



سرشناسه

عنوان و نام پدیدآور

مشخصات نشر

مشخصات ظاهری

شابک

وضعیت فهرست نویسی

یادداشت

شناسه افزوده

رده بندی کنگره

رده بندی دیویی

شماره کتابشناسی ملی

اطلاعات رکورد کتابشناسی

شاهین ورنوسفادراتی، محدثه ۱۳۶۸

فارماکولوژی در رادیوانکولوژی A: کتاب جامع آمادگی آزمون ارتقا و بورد رادیوانکولوژی ۱۴۰۳/برگرفته از کتاب "Cancer Principles & Practie of Oncology/ Vincent T.Devita/Lippincott/2023"

ترجمه و تلخیص: محدثه شاهین ورنوسفادراتی / باهمکاری: طناز ملکوتی، وحیده وفایی، شهرزاد ابراهیمی تهران: کاردیا، ۱۴۰۲.

۲۴۴ ص: مصور (رنگی)، جدول (رنگی)، نمودار (رنگی).

۴,۳۰۰,۰۰۰ ریال / شابک 978-622-8243-15-3 / شابک دوره شابک دوره 978-622-8243-14-6

فیبا

سرطان شناسی

Oncology

سرطان - تشخیص

Cancer - diagnosis

سرطان - درمان

Cancer - treatment

شاهین، محدثه ۱۳۶۸ / ملکوتی، طناز ۱۳۶۹ / وفایی، وحیده ۱۳۶۴، ابراهیمی، شهرزاد ۱۳۶۶

۱۵۹RG

۲/۶۱۸

۹۱۶۳۴۱۸

فیبا

چاپ و لیتوگرافی: رزیدنت یار

نوبت چاپ: اول ۱۴۰۲

شابک: ۱۵-۲-۸۲۴۲-۶۲۲-۹۷۸

شابک دوره: ۱۴-۶-۸۲۴۳-۶۲۲-۹۷۸

بهاء: ۴۳۰۰۰۰ تومان

فارماکولوژی در رادیوانکولوژی A: کتاب جامع آمادگی آزمون ارتقا و بورد رادیوانکولوژی

۱۴۰۳/برگرفته از کتاب / Cancer Principles & Practie of Oncology / Vincent T.Devita / Lippincott / 2023 است.

ترجمه و تلخیص: دکتر محدثه شاهین ورنوسفادراتی

باهمکاری: دکتر طناز ملکوتی - دکتر وحیده وفایی - دکتر شهرزاد ابراهیمی

ناشر: انتشارات کاردیا

صفحه آرا: رزیدنت یار - منیرالسادات حسینی

طراح و گرافیسیت: رزیدنت یار - مهرداد فیضی

آدرس: تهران میدان انقلاب - کارگرنوبی - خیابان روانمهر - بن بست دولتشاهی پلاک ۱ واحد ۱۸

شماره تماس: ۶۶۴۱۹۵۲۰ - ۰۲۱ - ۸۸۹۴۵۲۰۸ - ۰۲۱ - ۸۸۹۴۵۲۱۶ - ۰۲۱ / www.residenttyar.com

هر گونه کپی برداری از این اثر پیگرد قانونی دارد.

فارماکولوژی در رادیوانکولوژی A

کتاب جامع آمادگی آزمون ارتقا و بورد رادیوانکولوژی ۱۴۰۳
Cancer Principles & Practie of Oncology/ Vincent
T.Devita/Lippincott/2023

ترجمه و تلخیص

دکتر محدثه شاهین ورنوسفادرانی

رتبه نخست آزمون بورد تخصصی ۱۴۰۰
هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی ایران

با همکاری

دستیاران ارشد رادیوانکولوژی

دکتر طناز ملکوتی

دکتر وحیده وفائی

دکتر شهرزاد ابراهیمی

دانشگاه علوم پزشکی شهیدبهشتی



فصل ۹- مهارگرهای توپوایزومراز	۹
فصل ۱۰- مهارکننده‌های میکروتوبول	۳۳
فصل ۱۱- مهارگرهای کیناز	۶۱
فصل ۱۴- PARP I mhibiyors	۱۱۵
فصل ۱۵- Miscellaneous Chemotherapeutic Agents	۱۲۹
فصل ۱۷- ایمونوتراپی مونوکلونال آنتیبیادی‌های	۱۶۳
فصل ۱۹- ایمونوتراپی درمان‌های سلولار	۱۹۱
فصل ۲۰- ایمونوتراپی استیمولیتورهای غیراختصاصی	۲۲۱

مهارگرهای توپوایزومراز

فصل ۹

Devita 2023 Section 9

عملکرد بیوشیمیایی و بیولوژیک توپوایزومراز

نقش توپوایزومرازها:

حفظ تراکم DNA در داخل هسته سلول
جلوگیری از در هم تنیدگی DNA و RNA
مؤثر در ساختار کروماتین
کمک به اتصال DNA به داربست‌های درون سلولی
این فصل به بررسی اثر anti-cancer مهارگرهای توپوایزومراز می‌پردازد.

انواع:

۶ ژن توپوایزومراز در سلول‌های انسان وجود دارد (جدول ۹-۱).

TOP1 (توپوایزومراز I)

TOP2 (توپوایزومراز II)

TOP3 (توپوایزومراز III)

* I و III با برش (cleave) و بستن (reseal) یک رشته عمل می‌کنند.

* ولی II هر دو رشته را می‌شکند و دوباره می‌بندد.

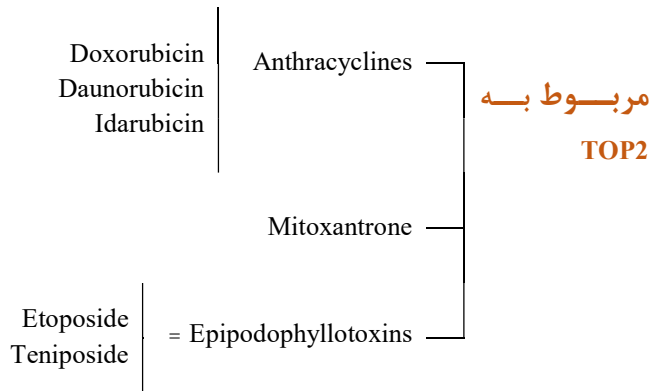
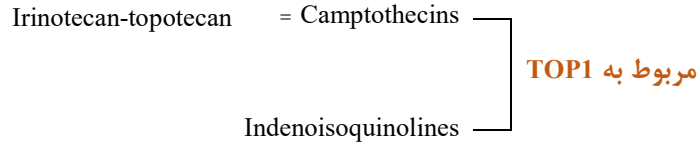
* توجه: I و II DNA ی ۲ رشته‌ای را، ولی III نوکلئیک اسید تک رشته‌ای را (شکل ۹-۱) پروسس می‌کنند.

DNA: TOP3 α ←

RNA: TOP3 β ←



داروهای مرتبط: topoisomerase inhibitors



TOP3 ← ندارد.

TABLE 9.1 Classification of Human Topoisomerases and Topoisomerase Inhibitors

Type	Polarity ^a	Mechanism	Genes	Proteins	Main Functions	Drugs ^b
IB	3'-PY	Rotation	<i>TOP1</i>	TOP1	DNA supercoiling relaxation	Camptothecins (irinotecan, topotecan)
		Swiveling	<i>TOP1MT</i>	TOP1MT	Replication and transcription	Indenoisoquinolines (LMP400, LMP776, LMP744)
IIA	5'-PY	Strand passage	<i>TOP2A</i>	TOP2 α	Decatenation/replication	Anthracyclines (doxorubicin, daunorubicin, idarubicin)
		ATPase	<i>TOP2B</i>	TOP2 β	Transcription	Mitoxantrone Epipodophyllotoxins (etoposide, teniposide)
IA	5'-PY	Strand passage	<i>TOP3A</i>	TOP3 α	DNA replication with BLM	None
			<i>TOP3B</i>	TOP3 β	RNA and DNA topoisomerase	

^a3'-PY, covalent linkage of the catalytic tyrosine of the topoisomerase to the 3' end of the DNA break made by the topoisomerase; 5'-PY, covalent linkage of the catalytic tyrosine of the topoisomerase to the 5' end of the DNA break made by the topoisomerase.

