i bolje ishode, izbegavanje toksičnih efekata i smanjenje morbiditeta).

TERAPIJA MALIGNIH BOLESTI

Lokoregionalna kontrola malignih bolesti (efekti ograničeni samo na region na koji se deluje):

1. hirurške intervencije
2. Radioterapija

Sistemska terapija (deluje na tumorske ćelije bilo gde u organizmu):

1. Hemioterapija
2. Hormonoterapija
3. Imunoterapija
4. Ciljana molekularna terapija.

Neophodna zbog specifičnosti tumora:

1. Mnogi maligni tumori (leukoze i limfomi) od početka deluju kao sistemske bolesti i ne mogu se kontrolisati lokoregionalnom terapijom,
2. Mnogi tumori već u fazi primarne dijagnostike pokazuju diseminaciju, odnosno postojanje klinički evidentnih metastaza
3. Mnogi solidni tumori, s obzirom na veliku agresivnost, imaju razvijene mikrometastaze već u trenutku dijagnoze, mada one još uvek nisu klinički dokazane.

HEMIOTERAPIJA

Primena prirodnih ili sintetičkih hemijskih jedinjenja (citostatici, citocidni agensi) koji sprečavaju umnožavanje ćelija. Koncept kao kod antibiotske terapije (antibiotici): ubijanje ćelija (malignih, mikrobioloških) i izlečenje.

Istorijski:

Bojni otrovi korišćeni u I svetskom ratu (sumporni mustard gas), imali su toksične efekte na ćelije koštane srži. 1940. godine, otkriveno je da ovaj gas ima slične efekte i na druge tumorske ćelije – početak razvoja hemioterapije.

Moderna hemioterapija stalno uvodi nove hemioterapeutike, nove kombinacije postojećih agenasa, optimiziranje vremena primene i doze, smanjenje toksičnosti itd.

PODELA HEMIOTERAPEUTSKIH AGENASA - prema **hemijskoj strukturi**

Podela: prema strukturi, mehanizmu delovanja i fazi ćelijskog ciklusa na koji deluju.

Prema hemijskoj strukturi mogu biti različitog sastava:

- Biljni alkaloidi (vinblastin, vinkristin),
- Enzimi (L asparaginaza),
- azotni plikavci (ciklofosamid, mehloretamin),
- antibiotici (doksorubicin, daunorubicin),
- hormoni (pronizon).

PODELA HEMIOTERAPEUTSKIH AGENASA - prema **efektu na ćelijski ciklus**

1. Pretežno fazno nezavisni deluju antitumorski delimično i kada je ćelija u fazi mirovanja, ali je efekat jači, ako je ćelija u ciklusu. Efekat pokazuje lineranu zavisnost od doze: veća primenjena doza izaziva smrt većeg broja ćelija, Primeri: alkilirajući agensi, nitrozoureja, antraciklini, dakarbazin, mitomicin C, aktinomicin D
2. Pretežno fazno zavisni deluju na ćelije koje su u ćelijskom ciklusu, pretežno u S fazi. Kriva zavisnosti efekta od doze, ima plato, što znači da u određenom momentu, pri daljem povećanju doze, nema povećanja i efekta leka. Primeri: vinka alkaloidi, hidroksiurea, citozin arabinozid, metotreksat, 6 tioguanin, prokarbazin, podofilotoksini (VM26, VP16)

