

Souhrnné práce • Původní práce • Kazuistiky

Současné možnosti využití monoklonálních protilátek v protinádorové léčbě

Klener P.

1. interní klinika 1. LFUK (VFN) a ÚHK Praha

Souhrn

Využití monoklonálních protilátek významně obohatilo možnosti léčby hematologických malignit i solidních nádorů. Rituximab v kombinaci s chemoterapií se stal standardním léčebným postupem u folikulárních lymfomů, chronické lymfocytární leukemie a difuzního velkobuněčného lymfomu. Znalost exprese povrchových antigenů na lymfomových buňkách umožnilo konstrukci většího počtu dalších monoklonálních protilátek. Je uvedena charakteristika používaných nebo zkoušených protilátek. Podobně jsou zaváděny monoklonální protilátky i k léčbě solidních nádorů. Jsou směřovány proti různým cílovým strukturám, jako jsou růstové faktory (např. bevacizumab) nebo proti extracelulární doméně epidermálního růstového faktoru (např. trastuzumab, cetuximab). Ke zvýšení terapeutické účinnosti byly připraveny konjugované protilátky. V klinickém použití nebo testování jsou protilátky konjugované s radionuklidem (^{90}Y), s cytostatikem (calicheamycin) nebo s toxinem (estafenatox). Prohlubující se poznatky z oblasti molekulární a buněčné biologie umožnily vývoj nové generace protilátek (bispecifické/trifunkční protilátky, diabodies, peptibodies, intrabodies, imunocytokiny).

Klíčová slova: monoklonální protilátky, mechanismus účinku, monospecifické protilátky, konjugované protilátky, bispecifické protilátky, protilátky nové generace

Summary

Klener P.: Use of monoclonal antibodies for anticancer therapy

Monoclonal antibody-based therapeutic approaches have a significant impact in the treatment of hematologic malignancies and solid tumors. Rituximab in conjunction with chemotherapy is now standard treatment for follicular lymphoma, chronic lymphocytic leukemia and diffuse large B-cell lymphoma. Furthermore, based on our knowledge of antigen expression on the surface of lymphoma cells has led to development of the other monoclonal antibodies. Those, in clinical use or in clinical trials are shortly described. Similarly many monoclonal antibodies have been introduced for the treatment of solid tumors. These are directed against different targets such as growth factors (e.g. bevacizumab) or against the extracellular domain of epidermal growth factor (i.e. trastuzumab, cetuximab). For improving therapeutic efficacy, conjugated antibodies have been developed. Antibodies conjugated with radioisotopes (^{90}Y), cytotoxic drugs (calicheamycin) or toxins (estafenatox) are used or are under investigation. Knowledge gained from molecular and cellular biology over past decades has driven the development of a new generation of monoclonal antibodies (bispecific/trifunctional antibodies, diabodies, peptibodies, intrabodies, immunocytokines).

Key words: monoclonal antibodies, mechanism of action, monospecific antibodies, conjugated antibodies, bispecific antibodies, antibodies of new generation.

Transfuze Hematol. dnes, 17, 2011, No. 1, p. 6–11.

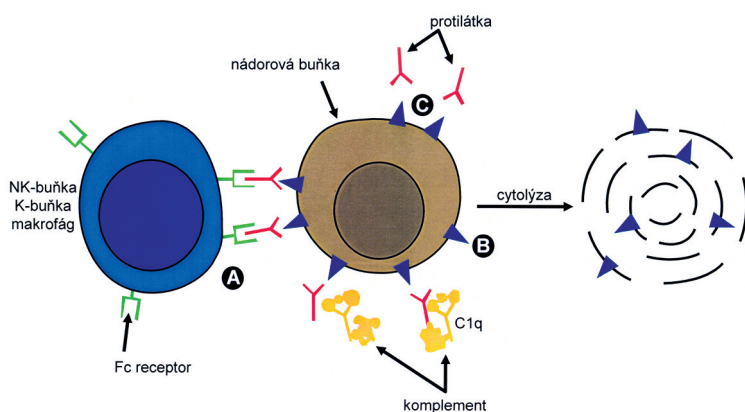
Monoklonální protilátky (MoAb) jsou protilátky produkované jedním klonem B-lymfocytů a vykazují tudíž shodnou antigenní specifitu. Dlouhou dobu se používaly hlavně k diagnostickým účelům. Teprve v r. 1997 povolil americký úřad pro kontrolu léčiv (FDA) klinickou aplikaci historicky první monoklonální protilátky anti-CD20 (rituximabu) k léčbě nádorového onemocnění. Od té doby jsou do klinické praxe zaváděny každoročně desítky nových MoAb k léčebným účelům (a to nejen v onkologii) a jejich celkový počet již přesáhl stovku.

