

Integryny to przezbłonowe białka biorące udział w komunikacji międzykomórkowej i uczestniczące w kontakcie komórek z macierzą pozakomórkową. Obecne są zarówno w komórkach prawidłowych, jak i nowotworowych. Odgrywają ważną rolę w wielu procesach, m.in. zakrzepowo-zatorowych, w angiogenezie oraz przerzutowaniu komórek nowotworowych. W niniejszym artykule dokonano przeglądu aktualnej wiedzy na temat inhibitorów integryn w leczeniu nowotworów złośliwych. Dotychczasowe badania wskazują, że są to substancje o umiarkowanej toksyczności i aktywności przeciwnowotworowej. Ich wprowadzenie do standardowej praktyki klinicznej wymaga dalszych intensywnych badań.

Słowa kluczowe: integryny, inhibitory angiogenezy, cząsteczki adhezyjne.

Inhibitory integryn w leczeniu nowotworów

Integrin inhibitors in cancer treatment

Janusz Rolski, Maciej Niemiec

Klinika Nowotworów Układowych i Uogólnionych, Centrum Onkologii, Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie

Wstęp

Prawidłowe funkcjonowanie organizmu zależy od przepływu informacji bezpośrednio między komórkami oraz między komórkami a macierzą pozakomórkową. Proces ten przebiega za pośrednictwem cząsteczek adhezyjnych błon komórkowych (ang. *cell adhesion molecules* – CAM). Dzięki nim komórki tracą zdolność do podziałów po osiągnięciu pewnego poziomu kontaktu międzykomórkowego (zahamowanie wzrostu zależne od gęstości), a także przylegają do macierzy pozakomórkowej (ang. *extracellular matrix* – ECM), co jest niezbędnym warunkiem przebiegu replikacji wielu typów komórek i ich wzrostu (tzw. uwarunkowanie od zakotwiczenia). Zaburzenie funkcji CAM może zakłócić wzrastanie komórek oraz wpływać na ich transformację.

Cząsteczki adhezyjne błon komórkowych dzieli się na 4 podstawowe grupy:

- cząsteczki adhezyjnych błon komórkowych z domenami przypominającymi immunoglobuliny (immunoglobulinopodobne) – które biorą udział w połączeniach międzykomórkowych, kontaktując się z CAM każdej z grup,
- integryny – uczestniczące zarówno w komunikacji międzykomórkowej, jak i w komunikacji między komórkami a ECM,
- kadheryny – pośredniczące w przyleganiu i proliferacji komórek tego samego typu,
- selektyny – które są mediatorami początkowych oddziaływań między leukocytami, płytkami krwi i aktywowanymi komórkami śródbłonna.

Rolą CAM jest nie tylko przyleganie do siebie. Funkcjonują one także jako czynniki efektorowe i sensorowe w wewnątrzkomórkowym przekazywaniu sygnału, co umożliwia modyfikację oddziaływań adhezyjnych w odpowiedzi na zjawiska fosforylacji w komórce. Ich różnorodność odzwierciedla czynnościowe różnice między poszczególnymi grupami w sile oddziaływania adhezyjnego, swoistości tkankowej i szybkości wiązania. Zasadniczo siła adhezji między komórkami zależy w większym stopniu od liczby CAM niż od ich powinowactwa (zwykle słabego). Najważniejsze zjawiska patologiczne, w których biorą udział CAM, to procesy zakrzepowo-zatorowe, procesy zapalne i powstawanie przerzutów.

Integryny

Integryny to heterodimeryczne cząsteczki przezbłonowe zbudowane z podjednostek alfa (α) i beta (β). Oba łańcuchy są niekowalencyjnie związane i leżą głównie w przestrzeni pozakomórkowej. W wiązaniu biorą udział jony wapnia i magnezu, które są niezbędne do utrzymania prawidłowej struktury przestrzennej i tym samym do zapewnienia zdolności wiązania ligandów [1]. Za swoistość wiązania odpowiedzialna jest podjednostka α . Różne podjednostki α łączą się tylko z jednym typem podjednostki β , dlatego podgrupy integryn definiuje się na podstawie wspólnej podjednostki β . W ten sposób zostały sklasyfikowane integryny β_1 , β_2 , β_3 itd. Integryny β_1 i β_3 wiążą białka

Integrins are the transmembrane proteins involved in intercellular communication and in the contact of cells with extracellular matrix. They are present in healthy and cancer cells as well. They are important in many processes: among other things, thrombosis, angiogenesis and in the metastasis of the neoplastic cells. This article summarizes current knowledge of integrin inhibitors in cancer treatment. All the available studies prove that they have the restrained toxicity and anticancer activity. Introducing them to the standard clinical practice needs further intensive studies.

Key words: integrins, angiogenesis inhibitors, cell adhesion molecules.

ECM, natomiast integryny β_2 immunoglobulinopodobne receptory przeciwnostawne. Wyjątek stanowi integryna VLA4 ($\alpha_4\beta_1$), która wiąże obie grupy ligandów.