PODELA HEMIOTERAPEUTSKIH AGENASA - po **mehanizmu delovanja**

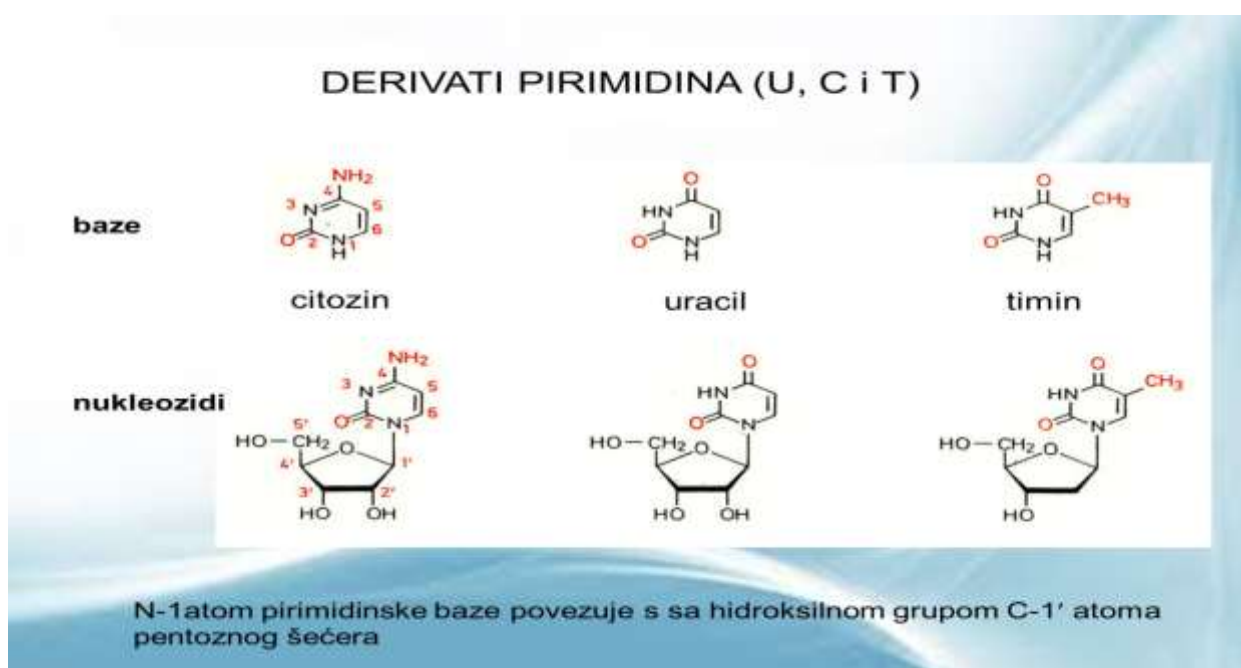
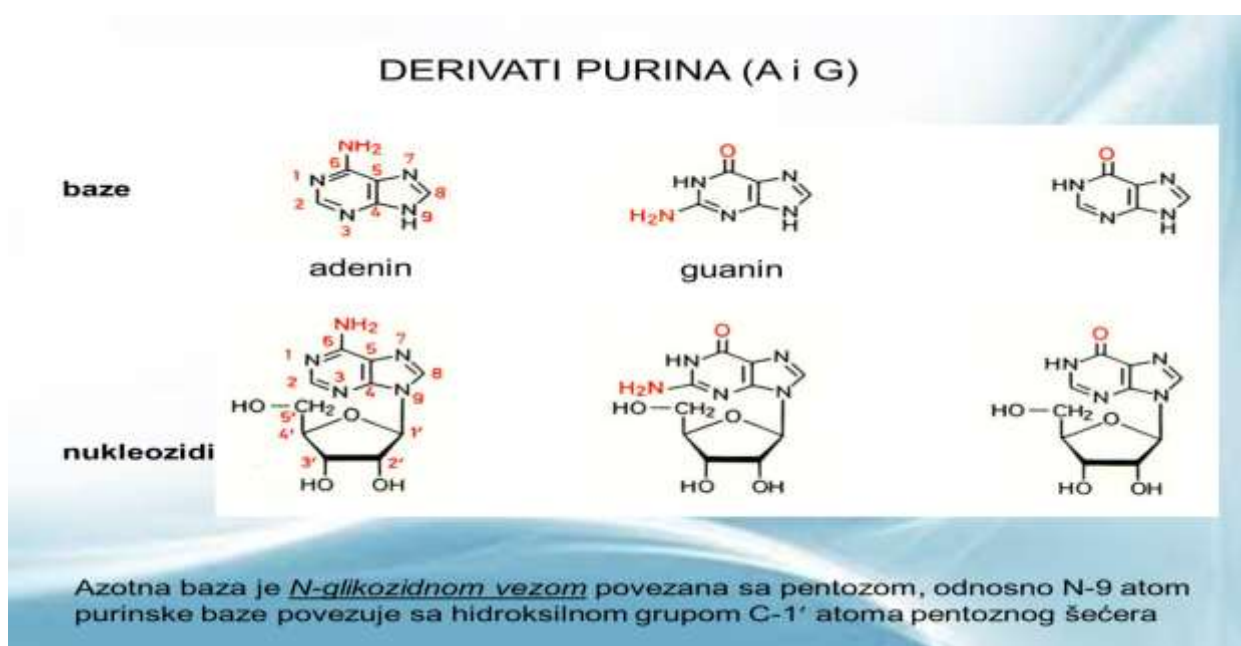
Prema mehanizmu delovanja, mogu biti:

