



Σχολή Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας
Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών
ΜΠΣ Βιοϊατρικές μέθοδοι και τεχνολογία στη διάγνωση

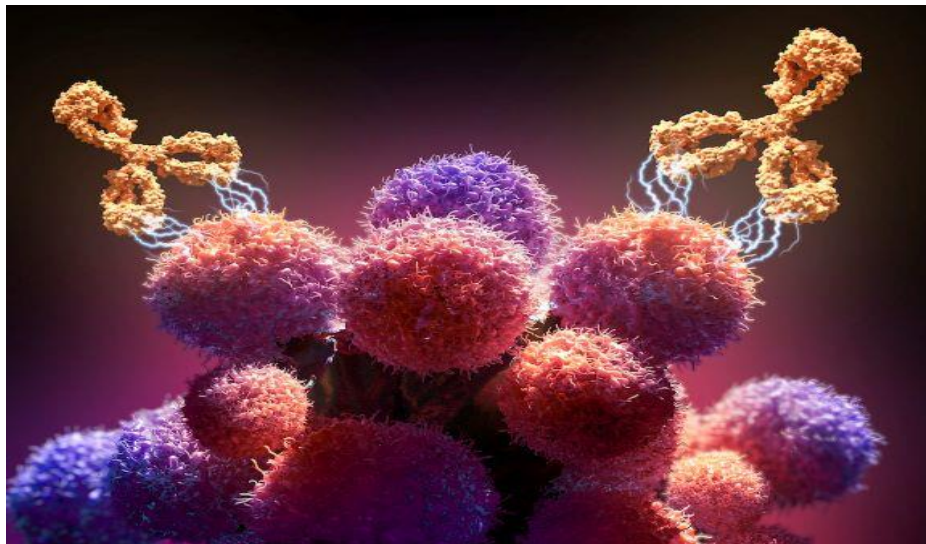


ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Μονοκλωνικά αντισώματα: Νέες προσεγγίσεις και
περιορισμοί στην αντιμετώπιση μορφών καρκίνου
και άλλων παθήσεων**

POST GRADUATE THESIS

**New approaches/limitations towards cancer
and other disease treatments**



ΟΝΟΜΑ ΦΟΙΤΗΤΗ/NAME OF STUDENTS

Κωνσταντίνα Σπυριδώνη

Konstantina Spiridoni

ΟΝΟΜΑ ΕΙΣΗΓΗΤΗ/NAME OF THE SUPERVISOR

Γεώργιος Α. Καρίκας

Georgios A. Karikas

Αιγάλεω/Aigaleo 2021



Faculty of Health and Caring Professions
Department of Biomedical Sciences
Postgraduate program:
Biomedical methods and technology in diagnosis



POST GRADUATE THESIS

**New approaches/limitations towards cancer
and other disease treatments**

KONSTADINA SPIRIDONI

dml18016

kwnstadinasp@outlook.com

FIRST SUPERVISOR
GEORGIOS A. KARIKAS

SECOND SUPERVISOR
PETROS KARKALOUSOS

AIGALEO 2021

Επιτροπή εξέτασης

Ημερομηνία εξέτασης: 11/02/2022

	Ονόματα εξεταστών	Υπογραφή
1 ^{ος} Εξεταστής	Γεώργιος Α. Καρίκας	
2 ^{ος} Εξεταστής	Πέτρος Καρκαλούσος	

ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Ο/η κάτωθι υπογεγραμμένος/η Σπυριδώνη Κωνσταντίνα του Βαΐου, με αριθμό μητρώου dml 18016 φοιτήτρια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών του Τμήματος Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών της Σχολής ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ & ΠΡΟΝΟΙΑΣ του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω ότι: «Είμαι συγγραφέας αυτής της μεταπτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της, είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος. Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

.

Η Δηλούσα

Σπυριδώνη Κωνσταντίνα

Ευχαριστίες

Ευχαριστώ ιδιαίτερα τον επιβλέποντα καθηγητή μου, κο. Γεώργιο Α. Καρίκα, για την ευκαιρία που μου έδωσε να εκπονήσω ένα τόσο σημαντικό θέμα για την υγεία όσο και για μένα. Τέλος ευχαριστώ αμέριστα την μητέρα και την αδερφή μου που στάθηκαν στο πλευρό μου σε όλη τη φοιτητική μου πορεία και στη προσπάθεια που κατέβαλλα για την απόκτηση του μεταπτυχιακού μου διπλώματος.

Αφιερώσεις

Την παρούσα διπλωματική εργασία αφιερώνω στην μνήμη του πατέρα μου που μου δίδαξε ότι όλες οι μάχες στη ζωή, ακόμα και οι άνισες, απαιτούν δύναμη, σθένος και ήθος.

Περίληψη

Οι ογκολογικές ασθένειες ταλαιπωρούν την ανθρωπότητα από την αρχή της ιστορίας της αποτελώντας τη σημαντικότερη αιτία νοσηρότητας και τη μείωση του προσδόκιμου ζωής παγκοσμίως. Ακόμη και σήμερα, έπειτα από τις σημαντικές προόδους της βιοιατρικών επιστημών, το ποσοστό επιβίωσης παραμένει σε χαμηλά επίπεδα στους πιο συχνά εμφανιζόμενους καρκίνους, όπως του παγκρέατος, του πνεύμονα και του οισοφάγου, καταγράφοντας σχεδόν 10 εκατομμύρια θανάτους το 2018, παγκοσμίως. Αποτελεί σοβαρότατο πρόβλημα δημόσιας υγείας λόγω της συχνότητά της, της βαρύτητας της, της κακής πρόγνωσης της καθώς και του τεράστιου κοινωνικοοικονομικού κόστους που προκαλεί σε κάθε χώρα. Κατά συνέπεια η ανακάλυψη νέων φαρμάκων και θεραπειών αποτελούν πλέον επιτακτική ανάγκη τόσο για την αντιμετώπιση καρκινοπαθειών, όσο και για τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών. Η σύγχρονη φαρμακολογία βασιζόμενη στην αναγνώριση και τη μοριακή ταυτοποίηση πολλών υποδοχέων απέδειξε ότι με τη χρήση φαρμάκων που επιδεικνύουν μεγάλη συγγένεια με τους υποδοχείς, μπορούν να επιδράσουν έναντι σε συγκεκριμένες λειτουργίες των κυττάρων. Πιθανά σημεία θεραπευτικής παρέμβασης θεωρήθηκαν υποδοχείς αυξητικών παραγόντων οι οποίοι διεγείρουν το πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση πολλών κυττάρων όπως οι EGFR, HER-1 και HER-2 καθώς και επιφανειακές πρωτεΐνες όπως η CD20. Παρόλο που ο φυσιολογικός ρόλος αυτού του είδους πρωτεϊνών είναι ακόμα αδιευκρίνιστος η επιστήμη εκμεταλλεύτηκε τις αντιγονικές τους ιδιότητες για την ανάπτυξη ειδικών μορίων που θα αναγνωρίζουν συγκεκριμένα κύτταρα. Επιπλέον, η παρουσία του EGFR υποδοχέα στα καρκινικά κύτταρα αποτέλεσε εξίσου την αφετηρία για το σχεδιασμό μορίων με μεγάλη χημική συγγένεια πρόσδεσης. Τα μονοκλωνικά αντισώματα θεωρήθηκαν λοιπόν η ιδανική λύση για ένα πιθανό τρόπο καταπολέμησης καρκινικών κυττάρων και εν τέλει αποδείχθηκε νέος σημαντικός πυλώνας στη θεραπεία κατά του καρκίνου μολονότι οι πρώτες προσπάθειες εφαρμογής τους είχαν δυσάρεστα αποτελέσματα. Τα τελευταία χρόνια έχουν ήδη αναπτυχθεί πολλά μονοκλωνικά αντισώματα με διαγνωστική ή θεραπευτική δράση, ωστόσο οι έρευνες συνεχίζονται εντατικά διότι η χρήση τους εγείρει προοπτικές για την ανάπτυξη καινοτόμων αντικαρκινικών φαρμάκων. Η κλινική τους εφαρμογή έχει ωστόσο επεκταθεί και στην αντιμετώπιση αυτοάνοσων νοσημάτων και λοιμώξεων. Η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η σκλήρυνση κατά πλάκας και λοιμώξεις όπως η HIV πολλαπλής ανθεκτικότητας, ο αναπνευστικός συγκυτιακός ιός RSV, η κολίτιδα *C. Difficile*, ακόμα και η τρέχουσα υγειονομική κρίση της λοίμωξης Covid-19, έχουν αποκτήσει στη θεραπευτική φαρμάκους τους αξιόλογα μονοκλωνικά αντισώματα. Αν και έως σήμερα η κλινική εφαρμογή των μονοκλωνικών αντισωμάτων έχει αποδείξει τη μεγάλη θεραπευτική σημασία της στόχευσης συγκεκριμένων

κυττάρων, πολλές φορές τα αποτελέσματα της θεραπευτικής δράσης τους δεν ήταν ιδιαίτερα ενθαρρυντικά και αποδείχθηκαν κατώτερα των προσδοκιών. Περιθώρια για τη βελτίωση και την ανάπτυξη καταλληλότερων μορίων με μεγαλύτερη ευστοχία και περιορισμένες ανεπιθύμητες παρενέργειες συνεχίζουν να υπάρχουν, με στόχο ένα μέλλον όπου ο καρκίνος και άλλες ανίατες και μη παθήσεις δεν θα αποτελούν απειλές για την ανθρώπινη ζωή.

Abstract

Oncological diseases have afflicted humanity since the beginning of its history, being the leading cause of mortality and reduced life expectancy worldwide. Even today, after significant advances in Biomedical sciences, survival rates remain low in the most common type of malignancies, such as pancreatic, lung and esophageal cancers, recording almost 10 million deaths in 2018 worldwide. It is a profoundly serious public health problem due to its frequency, its severity, its poor prognosis as well as the huge socio-economic costs caused in each country. Consequently, finding new drugs and treatments is now an urgent need both to treat cancer and to improve the quality of life of patients. Modern pharmacology based on the molecular identification of many receptors has shown that by using drugs that exhibit high affinity for receptors, they can affect specific cell functions. Growth factor receptors that stimulate the proliferation and differentiation of many cells such as EGFR, HER-1, and HER-2 as well as surface proteins such as CD20 have been considered potential therapeutic prospects. Although the role of this type of protein is still unclear, science has taken advantage of their antigenic properties to develop specific molecules that will recognize specific cells. In addition, the presence of the EGFR receptor in cancer cells was also the beginning of the design of molecules with high binding affinity. Monoclonal antibodies were therefore considered the ideal solution for a possible way of fighting cancer cells and eventually proved to be a new important pillar in the treatment of cancer, whilst the first attempts to apply them had unpleasant results. In recent years, many monoclonal antibodies have been developed for diagnostic or therapeutic action, but research is continuing intensively because their use raises prospects for the development of innovative anti-cancer drugs. However, their clinical application has been extended to the treatment of autoimmune diseases and infections. Rheumatoid arthritis, multiple sclerosis and infections such as multidrug-resistant HIV, respiratory syncytial virus RSV, C. difficile colitis, and even the current health crisis of Covid-19 infection, have acquired in their therapeutic quiver, valuable therapeutic monoclonal antibodies. Even though to date the clinical application of monoclonal antibodies has demonstrated the great therapeutic importance of targeting specific cells, many times the results of their therapeutic action were not encouraging and turned out to be lower than expected. There is still room for improvement and the development of more appropriate molecules with greater accuracy and limited side effects, with the goal of a future where cancer and other incurable and non-curable diseases will not be a threat to human life.

Περιεχόμενα

Ευχαριστίες.....	v
Αφιερώσεις.....	vi
Περίληψη.....	vii
Abstract	ix
Συνομογραφίες	xiv
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 ^ο Στοιχεία ογκολογίας	1
1.1 Βασικές έννοιες του καρκίνου	2
1.1.1 Κατηγοριοποίηση και Σταδιοποίηση του καρκίνου.....	3
1.2 Επιδημιολογία καρκίνου	5
1.3 Παθοφυσιολογία και αιτίες καρκίνου	8
1.3.1 Γενετική	10
1.3.2 Επιγενετική	12
1.4 Θεραπευτική αντιμετώπιση	14
1.4.1 Βιοδείκτες.....	17
1.5 Πρόληψη.....	17
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 ^ο Ανοσία και ανοσολογικοί μηχανισμοί άμυνας.....	19
2.1 Φυσική Ανοσία	20
2.2 Ειδική Ανοσία	24
2.2.1 Κυτταρική Ανοσία.....	25
2.3 Χυμική Ανοσία	28
2.3.1 Ενεργοποίηση Β λεμφοκυττάρων και παραγωγή αντισωμάτων.....	29
2.3.2 Αντισώματα	30
2.4 Ανοσιακοί μηχανισμοί και δράση εμβολίων	32
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 ^ο Μονοκλωνικά αντισώματα ως θεραπευτική αντιμετώπιση του καρκίνου και άλλων παθήσεων	33
3.1 Δομή, Παραγωγή και εφαρμογές των Μονοκλωνικών Αντισωμάτων	35
3.2 Τύποι μονοκλωνικών αντισωμάτων.....	36
3.2.1 Μηχανισμοί δράσης.....	37

3.2.2 Φαρμακολογία, φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική των μονοκλωνικών αντισωμάτων.....	38
3.3 Στοχευμένη θεραπεία μονοκλωνικών αντισωμάτων ενάντια στο καρκίνο	39
3.3.1 EGFR ως στόχος των μονοκλωνικών αντισωμάτων	41
3.3.1.1 Συζευγμένα anti-EGFR και anti-HER2 μονοκλωνικά αντισώματα	47
3.3.2 Μονοκλωνικά αντισώματα έναντι αντιγόνων και δεικτών διαφοροποίησης κακοηθών κυττάρων	50
3.3.2.1 Ανάπτυξη αντοχής στη Ριτουξιμάμπη.....	51
3.3.2.2 Ασφάλεια και ανεκτικότητα του Rituximab σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες	52
3.3.2.3 Μονοκλωνικά αντισώματα στη θεραπεία της Χρόνιας Λεμφοκυτταρικής Λευχαιμίας.....	52
3.3.2.4 Συζευγμένα μονοκλωνικά αντισώματα έναντι των δεικτών διαφοροποίησης.....	54
3.3.3 Η αντικαρκινική δράση των Bispecific αντισωμάτων	56
3.4 Στόχευση του αντικαρκινικού ανοσολογικού σημείου ελέγχου-immune checkpoint. 58	
3.4.1 Ipilimumab.....	60
3.4.1.1 Ανεπιθύμητες ενέργειες του Ipilimumab.....	60
3.4.2 Nivolumab.....	61
3.4.2.1 Παρενέργειες και ανεπιθύμητες ενέργειες του Nivolumab	62
3.4.3 Αποκλεισμός των Checkpoints ως νέας γενιάς θεραπεία στο Λέμφωμα.....	63
3.4.4 Ο ρόλος της στοχευμένης ανοσοθεραπείας στο καρκίνωμα του πνεύμονα	64
3.5 Ο ρόλος των βιοδεικτών στη θεραπεία	66
3.6 Άλλες ανοσοθεραπευτικές προσεγγίσεις κατά του καρκίνου	67
3.6.1 Προηγμένες και καινοτόμες θεραπείες για τον καρκίνο: Τρέχουσες προοπτικές	69
3.7 Τα μονοκλωνικά αντισώματα στην αντιμετώπιση, άλλων παθήσεων.....	71
3.7.1 Στοχευμένη θεραπεία ρευματοειδούς αρθρίτιδας	73
3.7.2 Στοχευμένη θεραπεία σκλήρυνσης κατά πλάκας.....	75
3.7.3 Μονοκλωνικά αντισώματα κατά των λοιμώξεων.....	77
3.7.4 Τα μονοκλωνικά αντισώματα ως ενδεχόμενη θεραπεία για τη νόσο Covid-19	83
Κεφάλαιο 4 ^ο υζήτηση	86

Συντομογραφίες

	Αγγλική ορολογία	Ελληνική ορολογία
WHO	World Health Organization	Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας
TNM	Tumor Node Metastasis	Όγκος, Κόμβος, Μετάσταση
GM-CSF	Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor	Παράγοντας διέγερσης αποικίας κοκκιοκυττάρων-μακροφάγων
EGFR	Epidermal growth factor receptor	Υποδοχέας αυξητικού επιδερμικού παράγοντα
EGF	Epidermal growth factor	Αυξητικός επιδερμικός παράγοντας
HER	Human epidermal growth factor receptor	Ανθρώπινος επιδερμικός παράγοντας
PAMPS	Pathogen-associated molecular patterns	Μοριακά πρότυπα σχετιζόμενα με παθογόνα
LPS	Liposacharides	Λιποσακχαρίτες
DAMPS	Damage-associated molecular patterns	Μοριακά πρότυπα σχετιζόμενα με καταστροφή
PRR	Pattern recognition receptors	Υποδοχέας αναγνώρισης μοτίβων
IL-2	Interleukin-2	Ιντερλευκίνη 2
NK cells	Natural killer cells	Κύτταρα φυσικοί φονιάδες
CD	Clusters of differentiation	Δείκτες διαφοροποίησης
TCR	T-cell receptor	Υποδοχείς Τ λευκοκυττάρων
MHC	Major histocompatibility complex	Μείζον σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας
Tc	T cytotoxic	T-κυτταροτοξικά
Th	T helper	T-βοηθητικά
Treg	T regulatory	T-ρυθμιστικά
BCR	B-cell receptor	Υποδοχείς Β-λευκοκυττάρων
Ig	Immunoglobulin	Ανοσοσφαιρίνη
Fab	Fragment antigen binding	Θραύσμα δέσμευσης αντιγόνων
Fcr	Fragment crystallizable region	Θραύσμα κρυσταλλοποίησης
CDR	Complementarity determining region	Περιοχές καθορισμού συμπληρωματικότητας
mAb	Monoclonal antibody	Μονοκλωνικό αντίσωμα
FDA	Food and Drug Administration	Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων
HAMA	Humanized AntiMouse Antibody	Ανθρώπινα αντισώματα έναντι των αντισωμάτων ποντικού
bsAb	Bispecific Antibody	Αντισώματα διπλής ειδικότητας
ORR	Objective Response Rate	Αντικειμενικός δείκτης ανταπόκρισης
OS	Overall Survival	Συνολική επιβίωση

PFS	Progression Free Survival	Επιβίωση χωρίς εξέλιξη
CDC	Complement- dependent cytotoxicity	Κυτταροτοξικότητα βασισμένη στο συμπλήρωμα
ACDC	Antibody- dependent cell mediated cytotoxicity	Κυτταρική κυτταροτοξικότητα εξαρτώμενη από το αντίσωμα
NHL	Non-Hodgkin Lymphoma	Μη Hodgkin λεμφώματα
ALL	Acute Lymphoblastic Leukemia	Οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία
CLL	Chronic Lymphoblastic Leukemia	Χρόνια λεμφοβλαστική λευχαιμία
CR	Complete response	Πλήρης ανταπόκριση
ALCL	Anaplastic large cell lymphoma	Αναπλαστικό μεγαλοκυτταρικό λέμφωμα
ICB	Immune checkpoint blockade	Αποκλεισμός ανοσοποιητικών σημείων ελέγχου
TLS	Tumor infiltrating lymphocytes	Λεμφοκύτταρα που διεισδύουν σε όγκους
CTLs	Cytotoxic T-lymphocytes	T- κυτταροτοξικά λεμφοκύτταρα
CAR-T	Chimeric antigen receptor- T cells	Υποδοχέας χιμαιρικού υποδοχέα T κυττάρων
MDR	Multidrug resistant	Ανθεκτικό πολλαπλών φαρμάκων (πολυανθεκτικό)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο Στοιχεία ογκολογίας

Η ύπαρξη του καρκίνου διατρέχει όλη την ανθρώπινη ιστορία, αφού η παλαιότερη γραπτή περιγραφή του καρκίνου και μάλιστα του καρκίνου του μαστού, χρονολογείται από το 3000 π.Χ., και στην οποία ο Edwin Smith περιγράφει ότι ο διογκωμένος όγκος του μαστού πρόκειται για μια σοβαρή ασθένεια για την οποία δεν υπάρχει καμία θεραπεία (Hajdu, A note from history: Landmarks in history of cancer, part 1, 2010). Η ανασκόπηση των πρώτων αναφορών και περιγραφών για το καρκίνο δείχνει μια σταδιακή πρόοδο στη κατανόηση του καρκίνου, ενώ ήταν απολύτως σαφές ότι η έγκαιρη διάγνωση και η αφαίρεση του πριν την εξάπλωση του παρείχε καλύτερο αποτέλεσμα ύφεσης (Hajdu, A note from history: Landmarks in history of cancer, part 1, 2010). Τον 15ο, 16ο και 17ο αιώνα, πρωτοπόροι γιατροί επικεντρώθηκαν στην ανατομία, τη φυσιολογία και τη χημεία και κατάφεραν να θέσουν τα θεμέλια για τη παθολογία του όγκου, την ιατρική και τη χειρουργική ογκολογία (Hajdu, A note from history: Landmarks in history of cancer, part 2, 2010). Ο *Cornelius Celsus* ήταν ο πρώτος που περιέγραψε την εξέλιξη των όγκων από την χειρουργική αφαιρέσιμη *κακοήθεια* έως το *καρκίνωμα*. Σύμφωνα με τον *Celsus* μόνο η κακοήθεια μπορεί να αφαιρεθεί ενώ τα υπόλοιπα στάδια μπορούν να επηρεαστούν από θεραπείες όμως καμία δεν μπορεί να φέρει πλήρη ίαση. Ωστόσο παραδέχτηκε ότι δεν μπορούσε να διακρίνει τη διαφοροποίηση ανάμεσα τους ώστε η κακοήθεια να αντιμετωπίζεται ενώ το καρκίνωμα όχι (Faguet, 2014).

Οι πρόοδοι που έγιναν στην παθολογία μεταξύ του 1500 και 1750 αποτέλεσαν θεμέλια για περαιτέρω πρόοδο τον 18^ο και 19^ο αιώνα όσον αφορά τη κατανόηση της φυσιολογίας των τόσο των καλοθών όγκων όσο και των κακοθών όγκων (Hajdu, A note from history: Landmarks in history of cancer, part 3, 2011). Καθώς η ανάλυση των μικροσκοπίων βελτιώθηκε, τα κύτταρα αναγνωρίστηκαν ως τα πιο σημαντικά θεμελιώδεις δομικές και λειτουργικές μονάδες αλλά και ως διακριτά στοιχεία των καρκινικών ιστών (Faguet, 2014). Ο Johannes Müller ασχολήθηκε ιδιαίτερα με τη μικροσκοπική μελέτη των όγκων και ενώ υποστήριξε ότι τα μικροσκοπικά χαρακτηριστικά τους οδηγούν στην αναγνώριση τους, ωστόσο ποτέ δεν κατάφερε να διακρίνει τους καλοήθεις από τους κακοήθεις όγκους (Hajdu, A note from history: Landmarks in history of cancer, part 3, 2011). Οι μελέτες των Robert Remak και Louis Bard οδήγησαν στο συμπέρασμα ότι η κυτταρική διαίρεση παρέχει ενδείξεις σχετικά με τη γενετική προέλευση του καρκίνου και χρησιμεύει στην ιστολογική ταξινόμηση αυτού σε υπότυπους βάσει της διαφοροποίησής του, κάτι ιδιαίτερα χρήσιμο στο σχεδιασμό της θεραπείας και της πρόγνωσης. Ενώ άρχιζε να ξεκαθαρίζει η πραγματική φύση του καρκίνου, στοιχεία για την ανάπτυξη του παρέμειναν μυστήριο και η θεραπεία παρέμεινε αναποτελεσματική (Faguet, 2014). Στις τρεις πρώτες δεκαετίες του 20^{ου} αιώνα σημειώθηκε εξαιρετική πρόοδος στην έρευνα του καρκίνου, τόσο στη διάγνωση όσο και στη θεραπεία του. Ανακαλύφθηκαν νέες καρκινογόνες παθήσεις, προκαρκινικές παθήσεις καθώς και κληρονομικοί καρκίνοι που δημιουργήσαν νέα μονοπάτια σκέψης για τη γένεση του, ενώ παρότι η ακτινοθεραπεία θεωρήθηκε εξειδικευμένη θεραπεία, η χειρουργική επέμβαση διατηρήθηκε ως πρώτη επιλογή (Hajdu, A note from history: Landmarks in history of cancer, part 5, 2013). Νέες

νεοπλασματικές οντότητες, προκαρκινικές βλάβες και μη χειρουργήσιμα καρκινώματα, καθώς και η ιστοπαθολογική ταξινόμηση τους οδηγούν σε αλλαγές στη θεραπεία του καρκίνου. Ωστόσο, οι πρόοδοι τόσο στη διάγνωση όσο και στη θεραπεία δεν βελτίωσε ιδιαίτερα την συνολική επιβίωση των ασθενών, με τον καρκίνο να γίνεται μια από τις πρώτες κυριότερες αιτίες θανάτου στο κόσμο (Hajdu, A note from history: Landmarks in history of cancer, part 5, 2013).

1.1 Βασικές έννοιες του καρκίνου

Η αναζήτηση των αιτιών για το καρκίνο και νέων στρατηγικών για θεραπεία ήταν άπιαστη καθώς παρουσιάζει μια ιδιαίτερη βιολογία και παθολογία. Η ευελιξία του καρκίνου, η ανθεκτικότητα του και η ικανότητα του να αναπτύσσει αντίσταση καθιστά θεραπευτικές επιλογές απρόβλεπτες έως και σήμερα, παραμένοντας μια «αινιγματική» ασθένεια για τους επιστήμονες (Gary S. Stein, 2019). Η επιστήμη έχει καταφέρει να διαμορφώσει μια πιο σαφή εικόνα για τη φύση και τα αίτια της νόσου, και ορίζει ως *καρκινογένεση* την ανεξέλεγκτη ανάπτυξη των κυττάρων και την απόκτηση μεταστατικών ιδιοτήτων η οποία ακολουθείται από την ενεργοποίηση των ογκογονιδίων και τη ταυτόχρονη απενεργοποίηση των ογκοκατασταλτικών γονιδίων (Sibaji Sarkar, 2013).

Ο όρος *καρκίνος* δίνεται σε μια ομάδα ασθενειών που βασίζονται στη *καρκινογένεση* (National Cancer Institute, 2015). Θα πρέπει λοιπόν να κατανοήσουμε ότι ο καρκίνος δεν είναι μόνο μια ασθένεια αλλά περιλαμβάνει περισσότερες από εκατό διαφορετικές ασθένειες. Το μόνο υποκείμενο χαρακτηριστικό όλων των καρκίνων είναι ότι προκύπτουν από ένα μόνο κύτταρο που εξαιτίας μιας γενετικής αλλαγής που υφίσταται αποκτά διαφορετικούς κανόνες κυτταρικής διαίρεσης σε αντίθεση με τα φυσιολογικά κύτταρα (Gary S. Stein, 2019). Ενώ ο φυσιολογικός ιστός ανταποκρίνεται σε σήματα για το διαχωρισμό τους, την διαφοροποίηση τους και το θάνατο τους, τα καρκινικά κύτταρα διαπερνούν τα σήματα αυτά και παρουσιάζουν αυτόνομη ανάπτυξη και πολλαπλασιασμό. Το γεγονός αυτό οδηγεί στο αποτέλεσμα ενός ιστού όπου σε κάποια σημεία του εμφανίζει κάποιες ανωμαλίες, και καλείται **όγκος**. Ένας ευρέως αποδεκτός όρος για το καρκίνο είναι μια νέα ανάπτυξη, ή αλλιώς *νεοπλασία*. Σαφώς μια νέα ανάπτυξη υπάρχει και στους φυσιολογικούς ιστούς όπως η επούλωση μιας πληγής. Η διαφορά έγκειται στο ότι τα καρκινικά κύτταρα συνεχίζουν να αναπτύσσονται ακόμη και δίχως κανένα ερέθισμα, έχουν διαφορετική δομική και λειτουργική οργάνωση, το σχήμα τους δεν είναι φυσιολογικό και οι βιοχημικές αντιδράσεις τους δεν ρυθμίζονται τόσο καλά. Βέβαια, δεν έχουν όλοι οι καρκίνοι την μορφή μιας ανώμαλης μάζας. Οι καρκίνοι του αίματος, όπως η *λευχαιμία*, απαντούν στην ανεξέλεγκτη αύξηση στον αριθμό των αιμοποιητικών κυττάρων (Gary S. Stein, 2019).

Η παραμονή του όγκου στην αρχική και φυσιολογική θέση του, *καρκίνος in situ*, θεωρείται ιδιαίτερα ευνοϊκή (Gary S. Stein, 2019). Ωστόσο τα καρκινικά κύτταρα με περαιτέρω γενετικές αλλοιώσεις μπορούν να εισβάλλουν σε περιβαλλοντικούς ιστούς, συμπεριλαμβανομένου και του αίματος, μεταναστεύοντας έτσι σε άλλα μέρη του σώματος, όπου εγκαθίσταται και αναπτύσσονται σε δευτερεύοντες καρκίνους που

ενδεχομένως να είναι και θανάσιμοι. Η διαδικασία αυτή καλείται **μετάσταση** και οι όγκοι αυτοί ορίζονται ως **κακοήθεις** (Gary S. Stein, 2019). Η μετάσταση απαιτεί την απορρύθμιση των υποδοχέων προσκόλλησης των κυττάρων αλλά και την ανοδική ρύθμιση των υποδοχέων που ενισχύουν την κινητικότητα των κυττάρων (Sibaji Sarkar, 2013).

1.1.1 Κατηγοριοποίηση και Σταδιοποίηση του καρκίνου

Είναι παγκοσμίως αποδεκτό ότι η κατηγοριοποίηση και η σταδιοποίηση του καρκίνου έχει αναπτυχθεί από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (World Health Organization, WHO) και την ένωση για τον διεθνή έλεγχο του καρκίνου (Union for International Cancer Control, UICC). Οι κατατάξεις αυτές βασίζονται στον ιστοτύπο, το σημείο προέλευσης, το βαθμό μορφολογίας, και την εξάπλωση του στο σώμα (Carbone, 2020). Οι όγκοι παραδοσιακά κατηγοριοποιούνται με τέσσερις τρόπους: (I) με βάση τον ιστό, το όργανο ή το σύστημα το οποίο προσβάλλουν, (II) με βάση τον τύπο, (III) με βάση τον βαθμό σύμφωνα με τις κατηγοριοποιήσεις του WHO, (IV) με βάση την εξάπλωση του σύμφωνα με το σύστημα **TNM** (Carbone, 2020). Η διάγνωση, η πρόγνωση και η διαχείριση της εκάστοτε περίπτωσης καρκίνου βασίζεται στη επιβεβαίωση της κακοήθειας του και σε όλα τα χαρακτηριστικά που προκύπτουν από τη κατηγοριοποίηση του (Carbone, 2020). Σε γενικότερη βάση, όλες οι περιπτώσεις ακολουθούν δύο γενικούς κανόνες. Η κλινική κατηγοριοποίηση αφορά τα στάδια πριν της θεραπείας και προέρχεται από τη συνεκτίμηση της φυσικής εξέτασης, της απεικόνισης, της βιοψίας ή άλλων σχετικών εξετάσεων. Η παθολογική κατηγοριοποίηση αφορά το μετεγχειρητικό στάδιο που χρησιμοποιείται για να καθοδηγήσει μια ανοσοενυσχιστική θεραπεία και παρέχει πληροφορίες για την εκτίμηση της πρόγνωσης και των θεραπευτικών αποτελεσμάτων (Huang, 2015).

Οι όγκοι ταξινομούνται με στόχο τη πρόγνωση τους. Η ταξινόμηση των όγκων προκύπτει από τον συνδυασμό κυτταρολογικών συστατικών (έκταση κυτταρικής διαφοροποίησης και παρουσία δυσπλασίας) και μορφολογικών-δομικών παρατηρήσεων (μιτωτική καταμέτρηση ή νέκρωση) (Carbone, 2020). Θα πρέπει να γίνει σαφές ότι ο βαθμός ταξινόμησης εκφράζεται αριθμητικά, από το χαμηλότερο βαθμό 1 που εκφράζει ένα υψηλό βαθμό διαφοροποίησης των κυττάρων, σε ένα υψηλότερο βαθμό 3 που εκφράζει μια φτωχή διαφοροποίηση ή την περίπτωση του αδιαφοροποιήτου (Carbone, 2020).

Στη συνέχεια, οι όγκοι υπόκεινται σε σταδιοποίηση ακολουθώντας το σύστημα TNM, που αναφέρθηκε στο προηγούμενο υποκεφάλαιο (Carbone, 2020). Το σύστημα TNM (Tumor Node Metastasis) περιγράφει την ανατομική έκταση της νόσου (Huang, 2015). Η σήμανση T εκφράζει το μέγεθος του αρχικού όγκου και αριθμείται από το 0 έως το 4 σύμφωνα με το μέγεθος της έκτασης. Η σήμανση N περιγράφει την παρουσία ή την απουσία περιφερειακών μεταστάσεων στους λεμφαδένες και βαθμολογείται από το 0 (απουσία μεταστάσεων) έως το 3 (παρουσία λεμφαδένων με καρκινικά κύτταρα). Τέλος, το M εκφράζει την απουσία ή την παρουσία μακρινής μετάστασης στον οργανισμό και αριθμείται με 0 που δηλώνει απουσία και με 1 δηλώνοντας παρουσία μακρινής μετάστασης (Huang, 2015). Όπως έχει γίνει κατανοητό, η αξιολόγηση της κάθε περίπτωσης καρκίνου με βάση το σύστημα TNM είναι ιδιαίτερα σημαντική, καθώς διευκολύνει την

συλλογή πληροφοριών για την ανάπτυξη του καρκίνου παγκοσμίως, βοηθάει στο σχεδιασμό της καταλληλότερης θεραπείας και στην καλύτερη αξιολόγηση των αποτελεσμάτων (Carbone, 2020).

Υπάρχουν πολλοί τύποι καρκίνου που συχνά ονομάζονται από τον τύπο ιστού ή του κυττάρου από το οποίο προέρχονται. Καρκίνοι που προέρχονται από επιθηλιακά κύτταρα του δέρματος και των εσωτερικών οργάνων, καλούνται *καρκινώματα* (Gary S. Stein, 2019). Ανάλογα με το είδος των επιθηλιακών κυττάρων από το οποίο προέρχεται, το καρκίνωμα διαχωρίζεται σε πλακώδες *καρκίνωμα*, *αδενοκαρκίνωμα*, *μεταβατικό καρκίνωμα* και *καρκίνωμα βασικών κυττάρων* (Cancer Research UK, 2020) (Gary S. Stein, 2019). Το *σάρκωμα* είναι ένας άλλος τύπος καρκινώματος που ξεκινά από τους συνδετικούς ιστούς που περιλαμβάνουν τα οστά, τους χόνδρους και τους μύες. Τα σαρκώματα οστών πρωτογενούς μορφής είναι αυτά που ξεκινούν απευθείας από τα οστικά κύτταρα, σε αντίθεση με τα δευτερογενούς μορφής όπου μιλάμε για οστικές μεταστάσεις προερχόμενες από άλλα μέρη του σώματος. Ως *γλοιώματα* ορίζονται οι καρκίνοι που προκύπτουν από αλλοιωμένα γλοιακά κύτταρα (νευρικά κύτταρα) (Gary S. Stein, 2019).

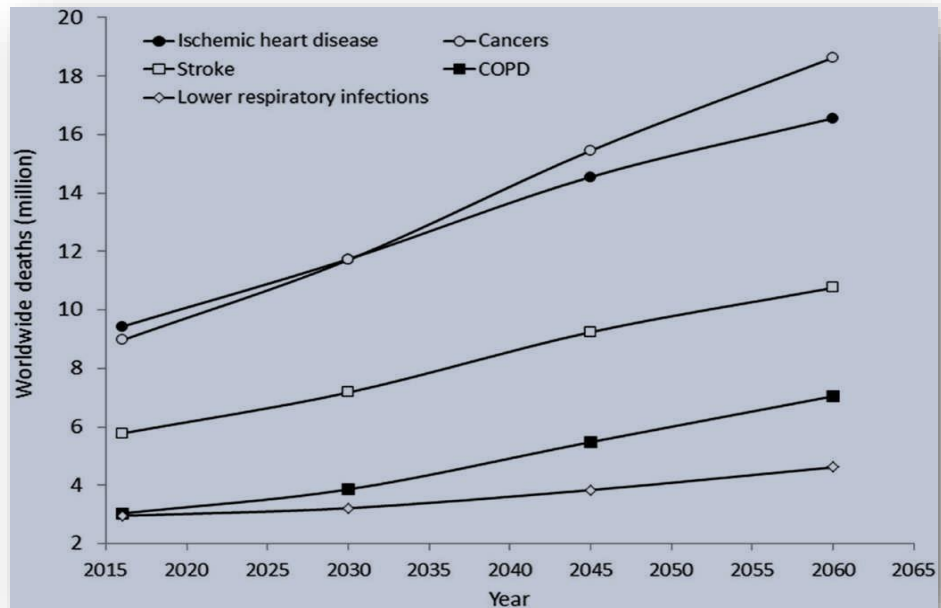
Όπως έχει ήδη προαναφερθεί, οι καρκίνοι του αίματος δεν έχουν την ίδια μορφή με τους υπόλοιπους τύπους και προκύπτουν από τροποποιημένα κύτταρα του αίματος. Η *λευχαιμία* κατατάσσεται στους καρκίνους του αίματος και προέρχεται από την υπερπαραγωγή των λευκοκυττάρων. Τα λευκοκύτταρα αυτά δεν είναι πλήρως σχηματισμένα και επομένως δεν λειτουργούν σωστά, με αποτέλεσμα τη συσσώρευση τους στο αίμα. Παρομοίως συμβαίνει και με τα καρκινώματα που εντοπίζονται στους λεμφαδένες ή σε άλλα όργανα του λεμφικού συστήματος (Cancer Research UK, 2020) (Gary S. Stein, 2019). Τα λεμφοκύτταρα ξεκινούν και διαιρούνται με μη φυσιολογικό τρόπο, πριν την ωρίμανση τους, όντας ανίκανα να καταπολεμήσουν τη λοίμωξη. Έπειτα αρχίζουν να συλλέγονται στους λεμφαδένες, το μυελό των οστών ή το σπλήνα και εξελίσσονται σε *λεμφώματα* (Cancer Research UK, 2020). Το *μυέλωμα* αναπτύσσεται στο μυελό των οστών και προκύπτει από τροποποιημένα κύτταρα του πλάσματος που παράγουν ανώμαλες ποσότητες αντισωμάτων (Gary S. Stein, 2019). Δεδομένου ότι τα κύτταρα με διαφορετική προέλευση διαφοροποιούνται με διαφορετικούς τρόπους, είναι αναμενόμενο ότι η ανάπτυξη και η βιοχημεία των ποικίλων καρκίνων θα είναι εξίσου διαφορετική (Gary S. Stein, 2019).

Ενώ οι βασικές κατηγοριοποιήσεις των όγκων επικεντρώνονται στον ιστό, στο όργανο από το οποίο προέρχεται, τα ιστοπαθολογικά και κλινικά χαρακτηριστικά, ο WHO ξεκίνησε να περιλαμβάνει στο σύστημα του και μοριακά-γενετικά χαρακτηριστικά από το έτος 2000 (Carbone, 2020). Στους περισσότερους καρκίνους, οι βιολογικοί δείκτες χρησιμοποιούνται για να προσδιοριστεί η παρουσία γενετικών βλαβών και να καθοριστεί η ταξινόμησή τους. Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι μερικοί τύποι καρκίνων μαστού στους οποίους επικρατεί υψηλή έκφραση των υποδοχέων οιστρογόνων, προγεστερόνης και του HER2, ενώ σε κάποιους άλλους δεν εκφράζονται σε αυτά τα επίπεδα (Carbone, 2020). Η ανάπτυξη αυτή έχει τεράστιο αντίκτυπο τόσο στη διάγνωση του καρκίνου όσο και στη θεραπεία του. Ωστόσο, μέχρι και σήμερα, δεν κατέστη δυνατό να χρησιμοποιηθεί παγκοσμίως διότι λίγα εργαστήρια έχουν τέτοιου είδους διαγνωστικές ικανότητες (Carbone, 2020).

1.2 Επιδημιολογία καρκίνου

Οι μη μεταδοτικές ασθένειες είναι οι πλέον υπεύθυνες για την πλειονότητα των παγκόσμιων θανάτων, ενώ ο καρκίνος πρόκειται να καταταγεί ως η κύρια αιτία θανάτου καθώς και η σημαντικότερη αιτία μείωσης του προσδόκιμου ζωής σε κάθε χώρα (Freddie Bray BSc, 2018). Ο καρκίνος είναι ήδη μια σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας παγκοσμίως ανεξάρτητα με το επίπεδο ανθρώπινης ανάπτυξης, καταγράφοντας 9,6 εκατομμύρια θανάτους το 2018 σε όλο το κόσμο (Freddie Bray BSc, 2018). Σύμφωνα με στοιχεία του παγκόσμιου οργανισμού υγείας (World Health Organization, WHO) το έτος 2016 σχετικά με τις 20 πρώτες αιτίες θνησιμότητας, οι ισχαιμικές παθήσεις παραμένουν στην πρώτη θέση ακολουθούμενες από το καρκίνο και τα εγκεφαλικά επεισόδια (Camilla Mattiuzzi, 2019). Ακριβή επιδημιολογικά στοιχεία του καρκίνου παρέχουν πληροφορίες σχετικά με τις πιθανές αιτίες και τις τάσεις του πληθυσμού που εμφανίζουν καρκίνο, συμβάλλοντας στη θέσπιση έγκαιρων και κατάλληλων παρεμβάσεων υγειονομικής περίθαλψης και απώτερο στόχο την ανάπτυξη κατάλληλων πολιτικών πρόληψης, ελέγχου και διάγνωσης (Camilla Mattiuzzi, 2019).

Η συχνότητα εμφάνισης και θνησιμότητας από καρκίνο αυξάνονται ραγδαία ανά τον κόσμο. Οι λόγοι για την ραγδαία τούτη αύξηση είναι πολύπλοκοι αλλά σε αυτούς αντικατοπτρίζονται οι αλλαγές στον επιπολασμό και τη κατανομή των παραγόντων κινδύνου, αρκετοί από τους οποίους συνδέονται με την κοινωνικοοικονομική ανάπτυξη (Freddie Bray BSc, 2018). Σύμφωνα με έρευνα, βασιζόμενη σε δεδομένα του παγκόσμιου οργανισμού υγείας (World Health Organization, WHO) και της Αμερικανικής Αντικαρκινικής Εταιρείας (American Cancer Society) σχετικά με τη συχνότητα, τη θνησιμότητα και το προσδόκιμο ζωής 15 κορυφαίων τύπων καρκίνου, έχει καταλήξει στο συμπέρασμα ότι ο καρκίνος αποτελεί το υψηλότερο κλινικό, κοινωνικό και οικονομικό βάρος μεταξύ όλων των ανθρώπινων ασθενειών. Σύμφωνα με την ίδια έρευνα ο συνολικός κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου σε ηλικίες 0-74 έτη, ανέρχεται στο 20,2%, εφόσον το 2018 είχαν καταγραφεί 18 εκατομμύρια νέα περιστατικά με πιο σύννητες το καρκίνο του πνεύμονα (2,09 εκατομμύρια), του μαστού (2,09 εκατομμύρια) και του προστάτη (1,28 εκατομμύρια). Όσον αφορά τη θνησιμότητα, ο καρκίνος αποτελεί τη δεύτερη παγκόσμια αιτία θανάτου (8,97 εκατομμύρια θάνατοι) μετά από τις καρδιακές παθήσεις, αλλά στατιστικώς είναι πιθανόν να γίνει η πρώτη έως το 2060. Η επιδημιολογική τάση για τις πέντε κύριες αιτίες θανάτου, τις ισχαιμικές καρδιακές παθήσεις, τις κακοήθειες, το εγκεφαλικό επεισόδιο, τη χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και τις λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού, έχει μελετηθεί από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας για τα έτη 2016 έως 2060 και παρουσιάζεται στον **Πίνακα 1**.

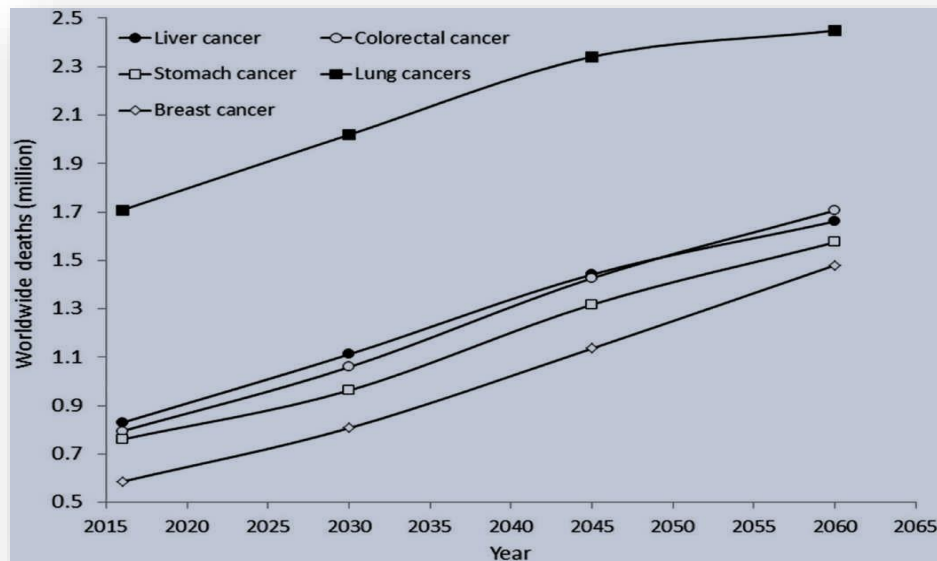


Πίνακας 1 Επιδημιολογική τάση των πέντε κύριων αιτιών θανάτου από τα έτη 2016 έως 2060 (Camilla Mattiuzzi, 2019).

Σύμφωνα με το Σχήμα οι θάνατοι από καρκίνο θα ξεπεράσουν αυτούς για τις καρδιακές ισχαιμικές παθήσεις για τις τρεις πρώτες δεκαετίες. Ωστόσο μετά το έτος 2030, οι κακοήθειες αναμένεται να γίνουν η πρώτη αιτία θνησιμότητας ως το έτος 2060. Επιπλέον, σύμφωνα με τις εκτιμήσεις του ΠΟΥ, η αύξηση των θανάτων από εγκεφαλικό επεισόδιο και των λοιμώξεων του κατώτερου αναπνευστικού θα είναι χαμηλότερη. Δεδομένου ότι όλες αυτές οι εκτιμήσεις θα επιβεβαιωθούν, το ποσοστό των θανάτων από καρκίνο θα αυξηθεί από 0,12% σε 0,18% τις επόμενες τέσσερις δεκαετίες (Camilla Mattiuzzi, 2019).

Στους πιο θανατηφόρους τύπους καρκίνου συγκαταλέγονται ο καρκίνος του πνεύμονα, του ήπατος και του στομάχου τόσο σε άνδρες όσο και σε γυναίκες (Camilla Mattiuzzi, 2019). Ο καρκίνος του πνεύμονα είναι ο πιο συχνά διαγνωσθείς καρκίνος και στα δύο φύλα αποτελώντας τη κύρια αιτία θανάτου από καρκίνο ενώ ακολουθείται από το καρκίνο του μαστού του παχέος εντέρου και του προστάτη. Παγκοσμίως είναι η κύρια αιτία εμφάνισης και θνησιμότητας, με 2,1 εκατομμύρια κρούσματα και 1,8 εκατομμύρια θανάτους (Freddie Bray BSc, 2018). Η επιδημιολογική τάση εκτιμήθηκε και για τις πέντε κύριες αιτίες θνησιμότητας από καρκίνο για το ίδιο χρονικό εύρος, η οποία περιγράφεται στο **Πίνακα 2**. Το ποσοστό θνησιμότητας και για τους πέντε τύπους καρκίνου αναμένεται να αυξηθεί απότομα στα επόμενα 40 έτη. Ο καρκίνος του

πνεύμονα παραμένει στη πρώτη θέση, ενώ ο καρκίνος του παχέος εντέρου εκτιμάται ότι πιθανόν να ξεπεράσει το καρκίνο του ήπατος (Camilla Mattiuzzi, 2019).



Πίνακας 2 Εκτιμώμενη επιδημιολογική τάση των πέντε βασικών αιτιών θανάτου από καρκίνο από τα έτη 2016 έως 2060 (Camilla Mattiuzzi, 2019).

Σύμφωνα με τα τρέχοντα επιδημιολογικά στοιχεία η αυξητική τάση της συχνότητας των κακοηθειών, του επιπολασμού τους καθώς και της θνησιμότητάς τους, υποδηλώνει ότι το φορτίο των κακοηθών νοσημάτων είναι μεγάλο και θα παραμείνει ένα σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας παγκοσμίως, ανάλογο μιας επιδημίας (Camilla Mattiuzzi, 2019). Έχει παρατηρηθεί ότι στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής το ποσοστό θνησιμότητας αυξήθηκε ως το 1991 και έπειτα ξεκίνησε να μειώνεται ως το 2017 κατά 29%, όπου αυτό μεταφράζεται περίπου ως 2,9 εκατομμύρια λιγότερους θανάτους. Αυτή η πρόοδος οφείλεται στη μείωση των ποσοστών θνησιμότητας για τους κορυφαίους τύπους καρκίνου όπως του πνεύμονα και του παχέος εντέρου (Rebecca L. Siegel, 2020). Αν και η πρόοδος επιβραδύνθηκε για καρκίνους που δεν επιδέχονται έγκαιρη διάγνωση, όπως ο καρκίνος του μαστού και του προστάτη, για τον καρκίνο του πνεύμονα η επιτάχυνση υπολογίστηκε στα 2% ετησίως. Σύμφωνα με την ίδια έρευνα, η μείωση της θνησιμότητας προήλθε από τη μείωση του καπνίσματος, ωστόσο η ανακάλυψη νέων θεραπειών όπως οι ανοσοθεραπείες ή οι στοχευμένες θεραπείες έχουν επίσης συμβάλει σε αυτό (Rebecca L. Siegel, 2020). Οι διακυμάνσεις στο μέγεθος και το προφίλ της νόσου εντός παγκόσμιων χωρών αποτυπώνουν τη ποικιλομορφία του καρκίνου. Αυτές οι διακυμάνσεις στους κοινούς τύπους καρκίνου σηματοδοτούν το μέγεθος στο οποίο η κοινωνική, η

οικονομική καθώς και ο τρόπος ζωής αλλάζουν την αλληλεπίδραση και το αντίκτυπο της νόσου (Freddie Bray BSc, 2018).

Πολλές μελέτες έχουν αποδείξει ότι ένα μεγάλο μέρος νέων περιπτώσεων καρκίνου θα μπορούσαν να είχαν αποφευχθεί με τη μείωση έκθεσης στους παράγοντες κινδύνου και την αλλαγή τρόπου ζωής. Παρότι λοιπόν έχει επανειλημμένως αποδειχθεί ότι η πρόληψη είναι αναπόσπαστο κομμάτι για τη καταπολέμηση της νόσου, οι προσπάθειες για τη προώθηση και την εφαρμογή της εξακολουθούν να στερούνται δυναμικής αγνοώντας τα οφέλη της (Freddie Bray BSc, 2018).

1.3 Παθοφυσιολογία και αιτίες καρκίνου

Ο καρκίνος προκαλείται, σε ένα μεγάλο βαθμό από εξωτερικούς παράγοντες. Αυτό προκύπτει από τη συχνότητα εμφάνισης ορισμένων καρκίνων σε ανθρώπους με παρόμοιο γενετικό υπόβαθρο, η οποία διαφέρει σημαντικά ανάλογα τη χώρα στην οποία ζουν (Gary S. Stein, 2019). Από έρευνες υποδηλώνεται ότι ο τρόπος ζωής και περιβαλλοντικοί παράγοντες είναι οι κατά το μέγιστο συνεισφέροντες στην αιτιολογία της πλειονότητας των καρκίνων, παρόλο που ένα μικρό ποσοστό μπορεί να συνδέεται με την έμφυτη ευαισθησία. Οι παράγοντες κινδύνου είναι άρρηκτα συνδεδεμένοι με την ανάπτυξη καρκίνου και ομαδοποιούνται σε τρεις βασικές κατηγορίες, τις χημικές, τις βιολογικές και τις φυσικές καρκινογόνες ουσίες (Gary S. Stein, 2019) (Huang, 2015).

Ξεκινώντας με τις χημικές καρκινογόνες ουσίες, το κάπνισμα αποτελεί τη μεγαλύτερη αιτία που είναι συνδεδεμένη με καρκίνου της στοματικής κοιλότητας, του φάρυγγα, του οισοφάγου, του στομάχου, του πνεύμονα κ.α.. Ο τρόπος με τον οποίο η χρήση καπνού προκαλεί καρκίνο, πιστεύεται ότι συνδέεται με μια προκύπτων μετάλλαξη του DNA, μιας φλεγμονής καθώς και επιγενετικών μηχανισμών (Huang, 2015). Αντίστοιχα συμβαίνει και τη περίπτωση της χρήσης αλκοόλ. Το αλκοόλ περιέχει καρκινογόνες ουσίες όπως η αιθανόλη, ακεταλδεΐδη και αφλατοξίνη που έχουν γονοτοξικές επιδράσεις για τον οργανισμό, όπως η επαγωγή του κυτοχρώματος P450, το οξειδωτικό στρες και η αυξημένη συγκέντρωση οιστρογόνων. Η χρήση αλκοόλ θεωρείται επίσης μια από τις μεγαλύτερες αιτίες πολλών καρκίνων συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου του ήπατος, ενώ έχει συνδεθεί και με τον καρκίνου μαστού και του παχέος εντέρου (Huang, 2015). Είναι προφανές ότι ο συνδυασμός χρήσης καπνού και αλκοόλ αυξάνει το κίνδυνο καρκίνου (Gary S. Stein, 2019). Η παχυσαρκία και κακή διατροφή αποτελούν παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση καρκίνου, ενώ έχει αποδειχθεί ότι διατροφή υψηλής περιεκτικότητας σε φρούτα, λαχανικά και προϊόντων ολικής αλέσεως προστατεύουν ενάντια στο καρκίνο.

Όσον αφορά τους βιολογικούς παράγοντες κινδύνου, σύμφωνα με τα αυξανόμενα επιδημιολογικά στοιχεία, οι χρόνιες μολύνσεις οφειλόμενες από ιούς και βακτήρια είναι πολύ δυνατοί παράγοντες κινδύνου για συγκεκριμένους καρκίνους (Huang, 2015). Εκτιμάται ότι οι ιικές και βακτηριακές μολύνσεις συνεισφέρουν στο 15-20% των ανθρώπινων καρκίνων παγκοσμίως (Gary S. Stein, 2019). Το ελικοβακτηρίδιο του πύλωρου (*Helicobacter pylori*) είναι συνδεδεμένο με το γαστρικό αδενοκαρκίνωμα και η χρόνια μόλυνση από

τους ιούς ηπατίτιδας Β και C (*Hepatitis B, Hepatitis C*) είναι κατά συνέπεια συνδεδεμένο σε ποσοστό που εκτιμάται στο 77% (Huang, 2015). Μολύνσεις από τον ιό HPV (*Human papillomavirus*) και HIV (*Human Immunodeficiency Virus*) έχουν αυξημένο κίνδυνο πρόκλησης καρκίνου του τραχήλου της μήτρας (Huang, 2015). Οι ιοί προκαλούν καρκίνο αναπαράγοντας το γενετικό τους υλικό σε φυσιολογικά κύτταρα ξενιστές (Gary S. Stein, 2019). Πιστεύεται ότι η μόλυνση δεν είναι αρκετή να προκαλέσει καρκίνο, αλλά πρόκειται για μια πολυσταδιακή διαδικασία, όπου μόνο το ένα μέρος προκαλείται από τον ιό (Gary S. Stein, 2019) (Huang, 2015). Ωστόσο ισχύει ότι οι περισσότεροι από τους σχετιζόμενους με τη μόλυνση καρκίνους μπορούν να αποτραπούν (Huang, 2015). Οι αναπαραγωγικοί και ορμονικοί παράγοντες έχουν συνδεθεί άμεσα με το καρκίνο του μαστού, καθότι έχει αποδειχθεί ότι ο βαθμός επικινδυνότητας αυξάνεται στις γυναίκες μετά τη γέννηση του πρώτου παιδιού σε σχέση με εκείνες που δεν έχουν τεκνοποιήσει ακόμη (Huang, 2015). Ο καρκίνος του προστάτη φαίνεται ότι θα μπορούσε να ακολουθείται από την ίδια αιτιολογία, ωστόσο απαιτείται περισσότερο διερεύνηση ώστε να κατανοηθεί η ακριβή σχέση τους (Huang, 2015).