^bDrug classes are set in bold.

TOP1, topoisomerase I; TOP1MT, mitochondrial topoisomerase I; TOP2 α , topoisomerase II α ; TOP2 β , topoisomerase II β ; TOP3 α , topoisomerase III α ; BLM, Bloom syndrome helicase; TOP3 β , topoisomerase III β .

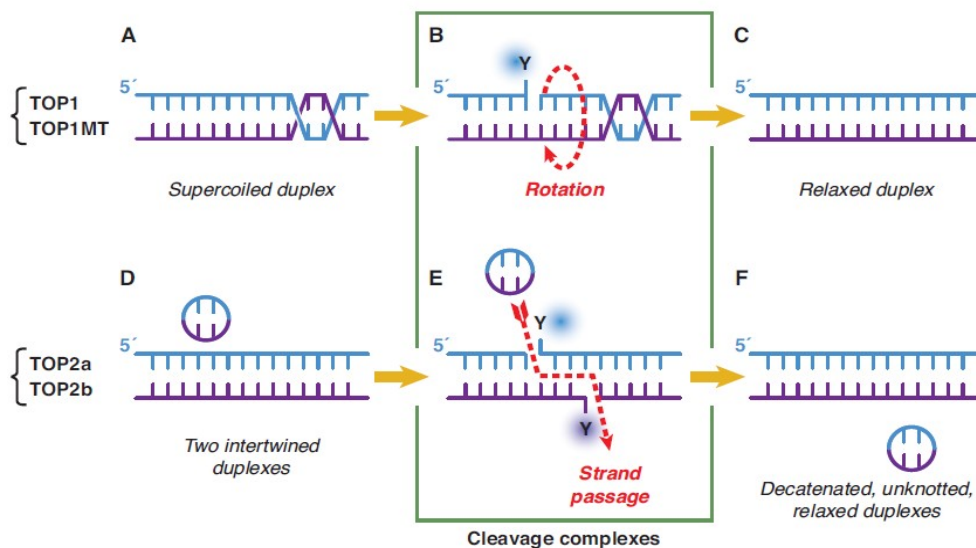


Figure 9.1 Mechanisms of action of topoisomerases. A–C: Topoisomerases I (TOP1 for nuclear DNA and Top1mt for mitochondrial DNA) relax supercoiled DNA (A) by reversibly cleaving one DNA strand, forming a covalent bond between the enzyme catalytic tyrosine and the 3' end of the nicked DNA (the TOP1 cleavage complex: TOP1cc; (B). This reaction allows the swiveling of the broken strand around the intact strand. Rapid resealing allows the dissociation of TOP1. D–F: Topoisomerases II (TOP2 α and TOP2 β) act on two DNA duplexes (A). They act as homodimers, cleaving both strands, forming a covalent bond between their catalytic tyrosine and the 5' end of the DNA break (TOP2cc) (E). This reaction allows the passage of the intact duplex through the TOP2 homodimer (red dotted arrow) (E). TOP2 inhibitors trap the TOP2ccs and prevent the normal resealing (F).

خصوصیات بیوشیمیایی و کمپلکس‌های برش (cleavage complex) توپوایزومرازها

- مکانیسم برش / religation برای همه توپوایزومرازها مشترک است.

- از یک آنزیم استفاده می‌کند که به عنوان یک نوکلئوفیل به صورت کووالانسی به انتهای DNA شکسته متصل می‌شود.

- در شکل ۹-۱ ← پانل‌های B و E

- TOP1 به سر ۳' DNA وصل می‌شود.

- TOP2,3 به سر ۵' DNA وصل می‌شوند.

توپوایزومرازها برای عملکرد، نیازهای بیوشیمیایی متمایزی دارند: ATP، Mg ...

مکانیسم‌های مختلف عملکرد توپوایزومرازها: چرخشی vs عبور رشته (strand passage) / RNA vs DNA

میکروتوبول‌ها

میکروتوبول‌ها، پلیمرهای دینامیک اسکلت سلولی هستند که در تقسیم سلولی، signaling، انتقال vesicle، شکل و polarity، نقش دارند (یکپارچه عمل می‌کنند)؛ در نتیجه آنها اهداف جذابی در طراحی دارو و رژیم‌های ضد سرطان هستند. میکروتوبول‌ها از سبزه protofilament خطی پلیمریزه شده از α/β -tubulin heterodimer تشکیل شده‌اند؛ که به صورت موازی حول یک محور استوانه‌ای چیده شده‌اند و با پروتئین‌های تنظیم‌کننده مانند پروتئین‌های مرتبط با میکروتوبول، پروتئین tau و کینزین و دینئین (motor proteins) احاطه شده‌اند. عملکردهای بیولوژیکی خاص میکروتوبول‌ها به دلیل پلیمریزاسیون دینامیک منحصر به فرد آنها است. پلیمریزاسیون توبولین بوسیله مکانیسم nucleation-elongation انجام می‌شود. یک سر میکروتوبول‌ها که انتهای مثبت (plus end) نامیده می‌شود، از نظر جنبشی پویاتر از انتهای دیگر (minus end) است. (شکل ۱۰، ۱). دینامیکی (پویایی) میکروتوبول‌ها توسط دو فرآیند اصلی و با هیدرولیز GTP (guanosine 5'-triphosphate) کنترل می‌شود: جریان تغییرات دایمی (treadmilling or poleward flux) به صورت: رشد خالص در یک انتهای میکروتوبول و کوتاه شدن خالص در انتهای مخالف و dynamic instability، و به صورت فرآیندی که در آن دو سر میکروتوبول به طور خود به خود بین حالت‌های رشد پایدار آهسته و دپلیمریزاسیون سریع تغییر می‌کند. Antimicrotubule agents، داروهای tubulin-binding هستند که مستقیماً به توبول‌ها، مهارکننده‌های tubulin-associated scaffold kinases، یا مهارکننده‌های mitotic motor proteins متصل می‌شوند تا در نهایت دینامیکی میکروتوبول‌ها را مختل کنند. آنها بر اساس تأثیر بر پلیمریزاسیون توبولین، به طور گسترده به عنوان microtubule-stabilizing یا microtubule-destabilizing طبقه‌بندی می‌شوند.



تاکسان ها

تاکسان ها اولین کلاس داروهای microtubule-stabilizing بودند. تلاش های پزشکی گذشته در فارماکوتراپی کاردیاک با استفاده از موادی از درخت Toxic coniferous yew (*Taxus spp*) که احتمالاً به اثر تاکسین آلکالوئید این گیاه بر کانال های سدیم و کلسیم است، مربوط می شود. ترکیبات تاکسان نتیجه غربالگری دارویی از ۳۵۰۰۰ عصاره گیاهی در سال ۱۹۶۳ است که منجر به شناسایی فعالیت از عصاره پوست درخت Pacific yew (*Taxus brevifolia*) شد. Paclitaxel در سال ۱۹۷۱ موثر در سلول های سرطانی شناخته شد. docetaxel با انگیزه شناسایی تاکسان های مشتق شده از سوزن های فراوان و در دسترس *Taxus baccata* و با افزودن یک زنجیره جانبی به 10-deacetylbaaccatin III، (یک پیش ساز تاکسان غیر فعال) ساخته شد. حلقه های تاکسان Paclitaxel و docetaxel به یک زنجیره جانبی ester متصل به موقعیت حلقه C13 متصل می شوند که برای فعالیت ضد میکروتوبول و ضد تومور ضروری است. **Nanoparticle albumin-bound paclitaxel (nab-paclitaxel)** فرمولی است که از عوارض جانبی solvent-related در non-water soluble paclitaxel and docetaxel جلوگیری می کند. برای جلوگیری از نشت سلولی docetaxel و Paclitaxel از پمپ های P-glycoprotein (P-gp)، یک مشتق دی متیلوکسی (**cabazitaxel**)، با مکانیسم مهار 5'-triphosphate وابسته به پمپ، و همچنین اضافه شدن توانایی عبور از سد خونی مغزی، ایجاد شد.