1. Alkilirajući agensi deluju na funkcionisanje ćelije alkiliranjem, tj. stvaranjem kovalentnih veza sa biološki važnim molekulima koji imaju amino-, karboksilni-, sulfhidrilni- i fosfatni radikal.

Mesta alkilacije su molekuli DNK, RNK i proteini. Njihova aktivnost zavisi od ćelijske proliferacije, ali nije specifična za konkretnu fazu ćelijskog ciklusa. Primeri: bisulfan (Myleran[®]), hlorambucil (Leukeran[®]), ciklofosamid (Endoxan[®]), melfalan (Alkeran[®]) itd.

2. Antitumorski antibiotici supstance mikrobiološkog porekla koje stupaju u interakciju i sprečavaju deobu ćelije (dovode do prekida lanca DNK). Primeri: bleomicin (Bleocin[®]), daunorubicin (Rubidomicin[®]), doksorubicin (Adriamycin[®]) i drugi.

- Antimetaboliti predstavljaju strukturne analoge prirodnih metabolita koji učestvuju u sintezi DNK i RNK molekula i kompetitivnom inhibicijom ometaju biosintezu nukleinskih kiselina, tj. sintezu DNK. Primeri: metotreksat (Methotrexate[®]), 6 tioguanin (Thioguanine[®]), deoksikoformicin (Pentostatin[®]) i dr.
- Inhibitori mitotskog vretena deluju na mikrotubularne prekursore za mitotsko vreteno. Primeri: prokarbazin (Natulan[®]), heksametilmelamin (Hexastat[®]) itd.
- Drugi citotoksični agensi mešovitog i specifičnog dejstva njihovo ciljno mesto najčešće nije sigurno. Primeri: dakarbazin (DTIC[®]), prokarbazin (Natulan[®]), heksametilmelamin (Hexastat[®])
- Taksane - nova grupa citotoksičnih agenasa deluju suprotno inhibitorima mitotskog vretena, vezuju se za mikrotubule i inhibiraju depolimerizaciju tih mikrotubula u tubulin dimere. Primeri: paklitaksel (Taxol[®]) i docetaksel (Taxotere[®]).



ALKILIRAJUĆI AGENSI

Snažan citotoksični efekat na ćelije u fazi aktivnog rasta. Dele se u nekoliko grupa, prema glavnom mestu delovanja i prema sposobnosti da stvaraju kovalentne veze sa ćelijskim komponentama, pre svega nukleofilnim supstancama. Najvažniji korak – stvaranje karbonijum – jona (ugljenikov atom sa samo 6 elektrona u spoljašnjem omotaču. Ovaj jon je veoma reaktivan i reaguje trenutno sa donorima elektrona, kao što su amino-, hidroksilna- ili sulfhidrilna- grupa. Većina citostatika iz ove grupe je bifunkcionalno – imaju 2 alkilirajuće grupe. N7 guanina kao izrazito nukleofilan, ali i N1 i N3 adenina i N3 citozina, predstavljaju osnovne molekulske mete za alkilaciju u DNK. Kao bifunkcionalni agensi koji mogu da reaguju sa 2 grupe, oni stvaraju inta- ili inter- lančanu unakrsnu vezu, što utiče na transkripciju i replikaciju gena. Drugi efekti alkiliranja na N7 guanina su: uklanjanje guaninske baze sa presecanjem glavnog lanca, ili sparivanje alkiliranog guanina sa timinom umesto sa citozinom i eventualna zamena GC para sa AT parom. Glavni efekat postiže se tokom procesa replikacije, tj. sinteze DNK (S faza), kada su neki delovi DNK nespareni i posebno osetljivi na alkiliranje. Rezultat je blokada u G2 i potom apoptoza ćelije. Svi alkilirajući agensi depresivno deluju na koštanu srž i dovode do poremećaja u GIT-u. Kod produžene primene nastupaju i: depresija gametogeneze (posebno kod muškaraca) koja je uzrok steriliteta i povećan rizik od akutne ne-limfocitne leukemije i drugih tumora. Predstavnici ove grupe su: **Azotni mustardi**: ciklofosamid, estramustin, hlorambucil i dr. (posle transformacije u organizmu se aktiviraju), **Nitrozouree** (deluju na ćelije koje se nisu u fazi deobe, prolaze BBB, odložena, kumulativna mijelotoksičnost): lomustin, karmustin, **Bisulfan**, selektivno deluje na koštanu srž. **Ostali**: tiotepa, treosulfan, **Cisplatin**, **karboplatin**, **Dakarbazin**, aktivira se u jetri