Zewnątrzkomórkowe domeny integryn wiążą się z 3 różnymi rodzajami ligandów:

- białkami ECM (np. fibronektyna, laminina, tenascyna) – wiązania integrynowe biorą udział w adhezji komórek i ECM,
- białkami krążącymi pochodzącymi z ECM (np. fibrynogen, czynnik von Willebranda) – wiązania integrynowe powodują agregację płytek,
- receptorami przeciwnostawnymi (immunoglobulinopodobne CAM komórek sąsiadujących, np. ICAM1 lub VCAM1) – wiązania integrynowe powodują silną adhezję między komórkami.

Działanie różnych integryn częściowo się pokrywa. Na przykład $\alpha_4\beta_1$ i $\alpha_1\beta_2$ biorą udział w homotypowej (zachodzącej między komórkami tego samego typu) adhezji i cytotoksyczności komórek T. Analogicznie $\alpha_4\beta_1$, $\alpha_3\beta_1$ i $\alpha_5\beta_1$ mogą działać jako receptory dla białka ECM – fibronektyny, ponadto $\alpha_4\beta_1$, podobnie jak L-selektyna, bierze udział w recyrkulacji limfocytów [2]. Wiele typów komórek (np. komórki śródbłonka lub komórki nowotworowe) wykazuje ekspresję nawet do 10 różnych integryn w błonie komórkowej.

Integryny rozpoznają w ligandach wspólne miejsce wiązania – trójpeptyd arginina-glicyna-kwas asparaginowy, nazywany także sekwencją RGD. Niektóre mutacje (np. RGD → RGE) powodują utratę zdolności wiązania integryn, inne (np. RGD → KGD) są tolerowane. Wiązania z sekwencjami RGD stabilizuje kompleks ligand-integryna. Syntetyczne peptydy zawierające sekwencję RGD mogą blokować wiązanie integryna-ligand [3].

Oprócz mechanicznego pośredniczenia w wiązaniu i migracji komórek przez adhezję, integryny odgrywają kluczową rolę w komunikacji międzykomórkowej, przekazując sygnały:

- do wnętrza komórek – zależna od adhezji aktywacja integryn prowadzi z kolei do aktywacji białek sygnałowych cytozolu, które regulują uwarunkowany od zakotwiczenia wzrost komórek,
- na zewnątrz komórek – zależne od czynników wzrostu wewnątrzkomórkowe kaskady fosforylacyjne mogą odwrócić gromadzenie się integryn i tym samym zmniejszyć adhezję; jest to jeden z mechanizmów wiążących sygnały wzrostowe z poruszaniem się komórek [4, 5].

Na szczególne podkreślenie zasługuje fakt, że integryny pełnią ważną funkcję w procesie angiogenezy, czyli tworzenia nowych naczyń włosowatych na bazie już istniejących naczyń krwionośnych. Angiogenezę obserwuje się w wielu stanach chorobowych, jednak niewątpliwie, z punktu widzenia patologii, najważniejszą rolę odgrywa ona w procesach rozrostowych. Uważa się, że wzrost nowotworu nie jest możliwy bez równoległego rozwoju naczyń krwionośnych. Proces nowotworzenia naczyń rozpoczyna się, gdy guz składa się zaledwie z kilkudziesięciu komórek, a nowe naczynie powstaje, gdy składa się z kilkuset komórek. Nowe, patologiczne naczynia krwionośne są niezbędne do pokrycia rosnącego zapotrzebowania guza na składniki odżywcze. Na tej podstawie oparto przypuszczenie, że poprzez zmniejszenie adhezji komórek śródbłonka, zastosowanie inhibitorów integryn mogłoby zahamować rozwój nowotworu [6–9].

Zahamowanie procesu nowotworowego można osiągnąć, hamując adhezję nie tylko komórek śródbłonka, ale również komórek samego nowotworu, gdyż wiadomo, że powstawanie przerzutów może być ułatwione przez zmniejszenie adhezji, a zwiększenie adhezji ułatwia inwazję nowotworu [10–12].

Inhibitory integryn

Pierwszym antagonistą integryn, który został dopuszczony do fazy badań klinicznych, był Vitaxin. Jest to humanizowana pochodna mysiego przeciwciała LM609 przeciwko integrynie $\alpha_1\beta_3$, przeciwciała, które było używane do badań nad rolą tej cząstki adhezyjnej w procesie nowotworzenia. Od tego czasu 5 innych inhibitorów poddano II fazie badań klinicznych u ludzi.