I. Monospecifické MoAb

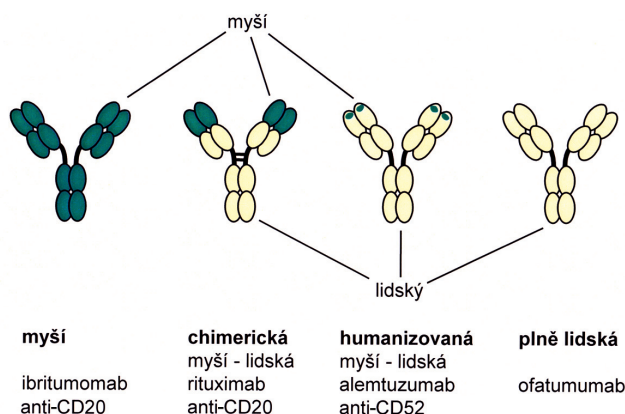
V klinické praxi se dosud používají převážně *monospecifické MoAb* tj. protilátky obsahující dvě identická

vazebná ramena. Patří většinou do třídy IgG. (1). Mají schopnost vázat se na epitopy konkrétních povrchových nádorových antigenů či solubilních proteinů (CD20, CD33, CD40, CD52 atd.), dále na růstové faktory (VEGF), na membránové receptory (EGFR, VEGFR), či na adhezivní molekuly (EpCAM, integriny). První MoAb zaváděné do klinické praxe byly směřovány na povrchové znaky nádorových resp. lymfomových či leukemických buněk.

Mechanismus jejich účinku je znázorněn na obrázku 1. Fab fragment (antibody binding) slouží k vazbě antigenu, Fc fragment zprostředkovává vazbu a aktivaci pomocných buněk imunitního systému (makrofágů, NK-buněk). Tento mechanismus se označuje jako ADCC (antibody



Obr. 1. Mechanismus účinku monospecifických monoklonálních protilátek.



Obr. 2. Typy monoklonálních protilátek. Skladba dle původu (myší, lidský) s uvedením příkladů.

dependent cellular cytotoxicity). Z cytotoxických buněk se uvolňuje perforin, granzym, které mají význam pro indukci apoptózy. Dalším mechanismem je aktivace komplementu (CDC – complement dependent cytotoxicity), jehož složky pak penetrují buněčnou membránu a mají cytolytický účinek. Kromě toho mají MoAb i přímý cytotoxický účinek (2).

Terapeutický účinek MoAb u solidních nádorů může spočívat v blokádě vazby ligandu na specifický receptor buď neutralizací ligandu (bevacizumab), nebo vazbou na extracelulární doménu receptoru (cetuximab, trastuzu-

mab). V obou případech blokuje MoAb aktivaci příslušné signální dráhy (transdukční kaskády) a proto lze léčbu MoAb zahrnout pod širší pojem cílené léčby (3).

Používané monoklonální protilátky lze rozdělit podle jejich původu a způsobu přípravy na čistě lidské nesoucí koncovku mumab, čistě myší (momab), chimerické (ximab) nebo humanizované (zumab) (obr. 2). Praktičtější je dělení MoAb podle cílové struktury, které uvádíme v tomto sdělení.