ANTIMETABOLITI - blokiraju ili ometaju puteve sinteze DNK.

Folatni antagonisti: glavni predstavnik – metotreksat. Folati su neophodni za sintezu purinskih nukleotida timidilata, a oni su neophodni za sintezu DNK i deobu ćelija. Osnovni princip delovanja ove grupe citotoksičnih agenasa: ometaju sintezu timidilata. Ćelija može razviti otpornost/rezistentnost na metotreksat različitim mehanizmima. Neželjeni efekti: depresija koštane srži i oštećenje epitela GIT-a, može i pneumonitis, kao i drugi NE kod visokih doza.

Analozi pirimidina: fluorouracil, kao analog uracila, se uključuje u sintezu pirimidinskih baza i vrši inhibiciju sinteze DNK, ali ne i inhibiciju sinteze RNK i proteina. Citarabin (citozin arabinozid) ulazi u ciljanu ćeliju i prolazi kroz iste reakcije fosforilacije kao i fiziološki nukleozidi i inhibira DNK-polimerazu.

Analozi purina su: fludarabin, merkaptopurin, tioguanin i dr. Oni inhibiraju DNK polimerazu, deluju mijelosupresivno.

CITOTOKSIČNI ANTIBIOTICI

Uglavnom deluju direktno na DNK. Brojni, različiti NE.

Antraciklini: Doksorubicin, idarubicin, epirubicin, mitoksantron i dr. Doksorubicin - više citotoksičnih efekata: vezuje se za DNK i inhibira sintezu DNK i RNK, glavni efekat preko topoizomerase II, čija se aktivnost značajno povećava kod ćelija u fazi deobe.

Bleomicini dovode do fragmentacije lanca DNK, deluju i na ćelije koje se ne dele.

Daktinomicin se umeće u DNK, reaguje sa RNK polimerazom i sprečava transkripciju, deluje i na aktivnost topoizomeraze II.

Mitomicin se enzimski aktivira u ćeliji i deluje kao bifunkcionalni alkilirajući agens, koji deluje na O6 guanina. Unakrsno vezuje DNK, stvara slobodne radikale i oštećuje DNK.

BILJNI DERIVATI

Vinka alkaloidi (*Vinca minor*): vinkristin, vinblastin, vindezin. Vezuju se za tubulin i sprečavaju njegovu polimerizaciju u mikrotubule, što sprečava stvaranje deobnog vretena u ćelijama koje se dele, što dovodi do zastoja u metafazi. Deluju samo u mitozu. Relativno su netoksični.

Taksani: paklitaksel, docelatel “zamrzavaju” mikrotubule u polimerizovanom stanju. Posledica – efekti slični delovanju vinka alkaloida.

Etopozid: dobija se iz korena mandragore. Verovatno deluje preko inhibicije mitohondrija i transporta nukleozida, kao i na topoizomerazu II.

Kamfotericini: irinotekan, topotekan. Vezuju se i inhibiraju topoizomerazu I, čiji je nivo povišen u ćelijama koje se dele.

HORMONOTERAPIJA

Steroidi i lekovi koji vrše supresiju sekrecije hormona ili deluju kao antagonisti hormonskih efekata. Tumor koji nastaje u tkivima zavisnim od hormona i sam zavisi od njih. U ovim tkivima/tumorima, neophodno prisustvo hormonskih receptora za postizanje željenog efekta. U njih spadaju: estrogeni, androgeni, glukokortikoidi, gestageni hormoni.

