

Czwarte międzynarodowe sympozjum nt. celowanego leczenia przeciwnowotworowego – sprawozdanie

Report from the 4th International Symposium on Targeted Anticancer Therapies, Amsterdam, March 16-18, 2006 (TAT 2006)

W dniach 16–18 marca 2006 r. odbyło się na terenie Wolnego Uniwersytetu w Amsterdamie czwarte sympozjum nt. celowanego leczenia przeciwnowotworowego. Mówcami byli wybitni przedstawiciele *translational research* z Europy i Stanów Zjednoczonych. Głównymi zagadnieniami, na których ogniskowały się ich wystąpienia, było leczenie skierowane na następujące miejsca komórkowe i zjawiska: angiogenezę i czynniki z nią związane, projektowanie badań klinicznych nad lekami z dziedziny terapii celowanej, apoptozę, czynniki ujemnej regulacji komórkowej, receptory błonowe, mechanizmy immunologiczne, nowe technologie, w tym nanotechnologię i inne, a także diagnostykę molekularną i badania po rejestracji leku.

Pierwszym mówcą był P. Workman z Sutton w Wielkiej Brytanii. Odnosił się w swojej prezentacji do takich problemów, jak fundamentalne znaczenie różnic pomiędzy komórkami zdrowymi i nowotworowymi, zjawiska lekooporności oraz efektywności leczenia skojarzonego. Jedną z hipotez, którą zajmuje się jego laboratorium, jest możliwość wykorzystania istniejącego w guzie niedotlenienia jako aktywatora prekursorów leków do ich cytotoksycznych metabolitów. Wspólnie z innymi, zespół dr. Workmana zidentyfikował wiele enzymów biorących udział w tym zjawisku. Wspomniał też o lekach, których punktem wychwytu są miejsca i czynniki związane z angiogenezą oraz o preparacie pozwalającym na identyfikację niedotlenienia (SR-4554). Przedstawione zostały preparaty nawiązujące do molekularnej terapii celowanej, badane w Brytyjskim Centrum Badań nad Rakiem. Na koniec dr Workman wymienił najważniejsze, jego zdaniem, obecne wyzwania dla badań nad lekami ukierunkowanymi na anomalie w zakresie genomu.

Kolejne wystąpienie poświęcone było lekom ukierunkowanym na celowane leczenie raka nerki. Dr Gore z Royal Marsden Hospital w Londynie, po krótkim wstępie, obejmującym statystyczne dane zaawansowania podczas rozpoznania oraz dalsze rokowanie, a także uwagę o oporności tego nowotworu na tradycyjne metody leczenia przeciwnowotworowego i jego heterogenności, przeszedł do metod leczenia. Obecnie stosowanym lekiem jest interferon α , poprawia on jednak rokowanie tylko u chorych z rozsianym rakiem nerki i bez niekorzystnych czynników rokowniczych. Do obiecujących leków należą: bewacizumab (przeciwciało monoklonalne przeciw VEGF), sorafenib (inhibitor m.in. C-RAT oraz VEGFR 2 i 3), a także sunitinib – lek o podobnym działaniu oraz temsirolimus (inhibitor mTOR).

Interesującą uwagę z wykładu dr. Jaina z Bostonu było zwrócenie uwagi na fakt, że najwyższe ciśnienie śródtkan-

kowe panuje w raku nerki (40 mmHg), a zastosowanie bewacizumabu z chemioterapią prowadzi do zmniejszenia gęstości mikrounaczynienia, a także wzrostu apoptozy i pobudzenia do proliferacji komórek w fazie G_0 .

W trakcie drugiej sesji, dr Eckhardt z Colorado omówił działające wielopunktowo inhibitory kinazy tyrozynowej oraz preparaty blokujące receptory dla VEGF, dr Hurwitz skoncentrował się na przeciwciałach przeciw VEGF, a dr Comoglio na protoonkogenie MET jako celu leczenia przeciwnowotworowego.

