ΕΙΔΙΚΟ ΑΡΘΡΟ - SPECIAL ARTICLE

ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ 2023, 62(3): 5-8 • **HELLENIC JOURNAL OF NURSING** 2023, 62(3): 5-8

Η χρήση των αναστολέων του αυξητικού επιδερμικού παράγοντα στη θεραπεία του καρκίνου

Χριστίνα Ντόλα[1], Δημήτριος Παπαγεωργίου[2]

The use of epidermal growth factor receptor in cancer treatment

Abstract at the end of the article

[1]Νοσηλεύτρια MSc, Ογκολογική κλινική, Ευρωκλινική Αθηνών,
[2]Επίκουρος Καθηγητής Τμήμα Νοσηλευτικής Πανεπιστημίου Πελοποννήσου

Υποβλήθηκε: 02/04/2023
Επανυποβλήθηκε: 22/05/2023
Εγκρίθηκε: 05/06/2023

Υπεύθυνος αλληλογραφίας:
Δημήτριος Παπαγεωργίου,
Σκουφά 2, 122 43 Αιγάλεω, Αθήνα,
Τηλ: (+30) 6972 903 879, 211-72 08 242,
E-mail: dimpapa75@yahoo.gr

Οι στοχεύουσες θεραπείες διαφέρουν από τη χημειοθεραπεία, καθώς η δράση τους σχετίζεται με κυτταρικούς υποδοχείς, σε αντίθεση με τους αντινεοπλασματικούς παράγοντες που καταστρέφουν όλα τα κύτταρα που πολλαπλασιάζονται γρήγορα. Μία από τις πρωτεΐνες-στόχους είναι και ο υποδοχέας του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα, του οποίου βασικός ρόλος είναι η ενεργοποίηση της ενδοκυττάριας μεταβίβασης σήματος. Με την ανάπτυξη της μοριακής επιστήμης και της βιοτεχνολογίας έχουν δημιουργηθεί θεραπευτικές ουσίες που μπλοκάρουν τον συγκεκριμένο υποδοχέα–μονοπάτι.

Οι νέες θεραπευτικές ουσίες έχουν μια ευρεία εφαρμογή σε πολλούς τύπους καρκίνου, όπως είναι ο καρκίνος κεφαλής τραχήλου και παχέος εντέρου, προσφέροντας αύξηση της επιβίωσης και βελτίωση της ποιότητας ζωής.

Λέξεις-ευρετηρίου: *Στοχεύουσες θεραπείες, Επιδερμικός Αυξητικός Παράγοντας, Καρκίνος*

Εισαγωγή

Οι εξελίξεις στη βιολογία οδήγησαν στην ορθότερη κατανόηση του τρόπου επιβίωσης, ανάπτυξης και μετάστασης των καρκινικών κυττάρων και στην ανακάλυψη νέων θεραπειών για τον καρκίνο. Παράλληλα με τις νέες θεραπείες αυξήθηκε η επιβίωση των ασθενών με μεταστατικό καρκίνο και βελτιώθηκε η ποιότητα ζωής τους. Στο τέλος της δεκαετίας του '90 ξεκίνησε η στόχευση μονοπατιών τα οποία σχετίζονταν με την καρκινογένεση.[1] Τα νέα αυτά φάρμακα ονομάστηκαν στοχεύουσες βιολογικές θεραπείες ή αλλιώς στοχευμένες θεραπείες, με το πλεονέκτημα να θεωρούνται «ειδικά φάρμακα».[2] Υπάρχουν πολλοί μηχανισμοί και διαφορετικά μόρια-υποδοχείς τα οποία στοχεύουν οι νέες αυτές θεραπείες. Με την αναστολή αυτών των μονοπατιών τα καρκινικά κύτταρα σταματούν να διαιρούνται και να αναπτύσσονται, αναστέλλεται η νέο-αγγει-

ογένεση και ενεργοποιείται η απόπτωση. Πλέον, οι στοχεύουσες θεραπείες αποτελούν μέρος του θεραπευτικού πλάνου των ασθενών με καρκίνο τόσο στις περιπτώσεις πρωτοπαθών όγκων, όσο και σε προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο.[3]

