

**«Εφαρμογές της Βιοϊατρικής Τεχνολογίας στην
Υπογονιμότητα – Ανδρικός και Γυναικείος Παράγοντας»**

Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών και Τμήμα Μαιευτικής της
Σχολής Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας του Πανεπιστημίου
Δυτικής Αττικής.

Βαρβαρέσου Αθανασία, Καθηγήτρια Ανάπτυξης Φαρμακευτικών,
Καλλυντικών και Ιατροτεχνολογικών Προϊόντων

Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής

avarvares@uniwa.gr

ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΠΟΥ ΧΟΡΗΓΟΥΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ -ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΡΑΣΗΣ

- **ΚΥΤΤΑΡΟΤΟΞΙΚΑ**

- Αλκυλιωτικά
- Αντιμεταβολίτες
- Κυτταροτοξικά αντιβιοτικά
- Φυτικά παράγωγα

- **ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΠΡΩΤΕΪΝΙΚΩΝ ΚΙΝΑΣΩΝ-ΣΤΟΧΕΥΜΕΝΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ**

- **ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ**

- **ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΤΕΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΠΟΚΡΙΣΗΣ (τρετινοΐνη, βεξαροτένη)**

- **ΟΡΜΟΝΙΚΑ ΠΡΑΓΩΓΑ**

- Κορτικοστεροειδή

Για ορμονοεξαρτώμενους όγκους:

- Ανάλογα της εκλυτικής ορμόνης των γοναδοτροπινών π.χ. γοσαρελίνη
- Οιστρογονικοί τροποποιητές (ταμοξιφαίνη)
- Αναστολείς αρωμάτωσης στεροειδούς τύπου (Φορμεστάνη)
- Αναστολείς αρωμάτωσης μη στεροειδούς τύπου (Αναστραζόλη)
- Αντιανδρογόνα (φλουταμίδη)
- Οιστρογόνα (αιθινυλοιστραδιόλη, διαιθυλοσιλβεστρόλη)
- Διφωσφονικά παράγωγα (πρόληψη οστικών μεταστάσεων σε Ca Μαστού)

ΑΛΚΥΛΙΩΤΙΚΑ

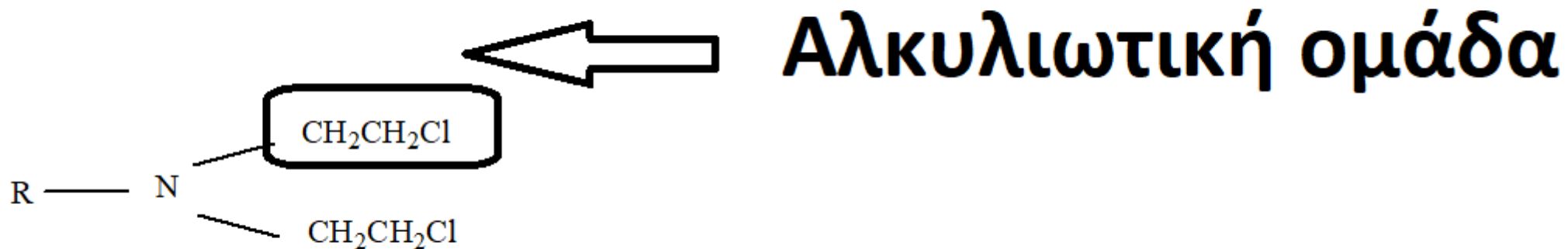
- Αλκυλιώνουν το DNA
- Το αλκυλιωτικό μπορεί να σχηματίσει δεσμούς μέσα στον ίδιο κλώνο του DNA ή ανάμεσα στους δυο κλώνους.
- Όταν είναι στον ίδιο κλώνο σχηματίζεται γέφυρα στα δυο μέρη της του ίδιου κλώνου με αποτέλεσμα στρέβλωση του κλώνου και αδυναμία μεταγραφής και κυτταρικό θάνατο.
- Όταν το αλκυλιωτικό συνδέεται και στους δυο κλώνους σταθερά, προκύπτει ο κυτταρικό θάνατος

