

## Új kezelési lehetőségek a relabált Hodgkin-lymphoma terápiájában

### 1.rész

*A Hodgkin-lymphoma kezelése az elmúlt évtizedekben az onkohematológia egyik sikertörténetévé vált. A betegek 70-80 %-a már az első vonalbeli kemoterápiára (ABVD, BEACOPP protokollok) meggyógyul, a relabáló vagy rosszul reagáló eseteknél pedig a nagydózisú kemoterápia autológ őssejt-szupportációval kiegészítve a választandó kezelési stratégia. A fő problémát azok a betegek jelentik, akik az autológ transzplantáció után visszaesnek: náluk a másod-, harmadvonalbeli terápiás protokollok és az allogén transzplantáció eredményei is igen szerények.*

Tekintve, hogy jórészt fiatal betegekről van szó, az elveszített életévek jelentősége igen nagy. A „hagyományos” kezelési eljárások mellett azonban ígéretes próbálkozások folynak számos új gyógyszerrel és biológiai terápiás készítménnyel. Cikksorozatunk első részében a sejtfelszíni receptorokat megcélzó antitestekkel kapcsolatos kezdeti eredményeket foglaljuk össze.

### Anti CD30

A CD30 molekula igen sűrűn expresszálódik a Reed-Sternberg / Hodgkin (HRS) sejtek felszínén, így már régóta kézenfekvőnek tűnik, hogy terápiás célpont legyen. A problémát az jelenti, hogy ezt a receptort a tumorsejtek könnyen „levedlik” a sejtmembránról, így az szolubilis formában a szérumban is megjelenik, rontva az ellene termelődött antitestek hatékonyságát. Az első generációs, „csupasz” anti-CD30 monoklonális antitestekkel (SGN30, MDX060) végzett vizsgálatok eredménye igen lesújtó volt: 0 és 8 % közötti terápiásválaszaránnal. A szolubilis CD30 molekulák neutralizáló hatását kivédendő, logikusnak tűnik egy olyan antitest létrehozása, mely szelektíven a transzmembrán domainhez kötődik. Ilyen jellegű kísérlet azonban még nem jutott el a klinikai fázisba. Egy másik lehetőség, hogy teljesen humán anti-CD30 molekulát hozzanak létre, melynek a korábbinál jóval nagyobb az affinitása mind az antigénhez, mind az effektor sejtek Fc $\gamma$ 3-receptor IIIa (FCGR3A) részéhez. Az így kialakított Xmab2513 molekula in vitro körülmények között már igen jelentős antiproliferatív hatásról tett tanúbizonyságot. I. fázisú klinikai vizsgálatok folynak a biztonságos terápiás dózis megállapítása céljából. A CD30 ellenes antitest hatékonysága fokozható úgy is, ha immunotoxinnal konjugálják. Ilyen jellegű molekula az SGN-35, mely egy szintetikus, microtubulusokat gátló ágénst, a monometil-lauristatint tartalmazza. Az antitest tulajdonképpen csak a „postás” szerepét tölti be, mely a gyógyszert a megfelelő célpontra juttatja. Az SGN-35-tel kapcsolatban már publikálták I. fázisú klinikai vizsgálatok eredményeit. 42 relabált Hodgkin-lymphomás beteget vontak be, akiknek háromnegyede már autológ transzplantáción is keresztülment. A gyógyszert intravénás infúzió formájában alkalmazták, 3 hetente 0,1 – 3,6 mg/kg közötti terápiás tartományban. Gyakori mellékhatás volt a neutropenia és a hyperglykaemia, a még biztonságosan adagolható dózissnak az 1,2 mg/kg bizonyult. Az első eredmények ígéretesek: a betegek 88 %-a reagált a kezelésre, 37 % ért el parciális vagy komplett remissziót. Jelenleg II. fázisú vizsgálatok vannak folyamatban.

## CD40

A CD40 molekulát számos vérképzőszervi eredetű sejt expresszálja, így a HRS sejtek felszínén is megtalálható. Aktivációja beindítja NF kappa B szignalizációs útvonalat, citokinek és kemokinek szintézisét indukálja. A HRS sejtek a CD40-én keresztül számos, a túlélés / apoptózis szempontjából fontos jelet kapnak a környező, CD40 ligandot (CD154) a felszínén hordozó reaktív sejtektől (B-, T-lymphocyták, eosinophilek). Relabáló Hodgkin-lymphomás betegeknél a HCD122 nevű anti-CD40 antitesttel folynak klinikai kísérletek. Az előzetes eredmények azt mutatják, hogy ez a szer önmagában nem, esetleg más gyógyszerekkel kombinálva lehet eredményes.