Paclitaxel در ابتدا، در سال ۱۹۹۲، FDA approve برای درمان بیماران مبتلا به کنسر تخمدان پس از شکست در شیمی درمانی خط اول یا بعدی، دریافت کرد. (جدول ۱۰، ۱). بعدها، جهت کنسر برست ادونس پس از رژیم های anthracycline-based و/ کموتراپی ترکیبی در setting ادجوانت برای کنسر برست LN مثبت/ و کنسر تخمدان ادونس در ترکیب با platinum compound / و درمان خط دوم سارکوم کاپوزی مرتبط با ایدز/ و درمان خط اول NSCLC در ترکیب با سیس پلاتین، FDA approve شد. (جدول ۱۰، ۱). علاوه بر اندیکاسیون های FDA، Paclitaxel بطور گسترده برای چندین نوع تومور دیگر مانند کنسر بامنشا ناشناخته، مری، معده، سر و گردن و کنسر سرویکس استفاده می شود. انحصار ایالات متحده برای Paclitaxel در سال ۲۰۰۲ منقضی شد و یک شکل عمومی از Paclitaxel در دسترس است.



TABLE 10.1 Antimicrotubule Agents: Common Dosages and Toxicities

Chemotherapeutic Agent	Dosage	Indications	Common Toxicities
Paclitaxel	135 to 200 mg/m ² IV over 3 h or 135 mg/m ² IV over 24 h every 3 wk; or 80 mg/m ² IV over 1 h weekly	Adjuvant therapy of node-positive breast cancer; metastatic breast, ovarian, non-small-cell lung, bladder, esophagus, cervical, gastric, and head and neck cancer; AIDS-related Kaposi's sarcoma; cancer of unknown origin	Myelosuppression, hypersensitivity, nausea and vomiting, alopecia, arthralgia, myalgia, peripheral neuropathy
Docetaxel	60 to 100 mg/m ² IV over 1 h every 3 wk	Adjuvant therapy of node-positive breast cancer; metastatic breast, gastric, head and neck, prostate, non-small-cell lung, and ovarian cancer	Myelosuppression, hypersensitivity, edema, alopecia, nail damage, rash, diarrhea, nausea, vomiting, asthenia, neuropathy
Cabazitaxel	20 or 25 mg/m ² IV every 3 wk over 1 h	Docetaxel-refractory metastatic CRPC	Neutropenia, infections, myelosuppression, diarrhea, nausea, vomiting, constipation, abdominal pain, asthenia
Nab-paclitaxel	260 mg/m ² IV over 30 min every 3 wk; or 125 mg/m ² IV weekly on days 1, 8, and 15 every 28 d	Metastatic breast cancer, non-small-cell lung cancer, pancreatic cancer	Myelosuppression, nausea, vomiting, alopecia, myalgia, peripheral neuropathy
Ixabepilone	40 mg/m ² IV over 3 h every 3 wk	Metastatic and locally advanced breast cancer	Myelosuppression, fatigue/asthenia, myalgia/arthralgia, alopecia, nausea, vomiting, stomatitis/mucositis, diarrhea, musculoskeletal pain
Vincristine	0.5 to 1.4 mg/m ² /wk IV (maximum 2 mg per dose); or 0.4 mg/d continuous infusion for 4 d	Lymphoma, acute leukemia, neuroblastoma, rhabdomyosarcoma, AIDS-related Kaposi's sarcoma, multiple myeloma, testicular cancer	Constipation, nausea, vomiting, alopecia, diplopia, myelosuppression
Vinblastine	6 mg/m ² IV on days 1 and 15 as part of ABVD; 0.15 mg/kg IV on days 1 and 2 as part of PVB; 3 mg/m ² IV on day 1 or 2 as part of ddMVAC	Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma; Kaposi sarcoma; breast, testicular, and bladder cancer	Myelosuppression, constipation, alopecia, malaise, bone pain
Vinorelbine	25 to 30 mg/m ² IV weekly	Non-small-cell lung, breast, cervical, and ovarian cancer	Alopecia, diarrhea, nausea, vomiting, asthenia, neuromyopathy
Ado-trastuzumab emtansine	3.6 mg/kg IV every 3 wk	HER2 positive metastatic breast cancer	Thrombocytopenia, nausea, constipation or diarrhea, peripheral neuropathy, fatigue, cardiotoxicity/must monitor, increased AST/ALT
Brentuximab vedotin	1.8 mg/kg IV every 3 wk, maximum dose per 100 kg	Refractory Hodgkin lymphoma, refractory systemic anaplastic large cell lymphoma	Neutropenia, anemia, thrombocytopenia, fatigue, fever, peripheral neuropathy
Enfortumab vedotin	1.25 mg/kg IV weekly for 3 wk of a 4 week cycle; maximum dose per 100 kg	Urothelial cancer	Hyperglycemia, peripheral neuropathy, rash, keratitis, fatigue, diarrhea

ABVD, Doxorubicin (Adriamycin), bleomycin, vinblastine, dacarbazine; PVB, cisplatin, vinblastine, bleomycin; ddMVAC, dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin (Adriamycin), cisplatin; IV, intravenous; PO, by mouth; CRPC, castration-resistant prostate cancer.

Docetaxel اولین بار، در سال ۱۹۹۶، در ایالات متحده برای بیماران مبتلا به کنسر برست متاستاتیک approve شد. اندیکاسیون‌های Docetaxel: درمان adjuvant کنسر برست در ترکیب با Adriamycin و cyclophosphamide (TAC) / و NSCLC متاستاتیک یا لوکالی آدونس-unresectable پس از شکست. یا همراه با سیس پلاتین / و metastatic castrationsensitive or castration-resistant prostate cancer (CRPC) / و خط اول درمان آدنوکارسینوم معده، از جمله آدنوکارسینوم GEJ در

تنظیم کننده کلیدی در شبکه پیچیده مسیرهای انتقالی در سلول

پروتئین

لیپید

کینازها

← انتقال فسفات پرانرژی را از ATP به یک پروتئین مؤثر یا سوبسترای لیپیدی در فرآیند فسفریلاسیون، کاتالیز می کنند.

↓

فسفریلاسیون می تواند فعالیت سوبسترای هدف را از طریق (۱) تقویت protein (protein interaction) به کمک مکان های اتصال یا با (۲) تغییر ثبات یا (altering stability) (۳) محلی سازی درون سلولی (subcellular localization) تغییر دهد.

فسفریلاسیون یا دفسفریلاسیون و واسطه های signaling، نقش تنظیمی کلیدی در انتقال سیگنال ها از سطح سلول به هسته دارد.

اختلال در تنظیم این شبکه های signaling سلولی، می تواند منجر به تکثیر سلولی کنترل نشده، ↑ بقای سلولی، ↑ تحرک سلولی و سایر علائم بارز فنوتیپ سرطان شود. به طور قابل توجهی، داروهایی که به طور selective کینازهای فعال را مهار می کنند، اکنون به طور روتین برای درمان سرطان های مختلف استفاده می شود (شکل ۱-۱۱).

در بسیاری موارد مهارکننده های کیناز به طور قابل توجهی فعال تر و کمتر سمی و toxic نسبت به کموتراپی های سایتوتوکسیک هستند که منجر به پذیرش سریع آنها به عنوان جزء مراقبت های استاندارد سرطان می شود.