Protilátky proti membránovým antigenům leukocytů se používají hlavně v hematologické onkologii (tab. 1). Nejpoužívanější je chimerická MoAb anti-CD20 – *rituximab* (Mabthera), jejíž postavení v léčbě lymfoproliferativních onemocnění je dostatečně známé (4). V kombinaci s chemoterapií se stal rituximab zlatým standardem pro léčbu folikulárních lymfomů, chronické lymfocytární leukemie (CLL) i difuzních velkobuněčných lymfomů (DLBCL). Uplatňuje se i v udržovací léčbě folikulárních lymfomů. V současné době probíhá několik set multicentrických studií, které zkoumají možnosti jeho širšího uplatnění. *Ofatumumab* (Arzerra) je podobně jako rituximab protilátka IgG kapa anti-CD20, ale rozeznává epitop CD20 na odlišných místech než rituximab, což napovídá, že by mohl být účinný i u nemocných rezistentních na rituximab. Z klinických studií vyplývá jeho účinnost zejména u folikulárních lymfomů, u lymfomů z plášťové zóny (MCL) a u CLL (5). *Veltuzumab* je další z anti-CD20 protilátek s aktivitou u difuzních velkobuněčných lymfomů (DLBCL), *epratuzumab* u folikulárních NHL rezistentních na rituximab. K léčbě rezistentních NHL se doporučuje též galiximab (Primatized), chimerická protilátka anti-CD80, kterou je možno kombinovat s rituximabem. Dosud však není schválen ke klinickému použití. *SGN-30* je rovněž chimerická protilátka anti-CD30, antigenu, který je exprimován na Hodgkinových a Sternbergových buňkách a na buňkách anaplastických

Tab. 1. Protilátky proti membránovým antigenům leukocytů.

Protilátka	Obchodní název	Cílová struktura	Indikace
rituximab	Mabthera	CD20	NHL, CLL
ofatumumab	Arzerra	CD20	NHL, CLL
veltuzumab	—	CD20	DLBCL
epratuzumab	—	CD20	rezistentní NHL
galiximab	Primatized	CD80	rezistentní NHL
SGN30	—	CD30	HL, anaplastický velkobuněčný lymfom
lumiliximab	Lucid	CD23	CLL
alemtuzumab	MabCampath	CD52	rezistentní CLL
zanolimumab	HuMax.CD4	CD4	mycosis fungoides
lintuzumab	Zamyl	CD33	AML, MDS
dacetuzumab	—	CD40	DLBCL, mnohočetný myelom
lucatumumab	—	CD40	mnohočetný myelom
elotuzumab	—	CD40	mnohočetný myelom

Tab. 2. Protilátky proti receptorům rodiny EGFR/ERBB/HER.

Protilátka	Obchodní název	cílová struktura	Indikace
trastuzumab	Herceptin	ERBB2/HER2/NEU	karcinom prsu
pertuzumab	Omnitarg	ERBB2/HER2/NEU	karcinom prsu, ovaria, NSCLC
cetuximab	Erbix	EGFR/ERBB1/HER1	karcinom kolorekta, nádory ORL
panitumumab	Vectibix	EGFR/ERBB1/HER1	karcinom kolorekta
nimotuzumab	Theraloc	EGFR/ERBB1/HER1	karcinom pankreatu, nádory ORL

Tab. 3. Různé testované protilátky.

Protilátka	Obchodní název	Cílová struktura	Použití
protilátky s antiangiogenním účinkem bevacizumab	Avastin	VEGFR-1-3	karcinom prsu, kolorekta karcinom ovaria, nádory CNS
volociximab	—	alfa 5-beta1-integrin	karcinom ledviny
protilátky indukující apoptózu mapatumumab	—	TRAILR-1	různé nádory
lexatumumab	—	TRAILR-2	různé nádory
denosumab	Prolia	RANKL	kostní metastázy
protilátky indukující imunitní odpověď ipilimumab	—	CTLA-4	maligní melanom
tremelimumab	—	CTLA-4	maligní melanom
další testované protilátky figitumumab	—	IGF1-R	spinocelulární karcinomy