Tabela 1. Inhibitory integryn
Table 1. Integrin inhibitors

Nazwa	Rodzaj cząsteczki	Cel molekularny	Początek fazy I	Obecny etap badań
Vitaxin, Abegrin, MEDI-522*	humanizowane przeciwciało monoklonalne	$\alpha_v\beta_3$	1997	faza II
Cilengitide, EMD 121974	cykliczny peptyd	$\alpha_v\beta_3$ i $\alpha_v\beta_5$	1998	faza II
ATN-161	peptyd	$\alpha_v\beta_1$ i $\alpha_v\beta_3$	2003	faza II
Volociximab, Eos-200-4, M-200	humanizowane przeciwciało monoklonalne	$\alpha_5\beta_1$	2003	faza II
CNTO 95	ludzkie przeciwciało monoklonalne	integryny α_v	2003	faza II (rekrutacja w toku)
E7820	pochodna sulfonamidowa	podjednostka α_2	2004	faza II (rekrutacja w toku)

*MEDI-522 i Vitaxin (MEDI-523) są humanizowanymi postaciami przeciwciała LM609; MEDI-522 ma większe powinowactwo do integryny $\alpha_v\beta_3$ niż MEDI-523 [10]

Do tej pory żadne z nich nie przeszło do etapu badań III fazy (tab. 1).

W 2000 r. opublikowano wyniki badania I fazy, w którym stosowano hLM609 u pacjentów w zaawansowanym stadium nowotworu po nieskutecznym leczeniu standardowym. Do badania zakwalifikowano 17 pacjentów. Średnia wieku wynosiła 61 lat (32–82 lat). Pacjentów podzielono na 5 grup. Vitaxin zastosowano u nich w narastających dawkach (0,1, 0,5, 1, 2 i 4 mg/kg/tydzień). Lek był podawany w 90-minutowym wlewie dożylnym, raz w tygodniu przez 6 kolejnych tygodni. Odpowiedź oceniano po 9 tyg. od rozpoczęcia leczenia. Pacjenci, którzy osiągnęli co najmniej stabilizację, ponownie otrzymywali leczenie (wlew raz w tygodniu przez 6 tyg. co 10 tyg.). Vitaxin był dobrze tolerowany. Objawy uboczne nie powodowały opóźnień lub przerw w leczeniu i najczęściej pojawiały się w trakcie dożylnego podawania leku. Były to: gorączka, dreszcze, nudności i uderzenia gorąca. Po zaobserwowaniu ww. objawów zaczęto stosować premedykację z acetaminofenu i difenhydraminy, która skutecznie zapobiegała gorączce. Nasilenie objawów zmniejszało się w trakcie kolejnych wlewów. Po pierwszym cyklu leczenia u 7 pacjentów odnotowano co najmniej stabilizację procesu nowotworowego. Trzech pacjentów leczono nadal do czasu stwierdzenia progresji. Jeden z nich, z rozpoznaniem mięsaka gładkokomórkowego, kontynuował leczenie najdłużej – przez 93 tyg. W trakcie leczenia również u niego nie zaobserwowano poważnych objawów ubocznych, zaobserwowano natomiast, że progresja procesu nowotworowego nie obejmowała wszystkich ognisk przerzutowych. Badacze próbują tłumaczyć to dwójako: odmienną wrażliwością już istniejących i rozwijających się naczyń na terapię antyangiogenną lub niejednakowym poziomem aktywności angiogenezy w różnych ogniskach choroby. Sugerują także, że terapia inhibitorem angiogenezy może być najbardziej efektywna u osób z minimalną chorobą resztkową lub przerzutami w fazie przedklinicznej. Dlatego też prawdopodobnie korzystniejsze byłoby stosowanie tego leku w skojarzeniu z innymi lekami, o odmiennych mechanizmach działania. Tak więc idealny inhibitor angioge-

nezy, obok skuteczności, powinien charakteryzować się minimalną toksycznością oraz możliwością długotrwałego stosowania. Według autorów Vitaxin wstępnie spełnia te kryteria, aczkolwiek wymaga dalszych badań klinicznych [13].

W 2001 r. opublikowano wyniki badania, w którym stosowano Vitaxin w leczeniu mięsaka gładkokomórkowego. Do badania włączono 15 pacjentów (10 mężczyzn i 5 kobiet) w wieku 34–77 lat. U 9 punktem wyjścia nowotworu był przewód pokarmowy. Jedenastu pacjentów było leczonych chemioterapią przed włączeniem do badania (średnio 2 rzuty), 1 przebył immunoterapię, 14 było wcześniej operowanych z powodu choroby podstawowej, a 4 poddano radioterapii. Vitaxin podawano raz w tygodniu w 90-minutowym wlewie dożylnym w dawce 0,25 mg/kg. Leczenie kontynuowano do czasu osiągnięcia najlepszej odpowiedzi lub wystąpienia progresji. Dodatkowo czynnikiem wykluczającym było pojawienie się poważnej toksyczności w trakcie terapii. Maksymalny czas leczenia zaplanowano na 6 mies. Badacze nie odnotowali przypadków regresji mięsaka. U 5 pacjentów osiągnięto stabilizację procesu nowotworowego, natomiast u pozostałych wystąpiła progresja. Chorzy byli leczeni średnio przez 6 mies. (1–8 mies.). Odnotowano objawy uboczne terapii w stopniu G3 (ból głowy, zmęczenie, wymioty, obrzęki, bóle mięśniowe); u 1 pacjenta wystąpiły wymioty G4, ale generalnie leczenie było dobrze tolerowane. Podejrzewano, że przyczyną braku aktywności przeciwnowotworowej Vitaxinu w tym badaniu mógł być suboptymalny schemat dawkowania leku lub fakt rekrutacji do badania chorych w zbyt zaawansowanym stadium procesu nowotworowego. Postawiono również hipotezę, że leki antyangiogenne powinny być stosowane jako leczenie adjuwantowe lub w kombinacji z cytostatykami w leczeniu chorych z zaawansowanym nowotworem [14].