ΑΛΚΥΛΙΩΤΙΚΑ

- Μουστάρδες του αζώτου
 - Δημιουργία σταυροδεσμών:
 - Σύνδεση με $-NH_2$, $-COOH$, $-PO_4$
 - Αλκυλίωση γειτονικών μορίων γουανίνης, συνήθως στην ίδια αλυσίδα του DNA

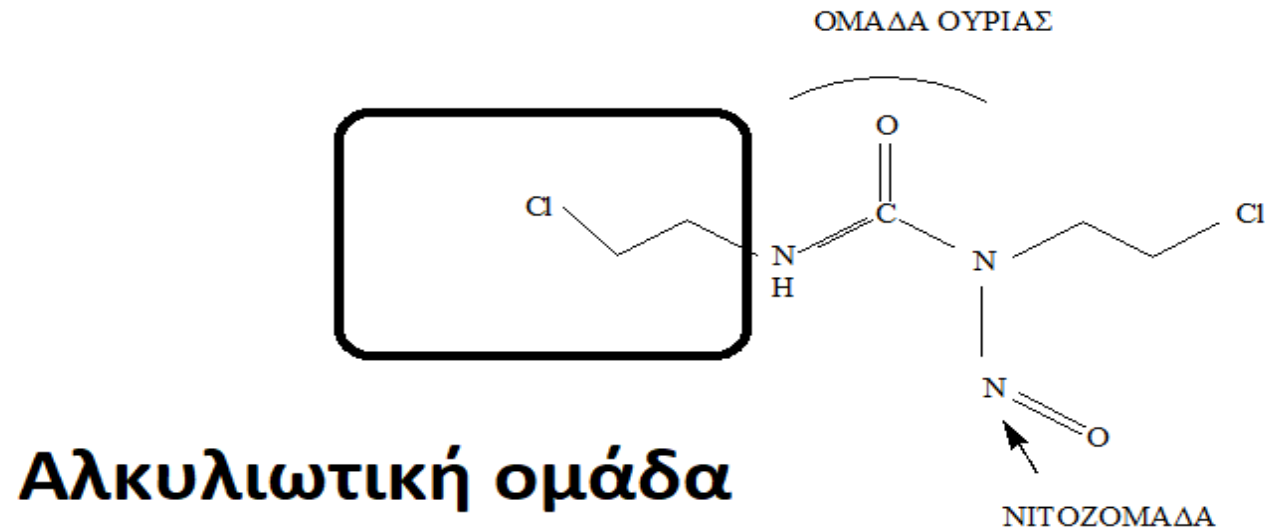
ΜΟΥΣΤΑΡΔΕΣ ΤΟΥ ΑΖΩΤΟΥ-Αλκυλίωση