velkobuněčných lymfomů (6). Její uplatnění se předpokládá právě u těchto onemocnění. K léčbě CLL jsou k dispozici dvě protilátky. *Lumiliximab* (Lucid) anti-CD23 se zdá být předurčen k terapii CLL, neboť antigen CD23 je exprimován na všech buňkách CLL. Kromě obvyklých mechanismů účinku byl prokázán stimulační účinek lumiliximabu na apoptózu, neboť snižuje expresi BCL-2 a aktivuje kaspázy. Jeho účinnost se v současné době prověřuje v klinických studiích. U rezistentních forem CLL se osvědčil *alemtuzumab* (MabCampath). Je účinný nejen u rezistentních forem CLL, ale používá se též k likvidaci reziduální choroby (7). *Zanolimumab* je čistě lidská protilátka, která se zkouší u mycosis fungoides, Sézaryho syndromu a dalších lymfoproliferací exprimujících CD4 (angioimunoblastický lymfom, T-velkobuněčný lymfom). *Lintuzumab* (Zamyl) (SGN33) je protilátka proti antigenu CD33 exprimovanému na povrchu buněk akutní myeloidní leukemie (AML). Protilátky anti-CD40 *dacetuzumab* a *lucatumumab*, podobně jako *elotuzumab* se zkouší v léčbě mnohočetného myelomu, ale jeví účinnost i u dalších lymfoproliferací (8).

Protilátky proti receptorům rodiny EGFR/ERBB/HER se uplatňují především v léčbě solidních nádorů (tab. 2). *Trastuzumab* (Herceptin) je protilátka proti receptoru ERBB2/HER2/NEU zvýšeně exprimovaného u pacientek s karcinomem prsu, ale zvýšená exprese byla prokázána též u karcinomu prostaty a ovaria (9). *Pertuzumab* (Omnitarg) se váže na odlišný epitop než *trastuzumab*, zdá se, že má synergický účinek s *trastuzumabem*. *Cetuximab* (Erbix) je protilátka proti extracelulární doméně receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR/ERBB1/HER1). Vazba na receptor zablokuje aktivaci signálního přenosu kaskády MAPK a pAKT. Indikační podmínkou je nemutovaný stav genu KRAS u bu-

ňek nádorové tkáně (cca 60 % nemocných) V případě mutace je signální dráha trvale stimulována bez ohledu na blokádu EGFR a proto se podávání *cetuximabu* v těchto případech jeví jako neúčelné (10). Kromě kolorektálního karcinomu je *cetuximab* indikován k terapii lokálně pokročilých forem spinocelulárního karcinomu ORL oblasti. *Panitumumab* je protilátka s vysokou afinitou k receptoru EGFR. Má podobné indikace i podobná indikační omezení jako *cetuximab*. *Nimotuzumab* má mít omezenější nežádoucí účinky. V r. 2008 získal status „orphan drug“ (přípravek pro vzácná onemocnění) pro léčbu karcinomu pankreatu.

Různé perspektivní a testované protilátky shrnuje tabulka 3. Kromě *bevacizumabu* jde většinou o protilátky, které jeví v klinickém testování protinádorovou účinnost, ale jejich přesné indikace se dosud prověřují.

Protilátky s antiangiogenním účinkem jsou v popředí zájmu, neboť inhibice angiogeneze může významně ovlivnit růst nádoru a jeho metastazování. Nejvíce zkušeností je s neutralizační protilátkou proti ligandu VEGF, který se váže na receptory VEGFR1-3, takže jeho neutralizace komplexně blokuje novotvorbu cév v nádoru (11). Touto protilátkou je *bevacizumab* (Avastin). V kombinaci s chemoterapií se podává v léčbě kolorektálního karcinomu, karcinomu prsu, karcinomu plic, ledviny i nádorů CNS. *Ranibizumab* je fragment *bevacizumabu* pro nitrooční aplikaci. *VEGF-trap* a *volociximab* (protilátka proti alfa 5 beta1 integrinu) jsou předmětem klinického testování (12).

Protilátky indukující apoptózu jsou agonistické protilátky proti receptorům TRAIL R1- a TRAIL-R2 (TRAIL = TNF related apoptosis inducing ligand) stimulují tzv. death ligandy, které vazbou na „smrtící receptory“ spouští extrinsickou (receptorovou) apoptotickou kaskádu (13). U různých nádorů se zkoušejí dvě plně lidské pro-

tilátky *mapatumumab* a *lexatumumab*. Výsledky klinických zkoušek potvrdily posílení protinádorového účinku při jejich aplikaci s chemoterapií. *Denosumab* je blokační protilátka anti-RANKL, která omezuje proapoptotickou aktivitu nukleárního faktoru kappa B (NFkB). Vazba RANKL na RANK totiž aktivuje signální dráhu NFkB, aktivuje osteoklasty, stimuluje jejich proliferaci a inhibuje apoptózu. Perspektivní využití je v léčbě kostních metastáz karcinomu prostaty a karcinomu prsu (14).