Receptori pronađeni u različitim tumorima:

- 1) **Steroidni receptori** pripadaju familiji jedarnih receptorskih proteina, to su ligand zavisni faktori transkripcije, koji uključuju i receptore za ostale hormone. Pre vezivanja hormona, receptor postoji kao kompleks sa “*heat shock*” proteinom 90, inhibitorom transformacije i receptor-vezujućim faktorom. Kada se hormon veže, receptor se vezuje za DNK. Nastupa sinteza mRNK i klasična sinteza određenog proteina. Hormonska terapija se koristi samostalno ili u kombinaciji sa drugim terapijskim mogućnostima. Ona je manje toksična za normalna tkiva, neželjeni efekti su posledica nedostatka (ablativna terapija) ili viška hormona (aditivna terapija). Hormonsku terapiju treba primenjivati pre nego hemioterapiju, ako to dozvoljava klinička slika.
- 2) **Glukokortikoidi** deluju inhibitorno na proliferaciju limfocita.
- 3) **Estrogeni**, fosfestrol, blokiraju efekte androgena u androgen-zavisnim tumorima prostate. Koriste se i da prevedu neaktivne maligne ćelije u ćelije u fazi proliferacije, tako povećavaju citotoksični efekat citostatskih lekova.
- 4) **Progestageni, megestrol, medroksiprogesteron**
- 5) **Analozi gonadotropin-oslobađajućeg hormona**, goserelin, ciproteron, oktreatid i dr.

Hormonski antagonisti: tamoksifen (anti-estrogen), flutamid i ciproteron (anti-androgeni), aminoglutetimid, formestan i trilostan (inhibitori sinteze adrenalnih hormona) itd.

IMUNOTERAPIJA

Tumorska imunologija: **ćelije tumora poseduju antigene koji su u stanju da izazovu imuni odgovor domaćina.** Ovo je dokazano 1950-ih godina na animalnim modelima.

Definisane dve kategorije tumorskih antigena:

1. Tumor-specifični antigeni (TSA), karakteristični samo za tumorske ćelije,
2. tumor-asocirani antigeni (TAA), koji postoje i na normalnim ćelijama u toku embrionalnog razvoja ili diferencijacije.

Tek otkriće monoklonskih antitela omogućava definisanje prvih tumorskih antigena na ćelijama humanih malignih tumora. Do sada je definisano više stotina TSA i TAA humanih tumorskih antigena.

STVARANJE TUMORSKIH ANTIGENA

Stvaranje TA izazivaju mnogi mehanizmi na molekularnom nivou:

- otkrivanje normalno nedostupnih molekula,
- promena strukture normalnih molekula,
- biosinteza novih molekula,
- pogrešno rearanžiranje i spajanje višečlanih gena,
- aberantna ekspresija fetalnih i diferencijacijskih antigena.

Tumorski antigeni dokazuju postojanje imunološke reakcije domaćina na tumor, ali je ona nedovoljno efikasna, jer dozvoljava pojavu i progresiju rasta tumora i ukazuje na mogućnost postojanja mehanizma koji ćelijama tumora, omogućava da je izbegnu ili minimiziraju.

IMUNOTERAPIJA

Osnovni ciljevi:

- obnavljanje imunokompetencije,
- pojačanje specifičnih i nespecifičnih mehanizama antitumorskog dejstva,
- Minimiziranje ili otklanjanje imunosupresije izazvane primenom drugih terapijskih postupaka, kao što su: hirurška, hemio- i radio-terapija. U odnosu na tumor, imunoterapija može biti: specifična, nespecifična i indirektna, u odnosu na domaćina: pasivna, aktivna ili adoptivna, prema načinu aplikacije: sistemska, regionalna i lokalna.

PASIVNA I AKTIVNA IMUNOTERAPIJA

Pasivna imunoterapija se sprovodi:

1. Monoklonskim antitelima: samostalno, konjugovanim sa toksinima, konjugovanim sa radioemiterima
2. ćelijama: limfokinom aktivirane ćelije ubice (LAK), tumorinfiltrirajućim limfocitima (TIL).