Τέλος στους φυσικούς παράγοντες κινδύνου συγκαταλέγονται η περιβαλλοντική ρύπανση και η ιονίζουσα και μη ακτινοβολία. Η ρύπανση, προκαλούμενη από εκλύσεις καρκινογόνων ουσιών των βιομηχανικών αποβλήτων και των εκπομπών πετρελαίου, όπως ο αμίαντος, το αρσένιο και το χρώμιο, διαδραματίζει ένα μικρό σχετικά ρόλο στην αιτιολογία του καρκίνου. Ωστόσο ο καρκίνος προκαλούμενος από ρύπανση είναι κοινώς αποδεκτός στη πρωτογενή πρόληψη. Η έκθεση στην ιονίζουσα ακτινοβολία δίνει έναν αυξημένο κίνδυνο για μερικούς καρκίνους, προκαλώντας βλάβες στο DNA. Το ίδιο ισχύει και για τη UV ακτινοβολία είτε φυσικής πηγής (ήλιος) είτε τεχνητής, η οποία συνδέεται με όλους τους καρκίνους του δέρματος, συμπεριλαμβανομένου του *μελανώματος* (Huang, 2015).

Μερικές γενετικές συνθήκες δείχνουν να ευνοούν την ανάπτυξη του καρκίνου. Κληρονομικές γενετικές αλλοιώσεις του DNA μπορούν να συνδεθούν με αυξημένο κίνδυνο και να συνδεθούν με τους οικογενειακούς καρκίνους, δεδομένου ότι εμφανίζονται σε οικογένειες περισσότερο συχνά από ότι αναμενόταν τυχαίως (Huang, 2015). Χαρακτηριστικά παραδείγματα είναι ο καρκίνος του μαστού, του προστάτου και του παγκρέατος που προέρχονται από αλλοιωμένα ογκοκατασταλτικά γονίδια όπως είναι το BRCA1, BRCA2, Rb και p53 αντιστοίχως. Αυτό δεν σημαίνει βεβαίως ότι όλοι οι καρκίνοι είναι κληρονομήσιμοι. Οι κληρονομήσιμες μεταλλάξεις που αποδίδουν ευαισθησία για την ανάπτυξη καρκίνου θεωρούνται ότι παίζουν ρόλο στο 5-10% των καρκίνων και συνεχίζουν να ερευνώνται για τη χρήση τους στην επιτήρηση και τη πρόληψη (Huang, 2015).

Τα μη φυσιολογικά χαρακτηριστικά και οι συμπεριφορές των καρκινικών κυττάρων μοιράζονται ομοιότητες και κοινές πορείες εξέλιξης που βασίζονται σε έξι κοινές ικανότητες-ορόσημα που αποκτώνται κατά τη διάρκεια της εξέλιξης από προ-κακοήθη στάδια σε επεμβατικούς μεταστατικούς καρκίνους (Sibaji Sarkar, 2013) (Gary S. Stein, 2019).

Η *ενεργοποίηση της αναπαραγωγικής αθανασίας* είναι η λεγόμενη κυτταρική αθανασία που επιτυγχάνεται όταν τα καρκινικά κύτταρα δεν αναπαράγονται υπό το καθεστώς αυστηρά ρυθμιζόμενου και περιορισμένου αριθμού κυτταρικών διαιρέσεων και δεν φτάνουν ποτέ στη γήρανση και το κυτταρικό θάνατο

(Boss, 2020). Πλειονότητα καρκίνων έχει καθοριστεί ότι επηρεάζεται από λάθη στους καταστολείς ανάπτυξης. Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι η ογκοκατασταλτική πρωτεΐνη p53 η οποία έχει καθοριστικό ρόλο στις φάσεις G₁ και G₂ που λειτουργούν ως σημεία ελέγχου του κυτταρικού κύκλου προς αποφυγή κληρονομικών σφαλμάτων και εξασφαλίζοντας τη σωστή επιβίωση του κυττάρου. Ένα μεταλλαγμένο γονίδιο p53 επιτρέπει σε κύτταρα που έχουν υποστεί ζημιά να συνεχίσουν τον κυτταρικό τους κύκλο και να αναπαράχθουν με ελαττωματικό γενετικό περιεχόμενο (Boss, 2020). Το ογκοκατασταλτικό γονίδιο p53 έχει διπλό καθοριστικό ρόλο, όπου εκτός από τον έλεγχο των κυτταρικών βλαβών, είναι υπεύθυνα και για την ενεργοποίηση της αποπτωτικής απόκρισης έπειτα από αυτές. Παρά την ύπαρξη του γονιδίου αυτού η αντίσταση στον κυτταρικό θάνατο έρχεται αφού τα καρκινικά κύτταρα είναι ικανά να αψηφούν τον θάνατο από απόπτωση (Boss, 2020). Ενώ στους φυσιολογικούς ιστούς, οι αυξητικοί παράγοντες ρυθμίζουν το κυτταρικό πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση, ωστόσο τα καρκινικά κύτταρα δεν απαιτούν την ύπαρξή τους, διατηρώντας την πολλαπλασιαστική σηματοδότηση εφόσον είναι απολύτως ικανά για αυτόνομη ανάπτυξη. Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι ο παράγοντας EGFR και ο παράγοντας EGF η υπερέκφραση των οποίων οδηγεί στην ανάπτυξη επιθετικών καρκίνων και αντίσταση στις θεραπείες. Κρίσιμης σημασίας για την ανάπτυξη όγκων θεωρείται και η προαγωγή της αγγειογένεσης. Προκειμένου ένας όγκος να αναπτυχθεί θα πρέπει είτε να προκαλέσει το περιβάλλοντα φυσιολογικό ιστό για τη παροχή οξυγόνου κα θρεπτικών στοιχείων ή να δημιουργήσει το δικό του αγγειακό σύστημα. Για να δημιουργήσουν λοιπόν νέα αιμοφόρα αγγεία ή να αναδιαμορφώσουν τα ήδη υπάρχοντα, απαιτείται μια ολοκληρωμένη σηματοδότηση και επικοινωνία μεταξύ των κυττάρων και του μικροπεριβάλλοντος, κάτι που επιτυγχάνεται με τη συμβολή του διαμεμβρανικού υποδοχέα VEGF (Boss, 2020). Η καταστολή των αντικαρκινικών ανοσολογικών απαντήσεων από σημαντικά κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, των Tregs κυττάρων, προάγει τόσο την εξέλιξη του όγκου όσο και την ανάπτυξή του. Μεγάλοι πληθυσμοί Tregs κυττάρων έχουν παρατηρηθεί σε πολλούς ανθρώπινους καρκίνους και συνδέονται με κακή πρόγνωση (Boss, 2020). Το τελικό χαρακτηριστικό ορόσημο για την ανάπτυξη και τη μετάσταση ενός όγκου είναι πιο περίπλοκο, δεδομένου ότι οι ιδιότητες που απαιτούνται για την επίτευξη ενός επεμβατικού και μεταστατικού όγκου περιλαμβάνει την συντονισμένη θεμελίωση όλων των προηγούμενων οροσήμων. Η μετάδοση των καρκινικών κυττάρων διευκολύνεται μέσω της αυξανόμενης ή της μειωμένης ρύθμισης των σχετιζόμενων με τη μετάσταση γονιδίων, τις επιθηλιακές καντχερίνες που συμβάλλουν στην επιθηλιακή μεσεγχυματική μετάβαση (EMT, Epithelial–mesenchymal transition) των επιθηλιακών κυττάρων, και του παράγοντα VEGF που συμβάλλει στην αγγειογένεση. Οι συστηματικές τροποποιήσεις αυτών των φαινοτυπικών ρυθμιστών επιτρέπουν στα κύτταρα να αποδράσουν από το περιβάλλον του πρωταρχικού όγκου και να εποικίσουν σε μια δευτερεύοντα τοποθεσία (Boss, 2020).

1.3.1 ΓΕΝΕΤΙΚΗ

Η ανάπτυξη του καρκίνου σε ιστούς και όργανα είναι μια διαδικασία πολλαπλών βημάτων που περιλαμβάνουν γενετικές και επιγενετικές αλλαγές (Gary S. Stein, 2019). Είναι ευρέως γνωστό, ότι οι γενετικές

μεταλλάξεις είναι η συνήθης κοινή σύνδεση όλων των καρκίνων, πέραν του σταδίου, της θέσης και της αιτίας ενεργοποίησης. Οι αρχικές μεταλλάξεις παρέχουν στο κύτταρο την ικανότητα να πολλαπλασιάζεται αυθόρμητα χωρίς να βασίζεται σε εξωτερικά ερεθίσματα όπως οι κυτοκίνες και οι ορμόνες, και αυτό προδιαθέτει τα κύτταρα να αποκτήσουν νέες μεταλλάξεις (Gary S. Stein, 2019).

Τα κύτταρα μπορούν να μετατρέπονται από το φυσιολογικό φαινότυπο τους σε μια κακοήθεια μέσω της δημιουργίας μεταλλάξεων συγκεκριμένων τύπου γονιδίων (Boss, 2020). Ο καρκίνος προκαλείται από την ενεργοποίηση των ογκογονιδίων, την απενεργοποίηση των ογκοκατασταλτικών γονιδίων, και τα microRNA γονιδίων έπειτα από γενετικές τροποποιήσεις αυτών (Sibaji Sarkar, 2013). Τα ογκογονίδια έχουν οριστεί ως αυτά που κωδικοποιούν πρωτεΐνες οι οποίες ελέγχουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, την απόπτωση ή και τα δύο και μπορούν να ενεργοποιηθούν από δομικές τροποποιήσεις ως αποτέλεσμα μεταλλάξεων ή γονιδιακής σύντηξης ή της ενίσχυσης (Carlo M. Croce, 2008). Παράλληλα τα ογκοκατασταλτικά γονίδια, ενώ φυσιολογικά συγκρατούν τη κυτταρική ανάπτυξη, είναι αυτά που εν τέλει, με την ενδεχόμενη απουσία ή απενεργοποίηση τους έπειτα από μια μετάλλαξη, επιτρέπουν την επ' αορίστου καρκινική ανάπτυξη (Boss, 2020). Μια μοναδική γενετική αλλαγή είναι σπανίως αρκετή για να γεννήσει μια κακοήθεια. Όπως έχει ήδη προαναφερθεί, πρόκειται για μια διαδικασία πολλαπλών βημάτων από διαδοχικές τροποποιήσεις μερικών, και συχνά πολλών, αυτού του είδους γονιδίων (Carlo M. Croce, 2008). Οι χρωμοσωμικές μετατοπίσεις που οδηγούν στον καρκίνο προέρχονται είτε μέσω του σχηματισμού ογκογονιδιακής πρωτεΐνης σύντηξης είτε μέσω της ενεργοποίησης ογκογονιδίου από νέο υποστηρικτή ή ενισχυτή (ZHENG, 2013). Οι χρωμοσωμικές μετατοπίσεις είναι πολύ συχνές στον καρκίνο του ανθρώπου, ιδιαίτερα στους αιμοποιητικούς και λεμφοειδείς όγκους (Carlo M. Croce, 2008) (ZHENG, 2013). Οι μετατοπίσεις αυτές δύναται να παρέχουν ένα πλεονέκτημα ανάπτυξης ή το έναυσμα για μεταγενέστερες μεταλλάξεις σε βλαστοκύτταρα ή προγονικά κύτταρα, οι οποίες μπορεί ακολούθως να αναπτύξουν κακοήθεις όγκους. Αυτό επιτυγχάνεται με δύο τρόπους, με την παραγωγή ογκογόνων πρωτεϊνών σύντηξης και με την ενισχυμένη δράση των πρώτο ογκογονιδίων από τα cis-ρυθμιστικά στοιχεία (ZHENG, 2013). Χαρακτηριστικό παράδειγμα της πρώτης περίπτωσης είναι η μετατόπιση μεταξύ του πρώτο-ογκογονιδίου ABL στο χρωμόσωμα 9 και του πρώτο-ογκογονιδίου BCR στο χρωμόσωμα 22 (*Philadelphia chromosome*), στη χρόνια μυελογενή λευχαιμία. Η παραγόμενη ογκοπρωτεΐνη ABL-BCR παρουσιάζει μια ανώμαλη δραστηριότητα της τυροσίνης κινάσης που σχετίζεται με την ογκογένεση στη χρόνια μυελογενή λευχαιμία και την οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία. Το κλασικό παράδειγμα της δεύτερης περίπτωσης είναι η υπερέκφραση του πρώτο-ογκογονιδίου c-MYC στο λέμφωμα Burkitt που είναι αποτέλεσμα της αντιπαραβολής του c-MYC γονιδίου με τα ρυθμιστικά στοιχεία της βαριάς αλυσίδας της ανοσοσφαιρίνης (ZHENG, 2013).

Οι όγκοι κατέχουν κυτταρογενετικά διαφορετικούς κλώνους οι οποίοι προέρχονται από ένα αρχικά μετασχηματισμένο κύτταρο και μέσω επερχόμενων γενετικών μεταλλάξεων (Carlo M. Croce, 2008). Στην ουσία, πρόκειται για μια κλωνικότητα που προέρχεται από ένα και μοναδικό κύτταρο (Gary S. Stein, 2019). Αυτή η ετερογένεια συνεισφέρει στις διαφορές στη κλινική συμπεριφορά αλλά κυρίως στην απάντηση στη θεραπευτική επιλογή για τους όγκους ίδιου διαγνωστικού τύπου (Carlo M. Croce, 2008). Οι όγκοι

συντίθενται από πολλών ειδών κύτταρα συμπεριλαμβανομένου των νεοπλασματικών κυττάρων, αγγειακών και φλεγμονωδών κυττάρων. Η πλειοψηφία αυτών παρουσιάζουν μια περιορισμένη ικανότητα αυτοανανέωσης και είναι μη κακοήθης. Ένα μικρό ποσοστό αυτών των κυττάρων έχουν την ικανότητα αυτοανανέωσης και δημιουργίας όγκου, τα λεγόμενα καρκινικά βλαστικά κύτταρα (*cancer stem cells, CSC*), και οδηγούν στην υποτροπή του όγκου, στην αντίσταση στη θεραπεία και στη μετάσταση. Η πιθανότητα, ο καρκίνος να εξελίσσεται από ένα μικρό πληθυσμό κυττάρων που φέρει τις ιδιότητες αρχέγονων κυττάρων, ερευνάται περίπου 150 έτη. Τα CSCs προέρχονται από φυσιολογικά αρχέγονα κύτταρα με τα οποία μοιράζονται πολλές ομοιότητες όσον αφορά την ικανότητα αυτοανανέωσης, την έκφραση επιφανειακών δεικτών, τη χρήση κοινών μονοπατιών σηματοδότησης και τη παραγωγή διαφοροποιημένων απογόνων. Ουσιαστικά η μόνη διαφορά τους έγκειται στην ογκογενή τους δραστηριότητα. Η προέλευση τους από τα φυσιολογικά αρχέγονα κύτταρα πηγάζει από πολλαπλές μεταλλάξεις τις οποίες αυτά υφίστανται ως αποτέλεσμα της γονιδιωματικής αστάθειας και της ογκογενούς πλαστικότητας (Lu Han, 2013). Η απομόνωση και ο προσδιορισμός τους από μια μάζα κυττάρων ιστών όγκων είναι αρκετά σημαντικό στις έρευνες για την έναρξη, την ανάπτυξη του όγκου, καθώς και για τη διάγνωση και τη θεραπεία του. Η πιο ευρέως γνωστή μέθοδο για την απομόνωση και τη ταυτοποίηση των αρχέγονων βλαστικών κυττάρων βασίζεται στους ειδικούς δείκτες επιφάνειας, όπως ο CD133, CD24 και CD44. Ωστόσο, δεδομένου ότι αυτοί οι επιφανειακοί δείκτες που δεν εκφράζονται μόνο στα CSCs αλλά και στα φυσιολογικά αρχέγονα κύτταρα, η απομόνωση και η ταυτοποίηση τους θεωρείται ανεπαρκής και η ανίχνευση τους πρέπει να συνοδεύεται και με επιπλέον δοκιμασίες όπως η μέτρηση της έκφρασης ειδικών CSC γονιδίων.

1.3.2 Επιγενετική

Οι επιγενετικές αλλαγές αφορούν αλλαγές που επιδρούν στη γονιδιακή έκφραση και δραστηριότητα χωρίς να αλλάζει η νουκλεοτιδική αλληλουχία του DNA και ως εκ τούτου δεν είναι μεταλλάξεις (Gary S. Stein, 2019). Ο ρόλος των επιγενετικών αλλαγών δεν είναι τόσο καλά καθορισμένος. Πολλές μελέτες σε αυτό το πεδίο έχουν προτείνει ότι ίσως η επιγενετική τροποποίηση θα πρέπει να ληφθεί ως ένα ακόμα ορόσημο στη δημιουργία καρκίνου εξαιτίας του ρόλου της στην ανάπτυξη καρκινικών πρόγονων κυττάρων και στην επερχόμενη ανάπτυξη όγκου (Sibaji Sarkar, 2013). Οι μεγαλύτερες επιγενετικές αλλαγές που έχουν αντίκτυπο στη δραστηριότητα και την έκφραση των γονιδίων περιλαμβάνει τις χημικές τροποποιήσεις των ιστονών, ειδικές πρωτεΐνες που αναμιγνύονται στο σύμπλεγμα του γονιδιώματος του DNA ώστε να σχηματιστεί η χρωματίνη, τη μεθυλίωση (*υπομεθυλίωση* και *υπερμεθυλίωση*) της κυτοσίνης στο DNA (Gary S. Stein, 2019) και τις αλλαγές στις μη κωδικοποιημένες αλληλουχίες Micro-RNA (Sibaji Sarkar, 2013). Οι δυο πρώτες τροποποιήσεις ρυθμίζουν τη δομή και τη λειτουργία της χρωματίνης επηρεάζοντας έτσι την έκφραση των γονιδίων. Η μεθυλίωση του DNA συμπυκνώνει τη χρωματίνη η οποία καθίσταται απρόσιτη για τους μεταγραφικούς παράγοντες που είναι απαραίτητοι για την έκφραση γονιδίων. Σε μια τέτοια περίπτωση η υπερμεθυλίωση του DNA οδηγεί στην αποσιώπηση των ογκοκατασταλτικών γονιδίων, των οποίων η κύρια λειτουργία τους είναι

η πρόληψη μιας ανώμαλης ανάπτυξης και μη ελεγχόμενου πολλαπλασιασμού των κυττάρων (Gary S. Stein, 2019). Έχει βρεθεί ότι ρυθμιστές του κυτταρικού κύκλου, όπως ο p53, p27, p21, έχουν σιωπήσει εξαιτίας της μεθυλίωσης σε πολλούς καρκίνους. Ένα ακόμη ενδιαφέρον παράδειγμα είναι η επιγενετική αποσιώπηση της πρωτεΐνης επιδιόρθωσης DNA μεθυλοτρανσφεράσης. Η υπερμεθυλίωση αυτής είναι ένα κοινό φαινόμενο στην έναρξη της καρκινογένεσης, καθώς ευαισθητοποιεί το κύτταρο έναντι της καταστροφής του DNA μέσω της αλκυλίωσης παραγόντων (Sibaji Sarkar, 2013). Οι επιγενετικές αλλαγές μπορούν να τροποποιήσουν χαρακτηριστικά όπως οι υποδοχείς πρόσφυσης των κυττάρων που βοηθούν στην επαφή μεταξύ των κυττάρων, τους υποδοχείς που βοηθούν στη κυτταρική κίνηση, ωστόσο θέτουν ως στόχο μονοπάτια σηματοδότησης που ρυθμίζουν την απόπτωση και την αυτοφαγία (Sibaji Sarkar, 2013). Η υπερμεθυλίωση και η κατά συνέπεια μειωμένη έκφραση του παράγοντα νέκρωσης όγκου TNF, σχετιζόμενου με την απόπτωση, έχει παρατηρηθεί σε καρκίνο των ωοθηκών (Sibaji Sarkar, 2013).

Τα Micro-RNAs είναι μικρές μη κωδικοποιημένες αλληλουχίες RNA που λειτουργούν ως αγγελιαφόροι RNA υποβαθμίζοντας το mRNA και αναστέλλοντας τη μετάφραση. Έχουν εμπλακεί στην ανάπτυξη και την μετάσταση πολλών καρκίνων καθώς πολλές μελέτες έχουν αποδείξει τη σχέση μεταξύ της έκφρασης των miRNAs και της καρκινογένεσης (Sibaji Sarkar, 2013). Η λειτουργία τους βασίζεται στα γονίδια που έχουν ως στόχο. Τα miRNAs μπορούν να δράσουν είτε ως ογκογονίδια εάν ο στόχος τους είναι ένα ογκοκατασταλτικό γονίδιο, είτε ως ογκοκατασταλτικά γονίδια στην αντίστροφη περίπτωση, και εμπλέκονται στα πρώιμα στάδια της καρκινογένεσης (Carlo M. Croce, 2008). Το προφίλ των miRNAs μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την κατηγοριοποίηση τύπων και υποτύπων καρκίνου, ενώ το προφίλ της έκφρασής τους μπορεί να έχει προγνωστικές και θεραπευτικές εφαρμογές (Francesc Balaguer, 2010). Το miR-137 έχει παρατηρηθεί σε μερικούς καρκίνους και ιδίως στο καρκίνο του παχέος εντέρου ότι ενσωματώνεται στα νησιά CpG και παραμένει σιωπηλό εξαιτίας της μεθυλίωσης (Francesc Balaguer, 2010). Ένα άλλο χαρακτηριστικό παράδειγμα της σχέσης του Micro-RNA με τη παθοφυσιολογία του καρκίνου είναι η εμπλοκή του miR-15a και του miR-16-1 τα οποία απορρυθμίζονται στις χρόνιες λεμφοκυτταρικές λευχαιμίες, υποδηλώνοντας ένα πολύ πρώιμο στάδιο της εν λόγω νόσου (Carlo M. Croce, 2008).

Στους επιθηλιακούς καρκίνους η ανάπτυξη των πρόδρομων κυττάρων σε ώριμα καρκινικά κύτταρα συνοδεύεται από την επιθηλιακή μεσεγγυματική μετάβαση η οποία χαρακτηρίζεται από τη μείωση της κυτταρικής προσκόλλησης και της αυξημένης κυτταρικής κίνησης. Οι υποδοχείς της κυτταρικής προσκόλλησης, όπως η E-καντχερίνη και οι ιντεγκρίνες, υφίστανται απορρύθμιση μέσω της μεθυλίωσης με αποτέλεσμα τη μειωμένη έκφραση και δραστηριότητά τους. Κατά συνέπεια, τα καρκινικά κύτταρα αποκτούν την ικανότητα μεταστατικής έκβασης, εισβάλλοντας στους γειτονικούς ιστούς και εισχωρώντας στο αγγειακό ή λεμφικό σύστημα (Sibaji Sarkar, 2013). Δεδομένου ότι ο καρκίνος ξεκινά την ανάπτυξή του από τα καρκινικά πρόγονα κύτταρα, η μετάσταση απαιτεί τη διαφοροποίηση τους σε μεταστατικές μορφές αρκετά πριν εμφανιστεί η ανάπτυξη των μεταστάσεων. Και αυτή η διαφοροποίηση βασίζεται στην επιθηλιακή μεσεγγυματική μετάβαση (Sibaji Sarkar, 2013).

Έπειτα από πολλές μελέτες έχει αποδειχθεί ότι οι επιγενετικές αλλαγές είναι άρρηκτα συνδεδεμένες με την ανάπτυξη καρκινοπαθειών. Η γνώση των επιγενετικών αλλαγών καθώς και των μηχανισμών τους δεν είναι μόνο σημαντική στη κατανόηση της μετατροπής των κυττάρων σε καρκινικά κύτταρα, αλλά αποτελεί ανεκτίμητης αξίας γνώση για πιθανούς θεραπευτικούς στόχους (Sibaji Sarkar, 2013). Ο συνδυασμός των θεραπειών αυτών με τις ήδη υπάρχουσες, ενδεχομένως να επιτρέψει τη στόχευση των πρόγονων καρκινικών κυττάρων και να μειώσει τη θνησιμότητα που επέρχεται από την υποτροπή της νόσου (Sibaji Sarkar, 2013).

1.4 Θεραπευτική αντιμετώπιση

Η θεραπεία του καρκίνου έχει δώσει, στη διάρκεια του χρόνου, θετικά και αρνητικά αποτελέσματα τα οποία δεν οφείλονται μόνο στην αναποτελεσματικότητα και τις παρενέργειες αυτών, αλλά και στα ποσοστά απόλυτης ύφεσης και ίασης. (Manuel Arguebo, 2011). Υπάρχουν πολλοί τύποι θεραπειών ενάντια στο καρκίνο. Η θεραπεία που χορηγείται στον εκάστοτε ασθενή βασίζεται τόσο στο τύπο του καρκίνου, όσο και στο στάδιο του. Ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να καλυφθούν με ένα τύπο θεραπείας ενώ σε άλλες περιπτώσεις απαιτείται συνδυασμός αυτών (National Cancer Institute, n.d.). Στο θεραπευτικό οπλοστάσιο, παράλληλα με τη χειρουργική παρέμβαση που χρησιμοποιείται σε συμπαγείς όγκους, υπάρχουν τα αντικαρκινικά φάρμακα και η ακτινοβολία. Τα τελευταία χρόνια η ανοσοθεραπεία αποτελεί μια ελπιδοφόρα εναλλακτική, αποτελώντας πλέον τη πρώτη επιλογή θεραπείας σε πολλές περιπτώσεις. Στο προσκήνιο έχει επίσης κάνει την εμφάνιση της και η νανοτεχνολογία προσφέροντας τα νανοσωματίδια ως μια πολύ καλή θεραπευτική επιλογή για πιο ελεγχόμενη διανομή των φαρμάκων (Manuel Arguebo, 2011).

Η χημειοθεραπεία, η χειρουργική επέμβαση και η ακτινοθεραπεία είναι οι πιο κοινοί τύποι θεραπειών. Η ιστορία της χημειοθεραπείας χρονολογείται από τον 20^ο αιώνα, ωστόσο η χρήση της ως θεραπεία ενάντια στο καρκίνο ξεκινά το 1930. Το χοριοκαρκίνωμα ήταν η πρώτη ιάσιμη κακοήθεια με τη βοήθεια της χημειοθεραπείας το 1958 (Manuel Arguebo, 2011). Η χημειοθεραπεία είναι ο τύπος της θεραπείας στον οποίο χρησιμοποιούνται φάρμακα τα οποία σκοτώνουν τα καρκινικά κύτταρα και δρα με στόχο την παύση ή την επιβράδυνση της αύξησης των καρκινικών κυττάρων τα οποία διαιρούνται ταχύτατα (National Cancer Institute, 2015). Ένας άλλος τρόπος χορήγησης της χημειοθεραπείας είναι να χορηγηθεί ως πρωταρχική θεραπεία (*neoadjuvant therapy*) ή ως επικουρική θεραπεία (*adjuvant therapy*), δηλαδή πριν ή μετά τη κύρια θεραπεία αντίστοιχα. Αυτό έχει ως στόχο τη συρρίκνωση του όγκου και για την αποτροπή δημιουργίας μεταστάσεων στη πρώτη περίπτωση και την θανάτωση των εναπομεινάντων καρκινικών κυττάρων στη δεύτερη (Manuel Arguebo, 2011). Υπάρχουν πολλά χημειοθεραπευτικά φάρμακα, η χορήγηση των οποίων βασίζεται στο τύπο της κακοήθειας και του βαθμού ανάπτυξής της, στην ενδεχόμενη παλαιότερη χορήγηση άλλης χημειοθεραπείας καθώς και στην ύπαρξη άλλων προβλημάτων υγείας όπως ο διαβήτης (National Cancer Institute, 2015). Η συχνότητα της θεραπείας ποικίλει και εξαρτάται, εκτός από το τύπο του καρκίνου και του σταδίου του, τον απώτερο στόχο της (εάν χρησιμοποιείται ως κύρια θεραπεία ή ως θεραπεία για τον

έλεγχου της ανάπτυξης και των συμπτωμάτων), το τύπο της χημειοθεραπείας και τέλος την ανταπόκριση του οργανισμού σε αυτή (National Cancer Institute, 2015). Το μειονέκτημα αυτού του τύπου θεραπείας είναι ότι εκτός από τα καρκινικά κύτταρα βλάπτει και υγιή κύτταρα που διαιρούνται εξίσου γρήγορα (Manuel Arguebo, 2011).

Η χειρουργική επέμβαση και η ακτινοθεραπεία αποτελούσαν τις βασικές θεραπείες των συμπαγών όγκων εν έτη 1960. Αυτό οδήγησε σε μια περίοδο χωρίς ιδιαίτερη αλλαγή στην καμπύλη του δείκτη ίασης εξαιτίας των ανεξέλεγκτων μεταστάσεων. Η χρήση της χημειοθεραπείας ως μια ενισχυτική θεραπεία έδωσε ελπιδοφόρα αποτελέσματα και άλλαξε το θεραπευτικό σχέδιο των συμπαγών όγκων (Manuel Arguebo, 2011). Στην ακτινοθεραπεία χρησιμοποιούνται υψηλές δόσεις ακτινοβολίας για τη θανάτωση των καρκινικών κυττάρων ή τη συρρίκνωση των όγκων. Η θανάτωση των καρκινικών κυττάρων με τη βοήθεια της ακτινοβολίας γίνεται με τη καταστροφή του DNA. Τα καρκινικά κύτταρα με κατεστραμμένο DNA είτε σταματούν να διαιρούνται είτε πεθαίνουν. Αυτό σημαίνει ότι τα κακοήγη κύτταρα δεν θανατώνονται απευθείας, αλλά απαιτούνται μέρες ή και εβδομάδες ακτινοθεραπείας πριν τη καταστροφή του DNA και τη τελική θανάτωση τους (National Cancer Institute, 2019). Τα είδη της ακτινοθεραπείας είναι δύο, η ακτινοθεραπεία εξωτερικής δέσμης και η θεραπεία εσωτερικής ακτινοβολίας. Η ακτινοθεραπεία εξωτερικής δέσμης είναι μια τοπική θεραπεία, στοχεύει σε ένα ειδικό κομμάτι του σώματος στο οποίο βρίσκεται η κακοήθεια. Στη περίπτωση της εσωτερικής ακτινοβολίας, η πηγή της ακτινοβολίας εισέρχεται στο σώμα σε στερεή (βραχυθεραπεία) ή σε υγρή μορφή (συστηματική θεραπεία) (National Cancer Institute, 2019). Στη βραχυθεραπεία, ραδιενεργές στερεές πηγές τοποθετούνται διεγχειρητικά εντός του όγκου ή ενδοϊστικά όπου αυτό είναι δυνατόν και συνήθως θεραπεύει καρκίνους στο κεφάλι, στο λαιμό, στο μαστό και στο προστάτη. Η ακτινοθεραπεία είναι ωφέλιμη και για τη θεραπεία του καρκίνου αλλά και για τον κατευνασμό των πολύ δύσκολων συμπτωμάτων, όπως η δυσκολία της αναπνοής στο καρκίνο του πνεύμονα. Ως μειονέκτημα της θεραπείας υπολογίζεται εξίσου με τη χημειοθεραπεία ότι γειτονικά υγιή κύτταρα υπόκεινται στις καταστροφικές συνέπειες της. Επιπλέον, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν ότι υπάρχει όριο στη ποσότητα της ακτινοβολίας την οποία μπορεί να λαμβάνει ο οργανισμός με ασφάλεια. Κατά συνέπεια, εάν ένα σημείο του σώματος έχει υποβληθεί ήδη σε ακτινοθεραπεία, ενδεχομένως να μην είναι σε θέση να υποβληθεί δεύτερη φορά στο μέλλον (National Cancer Institute, 2019).

Τις τελευταίες δεκαετίες έχουν αναπτυχθεί θεραπευτικές δομές βασισμένες στη νανοτεχνολογία με θεραπευτική και διαγνωστική δράση. Στοχευμένες κακοήθειες, υπερθερμία, φωτοδυναμική και θεραπεία γονιδίων είναι μερικές από τις θεραπείες βασισμένες στα νανοϊλικά. Όπως και οι άλλοι τύποι θεραπειών μπορεί να χορηγηθεί ως αποκλειστική θεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλες επωφελούμενες από την ικανότητά τους να στοχεύουν όγκους ενεργά ή παθητικά, να απαντούν στη φυσική ή στη χημική διέγερση και να μεταφέρουν τα γονίδια στα κύτταρα (Manuel Arguebo, 2011). Ο κύριος ρόλος των νανοϊλικών στην αντικαρκινική θεραπεία είναι να μεταφέρουν τις θεραπευτικές ουσίες στα κύτταρα με ελεγχόμενο τρόπο βασισμένο στη φαρμακοκινητική, ενώ παράλληλα ελαχιστοποιείται η εμφάνιση παρενεργειών και προλαμβάνεται η αντοχή στα φάρμακα. Εκτός της θεραπείας, μπορούν να χρησιμοποιηθούν και στη διάγνωση για την

ανίχνευση και τη πρόληψη παθολογιών το γρηγορότερο δυνατόν, ανιχνεύοντας κύτταρα σχετιζόμενα με βιοδείκτες (Manuel Arruebo, 2011). Σε σχέση με τις συμβατικές θεραπείες, η χρήση των νανοσωματιδίων στη θεραπεία έναντι του καρκίνου, εμφανίζει αξιοσημείωτα προτερήματα. Σχεδιάζονται σε ειδικά μεγέθη με χαρακτηριστικά επιφάνειας ώστε να εισχωρούν στα κύτταρα παρακάμπτοντας τους φυσιολογικούς φραγμούς και στοχεύουν καρκινικά κύτταρα με βάση τη λειτουργικότητα της μεμβράνης και βιομορίων που συνδέονται με τους ειδικούς δείκτες αυτών. Μεταφέρουν με ασφάλεια τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα που είναι υψηλών υδροφοβικά και τα προστατεύουν από τη βιολογική αποδόμηση (Manuel Arruebo, 2011).

Οι στοχευμένες θεραπείες αποτελούν το θεμέλιο της ιατρικής ακρίβειας. Πρόκειται για τον τύπο θεραπείας που στοχεύει σε πρωτεΐνες οι οποίες ελέγχουν την ανάπτυξη, τη διαίρεση και την εξάπλωση των καρκινικών κυττάρων. Χορηγούνται είτε με τη βοήθεια μικρών μοριακών φαρμάκων (σε μορφή χαπιών ή καψουλών), είτε με τη βοήθεια μονοκλωνικών αντισωμάτων (ενδοφλεβίως) (National Cancer Institute, 2020). Τα καρκινικά κύτταρα έχουν την ικανότητα να μη γίνονται αντιληπτά από το ανοσοποιητικό σύστημα. Οι στοχευμένες θεραπείες «μαρκάρουν» τα καρκινικά κύτταρα ώστε να γίνονται ευκόλως αντιληπτά. Όλα τα υγιή κύτταρα διαιρούνται προς παραγωγή νέων έπειτα από ειδικά για τούτο σήματα (National Cancer Institute, 2020). Ωστόσο τα καρκινικά κύτταρα διαιρούνται ακόμα και εάν δεν έχουν λάβει το αντίστοιχο σήμα. Οι πρωτεΐνες της επιφάνειας των καρκινικών κυττάρων που δίνουν αυτή την εντολή, αποτελούν το στόχο των θεραπειών αυτών παρεμποδίζοντας τη λειτουργία τους. Επιπλέον λειτουργίες των θεραπειών αυτού του είδους είναι η παρεμπόδιση της αγγειογένεσης που απαιτείται για την ανάπτυξη του όγκου, η μεταφορά ουσιών που θανατώνουν τα κύτταρα όπως οι τοξίνες, και η πρόκληση κυτταρικού θανάτου (National Cancer Institute, 2020). Οι ορμονικές θεραπείες είναι είδος στοχευμένων θεραπειών. Υπάρχουν καρκίνοι όπως είναι του προστάτη και του μαστού που απαιτούν την παρουσία ορισμένων ορμονών για να αναπτυχθούν. Ο στόχος λοιπόν των ορμονικών θεραπειών είναι να σταματούν τη παραγωγή των ορμονών αυτών ή να παρεμποδίζουν τη δράση τους (National Cancer Institute, 2020). Τα μειονεκτήματα που παρουσιάζουν οι στοχευμένες θεραπείες είναι η ανοχή που εμφανίζουν τα καρκινικά κύτταρα σε αυτές καθώς και η δυσκολία στην ανάπτυξη των φαρμάκων αυτών λόγω της δομής και της λειτουργίας του στόχου. Εξαιτίας του κινδύνου της ανοχής, θα ήταν περισσότερο ωφέλιμο να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλες θεραπείες όπως η χημειοθεραπεία και η ακτινοθεραπεία (National Cancer Institute, 2020).

Η μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων είναι μια διαδικασία επαναφοράς των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων σε ασθενείς με κατεστραμμένα κύτταρα αίματος εξαιτίας των υψηλών δόσεων χημειοθεραπειών και ακτινοθεραπειών. Πρόκειται για μια θεραπεία που δεν δρα ενάντια στο καρκίνο ευθέως, αλλά ουσιαστικά βοηθά στην ανάκτηση της ικανότητας παραγωγής νέων αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (National Cancer Treatment, 2015). Σε περιπτώσεις όπως το πολλαπλό μυέλωμα και η λευχαιμία και έπειτα από αλλογενή μεταμόσχευση (μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων ξένου δότη με αίμα συγγενές με του ασθενούς), το μόσχευμα επιδρά ενάντια στον όγκο παράγοντας T λευκοκύτταρα που επιτίθενται σε κάθε καρκινικό κύτταρο που έχει απομείνει μετά την υποβολή σε άλλες θεραπείες. Αυτό βοηθά στην επιτυχία των προηγούμενων θεραπειών που έχει υποβληθεί ο ασθενής (National Cancer Treatment, 2015).

1.4.1 Βιοδείκτες

Σύμφωνα με το Εθνικό Ινστιτούτο Καρκίνου, οι βιοδείκτες είναι μόρια τα οποία ανευρίσκονται στο αίμα, σε άλλα υγρά του σώματος ή στους ιστούς τα οποία μπορεί να υποδεικνύουν μια φυσιολογική ή μη φυσιολογική διαδικασία ή ακόμα και μια κατάσταση που υποδηλώνει ασθένεια, όπως ο καρκίνος. Υπάρχουν πολλά είδη βιοδεικτών όπως είναι πρωτεΐνες, νουκλεϊκά οξέα, αντισώματα και πεπτίδια (N. Lynn Henry, 2012). Βιοδείκτης μπορεί επίσης να θεωρηθεί η έκφραση ενός συγκεκριμένου γονιδίου και ιδιαίτερες πρωτεομικές ή μεταβολομικές διαδικασίες. Κλινικά οι βιοδείκτες μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την απεικόνιση πρωταρχικών κρυφών κακοηθειών, το διαχωρισμό της καλοήθειας από την κακοήθεια και για προσδιορισμό του τύπου της κακοήθειας. Επιπλέον οι βιοδείκτες βοηθούν στον προσδιορισμό πρόγνωσης και πρόβλεψης της ασθένειας, αλλά και στην εκτίμηση κινδύνου (N. Lynn Henry, 2012). Ο ρόλος τους έχει φανεί ιδιαίτερα αποτελεσματικός στον καθορισμό της επικινδυνότητας εμφάνισης μιας κακοήθειας. Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι μια γυναίκα με οικογενειακό ιστορικό καρκίνου των ωοθηκών, να υποβληθεί σε γενετικές εξετάσεις και να προσδιοριστεί η πιθανότητα να έχει κληρονομήσει ένα μεταλλαγμένο γονίδιο BRCA1 που αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης της συγκεκριμένης κακοήθειας (N. Lynn Henry, 2012).

Οι βιοδείκτες, πέραν της προαναφερόμενης κλινικής χρήσης τους, είναι ιδιαίτερος βοηθητικοί και σε θεραπευτικό πλαίσιο. Δρουν ως τροποποιητές της απόκρισης μιας ειδικής θεραπείας ή ως προγνωστικοί παράγοντες για την αποτελεσματικότητα της θεραπείας (N. Lynn Henry, 2012). Σε μεταστατικές περιπτώσεις ο έλεγχος ορισμένων δεικτών όγκου, CEA, PSA, CA-125, CA15-3 και CA19-9 πολλές φορές συστήνεται για την παρακολούθηση ανταπόκρισης στη θεραπεία. Αυτός ο έλεγχος είναι σημαντικός για τον εντοπισμό υποτροπών σε ασθενείς που έχουν ολοκληρώσει τους κύκλους θεραπειών τους (N. Lynn Henry, 2012).

Παρόλα αυτά, η χρήση των βιοδεικτών εμφανίζει προκλήσεις εξαιτίας της ετερογένειας του καρκίνου, όπου στις περισσότερες περιπτώσεις δεν εκφράζεται ένας μοναδικός βιοδείκτης ή δεν είναι όλοι ειδικοί δείκτες καρκίνου (Gary S. Stein, 2019). Μια πολύ σημαντική διάκριση που δεν θα πρέπει να παραλείπεται, είναι μεταξύ βιοδεικτών και στόχων, όπου στις περισσότερες περιπτώσεις δεν είναι ισοδύναμοι. Ένα μεταλλαγμένο γονίδιο KRAS είναι χαρακτηριστικός βιοδείκτης για το καρκίνο του παχέος εντέρου, αλλά δεν αποτελεί πραγματικό στόχο για τη θεραπεία. Αυτό σημαίνει ότι, αν και οι βιοδείκτες είναι χρήσιμοι και σημαντικοί, η μελέτη για πιθανούς βιοδείκτες θα πρέπει να εφαρμόζεται με υψηλού επιπέδου έλεγχο έχοντας πλήρη επίγνωση όλων των θεμάτων που προαναφέρθηκαν (N. Lynn Henry, 2012).

1.5 Πρόληψη

Η πρόληψη του καρκίνου περιλαμβάνει τρία στάδια. Το πρωταρχικό στάδιο το οποίο επιτυγχάνεται με την αποφυγή έκθεσης σε καρκινογόνους παράγοντες. Το δευτερεύον στάδιο της πρόληψης επιτυγχάνεται μέσω

της έγκαιρης διάγνωσης της νόσου στο πρώιμο στάδιο της και της έγκαιρης θεραπευτικής παρέμβασης. Η αποτελεσματικότητα δε της θεραπευτικής παρέμβασης αποτελεί τη τρίτοβάθμια πρόληψη (Huang, 2015).

Οι μεταλλάξεις, στις οποίες οφείλεται ο καρκίνος, προάγονται από περιβαλλοντικούς παράγοντες, από κληρονομικούς παράγοντες ή σε λάθη που συμβαίνουν κατά την αντιγραφή του DNA (replication errors, R mutations). Πολλά στοιχεία έχουν αποκαλύψει ότι υπάρχει έντονη σύνδεση μεταξύ των διαχωρισμών των φυσιολογικών αρχέγονων κυττάρων και της επίπτωσης του καρκίνου, ανεξάρτητα από το περιβάλλον (Cristian Tomasetti, 2017). Οι επιδημιολογικές εκτιμήσεις δείχνουν ότι ένα ποσοστό των καρκίνων μπορεί να προληφθεί με αλλαγές στους περιβαλλοντικούς παράγοντες. Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη καρκίνου και έχουν θεμελιώδεις επιπτώσεις στην πρωταρχική πρόληψη. Επιπλέον ο ρόλος της κληρονομικότητας στην καρκινογένεση έχει αποδειχθεί οριστικά από μελέτες και από το προσδιορισμό των γονιδίων, υπεύθυνων για τη προδιάθεση ανάπτυξης καρκίνου (Cristian Tomasetti, 2017). Η τρίτη πηγή που αφορά τις μεταλλάξεις R, ενδεχομένως να μπορούσε να εξηγήσει γιατί οι καρκίνοι αναπτύσσονται συνήθως σε μερικούς ιστούς από ότι σε άλλους. Ο προσδιορισμός της συνεισφοράς των περιβαλλοντικών παραγόντων, της κληρονομικότητας ή των μεταλλάξεων R, αν και αποτέλεσε μεγάλη πρόκληση, έδειξε ότι σε μερικούς ασθενείς η συνεισφορά της κληρονομικότητας ή των μεταλλάξεων R ήταν αρκετή για να προκαλέσει το συγκεκριμένο καρκίνο, σε αντίθεση με άλλους που μερικές μεταλλάξεις οφείλονταν στη κληρονομικότητα, άλλες στις μεταλλάξεις R, και άλλες στους περιβαλλοντικούς παράγοντες (Cristian Tomasetti, 2017). Ακόμη και αν η πλειοψηφία των καρκίνων είναι αποτρέψιμοι μειώνοντας την έκθεση στους περιβαλλοντικούς παράγοντες, δεν μπορεί να εκμηδενίσει ένα μεγάλο ποσοστό καρκίνων που οφείλονται σε μεταλλάξεις. Αυτό ουσιαστικά σημαίνει ότι η πρόληψη και η αιτιολογία του καρκίνου είναι στενά συνδεδεμένες αλλά έχουν διαφορετικές μετρήσεις. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί το αδενοκαρκίνωμα του πνεύμονα, το οποίο εκτιμάται ότι κατά 90% μπορεί να είναι αποτρέψιμο με τη διακοπή χρήσης καπνού που συμπεριλαμβάνεται στους περιβαλλοντικούς παράγοντες, ενώ ούτε κληρονομικοί παράγοντες έχουν εμπλακεί σε αυτό το τύπο καρκίνου. Ωστόσο περισσότερο από το 35% των γονιδιακών μεταλλάξεων στους καρκίνους πνεύμονα, αποδίδονται στις μεταλλάξεις R (Cristian Tomasetti, 2017).

Η πρωτεύουσα πρόληψη είναι ο καλύτερος τρόπος ώστε να επιτευχθεί μείωση των θανάτων. Η αναγνώριση του τρίτου παράγοντα, των μεταλλάξεων R, δεν εκμηδενίζει τη σημαντικότητα της πρωτεύουσας πρόληψης, αλλά τονίζει ότι δεν μπορούν να προληφθούν όλοι οι καρκίνοι με το τρόπο αυτό. Η πρώιμη ανίχνευση και η έγκαιρη θεραπευτική παρέμβαση μπορεί επίσης να λειτουργήσει ως σωτήρια για την ανθρώπινη ζωή και μάλιστα στις περιπτώσεις καρκίνου οφειλόμενου στις μεταλλάξεις R αποδεικνύεται ως η μόνη λύση (Cristian Tomasetti, 2017).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2ο Ανοσία και ανοσολογικοί μηχανισμοί άμυνας

Η ανοσία εκφράζει το σύνολο των μηχανισμών του οργανισμού το οποίο εξυπηρετεί τρεις βασικές ανάγκες, την άμυνα, την ομοιόσταση και την επιτήρηση (David Male, 2016). Ως άμυνα χαρακτηρίζεται η ιδιότητα του οργανισμού να αναγνωρίζει και να απομακρύνει κάθε ξένο ως προς αυτόν παράγοντα. Η ομοιόσταση είναι η βασική λειτουργία του οργανισμού να απομακρύνει όλες τις άχρηστες ουσίες του εαυτού του που προκύπτουν από φυσιολογικές καταβολικές διαδικασίες ή μετά την αντιμετώπιση ενός εισβολέα (David Male, 2016). Οι διαταραχές των ομοιοστατικών μηχανισμών μπορούν να οδηγήσουν στη πρόκληση αυτοάνοσων νοσημάτων. Η ανοσοεπιτήρηση αφορά τη λειτουργία του οργανισμού που έχει ως στόχο την αναγνώριση και την καταστροφή όλων των αλλοιωμένων κυττάρων που προκύπτουν στον οργανισμό και ενδεχομένως να προέρχονται από την επίδραση ιών ή άλλων χημικών ουσιών (David Male, 2016). Η ανοσοεπιτήρηση είναι και αυτή μια βασική λειτουργία υψίστης σημασίας, οι διαταραχές της οποίας οδηγούν στην εμφάνιση κακοήθων νοσημάτων.

Το ανοσιακό σύστημα είναι ένα διαδραστικό ευπροσάρμοστο αμυντικό σύστημα το οποίο αποτελείται από κύτταρα, μόρια, ιστούς και διαδικασίες το σύνολο των οποίων επιτελούν τις τρεις αυτές βασικές λειτουργίες του οργανισμού που προστατεύουν το σώμα από ξένα αντιγόνα όπως τα μικρόβια (βακτήρια, μύκητες, παράσιτα), ιούς καθώς και επιβλαβείς μεταβολές που λαμβάνουν χώρα εντός του σώματος όπως τα καρκινικά κύτταρα και οι τοξίνες (Goldsby A. Richard, 2013). Παράγει μια ποικιλία κυττάρων ικανών για την αναγνώριση και την εν τέλει εξουδετέρωση των ξένων εισβολέων. Η συλλογική και συντονισμένη λειτουργία του ανοσιακού συστήματος ονομάζεται ανοσολογική απόκριση και διαιρείται σε δυο δραστηριότητες την αναγνώριση και την απόκριση (Goldsby A. Richard, 2013). Κατά την ανοσολογική αναγνώριση γίνεται ο διαχωρισμός των ξένων ως προς τον οργανισμό οργανισμών ή όλων των κυττάρων του ίδιου του οργανισμού που έχουν τροποποιηθεί κατά τέτοιο τρόπο ώστε να έχουν ήδη ή πρόκειται να οδηγήσουν στη δημιουργία καρκίνου. Η αναγνώριση πυροδοτεί κατά συνέπεια τη δραστική απόκριση για τον περιορισμό και την εξουδετέρωση μη εαυτών χαρακτηριστικών (Goldsby A. Richard, 2013). Πέρα από τους δομικούς και χημικούς φραγμούς που προστατεύουν τον οργανισμό από τη μόλυνση, το ανοσοποιητικό σύστημα διαθέτει δύο γραμμές άμυνας, την μη ειδική ή φυσική/έμφυτη (innate immunity) και την ειδική ή επίκτητη ανοσία (adoptive immunity). Είναι δυο εξίσου σημαντικές πτυχές που απαρτίζουν την ανοσιακή απόκριση αν και διαφέρουν σημαντικά τόσο στη ταχύτητα όσο και στο χρονοδιάγραμμα της απόκρισης τους (Goldsby A. Richard, 2013).

2.1 Φυσική Ανοσία

Ο όρος έμφυτη ανοσία αναφέρεται σε έναν αντιγόνο-ανεξάρτητο μη ειδικό αμυντικό μηχανισμό, ο οποίος εξελικτικά αποτελεί αρχέγονη μορφή άμυνας έναντι των μικροοργανισμών και όλων των παραγόντων που προσβάλλουν τον οργανισμό. Ουσιαστικά είναι η πρώτη γραμμή άμυνας ενάντια λοιμογόνων αιτιών και η δράση της δεν απαιτεί προηγούμενη έκθεση σε αυτά (Chapel H., 2014). Σημαντικά χαρακτηριστικά της είναι η ικανότητα να αναγνωρίζει διακριτές δομές των μικροοργανισμών, να ενεργοποιεί άμεσα μηχανισμούς εξάλειψής τους και να ενεργοποιεί τους ανάλογους μηχανισμούς της επίκτητης ανοσίας για την πλήρη κάθαρση της λοίμωξης. Οι έμφυτες ανοσοαποκρίσεις αποτελούν τις αρχικές αντιδράσεις του ξενιστή ενάντια στους μικροοργανισμούς, οι οποίες έχουν ως στόχο την πρόληψη, τον έλεγχο καθώς και την εξάπλωση μιας ενδεχόμενης λοίμωξης (Chapel H., 2014). Για τις περισσότερες έμφυτες ανοσοαποκρίσεις σε μικρόβια δεν υπάρχει αλλαγή ούτε στον τρόπο αλλά ούτε και στο μέγεθος της απόκρισης έπειτα από επανειλημμένη έκθεση στο ίδιο μικρόβιο, δηλαδή υπάρχει ελάχιστη ή καθόλου μνήμη. Η σημασία της έμφυτης ανοσίας έγκειται από μελέτες στις οποίες έχει αποδειχθεί ότι ενδεχόμενες ανεπάρκειες σε οποιοδήποτε μηχανισμό έμφυτης ανοσίας αυξάνουν την επιρρέπεια σε λοιμώξεις, ακόμη και αν το επίκτητο ανοσιακό σύστημα είναι άθικτο και πλήρως λειτουργικό (Chapel H., 2014). Πολλά παθογόνα έχουν αναπτύξει μηχανισμούς αντίστασης στην έμφυτη ανοσία, που τους καθιστά κρίσιμους για την μολυσματικότητα των μικροβίων. Παρόλα αυτά οι έμφυτες ανοσοαποκρίσεις είναι ικανές να διατηρήσουν υπό έλεγχο την λοίμωξη έως ότου ενεργοποιηθούν οι επίκτητοι μηχανισμοί άμυνας. Εκτός από την καταπολέμηση των παθογόνων μικροοργανισμών η έμφυτη ανοσοαπόκριση έχει την ικανότητα να εξαλείφει τα κατεστραμμένα κύτταρα και προάγει τη διαδικασία της επιδιόρθωσης των ιστών (Chapel H., 2014). Η λειτουργία αυτή περιλαμβάνει την αναγνώριση και την απόκριση μορίων του ξενιστή που παράγονται, απελευθερώνονται ή συσσωρεύονται σε προσβεβλημένα, κατεστραμμένα ή νεκρά κύτταρα του ξενιστή που προέρχονται από μια βλάβη αποτέλεσμα μιας λοίμωξης ή από μια κυτταρική ή ιστική βλάβη (Μπούρα, 2019).