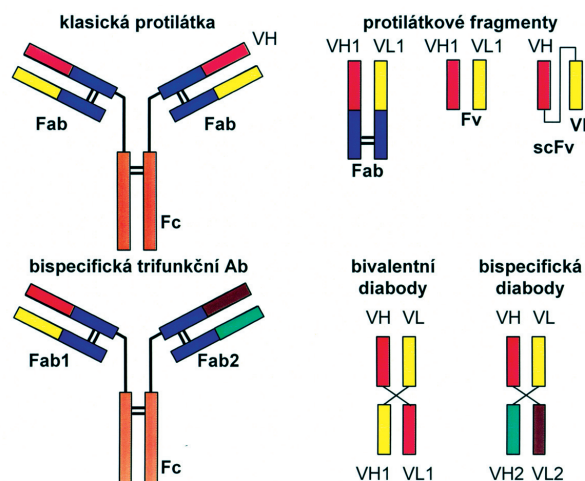
Protilátky indukující imunitní odpověď mohou působit jednak bloádou inhibičních molekul (např. CTLA-4) nebo stimulací kostimulačních molekul (protilátka anti 4-1BB). CTLA-4 se vyskytuje na povrchu T-lymfocytů a patří spolu s antigenem CD28 k hlavním regulátorům imunologické odpovědi. CTLA-4 tlumí imunitní odpověď a jeho blokáda protilátkou umožní dlouhodobou aktivaci a proliferaci T-lymfocytů a v ideálním případě napadení a destrukci nádorových buněk cytotoxickými T-lymfocyty (15). V současné době se zkouší dvě lidské MoAb blokuující CTLA-4, a to *ipilimumab* (IgG₁ MoAb) a *tremelimumab* (homologní IgG₂ protilátka), obě s příznivými efekty u maligního melanomu (16).

Pozornosti se těší i další plně lidská protilátka proti IGF1R *figitumumab*, která se testuje v kombinaci s chemoterapií popř. s jinými MoAbs (s bevacizumabem) u nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC).

II. Konjugované protilátky jsou konstruovány se zámyslem posílit protinádorovou účinnost. Nejčastěji se používá konjugace s radionuklidem s cytostatikem nebo s toxinem (tab. 4). Navázaná látka je protilátkou dopravena do cílové tkáně, kde pak uplatní svůj cytotoxický účinek (17). V případě navázaného radionuklidu se podle povahy zářiče cytotoxický účinek projeví i na elementech uvnitř nádorové masy.

U nás se používá *ibrutumomab tiuxetan* (Zevalin) – protilátka anti-CD20 konjugovaná s yttriem 90. ⁹⁰Y je beta zářič s průnikem do vzdálenosti 11,9 mm působící cytolyticky i v omezeně vaskularizovaném nádoru. Efektivní poločas zářiče je 30 hodin (18). Protilátka je indikována k léčbě rezistentních forem NHL. *Tositumomab* (Bexxar), protilátka s navázaným jodem (¹³¹I) u nás není k dispozici. *Gemtuzumab ozogamicin* (Mylotarg) je anti-CD33 protilátka konjugovaná s calicheamycinem, cytostatikem izolovaném z micromonospora calichensis působícím zloomy DNA. Používala se v léčbě rezistentních AML (19). Její aplikace je však byla provázena značnou myelotocicitou, takže její výroba byla pozastavena.

Brentuximab vedotin (SGB-35) je chimerická protilátka anti-CD30 konjugovaná enzymaticky štěpitelnou vazbou s monometylauristatinem E (MMAE). V cirkulaci je přípravek stabilní, po vazbě na cílovou buňku se rychle internalizuje a odštěpený MMAE působí zánik buňky. Testuje se u refrakterních lymfoproliferací a u Hodgkinova lymfomu. *TrastuzumabDM1* – je označení trastuzumabu konjugovaného s mytansinem (cytostatikem inhibujícím mikrotubuly) s předpokládanou účinností u karcinomu prsu a to i v případech rezistentních na trastuzumab (20). *Nabutumomab estafenatox* je protilátka konjugovaná se



Obr. 3. Znárodnění klasické (monospecifické) protilátky, bispecifické (trifunkční) protilátky a protilátkových fragmentů (diabodies).

stafylokokovým enterotoxinem E (estafenatox). Jde v podstatě o fúzní protein – imunotoxin. Látka byla schválena v EU pro karcinom ledviny, testuje se u NSCLC (21).