Aktivna imunoterapija:

1. Specifična (imunizacija tumorćelijskim vakcinama)
2. nespecifična (modifikatorima biološkog odgovora (BRM))

TERAPEUTSKA MONOKLONSKA ANTITELA (MA)

Samo nekoliko ispitivanih MA, ima standardnu primenu u kliničkoj praksi. Mehanizam dejstva nekonjugovanih MA nije u potpunosti razjašnjen, ali se zna da deo svoje aktivnosti ostvaruju tako što povećavaju ćelijsku citotoksičnost pomoću antitela (ADCC). Konjugovana antitela (radio- i hemioimunokonjugovana), tzv. Magični metak (*magic bullets*, engl.) imaju ciljano delovanje i oslobađaju toksični agens u tumorske ćelije.

Rituximab, anti CD 20 antitelo, je prvo MA koje je FDA odobrio za terapiju humanih maligniteta. Pored njega i neka druga MA imaju značajnu efikasnost kod tumora.

LIMFOKINIMA AKTIVIRANE ĆELIJE UBICE (LAK)

LAK su limfociti pacijenata koji su *in vitro* inkubirani sa IL2. Zrele LAK ćelije ne ekspimiraju ni T ni B markere. Mogu da ubiju ćelije mnogih tumora, tj. One ćelije koje na površini ekspimiraju neki od tumorskih antigena. Tumor infiltrirajući limfociti (TIL) su takođe inkubirani sa IL2, da bi se poboljšali rezultati LAK ćelija. Kliničke studije daju neke ohrabrujuće rezultate.

TERAPEUTSKE KANCERSKE VAKCINE

Pripadaju aktivnoj, specifičnoj imunoterapiji, treba da koriguju neefikasnost imunološkog odgovora u kontroli malignih tumora.

Celularne vakcine: od celih autolognih ili alogeničnih tumorskih ćelija, obično inaktivisanih zračenjem. Vakcine od **autolognih** tumorskih ćelija pripremaju se za svakog pacijenta posebno, jer su bazirane na specifičnim genskim mutacijama tumora samog pacijenta.

Alogenične vakcine imaju uniformni izvor, ali imunizuju samo one pacijente čiji tumori dele iste antigene sa ćelijama iz vakcine. Finalni proizvodi za vakcinaciju sadrže: cele ćelije, lizate ili ekstrakte ćelija. Najčešće korišćene kod pacijenata sa melanomom. Uglavnom nizak nivo objektivnog odgovora.

Rekombinovane i sintetske vakcine

DNK vakcine

Peptidne vakcine

Vakcine koje koriste antigen prezentirajuće ćelije domaćina: imunološki najopravdaniji pristup u prezentaciji antigena. Izazivaju veliko interesovanje. Indukuju imuni odgovor i stvaraju citokine, što daje optimalni T ćelijski odgovor. Imunološki najpotentnije antigen prezentirajuće ćelije su dendritične ćelije, zato se one najčešće koriste. One se “pune” tumorskim antigenima *in vitro*, a onda reinfundiraju pacijentu. Drugi način: korišćenje fuzionisanih tumorskih i dendritičnih ćelija. Postoje izvesni pozitivni rezultati.

MODIFIKATORI BIOLOŠKOG ODGOVORA (BRM)

Mitchel ih definiše kao agense koji poseduju jednu ili više

Sledećih osobina:

1. Potenciraju antitumorski odgovor domaćina direktno, stimulisanjem povećanja broja ili aktivnosti efektorskih ćelija ili stimulisanjem povećane produkcije solubilnih medijatora, npr: limfokini ili monokini.
2. Smanjuju supresorne mehanizme i tako povećavaju imuni odgovor domaćina direktno na tumor,
3. Povećavaju odbranu domaćina tako što i sami deluju kao prirodni ili sintetski efektori ili medijatori,
4. Povećavaju sposobnost domaćina da toleriše štetne efekte koji nastaju zbog citotoksičnih procedura, npr. Povećanjem prekursora za leukocite u koštanoj srži,
5. Menjaju karakteristike membrane tumorskih ćelija,
6. Sprečavaju ili usporavaju transformaciju, ili stimulišu maturaciju "primitivnih" tumorskih ćelija.