W 2005 r. podczas dorocznego zjazdu Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ang. *American Society of Clinical Oncology* – ASCO) zaprezentowano wstępne wyniki badania II fazy, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo Vitaxinu w monoterapii lub w skojarzeniu z dalkarbazyną (DTIC) w leczeniu rozsiajanego czerniaka

złośliwego. Vitaxin podawano w dawce 8 mg/kg/tydzień, natomiast DTIC w dawce 1000 mg/m² co 21 dni. Do badania kwalifikowano pacjentów uprzednio nieleczonych, z wyjątkiem immunoterapii adjuwantowej. Punkty końcowe obejmowały ocenę wskaźnika obiektywnych odpowiedzi, wskaźnika wczesnej progresji choroby, czas wolny do progresji i przeżycie całkowite. Do badania włączono 112 pacjentów (57 leczono Vitaxinem, a 55 Vitaxinem i DTIC). Średnia wieku wynosiła 59 lat. Nasilenie większości objawów ubocznych nie przekraczało stopnia G2. Nasilona toksyczność (≥G3) dotyczyła 21 (37%) pacjentów leczonych inhibitorem integrynowym i 26 (48%) leczonych w sposób skojarzony. Odnotowano 2 zgony zależne od Vitaxinu (zawał serca i zatorowość płucna), po jednym w każdym z ramion badania. Toksyczność G3/4 leczenia skojarzonego spowodowana była najczęściej uszkodzeniem szpiku kostnego. W grupie chorych leczonych Vitaxinem ORR wyniosło 0%, EDPR 49% i PFS 1,4 mies., a w ramieniu obejmującym leczenie skojarzone: ORR 13%, EDPR 38% i PFS 2,6 mies. Średni czas obserwacji (*follow-up*) w trakcie prezentowania wyników wynosił 8 mies. Na podstawie tych wstępnych wyników autorzy doszli do wniosku, że Vitaxin może być skuteczny w leczeniu czerniaka złośliwego w monoterapii lub skojarzeniu z DTIC [15].

Cilengitide jest syntetycznym peptydem zawierającym sekwencję RGD, który swoiście wiąże się z receptorami $\alpha_v\beta_3$ i $\alpha_v\beta_5$ komórek śródbłonna, co wywołuje ich apoptozę, zaburzając proces tworzenia nowych naczyń krwionośnych i w efekcie hamowanie wzrostu guza nowotworowego.

W 2003 r. opublikowano wyniki badania I fazy, do którego kwalifikowano chorych z rozszanymi guzami litymi. Stosowano u nich cilengitide w narastających dawkach w celu oceny bezpieczeństwa leczenia. Do badania włączono 37 pacjentów. Lek podawano w 1-godzinny wlew dożylny, 2 razy w tygodniu, w dawkach 30, 60, 120, 180, 240, 400, 600, 850, 1200 i 1600 mg/m². Okres półtrwania leku w surowicy wynosił 3–5 godz. Toksyczność leczenia była niewielka i obejmowała nudności, anoreksję, wymioty i osłabienie. Nie stwierdzono toksyczności hematologicznej ani nieprawidłowości w gojeniu ran. U żadnego z pacjentów nie zaobserwowano całkowitej lub częściowej regresji. Stabilizację procesu nowotworowego odnotowano u 2 chorych z rakiem nerki (u obu pacjentów trwała 164 dni) i u 1 z rakiem jelita grubego (trwała 168 dni). Nie stwierdzono toksyczności ograniczającej dawkę (ang. *dose-limiting toxicity*), dlatego badacze sugerowali stosowanie wyższych dawek tego leku w kolejnych badaniach klinicznych [16].

W 2006 r. opublikowano wyniki wielośrodowego badania z randomizacją II fazy, w którym porównywano leczenie skojarzone cilengitide + gemcytabina z gemcytabiną w monoterapii u chorych z zaawansowanym, nieoperacyjnym rakiem trzustki. Głównym celem badania była ocena przeżycia całkowitego (OS). Dodatkowo oceniano czas wolny od progresji (PFS), stopień odpowiedzi, stężenie markerów (CA 19.9, VEGF, bFGF), bezpieczeństwo leczenia i jakość życia. Do badania włączono 89 pacjentów (średnia wieku 67 lat, zakres 40–80 lat) – 46 do grupy leczonej w sposób skojarzony i 43 do grupy leczonej monoterapią. Cilengitide podawano 2 razy w tygodniu, w 1-godzinny wlew dożylny, w dawce 600 mg/m². Cykl trwał 4 tyg. Gemcytabinę poda-