Η έμφυτη ανοσοαπόκριση ενεργοποιείται από την αναγνώριση μοριακών δομών που παράγονται από μικροβιακά παθογόνα ή αποτελούν προϊόντα τραυματισμένων ή νεκρών κυττάρων του ξενιστή και είναι συχνά απαραίτητα για την επιβίωση των μικροοργανισμών. Οι μικροβιακές ουσίες που ενεργοποιούν την έμφυτη ανοσία είναι κοινά χαρακτηριστικά για διαφορετικές τάξεις μικροβίων και ονομάζονται μοριακά πρότυπα που συνοδεύουν τα παθογόνα (**pathogen-associated molecular patterns, PAMPS**). Χαρακτηριστικά παραδείγματα των PAMPS είναι τα συστατικά του βακτηριακού κυτταρικού τοιχώματος, όπως οι λιποσακχαρίτες (**lipopolysaccharides, LPS**) και τα νουκλεϊκά οξέα όπως το δίκλωνο ιικό RNA (Jean S. Marshall, 2018). Ενδογενή μόρια που απελευθερώνονται από τραυματισμένα ή νεκρά κύτταρα του ξενιστή είναι επίσης αναγνωρίσιμα από το ανοσοποιητικό σύστημα του ξενιστή και οι ουσίες αυτές είναι γνωστές ως μοριακά πρότυπα που συνοδεύουν τη καταστροφή (**damage-associated molecular patterns, DAMPS**) (Abul K. Abbas, 2019). Τα PAMPS και τα DAMPS αναγνωρίζονται μέσω κυτταρικών υποδοχέων που βρίσκονται σε

διαφορετικές θέσεις μέσα στα κύτταρα, διαλυτά μόρια στο αίμα και στα εκκρίσεις των βλεννογόνων. Κυτταρικοί υποδοχείς για μοριακά πρότυπα που συνοδεύουν παθογόνα ονομάζονται υποδοχείς πρότυπων δομών (**pattern recognition receptors, PRR**) και εκφράζονται στην επιφάνεια, στα φαγοκυτταρικά κυστίδια και στο κυτταρόπλασμα διάφορων τύπων κυττάρων (Jean S. Marshall, 2018). Οι υποδοχείς της έμφυτης ανοσίας είναι ειδικοί για δομές που είναι κοινές σε μια ομάδα συγγενών μικροβίων, δεν διακρίνουν μικρές διαφορές μεταξύ των μικροβίων και ακριβώς για αυτό το λόγο οι έμφυτες ανοσολογικές αποκρίσεις είναι πανομοιότυπες μεταξύ τους. Όταν οι PRR προσδεθούν με τα PAMPS και DAMPS, ενεργοποιούνται τα μονοπάτια μετάδοσης σήματος που προάγουν τις αντιμικροβιακές και προφλεγμονώδεις λειτουργίες των κυττάρων στα οποία εκφράζονται (Abul K. Abbas, 2019).

Οι δύο κύριοι τύποι προστατευτικών αντιδράσεων του έμφυτου ανοσιακού συστήματος είναι η φλεγμονή και η αντική προστασία (Chapel H., 2014) (Μπούρα, 2019). Η φλεγμονή είναι η κύρια αντίδραση του συστήματος σε κατεστραμμένα ή νεκρά κύτταρα καθώς και σε συσσωρευμένες μη φυσιολογικές ουσίες σε κύτταρα και ιστούς, κατά την οποία τα κυκλοφορούντα λευκοκύτταρα και πρωτεΐνες πλάσματος μεταφέρονται στο σημείο της λοίμωξης και ενεργοποιούνται ώστε να καταστρέψουν τους παράγοντες της προσβολής (Chapel H., 2014). Η επίθεση ενάντια των μικροβίων γίνεται άμεσα ή μέσω της σύνθεσης κυτταροκινών, χημιοκινών και άλλων μορίων προσέγγισης του εισβολέα που ονομάζονται μεσολαβητές της φλεγμονής και διαμορφώνουν το χώρο δράσης και τις συνθήκες της φλεγμονώδους απόκρισης (Chapel H., 2014). Οι δε μηχανισμοί της αντικής προστασίας παρεμποδίζουν την αναπαραγωγή του ιού και προάγουν την θανάτωση των μολυσμένων κυττάρων (Μπούρα, 2019).

Στο πρώτο επίπεδο το σύστημα της έμφυτης ανοσίας διατηρεί φυσικές και χημικές άμυνες στους επιθηλιακούς φραγμούς όπως το δέρμα και το επιθήλιο της αναπνευστικής και γαστρεντερικής οδού οι οποίες παρεμποδίζουν την είσοδο των μικροοργανισμών μέσω του μειωμένου pH και των αντιβιοτικών μορίων (Goldsby A. Richard, 2013). Οι επιθηλιακές επιφάνειες σχηματίζουν φυσικούς φραγμούς ανάμεσα στον μικροοργανισμό και των ιστών του ξενιστή ενώ τα επιθηλιακά κύτταρα εκκρίνουν αντιμικροβιακές χημικές ουσίες που αποτρέπουν την περαιτέρω είσοδο των μικροβίων. Η προστατευτική λειτουργία του επιθηλιακού φραγμού είναι κατά ένα μεγάλο μέρος φυσική, καθώς τα επιθηλιακά κύτταρα σχηματίζουν στενές επαφές μεταξύ τους εμποδίζοντας τη διέλευση των μικροβίων (Goldsby A. Richard, 2013). Για παράδειγμα, στο δέρμα, η συσσώρευση των κερατινοκυττάρων αποτελεί το στρώμα της κερατίνης που εμποδίζει τη διείσδυση σε βαθύτερα στρώματα επιδερμίδας.

Αντίθετα τα επιθηλιακά κύτταρα των βλεννογόνων φραγμών της αναπνευστικής και γαστρεντερικής οδού παράγουν μια ιξώδης έκκριση που περιέχει γλυκοπρωτεΐνες που ονομάζονται βλεννίνες και παρεμποδίζει τη μικροβιακή εισβολή (Goldsby A. Richard, 2013). Τα επιθηλιακά κύτταρα, όπως και μερικά λευκοκύτταρα παράγουν δύο διαφορετικά δομικές οικογένειες πεπτιδίων, τις ντεφενσίνες και τις καθελιδίνες, που έχουν επίσης αντιμικροβιακές ιδιότητες (Abul K. Abbas, 2019). Οι ντεφενσίνες περιορίζουν τον αριθμό των μικροβίων στον επιθηλιακό φραγμό, ενώ στις δράσεις του περιλαμβάνεται και η θανάτωση των μικροοργανισμών με διάφορους μηχανισμούς που εξαρτώνται από την ικανότητα τους να εισέρχονται στις

μικροβιακές μεμβράνες και να παρεμποδίζουν τις λειτουργίες τους. Οι καθελισιδίνες προστατεύουν από λοιμώξεις με την άμεση τοξικότητα έναντι ενός ευρέως φάσματος μικροοργανισμών αλλά και από την ενεργοποίηση διάφορων αποκρίσεων και άλλων τύπων κυττάρων που προάγουν την εξουδετέρωση της λοίμωξης (Abul K. Abbas, 2019).

Αξίζει να σημειωθεί, ότι οι επιθηλιακοί φραγμοί περιέχουν ορισμένους τύπους λεμφοκυττάρων, συμπεριλαμβανομένων και των ενδοεπιθηλιακών T λεμφοκυττάρων, τα οποία αναγνωρίζουν και αποκρίνονται σε κάποια μικρόβια. Βρίσκονται στην επιδερμίδα και στο βλεννογόνο σε διάφορες συγκεντρώσεις οι οποίες εξαρτώνται από τη θέση και το είδος του ιστού (Chapel H., 2014). Φέρουν μια μικρή ποικιλομορφία αντιγονικών υποδοχέων και αυτό είναι που τα διαφοροποιεί από τα T λεμφοκύτταρα που απαντώνται στο ειδικό ανοσοποιητικό σύστημα και θα αναλυθούν παρακάτω. Κατά συνέπεια, τα ενδοεπιθηλιακά T λεμφοκύτταρα αναγνωρίζουν μια μικρή ομάδα συγγενών μικροβιακών δομών αλλά πιστεύεται ότι η ενεργοποίησή τους δεν οφείλεται στην αναγνώριση των αντιγονικών υποδοχέων αλλά από κυτοκίνες και άλλα μόρια που παράγονται από τα επιθηλιακά κύτταρα. Με τη σειρά τους τα ενδοεπιθηλιακά κύτταρα δρουν στην άμυνα του ξενιστή εκκρίνοντας κυτοκίνες, ενεργοποιώντας φαγοκύτταρα και θανατώνοντας τα μολυσμένα κύτταρα (Chapel H., 2014)..

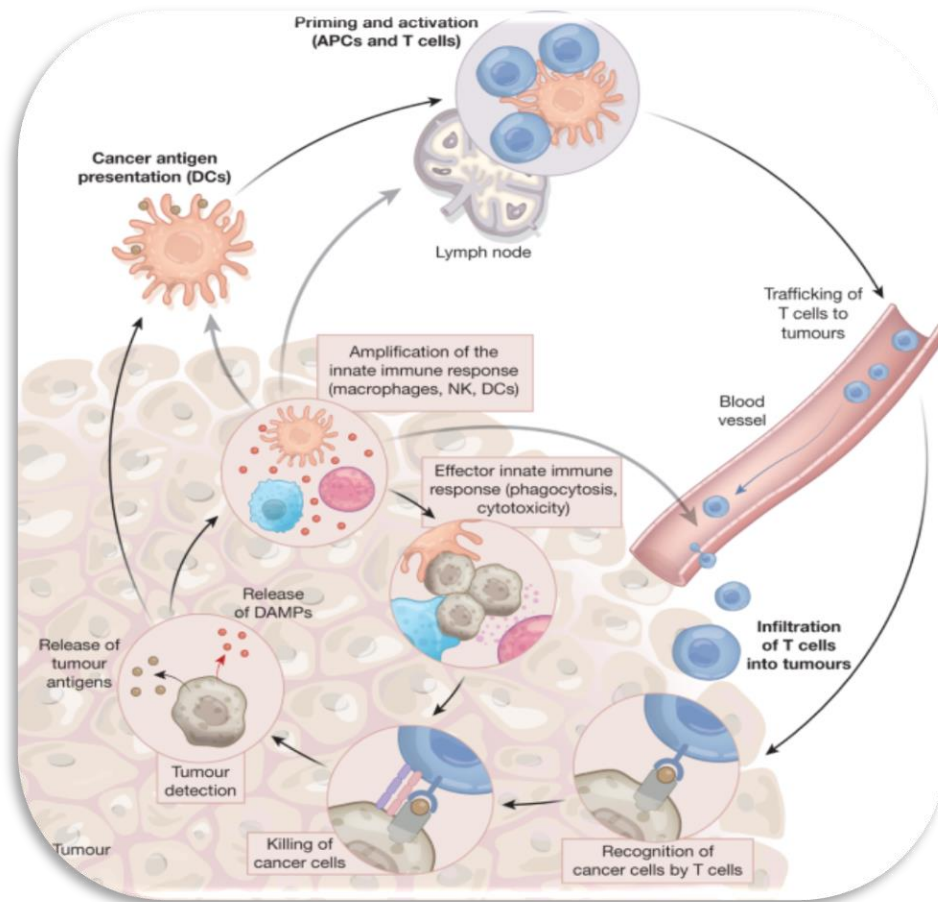
Οι μικροοργανισμοί έχουν την ικανότητα να εγκαθίστανται στους ιστούς μόνο εάν καταφέρουν να διαπεράσουν τα επιθήλια. Εφόσον οι φραγμοί αυτοί καταστραφούν ή τα παθογόνα διαπεράσουν τα επιθήλια ενεργοποιούνται οι επόμενες έμφυτες και επίκτητες ανοσοαποκρίσεις (Μπούρα, 2019). Μετά την είσοδο των μικροοργανισμών στους ιστούς είναι τα κύτταρα φρουροί των ιστών όπως τα δενδριτικά και τα σιτευτικά κύτταρα τα οποία ανιχνεύουν εξαιτίας της θέσης τους και μέσω των υποδοχέων αναγνώρισης προτύπων για PAMPS και DAMPS, τα μικρόβια που έχουν εισχωρήσει στα επιθήλια και εκκινούν τις αποκρίσεις του ξενιστή (Μπούρα, 2019). Εκκρίνουν χημειοκίνες, κυτταροκίνες και άλλα βοηθητικά μόρια και ενεργοποιούν τα υπόλοιπα κύτταρα της φυσικής ανοσίας όπως τα φαγοκύτταρα και προσελκύουν λευκοκύτταρα από το αίμα. Τα κυριότερα φαγοκύτταρα του οργανισμού είναι τα πολυμορφοπύρρηνα ουδετερόφιλα και τα μονοπύρρηνα μακροφάγα (Jean S. Marshall, 2018). Η παρουσία των φαγοκυττάρων κρίνεται αναγκαία καθώς μέσω αυτών και ανεξαρτήτως του είδους τους γίνεται η πρόσληψη ενός ευρέως αντιγονικού υλικού μέσω της **φαγοκυττάρωσης**. Κατά τη φαγοκυττάρωση τα φαγοκύτταρα περικλείουν τα μικρόβια δημιουργώντας τα *φαγосώματα* και αποβάλλουν τα κυτταρικά θραύσματα. Πολλά μικρόβια δεν φέρουν στην επιφάνεια τους συνδέτες για τους υποδοχείς των φαγοκυττάρων (Jean S. Marshall, 2018). Για την φαγοκυττάρωση τους *οψωνοποιούνται* μέσω της διαδικασίας της **οψωνοποίησης** που εκτελείται με τη βοήθεια ανοσοσφαιρινών και του συμπληρώματος που καλούνται **οψωνίνες** (Jean S. Marshall, 2018). Παρότι και τα δύο είδη φαγοκυττάρων είναι ενεργητικά και με σχεδόν κοινή λειτουργία, διαφέρουν αρκετά μεταξύ τους. Τα ουδετερόφιλα είναι βραχύβια κύτταρα με ταχύτερη δράση, τα πρώτα κύτταρα της φυσικής ανοσίας, των οποίων ο κύριος ρόλος είναι η καταπολέμηση λοιμώξεων από εξωκυττάρια βακτήρια και μύκητες (Abul K. Abbas, 2019). Σε αντίθεση με τα μακροφάγα κύτταρα, τα ουδετερόφιλα δεν ασκούν αντιγονοπαρουσίαση, περιορίζοντας απλά την διασπορά των μικροοργανισμών αλλά και των προϊόντων τους μέσω της διαδικασίας της

φαγοκυττάρωσης ειδικά οψωνοποιημένων μικροβίων και μέσω της έκκρισης μικροβιοκτόνων ουσιών που εκκρίνουν τα κοκκία του φαγοσωματικού συστήματος τους, αλλά με πιθανή καταστροφή υγιών ιστών (Abul K. Abbas, 2019).

Τα μακροφάγα κύτταρα είναι μακρόβια κύτταρα και ο ρόλος τους είναι καθοριστικός τόσο στη φυσική όσο και στην επαγωγή της ειδικής ανοσίας. Ενεργοποιούνται και επιτελούν τις λειτουργίες τους αναγνωρίζοντας διαφορετικά είδη μικροβιακών μορίων και μορίων του ξενιστή τα οποία παράγονται ως απόκριση στη λοίμωξη και την ιστική βλάβη. Εκτός της φαγοκύτωσης και της θανάτωσης των μικροβίων, δραστικό ρόλο παίζουν στις διαδικασίες επούλωσης και αναδιαμόρφωσης των ιστών, καθώς και στη κάθαρση των νεκρών και αποπτωτικών κυττάρων (Μπούρα, 2019). Ιδιαίτερα ζωτικής σημασίας είναι η παρουσία τους στις ενδοκυττάρειες λοιμώξεις, διότι διαθέτουν ένα μεγάλο αριθμό υποδοχέων μεμβράνης, μέσω των οποίων αναγνωρίζουν μικρόβια ή μεταλλαγμένα κύτταρα. Ιδιαίτερο χαρακτηριστικό των μακροφάγων κυττάρων είναι η άσκηση *αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων (antigen-presenting cells, APCs)* για την ενεργοποίηση των λεμφοκυττάρων της ειδικής ανοσίας (Jean S. Marshall, 2018).

Η σύνδεση της φυσικής και της επίκτητης ανοσίας έρχεται με τη βοήθεια των δενδριτικών κυττάρων (Zhu, 2018) (Daniil Shevryev, 2020). Πρόκειται για μια ετερογενή ομάδα κυττάρων που εξειδικεύεται στη πρόσληψη στην επεξεργασία και τη παρουσίαση του αντιγόνου στα λεμφοκύτταρα της ειδικής ανοσιακής απόκρισης. Τα άωρα δενδριτικά κύτταρα αναγνωρίζουν, προσλαμβάνουν και επεξεργάζονται το αντιγόνο, όπου σε αυτό το σημείο ξεκινά και η ωρίμανσή τους. Σε αυτό το σημείο ακριβώς αρχίζουν σταδιακά να χάνουν τη φαγοκυτταρική τους ικανότητα καθώς και τη ικανότητα πρόσληψης και επεξεργασίας του αντιγόνου (Zhu, 2018) (Jean S. Marshall, 2018) (Daniil Shevryev, 2020). Καθοριστικό ρόλο κατά τη διαδικασία της ωρίμανσης, κατέχει η παραγωγή της κυτταροκίνης **IL-2** (*interleukin 2*), η οποία διεγείρει τα *φυσικά κυτταροκτόνα κύτταρα (Natural Killer cells, NK)* (Jean S. Marshall, 2018). Τα ώριμα πλέον δενδριτικά κύτταρα λειτουργούν ως αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα ενεργοποιώντας τα T λεμφοκύτταρα (Zhu, 2018).

Τα NK κύτταρα τα οποία έχουν πλέον ενεργοποιηθεί από τα δενδριτικά κύτταρα ανήκουν στα έμφυτα λεμφοειδή κύτταρα και αποτελούν μια ιδιαίτερη ομάδα λεμφοκυττάρων που χαρακτηρίζονται από την έκφραση μιας ευρείας γκάμας υποδοχέων στην επιφάνεια τους όπως οι CD56, CD16 και CD94. Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ των υποδοχέων και των συνδετών τους καθοδηγούν και την απόκριση των κυττάρων αυτών έναντι σε μολυσμένα ή καρκινικά κύτταρα. Κατά συνέπεια, τα NK κύτταρα έχουν καθοριστικό ρόλο στην ανοσιακή απόκριση, την αντιική αλλά και την αντικαρκινική άμυνα (Μπούρα, 2019).



Εικόνα 1 Φυσική ανοσιακή απάντηση σε καρκινικά κύτταρα. Τα καρκινικά κύτταρα απελευθερώνουν αντιγόνα που ενεργοποιούν τα μακροφάγα, τα κύτταρα φυσικούς φονιάδες και τα δενδριτικά κύτταρα που κατέχουν ένα βασικό ρόλο στην έμφυτη ανοσιακή απάντηση. Τα καρκινικά αντιγόνα παρουσιάζονται από τα δενδριτικά κύτταρα και τα Τ λεμφοκύτταρα ενεργοποιούνται και διεισδύουν στα καρκινικά κύτταρα και τα σκοτώνουν.

2.2 Ειδική Ανοσία

Η έκθεση σε κάποια παθογόνα επάγει την αναμνηστική απόκριση η οποία χαρακτηρίζεται ως μια ισχυρότερη και γρηγορότερη ανοσολογική απάντηση. Αυτού του είδους η απόκριση αναπτύσσεται και ενεργεί για την εξάλειψη και την απομνημόνευση του παθογόνου αποτρέποντας κάθε άλλη επαναλαμβανόμενη έκθεση σε αυτό. Οι επίκτητες ανοσιακές απαντήσεις αποτελούν τη βάση για την αποτελεσματική ανοσοποίηση ενάντια σε μολυσματικούς παράγοντες, υποβοηθείται από ενέργειες της φυσικής ανοσίας και είναι υψίστης

σημασίας όταν το φυσικό ανοσοποιητικό σύστημα δεν φέρει το σωστό αποτέλεσμα στην ελαχιστοποίηση των μολυσματικών παραγόντων ή στην εξάλειψη αυτών (Chapel H., 2014).

Οι πρωταρχικές λειτουργίες της επίκτητης ανοσιακής απάντησης ξεκινούν από την αναγνώριση και το διαχωρισμό των μη εαυτών από τα ευατά αντιγόνα, την δημιουργία ανοσολογικών μονοπατιών επίδρασης που μειώνουν τα παθογόνα ή τα μολυσμένα κύτταρα και ολοκληρώνονται με της ανάπτυξη της ανοσολογικής μνήμης (Chapel H., 2014). Τα T και B λεμφοκύτταρα είναι τα κυριότερα κύτταρα που συμμετέχουν στην επίκτητη ανοσολογική απόκριση και διαμεσολαβούν δυο διαφορετικές αποκρίσεις, την **κυτταρική** και **χυμική** ανοσία αντίστοιχα (Μπούρα, 2019). Η επίκτητη ανοσία χαρακτηρίζεται από ειδικότητα και ποικιλομορφία καθώς στοχεύουν σε διακριτά αντιγόνα με διαφορετικά τμήματα μιας πολύπλοκης πρωτεΐνης, τους *επιτόπους*. Αυτή η δυνατότητα είναι βασισμένη στην έκφραση μιας ποικιλίας υποδοχέων που αναγνωρίζουν ένα τεράστιο αριθμό αντιγόνων και μπορούν να διακρίνουν μικρές διαφορές στη δομή μεταξύ διαφορετικών αντιγονικών επιτόπων (Goldsby A. Richard, 2013).

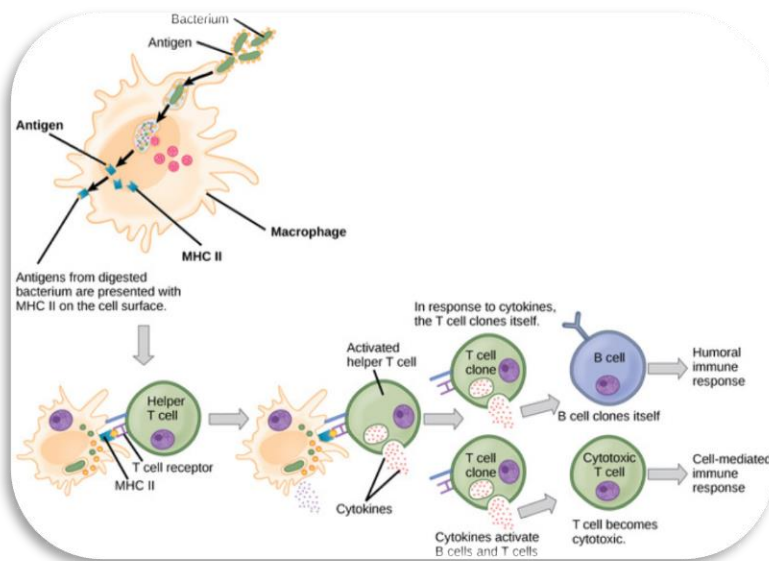
Ζωτικής σημασίας γνώρισμα της επίκτητης ανοσιακής απάντησης καθίσταται η *μνήμη* η οποία επιτρέπει στο ανοσιακό σύστημα να προσαρμόζει *δευτερογενείς ανοσοαποκρίσεις* στο ίδιο αντιγόνο και έτσι να καταπολεμά λοιμώξεις από παθογόνα που συναντώνται συχνά στο περιβάλλον (Goldsby A. Richard, 2013). Η ανοσιακή μνήμη συμβαίνει επειδή κάθε έκθεση σε αντιγόνο επάγει τη δημιουργία ειδικών λεμφοκυττάρων μνήμης για το εκάστοτε αντιγόνο τα οποία συσσωρεύονται και γίνονται περισσότερα αριθμητικά από τα αρχικά λεμφοκύτταρα στη φάση της *πρωτογενούς ανοσοαποκρίσεως* και αυτό καθιστά τη δευτερογενή ταχύτερη και αποτελεσματικότερη (Goldsby A. Richard, 2013). Όπως προαναφέρθηκε μια αξιοσημείωτη ιδιότητα του φυσιολογικού ανοσιακού συστήματος είναι η ικανότητα του να ανταποκρίνεται στα ξένα αντιγόνα και να μην αντιδρά στα αντιγόνα του «εαυτού» του. Η *ανοσιακή ανοχή (self-tolerance)* ή αλλιώς **αυτοανοχή** διατηρείται με διάφορους μηχανισμούς που περιλαμβάνουν την εξάλειψη, την απενεργοποίηση ή την καταστολή των λεμφοκυττάρων που εκφράζουν υποδοχείς αυτοαντιγόνων. Οι διαταραχές στην αυτοανεκτικότητα οδηγούν σε ανοσιακές αποκρίσεις έναντι αυτόλογων αντιγόνων και κατά συνέπεια στη παρουσία αυτοάνοσων νόσων (Chapel H., 2014).

2.2.1 Κυτταρική Ανοσία

Η κυτταρική ανοσία αφορά την επίκτητη ανοσοποίηση που επάγεται από μικρόβια εντός των κυττάρων του ξενιστή και διενεργείται από τα T λεμφοκύτταρα και κατά την οποία δεν υπάρχει παρουσία αντισωμάτων. Τα T λεμφοκύτταρα, όπως τα B και όλα τα κύτταρα του ανοσιακού συστήματος προέρχονται από το πολυδύναμο αρχέγονο κύτταρο του μυελού των οστών (stem cell) (Chapel H., 2014). Είναι πανομοιότυπα κύτταρα με τη μόνη μορφολογική διαφορά να έχει παρατηρηθεί, με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο, στην επιφάνεια των B λεμφοκυττάρων που φέρουν πολλαπλές προεξοχές, τις *ανοσοσφαιρίνες (IgM, IgD)*, χάρη στις οποίες αναγνωρίζουν τα φυσικά αντιγόνα και χωρίς τη βοήθεια των APCs (Jean S. Marshall, 2018). Αν και προέρχονται

από το ίδιο αρχέγονο κύτταρο τα T λεμφοκύτταρα διαφοροποιούνται και ωριμάζουν στο θύμο αδένα σε αντίθεση με τα B λεμφοκύτταρα που διαφοροποιούνται και ωριμάζουν στο μυελό των οστών. Τα ώριμα πλέον T λεμφοκύτταρα εκφράζουν επιφανειακούς δείκτες διαφοροποίησης (**clusters of differentiation CD4, CD8**), οι οποίοι καθορίζουν τη λειτουργική τους δράση (Jean S. Marshall, 2018). Ο θύμος αδένας αποτελεί το κατάλληλο και εξειδικευμένο μικροπεριβάλλον για τις αναδιατάξεις των γονιδίων που εκφράζουν τους υποδοχείς TCR (**T cell receptor**), την διαφοροποίηση και την ωρίμανση με την έκφραση των επιφανειακών δεικτών διαφοροποίησης καθώς και την εκπαίδευση τους ώστε να μην αντιδρούν στα ίδια αντιγόνα (Zhu, 2018).

Τα T λεμφοκύτταρα, όπως προαναφέρθηκε, εκφράζουν μια σειρά από μοναδικούς αντιγονικούς υποδοχείς TCR ο οποίος είναι μοναδικός για κάθε T λεμφοκύτταρο και έχει την ικανότητα να πολλαπλασιάζεται και να διαφοροποιείται όταν λάβει ειδικά σήματα (Zhu, 2018). Μέσω του συγκεκριμένου υποδοχέα αναγνωρίζουν πεπτιδικά αντιγόνα του **μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (major histocompatibility complex, MHC)** που εκφράζονται στην επιφάνεια των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων. Το MHC ενεργοποιεί τους TCR υποδοχείς και έτσι τα T λεμφοκύτταρα εκκρίνουν κυτοκίνες οι οποίες ελέγχουν την υπόλοιπη ανοσιακή απάντηση (Jean S. Marshall, 2018) (Zhu, 2018). Η διαδικασία της αντιγονοπαρουσίασης ωθεί τα T λεμφοκύτταρα να διαφοροποιηθούν σε **κυτταροτοξικά T λεμφοκύτταρα (cytotoxic T cells/Tc, CD8+ cells)** είτε σε **βοηθητικά T λεμφοκύτταρα (T-helper cells/Th, CD4+ cells)**.



Εικόνα 2 **T Βοηθητικά λεμφοκύτταρα στην ανοσιακή απάντηση.** Ένα βοηθητικό Τα λεμφοκύτταρο ενεργοποιείται όταν συνδεθεί με ένα αντιγόνο το οποίο έχει παρουσιαστεί από τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα μέσω του υποδοχέα MHC. Το ενεργοποιημένο T βοηθητικό λεμφοκύτταρο

Τα Tc λεμφοκύτταρα προέρχονται από την ενεργοποίηση και τη διαφοροποίηση των παρθένων CD8+ κυττάρων έπειτα από αντιγονική αναγνώριση η οποία εξαρτάται από αντιγονοπαρουσίαση μιας ομάδας

δενδριτικών κυττάρων μέσω των MHC μορίων και τη βοήθεια των CD4+ κυττάρων με τη προϋπόθεση ότι τα CD8+ και τα CD4+ αναγνωρίζουν το ίδιο αντιγόνο (Jean S. Marshall, 2018). Στο επίκτητο ανοσοποιητικό σύστημα η λειτουργία θανάτωσης κυττάρων που λειτουργούν ως ξενιστές ιών καθώς και των φαγοκυττάρων που έχουν προσλάβει βακτήρια και δεν είναι επιρρεπής στους μηχανισμούς απόπτωσης μεσολαβείται από τα κυτταροτοξικά T λεμφοκύτταρα. Ουσιαστικά τα CD8+ Tc κύτταρα καταπολεμούν ενδοκυττάρια μικρόβια θανατώνοντας τα μολυσμένα κύτταρα και για τον λόγο αυτό σε ενδοκυτταρικές λοιμώξεις η δραστικότητα θανάτωσης των κυτταροτοξικών T κυττάρων είναι σημαντική για την εξάλειψη της πηγής της μόλυνσης (Jean S. Marshall, 2018). Η IFN-γ την οποία εκκρίνουν είναι εκείνη που τα βοηθά να συμμετάσχουν στην άμυνα κατά των φαγοκυτταρωμένων κυττάρων (Zhu, 2018) (Jean S. Marshall, 2018). Πέραν όμως της εξάλειψης των μικροβίων και των κυττάρων που τα φέρουν, η εξάλειψη των όγκων είναι μια βασικότερη λειτουργία που συγκαταλέγεται στις λειτουργίες των CD8+ κυττάρων. Τα δραστικά κυτταροτοξικά T λεμφοκύτταρα καταστρέφουν εκτός από τα μολυσμένα κύτταρα και τα καρκινικά κύτταρα, μέσω της έκκρισης περφορίνης και κοκκοενζύμων (**μονοπάτι της περφορίνης**) καθώς και μέσω της διαδικασίας της απόπτωσης. Ο μηχανισμός της θανάτωσης των κυττάρων στόχων μέσω των Tc βασίζεται στη μετάδοση κυτταροτοξικών πρωτεϊνών σε αυτά, ενεργοποιώντας έτσι την απόπτωση του (Jean S. Marshall, 2018) (Daniil Shevgyrev, 2020). Η κυτταροτοξική απόκριση των CD8+ κυττάρων πυροδοτείται από τη παραγωγή της ιντερλευκίνης 12 η οποία διεγείρεται από τα Th κύτταρα. Η εξειδίκευση της θανάτωσης επιτυγχάνεται από την ανοσολογική σύναψη ανάμεσα στο Tc κύτταρο και το κύτταρο στόχο, μιας κλειστής περιοχής επαφής μέσα στην οποία εκκρίνονται τα μόρια που εκτελούν τη θανάτωση χωρίς να διαχέονται σε άλλα γειτονικά κύτταρα (Daniil Shevgyrev, 2020). Η δράση τους είναι εξαιρετικά υψηλή αφού σε λίγα λεπτά επέρχεται η απόπτωση του στόχου, ωστόσο κατά τη διάρκεια αυτής τα περισσότερα από αυτά θα καταστραφούν ενώ μερικά θα διατηρηθούν ως κύτταρα μνήμης ώστε να αντιμετωπίσουν ξανά το ίδιο αντιγόνο σε μια πιθανή δεύτερη εισβολή του. Η IL-15 είναι σημαντική για την επιβίωση των CD8+ κυττάρων μνήμης (Daniil Shevgyrev, 2020).

Τα Th λεμφοκύτταρα παρουσιάζουν διαφορές στη λειτουργικότητα τους και εκφράζουν στην επιφάνεια τους το μόριο CD4. Ο ρόλος τους περιορίζεται στη προαγωγή της ειδικής ανοσιακής απάντησης. Δεν χαρακτηρίζονται από κυτταροτοξική δράση ούτε και από φαγοκυτταρικές ικανότητες και κατά συνέπεια δεν μπορούν να φονεύσουν ευθέως ένα κύτταρο στόχο ή παθογόνα (Zhu, 2018). Τα βοηθητικά T λεμφοκύτταρα λειτουργούν ως άψογοι μεσολαβητές ώστε να κατευθύνουν άλλα κύτταρα να εκπληρώσουν τις διαδικασίες αυτές. Ενεργοποιούνται μέσω του υποδοχέα TCR αναγνωρίζοντας το αντιγόνο και απελευθερώνουν κυτοκίνες οι οποίες επηρεάζουν την δραστηριότητα πολλών κυτταρικών τύπων συμπεριλαμβανομένου και των APCs κυττάρων (Jean S. Marshall, 2018) (Zhu, 2018). Τα παρθένα CD4 T κύτταρα διαφοροποιούνται σε υποπληθυσμούς δραστικών κυττάρων ανάλογα με τις κυτοκίνες που παράγουν οι οποίες αυξάνουν την ανάπτυξη του εκάστοτε υποπληθυσμού, αναστέλλοντας την ανάπτυξη άλλων βοηθώντας στην εξέλιξη της ανοσιακής απάντησης. Διακρίνονται λοιπόν σε Th1, Th2 και Th17 λεμφοκύτταρα αντιγόνου (Jean S. Marshall, 2018) (Daniil Shevgyrev, 2020) (Zhu, 2018).

Τα Th1 χαρακτηρίζονται από τη παραγωγή της ιντερφερόνης IFN-γ η οποία ενεργοποιεί τις βακτηριοκτόνες δράσεις των μακροφάγων και προάγουν την αντική ανοσία καθώς και την ανοσία στα ενδοκυτταρικά παθογόνα. Επιπλέον, οι κυτοκίνες που προέρχονται από τα Th1 συνεισφέρουν και στη διαφοροποίηση των B

λεμφοκυττάρων που αυξάνουν την επάρκεια σε μακροφάγα αντιγόνου (Daniil Shevyrev, 2020) (Jean S. Marshall, 2018) (Zhu, 2018). Μια πιθανή ανεπάρκεια σε αυτά τα κύτταρα οδηγούν σε συγκεκριμένες αυτοάνοσες ασθένειες.

Τα Th2 κύτταρα είναι κριτικής σημασίας για τη μεσολάβηση των ανοσιακών απαντήσεων έναντι σε εξωκυτταρικά παθογόνα και είναι υπεύθυνα για την παθογένεση φλεγμονωδών και αλλεργικών ασθενειών. Χαρακτηρίζονται από την απελευθέρωση των ιντερλευκινών IL-4,5 και 13 που εμπλέκονται στη παραγωγή του αντισώματος IgE (immunoglobulin E) που παράγονται από τα B κύτταρα αντιγόνου (Jean S. Marshall, 2018) (Daniil Shevyrev, 2020) (Zhu, 2018). Πιθανή ανισορροπία της παραγωγής της Th2 κυτοκίνης σχετίζεται με την ανάπτυξη ατοπικών αλλεργικών συνθηκών.

Τα Th17 κύτταρα χαρακτηρίζονται από τη παραγωγή κυτοκινών της οικογένειας IL-17 και σχετίζονται με τις συνεχιζόμενες φλεγμονώδεις αποκρίσεις ειδικότερα στις χρόνιες λοιμώξεις και ασθένειες. Για την ολοκλήρωση του υποσυνόλου των CD4+ κυττάρων αξίζει να σημειωθεί ότι τα **ρυθμιστικά T λεμφοκύτταρα (T regulatory, Tregs)** είναι ο σημαντικότερος ρυθμιστικός πληθυσμός τους και των οποίων η αναγκαιότητα ερευνηθήκε κατά καιρούς. Η δράση τους είναι βασικής σημασίας διότι ρυθμίζουν την πολυεπίπεδη ανοσιακή απάντηση ελέγχοντας τις λειτουργίες των δραστικών κυττάρων, T effectors. Κατά αυτόν ο τρόπο είναι σε θέση να ελέγχουν αφύσικες ανοσιακές απαντήσεις έναντι αυτοαντιγόνων και κατ' επέκταση την ανάπτυξη αυτοάνοσων νοσημάτων αντιγόνου (Daniil Shevyrev, 2020) (Jean S. Marshall, 2018) (Zhu, 2018).

2.3 Χυμική Ανοσία

Η χυμική ανοσία είναι το δεύτερο σκέλος του επίκτητου ανοσιακού συστήματος και έρχεται σε πλήρη αντίθεση με την κυτταρική ανοσία κατά την οποία καταπολεμούνται ενδοκυττάρια μικρόβια (Chapel H., 2014) (Goldsby A. Richard, 2013) (Μπούρα, 2019). Αυτός ο τύπος της ειδικής ανοσίας μεσολαβείται από τα εκκρινόμενα αντισώματα και η φυσιολογική της λειτουργία είναι η εξάλειψη εξωκυττάρων μικροοργανισμών και των μικροβιακών τοξινών τους (Chapel H., 2014). Οι αντισωματικές ανοσοαποκρίσεις διακρίνονται σε **πρωτογενείς** και **δευτερογενείς** οι οποίες διαφέρουν στη ταχύτητα απόκρισης αλλά και στη ποσότητα. Οι πρωτογενείς αποκρίσεις αντισωμάτων ξεκινούν με την ενεργοποίηση των παρθένων B λεμφοκυττάρων που δεν έχουν διεγερθεί προηγουμένως. Αντιθέτως η δευτερογενής αντισωματική απόκριση αφορά τη διέγερση των πολλαπλασιαζόμενων κλώνων B λεμφοκυττάρων μνήμης. Κατά συνέπεια μια δευτερογενής απόκριση αναπτύσσεται γρηγορότερα και παράγει μεγαλύτερες ποσότητες αντισωμάτων από μια πρωτογενή (Abul K. Abbas, 2019). Η χυμική ανοσία είναι δυνατόν να μεταφερθεί σε μη ανοσοποιημένα άτομα με τη χορήγηση ορού που περιέχει αντισώματα (Chapel H., 2014).

2.3.1 Ενεργοποίηση Β λεμφοκυττάρων και παραγωγή αντισωμάτων

Τα Β λεμφοκύτταρα είναι βασικά κύτταρα και αναπόσπαστο μέρος της ειδικής ανοσιακής απάντησης και των χυμικών ανοσοαποκρίσεων. Η χυμική ανοσοαπόκριση ξεκινά με την ειδική αναγνώριση του αντιγόνου και άλλων ερεθισμάτων, συμπεριλαμβανομένου και των Τ κυττάρων, καθώς και την άμεση ενεργοποίηση των Β λεμφοκυττάρων (Abul K. Abbas, 2019). Τα Β λεμφοκύτταρα αντιπροσωπεύουν μια ξεχωριστή λεμφοκυτταρική σειρά που προκύπτει από τα αιμοποιητικά αρχέγονα κύτταρα στο μυελό των οστών και έναν ετερογενή πληθυσμό κυττάρων με διαφορετικά στάδια ωρίμανσης και μοναδικές λειτουργίες. Εκτός από την παραγωγή αντισωμάτων, τα Β λεμφοκύτταρα επιτελούν και άλλες λειτουργίες όπως η παρουσίαση των αντιγόνων και η παραγωγή κυτταροκινών (Μπούρα, 2019). Κάθε στάδιο ωρίμανσης των Β λεμφοκυττάρων χαρακτηρίζεται από μεμβρανικούς κυτταρικούς δείκτες και ένα συγκεκριμένο πρότυπο γονιδιακής έκφρασης Ig επικράτειας. Η ωρίμανση των Β κυττάρων από προγονικά κύτταρα συνοδεύεται από αλλαγές στην έκφραση των Ig γονιδίων κάτι που έχει ως συνέπεια την παραγωγή διαφορετικών μορφών Ig μορίων. Ένα ανώριμο Β λεμφοκύτταρο εκφράζει στην επιφάνεια του μια λειτουργική μεμβρανική IgM ως **BCR υποδοχέα** (Μπούρα, 2019). Το αντιγόνο προσδένεται λοιπόν στις ειδικές μεμβρανικές ανοσοσφαιρίνες IgM και IgD οι οποίες βρίσκονται στην επιφάνεια των παρθένων Β λεμφοκυττάρων διεγείροντας το πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση τους σε *πλασματοκύτταρα* και *κύτταρα μνήμης* (Abul K. Abbas, 2019).

Τα πλασματοκύτταρα είναι τα τελικώς διαφοροποιημένα Β λεμφοκύτταρα που δεσμεύονται στην άφθονη παραγωγή αντισωμάτων, τα οποία με τη σειρά τους προσδένονται με αυξανόμενη συγγένεια στους αντιγονικούς υποδοχείς (Abul K. Abbas, 2019). Είναι σχετικά βραχύβια κύτταρα τα οποία καταστρέφονται μέσω της απόπτωσης όταν ο αντιγονικός παράγοντας που υποκίνησε την παραγωγή τους αρχίζει να ελαττώνεται (Jean S. Marshall, 2018). Τα αντισώματα που παράγονται είναι τύπου IgM ή εφόσον τα ενεργοποιημένα Β λεμφοκύτταρα υποβληθούν σε **εναλλαγή ισοτύπων**, παράγονται αντισώματα και άλλων Ig ισοτύπων (Abul K. Abbas, 2019). Ωστόσο τα Β λεμφοκύτταρα μνήμης είναι τα μακρόβια επιζήσαντα κύτταρα μιας ανοσολογικής απάντησης σε έναν αντιγονικό παράγοντα τα οποία συνεχίζουν να εκφράζουν στην επιφάνεια τους αντιγονικούς υποδοχείς υψηλής συγγένειας (Jean S. Marshall, 2018) (Abul K. Abbas, 2019). Σε μια ενδεχόμενη δευτερογενή έκθεση του οργανισμού στο ίδιο αντιγόνο, η παραγωγή αντισωμάτων υψηλής συγγένειας αυξάνεται πολύ και αυτό οφείλεται στην ύπαρξη των Β λεμφοκυττάρων μνήμης (Abul K. Abbas, 2019).

Οι αντισωματικές ανοσοαποκρίσεις διακρίνονται σε **πρωτογενείς** και **δευτερογενείς** οι οποίες διαφέρουν στη ταχύτητα απόκρισης αλλά και στη ποσότητα. Οι πρωτογενείς αποκρίσεις αντισωμάτων ξεκινούν με την ενεργοποίηση των παρθένων Β λεμφοκυττάρων που δεν έχουν διεγερθεί προηγουμένως. Αντιθέτως η δευτερογενής αντισωματική απόκριση αφορά τη διέγερση των πολλαπλασιαζόμενων κλώνων Β λεμφοκυττάρων μνήμης. Κατά συνέπεια μια δευτερογενής απόκριση αναπτύσσεται γρηγορότερα και παράγει μεγαλύτερες ποσότητες αντισωμάτων από μια πρωτογενή (Abul K. Abbas, 2019).

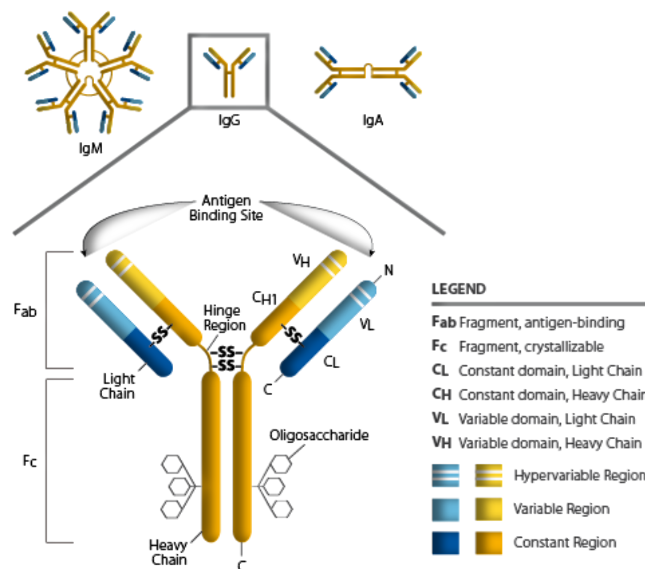
2.3.2 Αντισώματα

Τα *αντισώματα* ή *αλλιώς ανοσοσφαιρίνες (immunoglobulin, Ig)* είναι ποικιλόμορφες πρωτεΐνες του κυκλοφορικού συστήματος που έχουν την ικανότητα αναγνωρίζουν ξένες μοριακές δομές, τα γνωστά ως **αντιγόνα** και παράγονται ως απόκριση στην έκθεση τους (Goldsby A. Richard, 2013) (Abul K. Abbas, 2019). Είναι ο πρώτος τύπος μορίων με εξαιρετική ποικιλομορφία που ανακαλύφθηκε ότι μπορούν να αναγνωρίζουν ένα μεγάλο εύρος αντιγονικών δομών και να τις δεσμεύουν με μεγαλύτερη ισχύ. Συντίθενται από τα κύτταρα της Β λεμφοκυτταρικής σειράς και υπάρχουν σε δυο μορφές, τα *μεμβρανοσύνδετα* που βρίσκονται στην επιφάνεια των Β λεμφοκυττάρων λειτουργώντας ως υποδοχείς των αντιγόνων και των *εκκρινόμενων* που δρουν για τη προστασία ενάντια των μικροβίων. Τα μεμβρανοσύνδετα ενεργοποιούν τα Β λεμφοκύτταρα και επάγουν τη χυμική ανοσοαπόκριση ενώ τα εκκρινόμενα αντισώματα από τα ενεργοποιημένα Β λεμφοκύτταρα κυκλοφορούν στο πλάσμα, στις εκκρίσεις των βλεννογόνων και στους μεσοκυττάρους χώρους των ιστών με αποτέλεσμα την προστασία του οργανισμού.

Η δομή τους έδωσε πολλές πληροφορίες τόσο για τις λειτουργίες τους όσο και για την ποικιλότητα των υποδοχέων τους. Όλα τα μόρια των αντισωμάτων διαθέτουν κατά βάση τα ίδια βασικά δομικά χαρακτηριστικά, ωστόσο η ποικιλομορφία τους έγκειται στη περιοχή όπου συνδέονται με τα αντιγόνα (Abul K. Abbas, 2019). Οι ανθρώπινες ανοσοσφαιρίνες έχουν σχήμα Υ, διαθέτουν ένα συμμετρικό δομικό πυρήνα και συντίθενται από δυο όμοιες ελαφριές και βαριές αλυσίδες. Κάθε αλυσίδα αποτελείται από μια σειρά επαναλαμβανόμενων και παρόμοιων αλληλουχιών 110 αμινοξικών καταλοίπων δομημένων σε ένα σφαιρικό μοτίβο που αποκαλείται **Ig επικράτεια** (Abul K. Abbas, 2019). Ο συνδυασμός των δυο αλυσίδων σχετίζεται με ολόδια ετεροδιμερή και συνδέονται μεταξύ τους ομοιοπολικά με δισουλφιδικούς δεσμούς. Οι ελαφριές αλυσίδες είναι δραστικά όμοιες και αποτελούνται, όπως και οι βαριές αλυσίδες, από μια καρβοξυτελική **σταθερή C** περιοχή που βοηθά στις προστατευτικές και άλλες δραστικές λειτουργίες των αντισωμάτων και μια αμινοτελική **μεταβλητή V** περιοχή που συμμετέχει στην αναγνώριση του αντιγόνου. Οι δύο βαριές αλυσίδες συνδέονται μεταξύ τους με δισουλφιδικές γέφυρες και είναι αυτές που καθορίζουν τον **ισότυπο** του αντισώματος ανάλογα με τις διαφορές στη C περιοχή. Οι πέντε κύριοι ισότυποι είναι οι IgA, IgD, IgE, IgG και IgM καθένας από τους οποίους διαδραματίζει ξεχωριστό ρόλο στην ειδική ανοσία (Mark L. Chiu, 2019) (Abul K. Abbas, 2019). Οι ισότυποι IgA και IgG μπορούν να διαχωριστούν σε επιπλέον διαφορετικούς *υπότυπους* που επιτελούν διαφορετικές δραστικές λειτουργίες, ωστόσο η ανοσοσφαιρίνη IgG είναι η μοναδική που έχει επιπλέον λειτουργίες από τις λοιπές ανοσοσφαιρίνες, όπως η σύνδεση του συμπληρώματος, η δράση τους ως οψωνίνες και η εξουδετέρωση τοξινών και ιών (Abul K. Abbas, 2019). Η V περιοχή της βαριάς αλυσίδας και η V περιοχή της ελαφριάς αλυσίδας σχηματίζουν μια θέση πρόσδεσης με το αντιγόνο. Δεδομένου ότι το κάθε αντίσωμα έχει δυο βαριές και δύο ελαφριές αλυσίδες, διαθέτει τουλάχιστον δυο θέσεις πρόσδεσης για το αντιγόνο. Ένα μόριο αντισώματος διαθέτει τρία βασικά συστατικά, δύο θραύσματα αποτελούμενο από ζευγαρωμένες V περιοχές ελαφριάς και βαριάς αλυσίδας. Ολόκληρο το τμήμα αυτό έχει την ικανότητα της αντιγονικής πρόσδεσης καλείται **Fab περιοχή (Fragment, antigen binding, τμήμα πρόσδεσης αντιγόνου)**.

Το τρίτο θραύσμα αποτελείται από δύο όμοια πεπτιδία καθένα από τα οποία περιέχει C περιοχές βαριάς αλυσίδας και συμμετέχει στις δραστικές λειτουργίες. Λόγω της ικανότητας του θραύσματος να κρυσταλλώνεται σε ένα σταθερό πλέγμα καλείται **Fc περιοχή (Fragment, crystallizable**, τμήμα που κρυσταλλώνεται) (Mark L. Chiu, 2019) (Abul K. Abbas, 2019). Η μεταβλητή περιοχή του αντισώματος που βρίσκεται το σημείο αντιγονικής πρόσδεσης αποτελείται από τρεις **υπερμεταβαλλόμενες περιοχές** ή αλλιώς **περιοχές καθορισμού συμπληρωματικότητας** (complementarity determining regions, **CDRS**) μήκους δέκα αμινοξικών καταλοίπων η καθεμία.

Όλες οι λειτουργίες των αντισωμάτων βασίζονται στην ικανότητα τους να δεσμεύουν με ειδικό τρόπο τα αντιγόνα. Ένα αντιγόνο μπορεί να είναι κάθε βιολογικό μόριο καθώς και κάθε μεταβολίτης του όπως σάκχαρα και λιπίδια. Δεδομένου ότι τα μακρομόρια είναι πολύ μεγαλύτερα από τη θέση πρόσδεσης του αντισώματος, συνδέεται σε ένα τμήμα του που καλείται **επίτοπος** ή **καθοριστής**. Τα μακρομόρια τυπικά έχουν πολλαπλούς καθοριστές που ακόμα και επαναλαμβανόμενους που ο καθένας από αυτούς μπορεί να συνδεθεί με ένα αντίσωμα, μια ιδιότητα που το καθιστά **πολυδύναμο**.



Εικόνα 3 **Δομή ενός μορίου ανοσοσφαιρίνης**. Οι θέσεις πρόσδεσης του αντιγόνου σχηματίζονται από την τοποθέτηση των V_L και V_H επικρατειών. Στην εικόνα διακρίνονται οι μεταβαλλόμενες περιοχές, οι υπερμεταβαλλόμενες και οι σταθερές περιοχές του μορίου. Ο αρμός (hinge region) είναι η περιοχή των βαριών αλυσίδων που συνδέει την Fab με την Fc επικράτεια με δισουλφιδικούς δεσμούς.

Επιπλέον οι καθοριστές διαχωρίζονται σε *αλληλεπικαλυπτόμενους* ή *μη αλληλεπικαλυπτόμενους* ανάλογα τη θέση τους πάνω στο μακρομόριο και το κατά πόσο επηρεάζει τη σύνδεση του αντισώματος (Abul K. Abbas, 2019). Ωστόσο η σύνδεση του αντιγόνου είναι δυνατόν να επιφέρει διαμορφωτικές αλλαγές στις επιφάνειες τόσο του αντισώματος όσο και του αντιγόνου. Έχει μελετηθεί ιδιαίτερα ο προσδιορισμός της δομής και του

αντισώματος αλλά και το σύμπλεγμα του με το αντιγόνο (Mark L. Chiu, 2019). Η αλληλεπίδραση αντιγόνου-αντισώματος γίνεται με τρεις τρόπους, «κλειδιού-κλειδαριάς», επαγόμενης εφαρμογής και της διαμορφωτικής επιλογής. Στη πρώτη περίπτωση τα δύο μόρια αλληλοεπιδρούν κατά τέτοιο τρόπο όπου οι αλλαγές στην επιφάνεια πρόσδεσης και μη των μορίων ελαχιστοποιούνται. Αντίθετα στη περίπτωση της επαγόμενης εφαρμογής οι διαμορφωτικές αλλαγές είναι ιδιαίτερα εκτενής και ιδιαίτερα στις CDR περιοχές, μετά τη σύνδεση με το αντιγόνο. Στη τελευταία περίπτωση, της διαμορφωτικής επιλογής, το αντιγόνο βρίσκεται σε διαφορετικές διαμορφωτικές καταστάσεις πριν την σύνδεση του αντισώματος. Οι αντισωματικές συνδέσεις σε αυτή τη περίπτωση βασίζονται σε αυτές τις καταστάσεις του αντιγόνου, το οποίο μπορεί να επηρεάσει το μικροπεριβάλλον γύρω από αυτό. Η μελέτη του τρόπου δέσμευσης αντιγόνου-αντισώματος έχει οδηγήσει στην ανάπτυξη καλύτερου θεραπευτικού σχεδιασμού αντισωμάτων και έχει συνεισφέρει γενικότερα στη βελτιστοποίηση της φαρμακολογίας (Mark L. Chiu, 2019).

2.4 Ανοσιακοί μηχανισμοί και δράση εμβολίων

Στο τέλος του κεφαλαίου αυτού αξίζει να αναφερθεί ότι η ανοσία υπάρχει σε δυο μορφές. Η φυσική **ενεργητική ανοσοποίηση** ενός οργανισμού είναι η φυσική νόσησή του και προέρχεται από τον αντιγονικό ερεθισμό όπου επάγει την ενεργοποίηση των απαιτούμενων κυττάρων και τη παραγωγή αντισωμάτων. Αυτού του είδους η ανοσία διαρκεί εφόρου ζωής για τον συγκεκριμένο αντιγονικό παράγοντα (Μπούρα, 2019). Ωστόσο η τεχνητή ενεργητική ανοσοποίηση προέρχεται επιτυγχάνεται μέσω του **εμβολιασμού** ζωντανών εξασθενημένων ή αδρανοποιημένων μικροοργανισμών, όπου το ανοσιακό σύστημα ενεργοποιείται αυτόματα και παράγει αντισώματα (Jean S. Marshall, 2018) (Abul K. Abbas, 2019) (Μπούρα, 2019). Σε πλήρη αντίθεση έρχεται όμως η **παθητική ανοσοποίηση**. Η παθητική ανοσοποίηση είναι η μορφή ανοσίας που επέρχεται φυσικά με τη μεταφορά IgG και IgA μητρικών αντισωμάτων στο έμβρυο κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας. Είναι δυνατόν να επέλθει και τεχνητά σε ένα άτομο μέσω ενός άλλου ήδη ανοσοποιημένου ατόμου με τη μεταφορά αντισωμάτων ή λεμφοκυττάρων έναντι ενός συγκεκριμένου αντιγόνου. Κατά συνέπεια, το άτομο θα έχει ανοσοποιηθεί για ένα συγκεκριμένο αντιγόνο χωρίς να έχει προηγουμένως εκτεθεί σε αυτό (Jean S. Marshall, 2018) (Abul K. Abbas, 2019) (Μπούρα, 2019). Η μόνη ανοσία που διατηρείται εφόρου ζωής σε ένα άτομο είναι η φυσική ενεργητική ανοσία, ενώ κάθε άλλη ανοσία που προέρχεται με οποιοδήποτε άλλο τρόπο είναι παροδική, διαρκεί από λίγες εβδομάδες έως και λίγους μήνες ζωής ή εξαρτάται από το χορηγούμενο εμβόλιο (Μπούρα, 2019).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο Μονοκλωνικά αντισώματα ως θεραπευτική αντιμετώπιση του καρκίνου και άλλων παθήσεων

Στις μέρες μας, στο θεραπευτικό πλαίσιο του καρκίνου έχει κυριαρχήσει η ανοσοθεραπεία, μια στοχευμένη θεραπεία που υπερτερεί σε σχέση με τις πιο συμβατικές μεθόδους, την χημειοθεραπεία, την ακτινοθεραπεία ακόμα και τη χειρουργική επέμβαση (Ilgin Kimiz-Gebologlu, 2018). Η ανοσοθεραπεία χρησιμοποιεί συγκεκριμένα μέρη του ανοσοποιητικού συστήματος του ασθενούς και έχει ως απώτερο στόχο την επανενεργοποίηση του ή την ενίσχυσή του για αποτελεσματικότερη στόχευση των καρκινικών κυττάρων και την καταστροφή τους (Ilgin Kimiz-Gebologlu, 2018). Οι κυριότεροι μέθοδοι θεραπείας που χρησιμοποιούνται για την ανοσοθεραπεία καρκίνου είναι τα αντικαρκινικά εμβόλια, η θετή κυτταρική θεραπεία (*cell adoptive therapy*), οι κυτοκίνες και τα μονοκλωνικά αντισώματα (*monoclonal Antibodies, mAb*) (Ilgin Kimiz-Gebologlu, 2018).