PODELA MODIFIKATORA BIOLOŠKOG ODGOVORA

Grupe BRM:

1. imunomodulatori, imunostimulatori (Bestatin[®], Picibanil[®], Ciklofosfamid[®], Adriamicin[®], Cefotaksim[®], Amikacin[®])
2. Interferoni i induktori interferona (interferoni α , β , γ , PoliI:C, PoliA:U),
3. Timusni faktori (Timostimulin[®], Timopoetin[®], Timozin α [®], Frakcija V)
4. Limfokini i citokini (IL1, IL2, IL3, TNF, hematopoetski faktori rasta)

CILJANA MOLEKULARNA TERAPIJA

Predstavlja agense koji su usmereni na aktivirane puteve u malignim ćelijama, uključujući i one koji regulišu rast, preživljavanje i angiogenezu. "Ciljevi" mogu biti različiti:

- faktori rasta i njihovi receptori,
- regulatori ćelijskog ciklusa,
- apoptoza,
- angiogeneza,
- metastaziranje,
- medijatori transdukcije signala,
- mehanizmi za popravljavanje (*repair*, engl.) DNK molekula, itd.

Stari koncept koji je bio osnova za razvoj mnogih ranih hemioterapijskih agenasa (metotreksat, 5-FU, L-asparaginaza ...)

PRINCIPI HEMIOTERAPIJE

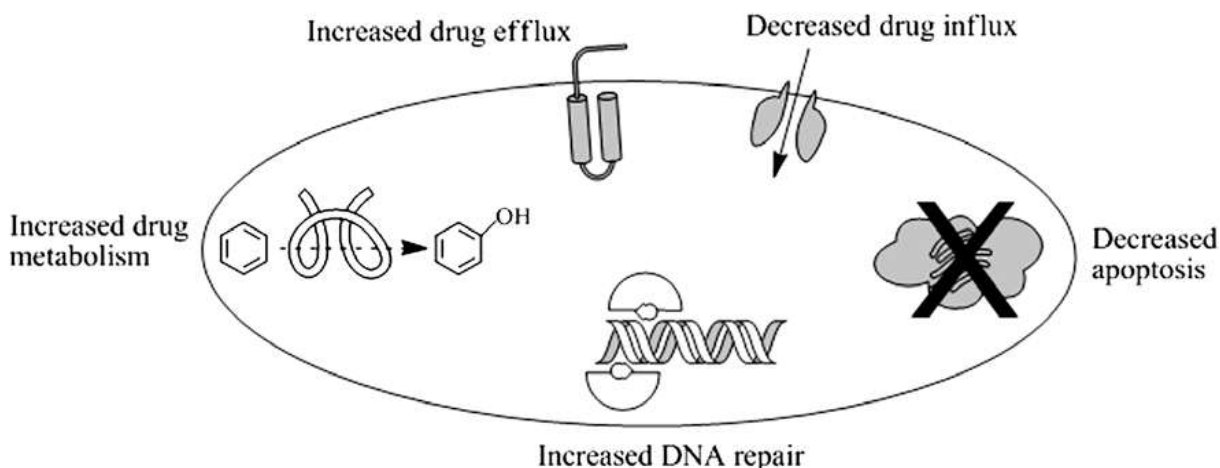
Polihemioterapija – primena kombinacije citostatika daje najbolje rezultate. Poštuju se sledeći principi:

- kombinuju se lekovi koji deluju različitim mehanizmima,
- doze lekova treba da budu najbliže optimalnoj dozi,
- lekovi ne smeju da imaju sličnu toksičnost.

Jednokratna primena leka/kombinacije lekova ne daje željeni efekat, jer velike doze, koje su za to potrebne, ne bi bile podnošljive za organizam. Normalno tkivo (hematopoetsko, crevni epitel) se brže regeneriše od tumorskog tkiva, zbog čega se terapija primenjuje ciklično, tada se tumorska masa postepeno smanjuje, a normalno tkivo se u periodima između ciklusa delimično oporavlja.

REZISTENCIJA NA VIŠESTRUKU TERAPIJU

Tumorske ćelije razvijaju rezistenciju (nasledenu ili stečenu) na višestruku terapiju (MDR). Ovo ozbiljno ugrožava efikasnost primenjenog tretmana i period preživljavanja pacijenta. Promene hemoterapije doprinose razvoju MDR.