wano raz w tygodniu, w 30-minutowym wlewie dożylnym, przez 3 tyg., a następnie następował 1 tydz. przerwy. Długość cyklu w tym ramieniu również wynosiła 4 tyg. Leczenie zaplanowano na 6 cykli (24 tyg.), aczkolwiek przewidziano możliwość przedłużenia go maksymalnie do 48 tyg. u pacjentów odnoszących z niego korzyść. Przeżycie całkowite wyniosło średnio 7,7 mies. w grupie pacjentów leczonych monoterapią i 6,7 mies. w grupie leczonej w sposób skojarzony. Wskaźnik odpowiedzi wynosił odpowiednio 17 i 14%. Nie zaobserwowano znaczących różnic między grupami pod względem poziomu CA 19-9 w surowicy ani pod względem zmian w stężeniu markerów angiogenezy w surowicy. Badacze próbują tłumaczyć ten fakt albo rzeczywistym brakiem aktywności cilengitide, albo nieprzydatnością markerów angiogenezy do monitorowania leczenia badanym lekiem. Liczba cykli i średnia długość leczenia były porównywalne w obu grupach. Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych (pacjenci zgłaszali najczęściej nudności i zmęczenie) była nieco większa w grupie pacjentów leczonych w sposób skojarzony. Badacze próbują tłumaczyć ten fakt większą liczbą wizyt u lekarza pacjentów z tej grupy [17].

W 2007 r. opublikowano wyniki badania I fazy oceniającego cilengitide w leczeniu glejaków złośliwych. W badaniu tym lek podawano dożylnie, 2 razy w tygodniu, w narastających dawkach do 2400 mg/m². Nie stwierdzono toksyczności ograniczającej dawkę. Ogólnie pacjenci bardzo dobrze tolerowali leczenie, sporadycznie zgłaszając bóle kości i stawów. Donoszono również o przypadkach zakrzepicy, trombocytopenii, zaburzeń elektrolitowych i anoreksji. Do badania włączono 51 pacjentów, u 5 zaobserwowano obiektywną odpowiedź. U 16 spośród pozostałych obserwowano stabilizację choroby trwającą średnio 5 mies. (3–11 mies.). W badaniach farmakokinetycznych nie zaobserwowano niekorzystnych interakcji z lekami przeciwpadaczkowymi [18].

W 2007 r. na zjeździe ASCO ogłoszono w formie streszczenia wyniki badania II fazy (IIa) dotyczącego monoterapii cilengitide u chorych z nawrotowym glejakiem wielopostaciowym. Do badania kwalifikowano osoby z nawrotem choroby po wcześniejszym leczeniu temozolomidem i radioterapii. Cilengitide podawano we wlewie dożylnym, w dawce 500 i 2000 mg *i.v.*, 2 razy w tygodniu aż do progresji. Pierwotnym punktem końcowym było 6-miesięczne przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free survival at 6 months* – 6-mth PFS). Do badania włączono 81 pacjentów. Średnia wieku wynosiła 57 lat. Czterdziestu jeden pacjentów otrzymywało cilengitide w dawce 500 mg, a 40 w dawce 2000 mg. Średnia liczba wlewów wynosiła 16 (4–179). Objawy uboczne G3 (NCI CTC) występowały u pojedynczych chorych i obejmowały: zwiększone stężenie transaminaz oraz bóle mięśni/stawów (występowały u pacjentów leczonych dawką jednorazową 500 mg) i przyrost masy ciała/obrzęki (u pacjentów leczonych dawką jednorazową 2000 mg). Nie stwierdzono przypadków toksyczności w stopniu G4 (CTC). U 1 pacjenta odnotowano krwawienie śródmózgowe G2 (CTC) w czasie progresji. Wskaźnik 6-mth PFS wyniósł 16,1%. Dwanaście lub więcej cykli otrzymało 12,3% pacjentów. Średnie całkowite przeżycie (mOS) wyniosło 6,5 mies. w grupie pacjentów otrzymujących cilengitide w dawce 500 mg i 9,9 mies. w grupie

otrzymujących dawkę jednorazową 2000 mg. Badacze zauważają, iż cilengitide w dawce 2000 mg 2 razy w tygodniu pozwala lepiej kontrolować guz nowotworowy, choć jest to różnica nieistotna statystycznie. Podkreślają również, że lek ten jest dobrze tolerowany i u niektórych pacjentów pozwala osiągnąć długotrwałą stabilizację [19].