Τα αντικαρκινικά εμβόλια προσπαθούν να επηρεάσουν το ανοσοποιητικό σύστημα του ασθενούς δημιουργώντας ένα είδος επίθεσης ενάντια στα καρκινικά κύτταρα. Αποτελούνται από ανοσογόνους επιτόπους, συνήθως από καρκινικά αντιγόνα και έτσι επιφέρουν μια ανοσοδραστικότητα, ειδική ως προς τον όγκο, *in vivo*. Για την αύξηση της αποτελεσματικότητας και της επίδρασης τους, χορηγούνται συμπληρωματικά ανοσοενισχυτικές ουσίες, όπως τα δενδριτικά κύτταρα τα οποία έχουν την ικανότητα να ενεργοποιούν και να υποστηρίζουν την ανοσιακή απάντηση (Ilgin Kimiz-Gebologlu, 2018). Τα αντικαρκινικά εμβόλια δείχνουν να είναι μια βιώσιμη επιλογή ικανή για τη θεραπεία καρκίνου τελικού σταδίου χρησιμοποιώντας το ανοσοποιητικό σύστημα του ίδιου του ασθενούς. Παρότι η δράση τους έχει αξιολογηθεί εδώ και τουλάχιστον δυο δεκαετίες, ο FDA έχει εγκρίνει μόνο ένα από αυτά, παραμένοντας μια αναδυόμενη ελκυστική προσέγγιση για τη πρόκληση μιας μακροχρόνιας αντικαρκινικής ανοσίας (Ilgin Kimiz-Gebologlu, 2018).

Η θετή κυτταρική θεραπεία είναι μια διαδικασία κατά την οποία χορηγούνται ανοσολογικά ενεργά κύτταρα για τη θεραπεία της ασθένειας. Μια συλλογή ανοσοποιητικών κυττάρων, κυρίως Τ-λεμφοκυττάρων, από το περιφερικό αίμα του ασθενούς ή τον ίδιο τον όγκο απομονώνονται και αναπαράγονται *in vitro* σε ειδικά ως προς τον όγκο ανοσοποιητικά κύτταρα. Στην συνέχεια, τα ενεργά Τ-λεμφοκύτταρα εγχέονται εκ νέου στον ασθενή (Ilgin Kimiz-Gebologlu, 2018). Παρομοίως συμβαίνει και με τη μέθοδο των κυτοκινών (ιντερλευκίνες, ιντερφερόνες), χημικών ουσιών παραγόμενων από τα ανοσοποιητικά κύτταρα που δραματίζουν σημαντικό ρόλο στη παραγωγή και τη δραστηριότητα του ανοσοποιητικού συστήματος (Ilgin Kimiz-Gebologlu, 2018).

Από τις αρχές του 20^{ου} αιώνα, ο βασικός στόχος της Θεραπευτικής ήταν η ανάπτυξη εξειδικευμένων φαρμάκων με εκλεκτική δράση σε μικροοργανισμούς και καρκινικά κύτταρα διατηρώντας ανέπαφα τα φυσιολογικά κύτταρα του ξενιστή και το μικροπεριβάλλον τους. Το ξεκίνημα έγινε με τον Paul Ehrlich (1845-1915), ο οποίος διατύπωσε τη θεωρία των υποδοχέων, σύμφωνα με την οποία τα φάρμακα μπορούν να συνδεθούν με συγκεκριμένα μεγαλομόρια και μέσω των οποίων εκδηλώνουν τις ενέργειές τους. Η θεωρία επιβεβαιώθηκε με την ανακάλυψη της πενικιλίνης, η οποία αναστέλλει ένα ένζυμο των μικροβίων ειδικό για

την ανάπτυξη και το πολλαπλασιασμό τους. Η σύνθεση λοιπόν χημικών ενώσεων απόλυτα εξειδικευμένων σε κυτταρικούς υποδοχείς δίνει τη δυνατότητα για την επιλογή ειδικών κυττάρων-στόχων για την απόδοση ενός φαρμακευτικού αποτελέσματος (Μαρσέλος, 2015). Η αναγνώριση και η μοριακή ταυτοποίηση κυτταρικών υποδοχέων έχει ανοίξει νέους ορίζοντες στη θεραπευτική αντιμετώπιση τόσο του καρκίνου όσο και άλλων παθήσεων. Η χρήση φαρμάκων που εμφανίζουν μεγάλη συγγένεια με κυτταρικούς υποδοχείς τους οποίους είτε διεγείρουν είτε αναστέλλουν παρέχει τη δυνατότητα ειδικής παρέμβασης και επίδρασης σε συγκεκριμένες λειτουργίες κυττάρων. Οι υποδοχείς πρόσδεσης ορισμένων ενδογενών αυξητικών παραγόντων, όπως ο επιδερμικός αυξητικός παράγοντας (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR, HER-1, HER-2), οι οποίοι διεγείρουν τη διαφοροποίηση και το πολλαπλασιασμό των κυττάρων, θεωρήθηκαν ιδανικοί στόχοι για τις φαρμακευτικές ενώσεις. Άλλα σημεία εκλεκτικής δράσης, αποτελούν οι επιφανειακές πρωτεΐνες που βρίσκονται κυρίως στα λεμφοκύτταρα, όπως οι CD20, CD22, CD55, CD59. Αν και ο φυσιολογικός τους ρόλος παραμένει αδιευκρίνιστος, έχουν φανεί ιδιαίτερα χρήσιμες, εκμεταλλεόμενοι τις αντιγονικές ιδιότητές τους για την ανάπτυξη ειδικών αντισωμάτων και την, κατ' επέκταση, αναγνώριση συγκεκριμένων κυττάρων (Μαρσέλος, 2015).

Έχει διαπιστωθεί ότι πολλά καρκινικά κύτταρα είναι θετικά στη παρουσία του υποδοχέα EGFR, HER-1 και HER-2, επομένως η θεραπευτική παρέμβαση με ανασταλτικά μόρια του εξωκυττάρου ή του ενδοκυττάρου τμήματος του υποδοχέα θα ήταν μάλλον ευεργετική για τον ασθενή. Ο σχεδιασμός λοιπόν ειδικών αντισωμάτων με υψηλή συγγένεια πρόσδεσης, των μονοκλωνικών αντισωμάτων, αποτέλεσε την αφετηρία της θεωρίας αυτής, αν και τα πρώτα αποτελέσματα της εφαρμογής τους δεν ήταν τα αναμενόμενα. Επιπλέον οι μεμβρανικές πρωτεΐνες CD, με τον λιγότερο σαφή ρόλο στη λειτουργία των κυττάρων και δεδομένου ότι η παρουσία τους ποικίλει σε διάφορους τύπους κυττάρων του αιμοποιητικού συστήματος και κατά τη πορεία της ωρίμανσής τους, προσφέρονται για το σχεδιασμό αντισωμάτων με δυνατότητα στόχευσης και αυξημένης τοξικής δράσης (Μαρσέλος, 2015).

Τα αντισώματα έχουν αποδείξει τη θεραπευτική τους αξία εδώ και έναν αιώνα. Το 1970 ξεκίνησε η παραγωγή μονοκλωνικών αντισωμάτων ποντικού με τη βοήθεια της τεχνολογίας σύντηξης υβριδώματος (Sodoyer, 2017). Η εξέλιξη επήλθε τις επόμενες δεκαετίες, τροφοδοτώντας μια επανάσταση τόσο στο τομέα της Βιοτεχνολογίας, όσο και της Φαρμακευτικής Βιομηχανίας (Χία, 2017). Ακόλουθες προσεγγίσεις οδήγησαν στην εξανθρώπιση των μονοκλωνικών αντισωμάτων και επέτρεψαν τη δημιουργία νέων που δεν θα αναγνωρίζονταν ως ξένα από το ανθρώπινο ανοσιακό σύστημα (Prabhakaran, 2018). Σήμερα τα μονοκλωνικά αντισώματα έχουν εξελιχθεί σε θεραπευτικά σκευάσματα για τη θεραπεία του καρκίνου, τη θεραπεία λοιμώξεων και αυτοάνοσων νοσημάτων (Χία, 2017). Στα πλαίσια της αντικαρκινικής ανοσοθεραπείας, τα μονοκλωνικά αντισώματα κατέχουν, ως επί το πλείστον, τη πρώτη στρατηγική αντιμετώπισης σε κλινικές εφαρμογές (Ilgin Kimiz-Gebologlu, 2018).

3.1 Δομή, Παραγωγή και εφαρμογές των Μονοκλωνικών Αντισωμάτων

Το αποτέλεσμα της εισβολής μιας ξένης ουσίας στον οργανισμό είναι η ενεργοποίηση των Β-λεμφοκυττάρων και η παραγωγή αντισωμάτων. Όπως έχει αναλυθεί στο προηγούμενο κεφάλαιο, τα αντισώματα αναγνωρίζουν τις περιοχές των αντιγονικών επιτόπων. Στη περίπτωση που το αντίσωμα αναγνωρίσει έναν μοναδικό επίτοπο τότε ονομάζεται **μονοκλωνικό αντίσωμα** (*monoclonal antibody*, **mAb**) (Ilgin Kimiz-Gebologlu, 2018). Πρόκειται για μια καθαρή συλλογή πανομοιότυπων αντισωμάτων μοναδικής ειδικότητας (Abul K. Abbas, 2019). Τα μονοκλωνικά αντισώματα είναι μονοειδικά αντισώματα και φυσιολογικά προέρχονται από πανομοιότυπα Β λεμφοκύτταρα υψηλής συγγένειας και ειδικότητας ενάντια σε ένα ειδικό επίτοπο ενός αντιγόνου (Hilal Ahmed Parray, 2020). Ωστόσο από τη δεκαετία του 1970, ο Georges Kohler και ο Cesar Milstein κατάφεραν να απομονώσουν και να αναπαράγουν τα μονοκλωνικά αντισώματα με την τεχνολογία του υβριδιώματος. Η τεχνολογία του υβριδιώματος περιλαμβάνει τη σύντηξη κυττάρων σπλήνας αρουραίου, ανοσοποιημένα με ένα ειδικό αντιγόνο, και μια κυτταρική σειρά μυελώματος ποντικού (Ilgin Kimiz-Gebologlu, 2018). Τα συντηγμένα κύτταρα ονομάζονται *υβριδώματα* επειδή είναι υβρίδια φυσιολογικών κυττάρων και ενός όγκου μυελώματος. Το κάθε υβρίδωμα παράγει μόνο μια ανοσοσφαιρίνη Ig προερχόμενη από ένα Β κύτταρο ανοσοποιημένου ζώου (Abul K. Abbas, 2019). Τα αντισώματα που παράγονται από πολλούς κλώνους υβριδωμάτων ελέγχονται για τη σύνδεση τους με το επιθυμητό αντιγόνο και στη συνέχεια πολλαπλασιάζεται. Τα προϊόντα των κλώνων αυτών είναι τα μονοκλωνικά αντισώματα που είναι ειδικά για τον μοναδικό επίτοπο του αντιγόνου που χρησιμοποιήθηκε για την ανοσοποίηση του ποντικού (Abul K. Abbas, 2019). Κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών, παρατηρήθηκε ότι ο χρόνος ημιζωής καθώς και η αποτελεσματικότητα των αντισωμάτων μειώνονταν σημαντικά έπειτα από επαναλαμβανόμενη χορήγηση. Αυτό οφείλονταν στη υψηλή ανοσία που εμφάνιζαν τα μονοκλωνικά αντισώματα στο ανθρώπινο σώμα και στη ανάπτυξη των ανθρώπινων αντισωμάτων κατά των αντισωμάτων του ποντικού (**HAMA**, *Human AntiMouse Antibody*) (Ilgin Kimiz-Gebologlu, 2018). Η τεχνολογία του ανασυνδυασμένου DNA έλυσε το πρόβλημα αντικαθιστώντας τα αντισώματα ποντικού με χιμαιρικά, εξανθρωπισμένα ή ανθρώπινα αντισώματα (Ilgin Kimiz-Gebologlu, 2018). Όπως έχει ήδη αναλυθεί στο Κεφάλαιο 2, ένα αντίσωμα αποτελείται από τη σταθερή Fc περιοχή και τη μεταβλητή Fab περιοχή. Με τη τεχνική του υβριδισμού προκύπτουν αμιγή αντισώματα ποντικού ή ανθρώπου. Στα χιμαιρικά αντισώματα αντικαθίστανται όλη η σταθερή περιοχή με το ανθρώπινο αντίσωμα και διατηρείται η αρχική μεταβλητή περιοχή του ποντικού. Στα εξανθρωπισμένα αντισώματα κυριαρχεί το ανθρώπινο αντίσωμα φέροντας μόνο τη περιοχή ειδικότητας και συμπληρωματικότητας με το ειδικό αντιγόνο (Μαρσέλος, 2015).

Οι εφαρμογές των mAbs είναι πολλές, κατά βάση περιλαμβάνει την ιατρική διάγνωση, τη θεραπεία καθώς και την ιατρική έρευνα. Η ταυτοποίηση φαινοτυπικών δεικτών που είναι μοναδικοί σε συγκεκριμένους τύπους κυττάρων, όπως για παράδειγμα οι δείκτες συμπλέγματος διαφοροποίησης CD, καθώς και η διάγνωση μολυσματικών ή συστηματικών νόσων με την ανίχνευση συγκεκριμένων αντιγόνων ή

αντισωμάτων στο αίμα, είναι ιατρικές εφαρμογές στις οποίες έχουν συμβάλει τα μονοκλωνικά αντισώματα (Abul K. Abbas, 2019). Ιχνηθετημένα μονοκλωνικά αντισώματα, ειδικά ως προς ποικίλες πρωτεΐνες, στοχεύουν στη ταυτοποίηση των όγκων. Με τη πρόοδο της ιατρικής έρευνας και την άριστη εξειδίκευση που διαθέτουν τα μονοκλωνικά αντισώματα, χρησιμοποιούνται για να στοχεύσουν σε κύτταρα και μόρια που συμμετέχουν στη παθογένεια πολλών νοσημάτων, λειτουργώντας ως θεραπευτικά (Abul K. Abbas, 2019). Σήμερα τα μονοκλωνικά αντισώματα έχουν ταξινομηθεί σε δυο μεγάλες κατηγορίες, τα διαγνωστικά και τα θεραπευτικά έχουν εγκριθεί και φέρουν άδεια κυκλοφορίας από την Ευρωπαϊκή Ένωση (Μαρσέλος, 2015). Από το 2014, 34 θεραπευτικά mAbs προβλέφθηκαν ως χρήσιμα για τη θεραπεία καρκίνου, αυτοάνοσων νοσημάτων και λοιμώξεων. Το 2014, δώδεκα μονοκλωνικά αντισώματα έλαβαν έγκριση από τον FDA για τη θεραπεία ποικίλων όγκων και αιματολογικών κακοηθειών (R Demlova, 2016)

3.2 Τύποι μονοκλωνικών αντισωμάτων

Τα τελευταία χρόνια η μοριακή βιολογία έχει καταφέρει να αναπτύξει σημαντικές στοχευμένες θεραπείες για τους συμπαγείς όγκους. Η επίτευξη του καθορισμού και της απομόνωσης των καταλληλότερων στόχων για καινοτόμες στοχευμένες θεραπείες, οδήγησε στο σχεδιασμό και την ανάπτυξη *γυμνών (naked mAbs)* ή *συζευγμένων (conjugated mAbs)* ενάντια μορίων που είναι υπεύθυνα για τους παθογόνους μηχανισμούς γένεσης του καρκίνου. Τα γυμνά mAbs είναι εκείνα που δεν φέρουν κανένα φάρμακο ή ραδιενεργό υλικό, σε αντίθεση με τα συζευγμένα που είναι συνδεδεμένα με ένα χημειοθεραπευτικό φάρμακο (**chemolabeled**), ραδιενεργό ισότοπο (**radiolabeled**) ή μια τοξίνη(**toxins immunoconjugates**) (Andreas A Argyriou, 2009).

Τα αντισώματα *διπλής ειδικότητας (Bispecific mAb, bsAb)* είναι μια κατηγορία μονοκλωνικών αντισωμάτων που συνδυάζουν ειδικότητες δυο αντισωμάτων και αντιμετωπίζουν ταυτόχρονα διαφορετικά αντιγόνα και επιτόπους. Τα μονοκλωνικά αντισώματα με αυτή τη λειτουργικότητα μπορούν να επέμβουν σε πολλαπλούς υποδοχείς επιφανείας και θέσεις πρόσδεσης άμεσα συνυφασμένες με ογκογόνες διαδικασίες (Roland E.Kontermann, 2015). Στη πραγματικότητα τα αντισώματα αυτού του είδους δημιουργούνται από τη σύζευξη δυο διαφορετικών, καθαρών μονοκλωνικών αντισωμάτων και κατηγοριοποιούνται σε δυο μεγάλες ομάδες, αυτών που φέρουν την Fc περιοχή και αυτών που στερούνται αυτής (Roland E.Kontermann, 2015). Η πρώτη ομάδα εξασφαλίζει τη καθαρότητα των bsAbs καθώς και τη βελτιωμένη διαλυτότητα και σταθερότητα τους. Αντιθέτως τα bsAbs που στερούνται της Fc στηρίζονται αποκλειστικά στη σύνδεση του αντιγόνου ώστε να ασκήσουν τις θεραπευτικές δραστηριότητες τους (Roland E.Kontermann, 2015). Ο μεγαλύτερος στόχος των bsAbs είναι η προσέγγιση διαφορετικών στόχων που εμπλέκονται σε παθοφυσιολογικές διαδικασίες, αυξάνοντας τη θεραπευτική επιτυχία (Roland E.Kontermann, 2015).

3.2.1 Μηχανισμοί δράσης

Στις προηγούμενες δεκαετίες, όπου οι μηχανισμοί δράσης των μονοκλωνικών αντισωμάτων δεν είχαν ολοκληρωτικά διευκρινιστεί, οι πιθανοί τρόποι με τους οποίους θα μπορούσαν δρουν, βασίζονταν στην αλληλεπίδραση μεταξύ του αντισώματος και του αντιγόνου του όγκου. Η αλληλεπίδραση αυτή θα προκαλούσε την απόπτωση ενεργοποιώντας τους μηχανισμούς του συμπληρώματος (Andreas A Argyriou, 2009). Σήμερα οι μηχανισμοί δράσης είναι πιο ξεκάθαροι. Η αντικαρκινική ανοσοθεραπευτική δραστηριότητα των μονοκλωνικών αντισωμάτων βασίζεται σε πέντε βασικούς μηχανισμούς.

Τα mAbs δρουν διακόπτοντας την αλληλεπίδραση του προσδέτη-υποδοχέα (Marks, 2016). Η αλληλεπίδραση προσδέτη υποδοχέα είναι το πρωταρχικό βήμα σε κυτταρικά γεγονότα όπως ο πολλαπλασιασμός, η προσκόλληση και η μετανάστευση. Η σύνδεση του αντισώματος στη διεπαφή του προσδέτη-υποδοχέα μπορεί να μπλοκάρει την αλυσίδα εξέλιξης της ασθένειας. Οι προσδέτες στόχοι περιλαμβάνουν, αυξητικούς παράγοντες (VEGF), κυτοκίνες (TNF, IL-1b, IL12/23 κ.α) και ανοσοποιητικά συστατικά (IgE) (Marks, 2016).

Η εξάλειψη κυττάρων στόχων μέσω της εξαρτωμένης από το αντίσωμα κυτταρικής κυτταροτοξικότητας και της εξαρτωμένης από το συμπλήρωμα κυτταρικής κυτταροτοξικότητας (Marks, 2016). Στη πρώτη περίπτωση μηχανισμού τα mAbs συνδέονται με τα αντιγόνα στην επιφάνεια των καρκινικών κυττάρων και εν συνεχεία οι υποδοχείς Fc των μακροφάγων και των NK κύτταρων αναγνωρίζουν αυτό το σημείο σύνδεσης. Η διασύνδεση των κυττάρων απελευθερώνει κυτταροτοξικούς παράγοντες και επέρχεται ο κυτταρικός θάνατος (Ilgin Kimiz-Gebologlu, 2018). Στη δεύτερη περίπτωση μηχανισμού, τα mAbs συνδέονται στα αντιγόνα επιφάνειας των κυττάρων στόχων και μέσω πολλαπλών μονοπατιών ενεργοποιεί το συμπλήρωμα το οποίο συνδέεται στα μονοκλωνικά αντισώματα. Η σύνδεση αυτή οδηγεί στην επαγωγή ενός μεμβρανικού συμπλέγματος επίθεσης και ενεργοποιείται το σύστημα του συμπληρώματος το οποίο λύει το κύτταρο στόχο (Ilgin Kimiz-Gebologlu, 2018).

Η παραγωγή συμπλέγματος T-κυτταροτοξικών διαδραματίζει ουσιαστικό ρόλο στο κλινικό αποτέλεσμα ενάντια στο καρκίνο και ειδικά στου παχέος εντέρου. Τα μονοκλωνικά αντισώματα μπορεί να αναγνωρίσουν τους υποδοχείς των T-κυτταροτοξικών κυττάρων αναπαριστώντας τη δράση της αναγνώρισης του αντιγόνου και να προκαλέσουν την παραγωγή κυτταροτοξικών παραγόντων, όπως η IL-2 και η INFγ (Marks, 2016). Δεδομένου ότι το σύμπλεγμα T-κυττάρων και mAbs αναγνωρίζουν μόνο τους υποδοχείς Fcγ οι οποίοι δεν εκφράζονται στα καρκινικά κύτταρα, τα αντισώματα διπλής ειδικότητας (Bispecific mAb) αποτελούν την ιδανική λύση. Το διπλής ειδικότητας μόριο, αναγνωρίζοντας δυο επιτόπους, αναμένεται να γεφυρώσει τα καρκινικά κύτταρα με τα T-κύτταρα οδηγώντας τα στη καταστροφή τους (Marks, 2016).

Η απορρύθμιση του υποδοχέα τυροσίνης κινάσης από τη σύνδεση του αντισώματος οδηγεί στην πιο αποτελεσματική απενεργοποίηση του υποδοχέα EGFR. Αυτή η προσέγγιση δίνει μια πολύ καλή στρατηγική θεραπείας με αντισώματα (Marks, 2016). Ωστόσο, για την επιτυχή απορρύθμιση του υποδοχέα, είναι

αναγκαίο, όχι μόνο τα mAbs να είναι σχεδιασμένα για να συνδεθούν σε διακριτούς επιτόπους, αλλά και να είναι έτσι διαμορφωμένοι για τους βέλτιστους επιτόπους (Marks, 2016).

Τέλος, ένα συζευγμένο με το αντίσωμα φάρμακο αποτελεί ένα εγκεκριμένο τρόπο κλινικής χρήσης. Έπειτα τη σύνδεση αντισώματος με το στόχο, τη σύζευξη αντισώματος-αντιγόνου και την εσωτερίκευση τους, το απελευθερωμένο πλέον φάρμακο μπορεί να επέμβει στις ενδοκυτταρικές λειτουργίες, όπως η διακοπή σύνθεσης DNA (Marks, 2016).

Τα αντισώματα ως φάρμακα έχουν προσφέρει μεγάλο όφελος σε ένα μεγάλο αριθμό καρκίνων τις τελευταίες δεκαετίες. Η περισσότερη μελέτη και η καλύτερη κατανόηση των μηχανισμών δράσης τους μπορεί να οδηγήσει στη ραγδαία ανάπτυξη πιθανών και με περισσότερη ακρίβεια σχεδιασμένων θεραπευτικών αντισωμάτων στο ποικίλο υπόβαθρο του εκάστοτε ασθενούς (Marks, 2016).

3.2.2 Φαρμακολογία, φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική των μονοκλωνικών αντισωμάτων

Ο FDA έχει εγκρίνει ως σήμερα μια πληθώρα mAbs ως αντικαρκινική θεραπεία. Γενικώς, τα mAbs προσδίδουν μεγαλύτερη δραστικότητα προκαλώντας λιγότερες παρενέργειες από τις συμβατικές θεραπείες. Συγκριτικά με τα αντικαρκινικά φάρμακα, τα mAbs εκθέτουν μοναδικά χαρακτηριστικά στη φαρμακοκινητική και τη φαρμακοδυναμική τους. Επιπλέον, τα κλινικά δεδομένα αυτά μπορούν να χρησιμοποιηθούν για καθοδήγηση της κλινικής δοκιμής, τη βελτίωση της θεραπευτικής αποτελεσματικότητας και στον ορθολογικό σχεδιασμό της πρωτεϊνικής μηχανικής των καινοτόμων βιοφαρμακευτικών προϊόντων (Ningning Xu, 2016).

Η φαρμακολογία τους αφορά την αλληλεπίδραση των mAbs με τα καρκινικά κύτταρα. Με βάση αυτή, μονοκλωνικά αντισώματα διαθέτουν την ικανότητα να στοχεύουν σε παράγοντες και γονίδια που υπερεκφράζονται σε συγκεκριμένους τύπους καρκίνου, όπως ο καρκίνος του μαστού, του πνεύμονα, του γαστρεντερικού και στα non-Hodgkin λεμφώματα (Ningning Xu, 2016).

Το μοντέλο της φαρμακοκινητικής που περιλαμβάνει την απορρόφηση την κατανομή και τη κάθαρση των μονοκλωνικών αντισωμάτων, έχει αναπτυχθεί για την εκτίμηση των κινητικών προφίλ της συγκέντρωσης τους στο πλάσμα στο χρόνο. Αυτό το μοντέλο, λοιπόν, περιγράφει τη φαρμακευτική συγκέντρωση των mAbs με την πάροδο του χρόνου και τη βιοφαρμακευτική μεταφορά του στο σώμα. Η φαρμακοκινητική και η φαρμακοδυναμική των αντισωμάτων σε όλο το σώμα αναλύεται μέσω γραμμικής παλινδρόμησης (Ningning Xu, 2016). Με βάση αυτό το μοντέλο ισχύει ότι, το φάρμακο κατανέμεται ομοιόμορφα σε ολόκληρο το σώμα και το ποσοστό μεταφοράς ή εξάλειψης του φαρμάκου είναι ανάλογο με το συγκέντρωσή του. Η αποτελεσματικότητα των αντισωμάτων είναι συνήθως περιορισμένη λόγω του μεγάλου μοριακού μεγέθους τους. Αυτό σημαίνει ότι μια μεγάλη ποσότητα παραμένει προσκολλημένη σε αγγεία και μόνο μια μικρή ποσότητα κατανέμεται στο σώμα. Μετά τη χορήγηση των μονοκλωνικών αντισωμάτων, η συγκέντρωσή τους υφίσταται διεκθετική μείωση στο πλάσμα, ενώ η κατανομή τους στους ιστούς είναι αργή λόγω

του μεγάλου μοριακού μεγέθους. Η απόδοση κατανομής ενός mAb καθορίζεται από τη φυσιολογία των συμπαγών όγκων και τα χαρακτηριστικά των συγκεκριμένων θεραπευτικών πρωτεϊνών (Ningning Xu, 2016).

Η υψηλή σαφήνεια και η επιλεκτικότητα των στους μοριακούς τους στόχους καθιστά λιγότερο πιθανά τα μη αναμενόμενα αποτελέσματα. Αυτόματα καθίστανται ως ιδανικά εργαλεία για τον εντοπισμό του ρόλου ενός στόχου στη παθολογία της νόσου (María Sofía Castelli P. M., 2019). Παρόλα αυτά, από την άλλη πλευρά, τα μικρά μόρια μπορεί να δρουν σε πολλούς απρόβλεπτους στόχους και μπορεί να έχουν αρνητικά αποτελέσματα ή ακόμη και αντίθετα. Παρομοίως τα μονοκλωνικά αντισώματα μπορεί να παρουσιάσουν μια εγγενή δραστηριότητα καθώς μπορούν να διαμορφώσουν έναν υποδοχέα. Τα μονοκλωνικά αντισώματα έχουν κατασκευαστεί με διπλή αποτελεσματικότητα στόχευσης και ένα βελτιωμένο θεραπευτικό δυναμικό βασισμένο στην ενισχυμένη λειτουργία του υποδοχέα Fc και της κυτταροτοξικότητάς τους (María Sofía Castelli P. M., 2019).

3.3 Στοχευμένη θεραπεία μονοκλωνικών αντισωμάτων ενάντια στο καρκίνο

Η θεραπεία βασιζόμενη στα μονοκλωνικά αντισώματα είναι ένα από τα πιο σημαντικές και επιτυχημένες στρατηγικές θεραπείες σε ασθενείς που εμφανίζουν συμπαγείς όγκους και αιματολογικές κακοήθειες. Η προέλευση αυτού του τρόπου θεραπείας ξεκίνησε με τη παρατήρηση της έκφρασης των αντιγόνων από τα καρκινικά κύτταρα από τη δεκαετία των 1960. Αυτά τα αντιγόνα θεωρήθηκαν στόχοι που θα μπορούσαν να αντιμετωπιστούν θεραπευτικά. Στις επόμενες δεκαετίες, ορολογικές, γενωμικές, πρωτεωμικές τεχνικές χρησιμοποιήθηκαν ώστε να ταυτοποιηθούν μια πληθώρα αντιγόνων επιφανείας, μεταλλαγμένα, υπερεκφραζόμενα, ή επιλεκτικώς εκφραζόμενα σε ιστούς όγκων σε σχέση με τους φυσιολογικούς (Prabhakaran, 2018). Η αναπτυσσόμενη οικογένεια μονοκλωνικών αντισωμάτων στοχεύει υποδοχείς που βρίσκονται στο εξωτερικό του κυττάρου. Οι μηχανισμοί που χρησιμοποιούν οι θεραπευτικές αγωγές αντισωμάτων περιλαμβάνουν την εστίαση συστατικών του ανοσοποιητικού συστήματος του ασθενούς για την επίθεση έναντι των καρκινικών κυττάρων και μεθόδους για την τροποποίηση των οδών μεταγωγής σημάτων που οδηγούν την εξέλιξη του όγκου (Martin Gasser, 2016). Τα συζευγμένα αντισώματα (conjugated mAbs) χρησιμοποιούν την ειδικότητα στόχευσης των αντισωμάτων ώστε να μεταφέρουν τοξικές ενώσεις, όπως χημειοθεραπευτικά φάρμακα, στο σημείο του όγκου (Martin Gasser, 2016). Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια των μονοκλωνικών αντισωμάτων βασίζεται στο αντιγόνο στόχο. Ένα ιδανικό αντιγόνο στόχος είναι αυτό που άφθονο με σταθερή έκφραση στα κακοήθη κύτταρα. Τα καρκινικά αντιγόνα μπορεί να εμπλέκονται στη αύξηση και στη διαφοροποίηση, όπως είναι οι αυξητικοί παράγοντες συμπεριλαμβανομένου του EGFR, HER2, ERBB3, MET, IGF1R, EPHA3 ή να συνδέονται με τη νέκρωση του όγκου όπως ο παράγοντας TNF. Αντιγόνα που εμπλέκονται στην αγγειογένεση περιλαμβάνουν παράγοντες και πρωτεΐνες που προάγουν τη δημιουργία αγγείων όπως ο παράγοντας VEGF, ο υποδοχέας VEGFR και οι ιντεγκρίνες $\alpha 5\beta 1$ και $\alpha V\beta 3$ (Prabhakaran, 2018). Γλυκοπρωτεΐνες οι οποίες μπορούν να εντοπιστούν στην επιφάνεια συμπαγών όγκων, όπως το

καρκινοεμβρυικό αντιγόνο CEA. Στα αιμοποιητικά κακοήθη κύτταρα τα αντιγόνα συνδέονται με τους επιφανειακούς δείκτες διαφοροποίησης (CD) και περιλαμβάνουν τους CD20, CD30, CD33 και CD52 (Prabhakaran, 2018).

Το αρχικό βήμα στην ανάπτυξη των μονοκλωνικών αντισωμάτων, ικανά να χρησιμοποιηθούν για κλινική χρήση, είναι η *in vitro* και η *in vivo* προ-κλινική μελέτη τους. Οι φυσικές και χημικές ιδιότητες τους χαρακτηρίζονται και έπειτα από λεπτομερέστερη ανάλυση καθορίζεται η έκφραση τους τόσο στα κακοήθη όσο και στα φυσιολογικά κύτταρα (Prabhakaran, 2018). Οι πρώτες μελέτες θεραπείας αντισωμάτων προσπάθησαν να στοχεύσουν ρητά τους καρκίνους με βάση τις δομικές και βιολογικές ιδιότητες που διακρίνουν τα νεοπλασματικά κύτταρα από τα φυσιολογικά αντίστοιχα. Η πρώτη γενιά μονοκλωνικών αντισωμάτων που αξιολογήθηκαν σε κλινικές δοκιμές κατέδειξε περιορισμένη αποτελεσματικότητα, που σε μεγάλο βαθμό οφειλόταν στην ανοσογονικότητα τους και στις αναποτελεσματικές λειτουργίες του αποτελέσματος (Martin Gasser, 2016). Ωστόσο, έχουν εντοπιστεί ορισμένα εμπόδια σε προκλινικές μελέτες και σε κλινικές δοκιμές τα οποία πρέπει να ξεπεραστούν για να επιτευχθεί μια αποτελεσματική μονοκλωνική θεραπεία αντισωμάτων (Martin Gasser, 2016). Η κατανομή αντισωμάτων στα σημεία του όγκου να είναι μειωμένη, που σημαίνει ότι θα πρέπει να υπάρχει βέλτιστη διείσδυση στον όγκο. Αυτό προϋποθέτει ότι το θραύσμα αντισώματος θα είναι αρκετά μεγάλο ώστε να διατηρηθεί στη κυκλοφορία και να μπορεί να συσσωρευτεί στον όγκο αλλά αρκετά μικρό για να διαχυθεί με επιτυχία σε όλο τον όγκο. Η ενδοογκική αντιγονική ετερογένεια η οποία εκδηλώνει όχι μόνο τη παρουσία ή την απουσία ενός αντιγόνου πάνω στα καρκινικά κύτταρα αλλά και τη πυκνότητα της έκφρασης του (Martin Gasser, 2016). Η παρουσία αντιγόνου στον ορό, στο μικροπεριβάλλον του όγκου ή και στα δύο μπορεί να επιφέρει κορεσμό τα σημεία δέσμευσης του αντισώματος και να αποτραπεί η σύνδεση τους με την επιφάνεια του κυττάρου. Επιπλέον, η ταχεία εσωτερίκευση ενός συμπλέγματος αντισωμάτων-αντιγόνων μπορεί να εξαντλήσει την ποσότητα μονοκλωνικών αντισωμάτων κυτταρικής επιφάνειας ικανών να προκαλέσουν κυτταροτοξικότητα. Ένα τελευταίο εμπόδιο που πρέπει να ξεπεραστεί είναι τα αντιγόνα-στόχοι με ανεπαρκή ειδικότητα στον όγκο, δηλαδή αντιγόνα που είναι σχετιζόμενα με τον όγκο αλλά όχι ειδικό ως προς αυτόν (Martin Gasser, 2016).

Η κλινική φάση της ανάπτυξης απαιτεί μια σειρά μελετών σε ασθενείς ώστε να προσδιοριστεί η τοξικότητα των mAbs και επισφραγιστεί η θεραπευτική αξία τους. Κρίσιμο βήμα αποτελεί η αξιολόγηση της αναλογίας πρόσληψης mAbs σε φυσιολογικούς ιστούς σε αντίθεση με τους όγκους. Αυτό βοηθάει ιδιαίτερα την επίτευξη βέλτιστης συγκέντρωσης πλάσματος και ιστού για τον προσδιορισμό πιθανών επιδράσεων της τοξικότητας αντιγόνου-υποδοχέα (Prabhakaran, 2018). Το 2013 δημιουργήθηκε ένα μοντέλο στο Ludwig Institute for Cancer Research το οποίο ενσωμάτωσε τη εκτίμηση της τοξικότητας με την βιοκατανομή και αναλύσεις φαρμακοκινητικής και φαρμακοδυναμικής. Το μοντέλο αυτό βοήθησε τους ερευνητές για τις πρώτες ολοκληρωμένες και δοκιμασμένες πάνω στον άνθρωπο κλινικές δοκιμές για περισσότερα από δεκαπέντε μονοκλωνικά αντισώματα. Σε γενικές γραμμές τα περισσότερα μονοκλωνικά αντισώματα έχουν ηπιότερη τοξικότητα σε σχέση με τις συμβατικές χημειοθεραπείες (Martin Gasser, 2016). Η έγκριση για τη θεραπευτική χρήση τους από τον FDA απαιτεί την απόδειξη συνολικού οφέλους επιβίωσης σε σχέση με τις

συμβατικές θεραπείες στη Τρίτη φάση των κλινικών δοκιμών. Ωστόσο, σε μερικές περιπτώσεις η έγκριση βασίστηκε σε υποκατάστατους δείκτες με τη προϋπόθεση ότι θα ήταν δυνατό να προβλεφθεί αξιόπιστα η επίδραση του φαρμάκου και το μακροπρόθεσμο κλινικό αποτέλεσμα (Martin Gasser, 2016). Για παράδειγμα, ο δείκτης ανταπόκρισης ως προς τον όγκο που χρησιμοποιήθηκε για την έγκριση του *Bevacizumab* στη περίπτωση του γλοιοβλαστώματος και του *Gemtuzumab* (Ozogamicin) σε υποτροπιάζουσα οξεία μυελογενή λευχαιμία χρησιμοποιήθηκε για την έγκριση του *Panitumumab* στον καρκίνο του παχέος εντέρου. Περιστασιακά, η έγκριση μπορεί να βασιστεί και στα δεδομένα της Φάσης II των κλινικών δοκιμών, όταν αυτά είναι τόσο ελπιδοφόρα και οι θεραπευτικές επιλογές για την εκάστοτε περίπτωση περιορισμένες (Martin Gasser, 2016).

3.3.1 EGFR ως στόχος των μονοκλωνικών αντισωμάτων

Ο υποδοχέας του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR) ανήκει στην οικογένεια του ανθρώπινου επιδερμικού υποδοχέα HER των υποδοχέων τυροσίνης κινάσης που εμπλέκεται στο κυτταρικό πολλαπλασιασμό, την κυτταρική ανάπτυξη και επιβίωση. Οι υποδοχείς HER1 (EGFR), HER2 (neu-erb-B2), HER3 (erb-B3) και HER4 (erb-B4) απαρτίζουν την οικογένεια HER (Andreas A Argyriou, 2009). Η αυξημένη έκφραση του υποδοχέα EGFR σε ορισμένους καρκίνους οδηγεί στον πολλαπλασιασμό του όγκου, την μετανάστευση και την εισβολή του, υποδηλώνοντας την επιθετικότητα ενός όγκου (David Zahavi, 2020) (Andreas A Argyriou, 2009). Η κατανόηση του ουσιαστικού ρόλου του EGFR στην καρκινογένεση, οδήγησε στο συμπέρασμα ότι τα μονοκλωνικά αντισώματα μπορούν να μπλοκάρουν το εξωτερικό τμήμα του υποδοχέα και να αναστείλει τη περιοχή της ενδοκυτταρικής τυροσίνης κινάσης (Andreas A Argyriou, 2009).

Στον **Πίνακα 1** συνοψίζονται τα μονοκλωνικά αντισώματα που έχουν ως μοριακό στόχο τον EGFR και VEGFR, τον τύπου του όγκου που στοχεύουν και την εμπορική ονομασία τους.

mAb	Εμπορική ονομασία	Μοριακός Στόχος/Αντιγόνο στόχος	Τύπος Αντισώματος	Ενδείξεις- Έτος έγκρισης
Trastuzumab	Herceptin	HER2	Humanized IgG1 <i>Unconjugated</i>	Καρκίνος μαστού (1998)
Cetuximab	Erbix	EGFR	Chimeric IgG1 <i>Unconjugated</i>	Καρκίνος παχέος εντέρου(2004), πλακώδες καρκίνωμα εγκεφάλου φάρυγγα (2006)
Bevacizumab	Avastin	VEGF-A	Humanized IgG1 <i>Unconjugated</i>	Παχέος εντέρου(2004), μη-μικροκυτταρικό καρκίνωμα πνεύμονα (2006), γλοιοβλαστώματος (2009), ωοθηκών (2018)
Panitumumab	Vectibix	EGFR	Humanized IgG2 <i>Unconjugated</i>	Παχέος εντέρου (2006)
Pertuzumab	Perjeta	HER2	Humanized IgG1 <i>Unconjugated</i>	Καρκίνος Μαστού (2012)
Ramucirumab	Cyramza	VEGFR2	Human IgG1 <i>Unconjugated</i>	Γαστρεντερικού συστήματος (2014)
Necitumumab	Portrazza	EGFR	Human IgG1 <i>Unconjugated</i>	μη-μικροκυτταρικό καρκίνωμα πνεύμονα (2015)
Trastuzumab Emtansine	Kadcyla	HER2	Humanized <i>Ab-Drug Conjugated</i>	Καρκίνος Μαστού (2013)
Trastuzumab Deruxtecan	Enhertu	HER2	Humanized <i>Ab-Drug Conjugated</i>	Καρκίνος Μαστού (2019)

Πίνακας 3 FDA-εγκεκριμένα μονοκλωνικά αντισώματα με στόχο υποδοχείς της οικογένειας HER στη θεραπεία συμπαγών όγκων. (Ilgin Kimiz-Gebologlu, 2018), (Andreas A Argyriou, 2009).

Τα μονοκλωνικά αντισώματα προάγουν το θάνατο των καρκινικών κυττάρων μπλοκάροντας τη σηματοδότηση των υποδοχέων αυτών. Η προκαρκινική ανάπτυξη και επιβίωση διαταράσσεται όταν τα mAbs συνδέονται με τους υποδοχείς-στόχους των αυξητικών παραγόντων και χειραγωγούν τη δραστηριότητα τους ή μπλοκάρουν τη δέσμευση του προσδέματος (David Zahavi, 2020).

Το *Cetuximab* είναι ένα χημειοθεραπευτικό μονοκλωνικό *anti-EGFR* αντίσωμα το οποίο στοχεύει στο εξωκυτταρικό τμήμα του EGFR και προάγει την απόπτωση στα καρκινικά κύτταρα εμποδίζοντας τη δέσμευση του προσδέτη και το διμερισμό του υποδοχέα (David Zahavi, 2020). Η δράση του περιλαμβάνει την αναστολή της ενδογενούς σύνδεσης του υποδοχέα με το προσδέτη, της κυτταρικής κινητικότητας, της επεμβατικότητας του, τη μεταστατική του ικανότητα και τη προώθηση της απόπτωσης λόγω της σύνδεσης του με τον υποδοχέα (Andreas A Argyriou, 2009). Έχει εγκριθεί από τον FDA για τη θεραπεία καρκίνων με έκφραση του γονιδίου KRAS wild-type γονιδίου, του μεταστατικού καρκίνου παχέος εντέρου με έκφραση του EGFR και του επαναλαμβανόμενου ή μεταστατικού καρκίνου της κεφαλής ή του τραχήλου (Prabhakaran, 2018). Σε ασθενείς με KRAS wild-type όγκους, η προσθήκη του *Cetuximab* στο χημειοθεραπευτικό σχήμα έφερε ως αποτέλεσμα τη βελτίωση στη συνολική επιβίωση και στο δείκτη απόκρισης. Ωστόσο δεν παρατηρήθηκε κανένα όφελος στους ασθενείς που έφεραν μεταλλαγμένο το KRAS wild-type γονίδιο (Prabhakaran, 2018).

Οι καρκίνοι της κεφαλής και του τραχήλου περιλαμβάνουν την ομάδα των νεοπλασμάτων της στοματικής κοιλότητας, τους φαρυγγικούς και τους λαρυγγικούς καρκίνους. Παγκοσμίως το πλακώδες καρκίνωμα της κεφαλής και τραχήλου διαγιγνώσκεται σε περίπου 550.000 ασθενείς το χρόνο και ευθύνεται για περίπου 380.000 θανάτους. Η πρόγνωση εκτιμάται ότι συνήθως είναι φτωχή, είτε πρόκειται για επαναλαμβανόμενο ή μεταστατικό καρκίνωμα. Ο μέσος όρος επιβίωσης ανέρχεται σε 6-15 μήνες βασιζόμενο στον ασθενή και στους σχετιζόμενους με την ασθένεια παράγοντες (Filipa Pontes, 2021). Οι ειδικοί παράγοντες, για τον εκάστοτε ασθενή, που είναι σχετιζόμενοι με τη φτωχή πρόγνωση θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την επιλογή της κατάλληλης θεραπείας. Σε πρόσφατη μελέτη που διεξήχθη, συμμετείχαν ασθενείς που λάμβαναν πλατίνα ως χημειοθεραπεία κάθε τρεις εβδομάδες με μέγιστο τους έξι κύκλους και *Cetuximab* σε εβδομαδιαίες δόσεις. Μετά το πέρας των έξι κύκλων οι ασθενείς με σταθερή νόσο λάμβαναν *Cetuximab* ως μονοθεραπεία έως ότου η ασθένεια εξελιχθεί ή σημειωθεί μια αναπάντεχη τοξικότητα. Ο συνδυασμός αντι-EGFR θεραπειών με βάση πλατίνα εξακολουθεί να αποτελεί πολύτιμη προσέγγιση για ασθενείς με τέτοιου τύπου καρκινώματος, ειδικά για τους ασθενείς που δεν είναι επιλέξιμοι αποκλειστικά για ανοσοθεραπεία. Έτσι το σχήμα χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα και το *Cetuximab* είναι μια καλή επιλογή για συστηματική θεραπεία με ένα καλά ανεκτό προφίλ τοξικότητας (Filipa Pontes, 2021). Ωστόσο, η αρχική έγκριση του *Cetuximab* αφορούσε μόνο το συνδυασμό με την ακτινοβολία σε ασθενείς με πλακώδες καρκίνωμα ή σε μεταβαλλόμενα ή μεταστατικά νοσήματα και βασίστηκε στη σημαντική βελτίωση στη συνολική επιβίωση και τον έλεγχο της ασθένειας που παρατηρήθηκε κατά το συνδυασμό του με την ακτινοθεραπεία (Prabhakaran, 2018). Επί του παρόντος, το προτιμώμενο πρότυπο φροντίδας είναι η σισπλατίνη υψηλής δόσης με ταυτόχρονη ακτινοθεραπεία. Για ασθενείς που δεν είναι οι κατάλληλοι αποδέκτες στη θεραπεία σισπλατίνης, το *Cetuximab* σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία παραμένει το κατά προτίμηση σχήμα. Σε περιπτώσεις πλακωδών καρκινωμάτων που είναι μεταστατικές ή μη αναστρέψιμες, η συνιστώμενη θεραπεία είναι ένας συνδυασμός σισπλατίνης, *Cetuximab* και 5- φθοριοουρακίλης. Μέχρι σήμερα, το *Cetuximab* σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία φαίνεται να είναι ανώτερο από τη χρήση ακτινοθεραπείας (Maria L. Espinosa, 2021). Οι συνηθέστερες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν καταγραφεί με τη θεραπεία του *Cetuximab* αφορούν δερματικές εκδηλώσεις, δύσπνοια, αντιδράσεις υπερευαισθησίας και επιπεφυκίτιδα (Μαρσέλος, 2015). Παρόμοιο φάρμακο και με παρόμοια δράση με το *Cetuximab* είναι το *Panitumumab* με τη διαφορά ότι είναι αμιγώς ανθρώπινη μονοκλωνική ανοσοσφαιρίνη IgG2 και παρουσιάζει λιγότερες αντιδράσεις υπερευαισθησίας (Μαρσέλος, 2015). Να σημειωθεί εδώ ότι έχει παρατηρηθεί, ο υψηλότερος δείκτης δερματικής τοξικότητας δίνει και ένα σημαντικά υψηλότερο δείκτη συνολικής επιβίωσης (Filipa Pontes, 2021).

Ένα πρώιμο εύρημα στη θεραπεία ασθενών με καρκίνο παχέος εντέρου με αντισώματα στόχευσης κατά του EGFR ήταν ότι μόνο μια υποομάδα ασθενών επωφεληθήκε από τη θεραπεία. Κλινικές δοκιμές αναφέρουν διάμεσο συνολικό όφελος επιβίωσης περίπου 8 μηνών για αυτό το είδος καρκίνου χωρίς μεταλλάξεις στο γονίδιο KRAS με σχήματα θεραπειών που περιέχουν αντισώματα κατά του EGFR. Παρά το αρχικό κλινικό όφελος από τη θεραπεία με mAbs κατά του EGFR, σχεδόν όλοι οι ασθενείς αποκτούν αντοχή στη

θεραπεία κατά του EGFR εντός 10 έως 12 μηνών, οδηγώντας τελικά σε εξέλιξη της νόσου (Deepak Vangala, 2021) Επί του παρόντος, η απόκτηση μεταστατικών βλαβών καρκινώματος παχέος εντέρου με υποψία επίκτητης ή δευτερογενούς αντίστασης (SR) σε αντισώματα κατά του EGFR αποτελεί πρόκληση ακόμη και στην πιο προηγμένη κλινική πρακτική και δεν εκτελείται στην κλινική αντιμετώπιση της εξέλιξης της νόσου. Ως εκ τούτου, οι μοριακοί μηχανισμοί της επίκτητης αντοχής σε άντι-EGFR έχουν αντιμετωπιστεί κυρίως από μοντέλα κυτταρικής καλλιέργειας, σε περιορισμένο αριθμό βιοψιών ιστών από ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με *Cetuximab* (Deepak Vangala, 2021).

Σε αντίθεση με τον EGFR, ο υποδοχέας HER2, ο οποίος υπερεκφράζεται εκτός από άλλους καρκίνους κυρίως στις κακοήθειες των ωοθηκών και του μαστού (Andreas A Argyriou, 2009). Το *Trastuzumab* είναι ένα ανασυνδυασμένο εξανθρωπισμένο μονοκλωνικό αντίσωμα κατευθυνόμενο στον υποδοχέα HER2 και αναστέλλει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, προάγει την απόπτωση και προωθεί την καταστροφή του DNA και διαμορφώνει την ανοσιακή απάντηση, προκαλώντας τη διακοπή του κυτταρικού κύκλου. Επίσης ασκεί αντιαγγειογενετικά αποτελέσματα με την επαγωγή αντιαγγειογενών παραγόντων και την καταστολή των προαγγειογενών παραγόντων (Martin Gasser, 2016). Ήταν το πρώτο anti-HER2 μονοκλωνικό αντίσωμα που εγκρίθηκε από τον FDA το 1998 και ως σήμερα είναι ζωτικής σημασίας συστατικό για τις θεραπείες καρκίνου μαστού με υπερέκφραση στον υποδοχέα HER2 (David Zahavi, 2020). Η έγκριση του βασίστηκε σε στοιχεία της Φάσης III των κλινικών δοκιμών, τα οποία έδειξαν ότι η προσθήκη του *Trastuzumab* στη χημειοθεραπεία βελτίωσε τους δείκτες απόκρισης και παράτεινε την εξέλιξη της νόσου. Σήμερα το *Trastuzumab* χρησιμοποιείται ως ρουτίνα στη θεραπεία, επικουρική ή πρωταρχική, κακοηθειών μαστού με θετικό υποδοχέα HER2 (Prabhakaran, 2018). Πολλές κλινικές μελέτες έχουν επιβεβαιώσει την κλινική δραστηριότητα του *Trastuzumab* είτε ως μονοθεραπεία είτε στο συνδυασμό του με κυτταροτοξικούς παράγοντες. Η χορήγηση του συνδυάζεται με ανθρακυκλίνες και ταξάνια. Ο συνδυασμός του *Trastuzumab* με πακλιταξέλη χορηγείται συνήθως στο μεταστατικό καρκίνο του μαστού με υπερέκφραση του υποδοχέα HER2, ενώ ενδείκνυται και στο γαστρικό μεταστατικό καρκίνο ως γραμμή πρώτης θεραπείας (Martin Gasser, 2016). Παρά την αξιοσημείωτη επιτυχία του *Trastuzumab* στη βελτίωση της συνολικής επιβίωσης, χωρίς υποτροπή, το αρχικό ποσοστό ανταπόκρισης στο *Trastuzumab* είναι περίπου 50% ανάλογα με τα στάδια της νόσου. Ωστόσο η πλειοψηφία των ασθενών που λαμβάνουν αυτό το φάρμακο αναπτύσσουν επίκτητη αντίσταση που οφείλεται σε υψηλά επίπεδα έκφρασης του γονιδίου *NDUFA4L2* (Yuan Yuan, 2021).

Θα πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι η μετάλλαξη του γονιδίου του HER2 συνδέεται, αν και με μικρότερη συχνότητα αλλά και με πολύ κακή πρόγνωση και μικρή επιβίωση, με τον κακοήγη όγκο του πνεύμονα (Ranru Wu, 2021). Ο συνδυασμός τραστουζουμάμπης με χημειοθεραπευτικά φάρμακα όπως η ντοσεταξέλη, η σισπλατίνη και η γεμισιταβίνη σε ασθενείς με HER2 θετικό καρκίνο του πνεύμονα έδωσε κλινικά αποτελέσματα με ποσοστά ανταπόκρισης (ORR) 38%, PFS (progression-free survival) ήταν 6 περίπου μήνες και διάστημα συνολικής επιβίωσης (OS) ήταν 12 περίπου μήνες. Το *Neratinib* και το *Pertuzumab*, παρόμοια μονοκλωνικά της τραστουζουμάμπης, βρέθηκαν επίσης αποτελεσματικά σε HER2 θετικούς όγκους.

Εξακολουθούν βέβαια να απαιτούνται μελέτες παρακολούθησης για την επικύρωση των κλινικών οφελών της τρασπουζουμάμπης σε συνδυασμό με το *Pertuzumab* (Ranru Wu, 2021).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν καταγραφεί κατά τη χορήγηση του *Trastuzumab* ως μονοθεραπεία ή έπειτα από τον συνδυασμό του με πακλιταξέλη είναι πυρετός και ρίγη, ενώ σε ένα ποσοστό περίπου 10% εμφανίστηκαν, κοιλιακό άλγος αδυναμία, αρθραλγίες, μυαλγίες, ναυτία και εξανθήματα (Μαρσέλος, 2015).

Το *Ranitumumab* είναι ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα τύπου IgG2 το οποίο προσδένεται στον υποδοχέα EGFR, όντας ανταγωνιστής του παράγοντα TGF- α και EGF. Έχει εγκριθεί από τον FDA ως μοναδικό μέσο για τη θεραπεία του EGFR υπερεκφραζόμενου μεταστατικού καρκίνου του παχέος εντέρου με συνεχόμενη εξέλιξη. Επιπλέον μπορεί να ακολουθεί χημικοθεραπευτικές αγωγές με οξαλιπλατίνη-φθοριοπυριμιδίνη (Martin Gasser, 2016).

