

Αντι-αγγειογενετικές Θεραπείες στον καρκίνο



ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ Γ. ΠΑΠΑΒΑΣΙΛΕΙΟΥ, MD, PhD

Καθηγητής – Διευθυντής
Εργαστήριο Βιολογικής Χημείας
Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών

Τα τελευταία χρόνια έχει γίνει κατανοητό ότι η αποτελεσματική θεραπεία κατά του καρκίνου δεν θα είναι ένα μοναδικό «μαγικό» φάρμακο αλλά, αντίθετα, ένας συνδυασμός πολλαπλών θεραπειών που στοχεύουν σε διαφορετικές πτυχές της διαδικασίας της ογκογένεσης. Η αναζήτηση νέων στόχων φαρμακευτικής παρέμβασης αποτελεί στις μέρες μας τη μεγαλύτερη πρόκληση της σύγχρονης αντικαρκινικής έρευνας. Ένας από τους στόχους που έφερε πραγματική επανάσταση στην αντικαρκινική θεραπεία είναι η αγγειογένεση. Θα αναφερθούμε στην έννοια της αγγειογένεσης, τη σημασία της στην καρκινογένεση, καθώς και στα σημαντικότερα αντι-αγγειογενετικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται σήμερα στην αντιμετώπιση συγκεκριμένων μορφών καρκίνου.

Τα τριχοειδή απαρτίζουν το τμήμα των αγγείων που μεσολαβεί μεταξύ των αρτηριδίων και των φλεβιδίων και είναι υπεύθυνα για την τροφοδότηση των ιστών με θρεπτικά συστατικά και την απομάκρυνση όλων των τελικών προϊόντων μεταβολισμού των κυττάρων. Το τοίχωμα των αγγείων επενδύεται εσωτερικά από ειδικά κύτταρα, τα οποία ονομάζονται ενδοθηλιακά. Η διαδικασία πολλαπλασιασμού και μετανάστευσης των ενδοθηλιακών κυττάρων με σκοπό τη δημιουργία ή/και προέκταση νέων/προϋπαρχόντων αγγείων ονομάζεται αγγειογένεση.

Ο σχηματισμός νέων αγγείων αποτελεί πρωταρχική διαδικασία για τη φυσιολογική ανάπτυξη του εμβρύου, ενώ, αντίθετα, στους ενήλικες η αγγειογένεση παρατηρείται μόνο σε ορισμένες περιπτώσεις. Γενικά, μόνο το 0,01% (1 στα 10.000) των ενδοθηλιακών κυττάρων διαιρούνται στην ενήλικη ζωή και τα κύτταρα αυτά αποτελούν, ίσως, τα μακροβιότερα κύτταρα

του ανθρώπινου οργανισμού με εξαίρεση τα κύτταρα του νευρικού ιστού. Στους ενήλικες, αγγειογένεση παρατηρείται μόνο σε συγκεκριμένες φυσιολογικές διεργασίες, όπως η ιστική επιδιόρθωση (π.χ. μετά από τραύμα) και σε συγκεκριμένους μόνον ιστούς όπως, για παράδειγμα, του αναπαραγωγικού συστήματος του θήλεος, οι οποίοι αναπτύσσονται και υποστρέφουν διαρκώς κατά τη διάρκεια της ζωής μιας γυναίκας.

Επειδή η αγγειογένεση συνιστά μια τόσο σημαντική διεργασία, η ρύθμισή της είναι ιδιαίτερα πολύπλοκη και εξαρτάται από τη λεπτή ισορροπία μιας σειράς παραγόντων που δρουν είτε ευοδωτικά είτε αντι-αγγειογενετικά. Δυσλειτουργία αυτής της ρύθμισης (στις περισσότερες περιπτώσεις μη-φυσιολογική ενεργοποίηση της αγγειογένεσης) συμβάλλει στην εξέλιξη ενός σημαντικού αριθμού παθολογικών καταστάσεων, όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η αναπτυξιακή αμφιβληστροειδοπάθεια, η ψωρίαση και η καρκινογένεση. Η κατανόηση του ρόλου της αγγειογένεσης στην πα-

θοβιολογία αυτών των νοσημάτων έχει οδηγήσει στη διερεύνηση συγκεκριμένων τρόπων παρέμβασης, που στοχεύουν είτε στην προαγωγή, είτε, συνηθέστερα, στην αναχαίτιση της αγγειογένεσης. Νέα φάρμακα (αναστολείς της αγγειογένεσης) εμφανίζονται διαρκώς και πολλά από αυτά παρουσιάζουν εξαιρετικές προοπτικές για την καταπολέμηση των παραπάνω ασθενειών.