- Αλκυλίωση

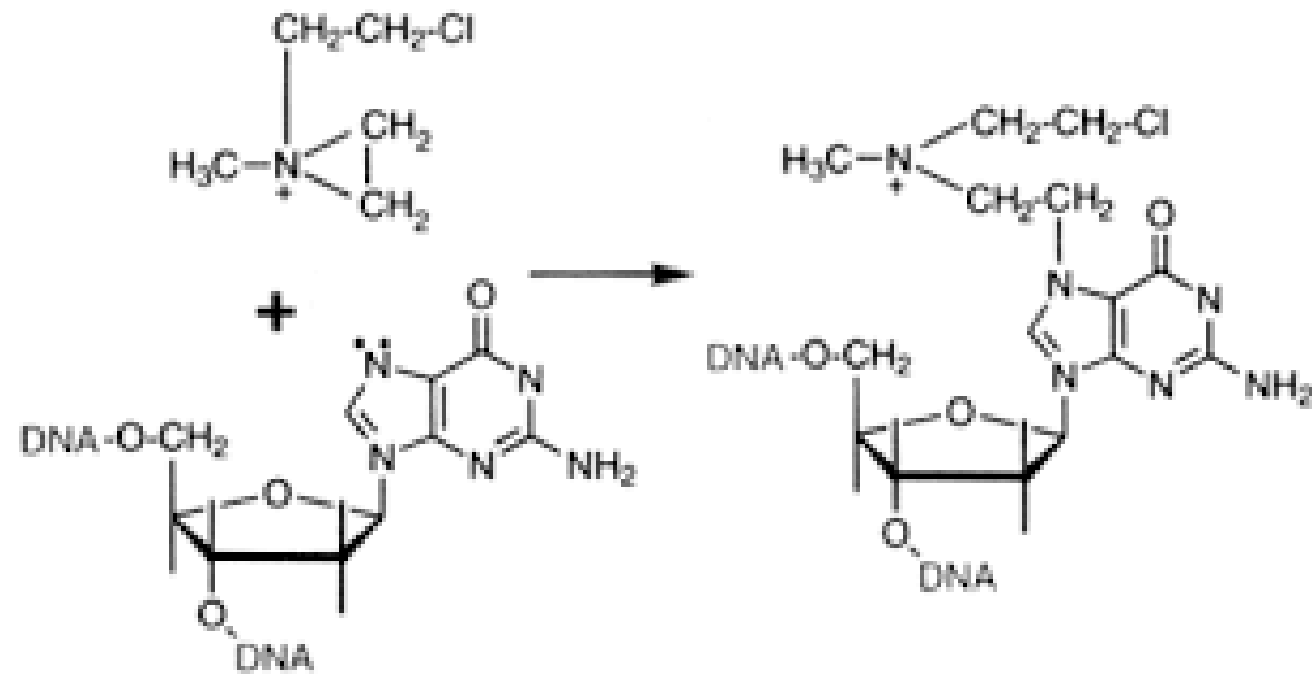


N-NITROZOΥΡΙΕΣ -Αλκυλίωση

- N-NITROZOΥΡΙΕΣ-Λιπόφιλα μόρια-Διαπερνούν αιματοεγκεφαλικό φραγμό

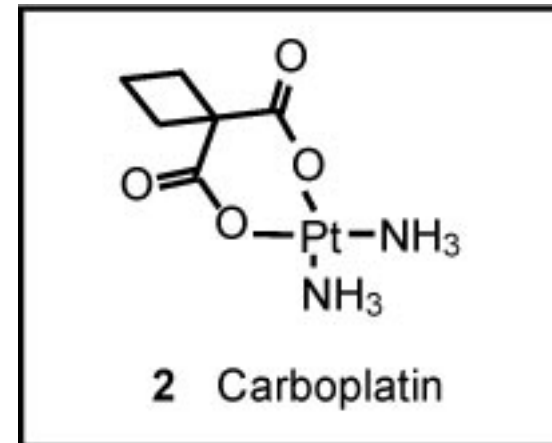
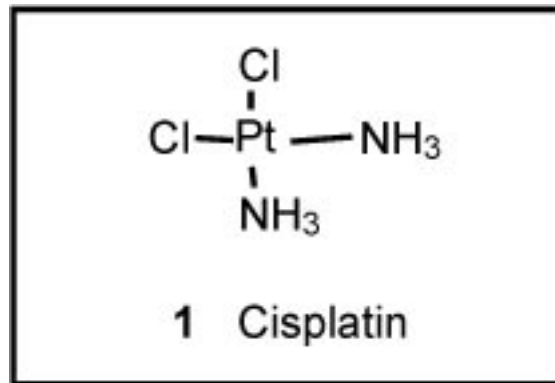