III. Bispecifické/trifunkční monoklonální protilátky obsahují dva různé Fab fragmenty a mají proto schopnost vázat dva odlišné antigeny (22). Při přípravě klasickou hybridomovou technikou vznikají tzv. protilátky trifunkční, které mají kromě dvou odlišných Fab fragmentů též Fc fragment (obr. 3). Tím aktivují pomocné buňky (makrofágy, dendritické buňky, NK-buňky), jinými slovy indukují ADCC (23). Jedním fragmentem Fab vážou nádorový antigen, kdežto druhým atrahují T-lymfocyty do místa nádoru. Navíc, pomocné buňky kostimulují navázané T-lymfocyty, což dále zesiluje protinádorový účinek protilátky.

Bispecifické /trifunkční protilátky jsou zatím předmětem klinického testování.

IV. Monoklonální protilátky nové generace. Mezi monoklonální protilátky nové generace lze zahrnout několik variant.

Diabodies (Db) jsou rekombinantně připravené protilátkové fragmenty (24). Fv fragment je část Fab fragmentu, která reálně váže antigen, scFv (single chain fragment variable) je tvořen dvěma Fv fragmenty spojenými rekombinantně do jednoho řetězce. Diabodies mohou být bivalentní monospecifické (homodimer dvou scFv fragmentů se stejnou antigenní specifitou, nebo bivalentní bispecifické (heterodimer dvou scFv fragmentů s odlišnou antigenní specifitou) (obr. 3). Výhodou diabodies je jejich malá molekulární hmotnost v porovnání s klasickou protilátkou, nevýhodou je absence Fc fragmentu. Rekombinantním spojením více scFv mohou vznikat multivalentní multispecifické protilátky triabodies, tetrabodies apod.

Příkladem bispecifické Db je *blinatumomab*, obsahující 4 scFv v jednom řetězci. Z toho dva se vážou na CD19, dva na komplex CD3. V r. 2009 byl blinatumomab schválen jako orphan drug pro léčbu ALL, zkouší se také u NHL. Jinou bispecifickou Db je *MT 110*, vážící

Tab. 4. Konjugované monoklonální protilátky.

Protilátka	Obchodní název	Cílová struktura	Použití
s radionuklidem ⁹⁰ Yt ibritumomab tiuxetan	Zevalin	CD20	rezistentní NHL
¹³¹ I tositumomab 81C6	Bexxar Neuradiap	CD20 tenascin	rezistentní NHL gliomy
s cytostatikem s calicheamycinem gemtuzumab ozogamicin inotuzumab ozogamicin s monometylauristatinem brentuximab vedotin refrakterní lymfoproliferace s maytansinem trastuzumab DM-1	Mylotarg — — —	CD33 CD22 CD30 ERBB2/HER2/NEU	AML NHL Hodgkinův lymfom karcinom prsu
se stafylokokovým enterotoxinem nabumomab estafenatox	Anyara	antigen STT4	nemalobuněčný karcinom plic karcinom ledviny

EpCAM a CD3 komplex. Zkouší se u gastrointestinálních nádorů a NSCLC.

Peptibodies jsou rekombinantně připravené fúzní proteiny Fc fragmentů s polypeptidy vykazujícími vazebnou afinitu ke specifickým molekulám (ligandům, receptorům a p.) (25).

Mezi peptibodies patří např. **romiplostim** (Nplate), fúzní protein Fc fragmentu a IgG polypeptidu s vazebnou (stimulační) afinitou k receptoru pro trombopoetin. Podobně jako nativní trombopoetin stimuluje trombocytopenii. Jiný fúzní protein Fc fragmentu IgG a polypeptidu s neutralizační vazebnou afinitou proti angiogenním faktorům ANG1 a ANG2 je **AMG-386**. Blokuje interakce angiopoetinu s receptory Tie-2 a omezuje angiogenezi.