✓ KI با مولکول کوچک، به طور typic در ترکیب فعال آن (مهارکننده کیناز ۱) یا در ترکیب غیرفعال آن (مهارکننده کیناز ۱۱) به خود یا نزدیک محل اتصال ATP کیناز هدف، متصل می‌شود.
نمونه‌های آن: Vemurafenib (مهارگر RAF کیناز 1 type)

Imatinib (مهارگر تپ ۲: ABL, KIT, PDGFR کیناز)

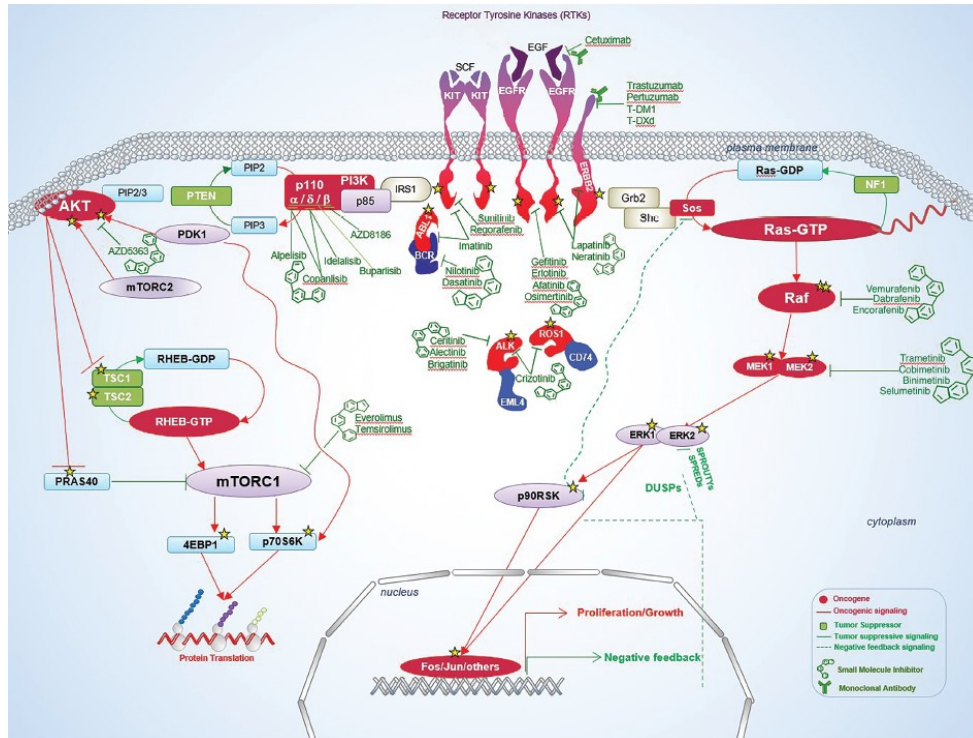


Figure 11.1 The mitogen-activated protein kinase and phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) signaling pathways. Major signaling nodes are shown as well as select kinase inhibitors and antireceptor antibodies. Dotted green lines represent negative regulation of the respective pathways. EGF, Epidermal growth factor; EGFR, EGF receptor; SCF, stem cell factor; PIP2, phosphatidylinositol (4,5)-bisphosphate; PIP3, phosphatidylinositol (3,4,5)-trisphosphate; IRS1, insulin receptor substrate 1; GDP, guanosine diphosphate; GTP, guanosine triphosphate; GRB2, growth factor receptor bound protein 2; NF1, neurofibromin 1; PDK1, 3-phosphoinositide-dependent kinase 1; PRAS40, proline-rich AKT1 substrate; RHEB, Ras homolog enriched in brain; Shc, Shc-transforming protein 1; Sos, Son of Sevenless; p90RSK, p90 ribosomal S6 kinase; 4EBP1, 4E-binding protein 1.

آنتی‌بادی‌های مونوکلونال که به تیروزین کینازهای گیرنده‌های transmembrane متصل می‌شوند نیز ثابت کرده‌اند که در درمان‌های سرطان مؤثر هستند. این‌ها با مسدود کردن اتصال لیگاند یا



دیمریزاسیون گیرنده، با القای internalization یا مکانیسم‌های ایمونولوژیک، اثرات ضدتوموری را القا می‌کنند: مثلاً cetuximab ← EGFR و trastuzumab ← HER2 را target قرار می‌دهند.

فعالیت KIها اغلب به تومورهایی محدود می‌شود که حفظ تومور maintenance یا پیشرفت progression سرطان در این‌ها به کیناز target متکی است.

فعال‌سازی مسیر اغلب نتیجه جهش، جابه‌جایی یا تقویت ژن‌هایی است که کیناز را کد می‌کنند. توسعه بالینی مهارکننده‌های انتخابی کیناز، اغلب به توسعه آزمایش‌های تشخیصی وابسته است که می‌توانند تغییرات انکوژنی را شناسایی کنند که به عنوان predictive biomarkers عمل می‌کنند.

برای مثال vemurafenib، فقط رشد سلول‌های با موتاسیون کدون BRAF 600 را مهار می‌کند. بنابراین، یک مانع کلیدی در توسعه بالینی vemurafenib به عنوان یک داروی ضدسرطان، توسعه پلتفرم‌های تشخیصی بود که می‌توانست با سرعت و با حساسیت و ویژگی بالا جهش‌های BRAF V600 را در بیماران کنسر شناسایی کند.

آزمایش‌های تشخیصی همراه اولیه مبتنی بر PCR، اسپکترومتری جرمی یا روش‌های توالی‌یابی sanger بودند و معمولاً محدود به شناسایی تغییرات بسیار recurrent شامل یک آلل منفرد یا آن‌هایی که در یک اگزون یا ژن منفرد بودند.

NGS می‌تواند جهش‌ها یا جابه‌جایی‌ها را در صدها ژن مرتبط با سرطان با استفاده از بافت تومور جاسازی شده در پارافین و فیکس شده در فرمالین شناسایی کند.

تجزیه و تحلیل circulating DNA در پلاسما liquid biopsy به طور غیرتهاجمی می‌تواند جهت بررسی موتاسیون‌ها و translocationها به عنوان فاکتورهای predictive برای پاسخ به TKIها کمک کننده باشد.

نمونه‌برداری از پلاسما به طور سریال در حین کورس درمانی می‌تواند تشخیص زودهنگام مقاومت‌ها را تسهیل کند و به پزشک کمک می‌کند تا فوراً رژیم را تغییر دهد یا از درمان‌های ترکیبی استفاده کند تا از بروز drug resistant cancer cells جلوگیری شود یا آن را به تأخیر بیندازد.

با تغییر سریع از آزمایشات تکی به پانل‌های ژنی بزرگتر، تفسیر بالینی افزایش تعداد موتاسیون‌ها، به یک چالش بزرگ تبدیل شده است. علی‌رغم تلاش‌های گسترده در ۳۰ سال گذشته، تنها تعداد کمی از alterationهای germinal و سوماتیک شناسایی شده توسط NGS مشخص شده‌اند.

Poly (ADP-Ribose) polymerase inhibitors for tumor with defects in DNA repair

:Introduction

<p>۱. تومورزایی (tumorigenesis) را تقویت می کند. ۲. از آن برای درمان بهره می گیریم.</p>	<p>برخی تومورها در DNA repair pathway های نقص دارند که موجب genomic instability می شود ←</p>
---	--

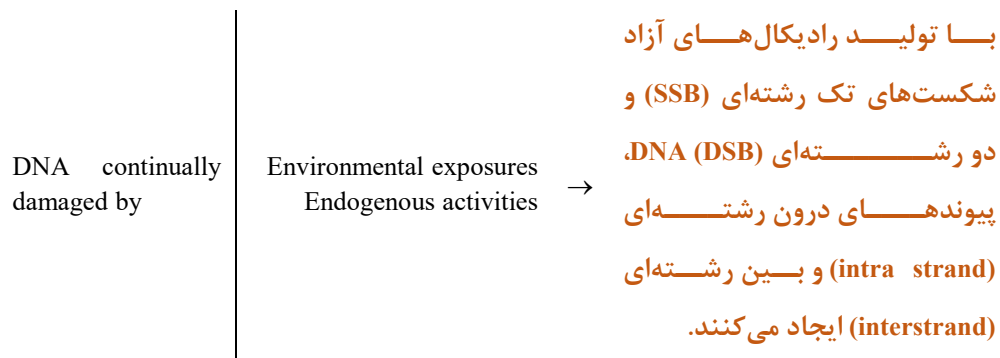
Double-strand DNA breaks $\xrightarrow{\text{repair by}}$ homologous recombination
 Single-strand DNA breaks $\xrightarrow{\text{repair by}}$ PARP (poly ADP ribose polymerase)

<p>BRCA1 & 2 mut → HRD (homologous recombination deficiency) این ها به PARP inhibitor ها حساس اند.</p>	<p>→ Synthetic lethal approach to cancer therapy</p>
--	---

<p>4 different PARP inhibitors: olaparib Rucaparib Niraparib Talazoparib</p>	<p>Have FDA approval for ovary Breast Prostate Pancreatic</p>	<p>Cancers with BRCA1 or 2 mut & HRD نقص در ترمیم DNA</p>
---	--	--



:Cellular DNA Repair Pathways



Repair pathway های DNA یک پیش‌نیاز ضروری برای حفظ integrity (یکپارچگی) ژنومی و زنده ماندن سلول است.