Ένα anti-VEGF μονοκλωνικό αντίσωμα είναι το *Bevacizumab*. Πρόκειται για ένα ανασυνδυασμένο, εξανθρωπισμένο τύπου IgG1 μονοκλωνικό αντίσωμα το οποίο μπλοκάρει τη σύνδεση του παράγοντα VEGF με τον υποδοχέα του στο αγγειακό ενδοθήλιο. Η δράση του έγκειται στη μείωση της προμήθειας αίματος στη περιοχή του όγκου, επιβραδύνοντας ή διακόπτοντας την εξέλιξη του όγκου (Martin Gasser, 2016). Εισήλθε στην κλινική πρακτική πριν από περισσότερα από 15 χρόνια, και ήταν μία από τις πρώτες στοχευμένες θεραπείες και ο πρώτος εγκεκριμένος αναστολέας αγγειογένεσης. Αρχικά εγκρίθηκε για τη θεραπεία του μεταστατικού καρκίνου του παχέος εντέρου σε συνδυασμό με τη χρήση χημειοθεραπείας. Μετέπειτα ενδείξεις το συμπεριλαμβάνουν για το μεταστατικό καρκίνο του μαστού, μη μικροκυτταρικό καρκίνωμα πνεύμονα, το γλοιοβλάστωμα, το νεφρικό κυτταρικό καρκίνωμα, και το καρκίνο ωοθηκών και τραχήλου της μήτρας (Josep Garcia, 2020). Η έγκριση του σηματοδότησε μια νέα εποχή αντικαρκινικών θεραπειών και παραμένει ακόμη η πιο εκτενώς χαρακτηρισμένη αντι-αγγειογενετική θεραπεία.

Από τη πρώτη κιάλας κλινική μελέτη της φάσης II, το 2004, η αξιολόγηση του *Bevacizumab* στη θεραπεία πρώτης γραμμής για το καρκίνο του παχέος εντέρου σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία κατέδειξε σημαντικά μεγαλύτερη επιβίωση των ασθενών με 10 περίπου μήνες έναντι 6 μηνών με χορήγηση μόνο χημειοθεραπευτικής αγωγής. Τα αποτελέσματα αυτά οδήγησαν στην έγκριση του *Bevacizumab* ως της πρώτης στοχευμένης θεραπείας για ασθενείς με καρκίνο παχέος εντέρου, ενώ συνίσταται και ως θεραπεία συντήρησης (Josep Garcia, 2020).

Πριν από τη διαθεσιμότητα στοχευμένων θεραπειών, η διάμεση επιβίωση για ασθενείς με μη πλακώδες, μη μικροκυτταρικό καρκίνωμα πνεύμονα, ήταν μόνο επτά έως οκτώ μήνες, παρά την επιθετική χημειοθεραπεία με βάση τη πλατίνη. Το *Bevacizumab* αποτέλεσε μια από τις πρώτες στοχευμένες θεραπείες, διαθέσιμη για αυτόν τον τύπο καρκίνου, που βοήθησε τους ασθενείς να ζήσουν περισσότερο από ένα χρόνο όταν συνδυάστηκε με τη χημειοθεραπεία (Josep Garcia, 2020). Τα αποτελέσματα αυτά βασίστηκαν στις ενδείξεις μελέτης, η οποία κατέδειξε τη μείωση κινδύνου θανάτου στο 21%. Στο περίπου 10-20% ασθενών με μη μικροκυτταρικό καρκίνωμα πνεύμονα, υπάρχουν στοχευμένες μεταλλάξεις στο γονίδιο EGFR. Ενώ οι

ασθενείς αυτοί συνήθως αντιμετωπίζονται με μονοθεραπεία αναστολέα της τυροσίνης κινάσης, ωστόσο η προσθήκη του *Bevacizumab* μείωσε το κίνδυνο εξέλιξης της νόσου κατά 46% (Josep Garcia, 2020).

Για τον προχωρημένο και μεταστατικό καρκίνο του μαστού, η διάμεση επιβίωση παραμένει σε περίπου τρία χρόνια, παρά την ύπαρξη διαθέσιμων θεραπευτικών επιλογών, συμπεριλαμβανομένων των χημειοθεραπευτικών παραγόντων, καθώς και της τραστουζουμάμπης για καρκίνους του μαστού θετικού στους υποδοχείς HER2. Στη περίπτωση του τριπλά αρνητικού καρκίνου (TNBC: Triple Negative Breast Cancer), μιας ιδιαίτερης μορφής καρκίνου που στερείται στοχευμένων θεραπειών, το προσφέρθηκε ως πρώτη στοχευμένη θεραπεία (Josep Garcia, 2020). Αποτελέσματα μελέτης έδειξαν μείωση κινδύνου εξέλιξης της νόσου κατά 40%, με τη προσθήκη του στην πακλιταξέλη, με αποτέλεσμα την έγκριση του *Bevacizumab* για θεραπεία πρώτης γραμμής. Μεταγενέστερες μελέτες στη θεραπεία πρώτης και δεύτερης γραμμής επιβεβαίωσαν σημαντικές βελτιώσεις στη διάμεση επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου, ωστόσο, όπως και για πολλά σχήματα χημειοθεραπείας που χρησιμοποιούνται συνήθως στον μεταστατικό καρκίνο μαστού, ένα σαφές όφελος της συνολικής επιβίωσης δεν μπορεί να αποδειχθεί (Josep Garcia, 2020). Παρόλα αυτά, το *Bevacizumab* εξακολουθεί να συνιστάται σε επιλεγμένους ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο μαστού, αν και νέες στοχευμένες θεραπείες είναι πλέον διαθέσιμες, όπως οι αναστολείς EGFR / HER2, αναστολείς CDK4/ 6, και αναστολείς για το μεταλλαγμένο γονίδιο BRCA (Josep Garcia, 2020).

Το γλοιοβλάστωμα είναι μεν σπάνιος καρκίνος αλλά πολύ καταστροφικός με διάμεση επιβίωση 15 μηνών ακόμη και με χορήγηση χημειοθεραπείας. Οι επιλογές της χημειοθεραπείας περιορίζονται σε παράγοντες που διασχίζουν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και σχετίζονται με ανεπιθύμητες παρενέργειες (Josep Garcia, 2020). Το *Bevacizumab* έχει δείξει ποσοστά ανταπόκρισης με όφελος PFS 4,2 και 5,6 μηνών σε συνδυασμό με ιρινοτεκάνη. Τα αποτελέσματα αυτά άνοιξαν το δρόμο για την έγκριση του *Bevacizumab* στις χώρες της Αμερικής αλλά όχι της Ευρώπης. Έπειτα, άλλες μελέτες επιβεβαίωσαν το όφελος PFS παρουσιάζοντας μείωση του κινδύνου εξέλιξης της νόσου κατά 51% σε συνδυασμό με τη λομουστίνη. Τα παρατηρούμενα οφέλη PFS δεν μεταφράστηκαν όμως σε όφελος συνολικής επιβίωσης. Ωστόσο τα επιδημιολογικά δεδομένα παρέχουν την έμμεση απόδειξη ότι το *Bevacizumab* επηρεάζει θετικά τη συνολική επιβίωση καθώς δείχνουν αύξηση της διάμεση επιβίωσης των ασθενών (Josep Garcia, 2020).

Αν και η σοραφενίμπη (sorafenib) κυριάρχησε ως θεραπεία στο προχωρημένο ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα για περίπου μια δεκαετία, οι συνδυασμένες θεραπείες anti-VEGF παραγόντων έχουν δείξει ανώτερη κλινική αποτελεσματικότητα. Ο συνδυασμός *Atezolizumab* (εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα IgG1) – *Bevacizumab* είναι επί του παρόντος η προτιμώμενη θεραπεία πρώτης γραμμής (Maria Corina Plaz Torres, 2021). Η διάμεση τιμή PFS ήταν 6,8 μήνες έναντι 4,3 μηνών στις περιπτώσεις χορήγησης σοραφενίμπης. Η υπέρταση, η πρωτεϊνουρία και η κόπωση ήταν οι τρεις πρώτες σχετιζόμενες με τη θεραπεία ανεπιθύμητες ενέργειες. Η άνω γαστρεντερική αιμορραγία, γνωστή ανεπιθύμητη ενέργεια του *Bevacizumab*, εμφανίστηκε στο 7% των ασθενών με κίρρωση του ήπατος. Η αιμορραγία των οισοφαγικών κισρών εμφανίστηκε στο 2-4% των περιπτώσεων (Maria Corina Plaz Torres, 2021).

Ο αναστολέας της αγγειογένεσης *Bevacizumab* ήταν η πρώτη ή από τις πρώτες διαθέσιμες στοχευμένες θεραπείες για μια σειρά από συμπαγείς όγκους. Βελτιώνοντας τη συνολική ή/και χωρίς εξέλιξη επιβίωση σε ασθενείς χωρίς ή μόνο περιορισμένες θεραπευτικές επιλογές εκτός από τη χημειοθεραπεία, το *Bevacizumab* έχει αλλάξει το πρότυπο θεραπείας και έχει γίνει πρότυπο φροντίδας στη θεραπεία προηγμένων καρκίνων. Άλλοι διαθέσιμοι αντι-αγγειογενείς παράγοντες δεν έχουν δείξει τέτοια συνεπή αποτελεσματικότητα σε όλες τις ενδείξεις, ούτε έχουν συγκριτικά καλά εδραιωμένο προφίλ κλινικής αποτελεσματικότητας και ασφάλειας (Josep Garcia, 2020). Ωστόσο, το *Bevacizumab* δεν στοχεύει άμεσα τα καρκινικά κύτταρα, αλλά στο μικροπεριβάλλον του όγκου, που χαρακτηρίζεται από πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις μεταξύ καρκινικών κυττάρων, φυσιολογικών κυττάρων και της εξωκυττάρου μήτρας. Επιπλέον, πρόσφατες έρευνες έχουν δείξει ότι το VEGF έχει πρόσθετους ρόλους ανεξάρτητους από την αγγειογένεση στο σύνθετο μικροπεριβάλλον του όγκου, συμπεριλαμβανομένης της διαμόρφωσης της ανοσίας του καρκίνου. Μέχρι σήμερα, κλινικά επικυρωμένοι, αξιόπιστοι βιοδείκτες για την ανταπόκριση στη θεραπεία και την αντίσταση στο *Bevacizumab* παραμένουν άπιαστοι, εμποδίζοντας μια πιο εξατομικευμένη χρήση του *Bevacizumab*. Ενώ η κατανόηση των μηχανισμών ανοχής στην αντι-αγγειογενετική θεραπεία έχει προχωρήσει, δεν είναι ακόμη διαθέσιμες αποτελεσματικές κλινικές προσεγγίσεις ώστε να ξεπεραστεί η αντίσταση στη θεραπεία με *Bevacizumab* (Josep Garcia, 2020).

Ενώ κλινικά οφέλη με τη χορήγηση του *Bevacizumab* έχουν αποδειχθεί σε αρκετές περιπτώσεις καρκινωμάτων, σε ένα ευρύ φάσμα συμπαγών όγκων, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου του παγκρέατος, του γαστρικού καρκίνου και του καρκίνου του προστάτη, δεν έδειξε σημαντική θεραπευτική επίδραση. Οι πιθανοί λόγοι για τη μη ανταπόκριση στην αντι-αγγειογενή θεραπεία περιλαμβάνουν το πυκνό στρώμα όγκου που αποτρέπει την επαρκή αιμάτωση του όγκου, τη παρουσία αγγειογενών παραγόντων με αποτέλεσμα την αντίσταση στη θεραπεία και την παρεμβολή άλλων οδών σηματοδότησης με αγγειογενετική δράση (Josep Garcia, 2020).

3.3.1.1 Συζευγμένα anti-EGFR και anti-HER2 μονοκλωνικά αντισώματα

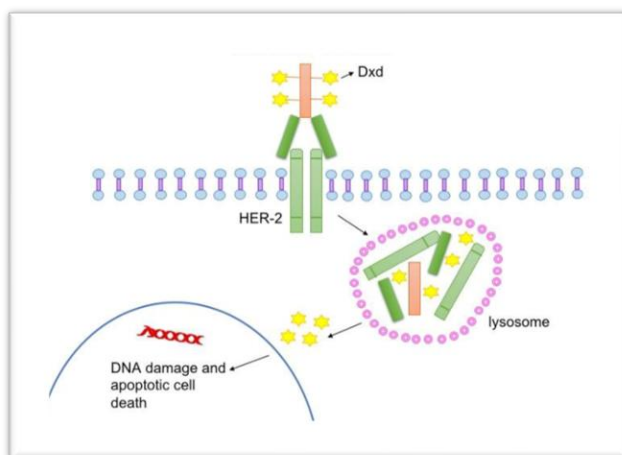
Δεδομένου ότι περίπου το 15-20% των καρκίνων του μαστού υπερεκφράζουν την ανθρώπινη επιδερμική αυξητική ορμόνη υποδοχέα 2 (HER2) και την ύπαρξη επιτυχημένων στοχευμένων θεραπειών όπως το *Trastuzumab*, παρατηρήθηκε ότι σχεδόν όλοι οι ασθενείς με HER2-θετικό μεταστατικό καρκίνο του μαστού (MBC) τελικά αναπτύσσουν μια προοδευτική ασθένεια λόγω της αντίστασης στη θεραπεία κατά του HER2. Για να ξεπεραστεί αυτή η κλινική πρόκληση, έχουν αναπτυχθεί πιο εξειδικευμένες στοχευμένες θεραπείες όπως το *Trastuzumab emtansine* (T-DM1) (Rurina Watanuki, 2020).

Το T-DM1 είναι ένα συζευγμένο αντίσωμα που αποτελείται από το μονοκλωνικό αντίσωμα *Trastuzumab* και έναν εξαιρετικά ισχυρό αναστολέα πολυμεράσης μικροσωληνίσκων DM1 (Prabhakaran, 2018). Η έγκριση του για χρήση στο HER-2 θετικό καρκίνο μαστού βασίστηκε στα αποτελέσματα της κλινικής δοκιμής EMILIA κατά την οποία μελετήθηκαν περιστατικά γυναικών που είχαν αναπτύξει αντίσταση στο *Trastuzumab* (Prabhakaran, 2018) (Rurina Watanuki, 2020). Η κλινική δοκιμή EMILIA υπέδειξε βελτιωμένο

μέσο όρο συνολικής επιβίωσης αλλά και το δείκτη PFS σε σχέση με ασθενείς που είχαν λάβει θεραπεία με καπεσιταβίνη και λαπατινίμη. Πιο συγκεκριμένα, ο δείκτης PFS ανήλθε στους 9,6 μήνες έναντι 6 μηνών και ο μέσος όρος συνολικής επιβίωσης ανήλθε στους 29,9 μήνες έναντι των 25,9 μηνών αντίστοιχα.

οι ασθενείς που έλαβαν *Pertuzumab* πριν από το T- DM1 είχαν σημαντικά κακή PFS με τη χορήγηση του T- DM1, από εκείνους στους οποίους χορηγήθηκε σχήμα χωρίς *Pertuzumab*. Αποτελέσματα μελέτης έδειξαν ότι η διάμεση PFS ήταν σημαντικά μικρότερη στο σχήμα Tmab/ Pmab (ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκαν Tmab και Pmab πριν από την T- DM1) από το σχήμα Tmab (ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε μόνο Tmab πριν από την T- DM1) και συγκεκριμένα ήταν 2, 8 έναντι 4, 8 μηνών, καθώς και η καλύτερη ανταπόκριση ήταν επίσης χαμηλότερη στο σχήμα Tmab/ Pmab (11, 1% έναντι 25, 0%) (Rurina Watanuki, 2020).

Με την ίδια ακριβώς τεχνολογία των συζευγμένων μονοκλωνικών αντισωμάτων, ένα νέο εξανθρωπισμένο anti-HER2 αντισώμα το *Trastuzumab Deruxtecan* (T-DXd) σχεδιάστηκε και συνδέθηκε μέσω ενός διασπασίμου συνδέσμου με βάση το πεπτίδιο σε ένα ισχυρό ωφέλιμο φορτίο αναστολέα τοποϊσομεράσης I (Rurina Watanuki, 2020). Το T-DXd αποτελείται από μια εξανθρωπισμένη μονοκλωνική ανοσοσφαιρίνη τύπου G1 με την ίδια αλληλουχία αμινοξέων όπως το Tmab, ένα διασπώμενο συνδέτη τετραπεπτιδίου μηλεϊμιδίου, το οποίο διασπάται επιλεκτικά από καθεψίνες που ρυθμίζονται σε καρκινικά κύτταρα και στο μικροπεριβάλλον του όγκου για να επιτρέψουν την απελευθέρωση του κυτταροτοξικού φαρμάκου, και το παράγωγο εξωτεκάνης MAAA-1181a (DXd), που είναι ένας αναστολέας της τοποϊσομεράσης I DNA (Alice Indini, 2021). Κατά τη σύνδεση με το HER2, το T-DXd διακόπτει τη σηματοδότηση του και μεσολαβεί εξαρτώμενη από αντισώματα κυτταροτοξικότητα που προκαλείται από τα κύτταρα. Επιπλέον, μετά τη δέσμευση, το T-DXd υφίσταται εσωτερικοποίηση και ενδοκυτταρική διάσπαση, με αποτέλεσμα την απελευθέρωση της Deruxtecan. Κατά την απελευθέρωση, η Deruxtecan προκαλεί βλάβη στο DNA και αποπτωτικό κυτταρικό θάνατο. Η **εικόνα 1** δείχνει τη δομή και τον μηχανισμό δράσης του T-DXd.



Εικόνα 4 Μηχανισμός δράσης του T-DXd (Alice Indini, 2021).

Το T-DXd έχει αποδειχθεί αντικαρκινική δράση και ευνοϊκό προφίλ τοξικότητας σε ασθενείς με προχωρημένους συμπαγείς όγκους, συμπεριλαμβανομένων των καρκίνων του μαστού και του γαστρικού, και με όγκους χαμηλής έκφρασης HER2. Σε ασθενείς με HER2-θετικό μεταστατικό καρκίνο μαστού που προηγουμένως έλαβαν θεραπεία με T-DM1, το T-DXd παρουσίασε ελπιδοφόρα αποτελέσματα (Alice Indini, 2021). Λόγω της μεγαλύτερης αναλογίας φαρμάκου προς αντίσωμα στο T-DXd διευκολύνεται η υψηλότερη παράδοση ωφέλιμου φορτίου σε κύτταρα-στόχους, και στο οποίο υπερτερεί του T-DM1 (Alice Indini, 2021). Το κυτταροτοξικό ωφέλιμο φορτίο του έχει σύντομο χρόνο ημίσειας ζωής, αυξάνοντας έτσι την κυτταροτοξική δράση, ελαχιστοποιώντας παράλληλα τη συστηματική έκθεση και περιορίζοντας την τοξικότητα εκτός στόχου σε φυσιολογικά κύτταρα. Επιπλέον, το ωφέλιμο φορτίο έχει υψηλή διαπερατότητα μεμβράνης, η οποία επιτρέπει κυτταροτοξική επίδραση στα καρκινικά κύτταρα σε κοντινή απόσταση από τα κύτταρα στόχους, ανεξάρτητα από τα επίπεδα έκφρασής του HER2. Αυτή η κυτταροτοξική δράση έχει επιβεβαιωθεί τόσο σε *in vitro* όσο και *in vivo* HER2-αρνητικά κύτταρα που καταστράφηκαν παρουσία κυττάρων υπερέκφρασης HER2 (Alice Indini, 2021).

Το T-DXd σχεδιάστηκε ειδικά για να βελτιώσει τα χαρακτηριστικά άλλων συζευγμένων μονοκλωνικών αντισωμάτων κατά του HER2. Το Trastuzumab έχει αποδειχθεί ότι διαμορφώνει την έκφραση της τοποϊομεράσης I σε εξωκυττάριους κυστίδια που απελευθερώνονται από τα θετικά καρκινικά κύτταρα HER2 (Alice Indini, 2021). Από την άποψη αυτή, ο συνδυασμός ενός αναστολέα τοποϊομεράσης, όπως η DXd, με τραστουζουμάμπη, θα μπορούσε να έχει δυναμικά αυξημένη αντικαρκινική δράση. Οι φαρμακολογικές δραστηριότητες *in vitro* και *in vivo* του T-DXd αξιολογήθηκαν και συγκρίθηκαν με το TDM-1 σε HER2 θετικά κύτταρα όπου επιβεβαιώθηκε μια υψηλότερη διαπερατότητα μεμβράνης του DXd σε σύγκριση με το DM1, μαζί με υψηλή σταθερότητα στο πλάσμα (Alice Indini, 2021).

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν με τη χορήγηση του T-DXd ήταν, ναυτία, κόπωση, εμετός, αλωπεκία, δυσκοιλιότητα, μειωμένη όρεξη, αναιμία, ουδετεροπενία και διάρροια. Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν στο 20% των ασθενών που μελετήθηκαν και περιλάμβαναν διάμεση πνευμονοπάθεια, πνευμονία εμετό, ναυτία και εντερική απόφραξη (Alice Indini, 2021). Συνολικά βέβαια, φαίνεται ότι η θεραπεία με T-DXd είναι καλά ανεκτή, αν και ακόμα δεν υπάρχουν δεδομένα για τη ποιότητα ζωής μετά τη θεραπεία. Η συχνότητα εμφάνισης πνευμονοπάθειας ως ανεπιθύμητη ενέργεια προκαλεί ανησυχία, ωστόσο αντιπροσωπεύει ένα πολλά υποσχόμενο θεραπευτικό παράγοντα για συμπαγείς όγκους που εκφράζουν τον υποδοχέα HER2. Δεδομένης της εξαιρετικής επιτυχίας του ως θεραπεία των όγκων, το T-DXd βρίσκεται επί του παρόντος υπό αξιολόγηση σε αρκετές κλινικές δοκιμές, είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με καινοτόμους αντικαρκινικούς παράγοντες. Τα διαθέσιμα δεδομένα δείχνουν ότι θα γίνει ένα σημαντικό θεραπευτικό όπλο για τον HER2-θετικό μεταστατικό καρκίνο μαστού. Ένα πολλά υποσχόμενο μέλλον κατέχει και για τον HER2-θετικό γαστρικό καρκίνο όπου έχει δείξει σημαντική βελτίωση στην ανταπόκριση και στην επιβίωση της νόσου, σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία, ακόμα και στους καρκίνους με χαμηλά επίπεδα έκφρασης HER2 (Alice Indini, 2021).

3.3.2 Μονοκλωνικά αντισώματα έναντι αντιγόνων και δεικτών διαφοροποίησης κακοηθών κυττάρων

Κατά τη διάρκεια των τελευταίων τριάντα ετών, διάφορες μορφές θεραπειών που προέρχονται από mAb έχουν χρησιμοποιηθεί κλινικά σε μια προσπάθεια να κεφαλαιοποιήσουν τις δυνατότητες της στοχευμένης θεραπείας. Τα αντισώματα είναι εξαιρετικά ευέλικτα για την ανάπτυξη νέων θεραπειών (David Zahavi, 2020). Η ανακάλυψη στοχευμένων αντιγόνων που αφορούν συγκεκριμένους όγκους τροφοδότησε το ενδιαφέρον για το σχεδιασμό ανοσοθεραπειών. Με την εμφάνιση των mAbs, θεωρήθηκε ότι η χρήση τους για τη στόχευση αντιγόνων καρκινικών κυττάρων μπορεί να είναι μια πιο αποτελεσματική και λιγότερο τοξική θεραπεία από την παραδοσιακή χημειοθεραπεία. Το 1988, οι επιστήμονες εντόπισαν μια πρωτεΐνη, CD20, η οποία ήταν ειδική για τα ώριμα κύτταρα B, απουσίαζε από τα ανώριμα B κύτταρα, ενώ βρέθηκε να εκφράζεται άφθονα σε καρκινικά κύτταρα B στο μη Hodgkin λέμφωμα (non-Hodgkin lymphoma, NHL) Έτσι, το CD20 έγινε ο πρώτος στόχος για τη θεραπεία με mAb και το anti-CD20 mAb *Rituximab* ήταν το πρώτο mAb που εγκρίθηκε για τη θεραπεία του καρκίνου (David Zahavi, 2020).

Το *Rituximab* είναι ένα χημειοθεραπευτικό μονοκλωνικό αντίσωμα με ένα πολύ καλά ορισμένο προφίλ ασφαλείας που χορηγείται σε λεμφοειδής κακοήθειες συμπεριλαμβανομένου των ήπιων και των επιθετικών μορφών B-λεμφοκυτταρικών non-Hodgkin λεμφωμάτων. Οι αιματολογικές κακοήθειες B-κυττάρων περιλαμβάνουν μια μεγάλη, ετερογενή ομάδα λεμφοϋπερπλαστικών διαταραχών που κυμαίνονται από αργά αναπτυσσόμενα, μη Hodgkin λεμφώματα (NHLs), όπως το θυλακικό λέμφωμα (FL) και η χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (CLL), έως πιο επιθετικές μορφές NHL, όπως διάχυτο μεγάλο λέμφωμα B-κυττάρων (DLBCL). Η στρατηγική θεραπείας για το NHL καθορίζεται σε μεγάλο βαθμό από τα ιστολογικά χαρακτηριστικά, το στάδιο της νόσου, την ηλικία του ασθενούς, την πρόγνωση και την παρουσία συννοσηρότητας (Gilles Salles . Martin Barrett . Robin Foa, 2017).

Από τη πρώτη έγκριση του, πριν 20 χρόνια, το *Rituximab* επαναστάτησε στη θεραπεία θυλακικού λεμφώματος, διάχυτου μεγάλου λεμφώματος B-κυττάρων και χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (Gilles Salles . Martin Barrett . Robin Foa, 2017). Για όλες αυτές τις ασθένειες, κλινικές δοκιμές έχουν αποδείξει ότι το *Rituximab* όχι μόνο παρατείνει το χρόνο για την εξέλιξη της νόσου, αλλά επεκτείνει επίσης τη συνολική επιβίωση. Οφέλη αποτελεσματικότητας έχουν επίσης αποδειχθεί σε ασθενείς με λέμφωμα οριακής ζώνης και σε πιο επιθετικές ασθένειες όπως το λέμφωμα Burkitt. Αν και η αποδεδειγμένη κλινική αποτελεσματικότητα και επιτυχία της ριτουξιμάμπης έχει οδηγήσει στην ανάπτυξη άλλων μονοκλωνικών αντισωμάτων κατά του CD20 τα τελευταία χρόνια (π.χ. obinutuzumab, ofatumumab, veltuzumab και ocrelizumab), η ριτουξιμάμπη είναι πιθανό να διατηρήσει μια θέση εντός του θεραπευτικού οπλοαρχείου επειδή είναι καλά εδραιωμένη με μακρά ιστορία επιτυχημένης κλινικής χρήσης (Gilles Salles . Martin Barrett . Robin Foa, 2017)ρ.

Τα χαρακτηριστικά της δέσμευσης ριτουξιμάμπης στο μόριο CD20 οδήγησαν στον ορισμό του anti-CD20 mAb τύπου I, τα οποία μοιράζονται διάφορες ιδιότητες και είναι διαφορετικά από τα mAb τύπου II όπως το obinutuzumab. Τουλάχιστον τέσσερις οδοί θεωρούνται υπεύθυνες για την εξάλειψη των κυττάρων CD20 με τη βοήθεια της ριτουξιμάμπης, η κυτταροτοξικότητα εξαρτώμενη από τα αντισώματα (ADCC), η κυτταρική φαγοκυττάρωση εξαρτώμενη από τα αντισώματα, η κυτταροτοξικότητα εξαρτώμενη από το συμπλήρωμα (CDC) και οι άμεσες αντικαρκινικές επιδράσεις είτε μέσω απόπτωσης είτε άλλων κυτταρικών οδών θανάτου (Gilles Salles . Martin Barrett . Robin Foa, 2017). Η σύνδεση του τμήματος κρυσταλλικού (Fc) του Rituximab στα καρκινικά κύτταρα έχει ως αποτέλεσμα την αναδιοργάνωση των μορίων CD20 σε μορφές λιπιδίων και την επακόλουθη ενεργοποίηση του συμπληρώματος. Αυτό οδηγεί σε CDC, συμπεριλαμβανομένης της λύσης των καρκινικών κυττάρων και της επαγωγή της φαγοκυττάρωσης. Η ADCC προκύπτει ως αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης του τμήματος Fc του *Rituximab* στα καρκινικά κύτταρα που είναι επικαλυμμένα με αντισώματα αλλά και κυτταρικών ανοσολογικών αποκρίσεων όπως η έκκριση χημειοκινών και κυτοκινών (Gilles Salles . Martin Barrett . Robin Foa, 2017).

3.3.2.1 Ανάπτυξη ανοχής στη Ριτουξιμάμπη

Αν και η αποτελεσματικότητα της ριτουξιμάμπης για τη θεραπεία των αιματολογικών κακοηθειών B- κυττάρων είναι καλά εδραιωμένη, ορισμένοι ασθενείς δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία πρώτης γραμμής και άλλοι παρουσιάζουν υποτροπή μετά την αρχική ανταπόκριση στη θεραπεία. Παρά τα πολλά χρόνια μελέτης, οι ακριβείς μηχανισμοί στους οποίους βασίζεται η ανάπτυξη ανοχής στη ριτουξιμάμπη παραμένουν ασαφείς. Ωστόσο, δεδομένης της εξάρτησης της ριτουξιμάμπης από μηχανισμούς ανοσοδραστικού αποτελέσματος για την αντικαρκινική αποτελεσματικότητά της, έχει υποθεθεί ότι οι εγγενείς μεταβολές των καρκινικών κυττάρων και το ανοσολογικό περιβάλλον του ξενιστή μπορεί να διαδραματίσουν και οι δυο αυτό το ρόλο (Gilles Salles . Martin Barrett . Robin Foa, 2017).

Ανοσολογικοί παράγοντες ξενιστών, όπως ο πολυμορφισμός του υποδοχέα IIIa Fcγ στα κυτταροτοξικά κύτταρα, μπορεί να επηρεάσουν την ευαισθησία των καρκινικών κυττάρων στην ADCC, ενώ οι μεταβολές στην αποπτωτική σηματοδότηση της οδού, μέσω υπερέκφρασης αντιαποπτωτικών γονιδίων. Ένας άλλος πιθανός μηχανισμός αντίστασης στη ριτουξιμάμπη είναι η απώλεια του αντιγόνου-στόχου CD20, η οποία έχει αποδειχθεί σε κυτταρικές σειρές λεμφώματος ασθενών που έχουν υποτροπιάσει. Οι ασθενείς που λαμβάνουν ριτουξιμάμπη μπορεί να αναπτύξουν ένα αντίσωμα κατά της ριτουξιμάμπης, που ονομάζεται "ανθρώπινο αντιικό αντίσωμα". Αυτοί οι ασθενείς έχουν τη δυνατότητα να εγείρουν αλλεργικές αντιδράσεις μετά τη λήψη θεραπειών με άλλα αντισώματα. Μέχρι σήμερα, οι ανοσολογικές αποκρίσεις κατά της ριτουξιμάμπης ήταν πολύ πιο συχνές σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για ρευματοειδή αρθρίτιδα από ό, τι σε εκείνους με άλλες ασθένειες. Κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών σε ασθενείς με κακοήθειες B- κυττάρων, έως και το 2% των ασθενών ανέπτυξαν ανθρώπινο αντιικό αντίσωμα, αλλά δεν έχει αποδειχθεί καμία

επίδραση αυτού του αντισώματος στην αποτελεσματικότητα ή την ασφάλεια της ριτουξιμάμπης (Gilles Salles . Martin Barrett . Robin Foa, 2017).

3.3.2.2 Ασφάλεια και ανεπιθύμητα του Rituximab σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες

Από τις κλινικές δοκιμές και τα δεδομένα παρακολούθησης από ασθενείς με NHL και CLL, οι σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις αναγνωρίστηκαν ως οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ε ασθενείς που έλαβαν ριτουξιμάμπη ως μονοθεραπεία ή συνδυασμένη θεραπεία. Στο 77% των ασθενών που μελετήθηκε παρατηρήθηκαν οι ανεπιθύμητες ενέργειες οποιουδήποτε τύπου ή βαθμού. Σοβαρές αντιδράσεις όπως ο βρογχοσπασμός και η υπόταση αναφέρθηκαν στο 12% των υπό μελέτη ασθενών. Οι περισσότερες αντιδράσεις εμφανίστηκαν κατά τη διάρκεια της πρώτης έγχυσης ριτουξιμάμπης (στις πρώτες 1-2 ώρες) και η συχνότητα των αντιδράσεων συνήθως μειώθηκε με επακόλουθες εγχύσεις, σε λιγότερο από 1% μετά από οκτώ δόσεις ριτουξιμάμπης (Gilles Salles . Martin Barrett . Robin Foa, 2017). Οι περισσότερες παρενέργειες έχουν συνδεθεί με την ενεργοποίηση του συμπληρώματος (Robert M. Sharkey & David M. Goldenberg, 2006).

Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν τη εν λόγω θεραπεία περιλαμβάνουν λοιμώξεις αιματολογικά κι καρδιαγγειακά προβλήματα. Λοιμώξεις (βακτηριακές και ιογενείς) αναφέρθηκαν σε περίπου 30- 55% των ασθενών με NHL και σε περίπου 30-50% των ασθενών με CLL σε κλινικές δοκιμές. Γενικά ήπιες και αναστρέψιμες κυτταροπενίες, συμπεριλαμβανομένης της ουδετεροπενίας, της λευκοπενίας και της θρομβοκυτοπενίας, αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ριτουξιμάμπη ως μονοθεραπεία για 4 εβδομάδες κλινικών δοκιμών. Σε περιπτώσεις NHL και CLL, η συνδυασμένη θεραπεία με ριτουξιμάμπη και χημειοθεραπεία συσχετίστηκε γενικά με υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης λευκοπενίας σε σύγκριση μόνο με χημειοθεραπεία. Καρδιαγγειακά συμβάντα, όπως υπέρταση και υπόταση, αναφέρθηκαν σε έως και 25% των ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία με ριτουξιμάμπη (Gilles Salles . Martin Barrett . Robin Foa, 2017). Επιπλέον παρατηρήθηκαν και περιπτώσεις αρρυθμίας κατά τη χορήγηση της ριτουξιμάμπης (Robert M. Sharkey & David M. Goldenberg, 2006).

3.3.2.3 Μονοκλωνικά αντισώματα στη θεραπεία της Χρόνιας Λεμφοκυτταρικής Λευχαιμίας

Η χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (CLL) είναι η πιο συχνή λευχαιμία στις δυτικές χώρες. Η νόσος εμφανίζεται συνήθως σε ηλικιωμένους ασθενείς και έχει εξαιρετικά μεταβλητή κλινική πορεία. Ο λευχαιμικός μετασχηματισμός ξεκινά από συγκεκριμένες γονιδιωματικές αλλοιώσεις που μειώνουν την απόπτωση των κλωνικών B κυττάρων (Hallek, 2017). Το CLL χαρακτηρίζεται από τον κλωνικό πολλαπλασιασμό και τη συσσώρευση ώριμων, συνήθως CD5-θετικών B κυττάρων μέσα στο αίμα, το μυελό των οστών, τους λεμφαδένες και τη σπλήνα. Πολύ πρόσφατα, έχει αναφερθεί ότι στο CLL η ικανότητα παραγωγής κλωνικών κυττάρων B μπορεί να αποκτηθεί στο στάδιο των αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων (Hallek, 2017).

Η χημειοανοσοθεραπεία αποτελεί το πρότυπο φροντίδας για τους ασθενείς με χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (CLL) την τελευταία δεκαετία. Η πρόοδος στην τεχνολογία μονοκλωνικών αντισωμάτων έχει οδηγήσει στην ανάπτυξη νεότερων γενεών αντισωμάτων κατά του CD20 με βελτιωμένη θεραπευτική αποτελεσματικότητα (Hallek, 2017). Τα διακριτικά βιολογικά χαρακτηριστικά του CLL έχουν αποκαλύψει τη σημασία της σηματοδότησης του υποδοχέα B-κυττάρων (BCR) και των αντιαποπτωτικών πρωτεϊνών για την επιβίωση και την επέκταση κακοήθων κλώνων κυττάρων. Αυτή η γνώση παρείχε τη βάση για την ανάπτυξη νέων στοχευμένων παραγόντων που έφεραν επανάσταση στη θεραπεία του CLL. Τα φάρμακα *Ibrutinib* και *Idelalisib* αναστέλλουν την κινάση τυροσίνης Bruton (BTK), παρεμβαίνοντας έτσι σε υποστηρικτικά σήματα που προέρχονται από το μικροπεριβάλλον μέσω της BCR (Hallek, 2017).

Το CD20 είναι μια μη γλυκοζυλιωμένη φωσφοπρωτεΐνη που εκφράζεται στην επιφάνεια των κυττάρων B-γενεαλογίας, καθώς και στις περισσότερες κακοήθειες B-κυττάρων, συμπεριλαμβανομένης της CLL. Το CD20 δεν έχει γνωστό φυσικό συνδέτη και οι ακριβείς λειτουργίες του δεν είναι ακόμη σαφείς, αλλά υπάρχουν ενδείξεις ότι συγκατοικεί με τον υποδοχέα B-κυττάρων (BCR) και ότι δρα ως κανάλι ασβεστίου που συμμετέχει στην ενεργοποίηση και σηματοδότηση BCR (Hallek, 2017). Η ιστορία της χημειοανοσοθεραπείας στο CLL ξεκίνησε με την εισαγωγή του χημειοαποπτωτικού anti-CD20 *Rituximab* το οποίο καταπολεμά τα κύτταρα B μέσω της κυτταροτοξικότητας ADCC.

Το *Ofatumumab* είναι ένα πλήρως εξανθρωπισμένο αντίσωμα που στοχεύει, στο μόριο CD20, με το οποίο αναπτύσσει αυξημένη συνδετική συγγένεια, έχει ως αποτέλεσμα τη κυτταρική θανάτωση μέσω της δραστηριότητας του CDC, παρόμοιας δραστηριότητας με την ADCC του *Rituximab*, ειδικά σε κύτταρα που εκφράζουν χαμηλά επίπεδα CD20. Ο Αμερικανικός FDA και ο Ευρωπαϊκός EMA πρόσφατα αδειοδότησαν το *Ofatumumab* ως μονοθεραπεία σε ασθενείς που είναι ανθεκτικοί στην φλουνταραμπίνη και αλεμτουζουμάμπη (Hallek, 2017). Η απόφαση αυτή βασίστηκε σε ανάλυση 201 ασθενών που είτε ήταν ανθεκτικοί στη φλουνταραμπίνη και τη αλεμτουζουμάμπη, είτε ήταν μόνο ανθεκτικοί στη φλουνταραμπίνη και έπασχαν από κακοήθη όγκο >5 εκ. Το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης ήταν 51% στην πρώτη κατηγορία και 44% στην δεύτερη κατηγορία ασθενών (Hallek, 2017).

Παρόμοιο μονοκλωνικό αντίσωμα είναι και το *Obinutuzumab*, ένα επίσης εξανθρωπισμένο μονοκλωνικό αντίσωμα με υψηλά ποσοστά συγγένειας στο μόριο CD20, το οποίο έχει δώσει εντυπωσιακά *in vitro* αποτελέσματα με υψηλότερα ποσοστά απόπτωσης στα κύτταρα B συγκριτικά με τη ριτουξιμάμπη (Hallek, 2017). Το *Obinutuzumab* εμφανίζει αυξημένη κυτταρική κυτταροτοξικότητα εξαρτώμενη από τα αντισώματα (ADCC), χαμηλή εξαρτώμενη από το συμπλήρωμα κυτταροτοξικότητα (CDC) και αυξημένη άμεση επαγωγή κυτταρικού θανάτου. Η δοκιμή GAUGUIN αξιολόγησε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του *Obinutuzumab* σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα CLL. Ο δείκτης PFS στη φάση 2 ήταν 10,7 μήνες ενώ ο δείκτης συνολικής επιβίωσης ήταν 62% στη φάση 1 και 30% στη φάση 2 (Hallek, 2017).

Το *Alemtuzumab* είναι ένα εξανθρωπισμένο μονοκλωνικό αντίσωμα κατά του αντιγόνου CD52. Το αντιγόνο CD52 εκφράζεται στη επιφάνεια των φυσιολογικών και κακοήθων B και T λεμφοκυττάρων, NK κυττάρων, μονοκυττάρων, μακροφάγων και σε ένα υποπληθυσμό κοκκιοκυττάρων (Martin Gasser, 2016). Έχει

εγκριθεί για τη θεραπεία της CLL σε ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία αλκυλιωτικών παραγόντων (Pento, 2017). Επιπλέον, το *Alemtuzumab* έχει αποδειχθεί αποτελεσματικό σε ασθενείς με γενετικούς δείκτες υψηλού κινδύνου, όπως διαγραφές μεταλλάξεων χρωμοσώματος 11 ή 17. Ως εκ τούτου, το *Alemtuzumab* είναι μια καλή θεραπευτική επιλογή για ασθενείς με αυτά τα φτωχά προγνωστικά χαρακτηριστικά. Το *Alemtuzumab* επέδειξε ανώτερο δείκτη PFS με μειωμένο κίνδυνο εξέλιξης κατά 42% και σημαντικά μεγαλύτερο διάμεσο χρόνο εξέλιξης. Το φάρμακο εγκρίθηκε για θεραπεία πρώτης γραμμής κατά της CLL, όμως από το 2012 έχει αποσυρθεί και διατίθεται μέσω ενός διεθνούς προγράμματος υποστηρικτικής χρήσης (Hallek, 2017).

3.3.2.4 Συζευγμένα μονοκλωνικά αντισώματα έναντι των δεικτών διαφοροποίησης

Όπως έχει ήδη προαναφερθεί, τα μονοκλωνικά αντισώματα εισήχθησαν σε χημειοθεραπευτικά φάρμακα, ή σε ένα είδος τοξινών, κυτοκινών ή ραδιενεργών μορίων. Τα μονοκλωνικά αντισώματα λειτουργούν ως υποβοηθητικά μόρια ώστε να μεταφέρουν τις ουσίες αυτές απευθείας στα καρκινικά κύτταρα. Τα συζευγμένα mAbs, λοιπόν, κυκλοφορούν στο σώμα έως ότου συνδεθούν με τα αντιγόνα στόχους των καρκινικών κυττάρων και μεταφέρουν η τοξική ουσία εκεί που χρειάζεται περισσότερο. Αυτό ελαχιστοποιεί τη καταστροφή των φυσιολογικών κυττάρων σε όλο το σώμα. Τα συζευγμένα αντισώματα κατηγοριοποιούνται σε δυο μεγάλες ομάδες ανάλογα με την ουσία με την οποία συνδέονται, τα *χημειοσημασμένα (chemolabeled)* και τα *ραδιοσημασμένα (radiolabeled)*.

Το *Brentuximab vedotin* έγινε το πρώτο συζευγμένο μονοκλωνικό αντίσωμα (ADC) που εγκρίθηκε FDA το 2011. Στόχος του είναι η πρωτεΐνη CD30, που εκφράζεται από τα κύτταρα λεμφώματος, και συνδέεται με τον αποσταθεροποιητικό παράγοντα μονομεθυλικής αυριστατίνης E, MMAE (David Zahavi, 2020). Πρόκειται ουσιαστικά για ένα χημειοσημασμένο μονοκλωνικό αντίσωμα με μεγάλη δραστηριότητα στις αιματολογικές κακοήθειες. Το αντίσωμα συνδέεται με τα CD30-εκφραζόμενα κύτταρα και μέσω της πρωτεολυτικής διάσπασης η MMAE εσωτερικεύεται στο κύτταρο στόχο προάγοντας την απόπτωση (Martin Gasser, 2016).

Το CD30 είναι μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη που ανήκει στην οικογένεια παράγοντα νέκρωσης όγκου και εκφράζεται στα ενεργοποιημένα T κύτταρα, B κύτταρα, NK κύτταρα, ηωσινόφιλα, ουδετερόφιλα, μονοκύτταρα και μαστοκύτταρα. Έχει την ικανότητα να διασπάται πρωτεολυτικά και να απελευθερώνεται σε διαλυτή μορφή. Υψηλά επίπεδα συγκέντρωσης τους με κακή πρόγνωση σε ασθενείς με αναπλαστικό μεγαλοκυτταρικό λέμφωμα (anaplastic large cell lymphoma, ALCL) καθώς και Hodgkin λεμφώματα (Dhimolea, 2012). Τα τυποποιημένα σχήματα πρώτης γραμμής για το λέμφωμα Hodgkin έχουν επιφέρει ανθεκτικότητα στο 90% των περιπτώσεων πρώιμου σταδίου και στο 75% των ασθενών προχωρημένου σταδίου. Οι αρχικές δοκιμές φάσης I που διερεύνησαν το *Brentuximab vedotin* σε υποτροπιάζουσες ή ανθεκτικές νόσους Hodgkin έδειξαν συνολικά ποσοστά ανταπόκρισης (ORR) 36-54%. Η σχετική ανθεκτικότητα της ανταπόκρισης

γεφύρωσε τη θεραπεία με πιο οριστικές θεραπείες όπως η μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων. Ω εκ τούτου, στη φάση II των κλινικών δοκιμών αξιολογήθηκε η κλινική αποτελεσματικότητα του *Brentuximab vedotin* σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική νόσο έπειτα από αυτόλογη μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων. Το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης που επιτεύχθηκε ήταν 75% και ο δείκτης PFS 9,3 μήνες. Η εκτιμώμενη 5ετής PFS και η συνολική επιβίωση ήταν 22% και 41% αντίστοιχα (Dhimolea, 2012).

Σε γενικές γραμμές, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες του *Brentuximab vedotin* ήταν η κόπωση, η διάρροια, η ναυτία, η ουδετεροπενία και η περιφερική νευροπάθεια. Στην εν λόγω κλινική δοκιμή, η περιφερική νευροπάθεια ήταν το πιο συχνό ανεπιθύμητο συμβάν (55% των εξεταζόμενων ασθενών), το οποίο βελτιώθηκε ή επιλύθηκε στο 80% όσων επηρεάστηκαν μετά από τροποποίηση ή διακοπή της δόσης (Dhimolea, 2012).

Το συστηματικό αναπλαστικό μεγαλοκυτταρικό λέμφωμα (ALCL) είναι ένας υποτύπος των περιφερικών λεμφωμάτων T-κυττάρων (PTCLs) που χαρακτηρίζεται και αυτό από την ισχυρή και ομοιόμορφη έκφραση του CD30. Περίπου το 40% έως 65% των ασθενών με συστηματική ALCL βιώνουν υποτροπιάζουσα νόσο μετά τη θεραπεία πρώτης γραμμής (Barbara Pro, 2018). Μεταξύ των ασθενών που λαμβάνουν χημειοθεραπεία κατά την πρώτη υποτροπή, η διάμεση επιβίωση χωρίς εξέλιξη (PFS) και η συνολική επιβίωση (OS) είναι μόλις 1, 8 μήνες και 3 μήνες, αντίστοιχα. Τα αποτελέσματα του *Brentuximab vedotin* αξιολογήθηκαν σε μελέτες που περιλάμβαναν μια ομάδα ασθενών με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική συστηματική ALCL και αφορούσαν τα 5 χρόνια μετά το πέρας της θεραπείας. Το διάμεσο ποσοστό PFS ήταν 39% με διάμεσο χρόνο 20 μήνες, ενώ το συνολικό ποσοστό επιβίωσης ήταν 25%. Η έγκαιρη ανταπόκριση φάνηκε να συσχετίζεται με βελτιωμένα αποτελέσματα, με εκτιμώμενο ποσοστό PFS 64% στα 5 έτη (Barbara Pro, 2018).

Το *Ibritumomab tiuxetan* είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα ποντικού, τύπου IgG1 κατά του CD20 που συνδέεται με το ραδιενεργό γτtrium- 90. Το αντίσωμα μεταφέρει τη ραδιενέργεια κατευθείαν στα καρκινικά B κύτταρα. Ο FDA ενέκρινε τη θεραπεία με το συγκεκριμένο μονοκλωνικό αντίσωμα για τη θεραπεία μη Hodgkin λεμφωμάτων που εμφάνισαν υποτροπή νόσου ή σε ασθενείς με μερική ή ολοκληρωμένη ανταπόκριση στη θεραπεία πρώτης γραμμής (Martin Gasser, 2016).

Σε μια προοπτική μελέτη 143 ασθενών με υποτροπιάζοντος ή ανθεκτικού μη Hodgkin λεμφώματος (NHL), το *Ibritumomab tiuxetan* συσχετίστηκε με σημαντικά υψηλότερο ποσοστό ανταπόκρισης σε σύγκριση με το *Rituximab*. Σε μια κλινική δοκιμή ορόσημο, οι ασθενείς που έλαβαν *Ibritumomab tiuxetan* επέδειξαν αξιοσημείωτη αύξηση του PFS (Soham D Punvada, 2018). Το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (ORR) ήταν 72%, με το 45% να επιτυγχάνει πλήρη ανταπόκριση (CR). Έπειτα από διάμεση παρακολούθηση 73 μηνών, η ενός έτους-επιβίωση χωρίς εξέλιξη (PFS) ήταν 38%, η διάμεση PFS ήταν 10 μήνες ενώ η συνολική επιβίωση δεν επιτεύχθηκε. τα αποτελέσματα ήταν καλύτερα σε ασθενείς που είχαν CR ενός έτους-επιβίωση χωρίς εξέλιξη (PFS) στα 50% και διάμεση PFS 12 μήνες ενώ και πάλι η συνολική επιβίωση δεν επετεύχθη.

Παρόμοιο μονοκλωνικό αντίσωμα είναι το *Tositumomab* με τη διαφορά ότι είναι τύπου IgG2 και είναι συζευγμένο με το ραδιοϊσότοπο ¹³¹I και προάγει την ADCC και την απόπτωση. Είναι εγκεκριμένο από

τον FDA για τη θεραπεία ασθενών CD20 εκφραζόμενων υποτροπιάζοντων μη Hodgkin λεμφωμάτων (Martin Gasser, 2016).

Πολλά συζευγμένα αντισώματα-φάρμακα έχουν επίσης αναπτυχθεί χρησιμοποιώντας τον επίτοπο CD22 για τη στοχευμένη παράδοση τοξικών ωφέλιμων φορτίων σε κύτταρα λεμφώματος Β-κυττάρων. Το πιο αξιοσημείωτο σε αυτή την κατηγορία είναι το *Inotuzumab Ozogamicin*, ένα ADC που αποτελείται από ένα εξανθρωπισμένο anti-CD22 αντίσωμα που συνδέεται με την καλιχεαμυκίνη, έναν παράγοντα που βλάπτει το DNA και οδηγεί σε απόπτωση όταν ενεργοποιείται ενδοκυτταρικά (Nikesh N Shah, 2021). Το *Inotuzumab Ozogamicin* χρησιμοποιήθηκε σε ασθενείς με οξεία λεμφοκυτταρική λευχαιμία Β-κυττάρων θετικά στο CD22 ως εντατική χημειοθεραπεία. Τα αποτελέσματα του OS και PFS ήταν ανώτερα σε σχέση με τη χημειοθεραπεία. Το διάμεσο PFS ήταν 5 μήνες και το OS ήταν 7,7 μήνες μεταξύ των ασθενών που έλαβαν *Inotuzumab Ozogamicin*, ενώ το PFS ήταν 1,7 μήνες και OS ήταν 6,2 μήνες στους ασθενείς που έλαβαν χημειοθεραπεία. Επιπλέον, οι ασθενείς που έλαβαν το μονοκλωνικό αντίσωμα ως θεραπεία έδωσαν καλύτερα ποσοστά CR (74% έναντι 35%) (Nikesh N Shah, 2021).

Στην τρέχουσα πρακτική, το συζευγμένο *Inotuzumab Ozogamicin* φαίνεται να είναι η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη θεραπεία κατά του CD22 και είναι FDA εγκεκριμένο για χρήση σε υποτροπιάζουσα οξεία Β-λεμφοκυτταρική λευχαιμία (Nikesh N Shah, 2021).

3.3.3 Η αντικαρκινική δράση των Bispecific αντισωμάτων

Πρόσφατα, οι πιο επιτυχημένες στρατηγικές που βασίζονται στα mAb έχουν απομακρυνθεί από τη στόχευση αντιγόνων όγκων και αντί αυτού επικεντρώνονται στη στόχευση των ανοσοποιητικών κυττάρων προκειμένου να ενισχύσουν τις αντικαρκινικές τους ικανότητες. Μία από τις πρώτες προσεγγίσεις mAb για την τόνωση της αντικαρκινικής ανοσίας των Τ κυττάρων ήταν η ανάπτυξη των αντισωμάτων διπλής ειδικότητας T Cell Engager (BiTE) που στοχεύουν ένα αντιγόνο όγκου όπως το CD19 και τον υποδοχέα ενεργοποίησης CD3 στα Τ κύτταρα. Τα BiTEs συνδυάζουν την άμεση στόχευση των καρκινικών κυττάρων με την πρόσληψη κυταροτοξικών Τ-κυττάρων στο μικροπεριβάλλον του όγκου που οδηγεί στη υποχώρηση των όγκων (David Zahavi, 2020). Πιο συγκεκριμένα, ένα μέρος του αντισώματος συνδέεται με το αντίγονο CD19 το οποίο βρίσκεται στα λεμφοκύτταρα, ενώ το άλλο μέρος προσδένεται στο CD3 που βρίσκεται στα Τ-λεμφοκύτταρα. Με αυτό το τρόπο τα καρκινικά κύτταρα έρχονται κοντά με τα κύτταρα ανοσίας (Martin Gasser, 2016).

Το BiTE που είναι πιο προχωρημένο στην κλινική ανάπτυξη είναι το *Blinatumomab* (Blinicyto) το οποίο δεσμεύει το αντιγόνο CD19 στην οξεία λεμφοκυτταρική λευχαιμία (ALL) όπου έδειξε υψηλή δραστηριότητα (εξάλειψη όγκων) σε πολλά προ κλινικά μοντέλα (Roland E.Kontermann, 2015). Δεδομένης της δραστηριότητας του και των βελτιωμένων κινδύνων, χορηγείται σε ασθενείς σε χαμηλές δόσεις. Η φαρμακοκινητική του και ο σύντομος χρόνος ημισείας ζωής του απαιτεί επίσης απαιτεί ένα πρόγραμμα συνεχόμενης έγχυσης, ώστε να εξασφαλίζεται η συνεχόμενη ενεργοποίηση των Τ κυττάρων ενάντια στα κύτταρα στόχους (Roland E.Kontermann, 2015).

Κλινικές δοκιμές έχουν αποδείξει την αποτελεσματικότητα το στην υποτροπιάζουν Β λεμφοκυτταρική λευχαιμία καθώς και μη Hodgkin λεμφώματα Β κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων και των ασθενών με ανθεκτικότητα στη χημειοθεραπεία (Richard Burt, 2019). Το *Blinatumomab* εγκρίθηκε για πρώτη φορά από τον Οργανισμό Διαχείρισης Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) τον Σεπτέμβριο του 2014 για χρήση σε ενήλικες αρνητικούς στο χρωμόσωμα Philadelphia (Ph) με υποτροπιάζουσα πρόδρομη Β-κυτταρική οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ALL). Από το Σεπτέμβριο του 2016 ο FDA επέκτεινε τη χρήση του και στα παιδιά με εξίσου αρνητικά στο χρωμόσωμα και ALL (Richard Burt, 2019). Περαιτέρω ελπιδοφόρα αποτελέσματα από τη μελέτη φάσης II Alcantara οδήγησαν στην έγκριση του *Blinatumomab* από τον FDA τον Ιούλιο του 2017 για χρήση στο θετική Ph-ALL. Μια τυχαιοποιημένη δοκιμή το 2014 σε μια ομάδα ασθενών έδειξε ότι οι ασθενείς Ph αρνητικό Β-ALL που έλαβαν *Blinatumomab* είχαν καλύτερα αποτελέσματα συνολικής επιβίωσης OS 7,7 μηνών έναντι 4 μηνών αυτών που έλαβαν χημειοθεραπεία, ενώ είχαν και καλύτερη ποιότητα ζωής έπειτα από τη θεραπεία. Έπειτα διερευνήθηκε η αποτελεσματικότητα του σε ασθενείς με θετικό Ph Β- ALL, όπου επιβεβαιώθηκε το διάμεσο PFS στους 6,7 μήνες και διάμεση συνολική επιβίωση OS στους 7,1 μήνες (Richard Burt, 2019).