Imunocytoquinas jsou fúzní proteiny cytokinů a monoklonálních protilátek, u nichž se předpokládá kombinace terapeutického účinku protilátky s lokální imunostimulací v místě nádoru (26). Příkladem může být **tucotuzumab celmoleukin**, fúzní protein IL-2 s humanizovanou protilátkou proti antigenu EpCAM (epithelial adhesion molecule), který je zvýšeně exprimován až u 80 % karcinomů. Tento imunocytokin jeví aktivitu zejména u karcinomu ovaria a kolorektálního karcinomu.

Intrabodies jsou neutralizační intracelulární protilátky. Představují nové možnosti genové terapie jako účinný nástroj posttranslační inhibice proteinové exprese. Vnesením genu pro MoAb do nádorových buněk s následnou expresí MoAb proti konkrétním intracytoplazmatickým proteinům uvnitř buňky představuje rozšíření možného účinku MoAb. Vhodnou formou intrabodies jsou především diabodies, pro svou malou velikost.

Chimerické imunoreceptory jsou další perspektivní alternativou využití MoAb. MoAb specifické pro určitý cytokin/růstový faktor se mohou svým modifikovaným Fc-fragmentem vázat na povrch nádorových buněk a působit jako tzv. decoy receptor, neboli falešný (chimeric-

ký) imunoreceptor, což vede k depleci klíčových stimulačních molekul z nádorového mikroprostředí.

Závěr

Monoklonální protilátky představují významné obohacení léčebných možností u hematologických malignit i u solidních nádorů. Konjugací čistých monospecifických protilátek s radionuklidem, cytostatikem nebo toxinem lze dosáhnout posílení terapeutického účinku. Výsledky klinických studií prokázaly zvýšenou účinnost monoklonálních protilátek v kombinaci s protinádorovou chemoterapií, bez rizika posílení nežádoucích účinků.

Seznam zkratk

ADCC	– antibody dependent cellular cytotoxicity (cytotoxicita závislá na buňkách)
ALL	– akutní lymfoblastická leukemie
AML	– akutní myeloidní leukemie
ANG	– angiopoetin
CDC	– complement dependent cytotoxicity (cytotoxicita závislá na komplementu)
CLL	– chronic lymphocytic leukemia (chronická lymfocytární leukemie)
CTL	– cytotoxický T-lymfocyt
DLCBL	– diffuse large cell B-lymphoma (difúzní velkobuněčný B-lymfom)
EGFR	– epidermal growth factor receptor (receptor pro epidermální růstový faktor)
EpCAM	– epithelial cell adhesion molecule (adhezní molekula pro epitelové buňky)
HL	– Hodgkinův lymfom
IGF1	– insulin growth factor 1 (insulinu podobný růstový faktor)
MCL	– mantel cell lymphoma (lymfom z pláštěvé zóny)

MDS	– myelodysplastický syndrom
MMAE	– monomethylauristatin E
MoAb	– monoclonal antibody (monoklonální protilátka)
NFkB	– nuclear factor kappa B (nukleární faktor kappa B)
NHL	– non-Hodgkin's lymphoma (nehodgkinský lymfom)
NSCLC	– non small cell lung cancer (nemalobuněčný karcinom plic)
RANK	– receptor activator for nuclear factor kB (receptor aktivující nukleární faktor kB)
RANKL	– RANK ligand
TRAIL	– TNF-related apoptosis inducing ligand (TNF podobný ligand indukující apoptózu)
VEGF	– vascular endothelial growth factor, cévní (endoteliální růstový faktor)
VEGFR	– vascular endothelial growth factor (receptor pro VEGF)