Na tym samym zjeździe ASCO przedstawiono również w formie streszczenia wyniki badania II fazy, w którym oceniono poddano cilengitide w leczeniu pacjentów z czerniakiem złośliwym. Do badania kwalifikowano chorych z czerniakiem złośliwym w IV stopniu zaawansowania lub w nieoperacyjnym III stopniu, którzy do tej pory byli leczeni maksymalnie jednym rzutem chemioterapii. Pacjentów randomizowano do jednego z dwóch ramion: cilengitide 500 mg lub 2000 mg. Lek podawano również we wlewie dożylnym, 2 w tygodniu. Jako pierwszorzędowy punkt końcowy przyjęto przeżycie wolne od progresji po 8 tyg. Do leczenia zakwalifikowano 26 pacjentów (14 leczono jednorazową dawką 500 mg, 12 leczono jednorazową dawką 2000 mg). Średnia wieku w grupie leczonej dawką 500 mg wynosiła 57 lat, natomiast w grupie leczonej dawką 2000 mg 61 lat. Trzech pacjentów było wolnych od progresji po 8 tyg.: 2 w grupie 500 mg i 1 w grupie 2000 mg. Tylko u 1 pacjenta zaobserwowano toksyczność G3, była to limfocytopenia stwierdzona w grupie otrzymującej lek w dawce 2000 mg. Obie dawki były dobrze tolerowane, ale w grupie leczonej wyższą dawką obserwowano więcej objawów ubocznych o nasileniu G2. Były to bóle stawów, zmęczenie, limfocytopenia, neuropatia obwodowa i objawy ze strony przewodu pokarmowego. W podsumowaniu badacze doszli do wniosku, że cilengitide jest lekiem dobrze tolerowanym, aczkolwiek o minimalnej skuteczności w monoterapii czerniaka złośliwego [20].

W 2004 r. Komitet ds. Sierocych Produktów Leczniczych (ang. *Committee for Orphan Medicinal Products – COMP*) uznał cilengitide za lek sierocy w leczeniu glejaków (EMA/COMP/326/04). Od 2000 r. Komisja Europejska i Europejska Agencja ds. Leków (ang. *European Medicines Agency – EMA*) stosują system zachęt, które mają ułatwić producentom badania, rozwój i wprowadzenie na rynek leków stosowanych w chorobach określanych mianem sierocych. Jak informuje EMA na swojej stronie internetowej, lek może zostać uznany za sierocy, jeśli jest stosowany w leczeniu zaburzeń, na które choruje mniej niż 5 na 10 tys. mieszkańców Unii Europejskiej (kryterium chorobowości), lub jego wprowadzenie na rynek ocenia się jako nieopłacalne (kryterium niewystarczającego zwrotu inwestycji). Leki sieroce są objęte 10-letnią ochroną patentową, a dodatkowo EMA oferuje ich producentom zwolnienia i zmniejszenie opłat związanych z rejestracją oraz pomoc merytoryczną dotyczącą badań klinicznych.

Narodowy Instytut Raka w USA (ang. *National Cancer Institute – NCI*) informuje na swojej stronie internetowej, że zakończono badania II fazy nad inhibitorem integryny **ATN-161** w zaawansowanym raku nerki w monoterapii oraz w glejaku złośliwym w skojarzeniu z karboplatiną. Nadal nie opublikowano wyników tych badań. Dotychczasowe badania wskazywały na aktywność antyangiogenną tego inhibitora integryny.

Volociksimab jest humanizowanym monoklonalnym przeciwciałem badanym pod względem aktywności przeciwnowotworowej, a także jako lek w zwyrodnieniu płamki żółtej [21]. W 2007 r. na dorocznym zjeździe ASCO przedstawiono wyniki badania II fazy, w którym leczono nawrotowego rozsialego raka jasnokomórkowego nerki za pomocą volociksimabu. Do badania włączono 40 pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni w różny sposób (nefrectomia, terapia antyangiogenna, interferon, IL-2). Pacjenci otrzymywali volociksimab we wlewie dożylnym, w dawce 10 mg/kg co 2 tyg. aż do progresji. Oceny dokonywano co 8 tyg. wg kryteriów RECIST. Najczęstsze objawy uboczne obejmowały zmęczenie, nudności, duszność, bóle stawów, aczkolwiek żadne z nich nie przekraczało stopnia G2. U 32 pacjentów (80%) obserwowano stabilizację procesu nowotworowego, w tym u 1 częściową regresję. Średni czas do progresji wyniósł 4 mies. Autorzy doszli do wniosku, że volociksimab w stosowanej w badaniu dawce jest dobrze tolerowany. W celu pełnej oceny efektywności volociksimabu konieczne są dalsze badania kliniczne z randomizacją [22].

Dotychczasowe badania przedkliniczne oraz I fazy dowiodły, że kolejny inhibitor integryny **CNTO 95** wykazuje aktywność antyangiogenną, a także jest dobrze tolerowany [23]. Narodowy Instytut Raka w USA informuje na swojej stronie internetowej, że w fazie aktywnej rekrutacji pacjentów jest badanie II fazy z randomizacją, w którym w dwóch ramionach porównuje się CNTO 95 i *placebo* skojarzone z docetaksemem i prednizonem w leczeniu hormonoopornego, rozsialego raka prostaty.

E7820 to pochodna sulfonamidowa, której mechanizm działania polega na modulacji ekspresji integryny na powierzchni komórek. Jest jedynym inhibitorem integryny stosowanym doustnie. Cechuje ją dobry profil bezpieczeństwa. Aktualnie trwa badanie kliniczne II fazy prowadzone przez NCI, w którym ocenia się E7820 i cetuksymab w leczeniu raka jelita grubego (informacje na stronie internetowej NCI: www.clinicaltrials.com).