Οι στοχεύουσες θεραπείες διαφέρουν από τη χημειοθεραπεία, καθώς η δράση τους σχετίζεται με κυτταρικούς υποδοχείς, θεωρούνται περισσότερο «επιλεκτικά», σε αντίθεση με τους αντινεοπλασματικούς παράγοντες που καταστρέφουν όλα τα κύτταρα που πολλαπλασιάζονται γρήγορα. Το γεγονός αυτό οδηγεί και σε μία διαφορετικού τύπου τοξικότητα, η οποία θεωρείται ηπιότερης έντασης.[4,5]

Δομή και Λειτουργία του Υποδοχέα του Επιδερμικού Αυξητικού Παράγοντα (EGFR).

Αρκετά από τα στοχευμένα βιολογικά φάρμακα έχουν ως στόχο πρωτεΐνες που βρίσκονται στην επιφάνεια των καρκινικών κυττάρων. Μία από τις πρωτεΐνες-στόχους είναι και ο υποδοχέας του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα του οποίου βασικός ρόλος, όπως και άλλων υποδοχέων, είναι η ενεργοποίηση της ενδοκυτταρικής μεταβίβασης σήματος. Ο τρόπος με τον οποίο ολοκληρώνεται η διαδικασία μεταγωγής του σήματος εξαρτάται από τον τύπο, καθώς και από το ενδοκυττάριο τμήμα του υποδοχέα. Ο υποδοχέας του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR-Epidermal Growth Factor Receptor) είναι μία πρωτεΐνη με μοριακό βάρος 170 kDa (kilodalton), με περίπου το 20% του μοριακού της βάρους να αποτελείται από υδατάνθρακα.[6] Το συγκεκριμένο μόριο στόχος έχει συσχετιστεί με ζωτικής σημασίας για το κύτταρο λειτουργίες, όπως τον πολλαπλασιασμό, την ανάπτυξη, την επιβίωση, ακόμη και τη διαφοροποίηση.[7,8] Ο Υποδοχέας του Επιδερμικού Αυξητικού Παράγοντα EGFR (HER1/erb-1) μαζί με τους υπόλοιπους τρεις διαμεμβρανικούς υποδοχείς HER2 (erb-2), HER3(erb-3) και HER4(erb-4) ανήκουν στην οικογένεια των ογκογονιδίων erb.[9] Ο EGFR δομικά αποτελείται από τρεις σημαντικές λειτουργικές περιοχές–τμήματα: ένα εξωκυττάριο τμήμα–υποδοχέα, όπου προσδένεται η πρωτεΐνη, ένα διαμεμβρανικό υδρόφοβο τμήμα και ένα ενδοκυττάριο τμήμα με ενεργότητα τυροσίνης-κινάσης.[10] Το διαμεμβρανικό τμήμα των υποδοχέων αυτών διαπερνά τη μεμβράνη με τη μορφή α-έλικας. Το ενδοκυττάριο τμήμα εκτός από τη συντηρημένη περιοχή της κινάσης τυροσίνης περιλαμβάνει και άλλα τμήματα ρυθμιστικών αλληλουχιών στα οποία λαμβάνουν μέρος αντιδράσεις φωσφορυλίωσης και αποφωσφορυλίωσης από άλλες πρωτεϊνικές κινάσες και