Το προφίλ ασφάλειας του *Blinatumomab* έχει μελετηθεί εκτενώς τα τελευταία χρόνια. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί με συνέπεια περιλαμβάνουν νευρολογικά συμβάντα, σύνδρομο απελευθέρωσης κυτοκινών (CRS) καθώς και κυτταροπενία, αυξημένα ηπατικά ένζυμα, σύνδρομο λύσης όγκου, οξεία παγκρεατίτιδα και γαστρεντερικές διαταραχές. Πιο πρόσφατες μελέτες επιβεβαιώνουν ότι οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες συμβαίνουν κατά τη διάρκεια του πρώτου κύκλου θεραπείας με μείωση της συχνότητας εμφάνισης σε επόμενους κύκλους. πρόσφατη τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης III TOWER ανέφερε χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης ουδετεροπενίας καθώς και χαμηλότερα ποσοστά για το σύνδρομο CRS και νευροτοξικότητας, 5% και 9% αντίστοιχα έναντι των 15% και 20% που έδιναν προηγούμενες μελέτες (Richard Burt, 2019).

Το *Blinatumomab* έλαβε πλήρη άδεια κυκλοφορίας σε ολόκληρη την Ευρωπαϊκή Ένωση, για τη θεραπεία του Ph αρνητικού Β-κυτταρικής ALL στις 18 Ιουνίου 2018, έχοντας λάβει άδεια κυκλοφορίας υπό όρους από τον Νοέμβριο του 2015. Πιο πρόσφατα, τον Ιούλιο του 2018, ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων επέκτεινε την ένδειξη χρήσης του *Blinatumomab* ώστε να συμπεριλάβει παιδιά ηλικίας 1 έτους και άνω με Ph αρνητικό πρόδρομο Β-κυτταρική ALL είτε μετά από 2 προηγούμενες αποτυχημένες θεραπείες είτε στη ρύθμιση υποτροπής μετά την αλλογενή μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων (Richard Burt, 2019). Οι τρέχουσες δοκιμές διερευνούν το ρόλο της στην εκ των προτέρων θεραπεία στο Β-ALL και σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία ή άλλους καινοτόμους παράγοντες. Ο ρόλος του *Blinatumomab* στο Β-NHL είναι λιγότερο καλά εδραιωμένος και φαίνεται λιγότερο αποτελεσματικός από ό, τι στο Β-ALL παρά τη χρήση υψηλότερων δόσεων. Περαιτέρω δοκιμές θα διερευνήσουν το ρόλο της σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες και σε διαφορετικούς υπότυπους στο Β-NHL (Richard Burt, 2019).

3.4 Στόχευση του αντικαρκινικού ανοσολογικού σημείου ε-λέγχου-immune checkpoint

Η ικανότητα των καρκινικών κυττάρων να αποφεύγουν το ανοσοποιητικό σύστημα είναι ένα από τα πιο θανατηφόρα χαρακτηριστικά της πλειοψηφίας των κακοήθων όγκων. Κατά συνέπεια, η πρόσφατη ανάπτυξη αντισωμάτων που στοχεύουν στην αποφυγή καρκινικών κυττάρων από σημεία ελέγχου του ανοσοποιητικού συστήματος, όπως το κυτταροτοξικό T- λεμφοκύτταρο που σχετίζεται με το αντιγόνο-4 (CTLA-4), καθώς και η προγραμματισμένη πρωτεΐνη θανάτου των κυττάρων (PD-1) και το PD-1 ligand (PD-L1) υπήρξε μια σημαντική και προφανώς εξαιρετικά αποτελεσματική προσέγγιση στη θεραπεία και την εξάλειψη μιας ποικιλίας εξαιρετικά κακοήθων μορφών καρκίνου (Pento, 2017).

Είναι κοινώς γνωστό ότι τα καρκινικά κύτταρα είναι ανθεκτικά στο ανοσοποιητικό σύστημα του σώματος. Ωστόσο, οι Sherman και Allison έδωσαν ενθαρρυντικά αποτελέσματα για τη στόχευση κρίσιμων σημείων ελέγχου (checkpoints) του ανοσοποιητικού ρυθμιστικού συστήματος, προκειμένου να ενισχυθεί η ανοσολογική ανταπόκριση στα κύτταρα των όγκων. Απεδείχθη ότι το CTLA-4, το οποίο απενεργοποιεί την ανταπόκριση στα T-κύτταρα, θα μπορούσε να στοχεύσει και, ως εκ τούτου, να ενισχύσει τη θανάτωση των καρκινικών κυττάρων. Αυτές οι παρατηρήσεις οδήγησαν στη μελέτη και τον προσδιορισμό πολλών άλλων οδών ή σημείων ελέγχου που συνήθως απενεργοποιούνταν σε κακοήθεις όγκους. Οι κύριοι αναστολείς σημείων ελέγχου που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του καρκίνου περιλάμβαναν *Lipilimumab* (στόχευση CTLA-4) και *Pembrolizumab* (στόχευση PD-1) (Pento, 2017).

Ο αποκλεισμός των σημείων ελέγχου είναι πλέον ο πιο γνωστός και ελπιδοφόρος τύπος θεραπείας mAb για τον καρκίνο. Η ενεργοποίηση και ρύθμιση των ανοσοκυττάρων είναι μια εξαιρετικά πολύπλοκη διαδικασία που πρέπει να ενσωματώνει μια ποικιλία συν-διεγερτικών και συν-ανασταλτικών σημάτων προκειμένου να ελέγχονται οι αντιδράσεις τους ως προς το αντιγόνο. Τα σημεία ελέγχου του ανοσοποιητικού είναι ανασταλτικοί υποδοχείς και οδοί που είναι υπεύθυνοι για τη διατήρηση της αυτοανοχής και τη διαμόρφωση των ανοσολογικών αποκρίσεων προκειμένου να περιοριστούν οι παράπλευρες απώλειες των ιστών (David Zahavi, 2020) . Το κυτταροτοξικό T- λεμφοκύτταρο αντιγόνου-4 (CTLA-4) ήταν το πρώτο σημείο ελέγχου T κυττάρων που αναγνωρίστηκε. Το CTLA-4 εκφράζεται κυρίως από τα κύτταρα Treg αλλά επίσης υπερθυμίζεται σε ενεργοποιημένα T κύτταρα όπου στη συνέχεια τα ξεπερνά ώστε να συνδεθεί με τις πρωτεΐνες CD80 και CD86 (David Zahavi, 2020). Όταν ο υποδοχέας CTLA-4 συνδέεται με το μόριο B7 που εκφράζεται στην επιφάνεια των APC κυττάρων , δίνει το σήμα στα T κύτταρα να σταματήσουν τη δραστηριότητά τους. Έτσι η αλληλεπίδραση CTLA-4- B7 αποτελεί το σημείο ελέγχου που ελέγχει την υπερρύθμιση των T κυττάρων (Haidong Dong, 2018). Ως εκ τούτου, θεωρήθηκε ότι ο αποκλεισμός του CTLA-4 θα μπορούσε έμμεσα και άμεσα να ενισχύσει την αντικαρκινική απόκριση των T κυττάρων αφαιρώντας τα ανασταλτικά Tregs και διατηρώντας τα σήματα ενεργοποίησης στα κυτταροτοξικά T κύτταρα αντίστοιχα (David Zahavi, 2020). Η θεραπεία αποκλεισμού σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού (**immune checkpoint blockade, ICB**) που χρησιμοποιεί mAbs κατά του CTLA-4 έπειτα από επιτυχία σε ζωικά μοντέλα αναπτύχθηκε γρήγορα ώστε να

αξιολογηθεί σε κλινικές δοκιμές. Το 2011, ο FDA ενέκρινε την πρώτη θεραπεία ICB, την anti-CTLA-4 mAb *Ipilimumab*, με βάση τα ελπιδοφόρα αποτελέσματα έπειτα από κλινική δοκιμή σε ασθενείς με μελάνωμα, ωστόσο παραμένει αντικείμενο κλινικών δοκιμών για επιπλέον τύπους καρκίνου (David Zahavi, 2020).

Ο προγραμματισμένος υποδοχέας θανάτου-1 (PD-1) είναι ένα άλλο ανασταλτικό σημείο ελέγχου του ανοσοποιητικού συστήματος που συνδέεται με την προγραμματισμένη οδό θανάτου στα T- κύτταρα. Το PD-1 εκφράζεται σε ενεργοποιημένα CD8+ T κύτταρα, στα Tregs, στα ενεργοποιημένα κύτταρα B και NK κύτταρα. Το PD-1 θεωρείται σημαντικός ρυθμιστής της κυτταρικής λειτουργίας του αποτελέσματος T και, ως εκ τούτου, θεωρείται βασικός στόχος σημείων ελέγχου (David Zahavi, 2020). Τα καρκινικά κύτταρα είναι γνωστό ότι υπερευθιμίζουν το PD-1 ligand, PD-L1, προκειμένου να εξαφανίσουν τον όγκο που διεισδύει στα λεμφοκύτταρα. Το 2014, το αντι-PD-1 mAb *Nivolumab* κέρδισε την έγκριση του FDA για ασθενείς με μελάνωμα μετά από αναφορές βελτιωμένων αποτελεσμάτων του ασθενούς στην κλινική δοκιμή CheckMate-037. Μεταγενέστερες επιτυχίες κλινικών δοκιμών οδήγησαν στην έγκριση του *Nivolumab* και ενός άλλου αντι-PD-1 mAb, *Pembrolizumab*, για τη θεραπεία μιας ευρείας ποικιλίας κακοηθειών. Πρόσθετα mAb που στοχεύουν είτε PD-1 (*Pidilizumab*) είτε τα ligands του (*Durvalumab* και *Atezolizumab*) έχουν επίσης αποδώσει καλά σε κλινικές δοκιμές (David Zahavi, 2020). Από αυτή τη γραφή, τα mAbs κατά των σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού CTLA-4, PD-1 και PD-L1 έχουν λάβει πολλές εγκρίσεις FDA και χρησιμοποιούνται ως θεραπείες πρώτης γραμμής για τη θεραπεία ορισμένων συμπαγών όγκων. Η ισχυρή αποτελεσματικότητα του ICB έχει οδηγήσει στην ταχεία μελέτη άλλων ανασταλτικών υποδοχέων των ανοσοκυττάρων, όπως το γονίδιο ενεργοποίησης λεμφοκυττάρων 3 (LAG3), ο καταστολέας V-domain Ig της ενεργοποίησης T κυττάρων (VISTA), ως πιθανούς θεραπευτικούς στόχους σημείων ελέγχου (David Zahavi, 2020).

Η θεραπεία του *Nivolumab* ή η συνδυασμένη θεραπεία *Nivolumab- Ipilimumab* είχε ως αποτέλεσμα μεγαλύτερη επιβίωση χωρίς εξέλιξη καθώς και συνολική επιβίωση σε σχέση με το *Ipilimumab* μόνο, στη θεραπεία ασθενών με μελάνωμα. Με ελάχιστη παρακολούθηση 60 μηνών, η διάμεση συνολική επιβίωση ήταν μεγαλύτερη από 60, 0 μήνες στην ομάδα ασθενών που τους χορηγήθηκε *Nivolumab- Ipilimumab* και 36, 9 μήνες στην ομάδα *Nivolumab*, σε σύγκριση με 19, 9 μήνες στην ομάδα *Ipilimumab*. Η συνολική επιβίωση στα 5 έτη ήταν 52% στην ομάδα *Nivolumab- Ipilimumab* και 44% στην ομάδα *Nivolumab*, σε σύγκριση με 26% στην ομάδα του *Ipilimumab* (James Larki, 2019). Σε γενικές γραμμές, Μεταξύ των ασθενών με προχωρημένο μελάνωμα, παρατηρήθηκε παρατεταμένη μακροχρόνια συνολική επιβίωση στα 5 έτη σε μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών που έλαβαν *Nivolumab* συν *Ipilimumab* ή *Nivolumab* μόνο από ό, τι σε εκείνους που έλαβαν μόνο *Ipilimumab*, χωρίς εμφανή απώλεια ποιότητας ζωής στους ασθενείς που έλαβαν σχήματα που περιείχαν *Nivolumab* (James Larki, 2019).

Ιστορικά, τα ποσοστά επιβίωσης 5 ετών μεταξύ των ασθενών με μεταστατικό μελάνωμα ήταν θλιβερά. Η πρόοδος στη βασική επιστήμη έχει παράγει ουσιαστικές θεραπευτικές παρεμβάσεις στους τομείς της στοχευμένης ογκογενούς αναστολής της οδού και της ανοσολογικής διαμόρφωσης, για αυτή την ασθένεια. Τα αποτελέσματα της δοκιμής θεραπευτικών σχημάτων που περιείχαν *Nivolumab* έθεσαν νέα βάση για να γίνουν βελτιώσεις στην μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητά τους. Στα 3 έτη από την έναρξη της

θεραπείας, μια αύξηση στη καμπύλη επιβίωσης ήταν εμφανής στις ομάδες ασθενών που έλαβαν ως θεραπεία σχήματα με *Nivolumab* (James Larki, 2019). Επιπλέον το διάστημα που μεσολαβούσε χωρίς θεραπεία αυξάνονταν στη περίπτωση του σχήματος *Nivolumab- Ipilimumab* χωρίς να παρατηρηθεί σημαντική επιδείνωση της ποιότητας ζωής όσον αφορά τη νόσο και τη θεραπεία (James Larki, 2019).

3.4.1 Ipilimumab

Ο αποκλεισμός του CTLA-4 παρουσιάζει προκλήσεις όσον αφορά τη τοξικότητα. Δεδομένης της μη ειδικής φύσης της αναστολής των T κυττάρων, μια σειρά ειδικών ως προς τον ιστό φλεγμονώδεις αποκρίσεις έχουν οριστεί ως ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό. Η επιτυχία του αποκλεισμού των ανοσολογικών σημείων ελέγχου με το *Ipilimumab* άνοιξε νέες πόρτες στη δημιουργία αντισωμάτων που ρυθμίζουν το ανοσοποιητικό.

Το *Ipilimumab* είναι ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα το οποίο μπλοκάρει τη δραστηριότητα των κυτταροτοξικών T λεμφοκυττάρων που σχετίζονται με το αντιγόνο 4 (CTLA-4) και πιστεύεται ότι διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ανοσολογική απάντηση έναντι των καρκινικών κυττάρων. Όπως συμβαίνει με όλους τους ογκολογικούς παράγοντες που ωφελούν ένα περιορισμένο ποσοστό ασθενών που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία, έχει καταβληθεί μεγάλη προσπάθεια για τον καθορισμό βιοδεικτών που προβλέπουν κλινική ανταπόκριση στην anti-CTLA-4 θεραπεία. Μέχρι σήμερα, κανένας τέτοιος βιοδείκτης προ-θεραπείας δεν έχει επικυρωθεί στο σημείο στο οποίο θα μπορούσε να επιλεγεί ως θεραπευτική επιλογή, παρόλο που έχουν προκύψει ενδείξεις όπου η ανοσολογική απάντηση προ-θεραπείας έχει σχετιστεί με το κλινικό αποτέλεσμα. Ένα σημαντικό χαρακτηριστικό της anti-CTLA-4 απάντησης που την κάνει να ξεχωρίζει από τους συμβατικούς χημικοθεραπευτικούς παράγοντες είναι η φαρμακοκινητική τους. Παρόλο που η απάντηση στις χημειοθεραπείες και τους αναστολείς κινάσης τυροσίνης συμβαίνει μέσα στις πρώτες εβδομάδες μετά την αρχική έγχυση, η απάντηση των αναστολέων των ανοσολογικών σημείων ελέγχου είναι βραδύτερη και σε μερικούς ασθενείς καθυστερεί. Σε πολλές περιπτώσεις, οι μεταστατικές αλλοιώσεις αυξάνουν σε μέγεθος προτού επέλθει η ύφεση. Αυτά τα ευρήματα απαίτησαν την επανεκτίμηση των κριτηρίων απόκρισης των ανοσοθεραπευτικών φαρμάκων.

3.4.1.1 Ανεπιθύμητες ενέργειες του *Ipilimumab*

Το μονοκλωνικό αντίσωμα anti-CTLA-4 *Ipilimumab* ήταν ο πρώτος υποδοχέας ανοσολογικού σημείου ελέγχου που χρησιμοποιήθηκε στη κλινική πρακτική. Η συχνότητα των παρενεργειών του *Ipilimumab* ήταν σχετικά υψηλή. Σε μια μελέτη προέγκρισης της δόσης των 3 mg/kg κυμάνθηκε μεταξύ 80 - 90 %. Ευτυχώς η τοξικότητα ήταν ήπια έως μέτρια στην πλειοψηφία των περιπτώσεων. Σοβαρού τύπου και απειλητική για τη ζωή τοξικότητα, αναφέρθηκε περίπου στο 20 - 25 % του πληθυσμού της μελέτης (R Demlova, 2016). Παρενέργειες μπορεί να εμφανιστούν είτε στην πορεία είτε μετά την έγχυση (ναυτία, έμετος, ευπάθεια, πόνος και

ίλιγγος, εξάνθημα και κνησμός), αλλά αυτά οι αντιδράσεις είναι μοναδικές και κυρίως μη σοβαρές. Η γενική σύσταση είναι η διακοπή της έγχυσης έως ότου τα συμπτώματα υποχωρήσουν, με πιθανή χορήγηση αντιισταμινικών ή αντιπυρετικών και στη συνέχεια επαναέγχυση με πιο αργή (περίπου τη μισή) ταχύτητα και την παρακολούθηση του ασθενούς (R Demlova, 2016). Προφαρμακευτική αγωγή με αντιισταμινικά ή αντιπυρετικά πριν από τις ακόλουθες χορηγήσεις επίσης συνιστάται σε αυτές τις περιπτώσεις. Στην περίπτωση σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών (βρογχοσπασμός, υπόταση, αναφυλαξία) η διαδικασία είναι πανομοιότυπη με τις άλλες αντιδράσεις υπερευαισθησίας, με τη μόνιμη διακοπή της θεραπείας να συνιστάται (R Demlova, 2016).

Μεγαλύτερη ανησυχία, καθώς είναι πιο συχνές και αυξάνονται με τη δόση προκαλούν οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που προκαλούν τα συγκεκριμένα μονοκλωνικά αντισώματα. Στο περίπτωση της δόσης των 3 mg/kg εμφανίζονται έως και στο 60 % των ασθενείς, ενώ ανεπιθύμητες ενέργειες με σοβαρή έχουν αναφερθεί για το 10 - 15 % των ατόμων της μελέτης. Οι πιο συχνές περιλαμβάνουν δερματική τοξικότητα (εξάνθημα, κνησμός), εντεροκολίτιδα, διάρροια και ενδοκρινοπάθεια (υποφυσιτίδα, θυρεοειδίτιδα) (R Demlova, 2016). Το ανοσοποιητικό σύστημα μπορεί, ωστόσο, να προσβάλλει οποιοδήποτε μέρος του σώματος (καρδιά, πνεύμονες, νεφρά, νευρικό σύστημα, μάτια, αιμοποιητικό σύστημα κ.λπ.). Η βιοψία, συχνά αποκαλύπτει διήθηση ιστών με T- λεμφοκύτταρα ή με ουδετερόφιλα. Με την πάροδο του χρόνου, πρώτα αναμένουμε τη δερματική τοξικότητα (μετά από τρεις εβδομάδες), ακολουθούμενη από κολίτιδα και διάρροια (μετά από πέντε εβδομάδες), ηπατική τοξικότητα (μετά από 6 - 7 εβδομάδες) και τέλος ενδοκρινοπάθεια (μετά από 7 - 8 εβδομάδες από τη θεραπεία έναρξη). Ωστόσο ενδέχεται οι ανεπιθύμητες ενέργειες να εμφανίζονται και μερικές εβδομάδες ή μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας (R Demlova, 2016).

3.4.2 Nivolumab

Ο προγραμματισμένος θάνατος-1 (PD-1), ένας ανασταλτικός υποδοχέας που εκφράζεται στα ενεργοποιημένα T κύτταρα, μπορεί να αντιστρέψει την καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος και να απελευθερώσει την ενεργοποίηση των T κυττάρων. Το *Nivolumab*, ένα πλήρως ανθρώπινο αντίσωμα αναστολέας ανοσολογικού σημείου ελέγχου, τύπου IgG4, το οποίο μπλοκάρει το PD-1 και προωθεί την αντικαρκινική ανοσία. Είναι αποτελεσματικό για τη θεραπεία του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (NSCLC), του μελανώματος, του καρκινώματος των νεφροκυττάρων (RCC) και άλλων καρκίνων (Litig Guo, 2017).

Το PD-1 ασχολείται με τους συνδέτες PD-L1 (B7-H1, CD274) και PD-L2 (B7-DC, CD273), τα οποία εκφράζονται από τα καρκινικά κύτταρα και διεισδύουν στα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, Η αναστολή της αλληλεπίδρασης μεταξύ PD-1 και PD-L1 μπορεί να ενισχύσει τις αντιδράσεις κατά των όγκων, να καθυστερήσει την ανάπτυξη τους και να διευκολύνει την απόρριψη του όγκου (Litig Guo, 2017). Επιπλέον, ο αποκλεισμός του ανοσοποιητικού σημείου ελέγχου διευκόλυνε την καταστροφή των καρκινικών κυττάρων, και ως εκ τούτου είναι μια καλή στρατηγική για την ανοσοθεραπεία κατά του καρκίνου. Προκλινικά και κλινικά δεδομένα έχουν δείξει ότι η έκφραση PD-L1 σχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση στο νεφρικό

καρκίνωμα (RCC) και στον μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC), ενώ με καλή πρόγνωση στο μελάνωμα. Το *Nivolumab* είναι το πρώτο αντίσωμα αναστολέας σημείου ελέγχου που διαταράσσει την αλληλεπίδραση του υποδοχέα PD-1 με τους συνδέσμους PD-L1 και PD-L2, αναστέλλοντας έτσι την κυτταρική ανοσολογική απόκριση (Liting Guo, 2017). Το anti-PD-1 αντίσωμα *Nivolumab* εγκρίθηκε από την Αμερικανική Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) για τη θεραπεία του μελανώματος το 2014 και για το RCC το 2015, ενώ έχει επίσης λάβει την έγκριση του FDA, τον Μάρτιο του 2015, για το πλακώδες καρκίνωμα του πνεύμονα, και τον Οκτώβριο του 2015, ο FDA επέκτεινε τη χρήση του για το μεταστατικό NSCLC (Liting Guo, 2017).

Με βάση αυτές τις παρατηρήσεις, το *Nivolumab* είναι ένας πολλά υποσχόμενος αναστολέας PD-1 για στοχευμένη ανοσοθεραπεία στη θεραπεία του NSCLC, του μελανώματος, του RCC και άλλων καρκίνων. Επιπλέον, οι κλινικές δοκιμές έδειξαν ότι το *Nivolumab* παράτεινε το δείκτη PFS, αύξησε τα ποσοστά ανταπόκρισης και είναι μια αποτελεσματική και ασφαλής εναλλακτική λύση για τους ασθενείς. Επιπλέον, το *Nivolumab* ήταν ανώτερο από την συμβατική χημειοθεραπεία σε ασθενείς με κακοήθειες (Liting Guo, 2017).

3.4.2.1 Παρενέργειες και ανεπιθύμητες ενέργειες του *Nivolumab*

Το προφίλ ασφάλειας της θεραπείας με *Nivolumab* είναι, σε γενικές γραμμές, καλά ανεκτό. Ωστόσο, εμφανίστηκαν παρενέργειες, με τις πιο κοινές να είναι κόπωση, μειωμένη όρεξη, διάρροια, ναυτία, βήχας, δύσπνοια, δυσκοιλιότητα, έμετος, εξάνθημα, πυρετός και κεφαλαλγία (Liting Guo, 2017). Οι συχνές παρενέργειες με πιθανή ανοσολογική αιτία είχαν ιδιαίτερο ενδιαφέρον λόγω και εμφανίστηκαν συχνότερα στο δέρμα, στο γαστρεντερικό, στο ενδοκρινικό, και το ήπαρ. Επιπλέον, οι τοξικότητες του *Nivolumab* είναι διαφορετικές από εκείνες που παρατηρήθηκαν στην συμβατική χημειοθεραπεία, και μπορούν συχνά να αντιμετωπιστούν με κορτικοστεροειδή (Liting Guo, 2017).

Συνήθως οι ασθενείς τείνουν να υπερεκτιμούν το όφελος των θεραπειών του καρκίνου και να υποτιμούν τα μειονεκτήματα. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορούν να οδηγήσουν σε διακοπή της θεραπείας, σε νοσηλεία ή ακόμη και θάνατο (Liting Guo, 2017). Κατά συνέπεια, οι πληροφορίες σχετικά με τον επιπολασμό των ανεπιθύμητων ενεργειών καθώς και αυτών που μπορεί να οδηγήσουν στο θάνατο θα πρέπει να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη διαδικασία λήψης αποφάσεων στην κλινική πράξη. Χωρίς τη πλήρη κατανόηση των κινδύνων τους, δεν μπορούν να εξισορροπηθούν σωστά τα οφέλη και οι κίνδυνοι που προκύπτουν. Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι το *Ipilimumab*, συσχετίστηκε με σημαντικά αυξημένους κινδύνους θνησιμότητας σχετιζόμενους με τη θεραπεία (Liting Guo, 2017).

Η πνευμονίτιδα, διάμεση πνευμονοπάθεια και κολίτιδα ήταν οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες. Επιπλέον, η πνευμονίτιδα που προκαλείται από *Nivolumab* ήταν η πιο κοινή αιτία των ανεπιθύμητων ενεργειών που οδήγησαν σε θάνατο. Οι συνολικές περιπτώσεις πνευμονίτιδας άγγιξαν το 3,2%, ενώ η συχνότητα εμφάνισης της άγγιξε το ποσοστό 0,9%. Η πνευμονική τοξικότητα αποτελεί την κυρίαρχη αιτία θνησιμότητας που σχετίζεται με το *Nivolumab* (Liting Guo, 2017).

Οι περιπτώσεις κολίτιδας σε ασθενείς που έλαβαν PD- 1/ PD- L1 ήταν 1, 3% και 0, 9%, αντίστοιχα, ενώ τα δεδομένα μας έδειξαν ότι η συχνότητα εμφάνισης σοβαρής κολίτιδας ήταν 0, 4%. Μια πρόσφατη μελέτη αποκάλυψε ότι η συχνότητα εμφάνισης κολίτιδας που προκλήθηκε από αναστολείς σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού ήταν υψηλότερη σε σχήματα που περιέχουν ipilimumab σε σύγκριση με αναστολείς PD-1/PD-L1 (Litig Guo, 2017).

Η θεραπεία με *Nivolumab* δεν αύξησε τον κίνδυνο σοβαρών και θανατηφόρων ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με την στοχευμένη ανοσοθεραπεία. Επιπλέον, μελλοντικές μελέτες απαιτούνται για τον εντοπισμό ασθενών υψηλού κινδύνου για τις ανωτέρω ανεπιθύμητες ενέργειες ώστε να βοηθήσουν στην ανάπτυξη βέλτιστων στρατηγικών παρακολούθησης και στην εξερεύνηση θεραπειών για τη μείωση των κινδύνων (Bin Zhao, 2019).

3.4.3 Αποκλεισμός των Checkpoints ως νέας γενιάς θεραπεία στο Λέμφωμα

Το *Ipilimumab*, όπως έχει ήδη αναφερθεί, είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα ενάντια στο CTLA-4 που παρεμβαίνει στην αλληλεπίδραση CTLA-4- B7, το οποίο έχει εγκριθεί για την θεραπεία του μελανώματος. Το 2009 αξιολογήθηκε η ασφάλεια του *Ipilimumab* σε μια ομάδα ασθενών με υποτροπιάζον Β-κυτταρικό-NHL. Από τους εξεταζόμενους ασθενείς, συνολικά οι 18 θεραπεύτηκαν δείχνοντας καλή ανεκτικότητα στο φάρμακο, ενώ δυο ασθενείς έδειξαν πλήρη ανταπόκριση που διήρκησε συνολικά παραπάνω από 31 μήνες. Αυτή η μικρή μελέτη επιβεβαίωσε την ασφάλεια και πιθανή χρήση του *Ipilimumab* σε ασθενείς με λέμφωμα (Haidong Dong, 2018). Επιπρόσθετη μελέτη το 2016 εξερεύνησε επιπλέον την αποτελεσματικότητα του *Ipilimumab* σε αιματολογικές κακοήθειες που υποτροπίασαν έπειτα από αλλογενή μεταμόσχευση. Στους εξεταζόμενους ασθενείς, συμπεριλαμβανομένου ενός θανάτου, ένα μέρος των ασθενών έδωσε μερική ανταπόκριση στη θεραπεία και το μεγαλύτερο μέρος αυτών είχαν σταθερή νόσο. Η γνώση που συλλέχθηκε από τις μελέτες ήταν αρκετή ώστε να δώσει ελπίδες στη μελέτη των αναστολέων σημείων ελέγχου στους ασθενείς με λέμφωμα. Ωστόσο οι κλινικές δοκιμές για τη χρήση του σε λεμφοειδείς κακοήθειες εγκαταλείφθηκε σύντομα, παρόλο που επιπλέον μελέτες στόχευαν στο συνδυασμό του με άλλες ανοσοθεραπείες. Έως και σήμερα το χρησιμοποιείται πειραματικά και δεν αποτελεί μέρος ρουτίνας κλινικής πρακτικής (Haidong Dong, 2018).

Το μονοπάτι προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου PD-1 είναι ένα άλλο ανοσολογικό σημείο ελέγχου εξαιρετικής σημασίας για τη ρύθμιση των T κυττάρων. Όταν ο μηχανισμός αυτός δεν λειτουργεί σωστά ή απενεργοποιείται η δραστηριότητα των T κυττάρων είναι άνευ ελέγχου. Τα κύτταρα λεμφώματος είναι ικανά να εκμεταλλεύονται το μηχανισμό αυτό για να εκφράζουν τους συνδέτες στην επιφάνεια τους ή να προσλαμβάνουν στο μικροπεριβάλλον τους άλλα ανοσοποιητικά κύτταρα που εκφράζουν τις πρωτεΐνες αυτές. Ως αποτέλεσμα, τα T κύτταρα απενεργοποιούνται πριν καν εκτελέσουν την αντικαρκινική τους δράση. Τα μονοκλωνικά αντισώματα που λειτουργούν ως αναστολείς του PD-1, συνδέονται με το PD-1

αποτρέποντας τη λήψη σήματος από τους συνδέτες και ως εκ τούτου απελευθερώνοντας τα T κύτταρα να εκτελέσουν την αντικαρκινική τους δράση (Haidong Dong, 2018).

Το *Nivolumab* είναι ένα πλήρων ανθρώπινο αντίσωμα ενάντια στον υποδοχέα PD-1 το οποίο εγκρίθηκε από τον FDA το Μάιο του 2016 για τη θεραπεία του κλασικού Hodgkin λεμφώματος το οποίο υποτροπίασε έπειτα από αυτόλογη μεταμόσχευση λεμφοκυττάρων. Η έγκριση βασίστηκε στα αποτελέσματα μελετών όπου στη μια εκ των οποίων, το 65% των υπό μελέτη ασθενών έδειξαν ανταπόκριση και το 7% πλήρη ύφεση. Τουλάχιστον οι μισοί από αυτούς που ανταποκρίθηκαν, το έκαναν για τουλάχιστον 8,7 μήνες, κάτι που προδίδει ένα αποτέλεσμα μακράς διαρκείας. Η θεραπεία ήταν καλά ανεκτή και οι ανεπιθύμητες ενέργειες περιορίστηκαν στην κόπωση, σε αντιδράσεις έγχυσης και εξανθήματα (Haidong Dong, 2018).

Το *Pembrolizumab* είναι, ομοίως, ένα εξανθρωπισμένο μονοκλωνικό αντίσωμα κατά του PD-1 εγκρίθηκε από τον FDA το Μάρτιο του 2017 για την θεραπεία του κλασικού Hodgkin λεμφώματος έπειτα από αποτυχία τριών προηγούμενων θεραπειών γραμμής. Η έγκριση βασίστηκε στα αποτελέσματα μελέτης κατά τα οποία το 69% των ασθενών που συμμετείχαν έδειξαν ανταπόκριση στη θεραπεία, με ο 22,4% να αποκτά πλήρη ύφεση (Haidong Dong, 2018). Ομοίως με το *Nivolumab*, ήταν πολύ καλά ανεκτό και οι παρενέργειες συμπεριλάμβαναν πυρετό, βήχα και κόπωση. Ωστόσο, ασθενείς με κλασικό Hodgkin λέμφωμα μοιάζουν να είναι ευαίσθητοι στην εν λόγω θεραπεία σε σχέση με ασθενείς με NHL, όχι τόσο στην απόκριση τους αλλά στη διάρκεια της απόκρισης τους στη θεραπεία. Αυτό μπορεί να εξηγηθεί μερικώς από τη γενετική βάση της νόσου, όπου επικρατεί υπερέκφραση του PD-L1 και PD-L2. Κλινικές μελέτες για την ευαισθησία του κλασικού Hodgkin λεμφώματος στον αποκλεισμό του PD-1 είναι σε εξέλιξη διερευνώντας το ρόλο της προσθήκης των φαρμάκων αυτών σε προηγούμενες φάσεις θεραπείας (Haidong Dong, 2018).

3.4.4 Ο ρόλος της στοχευμένης ανοσοθεραπείας στο καρκίνωμα του πνεύμονα

Ο καρκίνος του πνεύμονα είναι η δεύτερη μεγαλύτερη αιτία θανάτου παγκοσμίως και οφείλεται περίπου για το 27% όλων των ετήσιων θανάτων από καρκίνο (Litng Guo, 2017). Το μικροκυτταρικό καρκίνωμα πνεύμονα (Small Cell Lung Cancer, SCLC) είναι γνωστό για την επιθετική συμπεριφορά του, την πολύ γρήγορη ανάπτυξη του, και την ταχεία εξάπλωση του, ενώ οι δείκτες διάμεσης συνολικής επιβίωσης είναι 8 με 20 μήνες ανάλογα το στάδιο της νόσου (Ioanna Tsiourou, 2019). Το 5ετές ποσοστό επιβίωσης είναι 20% έως 25% για τη νόσο περιορισμένου σταδίου, αλλά μόνο περίπου 2% για τη νόσο εκτεταμένου σταδίου. Όσον αφορά τη θεραπεία που ενδείκνυται με βάση μια αποδεκτή κατάσταση απόδοσης, το SCLC δείχνει υψηλή αρχική ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία και την ακτινοβολία, με τη συνδυασμένη χημειοθεραπεία να επιδρά ως θεραπεία πρώτης γραμμής. Η θεραπεία πρώτης γραμμής έχει ως αποτέλεσμα συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης 60-80%. Ωστόσο, όλοι οι ασθενείς είτε με εκτεταμένη νόσο είτε με νόσο περιορισμένου σταδίου υποφέρουν από υποτροπή εντός μηνών από την ολοκλήρωση της αρχικής θεραπείας, επιτυγχάνοντας διάμεση επιβίωση χωρίς εξέλιξη (PFS) μόνο 5, 5 μήνες (Litng Guo, 2017).

Κατά τη διάρκεια των τελευταίων δεκαετιών, έχει υπάρξει μια τεράστια εξέλιξη στην έρευνα της παθογένεσης του SCLC, οδηγώντας σε περαιτέρω κατανόηση της βιολογικής βάσης της νόσου. Παρά πολλές κλινικές δοκιμές έχουν εφαρμοστεί σε νέα φάρμακα χημειοθεραπείας, συνδυασμούς φαρμάκων και νέους βιολογικούς παράγοντες, παρόλα αυτά το συνολικό ποσοστό επιβίωσης δεν έχει αυξηθεί σημαντικά. Ωστόσο, τα τελευταία χρόνια υπάρχουν νέες εξελίξεις στην ανοσοθεραπεία σχετικά με το SCLC. Μια μελέτη στο Ηνωμένο Βασίλειο που πραγματοποιήθηκε από 2011 έως το 2014 αξιολόγησε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του *Ipilimumab* σε συνδυασμό με τυπική χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής για SCLC εκτεταμένου σταδίου, όπου φάνηκε η συσχέτιση με την αυτοανοσία και το όφελος από τη χρήση του *Ipilimumab* (Ioanna Tsiourou, 2019).

Το 2013 διεξάχθηκε η δοκιμή CheckMate 032 φάσης I και II σε ασθενείς με SCLC περιορισμένου ή εκτεταμένου σταδίου που διαγνώστηκαν με εξέλιξη της νόσου μετά από τουλάχιστον μία προηγούμενη γραμμή θεραπείας που περιείχε πλατίνα. Η θεραπευτική δοκιμή δεύτερης γραμμής ήταν *Nivolumab* ή συνδυασμός *Nivolumab- Ipilimumab*. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν -ότι η μονοθεραπεία με *Nivolumab* και το σχήμα *Nivolumab- Ipilimumab* παρέχουν κλινικά σημαντική δραστηριότητα και αποδεκτό προφίλ ασφάλειας για ασθενείς με εκτεταμένου σταδίου SCLC και εξέλιξη της νόσου μετά από χορήγηση προηγούμενου σχήματος που περιέχει πλατίνα. Η μελέτη "CheckMate 032" απέδειξε συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (ORR) 10% με *Nivolumab* και 23% με *Nivolumab- Ipilimumab* (Liting Guo, 2017).

Επιπλέον, η δοκιμή "IMpower133" αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της προσθήκης του *Atezolizumab* στη συμβατική χημειοθεραπεία με καρβοπλατίνη σε ασθενείς με εκτεταμένη νόσο. Τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντική βελτίωση στους δείκτες OS και PFS σε σύγκριση μόνο με τη καρβοπλατίνη. Η συνολική επιβίωση OS ήταν 12 μήνες έναντι 5,2 μηνών στη περίπτωση της καρβοπλατίνης. Το PFS παρέμεινε και αυτό στους 12 μήνες έναντι 5,4 των μηνών. Ο ρόλος του *Atezolizumab* δεν έχει διερευνηθεί μεταξύ ασθενών με ασυμπτωματικές εγκεφαλικές μεταστάσεις. Παρομοίως, περαιτέρω διερεύνηση χρειάζονται αποτελέσματα σε ασθενείς με ενεργά αυτοάνοσα νοσήματα. Και τέλος, ο ακριβής μηχανισμός δράσης του *Atezolizumab* δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως (Ioanna Tsiourou, 2019).

Το *Pembrolizumab* είναι ένα ισότυπο αντίσωμα IgG4 που στοχεύει στον υποδοχέα PD-1 των λεμφοκυττάρων και ενισχύει την ανοσολογική απόκριση στη διαφυγή από τον καρκίνο. Τα πρώτα αποτελέσματα δείχνουν επίσης ελπιδοφόρα αντικαρκινική δράση σε ασθενείς με PD-L1-θετικό SCLC που έχουν ήδη υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία με πλατίνα. Η συνολική επιβίωση επιτεύχθηκε στο περίπου 40% των ασθενών και το PFS ήταν 2 μήνες. Τον Ιούνιο του 2019, ο FDA ενέκρινε τη χρήση του *Pembrolizumab* για ασθενείς με μεταστατικό SCLC και με εξέλιξη της νόσου κατά ή μετά από χημειοθεραπεία με την πλατίνα και έπειτα από χορήγηση τουλάχιστον μίας άλλης προηγούμενης γραμμή θεραπείας (Ioanna Tsiourou, 2019).

Συνοπτικά, η ανοσοθεραπεία είναι μια επαναστατική θεραπεία του καρκίνου μεταξύ των ασθενών με εκτεταμένο SCLC. Οι αρχικές μελέτες του *Ipilimumab* επέφεραν όφελος, το οποίο δεν επιβεβαιώθηκε σε διαφορετικές τυχαιοποιημένες δοκιμές φάσης (Ioanna Tsiourou, 2019). Παρόλο που η έκφραση του PD- L1 είναι γενικά χαμηλή σε SCLC, το *Nivolumab* εγκρίθηκε από τον FDA ως πρώτος παράγοντας ανοσοθεραπείας

για το SCLC λόγω της κλινικής δοκιμής "Checkmate 032" και σήμερα, χρησιμοποιείται σε ασθενείς με υποτροπιάζον SCLC εκτεταμένου σταδίου. Μετά τη δοκιμή "Checkmate 032", η δοκιμή "Impower133" απέδειξε ότι η προσθήκη του *Atezolizumab* στη χημειοθεραπεία ως θεραπεία πρώτης γραμμής μπορεί να βελτιώσει τη συνολική επιβίωση αλλά ακόμα βρίσκεται υπό διερεύνηση. Πρόσφατα, το *Pembrolizumab* ήταν ο πρώτος ανοσοθεραπευτικός παράγοντας που εγκρίθηκε από τον FDA για ασθενείς με μεταστατικό SCLC και με εξέλιξη της νόσου έπειτα ή κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας με πλατίνα. Η ανοσοθεραπεία παραμένει μια ελπιδοφόρα προσέγγιση παρά τα αποτελέσματα των πρώτων δοκιμών, οι οποίες δεν κατάφεραν να ανταποκριθούν στα τελικά επιθυμητά αποτελέσματα (Ioanna Tsiourou, 2019).

3.5 Ο ρόλος των βιοδεικτών στη θεραπεία

Χρήσιμοι βιοδείκτες μπορούν να βοηθήσουν σημαντικά στην επιλογή της κατάλληλης θεραπείας σχετικά με τον ασθενή. Ενδεικτικό παράδειγμα είναι οι ασθενείς με καρκίνο πνεύμονα που παρουσιάζουν υπερέκφραση στον επιδερμικό παράγοντα EGFR. Συνεχόμενες κλινικές δοκιμές προσπαθούν να καθιερώσουν κλινικά νέους τέτοιους βιοδείκτες που θα μπορούν να προβλέψουν την απόκριση σε μια θεραπεία (Tracy A. Proverbs-Singh, 2018).

Το PD - L1 είναι ο πιο αναπτυγμένος υποψήφιος βιοδείκτης που εκφράζεται στην επιφάνεια πολλών συμπαγών όγκων καθώς και στα ανοσοποιητικά κύτταρα που έχουν διηθήσει τον όγκο. Παρόλο που ασθενείς με θετικό PD-L1 παρουσιάζουν περισσότερες πιθανότητες στην απόκριση στον αποκλεισμό των σημείων ελέγχου, ασθενείς χωρίς έκφραση του PD-L1 δεν δείχνουν να αποτυγχάνουν στη θεραπεία και σε αυτό το σημείο μελέτες αποτυγχάνουν αν αποσαφηνίζουν τη διαφορά απόκρισης ανάλογα με τα επίπεδα έκφρασης του PD-L1 (Tracy A. Proverbs-Singh, 2018).

Σε μια συσχετιστική μελέτη για τη διερευνηθήκε ο μηχανισμός των προτύπων απόκρισης, επιβίωσης και μετεγχειρητικής υποτροπής αναλύοντας το αίμα και τον ιστό του όγκου που συλλέχθηκαν από τους ασθενείς κατά τη διάρκεια της κλινικής δοκιμής και κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης, εάν και όταν οι ασθενείς υποτροπίασαν. Οι ερευνητές χρησιμοποίησαν τη γονιδιωματική και μοριακά εργαλεία πολλαπλών χρήσεων ώστε να αναλύσουν τους ιστούς βαθιά για να ανακαλύψουν δείκτες που σχετίζονται με ευνοϊκά ή δυσμενή αποτελέσματα. Κάνοντας μεγάλης κλίμακας μετρήσεις μπορούσε να παρακολουθηθεί η εξέλιξη του ανοσοποιητικού και των καρκινικών κυττάρων. Ανιχνεύτηκαν βιοδείκτες σε τρία χρονικά σημεία: πριν από τη θεραπεία με anti-PD-1, μετά από θεραπεία με anti-PD-1 και μετά από το χειρουργείο (Emily Henderson, 2021). Έτσι αποκαλύφθηκαν πιθανοί βιοδείκτες στο αίμα και στους όγκους που υποδεικνύουν τους τύπους T-κυττάρων που υπάρχουν και γενετικές αλλαγές μέσα στους όγκους. Εντοπίστηκαν μεταλλάξεις σε συγκεκριμένα γονίδια μέσα στους όγκους, όπως CDKN2A, FLT4 και YAP1, οι οποίες μπορούν να εξηγήσουν είτε τα αρχικά στάδια απόκρισης του όγκου είτε τις μετεγχειρητικά υποτροπές. Πριν από τη θεραπεία, εντοπίστηκε υψηλή αναλογία δύο διακριτών τύπων T-κυττάρων, ρυθμιστικών T-κυττάρων και κυττάρων Th17, που σχετίζονται με την έλλειψη απόκρισης του όγκου, ενώ διαπιστώθηκε επίσης ότι η συρρίκνωση

του όγκου από anti-PD-1 θεραπευτικές δράσεις προκαλείται με, όχι μόνο το κλωνικό πολλαπλασιασμό των T-κυττάρων μετά τη θεραπεία, αλλά και με τον πολλαπλασιασμό των ειδικά των T-κυττάρων που υπήρχαν πριν από τη θεραπεία (Emily Henderson, 2021). Η προσπάθεια ανακάλυψης βιοδεικτών είναι σε εξέλιξη (Tracy A. Proverbs-Singh, 2018).

3.6 Άλλες ανοσοθεραπευτικές προσεγγίσεις κατά του καρκίνου

Η ανοσοθεραπεία έχει γίνει μια αναδυόμενη στρατηγική για τη θεραπεία του καρκίνου. Τα ανοσοθεραπευτικά φάρμακα αυξάνονται για τη κλινική θεραπεία (Zhongwei Zhao, 2019). Συνολικά, υπάρχουν τέσσερις διαφορετικές ανοσοθεραπευτικές στρατηγικές. Εκτός τον αποκλεισμό των σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού που αναλύθηκαν ανωτέρω, οι άλλες τρεις ανοσοθεραπευτικές προσεγγίσεις περιλαμβάνουν τη θεραπεία με κυτοκίνη, την κυτταρική θεραπεία και τα θεραπευτικά εμβόλια.

Η εξέλιξη του όγκου εξαρτάται από την αλληλεπίδραση των καρκινικών κυττάρων με το μικροπεριβάλλον τους, επηρεάζοντας την επιβίωση και την ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων, την εισβολή και τη μετάσταση, μέσω μιας ενορχηστρωμένης διασταυρούμενης σηματοδότησης που οδηγεί στην εξέλιξη του όγκου. Εκεί, τα ουδετερόφιλα και μακροφάγα σχετιζόμενα με τον όγκο, τα έμφυτα λεμφοειδή κύτταρα, τα κύτταρα ιστού, τα T κύτταρα και τα κύτταρα NK παράγουν διάφορους παράγοντες όπως ένζυμα και κυτοκίνες που μπορούν να αυξήσουν την αγγειογένεση αλλά και να διαμορφώσουν την τοπική ανοσία (Theodoulakis Christofi, 2019). Οι κυτοκίνες είναι μόρια που προάγουν τη διασύνδεση μεταξύ των ανοσοκυττάρων και χρησιμοποιήθηκαν αρχικά ως ανοσοθεραπευτική προσέγγιση. Οι προφλεγμονοποιητικές κυτοκίνες διεγείρουν ανοσοδραστικούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων των T κυττάρων και των κυττάρων NK. Στο μικροπεριβάλλον του όγκου, οι κυτοκίνες μεσολαβούν στην εξέλιξη του καρκίνου σε συμπαγείς και αιματολογικούς όγκους. Μέχρι στιγμής, δύο κυτοκίνες είναι από τον FDA εγκεκριμένες ως αντικαρκινικοί θεραπευτικοί παράγοντες, η IL-2 κατά του μεταστατικού μελανώματος και του καρκίνου των νεφρών και η IFN- α ως επικουρική θεραπεία κατά του μελανώματος σταδίου III (Theodoulakis Christofi, 2019). Ωστόσο, λόγω του σύντομου ημιζωής των κυτοκινών, συχνά απαιτούνται υψηλές δόσεις, οι οποίες μπορούν να οδηγήσουν σε σοβαρές παρενέργειες. Επιπλέον, η θεραπεία με κυτοκίνη μπορεί να οδηγήσει σε αυτοάνοσες επιθέσεις κατά υγιών ιστών με την προαγωγή του θανάτου των ενεργοποιημένων T κυττάρων και τη διευκόλυνση της επιβίωσης των ρυθμιστικών T κυττάρων. Επί του παρόντος, η έρευνα στοχεύει σε συνδυαστικές θεραπείες, συμπεριλαμβανομένου του συνδυασμού δύο ή περισσότερων κυτοκινών, του συνδυασμού κυτοκινών με αναστολείς του ανοσοποιητικού σημείου ελέγχου ή χημειοθεραπείες, με στόχο τη μείωση των παρενεργειών των υψηλών θεραπευτικών δόσεων που απαιτούνται για ατομική θεραπεία (Zhongwei Zhao, 2019).

Ο τομέας της κυτταρικής θεραπείας εξελίσσεται ραγδαία με νέες θεραπευτικές μεθόδους που περιλαμβάνουν ένα ευρύ φάσμα όπλων. Αυτά περιλαμβάνουν λεμφοκύτταρα διήθησης όγκων (tumor-infiltrating lymphocytes, TLS), μηχανικά κατασκευασμένο υποδοχέα T-κυττάρων (engineered T-cell receptor (TCR), χμιαϊκό υποδοχέα αντιγόνου (chimeric antigen receptor) T κυττάρων, CAR-T κύτταρα, κυτταροτοξικά T λεμφοκύτταρα (cytotoxic T lymphocytes, CTLs), NK κύτταρα και άλλα. Μεταξύ αυτών, η θεραπεία με CAR T κυττάρων ήταν η πρώτη που εγκρίθηκε από τον FDA για τη θεραπεία ασθενών με λεμφοειδείς κακοήθειες B κυττάρων (Hind Rafei, 2019). Τα τελευταία χρόνια, η CAR-T κυτταρική θεραπεία έχει αξιοσημείωτη επιτυχία στην κλινική χρήση. Τα CAR-T κύτταρα προέρχονται από T κύτταρα του αίματος του ασθενούς, τα οποία τροποποιούνται *in vitro* για να εκφράσουν συγκεκριμένους CARs που αναγνωρίζουν τα αντιγόνα των καρκινικών κυττάρων και μεταφέρονται εκ νέου στον ίδιο ασθενή. Μετά την χορήγηση, τα καρκινικά κύτταρα αναγνωρίζονται και θανατώνονται ειδικά από τα κύτταρα CAR-T. Τα κύτταρα CAR-T διαθέτει χαρακτηριστικά της εφάπαξ θεραπείας σε σύγκριση με άλλες θεραπείες, διότι μπορούν να διατηρήσουν τη δραστηριότητά τους για περισσότερο από μια δεκαετία μετά την χορήγηση (Dejene Tolossa Debela, 2021). Ο αρχικός στόχος για τα κύτταρα CAR-T είναι το CD19, καθώς αυτό το μόριο εκφράζεται συχνά σε λεμφώματα B κυττάρων και εκφράζεται μόνο σε ανώριμα B κύτταρα. Επί του παρόντος, δύο θεραπείες κυττάρων CAR-T που στοχεύουν στο CD19 είναι εγκεκριμένες από τον FDA για κλινική χρήση, για οξεία λεμφοκυτταρική λευχαιμία και διάχυτο λέμφωμα μεγάλων B-κυττάρων. Ωστόσο, υπάρχουν ορισμένες προκλήσεις στην ευρεία εφαρμογή τους. Πρώτον, η παραγωγή τους είναι χρονοβόρα, δαπανηρή και τεχνικά δύσκολη. Δεύτερον, τα κύτταρα CAR-T μπορούν να οδηγήσουν σε σοβαρές παρενέργειες όπως σύνδρομο απελευθέρωσης κυτοκινών και νευροτοξικότητα. Επιπλέον, σε συμπαγείς όγκους, εκτός από γλοιοβλάστωμα που εκφράζουν τον EGFRVIII, αυτά τα κατασκευασμένα κύτταρα είναι λιγότερο αποτελεσματικά και απαιτούνται συνδυαστικές θεραπείες και νέες στρατηγικές παράδοσης ώστε να αυξηθεί η δυνατότητα εφαρμογής τους (Dejene Tolossa Debela, 2021).

Τα εμβόλια κατά των ιών που σχετίζονται με την έναρξη του όγκου μπορούν να παρέχουν ένα προληπτικό μέτρο κατά της ανάπτυξης όγκων. Ο ιός των ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV) συνδέεται με τον καρκίνο κεφαλής και τραχήλου και ο εμβολιασμός με ανασυνδυασμένο εμβόλιο κατά ορισμένων υποτύπων του HPV μπορεί τώρα να μειώσει την εμφάνιση αυτών των καρκίνων. Ομοίως, ο εμβολιασμός κατά του ιού της ηπατίτιδας Β (HBV) μπορεί να βοηθήσει στην πρόληψη του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος (Theodoulakis Christofi, 2019). Εκτός από τα προληπτικά εμβόλια, τα θεραπευτικά εμβόλια κατά των αντιγόνων όγκων μπορούν επίσης να αποφέρουν ενθαρρυντικά ανοσοθεραπευτικά αποτελέσματα (Theodoulakis Christofi, 2019). Τα αντικαρκινικά εμβόλια είναι μια ελκυστική εναλλακτική ή συμπληρωματική των συμβατικών θεραπειών ενάντια στο καρκίνο. Τα αντικαρκινικά εμβόλια δρουν χειραγωγώντας το ανοσοποιητικό σύστημα των ασθενών ώστε να αναγνωρίσουν και να καταστρέψουν τα καρκινικά κύτταρα (Yu Zhang, 2020). Η δράση τους έγκειται στη διέγερση αντικαρκινικών ανοσοποιητικών απαντήσεων προάγοντας τη καταστροφή των καρκινικών κυττάρων με τη μικρότερη δυνατή καταστροφή υγιών κυττάρων και την εξαγωγή ανοσολογικής μνήμης που παρέχει μακροπρόθεσμη προστασία από την υποτροπή του όγκου (Yu Zhang, 2020). Τα

κατασκευασμένα εμβόλια κατά των ειδικών για τον όγκο αντιγόνων όσο και των αντιγόνων που σχετίζονται με τον όγκο μπορούν να προκαλέσουν ανοσολογική αντίδραση κατά των καρκινικών κυττάρων, η οποία παραμένει στο μέλλον με τη βοήθεια των κυττάρων μνήμης T και B. Μέχρι στιγμής, το μόνο εγκεκριμένο από τον FDA θεραπευτικό αντικαρκινικό εμβόλιο, είναι το Sipuleucel-T, χορηγούμενο σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη. Το Sipuleucel-T αύξησε τη συνολική επιβίωση των ασθενών με καρκίνο του προστάτη κατά 4 μήνες και παρείχε καλύτερα ποσοστά επιβίωσης (Theodoulakis Christofi, 2019). Το GVAX είναι ένα άλλο θεραπευτικό εμβόλιο κατά του καρκίνου του παγκρέατος. Αποτελείται από ολόκληρα καρκινικά κύτταρα που έχουν κατασκευαστεί γενετικά για να εκφράσουν τον GM-CSF (Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor), και δεν βελτίωσε τη συνολική επιβίωση των ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του παγκρέατος, αλλά όταν συνδυάστηκαν με το εμβόλιο έκκρισης μεσοθηλίνης, CRS-207, απέδωσε συνδυαστικά μεγαλύτερη συνολική επιβίωση. Μια νέα προσέγγιση υποδηλώνει ότι το ανοσοποιητικό σύστημα μπορεί να εξουδετερώσει διάφορα ανοσοποιητικά-κατασταλτικά σήματα, μέσω των αυτοαντιδρώντων, προφλεγμονωδών T κυττάρων που μπορούν να στοχεύσουν τα ανασταλτικά κύτταρα Treg που ονομάστηκαν anti-Tregs. Η ενεργοποίηση αυτών των κυττάρων προτάθηκε για να προσφέρει μια νέα διαδρομή εμποδίζοντας τις ανοσοποιητικές ανασταλτικές οδούς μέσα στο μικροπεριβάλλον όγκου. Έτσι, εάν ένας θεραπευτικός εμβολιασμός με στόχο την ενεργοποίηση των anti-Tregs ήταν επιτυχής, θα μπορούσε να ενισχύσει την ανοσία κατά των όγκων ανακουφίζοντας την καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος και ισχυροποιώντας αποτελεσματικές αντικαρκινικές T κυτταρικές αποκρίσεις προσελκύοντας τα στο μικροπεριβάλλον του όγκου, παράγοντας τελικά πιο ευαίσθητους στόχους στην αναστολή του ανοσοποιητικού σημείου ελέγχου (Theodoulakis Christofi, 2019).