وقتی یک رشته DNA تحت تأثیر قرار می‌گیرد و رشته مکمل intact به عنوان template در دسترس است مسیرهای ترمیم زیر خیلی کارآمد خواهند بود:

BER = base excision repair
Nucleotide excision repair
Mismatch repair pathway

DSB ها مشکل سازتر از SSB ها هستند زیرا رشته مکمل به عنوان الگو در دسترس نمی‌باشد تا توسط pathway های HR یا NHEI (non-homologous end-joining) ترمیم صورت گیرد.

Endogenous base damage شامل SSB شایع‌ترین DNA aberration است، تخمین زده شده روزانه به طور میانگین ۱۰۰۰۰ آسیب سلولی ترمیم می‌شود.

BER یک pathway مهم برای ترمیم SSB است.

PARP جزئی از مسیر BER است.



آنزیمی است که ۶۰ year قبل کشف شد، زنجیره‌های منشعب بزرگ پلی ADP ریبوز (PAR) را از NAD⁺ (Nicotinic acid dinucleotide) تولید می‌کند.
در انسان ۱۷ عضو از خانواده ژن PARP وجود دارد که اکثراً poorly characterized شده‌اند.

PARP

PARP-1 شکست‌های DNA را sense و به آن متصل می‌شود ←
PARP-1 موجب فعال شدن کاتالیزورها می‌شود یعنی poly ADP ribosylation و هیستون‌ها
ممکن است به سایر DNA repair pathway ها سیگنال دهد و فعالیت آن‌ها را مدیفای کند.
آنزیم‌های PARP علاوه بر مسیر BER در مسیرهای سلولی متعددی نقش دارند.

Pathway 2 اصلی DSB repair که در سلول‌های یوکاریوتی در دسترس‌اند: NHEI و HR
HR subclinical in to sub-pathways: gene conversion=GC
Single-strand annealing=SSA
GC و SSA ترمیم را در sequence همولوگ انجام می‌دهند در حالی که NHEI از sequence همولوگ استفاده نمی‌کند یا استفاده اندکی می‌کند.
NHEI repair DSBS during G0, G1, early S phases of cell cycle
البته NHEI احتمالاً در طول چرخه سلولی فعال است.
ترمیم DSB معمولاً موجب تغییراتی در سکانس DNA در سایت break می‌شود و گاهی موجب joining مولکول‌های DNA ای می‌شود که قبلاً unlinked بودند ← rearrangement های کروموزومی گروس مانند ترنسلوکاسیون.

از یک سکانس همولوگ (ترجیحاً کروماتید خواهر) به عنوان template برای سنتز مجدد DNA در اطراف DSB استفاده می‌کند.
ترمیم که توسط GC صورت می‌گیرد به شدت وابسته به RAD51 و سایر prها دارد. ← عموماً منجر به repair دقیق break می‌شود.

GC

:Omacetaxine

Omacetaxine mepesuccinate یک ترکیب نیمه سنتتیک خالص شده از homoharringtonine است. homoharringtonine که با نام Cephalotaxine ester یا Ceflatonin نیز شناخته می‌شود یک 4-methyl (2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-4-methylpentyl) butanedioate ester است. فعالیت ضدسرطانی اولیه در ارتباط با شیوه‌های طب گیاهی چینی با استفاده از عصاره‌های پوست گونه‌های plum yew چینی، Cephalotaxus مشاهده شد. Omacetaxine با جلوگیری از elongation step ابتدایی با تداخل در ribosomal A-site، ترجمه پروتئین را مهار می‌کند. از قرارگیری صحیح amino acid side chains of incoming aminoacyl-tRNAs جلوگیری می‌کند. در مدل‌های آزمایشگاهی و حیوانی CML، Omacetaxine به طور مؤثر BCR-ABL-positive leukemia initiating cells (LICs) را از بین می‌برد. نشان داده شده است که با کاهش مستقیم بیان BCR-ABL، کاهش سطح بیان BCR-ABL stabilizing protein (مثل HSP 90) و کاهش بیان short-lived antiapoptotic BCL-2 family protein MCL-1، القای آپوپتوز در سلول‌های CML مثبت BCR-ABL اتفاق می‌افتد. به دلیل این مکانیسم اثر جدید، اثر ضدلوسمی Omacetaxine تحت تأثیر وجود جهش در BCR-ABL قرار نمی‌گیرد. مطالعات متعددی اثربخشی درمان سنگین در بیماران با chronic-phase or accelerated-phase CML ثابت کرد که منجر به اپرو Omacetaxine برای CML chronic-phase or accelerated-phase پس از شکست دو یا چند tyrosine kinase inhibitors (TKIs) توسط FDA در اکتبر ۲۰۱۲ شد. پس از تجویز زیرجلدی، Omacetaxine با نیمه عمر متوسط ۶ ساعت و حداکثر غلظت پلاسمایی در ۳۰ دقیقه به خوبی جذب می‌شود. از طریق استرازهای پلازما به یک متابولیت غیرفعال هیدرولیز می‌شود و کمتر از ۱۵٪ بدون



تغییر از طریق ادرار دفع می‌شود. این یک substrate است نه یک مهارکننده P-glycoprotein. آزمایشات بالینی اولیه هیچ شواهدی از طولانی شدن QT نشان ندادند. Omacetaxine برای بیماران CML مقاوم به TKI با جهش‌هایی از جمله T315I مؤثر است. Omacetaxine به عنوان یک دارو یا به صورت ترکیبی توسط محققان چینی در سایر بدخیمی‌ها از جمله AML، MDS و APL با فعالیت امیدوارکننده مورد مطالعه قرار گرفته است. عوارض جانبی اصلی گزارش شده در این مطالعات، myelosuppression و کاردیوتوکسیسیتی بوده است.

Hydroxyurea:

هیدروکسی اوره یک آنالوگ خاص چرخه سلولی اوره با bioavailability خوراکی بالا و کلیرانس سریع است. هیدروکسی اوره برای اولین بار در سال ۱۸۶۹ سنتز شد و باعث ایجاد کم خونی، لکوپنی شدید و تغییرات مگالوبلاستیک در خون محیطی و مغز استخوان در مطالعات حیوانی شد. هیدروکسی اوره به عنوان یک S-phase specific antimetabolite cytostatic agent، ریبونوکلوئوزید دی فسفات ردوکتاز را مهار می‌کند و مانع از تبدیل احیا کننده ریبونوکلوئوتیدها به دئوکسی ریبونوکلوئوتیدها می‌شود که سنتز DNA جدید را محدود می‌کند. جذب Oral سریع دارد و توزیع گسترده در تمام بافت‌ها از جمله third space fluid collections دارد. از سد خونی مغزی عبور کرده و وارد CSF می‌شود و به مقدار قابل توجهی در شیر مادر دفع می‌شود. نشانه‌های درمان آنتی نئوپلاستیک که به طور گسترده مورد استفاده قرار می‌گیرد شامل CML، ET، پلی سیتمی ورا، acute myelogenous leukemia blast crisis، کنسر سر و گردن (در ترکیب با پرتودرمانی) و سرطان تخمدان مقاوم به درمان است.