φωσφατάσες, αντίστοιχα. Έχουν εντοπιστεί επτά διακριτοί προσδέτες οι οποίοι φαίνεται να είναι ικανοί να ενεργοποιήσουν το μονοπάτι του επιδερμικού παράγοντα (EGF, TGF-α, amphiregulin, betacellulin, epiregulin και neuregulin). Ο Υποδοχέας του Επιδερμικού Αυξητικού Παράγοντα (EGFR) ενεργοποιείται από τον Επιδερμικό Αυξητικό Παράγοντα (EGF) και από τον μετατρεπτικό αυξητικό παράγοντα άλφα (TGF-α). Η ενεργοποίηση του EGFR οδηγεί σε διμερισμό του, με την ενεργοποίηση ενός ενδοκυττάριου καταρράκτη σηματοδότησης, την ενεργοποίηση γονιδίων και τη διέγερση της εξέλιξης του κυτταρικού κύκλου. Ένας από τους κυριότερους δρόμους ενεργοποίησης του μονοπατιού του EGFR είναι το μονοπάτι των Ras πρωτεϊνών /MAP κινασών. Η πρόσδεση του προσδέτη στο ανενεργό τμήμα του διμερούς υποδοχέα, φαίνεται να οδηγεί στη φωσφορυλίωση των τυροσινών του υποδοχέα μεταξύ του καρβοξυτελικού άκρου του. Αυτές με τη σειρά τους αλληλεπιδρούν με τη συνδετική Grb 2 πρωτεΐνη που βρίσκεται στο εσωτερικό τμήμα της κυτταρικής μεμβράνης. Αυτή η πρωτεΐνη διαθέτει ειδικές περιοχές SH2 για τη σύνδεση με τις φωσφοτυροσίνες, αλλά και ειδικές SH3 περιοχές με τις οποίες συνδέεται με την πρωτεΐνη SOS. Η τελευταία βρίσκεται ελεύθερη στο κυτταρόπλασμα και με τη σύνδεσή της με την Grb2 ενεργοποιείται και προσαρτάται στη μεμβράνη. Εκεί η SOS λειτουργεί ως παράγοντας ανταλλαγής νουκλεοτιδιών γουανίνης (Guanine nucleotide – Exchange Factor) GEF συνδεόμενη με την $p21^{ras}$. Η σύνδεση της SOS με την p21 την ενεργοποιεί, προάγοντας τη σύνδεση της p21 με το GTP. Το ενεργό σύμπλοκο $p21^{ras}$ – GTP αλληλεπιδρά άμεσα με την κινάση σερίνης/θρεονίνης Raf. Η ενεργοποιημένη Raf κινάση, ευρισκόμενη στο εσωτερικό της κυτταρικής μεμβράνης, ενεργοποιεί ύστερα από φωσφορυλίωση τη MAPKK ή MEK κινάση. Πρόκειται για μία διπλή κινάση που μπορεί να φωσφορυλιώνει και σε τυροσίνες και σε σερίνες.[11] Η διπλή αυτή κινάση που ονομάζεται κινάση της MAP κινάσης ενεργοποιεί με τη σειρά της τη MAP κινάση. Η MAP κινάση είναι μία κινάση σερίνης/θρεονίνης που όταν ενεργοποιηθεί μπαίνει στον πυρήνα όπου φωσφορυλιώνει διάφορα υποστρώματα, μεταφέροντας έτσι το αρχικό σήμα στον πυρήνα.[9,11,12]