3.6.1 Προηγμένες και καινοτόμες θεραπείες για τον καρκίνο: Τρέχουσες προοπτικές

Η θεραπεία του καρκίνου ήταν μια εξαιρετικά περίπλοκη διαδικασία. Συμβατικές θεραπευτικές προσεγγίσεις, όπως η χειρουργική επέμβαση, η χημειοθεραπεία και η ακτινοθεραπεία, έχουν χρησιμοποιηθεί, ενώ σημαντικές πρόοδοι έχουν σημειωθεί τον τελευταίο καιρό, συμπεριλαμβανομένης των θεραπειών με βλαστοκύτταρα, της στοχευμένης θεραπείας και η χρήση των νανοσωματιδίων (Dejene Tolossa Debela, 2021).

Τα βλαστοκύτταρα είναι αδιαφοροποίητα κύτταρα που βρίσκονται στο μυελό των οστών και έχουν τη δυνατότητα να διαφοροποιούνται σε οποιοδήποτε κύτταρο στο σώμα. Η θεραπευτική στρατηγική βλαστοκυττάρων, αν και ακόμα βρίσκεται υπό κλινικές δοκιμές, είναι επίσης μια θεραπευτική επιλογή, ασφαλής και αποτελεσματική. Οι ομάδες ενηλίκων βλαστοκυττάρων που χρησιμοποιούνται συχνά στη θεραπεία όγκων περιλαμβάνουν αιμοποιητικά βλαστοκύτταρα, τα μεσεγχυματικά και νευρικά βλαστοκύτταρα. Επί του παρόντος, μόνο εγκεκριμένη από τον FDA είναι η έγχυση αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων που προέρχονται από αίμα ομφάλιου λώρου για τη θεραπεία πολλαπλού μυελώματος και λευχαιμίας (Dejene Tolossa Debela, 2021). Τα μεσεγχυματικά βρίσκονται σε πολλούς ιστούς και όργανα, παίζοντας σημαντικό ρόλο στην

επισκευή και αναγέννηση των ιστών και των κυττάρων όπως τα οστεοκύτταρα, λιποκύτταρα και χονδροκύτταρα. Τα μεσεγχυματικά έχουν ειδικά βιολογικά χαρακτηριστικά και χρησιμοποιούνται συμπληρωματικά με άλλες προσεγγίσεις στη θεραπεία όγκων. Τα νευρικά βλαστοκύτταρα μπορούν να αυτό-ανανεωθούν και να δημιουργήσουν νέους νευρώνες και γλοιοκύτταρα και χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία τόσο του πρωτογενούς όσο και του μεταστατικού μαστού και άλλων όγκων (Dejene Tolossa Debela, 2021). Τα καρκινικά βλαστοκύτταρα παράγονται σε φυσιολογικά βλαστικά κύτταρα ή πρόδρομα/προγονικά κύτταρα με τη διαδικασία των επιγενετικών μεταλλάξεων. Ο ρόλος τους στη θεραπεία των όγκων περιλαμβάνει την ανάπτυξη καρκίνου, τη μετάσταση και την υποτροπή, έτσι ώστε να μπορεί να δώσει υποσχέσεις στη θεραπεία στερεών όγκων. Γενικά, η θεραπεία καρκίνου με θεραπεία βλαστοκυττάρων χρησιμοποιεί διάφορες στρατηγικές, συμπεριλαμβανομένης της μεταμόσχευσης αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων, έγχυσης μεσεγχυματικών βλαστοκυττάρων, θεραπευτικών φορέων, τη γέννηση ανοσοκυττάρων και τη παραγωγή εμβολίου (Dejene Tolossa Debela, 2021). Η προσέγγιση της θεραπείας με καρκίνο των βλαστικών κυττάρων αντιμετώπισε τις ακόλουθες παρενέργειες, την ογκογένεση, τις ανεπιθύμητες ενέργειες έπειτα από αλλογενή μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων, τοξικότητα και ανοχή στα φάρμακα, αυξημένες ανοσολογικές αποκρίσεις και αυτοανοσία και τέλος ιογενείς μολύνσεις. Παρά τις αρκετές επιτυχίες, υπάρχουν προκλήσεις, όπως ο έλεγχος της θεραπευτικής δόσης, η χαμηλή στόχευση κυττάρων και η διατήρηση στη θέση του όγκου, που πρέπει να διερευνηθούν και να ξεπεραστούν στο μέλλον. Τα υπάρχοντα αποτελέσματα από τεχνολογίες βλαστικών κυττάρων είναι ιδιαίτερα ενθαρρυντικά για τη θεραπεία όγκων, αλλά χρειάζεται ακόμη περισσότερες προσπάθειες για τη βελτίωση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας πριν από την έναρξή τους σε κλινικές δοκιμές (Dejene Tolossa Debela, 2021).

Παρά τις σημαντικές προόδους στην ανοσοθεραπεία, η κλινική εφαρμογή της στους καρκινοπαθείς κρύβει κάποιες προκλήσεις που σχετίζονται με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της (Zhongwei Zhao, 2019). Νέες στρατηγικές παράδοσης, όπως τα νανοσωματίδια είναι σε θέση να στοχεύουν αποτελεσματικότερα τα καρκινικά κύτταρα ή τα ανοσοποιητικά κύτταρα, να αυξάνουν τη συσσώρευση των ανοσοθεραπευτικών φαρμάκων στη περιοχή της βλάβης και να μειώνουν τις επιδράσεις εκτός στόχου (Zhongwei Zhao, 2019). Η ταχεία ανάπτυξη της νανοτεχνολογίας προς την ανάπτυξη νανοϊατρικών παραγόντων υποσχεται μαζικά να βελτιώσει τις θεραπευτικές προσεγγίσεις κατά του καρκίνου. Συστήματα χορήγησης φαρμάκων με βάση τους νανοφορείς έχουν εισέλθει στη φαρμακευτική αγορά, η παραγωγή τους αυξάνεται ραγδαία και έχουν ως στόχο τη βελτίωση των φαρμακευτικών και θεραπευτικών φαρμάκων. Τα νανοσωματίδια αποτελούν μια ευκαιρία για την επίτευξη εξελιγμένων στρατηγικών στόχευσης και πολυλειτουργικότητας. Η δομή των νανοσωματιδίων φέρει ειδικές ιδιότητες, οι οποίες μπορούν να αυξήσουν την αποδοτικότητα των θεραπευτικών φαρμάκων. Αυτές οι ιδιότητες ελέγχουν τη διαδικασία απελευθέρωσης φαρμάκων στο σώμα προστατεύοντας τα φαρμακευτικά μόρια, ενώ εξαιτίας του μικρότερου από τα κύτταρα μεγέθους τους διασχίζουν με ευκολία τα βιολογικά εμπόδια για την παράδοση του φαρμάκου στο στοχευόμενο μέρος αυξάνοντας την ανθεκτικότητα του στη ροή του αίματος (Ali Aghebat-Maleki, 2019).

Εφόσον τα αντικαρκινικά εμβόλια έχουν επιδείξει υποβέλτιστη αποτελεσματικότητα στη κλινική πράξη, τα νανοφάρμακα προσφέρουν μοναδικές ευκαιρίες για τη βελτίωση της αποτελεσματικότητας των εμβολίων αυτών. Μια ποικιλία από νανοϋλικά έχουν ερευνηθεί για τη μεταφορά μοριακών, κυτταρικών και υποκυτταρικών εμβολίων που στοχεύουν στους λεμφοειδείς ιστούς και κύτταρα προωθώντας τη δραστηριότητα και τη διάρκεια της αντικαρκινικής ανοσίας και μειώνοντας ταυτόχρονα τις ανεπιθύμητες επιδράσεις (Yu Zhang, 2020). Τα νανοϋλικά που έχουν μελετηθεί για τη μεταφορά των εμβολίων στην ανοσοθεραπεία κατά του καρκίνου είναι οι βιογενείς νανομεταφορείς, οι ημί-συνθετικοί και οι συνθετικοί νανομεταφορείς. Ως βιογενείς ορίζονται αυτοί που προέρχονται από βιολογικές οντότητες όπως τα βιολογικά κύτταρα και έχουν ιδιότητες μεγάλης βιοαποικοδομησιμότητας, βισυμβατότητας και χαμηλής τοξικότητας. Παραδείγματα βιογενών νανομεταφορέων είναι τα εξωσώματα, τα οποία εκκρίνονται από μια ποικιλία κυττάρων όπως τα T, B κυττάρων και των APCs, καθώς και των εξωτερικών κυστιδίων μεμβράνης (Yu Zhang, 2020). Τα εξωτερικά κυστίδια μεμβράνης φορτώθηκαν με τις κυτοκίνες CXCL10 και ιντερφερόνη-γ λειτουργώντας ως θεραπευτικοί παράγοντες, οι οποίοι έδειξαν αξιοσημείωτη αποτελεσματικότητα και μακροπρόθεσμες αντικαρκινικές ανοσολογικές αντιδράσεις που εξάλειψαν καθιερωμένους όγκους χωρίς αξιοσημείωτες ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι ημί-συνθετικοί νανομεταφορείς σχηματίζονται από μερικώς βιογενή συστατικά μαζί με συνθετικά συστατικά. Τα νανοσωματίδια με επικάλυψη μεμβράνης καρκινικών κυττάρων μπορούν να μεταφέρουν την πλήρη σειρά αντιγόνων της μεμβράνης τους, τα οποία προσφέρουν μια ιδανική πλατφόρμα νανοεμβολίων καρκίνου. Οστόσο ένα ευρύ φάσμα συνθετικών νανοϋλικών έχει μελετηθεί ως φορείς για την παράδοση εμβολίων στην ανοσοθεραπεία κατά του καρκίνου (Yu Zhang, 2020). Οι συνθετικοί νανοφορείς χωρίζονται σε δυο ομάδες, τους οργανικούς και τους ανόργανους. Οι νανοφορείς, οι οποίοι περιλαμβάνουν οργανικά σωματίδια ως κύρια δομή τους κατηγοριοποιούνται στην πρώτη ομάδα, ενώ οι φορείς, οι οποίοι περιλαμβάνουν ορυκτά σωματίδια ως κεντρικό πυρήνα τους, τοποθετούνται στη δεύτερη ομάδα. Λιποσώματα, δενδριμερή, νανοσωλήνες άνθρακα, γαλακτώματα, στερεά λιπίδια νανοσωματιδίων, νανοσώματα και άλλα πολυμερή θεωρούνται οργανικά σωματίδια (Ali Aghabati-Maleki, 2019). Με την ενσωμάτωση των αρχών της φαρμακευτικής μηχανικής, της νανοτεχνολογίας και της ανοσο-ογκολογίας, μια ποικιλία νανοεμβολίων έχουν αναπτυχθεί και δοκιμαστεί σε προκλινικά μοντέλα και περιστασιακά σε ανθρώπους για ανοσοθεραπεία κατά του καρκίνου. Σε εξέλιξη βρίσκονται μελέτες για νεοεμφανιζόμενους τύπους νανοεμβολίων όπως τα νανοεμβόλια νεοαντιγόνων όγκου και νανοεμβόλια με βάση το mRNA (Yu Zhang, 2020).

3.7 Τα μονοκλωνικά αντισώματα στην αντιμετώπιση, άλλων παθήσεων

Τα μονοκλωνικά αντισώματα έχουν προκύψει έχει αναδειχθεί ως ο κύριος θεραπευτικός παράγοντας στην αγορά. Σήμερα, περίπου 80 μονοκλωνικά αντισώματα κέρδισαν την έγκριση από τον FDA, αναπαριστώντας το 20% των εγκεκριμένων φαρμάκων. Η πλειοψηφία των μονοκλωνικών αντισωμάτων αφορούν

ογκολογικές, ανοσολογικές ή μολυσματικές ασθένειες αλλά πλέον αρχίζουν και αναπτύσσονται για άλλες ομάδες ασθενειών. Πάνω από 100 μονοκλωνικά αντισώματα είναι ήδη σε ανάπτυξη και τα μοναδικά χαρακτηριστικά τους διαβεβαιώνουν ότι θα παραμείνουν στο θεραπευτικό οπλοστάσιο (María Sofía Castelli P. M., 2019).

Τα μονοκλωνικά αντισώματα άνοιξαν νέο κεφάλαιο στη θεραπεία των αυτοάνοσων ασθενειών και μερικά από αυτά έχουν ήδη χορηγηθεί σε τέτοιες ασθένειες εδώ και τρεις δεκαετίες. Τα αυτοάνοσα νοσήματα χαρακτηρίζονται από την ενεργοποίηση αυτοαντιδραστικών λεμφοκυττάρων CD4 στους περιφερικούς λεμφαδένες, όπου τα T κύτταρα αλληλεπιδρούν με τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (APCs) και τα κύτταρα B. Τα ενεργοποιημένα T κύτταρα πολλαπλασιάζονται και μεταναστεύουν στο στόχο, όπου η αναγνώριση των ενδογενών συνδετών οδηγεί στην παραγωγή κυτοκινών και προφλεγμονωδών μορίων, με αποτέλεσμα κυτταρική βλάβη και εξέλιξη της νόσου (María Sofía Castelli P. M., 2019). Τα μονοκλωνικά αντισώματα μπορούν να στοχεύσουν διαφορετικά συστατικά του ανοσοποιητικού συστήματος για να καταστείλουν τις υπερβολικές αντιδράσεις που χαρακτηρίζουν τα αυτοάνοσα νοσήματα. Μερικοί από τους μηχανισμούς των mAbs για τη θεραπεία αυτοάνοσων διαταραχών περιλαμβάνουν, τον αποκλεισμό και εξάντληση των T κυττάρων ή/και των κυττάρων B, την αναστολή της αλληλεπίδρασης μεταξύ των κυττάρων T και των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων, τον αποκλεισμό της συγκέντρωσης των T- και B-κυττάρων, την αποτροπή της διαφοροποίησης ή ενεργοποίησης των T-κυττάρων και τον αποκλεισμό των προφλεγμονωδών κυτοκινών (María Sofía Castelli P. M., 2019). Το τελευταίο είναι η πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη προσέγγιση, ειδικά η χρήση mAbs που στοχεύουν στο TNF-α, μια κυτοκίνη με ουσιαστικό ρόλο στην αυτοανοσία που προκαλεί αγγειοδιαστολή και φλεγμονή. Αυτά τα αντισώματα έχουν χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας για περισσότερο από μια δεκαετία και δείχνουν επίσης αποτελεσματικότητα στην ψωριασική αρθρίτιδα, τη νόσο του Crohn, την ελκώδη κολίτιδα, την ψωρίαση και την αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα. Στον πίνακα 2 περιλαμβάνονται μερικά από τα μονοκλωνικά αντισώματα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία αυτοάνοσων παθήσεων (María Sofía Castelli P. M., 2019).

Μονοκλωνικό αντίσωμα	Τύπος	Στόχος	Κλινική χρήση
Alemtuzumab	Human mAb, IgG1	CD52	Πολλαπλή σκλήρυνση
Golimumab	Human mAb, IgG1	TNF-α	Ρευματοειδή αρθρίτιδα
Guselkumab	Human mAb, IgG1	IL23	Ψωρίαση
Itolizumab	Humanized, IgG1	CD6	Ψωρίαση
Natalizumab	Humanized, IgG4	Integrin α4	Πολλαπλή σκλήρυνση, νόσος Grohn's
Ocrelizumab	Humanized, IgG1	CD20	Ρευματοειδή αρθρίτιδα, συστηματικός ερυθρηματώδης λύκος
Rituximab	Chimeric, IgG1	CD20	Ρευματοειδή αρθρίτιδα
Tocilizumab	Humanized, IgG1	IL-6 receptor	Ρευματοειδή αρθρίτιδα
Sarilumab	Human, IgG1	IL6	Ρευματοειδή αρθρίτιδα, αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα

3.7.1 Στοχευμένη θεραπεία ρευματοειδούς αρθρίτιδας

Τα τελευταία χρόνια, έχουν σημειωθεί σημαντικές πρόοδοι σε όλους τους ιατρικούς κλάδους όσον αφορά την κατανόηση της παθογένειας των φλεγμονωδών ασθενειών που προκαλούνται από το ανοσοποιητικό σύστημα, οι οποίες συνοδεύονται από σημαντική αλλαγή στις θεραπευτικές επιλογές. Μία από τις σημαντικότερες προόδους έχει αποδειχθεί στη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, στην οποία η ανακάλυψη της γλυκοκορτικοειδούς δραστηριότητας ήταν από τα πρώτα θεραπευτικά ορόσημα στη δεκαετία του 1950, ακολουθούμενη από ευρεία χρήση μεθοτρεξάτης από τις δεκαετίες του 1980 και του 1990 (Senolt, 2019). Η μεγαλύτερη ανακάλυψη στη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, ωστόσο, έρχεται με τη βιολογική θεραπεία, η οποία έχει αρχίσει σταδιακά να εξαπλώνεται από τις αρχές της νέας χιλιετίας με την εισαγωγή αναστολέων του παράγοντα TNF στην κλινική πράξη. Η επίδραση των στοχευμένων θεραπειών είναι σχετικά γρήγορη και συχνά συνοδεύεται από σημαντική καταστολή της φλεγμονής. Στις περισσότερες περιπτώσεις, μπορεί να βελτιώσει σημαντικά την ποιότητα ζωής και να σταματήσει ή να επιβραδύνει σημαντικά την εξέλιξη της λειτουργικής και δομικής βλάβης (Senolt, 2019). Επί του παρόντος, από τις βιολογικές θεραπείες, πέντε αρχικοί αναστολείς TNF και ήδη ακόμη περισσότεροι αναστολείς TNF, δύο αναστολείς υποδοχέων ιντερλευκίνης-6 (IL-6R) και ένας αναστολέας υποδοχέων IL-1, καθώς και τα Β-λεμφοκύτταρα (CD20) και το συν-διεγερτικό σήμα (αλληλεπίδραση CD28-B7) για αναστολείς ενεργοποίησης Τ-κυττάρων είναι διαθέσιμα για τη θεραπεία της νόσου (Senolt, 2019).

Στα μέσα του 2017, το *Sarilumab* (εμπορική ονομασία Kevzara), ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα κατά της IL-6R, εγκρίθηκε από την Αμερικανική Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) και τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA) για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Το *Sarilumab* έδειξε σημαντικά μεγαλύτερη συγγένεια με την ανασυνδυασμένη ανθρώπινη IL-6R σε σύγκριση με το *Tocilizumab* και μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής με παρόμοιο προφίλ ασφάλειας (Senolt, 2019).

Ο παράγοντας διέγερσης της αποικίας κοκκιοκυττάρων-μακροφάγων (GM-CSF) περιγράφηκε για πρώτη φορά στη δεκαετία του 1970. Θεωρείται μια προφλεγμονώδης κυτοκίνη, η οποία αναρροφάται μετά από διέγερση μεσολαβητών όπως του λιποπολυσακχαρίτη (LPS) ή του παράγοντα TNF και παράγεται από μια ποικιλία κυττάρων του ανοσοποιητικού καθώς και των μόνιμων ιστών (Senolt, 2019). Καθώς η έκφραση του GM-CSF αυξάνεται στον αρθρικό ιστό και το αρθρικό υγρό των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα, μπορεί να διεγείρει τη σύνθεση μορίων πρόσφυσης και προφλεγμονωδών κυτοκινών και μπορεί επίσης να ενεργοποιήσει αρθρικούς ινοβλάστες πολώνοντας τα μακροφάγα σε έναν φλεγμονώδη φαινότυπο, προωθώντας έτσι τη ρευματοειδή αρθρική φλεγμονή (Senolt, 2019). Το *Mavrilimumab*, ένα μονοκλωνικό αντίσωμα κατά του υποδοχέα GM-CSF, υποβλήθηκε σε μελέτη φάσης II, όπου το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών με ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα που συμμετείχαν επέδειξαν μείωση της δραστηριότητας της

νόσου. Είναι ενδιαφέρον ότι οι θεραπείες στόχευσης GM-CSF μελετώνται και σε άλλες ρευματικές ασθένειες, όπως, για παράδειγμα, το *Otilimab* μελετήθηκε σε ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα στο χέρι και έδειξε αριθμητική μείωση του πόνου και της λειτουργικής δυσλειτουργίας (Senolt, 2019).

Το *Sirukumab*, ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα κατά της IL-6, αναπτύχθηκε από την GlaxoSmithKline και την Janssen BioNTech. Το *Sirukumab* διερευνήθηκε σε δόσεις των 100 mg και 50 mg κάθε δύο και τέσσερις εβδομάδες, αντίστοιχα, σε πέντε δοκιμές φάσης III σε ένα ευρύ φάσμα ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα (Senolt, 2019). Το *Sirukumab* παρουσίασε σημαντικές βελτιώσεις στη δραστηριότητα της νόσου, τη σωματική λειτουργία και την ποιότητα ζωής μαζί με την αναστολή της ακτινολογικής εξέλιξης. Αν και η μακροπρόθεσμη ασφάλεια του *Sirukumab* φαίνεται να είναι παρόμοια με εκείνη άλλων παραγόντων που αναστέλλουν την IL-6, οι ρυθμιστικές αρχές φαρμάκων πρότειναν την επαναξιολόγηση του προφίλ ασφαλείας του *Sirukumab* για αυξημένα ποσοστά θνησιμότητας σε μετέπειτα μελέτες. Είναι ακόμα πιο ενδιαφέρον ότι το συγκεκριμένο φάρμακο βρίσκεται επί του παρόντος υπό ανάπτυξη για τη θεραπεία της μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής (Senolt, 2019).

Η εκτεταμένη κλινική εμπειρία κατά την τελευταία δεκαετία στις κλινικές δοκιμές έχει αποδείξει σταθερά την αποτελεσματικότητα του ενδοφλέβιου ή υποδόριας σύνθεσης *Tocilizumab* στη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Οι φαρμακολογικές ιδιότητες του *Tocilizumab*, ενός εξανθρωπισμένου μονοκλωνικού αντισώματος που δρα ως ανταγωνιστής υποδοχέων IL-6, έχουν επανεξεταστεί λεπτομερώς και οι οποίες περιλαμβάνουν επαγωγή/επέκταση των Β-ρυθμιστικών κυττάρων, έκφραση προφλεγμονωδών κυτοκινών και γονιδίων χημείας και αύξηση της έκφρασης γονιδίων που σχετίζονται με την επούλωση στο αρθρικό υγρό. Η IL-6, μια πλειοτροπική προφλεγμονώδης κυτοκίνη, εμπλέκεται σε ποικίλες φυσιολογικές διεργασίες και έχει εμπλακεί στην παθογένεια της ρευματοειδούς αρθρίτιδας (Scott, 2017). Το *Tocilizumab* έχει επίσης εγκριθεί για χρήση σε συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα, νεανική ιδιοπαθή πολυαρθρίτιδα και γιγαντιαία κυτταρική αρτηρίτιδα σε ενήλικες. Η αποτελεσματικότητα της μονοθεραπείας *Tocilizumab* ή της συνδυασμένης θεραπείας με άλλους παράγοντες στη βελτίωση της δραστηριότητας της νόσου, της δομικής βλάβης των αρθρώσεων και της ποιότητας ζωής που σχετίζεται με την υγεία σε ενήλικες ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα, καθορίστηκε από μεγάλες τυχαίοποιημένες δοκιμές (Scott, 2017). Σύμφωνα με τις δοκιμές αυτές τα αποτελέσματα της μονοθεραπείας με *Tocilizumab* ήταν ανώτερα σε σχέση με τη μονοθεραπεία με *Adalimumab* και τη μεθοτρεξάτη. Ως συνδυασμένη θεραπεία με μεθοτρεξάτη ήταν πιο αποτελεσματική από τη μεθοτρεξάτη ως μονοθεραπεία στα κλινικά συμπτώματα της νόσου καθώς και τα ακτινολογικά ευρήματα. Το profile ασφαλείας του *Tocilizumab* ως μονοθεραπεία είτε ως συνδυασμένη θεραπεία είναι καλά ανεκτό και παρόμοιο με εκείνο του *Adalimumab*. Το σύνολο των ανεπιθύμητων ενεργειών εμφανίστηκαν στο 82-83% των ασθενών με το 6% αυτών να διακόπτει τη θεραπεία εξαιτίας των συμβάντων αυτών. Οι συχνότερες αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν η ρινοφαρυγγίτιδα, η υπέρταση και η κεφαλαλγία. Συμπερασματικά, το *Tocilizumab* αποτελεί μια αποτελεσματική θεραπεία για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα αλλά και για την εκτεταμένη νόσο που προσφέρει μια

μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα, με ένα καλά ανεκτό profile ασφαλείας και χαμηλά επίπεδα ανοσογονικότητας (Scott, 2017).

Αν και η ποιότητα ζωής των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα έχει βελτιωθεί σημαντικά και μπορεί να παρατηρηθεί ηπιότερη πορεία της νόσου από ό, τι στο παρελθόν, η επίμονη ύφεση, πόσο μάλλον η ύφεση χωρίς φάρμακα ή η πλήρης θεραπεία, εξακολουθεί να είναι δύσκολος στόχος (Senolt, 2019).

3.7.2 Στοχευμένη θεραπεία σκλήρυνσης κατά πλάκας

Η σκλήρυνση κατά πλάκας, ή αλλιώς πολλαπλή σκλήρυνση, είναι η πιο διαδεδομένη χρόνια αυτοάνοση φλεγμονώδης νόσος του κεντρικού νευρικού συστήματος, επηρεάζοντας λιγότερο από δύο εκατομμύρια ανθρώπους παγκοσμίως και επί του παρόντος παραμένει ανίατη. Χαρακτηρίζεται από πλήρως ή μερικώς αναστρέψιμα επεισόδια νευρολογικής αναπηρίας, που συνήθως διαρκούν ημέρες έως εβδομάδες (Daniel S Reich, 2018). Η βλάβη των ιστών στη σκλήρυνση κατά πλάκας προκύπτει από μια πολύπλοκη και δυναμική αλληλεπίδραση μεταξύ του ανοσοποιητικού συστήματος με τα ολιγοδενδροκύτταρα όπου καταστρέφουν το περίβλημα μυελίνης των νευρώνων. Περισσότερα από δώδεκα φάρμακα που τροποποιούν ασθένειες είναι διαθέσιμα για να μειώσουν τη συχνότητα των παροδικών επεισοδίων νευρολογικής αναπηρίας (Daniel S Reich, 2018). Ωστόσο, κανένα φάρμακο δεν αποτρέπει πλήρως ή αντιστρέφει την προοδευτική νευρολογική επιδείνωση. Από τον Οκτώβριο του 2017, η Αμερικανική Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων έχει εγκρίνει δεκαπέντε φάρμακα για την τροποποίηση της πορείας της σκλήρυνσης κατά πλάκας εκ των οποίων τα πέντε είναι τα μονοκλωνικά αντισώματα Natalizumab, Alemtuzumab, Daclizumab και Ocrelizumab (Daniel S Reich, 2018).

Το *Alemtuzumab*, το πρώτο μονοκλωνικό αντίσωμα που χρησιμοποιείται ως θεραπεία και το πρώτο που εξανθρωπίστηκε, εισήχθη στη θεραπεία της σκλήρυνσης κατά πλάκας το 1991 μετά την επιτυχή χρήση του στην αιματολογία, την ογκολογία και την ιατρική μεταμόσχευσης. Λειτουργεί ως παράγοντας μείωσης λεμφοκυττάρων διότι στοχεύει στη γλυκοπρωτεΐνη CD52 που βρίσκεται άφθονη στα Β και Τ κύτταρα, τα μονοκύτταρα και τα ηωσινόφιλα κύτταρα, αλλά όχι στα πρόδρομα αιματολογικά κύτταρα. Μια εφάπαξ δόση *Alemtuzumab* εξαντλεί γρήγορα τα περιφερικά λεμφοκύτταρα και μονοκύτταρα αλλά έχει μικρότερη επίδραση στους λεμφοειδείς ιστούς (Serafeim Katsavos, 2018). Δοκιμές φάσης II και III έχουν αποδείξει την ανώτερη αποτελεσματικότητα του σε σχέση με την ιντερφερόνη β-1^α επιτυγχάνοντας μείωση του ποσοστού υποτροπής, μειωμένη συσσώρευση αναπηρίας καθώς και συνεχή βελτίωση αναπηρίας. Η πρώτη προσπάθεια χρήσης του *Alemtuzumab* ως θεραπεία της πολλαπλής σκλήρυνσης ήταν η χορήγηση του σε μια ομάδα ασθενών με δευτερεύων προοδευτική πολλαπλή σκλήρυνση, μιας πιο επιθετικής φλεγμονής συγκριτικά με την υποτροπιάζουσα μορφή της νόσου (Serafeim Katsavos, 2018). Μια εφάπαξ δόση μείωσε ριζικά τις υποτροπές και τον σχηματισμό βλαβών, δεν απέκλεισε όμως την αναπηρία και την εγκεφαλική ατροφία. Δεύτερη προσπάθεια αφορούσε τους ασθενείς με υποτροπιάζουσα μορφή νόσου. Αυτή τη φορά επήλθε μείωση του ποσοστού υποτροπής συνοδευόμενο από βελτίωση της αναπηρίας. Πρέπει βεβαίως να σημειωθεί ότι

βασικό χαρακτηριστικό στη προσπάθεια αυτή ήταν ότι οι υπό μελέτη ασθενείς νοσούσαν από πρώιμο στάδιο νόσου και εμφάνιζαν ελάχιστη αναπηρία. Συμπερασματικά το *Alemtuzumab* αποδείχθηκε πιο αποτελεσματικό από την ιντερφερόνη β-1^α μειώνοντας το ποσοστό κλινικής υποτροπής κατά 50%, ενώ τα ποσοστά διατηρήθηκαν χαμηλά για 6 έως 10 έτη. Ωστόσο, είναι πλέον καλά αναγνωρισμένο ότι η δευτερογενής αυτοανοσία αντιπροσωπεύει την πιο κοινή και σημαντική παρενέργεια της θεραπείας με *Alemtuzumab*. Μπορεί να συμβεί έως και 5 χρόνια μετά τη θεραπεία με κορύφωση συχνότητας στα 2 χρόνια. Περίπου το ένα τρίτο των ασθενών που έλαβαν θεραπεία θα αναπτύξουν αυτοάνοση νόσο του θυρεοειδούς, κυρίως νόσο Graves, λόγω της παραγωγής αντισωμάτων κατά των υποδοχέων ορμονών που διεγείρουν τον θυρεοειδή. Άλλες αυτοάνοσες καταστάσεις όπως η θρομβοκυτοπενική πορφύρα και αυτοάνοση νεφρική νόσο έχουν εξίσου σημειωθεί από τη θεραπεία με *Alemtuzumab*. Είναι σαφές ότι υπάρχουν ορισμένες ανησυχίες για την ασφάλεια με το *Alemtuzumab*, αλλά η ικανότητά του να βελτιώνει τη ζωή τουλάχιστον ορισμένων ασθενών με σκλήρυνση κατά πλάκας δεν μπορεί να αμφισβητηθεί. Η επιστημονική κοινότητα προσβλέπει στην ημέρα που εξαιρετικά αποτελεσματικές ανοσοθεραπείες με ελάχιστες παρενέργειες θα είναι εμπορικά διαθέσιμες, αλλά μέχρι τότε το *Alemtuzumab* παραμένει μια πολύ λογική επιλογή για την αντιμετώπιση της ενεργού νόσου (Serafeim Katsavos, 2018).

Οι περισσότερες από τις θεραπείες που έχουν εγκριθεί για σκλήρυνση κατά πλάκας έχουν άμεση ή έμμεση επίδραση στον έλεγχο των λειτουργιών των Τ κυττάρων. Τα αντισώματα κατά του CD20 προκαλούν καταστροφή των κυκλοφορούντων CD20+ Β κυττάρων, αλλά παραμένει άγνωστο σε ποιο βαθμό αυτές οι θεραπείες δρουν αποτελεσματικά στα Β κύτταρα του κεντρικού νευρικού συστήματος, στον λεμφοειδή ιστό και στον μυελό των οστών (A Juanatey, 2018). Τα κύτταρα Β στη σκλήρυνση κατά πλάκας συμβάλλουν στην παθογένεια της σκλήρυνσης κατά πλάκας με την παραγωγή αντισωμάτων, την παρουσίαση αντιγόνων, την διέγερση και ενεργοποίηση των Τ κυττάρων, τον αυτοπολλαπλασιασμό των αυτοανδραστικών CD4+ Τ κυττάρων του εγκεφάλου, την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών που οδηγούν στην φλοιώδη παθολογία και συμβάλλουν στη νευρολογική αναπηρία (Milo, 2019). Το ενδιαφέρον για το ποιος είναι πραγματικά ο ρόλος των Β κυττάρων στη πολλαπλή σκλήρυνση προκλήθηκε από τις επιδράσεις της ριτουξιμάμπης (*Rituximab*), που στοχεύει στο CD20, στην υποτροπιάζουσα σκλήρυνση κατά πλάκας. Αυτές επιβεβαιώθηκαν στη συνέχεια με τις μελέτες αντίστοιχων μονοκλωνικών αντισωμάτων κατά του CD20 (Milo, 2019). Το CD20 είναι ένα αντιγόνο επιφάνειας Β-κυττάρων, που υπάρχει από τα κύτταρα πριν από τα Β στη μνήμη Β λεμφοκύτταρα, και απουσιάζει στα λεμφοειδή βλαστοκύτταρα και τα κύτταρα πλάσματος. Για το λόγο αυτό, η εξάντληση των CD20+ Β κυττάρων θα μπορούσε να μειώσει την ανοσογονικότητα της σκλήρυνσης κατά πλάκας χωρίς να επηρεάσει την ικανότητα ανασύστασης των πληθυσμών Β κυττάρων ή την προϋπάρχουσα ανοσία. Το *Rituximab*, το *Ocrelizumab* και το *Ofatumumab* είναι φάρμακα κατά του CD20 με ενεργό χρήση ή υπό μελέτη στη σκλήρυνση κατά πλάκας, με καλό προφίλ ασφάλειας και ικανότητα μείωσης του σχηματισμού νέων βλαβών αλλά με μέτρια επίδραση στην εξέλιξη της αναπηρίας (A Juanatey, 2018).

Το *Rituximab* εξαντλεί τα κύτταρα Β κυρίως μέσω του CDC και μειώνει κατά 80% την υποτροπή και με λιγότερες νέες βλάβες σε ασθενείς με υποτροπιάζων πολλαπλή σκλήρυνση. Η αποτελεσματικότητά του

όμως υστερεί στις περιπτώσεις της πρωτεύων προοδευτικής νόσου. Η ανάπτυξη ριτουξιμάμπης για σκλήρυνση κατά πλάκας δεν έχει ολοκληρωθεί ποτέ για διάφορους λόγους με τη προσοχή να μετατοπίζεται σε λιγότερο ανοσογονικά και δυνητικά πιο ισχυρά, εξανθρωπισμένα και πλήρως ανθρώπινα anti-CD20 mAbs (Milo, 2019).

Το *Ocrelizumab* είναι επίσης το πρώτο φάρμακο που τροποποιεί τη νόσο και έχει δείξει αποτελεσματικότητα στην πρωτοπαθή-προοδευτική σκλήρυνση κατά πλάκας και επί του παρόντος έχει εγκριθεί (A Juanatey, 2018). Το *Ocrelizumab* είναι ένα εξανθρωπισμένο IgG1 mAb που εξαντλεί τα κύτταρα B κυρίως μέσω ενισχυμένης δραστηριότητας ADCC. Μέσω των κλινικών δοκιμών κατάφερε να μειώσει το ετήσιο ποσοστό υποτροπής κατά 47% περίπου με τους ασθενείς να εμφανίζουν βελτιωμένα επίπεδα αναπηρίας. Επιπλέον, σε αντίθεση με το *Rituximab*, το έδειξε σημαντική μείωση της εξέλιξης της αναπηρίας σε ασθενείς με πρωτεύων προοδευτική πολλαπλή σκλήρυνση (Milo, 2019).

Το *Ofatumumab* είναι ένα πλήρως ανθρώπινο IgG1 mAb που δεσμεύει ένα εντελώς ξεχωριστό επίτοπο από αυτό της ριτουξιμάμπης ή του *Ocrelizumab*. Διαχωρίζεται πιο αργά από το αντιγόνο CD20 και παρουσιάζει έντονη δραστηριότητα CDC, σχετικά μειωμένη ADCC και χαμηλό προφίλ ανοσολογικού κινδύνου. Μια αρχική μικρή δοκιμή στην υποτροπιάζων μορφή της νόσου έδειξε έντονη μείωση των B κυττάρων και καταστολή της δραστηριότητας φλεγμονωδών δραστηριοτήτων.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες των εγχυμένων anti-CD20 mAbs είναι αντιδράσεις έγχυσης, κυρίως ήπιας έως μέτριας σοβαρότητας. Αυτές οι αντιδράσεις, το αποτέλεσμα της B κυτταρικής λύσης με μαζική απελευθέρωση κυτοκινών, που παρουσιάζονται συχνότερα με την αρχική δόση, τείνουν να μειώνονται με επόμενες δόσεις και μπορούν να μετριαστούν με προεργασία με στεροειδή, αντιισταμινικά και ακεταμινοφαίνη.

Παρά τη θεραπευτική επιτυχία της εξάντλησης των B κυττάρων στη σκλήρυνση κατά πλάκας, εξακολουθούν να υπάρχουν αρκετά σημαντικά ερωτήματα και προκλήσεις. Δεν είναι πλήρως κατανοητό γιατί ορισμένοι ασθενείς δεν ανταποκρίνονται επαρκώς στις θεραπείες εξάντλησης των B κυττάρων και ποιοι ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας θα επωφεληθούν καλύτερα από θεραπείες που κατευθύνονται στα κύτταρα B. Η μακροπρόθεσμη ασφάλεια της παρατεταμένης εξάντλησης των κυττάρων B καθώς και η διάρκεια εξάντλησης των περιφερειακών κυττάρων B εξακολουθούν να είναι άγνωστες. Θα πρέπει να αναπτυχθούν θεραπείες συντήρησης που θα αποτρέπουν την επανεμφάνιση παθογόνων B κυττάρων μετά την παύση των anti-B κυτταρικών θεραπειών (Milo, 2019).

3.7.3 Μονοκλωνικά αντισώματα κατά των λοιμώξεων

Εν όψει των απειλών από νέα αναδυόμενα παθογόνα, η ταχεία ανάπτυξη ανοσοθεραπειών και γνώσεων σχετικά με η ποικιλομορφία αντισωμάτων, είναι ευεργετική για την αντιμετώπιση νέων στόχων. Έχουν αναπτυχθεί μονοκλωνικά αντισώματα για την θεραπεία, εκτός των αυτοάνοσων νοσημάτων, για βακτηριακά, παρασιτικά ή οφειλόμενα από ιούς νοσήματα (Ruei-Min Lu, 2020). Η πρώτη αποτελεσματική θεραπεία για τις μολυσματικές ασθένειες ήταν η χορήγηση υπεράνοσων ορών από ανοσοποιημένα ζώα. Παρόλο που

αυτή η προσέγγιση αντικαταστάθηκε ευρέως από τη χρήση αντιβιοτικών, παραμένει ακόμα χρήσιμη, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις μόλυνσης από τον κυτταρομεγαλοϊό και τους ιούς της ηπατίτιδας Α και Β (María Sofía Castelli P. M., 2019). Υπάρχουν πλεονεκτήματα των mAbs για τη θεραπεία λοιμώξεων, έναντι των ανοσοολογικών παρασκευασμάτων που προέρχονται από ορούς, όπως ο χαμηλός κίνδυνος μετάδοσης παθογόνων παραγόντων και χωρίς ανοσοολογική επιπλοκή που σχετίζεται με τη χρήση ετερόλογων ορών. Ωστόσο, η ανάπτυξη mAbs κατά των μολυσματικών ασθενειών ήταν βραδύτερη σε σύγκριση με την ανάπτυξή τους για την ογκολογία και τις ανοσοολογικές ή φλεγμονώδεις ασθένειες. Το πρώτο mAb που εγκρίθηκε για μολυσματική ασθένεια ήταν το *Palivizumab* (**Synagis**), που χρησιμοποιείται για την πρόληψη σοβαρής αναπνευστικής νόσου λόγω του αναπνευστικού συγκυτιακού ιού σε πληθυσμούς υψηλού κινδύνου (María Sofía Castelli P. M., 2019). Το *Palivizumab* αναστέλλει την αναπαραγωγή του ιού και μειώνει τη συχνότητα της σοβαρής νόσου σε πρόωρα βρέφη. Ένα άλλο παράδειγμα είναι το *Ibalizumab* (**Trogarzo**), το οποίο εγκρίθηκε το 2018 για τη θεραπεία της πολυανθεκτικής λοίμωξης HIV- 1. Αυτό το mAb ήταν το πρώτο νέο φάρμακο θεραπείας HIV που εγκρίθηκε εδώ και πάνω από μια δεκαετία και δρα ως αναστολέας, μετά την προσκόλληση, δεσμεύοντας τους υποδοχείς CD4 και εμποδίζοντας την είσοδο του ιού στα κύτταρα CD4+ T του ξενιστή. Στο πίνακα 5 φαίνονται συνοπτικά εγκεκριμένα μονοκλωνικά αντισώματα για τη θεραπεία ή και την προφύλαξη από λοιμώξεις. Η ανάπτυξη άλλων πιθανών mAbs για τη θεραπεία μολυσματικών ασθενειών βρίσκεται σε εξέλιξη, συμπεριλαμβανομένης της νόσου του ιού Έμπολα, της ηπατίτιδας Β και C και του ιού του απλού έρπητα (María Sofía Castelli P. M., 2019).

Μονοκλωνικό αντίσωμα	Τύπος	Στόχος	Κλινική χρήση
Bezlotoxumab	Human mAb, IgG1	<i>Clostridium difficile</i>	Κολίτιδα <i>Clostridium difficile</i>
Ibalizumab	Humanized, IgG4	CD4	Λοίμωξη HIV πολλαπλής ανθεκτικότητας
Palivizumab	Human mAb, IgG1	F protein of respiratory	Αναπνευστικός συγκυτιακός ιός RSV
Raxibacumab	Human mAb, IgG1	Anthrax toxin	Άνθρακας
Oblitoxaximab	Chimeric, IgG1	<i>Bacillus anthracis</i>	Άνθρακας

Πίνακας 5 Θεραπευτικά αντισώματα για την αντιμετώπιση μολυσματικών ασθενειών

Εκτός από το *Palivizumab* που έχει σχεδιαστεί για την πρόληψη σοβαρών ασθενειών του κατώτερου αναπνευστικού που προκαλούνται από τον ιό RSV έχουν αναπτυχθεί και άλλα αντικά θεραπευτικά μονοκλωνικά αντισώματα (Bettina Klug, 2020). Ο ιός της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV) και το AIDS δημιουργούν σημαντικές ανησυχίες για τη δημόσια υγεία για χώρες σε όλο τον κόσμο, συμπεριλαμβανομένων των Ηνωμένων Πολιτειών. Μέχρι σήμερα, ο ιός HIV έχει μολύνει περισσότερους από 70 εκατομμύρια

ανθρώπους και έχει οδηγήσει σε περίπου 35 εκατομμύρια θανάτους (Mario V Beccari, 2019). Στις Ηνωμένες Πολιτείες περίπου 25000 άνθρωποι νοσούν από πολυανθεκτικά στελέχη του ιού HIV, συμπεριλαμβανομένων και των 12000 που ασθενών που χρειάζονται ζωτικής σημασίας νέες θεραπευτικές επιλογές λόγω προηγουμένως αποτυχημένων θεραπευτικών σχημάτων. Έτσι, οι ασθενείς που ζουν με MDR HIV, που ορίζεται ως φαινοτυπική ή γονοτυπική αντίσταση σε τουλάχιστον ένα φάρμακο σε τρεις κατηγορίες αντιρετροϊκών παραγόντων, θα επωφεληθούν από την ανάπτυξη νέων παραγόντων με μοναδικούς μηχανισμούς δράσης και τρόπους χορήγησης (Mario V Beccari, 2019). Αν και έχει σημειωθεί μεγάλη πρόοδος στη θεραπεία και την πρόληψη της HIV λοίμωξης με αντιρετροϊκά φάρμακα, η επιδημία συνεχίζεται με περίπου 38 εκατομμύρια ανθρώπους να ζουν επί του παρόντος με HIV/AIDS και με 1,7 εκατομμύρια νέες λοιμώξεις ετησίως. Η παθητική ανοσοποίηση μέσω της χορήγησης αντισωμάτων θα μπορούσε να διευρύνει τις θεραπευτικές δυνατότητες. Αυτά τα αντισώματα θα μπορούσαν να κατευθυνθούν είτε κατά των κυτταρικών συστατικών που απαιτούνται όταν ο ιός HIV εισέρχεται στο κύτταρο είτε κατά του ίδιου του ιού. Ωστόσο, οι λοιμώξεις HIV δείχνουν μια πολύ μεγάλη μεταβλητότητα, η οποία προκύπτει από το υψηλό ποσοστό μετάλλαξης του ιού (Bettina Klug, 2020). Ωστόσο, οι θεραπείες αντισωμάτων αντιπροσωπεύουν μια τελική θεραπευτική επιλογή για ασθενείς που παρουσιάζουν ανθεκτικότητα στα φάρμακα. Ακριβώς για το λόγο αυτό, τον Οκτώβριο του 2019 εγκρίθηκε το πρώτο αντίσωμα για τη θεραπεία λοιμώξεων από HIV (Bettina Klug, 2020).

Το *Ibalizumab* είναι ένα ανασυνδυασμένο εξανθρωπισμένο μονοκλωνικό αντίσωμα που δεν στοχεύει τον ιό, αλλά συνδέεται με τον κυτταρικό υποδοχέα CD4, εμποδίζοντάς τον την είσοδο του ιού στα κύτταρα-ξενιστές, αποτρέποντας την ιική μετάδοση που λαμβάνει χώρα μέσω της κυτταρικής σύντηξης. Το *Ibalizumab* έχει εγκριθεί μόνο για ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία και των οποίων ο ιός είναι ανθεκτικός σε άλλα φάρμακα κατά του HIV (Bettina Klug, 2020). Επιπλέον το Μάρτιο του 2018 εγκρίθηκε για τη θεραπεία ασθενών που έχουν προσβληθεί από πολυανθεκτικό στέλεχος του HIV. Φαρμακοκινητικά το *Ibalizumab* έδωσε τις μέγιστες συγκεντρώσεις εντός 1 ώρας από τη χορήγηση στις χαμηλές συγκεντρώσεις δόσεων, ενώ ο χρόνος παρατάθηκε όσο οι συγκεντρώσεις των δόσεων αυξάνονταν. Σε κύρια μελέτη στην οποία συμμετείχαν 40 ενήλικες με πολυανθεκτικό ιό (multidrug-resistant HIV, **MDR-HIV**) και των οποίων η θεραπεία με αντιρετροϊκά απέτυχε, το ικό φορτίο στο αίμα ήταν μη ανιχνεύσιμο στο 43% των ασθενών μετά από 25 εβδομάδες τυπικής θεραπείας με *Ibalizumab* (Bettina Klug, 2020). Παρόμοιες επιδράσεις παρατηρήθηκαν σε μια δεύτερη κύρια μελέτη στην οποία συμμετείχαν 113 ενήλικες, κατά την οποία, στο 44% των ασθενών στους οποίους προστέθηκαν δόσεις συντήρησης του *Ibalizumab* στην τυπική θεραπεία, ο ιός δεν ήταν ανιχνεύσιμος έπειτα από 25 εβδομάδες. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες με *Ibalizumab*, μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στους 10 ασθενείς και περιλαμβάνουν εξανθήματα, διάρροια, ζάλη, κεφαλαλγία, ναυτία, έμετος και κόπωση (Bettina Klug, 2020). Ενώ το *Ibalizumab* έχει επιδείξει επωφελείς ιδιότητες και φαρμακοκινητικές παραμέτρους και παρόλα αυτά, εξακολουθούν να υπάρχουν τομείς βελτίωσης που μπορεί ενδεχομένως να ξεπεράσουν ορισμένες από τις ανησυχίες και περιορισμούς που φορούν τη χρήση του. Πρώτον, όπως συμβαίνει και με όλα τα αντιρετροϊκά, έχει προκύψει αντίσταση στο *Ibalizumab* παρά το σχετικά περιορισμένο χρόνο κλινικής χρήσης του και επί του παρόντος δεν υπάρχουν

διαθέσιμες δοκιμές αντοχής. Μια αλλαγή στη δομή του *Ibalizumab* θα μπορούσε να επεκτείνει τις δυνατότητές του και να μειώσει την ανάπτυξη αντίστασης. Δεύτερον, η δόση συντήρησης του *Ibalizumab* χορηγείται, επί του παρόντος, κάθε 14 ημέρες. Ένας παρατεταμένος χρόνος ημίσειας ζωής θα μπορούσε να το καταστήσουν μια πιο ελκυστική επιλογή για τη θεραπεία των ασθενών. Επιλεγμένες μεταλλάξεις στην περιοχή βαριάς αλυσίδας του *Ibalizumab* θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε μειωμένη αποικοδόμηση και να επιτρέψουν την αποκατάσταση του συμπλέγματος υποδοχέων αντισωμάτων-CD4 στην κυτταρική επιφάνεια με αποτέλεσμα μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής. Τέλος, η δραστηριότητα του *ibalizumab* θα μπορούσε να βελτιωθεί συνδυάζοντας αυτόν τον παράγοντα με άλλα αντιρετροϊκά μόρια για την ανάπτυξη συζευγμάτων αντισωμάτων-φαρμάκων (Mario V Beccari, 2019).

Τα αντιβακτηριακά μονοκλωνικά αντισώματα κατευθύνονται είτε κατά δομικών συστατικών της επιφάνειας των κυττάρων, όπως πρωτεΐνες ή πολυσακχαρίτες, είτε κατά βακτηριακών εξωτοξινών ή ενδοτοξινών. Η φαρμακοδυναμική των αντισωμάτων που κατευθύνονται κατά των δομικών συστατικών της επιφάνειας των κυττάρων εξαρτάται από το αντιγόνο και το ρόλο του στην παθογένεια, καθώς και από τη δομή και τον ισοτυπικό τύπο του μονοκλωνικού αντισώματος (Bettina Klug, 2020). Τα μονοκλωνικά αντισώματα που στρέφονται κατά των επιφανειακών επιτόπων είτε παρουσιάζουν άμεση βακτηριοκτόνο δράση είτε αυξάνουν τη βακτηριακή κάθαρση, είτε παρουσιάζουν κυτταροτοξικότητα εξαρτώμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα. Στην Ευρωπαϊκή Ένωση, είναι διαθέσιμο δυο μονοκλωνικά αντισώματα για την πρόληψη υποτροπών της λοίμωξης *Clostridium difficile* από το 2017 (Bettina Klug, 2020). Το *C. Difficile* είναι ένα αναερόβιο, σπορόμορφο, Gram-θετικό βακτήριο που προκαλεί λοιμώξεις στον αυλό του παχέος εντέρου και είναι η πιο συχνή αιτία νοσοκομειακής διάρροιας στον αναπτυγμένο κόσμο. Οι λοιμώξεις *C. Difficile* (CDI) συμβάλλουν σε χιλιάδες θανάτους στον κόσμο και αντιστοιχούν σε χιλιάδες δολάρια υγειονομικής περίθαλψης. Τα συμπτώματα της CDI κυμαίνονται από ασυμπτωματική λοίμωξη ή ήπια διάρροια έως θανατηφόρα ψευδομεμβρανώδη κολίτιδα, ρήξη του παχέος εντέρου και θάνατο (Jacek Czerpiel, 2019). Τα συμπτώματα από της εξωτοξίνες A και B που εκφράζονται από παθογόνα στελέχη του *C. Difficile* και στοχεύουν τα επιθηλιακά κύτταρα της επένδυσης του παχέος εντέρου. Η νόσος εμφανίζεται κυρίως σε ασθενείς που υποβάλλονται ή έχουν υποβληθεί πρόσφατα σε μια σειρά αντιβιοτικών ευρέος φάσματος. Σε τέτοιους ασθενείς, η σύνθεση του μικροβιώματος του εντέρου μεταβάλλεται, διαταράσσοντας τη φυσική άμυνα του σώματος έναντι λοιμώξεων *C. Difficile*. Μια σημαντική ανησυχία της νόσου είναι ότι ακόμη και όταν η θεραπεία μιας πρωτογενούς λοίμωξης είναι επιτυχής, το 20 έως 30% των ασθενών βιώνουν υποτροπή της νόσου εντός ημερών ή εβδομάδων από την επίλυση των συμπτωμάτων που προκύπτει από τη συνεχιζόμενη διαταραχή του μικροβιώματος του εντέρου από αντιβιοτικά τυπικής φροντίδας σε συνδυασμό με την παρουσία ανθεκτικών σπόρων *C. Difficile* (υποτροπή) ή την εμφάνιση νέων σπόρων από το περιβάλλον (επανεμφάνιση) (Jacek Czerpiel, 2019). Το *Bezlotoxumab* και το *Actoxumab* είναι πλήρως ανθρώπινα μονοκλωνικά αντισώματα που συνδέονται με υψηλή συγγένεια με την τοξίνη A και B του *C. Difficile* αντίστοιχα και εξουδετερώνουν τη δραστηριότητά τους (Bettina Klug, 2020). Τυπικά η λοίμωξη από *C. Difficile* απαιτεί αντιβιοτική θεραπεία, ωστόσο, μετά την ολοκλήρωση της αντιβιοτικής θεραπείας, περίπου τον 25% των ασθενών εμφανίζουν υποτροπιάζουσα

λοίμωξη και περίπου 40% με μια πρώτη εμπειρία υποτροπής μια δεύτερη υποτροπή (Dale N Gerding, 2018). Το *Bezlotoxumab* χρησιμοποιείται για την πρόληψη της υποτροπής της λοίμωξης σε ενήλικες που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο (Bettina Klug, 2020). Ο χρόνος ημίσειας ζωής του φαρμάκου είναι περίπου 19 ημέρες, οπότε απαιτείται μόνο μία έγχυση κατά τη διάρκεια μιας αντιβιοτικής θεραπείας για *C. difficile*. Καθώς το *Bezlotoxumab* είναι αντίσωμα, καταβολίζεται όπως και άλλες πρωτεΐνες. Η νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία δεν έχουν καμία επίδραση στην κάθαρση και οι αλληλεπιδράσεις φαρμακοκινητικών φαρμάκων είναι απίθανες.