ΑΛΚΥΛΙΩΣΗ ΤΟΥ DNA ΑΠΟ ΜΟΥΣΤΑΡΔΑ ΤΟΥ ΑΖΩΤΟΥ

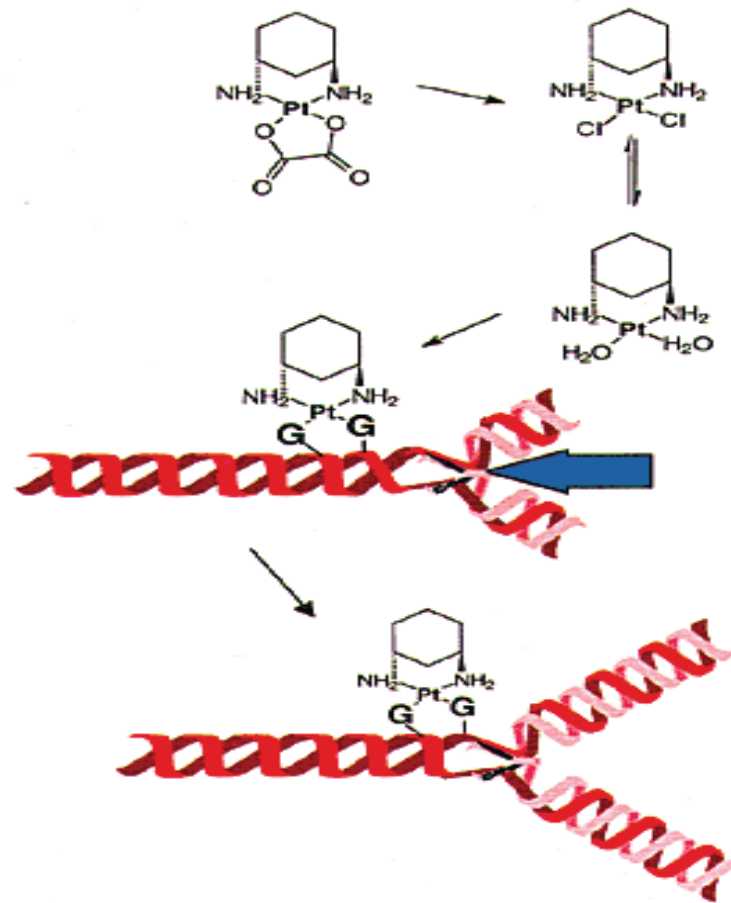


ΠΑΡΑΓΩΓΑ ΛΕΥΚΟΧΡΥΣΟΥ-ΠΛΑΤΙΝΕΣ

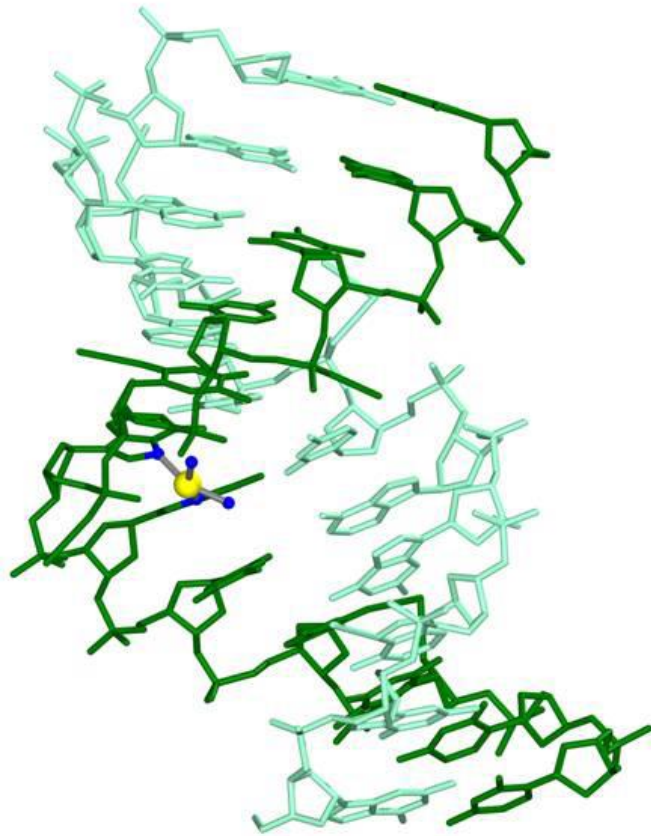
- Σχηματίζουν ημιπολικούς δεσμούς καθώς και δεσμούς υδρογόνου με γειτονικά μόρια γουανίνης ή αδενίνης, μέσα στον ίδιο κλώνο του DNA ή ανάμεσα στους δυο κλώνους.