Η Αξία της Στόχευσης του Επιδερμικού Αυξητικού Παράγοντα.

Ο επιδερμικός αυξητικός παράγοντας φαίνεται ότι εκφράζεται σε μία μεγάλη ποικιλία επιθηλιακών καρκίνων, συμπεριλαμβανομένου του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα, του καρκίνου του μαστού, του καρκίνου κεφαλής και τραχήλου και του κολοορθικού καρκίνου. Έχει φανεί ότι η έκφραση ή η υπερέκφραση του EGFR σχετίζεται με φτωχή πρόγνωση και αντίσταση στις

θεραπευτικές επιλογές,[13] ενώ αποτελεί ισχυρό προγνωστικό δείκτη, όπως στην περίπτωση του καρκίνου κεφαλής και τραχήλου.[14] Αυτά τα δεδομένα ήταν καθοριστικά ώστε να δημιουργηθούν μόρια τα οποία θα στόχευαν τον υποδοχέα, με απώτερο στόχο την αναστολή του. Η στόχευση ποικίλλει ανάλογα με τον στόχο και συσχετίζεται τόσο με θετική όσο και αρνητική ανατροφοδότηση. Η ανατροφοδότηση ρυθμίζει την ενεργοποίηση ή την απενεργοποίηση της μεταγωγής του σήματος. Για παράδειγμα, η c-RAF κινάση, η οποία αποτελεί συστατικό στοιχείο του μονοπατιού Ras - MAPK κινάσης, ρυθμίζεται αρνητικά από την AKT. Με αυτό τον τρόπο οι αναστολείς της AKT/PI3 μπορούν να οδηγήσουν ακούσια στην ενεργοποίηση του μονοπατιού.[15] Δεδομένης της αυξημένης ανάγκης για στόχευση στο συγκεκριμένο παράγοντα, οι ερευνητές οδηγήθηκαν τόσο στη δημιουργία μικρών μορίων αναστολέων τυροσίνης – κινάσης όσο και στη δημιουργία μονοκλωνικών αντισωμάτων. Η πρώτη γενιά θεραπειών που στόχευαν τον EGFR αναπτύχθηκαν τη δεκαετία του 1990. Αποτελούνται από μικρά μόρια αναστολείς τυροσίνης- κινάσης TKIs και από μεγάλα μόρια - μονοκλωνικά αντισώματα που στοχεύουν τον EGFR. Στην κατηγορία των μικρών μορίων αναστολέων ανήκουν το gefitinib και το erlotinib, τα οποία είναι αναστρέψιμοι αναστολείς τυροσίνης κινάσης και εμποδίζουν την ενεργοποίηση του ERB1 (EGFR). Και τα δύο σκευάσματα είναι μικρού μοριακού βάρους και δίνονται σε περιπτώσεις μεταστατικού μη μικροκυτταρικού τύπου καρκίνου του πνεύμονα, ενώ το δεύτερο και σε περιπτώσεις μεταστατικού παγκρεατικού καρκίνου σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία (γεμσιταβίνη).[16] Όσον αφορά τα μονοκλωνικά αντισώματα, αυτά προσδένονται στο εξωκυττάριο τμήμα του υποδοχέα και ανταγωνίζονται ενδογενείς μηχανισμούς ενεργοποίησης των τυροσινικών κινασών. Το Cetuximab είναι το πρώτο ανασυνδυασμένο χιμαιρικό (ανθρώπου και ποντικού) μονοκλωνικό αντίσωμα IgG1, που συνδέεται με τον υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR) και αναστέλλει ανταγωνιστικά τη δέσμευση του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGF) και άλλων προσδετών. Ο EGFR είναι μέλος της οικογένειας υποδοχέων ErbB. Όταν είναι ανενεργός, ο EGFR είναι μονομερές, αλλά όταν δεσμεύεται από τον επιδερμικό αυξητικό παράγοντα ή τον μετασχηματιστικό αυξητικό παράγοντα-άλφα (TGF-a), σχηματίζει ομοδιμερή ή ετεροδιμερή με ένα άλλο μέλος της οικογένειας υποδοχέων ErbB. Ο διμερισμός ενεργοποιεί την ενδοκυτταρική περιοχή κινάσης τυροσίνης του EGFR, με αποτέλεσμα την αυτοφωσφορυλίωση και την έναρξη ενός καταρράκτη ενδοκυτταρικών γεγονότων. Η οδός σηματοδότησης του EGFR ρυθμίζει την κυτταρική διαφοροποίηση, τον πολλαπλασιασμό, τη μετανάστευση, την αγγειογένεση και την απόπτωση, τα οποία στα καρκινικά κύτταρα είναι απορρυθμισμένα. Το cetuximab συνδέεται με τον EGFR με υψηλή ειδικότητα και υψηλότερη συγγένεια από τον επιδερμικό αυξητικό παράγοντα ή τον TGF-άλφα, εμποδίζοντας έτσι τη φωσφορυλίωση του EGFR που προκαλείται από τον προσδέτη. Επίσης, το cetuximab ενισχύει τα αποτελέσματα της ιρινοτεκάνης και της ακτινοθεραπείας σε πειραματικά μοντέλα. Το K-ras, μια μικρή G-πρωτεΐνη κατάντη του EGFR και ζωτικό συστατικό του καταρράκτη σηματοδότησης του EGFR, μπορεί να αποκτήσει ενεργοποιητικές μεταλλάξεις στο εξόνιο 2, απομονώνοντας έτσι την οδό από την επίδραση του EGFR και καθιστώντας τους αναστολείς EGFR αναποτελεσματικούς. Χρησιμοποιείται κυρίως για δύο διαφορετικούς τύπους καρκίνου (μεταστατικό καρκίνο παχέος εντέρου και καρκίνο κεφαλής και τραχήλου) σε συνδυασμό με τη χημειοθεραπεία ή και με την ακτινοθεραπεία. Ενδείκνυται σε ασθενείς που φέρουν μόνο τη μη μεταλλαγμένη μορφή του Ras (wild type Ras) γονιδίου.