Na zakończenie ciekawostka. Otóż badacze japońscy donoszą, iż **klarytromycyna** (obecny na rynku, znany antybiotyk makrolidowy) powoduje zahamowanie wzrostu komórek raka gruczołowego płuc *in vitro*, częściowo poprzez zmniejszenie ekspresji integryny α_2 i β_1 na powierzchni komórek nowotworowych [24].

Podsumowanie

Wiele pytań dotyczących roli integryny w nowotworzeniu, a zwłaszcza w procesie angiogenezy wciąż pozostaje bez odpowiedzi. Znane są badania, które dowodzą, że integryny $\alpha_v\beta_3$ i $\alpha_v\beta_5$ wcale nie odgrywają kluczowej roli w angiogenezie [25]. Pozostaje to w sprzeczności z dotychczasową wiedzą [26, 27]. Nie przekreślają one tych CAM jako molekularnego celu terapii przeciwnowotworowej, uświadamiając nam natomiast, jak złożony może być mechanizm ich działania [28]. Oporność na leki antyangiogenne indukujące apoptozę w komórkach śródbłonkowych (m.in. inhibitory integryny) może być również spowodowana ekspresją w tych komórkach innych receptorów lub nadekspresją wewnątrzkomórkowych czynników antyapoptotycznych,

np. białka surwiwiny [29]. Inhibitory integryny mogą w przyszłości stać się kolejnym ważnym narzędziem w leczeniu nowotworów złośliwych. Dotychczasowe badania dowiodły, że są lekami o niskiej toksyczności, a dwa z nich, Vitaxin i cilengitide, okazały się skuteczne w paliatywnym leczeniu czerniaka złośliwego i glejaka wielopostaciowego. Integryny stanowią obiecującą grupę cząsteczek pod względem terapii celowanej, jednak wprowadzenie inhibitorów integryny do standardowej praktyki klinicznej wymaga jeszcze intensywnych badań [30–32].