Η συμβολή της αγγειογένεσης στην καρκινογένεση αναγνωρίστηκε από τον Judah Folkman (1933 – 2008) ο οποίος, σε μια πρωτοποριακή εργασία που δημοσιεύτηκε το 1971 στην εγκυρότατη ιατρική επιθεώρηση *New England Journal of Medicine*, υπέθεσε ότι οι όγκοι δεν μπορούν να αυξηθούν περισσότερο από ένα ορισμένο μέγεθος εάν δεν έχουν πριν αναπτύξει επαρκή αγγείωση. Ο Folkman θεώρησε, επίσης, ότι τα κακοήγη νεοπλασμάτα έχουν τη δυνατότητα να εκκρίνουν μια ουσία [την οποία τότε ονόμασε αγγειογενετικό παράγοντα των όγκων (tumor angiogenesis factor, TAF)], η οποία ενισχύει την

► αγγειογένεση. Έκτοτε, διάφορες ουσίες που προάγουν την αγγειογένεση έχουν ταυτοποιηθεί, με αποκορύφωμα τον αυξητικό παράγοντα των αγγειακών ενδοθηλιακών κυττάρων (vascular endothelial growth factor, VEGF), ο οποίος ανακαλύφθηκε στο εργαστήριο του Harold Dvorak και αποτελεί τον πιο ειδικό «πυροδότη» του πολλαπλασιασμού των ενδοθηλιακών κυττάρων.

Η αντίληψη του καθοριστικού ρόλου της αγγειογένεσης στην προώθηση της καρκινογένεσης οδήγησε στην ανάπτυξη πολλών αναστολέων της αγγειογένεσης ως πιθανά αντικαρκινικά φάρμακα. Οι αναστολείς αυτοί διακρίνονται σε άμεσους, οι οποίοι στοχεύουν στα ενδοθηλιακά κύτταρα «χαλινάγωντας» τον πολλαπλασιασμό και τη μετανάστευσή τους και σε έμμεσους, οι οποίοι δρουν στα καρκινικά κύτταρα ανακόπτοντας την παραγωγή αγγειογενετικών ουσιών από αυτά. Στους αναστολείς της αγγειογένεσης συγκαταλέγονται, μεταξύ άλλων, η αγγειοστατίνη, ενδοστατίνη, κανστατίνη, κομβρεταστατίνη, θρομβοσπονδίνη, τουμστατίνη, βιταξίνη, θαλιδομίδη, ιντερφερόνη- α , καθώς και το bevacizumab (Avastin[®], Genentech Inc.), το οποίο είναι ένα ειδικό μονοκλωνικό αντίσωμα κατά του VEGF.

Το bevacizumab είναι ένα ανασυνδυασμένο μονοκλωνικό αντίσωμα, το οποίο συνδέεται ισχυρά με όλους τους υποτύπους του ανθρώπινου VEGF και αποτρέπει την πρόσδεσή του στον σύστοιχο υποδοχέα (VEGF receptor, VEGF-R) στα ενδοθηλιακά κύτταρα, με επακόλουθο την αναστολή της αγγειογένεσης. Αρκετές κλινικές μελέτες τόσο σε συμπαγείς, όσο και σε αιματολογικούς όγκους έχουν πραγματοποιηθεί ή βρίσκονται σε εξέλιξη, μελετώντας το bevacizumab ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία,

ακτινοθεραπεία, ανοσοθεραπεία, ειδικές μοριακές θεραπείες ή και άλλα αντι-αγγειογενετικά φάρμακα. Πολύ σημαντική ογκοκατασταλτική δράση του bevacizumab έχει παρατηρηθεί μέχρι σήμερα στους καρκίνους παχέος εντέρου, νεφρού, μαστού, ωθηκών και στο μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα. Στις γνωστές παρενέργειες του bevacizumab περιλαμβάνονται η υπέρταση, πρωτεϊνουρία, θρομβώσεις, μειωμένη ιστική επιδιόρθωση, αιμορραγία και ένα μικρό –αλλά υπαρκτό– ποσοστό εντερικής διάτρησης (πιθανότητα σε ασθενείς με μεγάλους όγκους που έχουν διπλήσει το έντερο).