Najważniejszym wykładem trzeciej sesji, było moim zdaniem wystąpienie dr. Schilskiego z Chicago. Zajął się on problematyką projektowania badań I/II fazy z preparatami celowanymi. Wnioskiem z jego wystąpienia jest fakt, że markery biologiczne nie odgrywają roli w selekcji chorych lub ocenie aktywności leków celowanych. Standardowe protokoły badań klinicznych są natomiast odpowiednie do przeprowadzenia badań nad tego rodzaju preparatami. Największym wyzwaniem, zdaniem mówcy, jest optymalny plan rozwoju klinicznego danego leku celowanego. Do interesujących należał też wykład o włączaniu markerów biologicznych do wczesnej fazy badań klinicznych – smutnym z niego wnioskiem jest stwierdzenie, że nie istnieją markery, które mogłyby spełnić pokładane w nich nadzieje. O implikacjach rozwoju leczenia celowanego mówił natomiast przedstawiciel FDA – dr Senderowicz (amerykański urzędnik o polskim nazwisku i – sądząc po akcencie i swobodnej rozmowie po hiszpańsku – pochodzący z hiszpańskojęzycznego kraju). Zwrócił on uwagę przede wszystkim na wysiłki ze strony agencji, zmierzające do zwiększenia efektywności wczesnego etapu rozwoju leku.

Kolejna sesja poświęcona była apoptozie i rozwojowi leków ukierunkowanych na jej wzmocnienie w komórkach nowotworowych. W jej trakcie omówiono m.in. 2 preparaty: YM155 – obniżający ekspresję mRNA surwiwiny bez hamowania ekspresji innych apoptotycznych białek (wykazał aktywność przeciwnowotworową na liniach raka stercza, płuca, pęcherza i czerniaka) oraz apogossypol – substancję, której celem komórkowym jest Bcl-2.

Tematem piątej sesji były obiecujące preparaty ukierunkowane na szlaki sygnałowe od receptorów komórkowych do jej wnętrza. Należy tutaj wspomnieć o CCI779 – inhibitorze mTOR. Lek znajduje się na etapie badań III fazy w raku nerki i piersi.

W następnej, szóstej sesji poruszano problematykę związaną z systemem insulinopodobnego czynnika wzrostu, z receptorem PDGF, a także z naskórkowym czynnikiem wzrostu. Ujemna regulacja związanych z nimi szlaków komórkowych może odbywać się głównie dzięki przeciwciałom monoklonalnym neutralizującym ligand lub preparatom ukierunkowanym na receptor – przeciwciałom lub inhibitorom kinazy tyrozynowej.

Interesująca była sesja poświęcona możliwościom immunologicznego leczenia nowotworów. Dokonano przeglądu efektywności stosowanych obecnie szczepionek przeciwnowotworowych oraz omówiono zastosowanie komórek dendrytycznych u chorych z hormonoopornym rakiem stercza.

Wśród nowych technologii omówionych w ósmej sesji, na szczególną uwagę zasługują przedstawione osiągnięcia z zakresu nanotechnologii Uniwersytetu Washingtona. Projektowanie i wytwarzanie *przyszyk* o wielkości znacznie mniejszej niż grubość włosa, służących do transportowania leku we właściwe miejsce w organizmie, wprost do komórki lub służące do diagnostyki, to zagadnienia kojarzące się z fantastyką naukową. Prezentowano również dowody na użyteczność wiedzy na temat genomu dla wynalezienia leków, ocenę użyteczności przeciwnowotworowych czynników na krążących komórkach dla przewidzenia odpowiedzi oraz implikacje wynikające ze stwierdzenia mikroprzerzutów dla ewentualnego leczenia adjuwantowego.

Podczas sympozjum prezentowano również dość liczne plakaty, w tym 2 z Polski, poświęcone wykorzystaniu siRNA w leczeniu przeciwnowotworowym oraz wpływowi analogów witaminy D na aktywność antyproliferacyjną cytostatyków przeciw VDR pozytywnym komórkom białaczki.

Dodatkową radość z wyjazdu przyniosła możliwość zwiedzania w Muzeum van Gogha wystawy Rembrandta i Caravaggia.

dr n. med. **Krzysztof Leśniewski-Kmak**
Pomorskie Centrum Onkologii
ul. Powstania Styczniowego 1
81-519 Gdynia
tel. +48 58 699 81 64
e-mail: klkmak@szpital-morski.pl