## TRAIL (Apo2L) és receptorai

A tumor nekrosis faktor apoptózist indukáló ligand (TRAIL) a kaszpáz-8 és kaszpáz-10 útvonalat indukáló ún. „halál-receptor”, mely az aktivált T- és NK-sejtek felszínén expresszálódik. Kísérletek jelenleg az anti-TRAIL receptor 1 monoklonális antitesttel zajlanak, mely realabált non-Hodgkin lymphomás betegek körében I. fázisú vizsgálatok során már bizonyította a biztonságosságát és hatékonyságát. Úgy tűnik, Hodgkin-lymphoma esetén az anti-CD40-hez hasonlóan monoterápiában nem lesz hatékony, így jelenleg a hiszton-deacetiláz hatású vorinostattal és a bortezomibbal kombinálva folynak I. és II. fázisú vizsgálatok.

## Interleukin-13 és receptorai

In vitro kísérletek eredményei arra utalnak, hogy a HRS sejtek mind az IL-13-at, mind az IL-13 alfa-1-et expresszálják, s ezek neutralizálása gátolja a daganatos sejtproliferációt. Jelenleg egy I. fázisú klinikai vizsgálat zajlik egy teljes egészében humanizált IL-13 ellenes monoklonális antitesttel (TNX-650).

## CD80

A CD80 egy membránhoz kötött ko-stimulátor protein, mely a T-sejtek aktivációját szabályozza. A molekulát a HRS sejtek is folyamatosan expresszálják. A galiximab egy kiméra, humán konstans és majom eredetű variabilis régiót tartalmazó, anti-CD80 hatású monoklonális antitest, mely preklinikai vizsgálatok alapján ADCC hatásmechanizmussal eredményes tumorelles hatást fejt ki. A folyamatban levő klinikai vizsgálatokról még nem érkeztek közlések.

## 2.rész

*A második részben olyan kísérleti szerekkel foglalkozunk, melyek a sejtproliferáció különféle regulációs útvonalainak befolyásolása révén fejtik ki hatásukat.*

## Hiszton-deacetiláz (HDAC) inhibitorok

A hiszton-acetiltranszferáz és inhibitora számos hiszton fehérje és transzkripció faktor (p53m, STAT3, myc, GATA-1, GATA-2, E2F, NF-κB) acetilizációját és deacetilizációját szabályozza. Ennek a folyamatnak fontos szerepe van sejtproliferáció, -túlélés és az

angiogenezis egyensúlyának fenntartásában. A HDAC inhibitorok közül ezidáig a vorinostat alkalmazását engedélyezte az FDA, emellett a panobinostat, az etinostat és a MGCD0103 áll kipróbálás alatt. In vitro kísérletek eredményei alapján a HDAC inhibitorok eredményesen gátolják a HRS sejtek proliferációját is. Kimutatták azt is, hogy a vorinostat hatására a Th2 típusú citokinek (pl. IL-5) szekréciója csökken, míg a Th1 típusú citokinek szintje emelkedik, s így a HRS sejtekben a STAT6 foszforilációja és transzkripciója gátolt.

A HDAC 1 és 2 enzim szelektív inhibitorának tekinthető MGCD-0103 hatékonyságát és biztonságosságát nemrégiben egy II. fázisú klinikai vizsgálat keretében tesztelték. A szert relabált-refrakter Hodgkin-lymphomás betegeknél 85-110 mg dózisban, hetente háromszor, per os alkalmazták. A 110 mg-ot kapott csoportban, 20 beteg közül 7 ért el parciális vagy komplett remissziót. Ezt a dózist azonban nehezen tolerálták, és a kezelést átlag 4,5 hónap elteltével meg kellett szakítani. 10 beteg csak 85 mg-ot kapott, így jobb compliance-t sikerült elérni, ám mindössze hármuknál észleltek parciális remissziót. Két beteg esetén pericardialis folyadékgyülem kialakulása miatt kellett félbeszakítani a kezelést.

A nem-szelektív HDAC inhibitorokkal kapcsolatban is folynak klinikai vizsgálatok. Egy I. fázisú kísérlet révén a panobinostat alkalmazhatóságáról érkeztek adatok. 13 relabált HL-s beteg közül öten értek el parciális remissziót, a kezelés leggyakoribb mellékhatásai a thrombocytopenia, hányinger és hasmenés voltak. A vorinostat kevésbé bizonyult eredményesnek: a Southwest Oncology Group II. fázisú vizsgálatában a betegek mindössze 4 %-a reagált a kezelésre.