Εκτός από το bevacizumab, εναλλακτικά αντι-αγγειογενετικά φάρμακα στοχεύουν απευθείας στον VEGF-R που βρίσκεται στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Ο VEGF-R είναι ένας διαμεμβρανικός υποδοχέας και αποτελείται από ένα εξωκυττάριο τμήμα, στο οποίο προσδένεται ο VEGF και ένα ενδοκυττάριο τμήμα, το οποίο δρα ως ένζυμο-«αναφλεκτήρας» (με δραστηριότητα κινάσης της τυροσίνης¹) οδηγώντας στην ενεργοποίηση ενός «καταρράκτη» βιοχημικών αντιδράσεων με τελικό αποτέλεσμα την αγγειογένεση. Υπάρχουν αρκετά φάρμακα (tyrosine kinase inhibitors, TKIs) τα οποία αναστέλλουν τη λειτουργία του ενδοκυττάριου τμήματος του VEGF-R (δηλ. την κινάση τυροσίνης), όπως τα SU011248, BAY43-9006 και πολλά άλλα (τα SU011248 και BAY43-9006 έχουν δείξει αξιοσημείωτη δράση στον καρκίνο του νεφρού). Πολλά από αυτά τα φάρμακα αναστέλλουν την κινάση τυροσίνης και άλλων υποδοχέων όπως του υποδοχέα του αιμοπεταλιακού αυξητικού παράγοντα (platelet-derived growth factor receptor, PDGF-R).

Η ιντερφερόνη- α (IFN- α), η οποία παράγεται από τα κύτταρα των θηλα-

στικών ως απόκριση σε ιικές λοιμώξεις, έχει σημαντικές αντι-αγγειογενετικές ιδιότητες. Η IFN- α εμποδίζει τη μετανάστευση των ενδοθηλιακών κυττάρων μέσω αναστολής της σύνθεσης μιας ισχυρότατης ενδογενούς προ-αγγειογενετικής ουσίας, του βασικού αυξητικού παράγοντα των ινοβλαστών (basic fibroblast growth factor, bFGF). Λόγω αυτών των ιδιοτήτων της, η IFN- α εφαρμόζεται στη θεραπεία ορισμένων σπανίων όγκων των οποίων η αγγειογένεση επάγεται κυρίως από τον bFGF (όπως τα αγγειοβλαστώματα και τα αιμαγγειώματα).

Η θαλιδομίδη, η οποία είχε αποσυρθεί από την κυκλοφορία λόγω των τερατογόνων ιδιοτήτων της, αναστέλλει την αγγειογένεση που προκαλούν τόσο ο VEGF και ο bFGF, όσο και ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α). Σε μια μεγάλη κλινική μελέτη φάσης III σε ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα, το 80% των ασθενών παρουσίασε απόκριση στο συνδυασμό θαλιδομίδης και δεξαμεθαζόνης (ανάλογο των γλυκοκορτικοειδών) σε σχέση με 53% των ασθενών που έλαβε μόνο δεξαμεθαζόνη.

Καταλήγοντας, εκτός από τους προαναφερθέντες, μια ποικιλία άλλων παραγόντων με αντι-αγγειογενετικά χαρακτηριστικά, όπως αναστολείς ιστικών μεταλλοπρωτεϊνών, αναστολείς ιντεγκρινών² κ.ά. έχουν μελετηθεί και συνεχίζουν να μελετώνται για την αντιμετώπιση διαφόρων κακοηθειών. Σε αρκετές περιπτώσεις, τα φάρμακα αυτά έχουν επιδείξει αξιόλογες αντικαρκινικές ιδιότητες, ενώ σε άλλες τα αποτελέσματα δεν ήταν τόσο ενθαρρυντικά. Αναμφισβήτητα, η ιδέα της στόχευσης της αγγειογένεσης –είτε από μόνη της είτε σε συνδυασμό με άλλες αντικαρκινικές θεραπείες– έχει ευοίωνες προοπτικές για τη βελτίωση της επιβίωσης και της ποιότητας ζωής των ασθενών με καρκίνο.

¹Οι κινάσες της τυροσίνης φωσφορυλιώνουν πρωτεΐνες σε κατάλοιπα τυροσίνης, καταλύουν, δηλαδή, την προσθήκη μιας φωσφορικής ομάδας-«διεγέρτη» στην πλευρική αλυσίδα του αμινοξέος τυροσίνη (δέκτης), με δότη της ομάδας το ATP.

²Ιντεγκρίνες: υπεροικογένεια πρωτεϊνών της κυτταρικής επιφάνειας, οι οποίες εμπλέκονται σε πρόσδεση συστατικών του εξωκυττάριου στρώματος.