Mehanizmi nastanka rezistencije na višestruku terapiju u tumorskim ćelijama

NEŽELJENI EFEKTI (NE) ONKOLOŠKE TERAPIJE

Uobičajeni, prate svaku poznatu onkološku terapiju. Relativno predvidljivi i očekivani, uglavnom prepoznatljivi: limfedem, stenoza, malapsorpcija i dr. Hirurška-, radio- i hemio-terapija imaju imunosupresivni efekat. NE hirurških intervencija: mutilantnost i invaliditeti, NE radioterapije: kardiomiopatija, akutni i konstruktivni perikarditis, pulmonalni radijacijski sindrom, radijacioni mijelitis, radijaciona neuropatija, radijaciona struktura creva nakon zračenja abdomena i malapsorpcija.

NEŽELJENI EFEKTI HEMIOTERAPIJE

Mogu biti:

1. Neposredni (anafilaktički šok, srčane aritmije, bol na mestu injekcije

2. Rani (muka, povraćanje, groznica, reakcija hiperosetljivosti, sindrom sličan infekciji gornjeg respiratornog trakta (*flu like syndrom*, engl.), cistitis
3. Intermedijarne (merene danima)(depresija koštane srži, stomatitis, dijareja, alopecija, periferna neuropatija, paralitični ileus, renalna toksičnost, imunosupresija
4. Kasne (merene mesecima)(hiperpigmentacija kože, oštećenje vitalnih organa/sistema-srce, pluća, jetra, smanjenje fertiliteti, endokrine promene, kancerogeni efekti-sekundarni maligniteti kod pacijenata na terapiji.

Kombinovani terapijski modaliteti vrlo često imaju toksične efekte:

- insuficijencija koštane srži kod istovremene primene mijelosupresivnih lekova i zračenja,
- kardiotoksičnost kod kombinovanja kardiotoksičnih citostatika i radioterapije medijastinuma,
- nefrotoksičnost kod kombinovanja cisplatinuma i zračenja abdomena.

SZO utvrđuje kriterijume za definisanje toksičnosti (od 1 do 4), toksičnost 0 označava odsustvo toksičnosti.

Najveći broj citostatika deluje na ćelije koje su u fazi deobe (često su kontinuirano u fazi deobe). To znači da deluju na proliferaciju, ali ne i na invazivnost, gubitak diferencijacije ili metastaziranje malignih ćelija. Oštećenje koje nastaje na DNK molekulima maligne ćelije pod dejstvom citostatika, izaziva apoptozu. Antiproliferativni efekat citostatika ispoljava se i na svim normalnim ćelijama organizma koje se intenzivno dele, zbog čega oni, u većoj ili manjoj meri, stvaraju **toksične efekte** na:

- koštanoj srži (mijelosupresija), stvara se manje leukocita i opada otpornost na infekcije,
- poremećen proces zarastanja rana,
- gubitak kose (alopecija),
- oštećenje epitela GIT-a,
- depresija rasta kod dece,
- teratogenost i sterilitet.

KONTRAINDIKACIJE ZA HEMIOTERAPIJU

Apsolutne:

- terminalna bolest,
- trudnoća (prvi trimestar),
- septikemija,
- Koma.

Relativne:

- novorođenčad do 3. Meseca,

- nizak radni kapacitet,
- teže dekomenzacije organa (za određene lekove),
- demencija,
- nesaradnja pacijenta,
- hemiorezistencija tumora.

PERSPEKTIVA

Zahvaljujući primeni dostupnih terapijskih procedura, maligne bolesti “stavljene pod kontrolu”. Ogromna ulaganja i angažovanje velikog broja istraživača stalno daju nove mogućnosti za lečenje, ali se čak 95% potencijalnih lekova odbaci u posled njoj fazi kliničkog ispitivanja. Intenzivan razvoj biofarmaceutskog sektora, sve veća primena nanotehnologija u izradi odgovarajućih sistema za otpuštanje lekova, širenje personalizovane medicine, samo su neki od pravaca daljeg razvoja sistemske terapije malignih bolesti.