### **A PI3K / Akt / mTOR szignálút vonal gátlószerei**

A foszfatidilinozitol-3-kináz (PI3K) / Akt / mTOR szignálút vonal igen gyakran aktiválódik a HRS sejtekben. Ennek eredményeképp a CD30, CD40 és RANK receptorok expresszáldásának fokozódása figyelhető meg. In vitro kísérletek adatai alapján a fenti szignálút vonal bármely tagjának gátlása kisméretű molekulák által a HRS sejtek apoptózisához, autofágiájához vezet. Az mTOR inhibitorok még a tumorelles immunválasz fokozására és az angiogenezis gátlására is képesek. Egyik képviselőjük, az everolimus, orálisan alkalmazható szer. Nemrégiben számoltak be egy kísérletről, melynek során tizenöt relabált Hodgkin-lymphomás beteg napi 10 mg dózisban szedte az everolimust, és közülük heten (47%) parciális remissziót értek el. A leggyakoribb mellékhatás a thrombocytopenia és anaemia volt. Valószínű, hogy az everolimus és a többi hasonló hatású szer elsősorban kombinációs terápiában lehet eredményes. Preklinikai vizsgálatok azt sugallják, hogy az mTOR inhibitorok szinergista hatást fejtenek ki a konvencionális kemoterápiás szerekkel, a PI3K gátlókkal vagy a HDAC inhibitorokkal együtt alkalmazva.

### **NF-κB gátlók**

Az NF-κB központi szerepet játszik a sejtciklus-szabályozás, az apoptózis, a carcinogenezis és a gyulladásos folyamatok génjeinek szabályozásában, így terápiás célként való kijelölése magától értetődőnek látszik. A bortezomib, mint proteasoma inhibitor, a citoplazmatikus IκBα degradációjának gátlása által akadályozza az NF-κB aktivációját. Preklinikai kísérletek során a bortezomib eredményesen gátolta a HRS sejtek proliferációját és apoptózist indukált. A klinikai vizsgálatok viszont azt igazolták, hogy a bortezomib monoterápiában nem

eléggyé hatékony, így a figyelem jelenleg inkább a kombinációban való alkalmazása felé irányul. Egy 1. fázisú tanulmányban a bortezomibot az ICE protokollal együtt alkalmazták. Tizenkét beteg közül kilenc esetén volt értékelhető terápiás válasz: hatan parciális remissziót, hárman komplett remissziót értek el. Kevésbé tűnik eredményesnek a gemcitabinnal való kombináció: 18 betegből mindössze 22 % reagált.

### **Hősokk fehérje 90 (HSP90)**

A hősokkfehérjék elsősorban más proteinek szerkezetének fenntartásában illetve transzportációjában játszanak szerepet. A HRL sejtekben megfigyelhető a HSP90 overexpressziója. A 17-AAG ideiglenes névvel ellátott HSP90 gátló molekula in vitro kísérletek eredményei alapján apoptózist indukált a HRS sejtenyészetekben. Emellett úgy tűnik, szinergista hatású a doxorubicinnel és az anti-TRAIL receptort antitestekkel. Az első klinikai vizsgálati eredmények publikációja a közeljövőben várható.

### **3.rész**

*Más tumoroktól eltérően, a HRS sejtek túlélésében igen nagy szerepe van az őket körülvevő mikrokoznyezetnek. Erre bizonyíték, hogy a HRS sejtek önmagukban nagyon nehezen szaporíthatók sejtenyészetben. A legújabb terápiás próbálkozások során épp ezt a jelenséget használják ki. Az egyik lehetőség, hogy monoklonális antitestekkel a mikrokoznyezet sejtjeit pusztítják el. A másik megközelítés pedig, hogy immunmoduláns szerekkel aktiválják a T- és NK-sejteket, kiváltva egy igen effektív tumorelleses választ.*