بسیاری از observational studies و one high-quality randomized trial نشان داده‌اند که هیدروکسی اوره fetal hemoglobin را در بزرگسالان مبتلا به بیماری سلول داسی شکل افزایش می‌دهد و دفعات pain crises، دفعات یا طول مدت بستری شدن در بیمارستان و تزریق خون را کاهش می‌دهد. در سال ۱۹۹۸، FDA هیدروکسی اوره را برای درمان بزرگسالان مبتلا به بیماری سلول داسی شکل تأیید کرد. جالب اینجاست که یکی از عوارض جانبی شناخته شده هیدروکسی اوره، زخم پا، در بیماران مبتلا به سلول داسی شکل مشاهده نشده است. این فرضیه وجود دارد که بهبود rheology در بیماران مبتلا به بیماری سلول داسی شکل، هرگونه افزایش خطر زخم پا مرتبط با دارو را خنثی می‌کند. در ۲۱ دسامبر ۲۰۱۷، FDA مجوز هیدروکسی اوره را در بیماران مبتلا به کم خونی داسی



شکل اطفال از ۲ سال و بالاتر صادر کرد. تأیید بر اساس داده‌های یک open-label single-arm trial، مطالعه کوهورت بیماری سلول داسی شکل اروپایی (ESCORT HU، NCT02516579) بود. در این کارآزمایی، هیدروکسی اوره منجر به افزایش هموگلوبین F و کاهش درصد بیماران مبتلا به vaso occlusive episode، acute chest syndrome و بستری شدن در بیمارستان به دلیل بیماری سلول داسی شکل شد.

Mitotane:

Mitotane (o, p'-DDD) یک ایزومر از حشره کش (DDT) dichlorodiphenyltrichloroethane است. استفاده از آن در درمان unresectable adrenal cortical carcinoma بر اساس مشاهدات اولیه بود که سگ‌هایی که حشره کش DDT دریافت کردند، نکروز و آتروفی کورتکس آدرنال را نشان دادند. یک تجزیه و تحلیل گذشته‌نگر شامل ۱۷۷ بیمار مبتلا به کنسر آدرنو کورتیکال که تحت عمل جراحی رادیکال قرار گرفته بودند، بقای طولانی مدت بدون عود را در بیمارانی که Mitotane کمکی دریافت کرده بودند نشان داد. مکانیسم‌های Mitotane در برابر سرطان قشر آدرنال به طور کامل تعریف نشده است. پیشنهاد شده است که Mitotane و متابولیت‌های آن می‌توانند به طور کووالانسی به پروتئین‌های میتوکندری متصل شوند که باعث ایجاد اختلال در میتوکندری می‌شود و منجر به آپوپتوز سلول‌های سرطانی کورتکس آدرنال می‌شود یا می‌تواند به غشای سلولی متصل شود تا یکپارچگی غشاء را از بین ببرد. علی‌رغم کاربرد آن به عنوان یک adrenal-selective drug، Mitotane دارای طیف گسترده‌ای از عوارض جانبی از جمله اختلالات گوارشی، گیجی، آتاکسی و افزایش آنزیم‌های کبدی است. پس از تزریق داخل وریدی و خوراکی، غلظت‌های مختلف در بافت‌ها و اندام‌های مختلف مانند بافت چربی، آدرنال و کبد قابل مشاهده است. ترکیب اصلی و متابولیت‌ها عمدتاً از طریق سیستم کبدی صفراوی به مدفوع دفع می‌شوند. کلیرانس کلیوی ۱۰ تا ۲۵ درصد از دفع دارو را تشکیل می‌دهد. برنامه دوز پیشنهاد شده شروع با ۸ تا ۱۰ گرم در روز در divided doses است. درمان جایگزینی استروئیدی باید همزمان با شروع درمان با Mitotane در نظر گرفته شود نه بعد از ظهور علائم نارسایی آدرنو کورتیکال.

Monoclonal Antibodies Immunotherapy agents

درمان‌های antibody-based، اجزای حیاتی اومنتریوم درمانی کنسر هستند. ظهور هیبریدوم تکنولوژی در سال ۱۹۷۳ توسط Kohler & Milstein امکان تولید مقادیر زیادی Ab با خلوص و specificity بالا، برای یک epitope را فراهم کرد. مهندسی‌های بعدی، mAbs‌های کایمیریک و انسانی، محدودیت‌های mAbs‌های موشی را دور زد.

در حال حاضر مونوکلونال آنتی‌بادی‌ها (mAbs) برای درمان کنسر توسط FDA اپرو شده‌اند (جدول

۱-۱۷).



TABLE 17.1 U.S. Food and Drug Administration–Approved Antibodies for the Treatment of Patients with Cancer

Generic Name (Trade Name)	Target	Origin	Isotype (Conjugate)	Indication(s)	Initial Approval
Unconjugated mAbs					
Rituximab (Rituxan)	CD20	Chimeric	IgG1	NHL	1997
Trastuzumab (Herceptin)	HER2	Humanized	IgG1	BrCa	1998
Bevacizumab (Avastin)	VEGF	Humanized	IgG1	CRC, NSCLC, RCC, GBM	2004
Cetuximab (Erbix)	EGFR	Chimeric	IgG1	CRC, HNSCC	2004
Panitumumab (Vectibix)	EGFR	Human	IgG2	CRC	2006
Ofatumumab (Arzerra)	CD20	Human	IgG1	CLL	2009
Pertuzumab (Perjeta)	HER2	Humanized	IgG1	BrCa	2012
Denosumab (Xgeva)	RANKL	Human	IgG2	GCTB	2013
Obinutuzumab (Gazyva)	CD20	Humanized	IgG1	CLL, FL	2013
Blinatumomab (Blincyto)	CD3/CD19	Mouse	BiTE	ALL	2014
Ramucirumab (Cyramza)	VEGFR2	Human	IgG1	Gastric, CRC, NSCLC, hepatocellular	2014
Daratumumab (Darzalex)	CD38	Human	IgG1	MM	2015
Elotuzumab (Empliciti)	SLAMF7	Humanized	IgG1	MM	2015
Necitumumab (Portrazza)	EGFR	Human	IgG1	NSCLC	2015
Dinutuximab (Unituxin)	GD2	Chimeric	IgG1	Neuroblastoma	2015
Mogamulizumab (Poteligeo)	CCR4	Humanized	IgG1	CTCL	2018
Isatuximab (Sarclisa)	CD38	Chimeric	IgG1	MM	2020
Tafasitamab (Monjuvi)	CD19	Humanized	IgG1	DLBCL	2020
Naxitamab (Danyelza)	GD2	Humanized	IgG1	Neuroblastoma	2020
Margetuximab (Margenza)	HER2	Chimeric	IgG1	BrCa	2020
Amivantamab (Rybrentan)	EGFR, cMET	Human	IgG1 bsAb	NSCLC with EGFR exon 20 insertion mutations	2021
Conjugated mAbs					
Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg)	CD33	Humanized	IgG4 (Calicheamicin)	AML	2000 ^a
Ibritumomab tiuxetan (Zevalin)	CD20	Mouse	IgG1 (⁹⁰ Y)	NHL	2002
Brentuximab vedotin (Adcetris)	CD30	Chimeric	IgG1 (MMAE)	sALCL, HL	2011
Ado-trastuzumab emtansine (Kadcyla)	HER2	Humanized	IgG1 (DM1)	BrCa	2013
Inotuzumab ozogamicin (Besponsa)	CD22	Humanized	IgG4 (Calicheamicin)	ALL	2017
Moxetumomab pasudotox (Lumoxiti)	CD22	Mouse	IgG1 (PE38)	HCL	2018
Polatuzumab vedotin (Polivy)	CD79b	Humanized	IgG1 (MMAE)	DLBCL	2019
Trastuzumab deruxtecan (Enhertu)	HER2	Humanized	IgG1 (DX8951)	BrCa	2019
Enfortumab vedotin (Padcev)	Nectin-4	Human	IgG1 (MMAE)	Urothelial	2019
Sacituzumab govitecan (Trodelvy)	TROP-2	Humanized	IgG1 (SN-38)	BrCa, urothelial	2020
Belantamab mafodotin (Blenrep)	BCMA	Humanized	IgG1 (MMAF)	MM	2020
Loncastuximab tesirine (Zynlonta)	CD19	Humanized	IgG1 (PBD)	LBCL	2021
Tisotumab vedotin (Tivdak)	Tissue Factor	Human	IgG1 (MMAE)	Cervical	2021
Discontinued mAbs					
Alemtuzumab (Campath-1H)	CD52	Humanized	IgG1	CLL	2001; withdrawn 2012
Tositumomab (Bexxar)	CD20	Mouse	IgG2A (¹³¹ I)	NHL	2003; discontinued 2014
Olaratumab (Latrupo)	PDGFR α	Human	IgG1	Sarcoma	2016; withdrawn 2019

^aWithdrawn from the U.S. market in June 2010; reapproved in 2017.