Piśmiennictwo

- Borowska K, Jędrzych B, Czerny K, Zabielski S. Udział integryny w procesach fizjologicznych i patologicznych. *Pol Merkuriusz Lek* 2006; 21: 362-6.
- Davis GE, Senger DR. Endothelial extracellular matrix: biosynthesis, remodeling, and functions during vascular morphogenesis and neovessel stabilization. *Circ Res* 2005; 97: 1093-107.
- Epstein RJ. *Biologia molekularna człowieka*. Lewiński A, Liberski PP (red. nauk. wyd. pol.). Czelej, Lublin 2006.
- Ahmed N, Riley C, Rice G, Quinn M. Role of integrin receptors for fibronectin, collagen and laminin in the regulation of ovarian carcinoma functions in response to a matrix microenvironment. *Clin Exp Metastasis* 2005; 22: 391-402.
- Grzesiak JJ, Ho JC, Moossa AR, Bouvet M. The integrin-extracellular matrix axis in pancreatic cancer. *Pancreas* 2007; 35: 293-301.
- Stachurska A, Wronka M, Kowalczyńska HM. Rak gruczołu krokowego w badaniach in vitro: charakterystyka linii komórkowych PC3, DU145 i LNCaP. *Urol Pol* 2007; 60.
- Cai W, Chen X. Anti-angiogenic cancer therapy based on integrin $\alpha_v\beta_3$ antagonism. *Anti-cancer agents in medicinal chemistry* 2006; 6: 407-28.
- Stupack DG. The biology of integrins. *Oncology* 2007; 21: 6-12.
- Moschos SJ, Drogowski LM, Reppert SI, Kirkwood JM. Integrins and cancer. *Oncology* 2007; 21: 13-20.
- Enns A, Korb T, Schlüter K, Gassmann P, Spiegel HU, Senninger N, Mitjans F, Haier J. Alphavbeta5-integrins mediate early steps of metastasis formation. *Eur J Cancer* 2005; 41: 1065-72.
- Paduch R. Przerzut nowotworowy – znaczenie agregacji komórek nowotworowych z płytkami krwi. *Onkol Pol* 2005; 8: 229-38.
- Zhao Y, Bachelier R, Treilleux I, Pujuguet P, Peyruchaud O, Baron R, Clément-Lacroix P, Clézardin P. Tumor alphavbeta3 integrin is a therapeutic target for breast cancer bone metastases. *Cancer Res* 2007; 67: 5821-30.
- Gutheil JC, Campbell TN, Pierce PR, Watkins JD, Huse WD, Bodkin DJ, Cheresch DA. Targeted antiangiogenic therapy for cancer using Vitaxin: a humanized monoclonal antibody to the integrin alphavbeta3. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 3056-61.
- Patel SR, Jenkins J, Papadopoulos N, Burgess MA, Plager C, Gutterman J, Benjamin RS. Pilot study of vitaxin – an angiogenesis inhibitor-in patients with advanced leiomyosarcomas. *Cancer* 2001; 92: 1347-8.
- Hersey P, Sosman J, O'Day S, et al. A phase II, randomized, open-label study evaluating the antitumor activity of MEDI-522, a humanized monoclonal antibody directed against the human alpha v beta 3 (avb3) integrin, ± dacarbazine (DTIC) in patients with metastatic melanoma (MM). *J Clin Oncol* 2005, ASCO Annual Meeting Proceedings. Part I of II. Vol 23, No. 16S (June 1 Supplement), 2005: 7507.
- Eskens FA, Dumez H, Hoekstra R, et al. Phase I and pharmacokinetic study of continuous weekly intravenous administration of Cilengitide (EMD 121974), a novel inhibitor of the integrins $\alpha_v\beta_3$ and $\alpha_v\beta_5$ in patients with advanced solid tumours. *Eur J Cancer* 2003; 39: 917-26.
- Friess H, Langrehr JM, Oettle H, et al. A randomized multi-center phase II trial of the angiogenesis inhibitor Cilengitide (EMD 121974) and gemcitabine compared with gemcitabine alone in advanced unresectable pancreatic cancer. *BMC Cancer* 2006; 6: 285.
- Nabors LB, Mikkelsen T, Rosenfeld S, et al. Phase I and correlative biology study of cilengitide in patients with recurrent malignant glioma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1651-7.
- Reardon D, Fink K, Nabors B, et al. Phase I trial of cilengitide (EMD121974) single-agent therapy in patients (pts) with recurrent glioblastoma (GBM): EMD 121974-009. *J Clin Oncol* 2007, ASCO Annual Meeting Proceedings. Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007: 2002.
- Kim KB, Diwan AH, Papadopoulos NE, et al. A randomized phase II study of EMD 121974 in patients (pts) with metastatic melanoma (MM). *J Clin Oncol* 2007, ASCO Annual Meeting Proceedings. Part I. Vol. 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007: 8548.
- Ramakrishnan V, Bhaskar V, Law DA, et al. Preclinical evaluation of an anti-alpha5beta1 integrin antibody as a novel anti-angiogenic agent. *J Exp Ther Oncol* 2006; 5: 273-86.
- Yazji S, Bukowski R, Kondagunta V, et al. Final results from phase II study of volociximab an $\alpha_5\beta_1$ anti-integrin antibody, in refractory or relapsed metastatic clear cell renal cell carcinoma (mCCRCC). *J Clin Oncol* 2007, ASCO Annual Meeting Proceedings. Part I. Vol. 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007: 5094.
- Mullamitha SA, Ton NC, Parker GJ, et al. Phase I evaluation of a fully human anti-alpha v integrin monoclonal antibody (CNTO 95) in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 2128-35.
- Wada T, Sata M, Sato J, et al. Clarithromycin suppresses invasiveness of human lung adenocarcinoma cells. *Chemotherapy* 2007; 53: 77-84.
- Reynolds LE, Wyder L, Lively JC, et al. Enhanced pathological angiogenesis in mice lacking beta3 integrin or beta3 and beta5 integrins. *Nat Med* 2002; 8: 27-34.
- Zielonka TM. Angiogeneza. Część II. Czynniki modulujące proces powstawania nowych naczyń krwionośnych. *Alergia Astma Immunologia* 2004; 9: 25-31.
- Swidzińska E, Naumnik W, Chyczewska E. Angiogeneza i neoangiogeneza – znaczenie w raku płuca i innych nowotworach. *Pneumonol Alergol Pol* 2006; 74: 414-20.
- Hodivala-Dilke KM, Reynolds AR, Reynolds LE. Integrins in angiogenesis: multitasking molecules in a balancing act. *Cell Tissue Res* 2003; 314: 131-44.
- Olbryt M, Szala S. Białkowe inhibitory angiogenezy w terapii nowotworów. *Współcz Onkol* 2005; 9: 48-53.
- Park CC, Zhang H, Pallavicini M, Gray JW, Baehner F, Park CJ, Bissell MJ. Beta1 integrin inhibitory antibody induces apoptosis of breast cancer cells, inhibits growth, and distinguishes malignant from normal phenotype in three dimensional cultures and in vivo. *Cancer Res* 2006; 66: 1526-35.
- Robertson JH, Iga AM, Sales KM, Winslet MC, Seifalian AM. Integrins: a method of early intervention in the treatment of colorectal liver metastases. *Curr Pharm Des* 2008; 14: 296-305.
- Oosterling SJ, van der Bij GJ, Bögels M, ten Raa S, Post JA, Meijer GA, Beelen RH, van Egmond M. Anti-beta1 integrin antibody reduces surgery-induced adhesion of colon carcinoma cells to traumatized peritoneal surfaces. *Ann Surg* 2008; 247: 85-94.

Adres do korespondencji

dr med. **Janusz Rolski**
 Klinika Nowotworów Układowych i Uogólnionych
 Centrum Onkologii
 Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
 Oddział w Krakowie
 ul. Garncarska 11
 31-115 Kraków
 e-mail: cht-krak@wp.pl