### **Rituximab**

Bár a CD20 antigén csak elvétve jelenik meg a HRS sejtek felszínén, a mikrokoznyezeti B-sejtek sűrűn expresszálják azt. Éppen ezért azt feltételezték, hogy a rituximab jó terápiás választ eredményezhet egyrészt a tumort körülvevő B-sejtek számának csökkentésével, másrészt a CD20 molekulát expresszáló HRS sejtek vagy a feltételezett „Hodgkin-össejtek” elpusztításával. Az M.D. Anderson Cancer Center-ben kis létszámú beteganyagban végeztek vizsgálatot: 22 relabált Hodgkin-lymphomás beteg, akik közül 6 bizonyult CD20 pozitívna, 6 héten keresztül részesült rituximab monoterápiában. Öt beteg ért el parciális vagy komplett remissziót, míg nyolcna a betegsége stabilizálódott. A terápiás válasz független volt a tumor CD20 expressziójától. Ugyanezen vizsgálók újonnan diagnosztizált Hodgkin-lymphomás betegeknel az ABVD kezelést rituximabbal kombinálták. A fenti protokollt 52 beteg kapta egy 2. fázisú vizsgálat keretében. 32 hónap átlagos utánkövetési idő alatt a teljes túlélés 100 %, míg az eseménymentes túlélés (EFS) 82 % volt. Az EFS így még a magas rizikójú (IPSS: 3-5) beteg esetén is jóval kedvezőbbnek bizonyult, mint az „arany standard” ABVD kezelést alkalmazva.

### **Lenalidomid**

A lenalidomiddal kapcsolatban két, 1. fázisú vizsgálat eredményei ismertek. Fehniger és munkatársai 28 napos kezelési ciklusok első 21 napjában 25 mg napi dózisban adagolták a gyógyszert relabált Hodgkin-lymphomás betegek részére. Tizenkét beteg közül négy esetben volt értékelhető terápiás válasz (1 CR, 3 PR). A leggyakoribb mellékhatások a neutropenia és a thrombocytopenia voltak. Kuruvilla és munkatársai tizenöt beteg esetén a

fentihez hasonló terápiás sémát alkalmaztak. Kilenc beteg esetén tapasztaltak értékelhető terápiás választ, míg hat esetén a kezelést progresszió miatt fel kellett függeszteni.

### **LMP-2 specifikus citotoxikus T-sejt terápia**

Az Epstein-Barr vírussal fertőzött HRS-sejtek számos vírusantigént is expresszálnak, melyek terápiás célként is felhasználhatók. Az első kísérletek során poliklonális EBV-specifikus autológ citotoxikus T-sejteket (CTL) infundáltak vissza a betegeknek, s néhány esetben volt értékelhető terápiás válasz. Úgy tűnt, hogy nagyobb sikerrel alkalmazhatók az LMP-2 antigénre specifikus T-sejtek. Egy pilot tanulmány kapcsán hat EBV-pozitív Hodgkin-lymphomás beteg adjuváns kezelésként kapta az LMP-2 specifikus sejterápiát kemoterápia vagy autológ őssejt-transzplantációt követően, s ötük betegsége átlagosan 22 hónapig remisszióban maradt. Bollard és munkatársai antigénprezentáló sejteken végrehajtott géntranszfer segítségével fokozták az LMP-2 gén expresszióját és immunogenitását. Ezen módszer segítségével közel százszor több LMP-2 specifikus CTL volt létrehozható. Az emelt számú LMP-2 specifikus citotoxikus T-sejteket alkalmazva magas rizikójú, remisszióban levő HL-s betegek esetén 90 %-ban tartós betegségmentes állapotot sikerült stabilizálni, míg hat relabált beteg közül öt esetében volt értékelhető terápiás válasz.

A fenti eredmények alapján joggal remélhető, hogy néhány éven belül áttörés következik be a refrakter-relabáló Hodgkin lymphoma kezelésében. Az új terápiás szerek várhatóan nem monoterápiában, hanem a konvencionális kezelési módokkal kombinálva fogják javítani a túlélési eredményeket.

### **Forrás**

---

- Younes A: Novel treatment strategies for patients with relapsed classical Hodgkin lymphoma. *Hematology*. 2009; 507-519.
- Younes A, Carbone A: CD30 / CD30 ligand and CD 40 / CD40 ligand in malignant lymphoid disorders. *Int J Biol Markers*. 1999; 14: 135-143.
- Burglio D, Georgakis G, Younes A: Novel small-molecule therapy of Hodgkin's lymphoma. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2007; 7: 735-740.
- Bollard CM, Gottschalk S, Leen AM, et al: Complete responses of relapsed lymphoma following genetic modification of tumor-antigen presenting cells and T-lymphocyte transfer. *Blood*. 2007; 110: 2838-2845.

- *Dr. Váróczy László PhD* -