Literatura

- Adams GP, Weiner LM. Monoclonal antibody therapy of cancer. *Nature Biotechnol* 2005; 23: 1147-1157.
- Klener P, Klener P jr. Nová protinádorová léčiva a léčebné strategie v onkologii Grada Publishing a.s. Praha, 2010.
- Weiner LM, Surana R, Wang S. Monoclonal antibodies: versatile platforms for cancer immunotherapy. *Natur Rev* 2010; 10: 317-327.
- Fanale MA, Younes A. Monoclonal antibodies in the treatment of non-Hodgkin's lymphoma. *Drugs* 2007; 67: 333-350.
- Belada D. Monoklonální protilátky v léčbě lymfomů. *Remedia* 2008; 6: 416-423.
- Castillo J, Winer E, Quinsberry O. Newer monoclonal antibodies for hematological malignancies. *Exp Hematol* 2008; 36: 755-768.
- Wierda WG, Kipps TJ, Keating MJ, et al. Self-administered, subcutaneous alemtuzumab to treat residual disease in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 2011; 117: 116-124.
- Khubchandani S, Czuczman MS, Hernandez-Ilizaliturri FJ. Dacetuzumab, a humanized mAb against CD40 for the treatment of hematological malignancies. *Curr Opin Invest Drugs* 2009; 10: 579-598.
- Palácová M. Trastuzumab. *Remedia* 2009; 20: 4-13.
- Van Cutsem E. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer *New Engl J Med* 2009; 369: 1408-1417.
- Ellis LM, Hicklin DJ. VEGF-targeted therapy: mechanisms of antitumor activity. *Cancer* 2008; 8: 579-591.
- Ricart AD, Tolcher AW, Liu G, et al. Volociximab, a chimeric monoclonal antibody that specifically binds alpha5beta1 integrin: a phase 1, pharmacokinetic, and biological correlative study. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 7924-7929.
- Leong S, Cohen RB, Gustavson GL, et al. Mapatumumab, an antibody targeting TRAIL-R1, in combination with paclitaxel and carboplatin in patients with advanced solid malignancies - results of a phase I and pharmacokinetic study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4413-4421.
- Lipton A, Goessi C. Clinical development of anti-RANKL therapies for treatment and prevention of bone metastasis. *Bone* 2011; 48: 96-99.
- Chan AC, Carter PJ. Therapeutic antibodies for autoimmunity and inflammation. *Nature rev* 2010; 10: 301-316.
- Weber J. Ipilimumab: controversies in its development, utility and autoimmune adverse events. *Cancer Immunol Immunother* 2009; 58: 823-830.
- Carter PJ, Senter PD. Antibody-drug conjugates for cancer therapy. *Cancer J* 2008; 14: 154-169.
- Cicone F, Russo E, Carpaneto A, et al. Follicular lymphoma at relapse after rituximab containing regimens: comparison of time to event intervals prior to and after (90)Y-ibritumomab-tiuxetan. *Hematol Oncol* 2010; (epub ahead of print).
- Estey E. New drugs in acute myeloid leukemia. *Semin Oncol* 2008; 35: 439-448.
- Lewis Phillips GD, Druger DL, Crocker LM. Targeting HER2-positive breast cancer with trastuzumab-DM1, an antibody-cytotoxic drug conjugate. *Cancer Res* 2008; 68: 9280-9290.
- Younes A, Bartlett NL, Leonard JP, et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD-30-positive lymphomas. *New Engl J Med* 2010; 363: 1812-1821.
- Forsberg G, Skartved NJM, Wallén-Ohman M, et al. Naptumomab estafenatox, an engineered antibody-superantigen fusion protein with low toxicity and reduced antigenicity. *J Immunother* 2010; 33: 492-499.
- Kontermann RE. Recombinant bispecific antibodies for cancer. *Acta pharmacol* 2005; 26: 1-9.
- Goldenbereg DM, Cardillo IM, Shi V, et al. Bispecific anti CF20/22 antibodies inhibit B-cell lymphoma proliferation by unique mechanism of action. *Blood* 2008; 111: 2211-2219.
- Nelson AI, Reichert JM. Development trends for therapeutic antibody fragments. *Nature Biotechnol* 2009; 27: 331-337.
- Reichert JM. Antibodies to watch in 2010. *Mabs* 2010; 2: 28-45.
- Holden SA, Lan Y, Pardo AM, et al. Augmentation of antitumor activity of an antibody-interleukin 2 immunocytokine with chemotherapeutic agents. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 2862-2869.

Prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc.
I. interní klinika VFN
U nemocnice 2
128 08 Praha 2
e-mail: pavel.klener@ruk.cuni.cz

Podpořeno výzkumným záměrem MSM 0021620808

Doručeno do redakce: 13. 1. 2011
Přijato po recenzi: 24. 1. 2011