Το δεύτερο κατά σειρά μονοκλωνικό αντίσωμα που δημιουργήθηκε για να στοχεύσει τον επιδερμικό αυξητικό παράγοντα είναι το panitumumab. Είναι το πρώτο από την κατηγορία του, μονοκλωνικό αντίσωμα IgG2, ανθρώπινης προέλευσης. Το panitumumab ενδείκνυται για την αγωγή ασθενών με μεταστατικό ορθοκολικό καρκίνο με μη μεταλλαγμένο (φυσιολογικό) γονίδιο KRAS. Έχει πάρει έγκριση ως πρώτη γραμμής θεραπεία σε συνδυασμό με FOLFOX, ως δεύτερη γραμμής θεραπεία (μετά από αποτυχία της αρχικής θεραπείας) σε συνδυασμό με FOLFIRI σε ασθενείς οι οποίοι έχουν λάβει χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής με βάση τη φθοριοπυριμιδίνη (μη συμπεριλαμβανομένης της ιρινοτεκάνης) και ως μονοθεραπεία μετά από αποτυχία χημειοθεραπευτικών σχημάτων που περιείχαν φθοριοπυριμιδίνη, οξαλιπλατίνη και ιρινοτεκάνη. Όσον αφορά τον μηχανισμό δράσης, το συγκεκριμένο αντίσωμα συνδέεται με υψηλή συγγένεια και εκλεκτικότητα με τον ανθρώπινο υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR). Συγκεκριμένα, συνδέεται στη θέση του συνδέτη του EGFR και αναστέλλει την αυτοφωσφορυλίωση του υποδοχέα που επάγεται από όλους τους γνωστούς συνδέτες του EGFR. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την εσωτερίκευση του υποδοχέα, την αναστολή της κυτταρικής ανάπτυξης, την επαγωγή της απόπτωσης και τη μείωση της παραγωγής της ιντερλευκίνης 8, καθώς επίσης και του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα.[6,17]

Συμπερασματικά

Η ανάπτυξη της επιστήμης της μοριακής βιολογίας έχει οδηγήσει στην ανίχνευση και ανακάλυψη νέων μονοπατιών, τα οποία σχετίζονται με την καρκινογένεση και την επιβίωση των καρκινικών κυττάρων. Οι νέες θεραπευτικές ουσίες στοχεύουν στα συγκεκριμένα μονοπάτια, προσφέροντας αύξηση της επιβίωσης και βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών με καρκίνο. Οι νοσηλευτές οφείλουν να γνωρίζουν τον τρόπο δράσης, τον τρόπο χορήγησης και τις παρενέργειες των νέων θεραπειών, ώστε να είναι ιδιαιτέρως υποστηρικτικοί τόσο στους ασθενείς με καρκίνο, όσο και στους φροντιστές τους. Η διαρκής εκπαίδευση των νοσηλευτών αποτελεί σημαντικό στοιχείο για την ποιοτική αναβάθμιση της παρεχόμενης φροντίδας υγείας.