131I, iodine-131; ALL, acute lymphoblastic leukemia; AML, acute myelogenous leukemia; BLBCL, diffuse large B cell lymphoma; BrCa, breast cancer; CLL, chronic lymphocytic leukemia; CRC, colorectal cancer; CTCL, cutaneous T cell lymphoma; FL, follicular lymphoma; GBM, glioblastoma multiforme; GCTB, giant cell tumor of bone; HCL, hairy cell leukemia; HL, Hodgkin lymphoma; HNSCC, head and neck squamous cell carcinoma; LBCL, large B cell lymphoma; MM, multiple myeloma; NHL, non-Hodgkin lymphoma; NSCLC, non-small cell lung cancer; RCC, renal cell carcinoma; sALCL, systemic anaplastic large-cell lymphoma; ⁹⁰Y, yttrium-90.



:Immunoglobulin structure

mAbها، ایمونوگلوبولین‌های یکسان (Igs) هستند که یک اپی‌توپ را تشخیص می‌دهند. آنتی‌بادی‌ها، پروتئین‌های Y شکل هستند، از ۴ پلی‌پپتید تشکیل شده‌اند:

۲ زنجیره سبک کوچکتر
 ۲ زنجیره سنگین بزرگتر

(شکل ۱-۱۷)

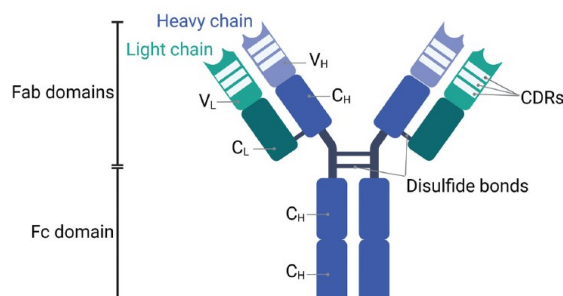


Figure 17.1 Structure of an immunoglobulin (Ig). CDR, complementarity determining region; CH, constant region of heavy chain; CL, constant region of light chain; VH, variable region of heavy chain; VL, variable region of light chain.

زنجیره‌های سبک و سنگین با پیوندهای دی‌سولفیدی به هم متصل می‌شوند و

۲ تا (Fab) antigen-binding domain

۳ domain ایجاد

می‌کنند

۱ عدد Effector (FC) domain

Fab: از یک زنجیره سبک و سنگین تشکیل شده و واسطه اتصال آنتی‌بادی به آنتی‌ژن cognate است.
 FC: از ۲ زنجیره سنگین تشکیل شده و به آنتی‌بادی اجازه می‌دهد تا توسط سایر اجزای سیستم ایمنی شناسایی شود.

Immunotherapy Agents: Cellular Therapies

Introduction

با ایجاد ایمونوتراپی مؤثر کانسر فیلد انکولوژی و زندگی بیماران کانسر advanced و متاستاتیک متحول شده.

قدرت کشندگی اختصاصی (specific killing) سیستم ایمنی موجب شده عملکرد آن بادوام و شاید درمانی یا ایجاد regression در تومورهای solid و بدخیمی‌های هماتولوژیک، شود.

متد عملکرد ایمونوتراپی که موجب پیچیدگی و specificity آن شده طیفی است از فعال‌سازی غیراختصاصی مجموعه ایمونولوژیک تا دستکاری ex-vivo سلول‌های ایمنی جهت کالیبراسیون مجدد مجموعه ایمونولوژیک بیمار repertoire.

کاربرد بالینی IL2 (فاکتور رشد غیراختصاصی T cell) یک اصل ایمونولوژیک را اثبات کرد که منجر به تحقیقات بیشتر در زمینه immune-oncology-cancer regression شد.

در درصد کوچکی از بیماران رگرشن durable (بادوام) بود و این امر موجب شد ایمونوتراپی اولین بار در آمریکا FDA approved بگیرد.

شناسایی رسپتورهای تحریکی منفی (negative costimulatory receptors) روی T cell ها، تارگت‌های درمانی اضافه‌تری (additional) برای تحریک غیراختصاصی سیستم ایمنی از طریق immune checkpoint inhibitor یا checkpoint blockade، فراهم کرد.

مونوکلونال آنتی‌بادی‌های بلوک کننده CTLA-4، PD-L1 و PD1 که دورنمای خوبی در درمان کانسر دارند، FDA آن‌ها را در صورت وجود اندیکاسیون‌های زیر approve کرده است

← deficient mismatch repair - dMMR / MSI-H



هر چند، پروفایل عوارض جانبی داروهای کلاس checkpoint blockade (تحت عنوان immune related adverse event=irAE) نشان می‌دهد که ماهیت غیراختصاصی استراتژی ایمنی این داروها قادر به آسیب بافت نرمال می‌باشد.

colon - lung - liver - pancreas - thyroid - skin

یکی از ابزارهای potent جهت بهبود specificity فعالیت ایمنی، استراتژی‌های واکسیناسیون کنسر یا تحریک in vivo مجموعه ایمنی بود. البته برای کنسرهای advanced و حتی در مواجهه با سلول‌های ایمنی گسترده علیه آنتی‌ژن‌های تومور، کاربرد بالینی اندکی داشته.

approach جدیدتر روی ایجاد reactivity در برابر موتاسیون‌های تومور تمرکز کرده.
Sipuleucel-T ← یک واکسن سلولار اتولوگ است که برای کنسر پروستات castration-resistant. approve شده.

Based on 4.1 m OS improvement but not widely adapted.

استراتژی‌های واکسن به عنوان یک جزء از رژیم‌های پیشگیری از کنسر در بیماران high risk یک حوزه تحقیقاتی فعال مانده است. درمان سلولار (concept of living drug) ← پیچیده‌ترین و اختصاصی‌ترین ابزاری که پاسخ آنتی تومور ایمنی را ایجاد می‌کند.

بعد از اینکه نشان داده شد IL-2 می‌تواند موجب solid tumor regression شود، بررسی‌های اولیه برای پیدا کردن سلول‌های مسئول صورت گرفت. در صورتی که این سلول‌ها شناسایی شوند، می‌توان آن‌ها را برای دو روش درمانی مورد بررسی قرار داد:

1. Adaptive cell transfer=ACT
2. Patient-specific strategy: immune cells are manipulated ex vivo before returned to patient

انواع زیادی از سلول‌ها برای cellular therapy بررسی شده‌اند، قوی‌ترین clinical data برای (۱) lymphocyte (CD3+ T Cell) و (۲) manipulation پاسخ ایمنی adaptive می‌باشد.