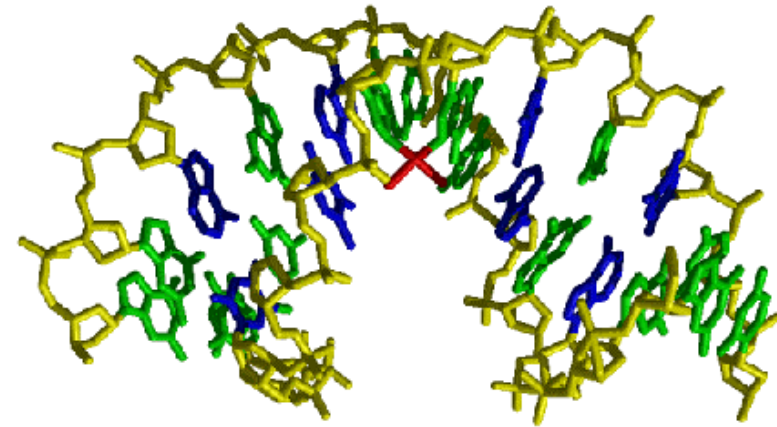
ΠΑΡΑΓΩΓΑ ΠΛΑΤΙΝΑΣ-ΣΥΝΔΕΣΗ ΜΕ ΤΟ DNA



ΠΑΡΑΓΩΓΑ ΠΛΑΤΙΝΑΣ-ΣΥΝΔΕΣΗ ΜΕ ΤΟ DNA

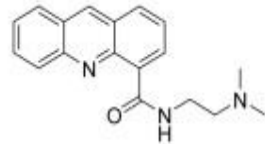


ΙΔΙΟΣ ΚΛΩΝΟΣ DNA

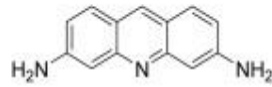


ΑΝΑΜΕΣΑ ΣΤΟΥΣ ΔΥΟ ΚΛΩΝΟΥΣ

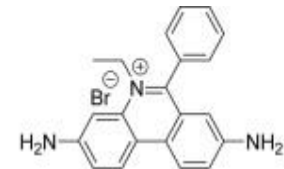
ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΕΝΔΟΠΑΡΕΜΒΟΛΗΣ



