

B1.8. Tóth Gábor ÁOK II.

Biofizikai és Sejtbiológiai Intézet

KOMBINÁLT ERBB ELLENES ANTITEST KEZELÉSEK HATÁSA EMLŐTUMOR SEJTVONALAK PROLIFERÁCIÓJÁRA

A trastuzumab olyan tumor terápiában alkalmazott ErbB2 célpontú humanizált monoklonális antitest, mely az ErbB2 szabályozását fokozza, míg a pertuzumab az ErbB2 dimerizációs hurkához kötődve annak heterodimerizációját gátolja. Munkacsoportunk korábbi kísérletei szerint a trastuzumabra in vitro rezisztens emlőtumor sejteket immunhiányos egerekbe oltva, azokban a terápiás antitest Fc részén keresztül kifejtett ADCC képes a tumornövekedést megakadályozni, tehát szükséges lehet az in vitro F(ab)2 által is létrehozott biológiai hatásokat az ADCC-től elkülöníteni. Mások megfigyelései szerint több EGFR ellenes monoklonális antitest kombinációja in vitro fokozhatja a proliferációgátlás hatékonyságát. Mindezek alapján in vivo kombinációs kezelések megalapozásához a trastuzumab és a pertuzumab, valamint az EGFR ellenes cetuximab és F(ab)2 fragmentumaik három - ErbB2-t és EGFR-et kifejező - emlőtumor vonalra in vitro kifejtett proliferációs hatását vizsgáltuk. A proliferációt MTT alapú teszttel, az ErbB expressziót áramlási citometriával, az ErbB foszforilációt Western bloton mértük. Egyedi kezelések esetén az irodalomból ismert eredményeket kaptuk: a BT474 kifejezetten, az SKBR3 kevésbé, míg a JIMT1 egyáltalán nem volt érzékeny trastuzumabra. A pertuzumab hasonló arányban hatott a három sejt proliferációjára, de a trastuzumabnál kevésbé. Egyik sejt sem volt érzékeny cetuximabra. A kombinációs kezelések során jelentősebb potenciórozó hatást egyik sejtvonal esetén sem tapasztaltunk. Az antitestek frissen készített F(ab)2 fragmentuma nagy dózisoknál a teljes antitestnél erősebb gátlást mutatott, ami a preparálás során keletkező, majd elbomló toxikus komponensre utalhat. Ezt megerősíteni látszik, hogy pertuzumab F(ab)2-vel IP oltott, JIMT1 xenograftot hordozó egerekben a tumor még a kezeletleneknél is gyorsabb növekedést mutatott. Az ErbB foszforilációs mintázatokból kiemelhető megfigyelés, hogy a pertuzumab F(ab)2 jobban csökkent az ErbB1 foszforilációját és expresszióját, mint az egész antitestet, tehát feltehetőleg kedvezőbb szerikus feltételekkel képes gátolni az ErbB2-EGFR heterodimerizációt, azonban ennek alacsony EGFR expressziónál nincs in vitro proliferációs következménye. Kísérleteink alapján megállapítható, hogy (i) a többféle antitesttel együttesen létrehozható hiperkereszt-kötés és következményes fokozott proliferáció gátlás nem általánosítható, és (ii) elképzelhető, hogy pertuzumab esetén a teljes antitest és az F(ab)2 közötti választás annak függvénye, hogy az ADCC mediált, vagy a heterodimerizációt gátló hatást kívánjuk érvényesíteni.

Témavezető: Dr. Vereb György