Σε δυο τυχαιοποιημένες και ελεγχόμενες δοκιμές στις οποίες συμμετείχαν ασθενείς με πρωτοπαθή ή υποτροπιάζουσα λοίμωξη *C. Difficile*, χορηγήθηκαν *Bezlotoxumab*, *Actoxumab* συν *Bezlotoxumab* ή μόνο *Actoxumab*. Μεταξύ των συμμετεχόντων που συμμετείχαν στις δοκιμές, το *Bezlotoxumab* συσχετίστηκε με σημαντικά χαμηλότερο ποσοστό υποτροπιάζουσας λοίμωξης. Το *Actoxumab* δεν ήταν αποτελεσματικό όταν χορηγήθηκε μόνο του και δεν παρείχε κανένα πρόσθετο όφελος όταν χορηγήθηκε με *Bezlotoxumab* (Mark H Wilcox, 2017). Μία εφάπαξ ενδοφλέβια δόση *Bezlotoxumab* στα 10 mg ανά χιλιόγραμμο, χορηγούμενη μόνη της ή σε συνδυασμό με *Actoxumab*, είχε γενικά ευνοϊκό προφίλ ασφάλειας σε ενήλικες που λάμβαναν αντιβιοτική θεραπεία τυπικής φροντίδας. Τα ποσοστά ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν γενικά όπως αναμενόταν, δεδομένης της υποκείμενης σοβαρότητας της νόσου, των βασικών συνθηκών συνύπαρξης και των ηλικιών των συμμετεχόντων. Οι λόγοι για τους οποίους βρέθηκαν υψηλότερα ποσοστά θανάτου και σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες στην ομάδα *Actoxumab* παραμένουν ασαφείς (Mark H Wilcox, 2017).

Μεταξύ των βακτηρίων, το *Bacillus anthracis* είναι ένα από τα πιο ανησυχητικά είδη βακτηρίων. Πρόκειται για ένα θανατηφόρο παθογόνο που προκαλεί σοβαρή νόσο του άνθρακα στον άνθρωπο και έχει χρησιμοποιηθεί ως βιολογικό όπλο. Αν και, αντιβιοτικά είναι διαθέσιμα για τη θεραπεία με άνθρακα και ως προφύλαξη μετά την έκθεση, τα προστατευτικά αντισώματα κατά του άνθρακα από μεμονωμένα ανθρώπινα κύτταρα Β θα εξακολουθήσουν να αποτελούν κρίσιμη προσθήκη στην εργαλειοθήκη θεραπείας (Ruei-Min Lu, 2020).

Το *Bacillus anthracis* είναι ένα Gram-θετικό, σπορογόνο βακτήριο σε σχήμα ράβδου, που παράγει τοξίνες. Βρίσκεται ως σπόρος στο έδαφος και μολύνει ζώα. Στον άνθρωπο μπορεί να μεταδοθεί μέσω της άμεσης επαφής με τα ζώα, της κατάποσης, της εισπνοής αερολυμάτων ή της έγχυσης βλαστοκυττάρων, προκαλώντας τον δερματικό ή γαστρεντερικό, τον εισπνεόμενο ή ενέσιμο *άνθρακα*. Ο δερματικός *άνθρακας* είναι ο η πιο κοινή μορφή της νόσου καθώς και η πιο ήπια. Εκδηλώνεται με εξανθήματα σε χέρια, λαιμό και πρόσωπο, και χαρακτηρίζεται από νεκρωτικό δέρμα. Η μορφή αυτή είναι σπάνια θανατηφόρα και αντιμετωπίζεται με απλά αντιβιοτικά (Breanne M. Head, 2016). Ο γαστρεντερικός είναι πιο σοβαρή μορφή αν και πιο σπάνιος. Τα συμπτώματα θεωρούνται μη ειδικά και περιλαμβάνουν, ναυτία, εμετό, πυρετό και αιματηρή διάρροια, ε αποτέλεσμα εσφαλμένη διάγνωση, οδηγώντας σε καθυστερήσεις στη θεραπεία και υψηλά ποσοστά θνησιμότητας άνω του 50 %. Ο εισπνεόμενος *άνθρακας* είναι η πιο σοβαρή εκδήλωση *άνθρακα* με ποσοστό θνησιμότητας έως και 90 % εάν αφεθεί χωρίς θεραπεία. Τα συμπτώματα θεωρούνται επίσης μη ειδικά (πυρετός, βήχας, κόπωση και θωρακικός ή κοιλιακός πόνος) και εξίσου πολλές φορές διαγιγνώσκεται

λανθασμένα. Η τελική και πιο πρόσφατα προσδιορισμένη κλινική μορφή άνθρακα, γνωστή ως ενέσιμος άνθρακας, έχει συνδεθεί κυρίως με χρήστες ναρκωτικών ηρωίνης στο Ηνωμένο Βασίλειο (Ηνωμένο Βασίλειο) και την Ευρώπη. Η παθογένεια του βασίζεται σε δύο πλασμίδια που φέρει, το pXO2 και pXO1 (Breanne M. Head, 2016). Το pXO1 κωδικοποιεί γονίδια από τα οποία παράγονται το προστατευτικό αντιγόνο, ο θανατηφόρος παράγοντας και ο παράγοντας οιδήματος, ενώ το pXO2 κωδικοποιεί τη κάψουλα oregon η οποία αποφεύγει το ανοσοποιητικό σύστημα του ξενιστή με αποτέλεσμα να προστατεύει τον εαυτό του. Προκειμένου να αντιμετωπιστεί αποτελεσματικά ο άνθρακας, η άμεση αναγνώριση και η θεραπευτική είναι απαραίτητες. Μόλις οι εκκρινόμενες τοξίνες συσσωρεύονται στο σώμα, τα αντιβιοτικά καθίστανται αναποτελεσματικά και οι πιθανότητες επιβίωσης του ασθενούς μειώνονται δραστικά. Παρά τη μακρά περίοδο χορήγησης, τα τρέχοντα αντιβιοτικά είναι αναποτελεσματικά έναντι του *B. anthracis*. Τα σπόρια έχουν αποδειχθεί ότι βλασταίνουν έως και 100 ημέρες μετά τη μόλυνση με αποτέλεσμα ποσοστά θνησιμότητας να αγγίζουν έως και το 30 %. Έτσι, ο πιο ελπιδοφόρος τρόπος για την εξάλειψη του *B. anthracis* θα μπορούσε να είναι η πρόληψη της διαδικασίας σποράς συνολικά (Breanne M. Head, 2016).

Επί του παρόντος, η κύρια προτεραιότητα για τη θεραπεία πολλών ασθενειών είναι η εξάλειψη των βακτηρίων αναπαραγωγής. Ωστόσο, στην περίπτωση του άνθρακα, η πρόληψη των επιπτώσεων των τοξινών είναι εξίσου σημαντική κατά την καταπολέμηση της ασθένειας τελικού σταδίου. Κατά τη διάρκεια της τελευταίας δεκαετίας, έχει διεξαχθεί εκτεταμένη έρευνα εξετάζοντας τις αντιτοξίνες για τον *B. anthracis* προκειμένου να βρεθούν φθηνότερα, πιο σταθερά και ανοσογενή μόρια, αν και πολύ λίγες αντιτοξίνες εγκρίνονται επί του παρόντος για θεραπεία άνθρακα. Οι αναστολείς των τοξινών μπορούν να στοχεύουν σε διάφορα στάδια της δράσης των τοξινών (Breanne M. Head, 2016). Το *Raxibacumab* είναι ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα, τύπου IgG1, που δεσμεύει το προστατευτικό αντιγόνο και έλαβε έγκριση από τον FDA το 2012 για τη θεραπεία του άνθρακα. Θα πρέπει να χορηγείται σε συνδυασμό με αντιβακτηριακά φάρμακα, όπου πράγματι, όταν συνδυάστηκε με ciprofloxacin, το *Raxibacumab* επέδειξε δραστικότητα και δεν επηρέασε τη λειτουργία ciprofloxacin. Οι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν εξάνθημα, πόνο στα άκρα, κνησμό και υπνηλία. Μέχρι σήμερα, το *Raxibacumab* είναι η καλύτερη διαθέσιμη επιλογή κατά του προστατευτικού αντιγόνου, ωστόσο, εξακολουθούν να υπάρχουν ευκαιρίες βελτίωσης. Αυτό το μονοκλωνικό αντίσωμα δεν μπορεί να διασχίσει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και δεν είναι αντιβακτηριακό. Επομένως, δεν μπορεί να αποτρέψει και να θεραπεύσει τη μηνιγγίτιδα που είναι συχνά συνέπεια του άνθρακα τελικού σταδίου (Breanne M. Head, 2016).

Το *Oblitoxaximab* είναι ένα χμιαϊκό μονοκλωνικό αντίσωμα ισότυπου IgG1, που εξουδετερώνει το προστατευτικό αντιγόνο και αποτρέπει τη σύνδεση με τους κυτταρικούς υποδοχείς. Η αποτελεσματικότητά του εξετάστηκε σε πολλαπλές μελέτες που διεξήχθησαν σε δύο ζωικά μοντέλα (Stefan Andrei, 2018). Σε αυτές τις μελέτες, η μονοθεραπεία με *Oblitoxaximab* εξουδετέρωνε το προστατευτικό αντιγόνο και παράτεινε την επιβίωση σε όλο το φάσμα της σοβαρότητας της νόσου, υποδεικνύοντας κλινικό όφελος εξουδετέρωσης των τοξινών τόσο σε πρώιμα όσο και σε όψιμα στάδια εισπνεόμενου άνθρακα. Μπορεί να χορηγηθεί ως προφύλαξη πριν από την έκθεση, στην οποία περίπτωση είναι η μόνη θεραπευτική επιλογή και σε

επιβεβαιωμένες περιπτώσεις σε συνδυασμό με τα κατάλληλα αντιμικροβιακά φάρμακα. Το *Oblitoxaximab* έχει επιδείξει σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας κατά τη διάρκεια της έγχυσης, συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας (Stefan Andrei, 2018).

3.7.4 Τα μονοκλωνικά αντισώματα ως ενδεχόμενη θεραπεία για τη νόσο Covid-19

Το Δεκέμβριο του 2019 ο WHO ενημερώθηκε για ένα ξέσπασμα πνευμονίας στη Γουχάν, επαρχία της Χουμπέι στη Κίνα, με την αιτιολογία να μην έχει διευκρινιστεί ακόμη. Στις 30 Ιανουαρίου 2020 ο WHO δήλωσε ότι η επιδημία του αναπνευστικού συνδρόμου που προκαλείται από τον ιό SARS-CoV-2, αποτελεί μια εξελισσόμενη κατάσταση έκτακτης ανάγκης για τη δημόσια υγεία διεθνούς ανησυχίας. Η νόσος ονομάστηκε Covid-19 και έλαβε έκταση πανδημίας που επικρατεί έως σήμερα. Δεδομένα που ελήφθησαν από τον WHO, από τις αρχές έως στις 11 Οκτωβρίου του 2020 υπήρξαν περισσότερα από 37 εκατομμύρια επιβεβαιωμένα κρούσματα και 1 εκατομμύριο θάνατοι (Mei-Yue Wang, 2020).

Ο ιός SARS-CoV-2 μεταδίδεται μέσω των σταγονιδίων κατά τη διάρκεια στενής απροστάτευτης επαφής μεταξύ μολυσμένων και υγιών ανθρώπων. Οι ασυμπτωματικοί θεωρούνται εξίσου πηγή μόλυνσης με τους ασυμπτωματικούς. Μελέτες έχουν αποδείξει ότι ο ιός SARS-CoV-2 μπορεί να μεταδοθεί και μέσω των αερολυμάτων και του εντερικού σωλήνα. Οι πιο συχνές εκδηλώσεις της νόσου είναι ο πολύ υψηλός πυρετός, ο ξηρός βήχας, ενώ η πλειοψηφία εμφάνισε πνευμονία. Η νόσος Covid-19 χωρίζεται σε τρία επίπεδα ανάλογα με τη σοβαρότητα της νόσου, σε ήπια, σοβαρή και κρίσιμη με τη πλειοψηφία των ασθενών να εμφανίζει ήπια συμπτώματα και να έχει πλήρη ανάρρωση. Εκτός από την αναπνευστική ασθένεια, ο SARS-CoV-2, θα μπορούσε να οδηγήσει σε μυοκαρδιακή βλάβη και αρρυθμίες, νευρολογικές επιπτώσεις όπως μυαλγία, κεφαλαλγία, ζάλη, μειωμένη συνείδηση, ενδοκρανιακή αιμορραγία, υποσμία και υπογευσία. Τέλος, έχουν αναφερθεί πεπτικές, ηπατικές βλάβες και θρομβωτικές επιπλοκές (Mei-Yue Wang, 2020).

Δομικά ο SARS-CoV-2, είναι RNA ιός που αποτελείται από τέσσερις δομικές, την πρωτεΐνη ακίδας S, την πρωτεΐνη μεμβράνης M και περιβλήματος E, και τέλος την πρωτεΐνη N (νουκλεοκαψίδιο). Η πρωτεΐνη ακίδας S είναι υπεύθυνη για τη προσκόλληση και τη συγχώνευση του ιού στη μεμβράνη του κυττάρου ξενιστή. Για να εισέλθει ο ιός στα κύτταρα ξενιστή, αναγνωρίζουν το ένζυμο-μετατροπέα αγγειοτενσίνης (angiotensin-converting enzyme 2, ACE2) μέσω του τομέα δέσμησης υποδοχέων RBD. Ο τομέας δέσμησης υποδοχέων RBD αποτελεί κρίσιμο στόχο για τις αντιικές ενώσεις και τα αντισώματα. Οι πρωτεΐνες M και E, με την βοήθεια της S δημιουργούν το ιικό περίβλημα, και τέλος η πρωτεΐνη N συγκρατεί το γονιδίωμα RNA. Εκτός από τις δομικές, αποτελείται και από δεκαέξι μη δομικές πρωτεΐνες Nsp1-Nsp16. Όλες οι πρωτεΐνες αυτές αποτελούν ιδανικούς στόχους θεραπευτικών επιλογών όπως η πρωτεΐνη S που είναι υπεύθυνη για την εισβολή του ιού στα κύτταρα (Mei-Yue Wang, 2020).

Πρόσφατες, μελέτες δείχνουν ότι ο SARS-CoV-2 εισβάλλει στα κύτταρα του ξενιστή μέσω μιας νέας διαδρομής: πρωτεΐνη CD147-ακίδας, μέσω της οποίας η πρωτεΐνη ακίδας που συνδέεται με το CD147, μια διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη που ανήκει στην οικογένεια των ανοσφαιρινών., μεσολαβώντας έτσι στην

εισβολή του SARS-CoV-2. Το *Mepilazumab* είναι ένα εξανθρωπισμένο αντίσωμα κατά του CD147. Θα μπορούσε να αποκλείσει το CD147 και να αποτρέψει σημαντικά την είσοδο του SARS-CoV-2 στα κύτταρα του ξενιστή. Το CD147 εκφράζεται ιδιαίτερα σε φλεγμονώδεις ιστούς, παθογόνα μολυσμένα κύτταρα και ιστούς όγκων, έχει χαμηλή διασταυρούμενη αντίδραση με φυσιολογικά κύτταρα και ως εκ τούτου, τα anti-CD147 φάρμακα είναι ασφαλή και αξιόπιστα (Mei-Yue Wang, 2020).

Κατά τη διάρκεια μίας μελέτης, απομονώνονταν μονοκλωνικά αντισώματα από ασθενείς με Covid-19 που βρίσκονταν στο στάδιο της ανάρρωσης. Μεταξύ αυτών των αντισωμάτων, το mAb 4A8, παρουσιάζει δραστηριότητες υψηλής εξουδετέρωσης κατά του SARS-CoV-2. Η κρυσταλλική δομή του συμπλέγματος πρωτεΐνης S-4A8 δείχνει ότι τρία μονοκλωνικά αντισώματα 4A8 δεσμεύουν μια συγκεκριμένη περιοχή της πρωτεΐνης S και αλληλοεπιδρά μαζί της. Το μονοκλωνικό αντίσωμα 47D11 έχει ως στόχο το RBD και ένα μέρος της πρωτεΐνης S και μπορεί να εμποδίσει έντονα τη μόλυνση από τον SARS-CoV-2. Η σύνδεση του αντισώματος στον υποδοχέα RBD δεν ανταγωνίστηκε τη δέσμευση στον ACE2 στη κυτταρική επιφάνεια. Το CR3022 είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα που ανακαλύφθηκε στο πλάσμα ασθενών που είχαν μολυνθεί από τον SARS-CoV-2 κατά τη διάρκεια της ανάρρωσης και θα μπορούσε να συνδεθεί έντονα με τον ιό. Οι δεσμευτικές θέσεις για τον RBD είναι διαφορετικές για τον ACE2 (Mei-Yue Wang, 2020). Λειτουργεί συνεργατικά με το CR3014, ένα ισχυρό μονοκλωνικό αντίσωμα κατά του SARS-CoV, με διαφορετικές επιτόπιες για τον RBD. Συμπερασματικά, το CR3022 έχει τη δυνατότητα να λειτουργήσει ως ένα είδος θεραπευτικών αντισωμάτων, μόνο του ή σε συνδυασμό με άλλα εξουδετερωτικά αντισώματα. Παρομοίως, τα μονοκλωνικά αντισώματα B38 και H4 που απομονώνονται από έναν αναρρών ασθενή, εμφανίζουν ικανότητα εξουδετέρωσης και μπορούν να μειώσουν το ιικό φορτίο στους μολυσμένους πνεύμονες. Τα B38 και H4 είναι σε θέση να εμποδίσουν τη σύνδεση μεταξύ του RBD και του κυτταρικού υποδοχέα ACE2. Οι επιτόπιες των B38 και H4 στο RBD είναι διαφορετικές με αποτέλεσμα, τα B38 και H4 να έχουν τη δυνατότητα να λειτουργήσουν ως μη ανταγωνιστικό μονοκλωνικό ζεύγος αντισωμάτων για τη θεραπεία του COVID-19 (Mei-Yue Wang, 2020).

Επί του παρόντος, τρία προϊόντα κατά του SARS-CoV-2 mAb έχουν λάβει άδειες χρήσης έκτακτης ανάγκης (EUAs) από την Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) για τη θεραπεία ήπιας έως μέτριας COVID-19 σε μη διασωληνωμένους ασθενείς με εργαστηριακά επιβεβαιωμένη λοίμωξη SARS-CoV-2 που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο να προχωρήσουν σε σοβαρή ασθένεια ή/και νοσηλεία. Η έκδοση ενός EUA δεν συνιστά έγκριση του FDA (National Institutes of Health, 2021). Αυτά είναι, *Bamlanivimab* συν *Etesevimab*, *Casirivimab* συν *Imdevimab*, και *Sotrovimab*. Ο πρώτος συνδυασμός πρόκειται για εξουδετερωτικά μονοκλωνικά αντισώματα και ο δεύτερος με ανασυνδυασμένα ανθρώπινα μονοκλωνικά αντισώματα, που συνδέονται σε διαφορετικούς, αλλά αλληλεπικαλυπτόμενους, επιτόπους στην πρωτεΐνη ακίδας RBD του SARS-CoV-2. Το τρίτο είναι ένα αντίσωμα που απομονώθηκε από επιζώντα του SARS-CoV και συνδέεται με τη RBD πρωτεΐνη. Ο FDA έχει επεκτείνει τις EUAs για τους δυο πρώτους συνδυασμούς και έχει επιτρέψει τη χρήση τους ως προφύλαξη μετά την έκθεση για ορισμένα άτομα που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο να αποκτήσουν λοίμωξη SARS-CoV-2 και, εάν μολυνθούν, διατρέχουν υψηλό κίνδυνο να προχωρήσουν σε σοβαρή ασθένεια. Το *Bamlanivimab* συν *Etesevimab* έχει δείξει κλινικό όφελος σε άτομα με ήπια έως μέτρια COVID-19

που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο εξέλιξης σε σοβαρή νόσο ή ακόμη και νοσηλεία (National Institutes of Health, 2021).

Η ταχεία παγκόσμια πανδημία του SARS-CoV-2 έχει ήδη αποτελέσει μεγάλη απειλή για την ανθρώπινη υγεία, το κοινωνικό σύστημα υγείας, την παγκόσμια οικονομία, ακόμη και την παγκόσμια διακυβέρνηση, και αυτές οι συνέπειες μπορεί πιθανώς να συνεχιστούν για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα. Λόγω των περιορισμένων γνώσεων σχετικά με τον SARS-CoV-2 επί του παρόντος, δεν υπάρχουν εγκεκριμένα θεραπευτικά φάρμακα διαθέσιμα για τη θεραπεία του COVID-19. Καθώς η παγκόσμια επιδημία επιδεινώνεται, τα αποτελεσματικά και ασφαλή εμβόλια, τα αντισώματα και συγκεκριμένα φάρμακα κατά του SARS-CoV-2 έχουν επείγουσα ανάγκη. Η εξουδετέρωση των αντισωμάτων αναμένεται αποτελεσματική για τη μόλυνση από τον SARS-CoV-2, αλλά το κόστος τους, οι κλίμακες παραγωγής και τα ποσοστά κάλυψης εξακολουθούν να είναι ερωτήματα. Η ανάπτυξη εμβολίων αντιμετωπίζει επίσης δυσκολίες όπως η επικαιρότητα και η αναποτελεσματικότητα λόγω του απερίσκεπτου σχεδιασμού εμβολίου ή/και της μετάλλαξης του ιού (Mei-Yue Wang, 2020).

Κεφάλαιο 4^ο Συζήτηση

Στη παρούσα διπλωματική εργασία, πραγματοποιήθηκε μια βιβλιογραφική ανασκόπηση, βάσει της οποίας αναλύθηκαν εκτενώς επιλογές ανοσοθεραπευτικών επιλογών, κυρίως των μονοκλωνικών αντισωμάτων, για τη θεραπεία τύπων καρκίνου, αυτοάνοσων ασθενειών και λοιμώξεων. Ο καρκίνος αποτελεί μια τεράστια απειλή για την ανθρώπινη ζωή, καταλαμβάνει την δεύτερη αιτία θανάτου παγκοσμίως και αποτελεί ήδη τη σημαντικότερη αιτία μείωσης προσδόκιμου ζωής. Η ανάπτυξη νέων ειδικών θεραπευτικών επιλογών, τόσο για τη καταπολέμηση του, όσο και για την αύξηση του προσδόκιμου ζωής των ασθενών, αποτελεί επιτακτική ανάγκη.

Οι ανοσοθεραπευτικές εξελίξεις τα τελευταία χρόνια έχουν αυξήσει σημαντικά τις ελπίδες μας για την επιτυχή θεραπεία σημαντικών ασθενειών για την ανθρωπότητα. Τα θεραπευτικά μονοκλωνικά αντισώματα είναι μοναδικής ειδικότητας αντισώματα προερχόμενα από πανομοιότυπα Β λεμφοκύτταρα, αναγνωρίζουν ένα αντιγονικό επίτοπο και έχουν αναδειχθεί ως ένα από τα πιο γρήγορα-ταχέως αναπτυσσόμενα φάρμακα στην ιστορία και αναμένεται να συνεχίσουν να αναπτύσσονται για τα επόμενα χρόνια για πολλές ομάδες ασθενειών. Τα εξαιρετικά επιθυμητά χαρακτηριστικά τους, όπως η υψηλή ειδικότητα, η χαμηλή τοξικότητα, η ρυθμιστική ανοσιακή δραστηριότητα τους, έχουν ανοίξει το δρόμο για τη κατασκευή άλλων βιοτεχνολογικών μορίων. Η ανάπτυξη αυτού του είδους της θεραπευτικής βασίστηκε στην ανάγκη δημιουργίας φαρμάκων με εκλεκτική δράση σε μικροοργανισμούς και καρκινικά κύτταρα διατηρώντας τα φυσιολογικά κύτταρα ανέπαφα. Η αναγνώριση και μοριακή ταυτοποίηση κυτταρικών υποδοχέων, όπως ο υποδοχέας EGFR, HER1, HER2, VEGF και αντιγόνων επιφανείας (CD20, CD22, CD55) που βρίσκονται στη επιφάνεια λεμφοκυττάρων και πολλών καρκινικών κυττάρων, έμοιαζαν ιδανικότατοι στόχοι. Εκμεταλλευόμενοι τις αντιγονικές ιδιότητες των αντιγόνων επιφανείας που οδηγούν στην ανάπτυξη ειδικών αντισωμάτων, αλλά και την υψηλή συγγένεια δέσμευσης τους με κυτταρικούς υποδοχείς, θα μπορούσαμε να αναπτύξουμε ειδικά αντισώματα που κατ' επέκταση θα αναγνωρίζουν τα κύτταρα που μας ενδιαφέρουν. Η επίτευξη του καθορισμού των καταλληλότερων στόχων για καινοτόμες θεραπείες οδήγησαν στο σχεδιασμό και την ανάπτυξη των γυμνών μονοκλωνικών αντισωμάτων, των συζευγμένων (ραδιοσημασμένα, χημειοσημασμένα) και τα διπλής ειδικότητας. Όμως είναι δεδομένο και απολύτως κατανοητό ότι από τέτοιου είδους θεραπείες προκύπτουν δυσμενείς επιπτώσεις και επιπλοκές. Η εισαγωγή πλήρως ανθρώπινων μονοκλωνικών αντισωμάτων έχουν βοηθήσει την αντιμετώπιση θεμάτων ανοσογονικότητας που σχετίζονται με της 1^{ης} γενιάς προερχόμενων από ποντικούς.

Η πρωτεΐνη CD20 ήταν η πρώτη η οποία ανευρέθηκε στην επιφάνεια μόνο των ώριμων Β-κυττάρων και η έκφραση της ήταν άφθονη στα καρκινικά Β κύτταρα στο μη Hodgkin λέμφωμα. Ως εκ τούτου αποτέλεσε τον πρώτο στόχο των θεραπευτικών μονοκλωνικών αντισωμάτων και το *Rituximab* να είναι το πρώτο μονοκλωνικό αντίσωμα που παίρνει έγκριση για τη θεραπεία του καρκίνου. Οι αιματολογικές κακοήθειες απέκτησαν ένα νέο θεραπευτικό όπλο στοχευμένης ανοσοθεραπευτικής δράσης που όχι μόνο επέκτεινε το χρόνο εξέλιξης της νόσου αλλά και το συνολικό χρόνο επιβίωσης των ασθενών. Το *Rituximab* έχει

επαναστατήσει στη θεραπεία κατά θυλακικού λεμφώματος, του διάχυτου μεγάλου λεμφώματος Β-κυττάρων, της χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμίας και σε ακόμα πιο επιθετικές μορφές όπως το λέμφωμα Burkitt. Τα αντιγόνα επιφανείας και η αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα του *Rituximab* βοήθησαν στη δημιουργία πολλών μονοκλωνικών αντισωμάτων όπως τα *Ofatumumab*, *Obinutuzumab* και *Alemtuzumab*.

Η προσθήκη του anti-EGFR μονοκλωνικού αντισώματος *Cetuximab* στο χημειοθεραπευτικό σχήμα έφερε ελπιδοφόρα αποτελέσματα στη συνολική επιβίωση και την εξέλιξη της ασθένειας σε ασθενείς με πλακώδες καρκίνωμα ή μεταστατικού καρκινώματος κεφαλής ή τραχήλου. Σήμερα το *Cetuximab* είναι μέρος του προτιμώμενου πρότυπου φροντίδας σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία ή σισπλατίνη. Αντιστοίχως το *Trastuzumab*, το πρώτο anti-HER2 mAb, συμβάλλει ως σήμερα για τη θεραπεία θετικών HER2 όγκων όπως ο καρκίνος του μαστού. Χορηγείται ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με κυτταροτοξικούς παράγοντες αλλά και ως συνδυαστική με χημειοθεραπεία. Η εξέλιξη δυο συζευγμένων αντισωμάτων, του *Trastuzumab emtansine* και του *Trastuzumab Deruxtecan* αποτέλεσε τη λύση στην αντίσταση που ανέπτυσαν οι ασθενείς έναντι του *Trastuzumab*. Αξιόλογα αποτελέσματα έχει δώσει και το μονοκλωνικό αντίσωμα *Bevacizumab*, ένα anti-VEGF mAb, η χορήγηση του οποίου έχει βοηθήσει σημαντικά τη θεραπεία του παχέος εντέρου, του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα του μαστού, ακόμα και του γλοιοβλαστώματος. Σήμερα, βελτιώνοντας τη συνολική ή την χωρίς εξέλιξη της νόσου επιβίωση σε ασθενείς με περιορισμένες θεραπευτικές επιλογές, έχει αλλάξει από πρότυπο θεραπείας σε πρότυπο φροντίδας στη θεραπεία προηγμένων καρκίνων. Το *Brentuximab vedotin* και το *Ibritumomab tiuxetan* είναι συζευγμένα αντισώματα, χημειοσημασμένο και ραδιοσημασμένα αντίστοιχα. Το *Brentuximab vedotin* είναι το πρώτο σημασμένο που εγκρίθηκε από τον FDA το 2011 και έχει στόχο τη πρωτεΐνη CD30. Τα αποτελέσματα του αξιολογήθηκαν σε υποτροπιάζουσες και ανθεκτικές νόσους Hodgkin με συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης στο 75% και τη συνολική επιβίωση να αγγίζει έως και το 41%. Το *Ibritumomab tiuxetan*, ραδιοσημασμένο αντίσωμα κατά της πρωτεΐνης CD20, έφερε μια εξέλιξη στη θεραπεία μη Hodgkin λεμφωμάτων.

Η στόχευση των σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού συστήματος CTLA-4 και PD-1, από τα οποία μπορεί να διαφύγουν τα καρκινικά κύτταρα, υπήρξε μια εξαιρετικά αποτελεσματική προσέγγιση στη θεραπεία και την εξάλειψη κακοηθών μορφών καρκίνου. Το *Ipilimumab* και το *Nivolumab* ήταν οι πρώτες anti-CTLA-4 και anti-PD-1 αντίστοιχα, που εγκρίθηκαν για τους ασθενείς με μελάνωμα. Ο συνδυασμός *Ipilimumab* -*Nivolumab* στη θεραπεία του μελανώματος είχε πολύ καλύτερα αποτελέσματα στη συνολική επιβίωση από ότι το *Ipilimumab* ως μονοθεραπεία. Ο ίδιος συνδυασμός μονοκλωνικών αντισωμάτων είχε κλινικά οφέλη και ως θεραπεία δεύτερης γραμμής στο πλακώδες καρκίνωμα πνεύμονα εκτεταμένου σταδίου. Έπειτα από το *Nivolumab*, και άλλα μονοκλωνικά αντισώματα όπως τα *Pidilizumab*, *Durvalumab* και *Atezolizumab* έχουν αποδώσει εξίσου καλά. Το *Nivolumab* είναι επίσης αποτελεσματικό για τη θεραπεία του μη μικροκυτταρικού καρκίνου πνεύμονα, του καρκινώματος των νεφροκυττάρων αλλά και άλλων καρκίνων, δεδομένου ότι αύξησε το ποσοστό ανταπόκρισης αλλά και το χρόνο επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου. Το 2016 ο FDA έδωσε την έγκριση για τη χρήση του στη θεραπεία κλασικού Hodgkin υποτροπιάζοντος λεμφώματος έπειτα από αυτόλογη μεταμόσχευση λεμφοκυττάρων.

Τα μονοκλωνικά αντισώματα πλέον είναι από τους κυριότερους θεραπευτικούς παράγοντες στην αγορά. Με τη πλειοψηφία τους να αφορά ογκολογικές, ανοσολογικές και μολυσματικές ασθένειες, αρχίζουν να αναπτύσσονται και για άλλες ομάδες ασθενειών. Δρουν ενάντια σε πολλά συστατικά του ανοσοποιητικού συστήματος, αναστέλλοντας τις υπερβολικές αντιδράσεις του που προκαλούν την αυτοανοσία, όπως η συγκέντρωση και η διαφοροποίηση των Τ και Β λεμφοκυττάρων, η αλληλεπίδρασή τους με τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα και ο αποκλεισμός των προφλεγμονωδών κυτοκινών. Βασιζόμενοι στην ικανότητα δράσης τους, έχουν επαναστατήσει στη θεραπεία των αυτοάνοσων νοσημάτων εδώ και 30 χρόνια. Τα *Alemtuzumab*, *Golimumab*, *Guselkumab*, *Itolizumab*, *Natalizumab*, *Ocrelizumab* είναι μερικά από τα εγκεκριμένα μονοκλωνικά αντισώματα που έχουν συνεισφέρει σε ασθένειες όπως η πολλαπλή σκλήρυνση, η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η ψωρίαση και η νόσος Groh'n's. Η ρευματοειδής αρθρίτιδα έχει κερδίσει με το μέρος της πολλά από αυτά ως θεραπευτικές επιλογές, που έχουν προσφέρει ηπιότερη πορεία της νόσου και επίμονη ύφεση, αν και η πλήρης ύφεση είναι ακόμη άπιαστη.

Σε μια εξαιρετικά δύσκολη νόσο, όπως η σκλήρυνση κατά πλάκας, έχουν υπάρξει εξίσου ελπιδοφόρες θεραπευτικές επιλογές τόσο για τη ύφεση της νόσου, όσο και για τη μείωση του ποσοστού αναπηρίας όπως το *Alemtuzumab*. Οι περισσότερες θεραπείες δρουν άμεσα ή έμμεσα στις λειτουργίες των Τ κυττάρων. Ωστόσο υπάρχει θεραπευτική επιτυχία και με την εξάντληση των Β κυττάρων που συμβάλλουν στη παθογένεια της νόσου. Το *Rituximab*, το *Ocrelizumab*, το *Ofatumumab* είναι μερικά από τα μονοκλωνικά αντισώματα που δρουν έναντι στα Β κύτταρα. Παρά τη θεραπευτική επιτυχία εξακολουθούν να εγείρονται σημαντικά ερωτήματα και νέες προκλήσεις καθώς οι περισσότεροι οι ασθενείς δεν ανταποκρίνονται επαρκώς στις θεραπείες διότι τα Β κύτταρα επανεμφανίζονται, κάτι που απαιτεί την ανάπτυξη προστατευτικών θεραπειών για την αποτροπή της επανεμφάνισης αυτής.

Η ανάπτυξη των μονοκλωνικών αντισωμάτων για λοιμώξεις οφειλόμενες από βακτήρια ή ιούς ήταν βραδύτερη σε σχέση με τις άλλες ομάδες ασθενειών. Το πρώτο μονοκλωνικό αντίσωμα που εγκρίθηκε ήταν το *Ralivizumab* για τις λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού οφειλόμενης από το συγκυτιακό ιό. Η δράση του έγκειται στην αναστολή της αναπαραγωγής του ιού και μειώνει τη συχνότητα σοβαρής νόσου σε πρόωρα βρέφη. Το *Ibalizumab* εγκρίθηκε το 2018 για τη λοίμωξη από τον ιό HIV-1 που έχει μολύνει πάνω από 70 εκατομμύρια ανθρώπους και έχει οδηγήσει στο θάνατο περίπου 35 εκατομμύρια νοσούντες. Ο ρόλος του είναι να συνδέεται με τον υποδοχέα των CD4 κυττάρων αποτρέποντας την είσοδο του ιού στα κύτταρα ξενιστές. Χορηγείται ως θεραπεία σε ασθενείς που είναι ανθεκτικοί πλέον σε προηγούμενες θεραπείες ή έχουν μολυνθεί από πολυανθεκτικά στελέχη HIV. Για το *Ibalizumab* υπάρχουν τομείς βελτίωσης, καθώς έχει παρατηρηθεί ανάπτυξη αντίστασης, όπως συμβαίνει και με άλλα αντιρετροϊκά φάρμακα. Η βελτίωση του χρόνου ημισείας ζωής του θα μπορούσε να βελτιώσει το χρόνο θεραπείας συντήρησης των ασθενών. Υπό μελέτη συνεχίζουν να βρίσκονται μονοκλωνικά αντισώματα με αντική δράση που έχουν δώσει θετικά και θα μπορούσαν να βοηθήσουν στη καταπολέμηση της τρέχουσας πανδημίας. Το κόστος τους, οι κλίμακες παραγωγής και τα ποσοστά κάλυψης είναι δύσκολα ερωτήματα που αποτελούν εμπόδιο. Παρόλα αυτά τα *Bamlanivimab* συν *Etesevimab*, *Casirivimab* συν *Imdevimab*, και το *Sotrovimab* είναι μονοκλωνικά

αντισώματα που έχουν λάβει άδειες χρήσης έκτακτης ανάγκης (EUAs) από την Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) για τη θεραπεία ήπιας έως μέτριας COVID-19 σε μη διασωληνωμένους ασθενείς με εργαστηριακά επιβεβαιωμένη λοίμωξη.

Τα μονοκλωνικά αντισώματα δρουν ως αντιβακτηριακά φάρμακα για λοιμώξεις όπως το *Clostridium Difficile* και του *Bacillus Anthracis*. Η λοίμωξη εντέρου CDI παρατηρείται σε ασθενείς που έχουν λάβει μια ποσότητα αντιβιοτικών και έχει ως χαρακτηριστικό την υποτροπή των ασθενών ακόμη και έπειτα από επιτυχή θεραπεία πρωτογενούς λοίμωξης. Το *Bezlotoxumab* και το *Actoxumab* είναι πλήρως ανθρώπινα μονοκλωνικά αντισώματα που συνδέονται με υψηλή συγγένεια στις τοξίνες που εκκρίνονται από το βακτήριο. Ουσιαστικό όφελος έχει επιδείξει το *Bezlotoxumab* μειώνοντας τη πιθανότητα υποτροπής της νόσου. Αντίθετα το *Actoxumab* δεν επέδειξε καμία αποτελεσματικότητα και κανένα όφελος όταν χορηγήθηκε συνδυαστικά με το *Bezlotoxumab*.

Ο άνθρακας είναι ακόμα μια βακτηριακή λοίμωξη στην οποία το θεραπευτικό οπλοστάσιο υπάρχουν μονοκλωνικά αντισώματα με θετικά αποτελέσματα. Το *Raxibacumab* δεσμεύει το προστατευτικό αντιγόνο που παράγεται από το βακτήριο και χορηγείται παράλληλα με άλλα αντιβακτηριακά φάρμακα όπως το *Ciprofloxacin*, του οποίου τη λειτουργία δεν έχει επηρεάσει. Επί του παρόντος, είναι η καλύτερη διαθέσιμη θεραπευτική επιλογή, όμως πλαίσια βελτίωσης είναι ακόμα ανοιχτά, καθώς δεν μπορεί να διαπεράσει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και να καταπολεμήσει τη μηνιγγίτιδα που είναι συχνή συνέπεια του άνθρακα. Το *Oblitoxaximab* είναι αντίστοιχο μονοκλωνικό αντίσωμα ενάντια στο προστατευτικό αντιγόνο. Χορηγείται προληπτικά πριν τη έκθεση ή σε συνδυασμό με άλλα αντιβακτηριακά φάρμακα. Η διαφορά όμως είναι ότι, σε αντίθεση με το *Raxibacumab*, προκαλεί σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας.

Αδιαμφισβήτητα τα μονοκλωνικά αντισώματα έγιναν από τους μεγαλύτερους τρόπους θεραπείας για τον καρκίνο. Πολλοί μηχανισμοί δράσης τους την κλινική τους συνάφεια είναι ακόμα φτωχά κατανοητοί. Παρά τη κλινική επιτυχία του, η θεραπευτική αντίσταση που συχνά αναπτύσσεται παραμένει μια τεράστια πρόκληση. Ένα από τα μεγαλύτερα προβλήματα που παρουσιάζει η θεραπεία με μονοκλωνικά αντισώματα είναι ότι τα καρκινικά κύτταρα μεταλλάσσονται συνεχώς οδηγώντας σε ανθεκτικότητα ή πλήρη απουσία απάντησης στη στοχευμένη θεραπεία. Καθώς τα καρκινικά κύτταρα μεταλλάσσονται αναπτύσσουν νέα αντιγόνα και σημεία ελέγχου. Η χρήση του συστήματος ταχείας αλληλουχίας γονιδιώματος μπορεί να επιτύχει την ταυτοποίηση αυτών των νέων στόχων και να οδηγήσει στη δημιουργία νέων πιο αποτελεσματικών αντισωμάτων. Πρόοδοι στο πεδίο των mAb θα βασιστούν στην εξακρίβωση των νέων στόχων, στη βελτίωση των φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων τους καθώς και στη ελαχιστοποίηση των παρενεργειών. Ωστόσο θα πρέπει να σημειωθεί, η ανάπτυξη νέων, πιο αποτελεσματικών αντικαρκινικών ανοσοθεραπευτικών παραγόντων, προτρέπει στη πλήρη κατανόηση των πτυχών που επιτρέπουν στα καρκινικά κύτταρα να ξεφύγουν από την τυχόν καταστροφή τους από τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος. Ως εκ τούτου, η εστίαση έχει ήδη μετατοπιστεί προς το σχεδιασμό νέων ανοσοθεραπειών που προσαρμόζονται περισσότερο στο γενετικό προφίλ του ασθενούς. Επιπλέον, μελλοντικές μελέτες αναμένεται να εσιτιάσουν στη περαιτέρω ανάλυση των μηχανισμών δράσης των μονοκλωνικών αντισωμάτων, ώστε να ταυτοποιηθούν νέες προσεγγίσεις που θα

αυξήσουν τη κλινική δραστικότητα τους. Εκτός των μονοκλωνικών αντισωμάτων, άλλες ανοσοθεραπευτικές προσεγγίσεις είναι η κυτταρική θεραπεία, η θεραπεία κυτοκινών και τα θεραπευτικά εμβόλια. Παρόλο που τα αποτελέσματα της δεν είναι πάντα τα αναμενόμενα επιθυμητά, η ανοσοθεραπεία παραμένει μια ελπιδοφόρα θεραπευτική προσέγγιση. Τα τελευταία έτη, παράλληλα με τη πρόοδο της ανοσοθεραπείας, έχουν σημειωθεί νέες καινοτόμες προσεγγίσεις στο θεραπευτικό πλαίσιο που συμπεριλαμβάνουν τα βλαστοκύτταρα και η χρήση των νανοσωματιδίων. Αρκετές από τις νέες τεχνολογίες βρίσκονται επί του παρόντος υπό έρευνα σε κλινικές δοκιμές και ορισμένες από αυτές έχουν ήδη εγκριθεί.

Αναφορές

- Andreas A Argyriou, H. P. (2009, 02 17). Recent Advances Relating to the Clinical Application of Naked Monoclonal Antibodies in Solid Tumors. *Molecular Medicine*, 15(5-6), σσ. 183-191. doi:10.2119/molmed.2009.00007
- Boss, M.-K. (2020, 4 30). Biology of Cancer and Cancer Genetics. *Clinical Small Animal Internal Medicine*. doi:https://doi.org/10.1002/9781119501237.ch130
- Camilla Mattiuzzi, G. L. (2019, October 17). Current Cancer Epidemiology. *Journal of Epidemiology and Global Health*, 9(4), σσ. 217-222. doi:https://dx.doi.org/10.2991/jegh.k.191008.001
- Cancer Research UK. (2020, 07 01). Ανάκτηση από Cancer Research UK: <https://www.cancerresearchuk.org/what-is-cancer/how-cancer-starts/types-of-cancer>
- Carbone, A. (2020, 03 15). Cancer Classification at the Crossroads. *Cancers*, 12(980), σσ. 1-6. doi:doi:10.3390/cancers12040980
- Carlo M. Croce, M. (2008, 1 31). Oncogenes and Cancer. *The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE*, 358(5), σσ. 502-511. doi:DOI: 10.1056/NEJMra072367
- Chapel H., H. M. (2014). *Essentials of clinical immunology*. John Wiley & Sons.
- Cristian Tomasetti, L. L. (2017, 03 24). Stem cell divisions, somatic mutations, cancer etiology, and cancer prevention. *Science*, 355(6331), σσ. 1330-1334. doi:doi:10.1126/science.aaf9011
- Daniil Shevryev, V. T. (2020, January 14). Treg Heterogeneity, Function, and Homeostasis. *Treg Heterogeneity, Function, and Homeostasis*, 14(10). doi:10.3389/fimmu.2019.03100
- Danni Li, D. W. (2014, 04). Proteomic cancer biomarkers from discovery to approval: it's worth the effort. *Expert Rev Proteomics*, 11(2), σσ. 135-136. doi:10.1586/14789450.2014.897614
- David Male, I. M. (2016). *Immunology* (8 εκδ.). Elsevier.
- David Zahavi, L. W. (2020). Monoclonal Antibodies in Cancer Therapy. *Antibodies (Basel)*, 9(34), 1-20. doi:10.3390/antib9030034
- Deepak Vangala, S. L.-M.-S. (2021, 07 16). Secondary resistance to anti-EGFR therapy by transcriptional reprogramming in patient-derived colorectal cancer models. *Genome Medicine*, 13(116), σσ. 1-39. doi:doi: 10.1186/s13073-021-00926-7
- Faguet, G. B. (2014, 08 11). A brief history of cancer: Age-old milestones underlying our current knowledge database. *International Journal of Cancer*, 136(9), σσ. 2022-2036. doi:https://doi.org/10.1002/ijc.29134
- Filipa Pontes, A. R. (2021, 04 14). Survival predictors and outcomes of patients with recurrent and/or metastatic head and neck cancer treated with chemotherapy plus cetuximab as first-line therapy: A real-world retrospective study. *Cancer Treatment and Research Communications*, 27(100375), σσ. 1-5. doi:FilipaPontesAnaRitaGarciaIsabelDominguesM. Joao SousaRitaFelixClaudiaAmorimFabioSalgueiroMonicaMarianoMargaridaTeixeira[1][2][3]
- Francesc Balaguer, A. L. (2010, 08 15). Epigenetic silencing of miR-137 is an early event in colorectal carcinogenesis. *NIH Public Access*, 70(16), σσ. 6609-6618. doi:doi:10.1158/0008-5472.
- Freddie Bray BSc, M. P. (2018, September 12). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer journal for Clinicians*, Volume 68(6), σσ. 394-424. doi:https://doi.org/10.3322/caac.21492

- Gary S. Stein, K. P. (2019). *Cancer Prevention, Early Detection, Treatment and Recovery*. University of Vermont Larner College of Medicine: John Wiley & Sons, Inc.
- George Orphanos, P. K. (2014, 07 11). Targeting the HER2 Receptor in Metastatic Breast Cancer. *Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy*, 5(3), σσ. 127-137. doi:10.5144/1658-3876.2012.127
- Gilles Salles . Martin Barrett . Robin Foa, J. M. (2017). Rituximab in B-Cell Hematologic Malignancies:. *Advances in Therapy*, 34(10), 2233-2273. doi:10.1007/s12325-017-0612-x
- Goldsby A. Richard, K. J. (2013). *Kuby Ανοσολογία (2 εκδ.)*. Ιατρικές εκδόσεις Πασχαλίδης.
- Haidong Dong, S. N. (2018). *The Basics of Cancer Immunotherapy*. USA: Springer International Publishing. doi:https://doi.org/10.1007/978-3-319-70622-1
- Hajdu, S. I. (2010, 10 19). A note from history: Landmarks in history of cancer, part 1. *Cancer*, 117(5), σσ. 1097-1102. doi:https://doi.org/10.1002/cncr.25553
- Hajdu, S. I. (2010, 12 29). A note from history: Landmarks in history of cancer, part 2. *Cancer*, 117(12), σσ. 2811-2820. doi:https://doi.org/10.1002/cncr.25825
- Hajdu, S. I. (2011, 07 12). A note from history: Landmarks in history of cancer, part 3. *Cancer*, 118(4), σσ. 1155-1168. doi:https://doi.org/10.1002/cncr.26320
- Hajdu, S. I. (2013, 1 1). A note from history: Landmarks in history of cancer, part 5. *Cancer*, 119(8), σσ. 1450-1466. doi:https://doi.org/10.1002/cncr.27889
- Hilal Ahmed Parray, S. S. (2020, 05 27). Hybridoma technology a versatile method for isolation of monoclonal antibodies, its applicability across species, limitations, advancement and future perspectives. *International Immunopharmacology*, 85(106639), σσ. 1-21. doi:10.1016/j.intimp.2020.106639
- Huang, B. O. (2015). *UICC Manual of Clinical Oncology (9th Edition εκδ.)*. UK: UICC and John Wiley & Sons, Ltd. Ανάκτηση από <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781119013143.ch3>
- Ilgın Kimiz-Gebologlu, S. G.-I.-A. (2018, 10 5). Monoclonal antibodies in cancer immunotherapy. *Molecular Biology Reports*, 45(6), σσ. 2935-2940. doi:DOI: 10.1007/s11033-018-4427-x
- Jean S. Marshall, R. W. (2018, September 12). An introduction to immunology and immunopathology. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, 14(2). doi:https://doi.org/10.1186/s13223-018-0278-1
- Lu Han, S. T. (2013, 01 13). Cancer stem cells: therapeutic implications and perspectives in cancer therapy. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 3(2), σσ. 65-75. doi:10.1016/006
- Manuel Arruebo, N. V.-G.-F. (2011, 08 12). Assessment of the Evolution of Cancer Treatment Therapies. *cancers*, 3(3), σσ. 3279-3330. doi:doi:10.3390/cancers3033279
- Maria L. Espinosa, C. A. (2021, 05 27). Dermatologic Toxicities of Targeted Therapy and Immunotherapy in Head and Neck Cancers. *Frontiers in Oncology*, 11(605941), σσ. 1-21. doi:10.3389/fonc.2021.605941
- María Sofía Castelli, P. M. (2019, 12 20). The pharmacology and therapeutic applications of monoclonal antibodies. *Pharmacology research & perspectives*, 7(6), σσ. 1-11. doi:10.1002/prp2.535.
- Mark L. Chiu, D. R. (2019, December 3). *Antibody Structure and Function: The Basis for Engineering Therapeutics*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI), 8(4). doi:10.3390/antib8040055
- Marks, Y. Z. (2016). *Mechanism of Action for Therapeutic Antibodies*. Στο K. J. Cheng Liu Ph.D., *Biosimilars of Monoclonal Antibodies: A Practical Guide to Manufacturing, Preclinical, and Clinical Development* (σσ. 85-98). John Wiley & Sons, Inc. doi:10.1002/9781118940648
- Martin Gasser, A. M.-G. (2016). Therapeutic Antibodies in Cancer Therapy. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 917, 95-120. doi: 10.1007/978-3-319-32805-8_6
- N. Lynn Henry, D. F. (2012, 2 6). Cancer biomarkers. *MO L E C U L A R O N C O L O G Y*, 2012(6), σσ. 140-146. doi:10.1016/j.molonc.2012.01.010

- National Cancer Institute. (χ.χ.). Ανάκτηση από Cancer.gov: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment>
- National Cancer Institute. (2015, 2 2). Ανάκτηση από Cancer.gov: <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer#how-cancer-arises>
- National Cancer Institute. (2015, 04 29). Ανάκτηση από Cancer.gov: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/chemotherapy>
- National Cancer Institute. (2019, 01 08). Ανάκτηση από Cancer.gov: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/radiation-therapy>
- National Cancer Institute. (2020, 03 11). Ανάκτηση από Cancer.gov: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/targeted-therapies>
- National Cancer Treatment. (2015, 04 29). Ανάκτηση από CANCER.GOV: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/stem-cell-transplant>
- Ningning Xu, M. L. (2016). The Pharmacology, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Antibodies. Στο K. J. Cheng Liu Ph.D., Biosimilars of Monoclonal Antibodies: A Practical Guide to Manufacturing, Preclinical, and Clinical Development (σσ. 201-215). USA: John Wiley & Sons, Inc. doi:10.1002/9781118940648
- Pento, J. T. (2017, 11 1). Monoclonal Antibodies for the Treatment of Cancer. *Anticancer Research*, 37(11), σσ. 5935-5939. doi:10.21873/anticancer.12040
- Prabhakaran, E. A. (2018). Monoclonal Antibody Therapy. Στο P. A. Laurence J. N. Cooper MD, Immunotherapy in Translational Cancer Research (σσ. 12-23). UK: John Wiley & Sons, Inc. doi:10.1002/9781118684535
- R Demlova, D. V.-D. (2016, 12 21). The safety of therapeutic monoclonal antibodies: implications for cancer therapy including immuno-checkpoint inhibitors. *Physiological Research*, 65(4), σσ. 455-462. doi:10.33549/physiolres.933525
- Ranpu Wu, B. Y. (2021, 06 13). A narrative review of advances in treatment and survival prognosis of HER2-positive malignant lung cancers. *Journal of Thoracic Disease*, 13(06), σσ. 1-28. doi:10.21037/jtd-20-3265
- Rebecca L. Siegel, K. D. (2020, 1 08). Cancer statistics, 2020. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 70(1), σσ. 7-30. doi:<https://doi.org/10.3322/caac.21590>
- Robert M. Sharkey, P., & David M. Goldenberg, S. M. (2006, 08). Targeted Therapy of Cancer: New Prospects for Antibodies and Immunoconjugates. *CA Cancer Journal for Clinicians*, 56(4), σσ. 226-243. doi:10.3322/canjclin.56.4.226
- Robison, J. (2017). Monoclonal Antibodies.Applications in Clinical Oncology. Στο K. J. Cheng Liu Ph.D., Biosimilars of Monoclonal Antibodies: A Practical Guide to Manufacturing, Preclinical, and Clinical Development (σσ. 217-267). USA: John Wiley & Sons. doi:10.1002/9781118940648
- Roland E.Kontermann, U. (2015, 02 26). Bispecific antibodies. *Drug Discovery Today*, 20(7), σσ. 838-847. doi:10.1016/j.drudis.2015.02.008
- Sibaji Sarkar, G. H. (2013, 10 21). Cancer Development, Progression, and Therapy: An Epigenetic Overview. *International Journal of Molecular Sciences*, 14(10). doi:doi:10.3390/ijms141021087
- Sodoyer, R. (2017). The History of Therapeutic Monoclonal Antibodies. Στο K. J. Cheng Liu Ph.D., Biosimilars of Monoclonal Antibodies: A Practical Guide to Manufacturing, Preclinical, and Clinical Development (σσ. 1-62). US: John Wiley & Sons, Inc. doi:10.1002/9781118940648
- Tara Behne, M. S. (2012, 05 10). Biomarkers for Hepatocellular Carcinoma. *International Journal of Hepatology*, 2012(2012), σσ. 1-7. doi: 10.1155/2012/859076

- Xia, Z. (2017). Structure, Classification, and Naming of Therapeutic Monoclonal Antibodies. Στο K. J. Cheng Liu Ph.D., Biosimilars of Monoclonal Antibodies: A Practical Guide to Manufacturing, Preclinical, and Clinical Development (σσ. 63-83). John Wiley & Sons, Inc. doi:10.1002/9781118940648
- Yuan Yuan, H. G. (2021, 06 30). NDUFA4L2 promotes trastuzumab resistance in HER2-positive breast cancer. Therapeutic Advances in Medical Oncology, 30(13), σσ. 2-31. doi:10.1177/17588359211027836.
- ZHENG, J. (2013, 6 5). Oncogenic chromosomal translocations and human cancer (Review). ONCOLOGY REPORTS, σσ. 2011-2019. doi:DOI: 10.3892/or.2013.2677
- Zhu, J. (2018, October 1). T Helper Cell Differentiation, Heterogeneity, and Plasticity. Cold Spring Harb Perspect Biol., 10(10). doi:10.1101/cshperspect.a030338
- Abul K. Abbas, A. H. (2019). Cellular and molecular immunology. UTOPIA.
- Μαρσέλος, Μ. (2015). ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ. Στο Μ. Λ. Μαρσέλος, Βιοχημική φαρμακολογία (σσ. 231-244). Αθήνα:Σύνδεσμος Ελληνικών Ακαδημαϊκών Βιβλιοθηκών: Εκδόσεις Κάλλιπος. Ανάκτηση από <https://repository.kallipos.gr/handle/11419/4244>
- Μπούρα, Π. (2019). Ανοσολογία. Βασικές αρχές και κλινική προσέγγιση . University Studio Press.