ABSTRACT

The use of epidermal growth factor receptor in cancer treatment

Christina Ntola[1] Dimitrios Papageorgiou[2]
[1]MSc, Oncology Department Euroclinic Athens, Athens,
[2]Assistant Professor Nursing Faculty, University of Peloponnese

The targeted therapies differ from chemotherapy in that their action is related to cell receptors, unlike antineoplastic agents that destroy all cells that multiply rapidly. One of the target proteins is the epidermal growth factor receptor whose key role is the activation of intracellular signal transmission. With the development of molecular science and biotechnology, therapeutic substances have been created that block this receptor pathway.
The new therapeutics have a wide application in many types of cancer, such as head, neck and colorectal cancer, offering increased survival and improved quality of life.

Key words: *Target therapies, epidermal growth factor, cancer*

✉ **Corresponding Author:** Dimitrios Papageorgiou, 2 Skoufa street, GR-122 43 Egaleo, Athens, Greece, Tel: (+30) 6972 903 879, 211-72 08 242, e-mail: dimpapa75@yahoo.gr

Βιβλιογραφία

1. Talwar, V., Babu, K., & Raina, S. An overall review of targeted therapy in solid cancers. Current Medicine Research and Practice 2017, 7(3): 99-105.
2. Baudino, T. Targeted Cancer Therapy: The Next Generation of Cancer. Current Drug Discovery Technologies 2015, 12(1): 3-20.
3. Wong ST, Goodin S. Overcoming drug resistance in patients with metastatic breast cancer. Pharmacotherapy. 2009 Aug;29(8):954-65. doi: 10.1592/phco.29.8.954. PMID: 19637949
4. Tsimberidou, A.-M. Targeted therapy in cancer. Cancer chemotherapy and pharmacology 2015, 76(6): 1113-1132.
5. National Cancer Institute. Targeted Therapy to Treat Cancer. Available at https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/targeted-therapies. Assessed September 20 2018.
6. Yewale, C., Baradia, D., Vhora, I., Patil, S., & Misra, A. Epidermal growth factor receptor targeting in cancer: A review of trends and strategies. Biomaterials 2013, 34(1): 8690-8707.
7. Singh, D., Bariwal, J., & Kaur, R. Review On EGFR Inhibitors: Critical Updates. Mini-Reviews in Medical Chemistry 2016, 16(14): 1134-1164.
8. Harari, P. Epidermal growth factor receptor inhibition strategies in oncology. Endocrine - Related Cancer 2004, 11: 689-708.
9. Yarden, Y. The EGFR family and its ligands in human cancer: signaling mechanisms and therapeutic opportunities. European Journal of Cancer 2001, 37: s3-s8.
10. Herbst, R. Review of epidermal growth factor receptor biology. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 2004, 59(2): 21-26.
11. Wee, P., & Wang, Z. Epidermal Growth Factor Receptor Cell Proliferation Signaling Pathways. Cancers 2017, 9(52): 1-45.
12. Normanno N, De Luca A, Bianco C, Strizzi L, Mancino M, Maiello MR, Carotenuto A, De Feo G, Caponigro F, Salomon DS. Epidermal growth factor receptor (EGFR) signaling in cancer. Gene. 2006 Jan 17;366(1):2-16.
13. Arteaga, C. Epidermal Growth Factor Receptor Dependence in Human Tumors: More Than Just Expression? The Oncologist 2002, 7(4): 31-39.
14. Bossi, P., Bergamini, C., Siano, M., Rocca, M., Sponghini, A., Favales, F., et al. Functional Genomics Uncover the Biology behind the Responsiveness of Head and Neck Squamous Cell Cancer Patients to Cetuximab. Clinical Cancer Research 2016, 22(15): 3961-3970.
15. Wykosky, J., Fenton, T., Furnari, F., & Cavenee, W. Therapeutic targeting of epidermal growth factor receptor in human cancer: successes and limitations. Chinese Journal of Cancer 2011, 30(1): 5-12.
16. Shawver, L., Slamon, D., & Ullrich, A. Smart drugs: Tyrosine Kinase inhibitors in cancer therapy. Cancer Cell 2002, 1: 117-123.
17. Modjtahedi, H., & Essapen, S. Epidermal growth factor receptor inhibitors in cancer treatment: advances, challenges and opportunities. Anti-Cancer Drugs 2009, 20(10): 851-855.