۳ دسته اصلی سلول‌های مورد استفاده برای ACT ←

(۱) tumor infiltrating lymphocyte=TIL

Lym های خون محیطی که ژنتیکی یکی از دو گیرنده زیر را بیان می‌کنند:

(۲) T cell receptor=TCR

(۳) chemical Ag receptor=CAR



(تصویر ۱-۱۹)

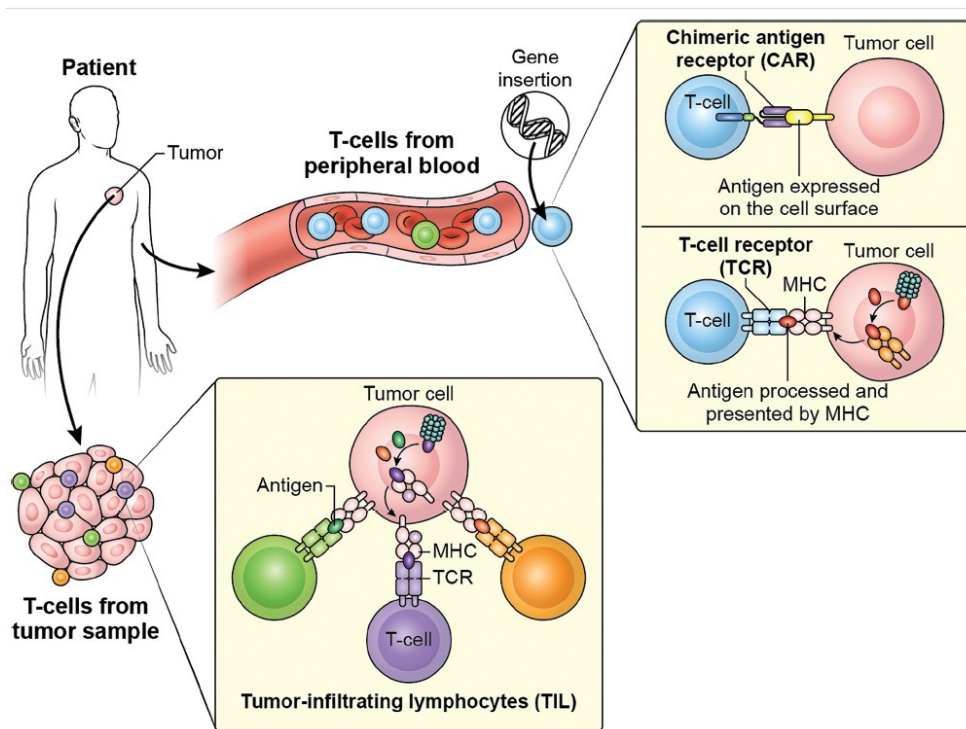


Figure 19.1 Cellular products for adoptive cell therapy. The three main classes of cellular products are derived from human tumors or peripheral blood. Tumor infiltrating lymphocytes (TIL) are derived from a resected tumor specimen. This population can be polyclonal with potential recognition of multiple different peptide: MHC constructs. Peripheral blood cells can be genetically modified to express a T-cell receptor (TCR) or a chimeric antigen receptor (CAR). These cell populations are oligoclonal for the introduced specificity and recognize a single peptide: MHC construct (TCR) or a targeted protein (CAR) expressed on the cell surface. MHC, major histocompatibility complex.

تفاوت اولیه این سلول‌ها در مکانیسم تشخیص Ag است:

TIL: فعالیت ضدتوموری TIL ناشی از گیرنده‌های T cell است. این رسپتورها از پردازش

آنتی‌ژن‌ها در غالب MHC و selection تیموس ایجاد می‌شوند.

Engineered TCR: از یک ساختار مصنوعی استفاده می‌شود که هنوز نیاز به پردازش آنتی‌ژن

طبیعی (MHC) دارد.

**Immunotherapy Agents: Nonspecific Stimulators
Role in the Tumor Microenvironment (TME)**

طیف گسترده‌ای از agentهای ایمونوتراپی فرای محدوده‌ی immune checkpoint inhibitor (ها) ایجاد

شده‌اند یا در حال ایجاد می‌باشند.

The category of nonspecific stimulators
در درجه اول در TME محلی عمل می‌کنند. (جدول ۲۰-۱)
(Primarily acts within the local TME)

- = ILS اینترلوکین‌ها
- (Chemokines) کموکاین‌ها
- (Interferons) اینترفرون‌ها
- Immunosuppressive molecules

TABLE 20.1 Nonspecific Approaches to Cancer Immunotherapy

Approach	Class	Molecules
Stimulation of Effector Cells	IL-2 variants	BEMPEG, nemvaleukin alfa, THOR707, NARA1leukin, Neo-2/15
	Alternate cytokines	IL-10, IL-15/IL-15R, IL-12, immunocytokines
	T cell activators (agonistic) antibodies	Anti-4-1BB (CD137), anti-GITR, anti-iCOS, anti-OX40, anti-CD40
Direct cell killing, immune stimulation, with release of tumor Ags	Oncolytic viruses	Talimogene laherparepvec (TVEC), HSV1, Adenovirus (ONYX015), Vaccinia Virus (Pexa-Vec), Measles virus, Coxsackie virus (Cavatak), Polio virus (PVS-RIPO Retrovirus (Toca511), Reovirus (Reolysin), ParvovirusH1 (ParyOryx), VSV, NCD virus
Innate immune modulators	TLR agonists and STING agonists	TLR-7 ligand (imiquimod), TLR-7/8 (Resiquimod), TLR9 (Tisotolimod, Vidotolimod), STING agonists (ASA404, ADU-S100)



مولکول‌هایی که مستقیم به تومور تجویز می‌شوند مجزا و متفاوت از مولکول‌هایی‌اند که تجویزشان تزریقی=parenteral است.

آن‌ها با اثری که روی عملکرد (function) و trafficking سلول‌های زیر می‌گذارند، local TME را تنظیم می‌کنند.

↓

T cell, NK cell, Stromal & vascular cell, سلول‌های میلوئیدی / ماکروفاژها
سیتوکین‌ها و کموکاین‌ها برای ایجاد **specific adoptive T-cell** حیاتی‌اند اما این response غالباً ثانویه به یک response ایمنی ذاتی است.

با درک بهتر local TME، تعداد بیشتری از این مولکول‌ها تجویزشان به صورت IT=intratatumoral (مستقیم به تومور) شده.

تجویز IT این مولکول‌ها اغلب به صورت ساختارهای RNA / DNA می‌باشد.

برای اینکه به این استیمولیتورهای غیراختصاصی، اجازه delivery سیستمیک داده شود می‌توان از pegylation یا تعدیل فارماکوکینتیک‌ها استفاده کرد (بدین شکل delivery به TME بیشتر می‌شود).

این prها می‌توانند به یک Ab ای که توانایی شناسایی element استروما در TME را دارد، متصل شود
برای مثال: Cytokine receptorها یا Abها می‌توانند مولکول سرکوبگر ایمنی مانند TGFβ را جدا کنند.

سیتوکین‌های پیش‌تهابی ← IL-2 و INFα

سال‌ها است که کاربرد بالینی دارند و حتی برای درمان کنسرهای خاصی approve شده‌اند.

در تجویز سیستمیک مولکول‌ها به صورت poor به TME، deliver می‌شوند با این وجود این روش تجویز با عوارض dose-dependent زیر همراه است ← flu-like symptoms

Capillary leak syndrome=CLS با هیپوتنشن، AKI و تغییرات mental status

IL2 Variant Molecules-Improving the Safety & Efficacy of High-Dose IL2

تا ۲۰۱۰ که Immune Checkpoint Inhibitors=ICI و CAR T-cells معرفی شدند، high-dose IL2 عامل اصلی ایمونوتراپی بود.

ویروس‌ها، TLR
STING agonists
... و IL2 agonists



چون IL2 به طور قابل توجهی موجب هیپوتنشن با CLS می شود تجویز آن محدود به بیماران با ویژگی های زیر و در مراکز تخصصی صورت می گیرد:
 Excellent organ function & PS, age < 70
 High-dose IL2 در متاستاتیک ملانوما و رنال کنسر ← 5 to 10% complete response
 و از میان بیماران که به CR می رسند ۶۰٪ cared می شوند یعنی بیش از ۱۰ year در complete remission باقی می ماند.

This benefit is limited to this select group

High dose IL2 → stimulating proliferation activation of regulatory T cells

through → receptor signaling heterotrimer
 (حاوی زنجیره های آلفا، بتا، گاما)

اثرات پلئوتروفیک ← low response rate

α: IL2Rα / CD25

β: IL2Rβ / CD122

γ: γ chain / CD132

High dose IL2 → bind to heterotrimeric receptor → expanding immunosuppressive regulatory T cells

(Treg) CD25+

much lower doses IL2 → bind to heterotrimeric receptor → desired expansion: cytotoxic & memory effector T cell

βγ

CD8+

پیشرفت های فعلی IL2 بر دو مورد

← focus کرده

Modifying IL2
 ↑ اثربخشی درمان ← ↑ انتقال IL2 به تومور
 جلوگیری از تولید regulatory T cell

(تصویر ۱-۲۰) ساختارهای متفاوت IL2