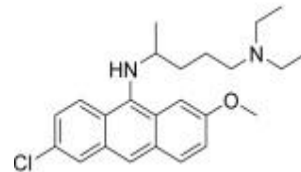
DACA



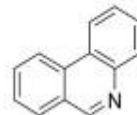
Proflavine



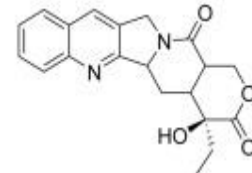
Ethidium bromide



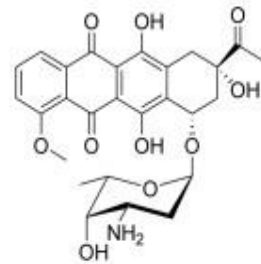
Quinacrine



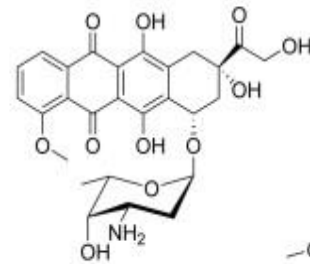
Phenanthridine



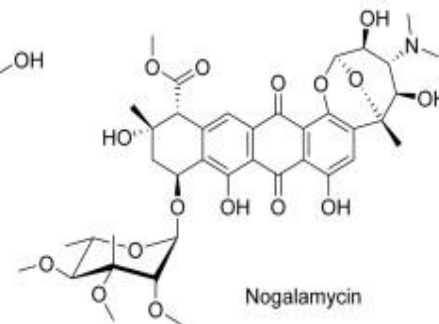
Camptothecin



Daunomycin



Doxorubicin



Nogalamycin

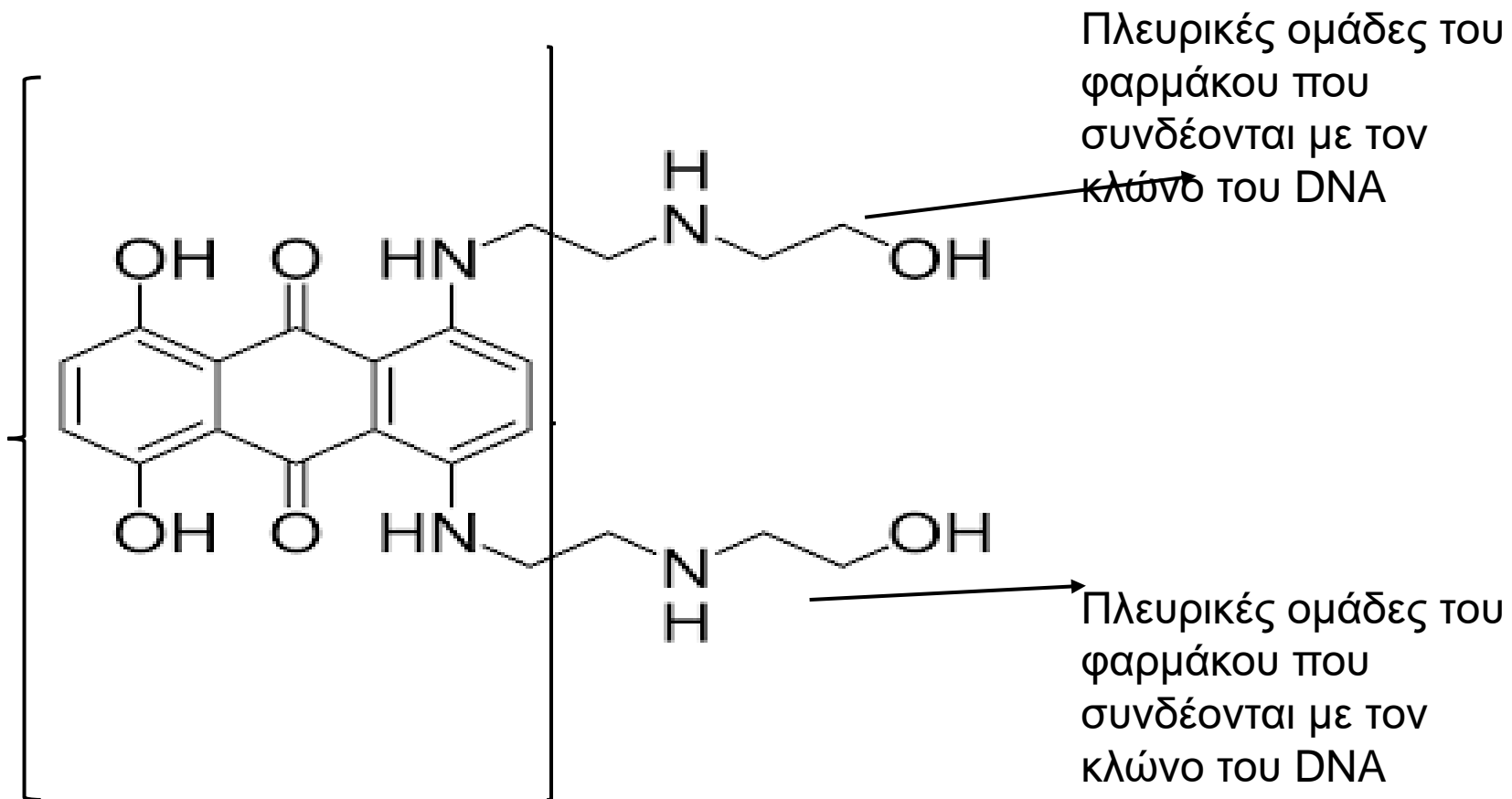
ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΕΝΔΟΠΑΡΕΜΒΟΛΗΣ

- Αποτελούνται από επίπεδο αρωματικό σύστημα (χρωμοφόρο συζευγμένων τριών ή και περισσότερων δακτυλίων το οποίο φέρει πλευρικές αμινομάδες ή αμινοαλκυλάμινο- ή αμινοαλκυλαμινοομάδες)
- Το αρωματικό επίπεδο σύστημα ενδοπαρεμβάλεται ανάμεσα στους δυο κλώνους του DNA ενώ οι πλευρικές αλυσίδες συνδέονται με τους φωσφορικούς δεσμούς που συνδέουν τις βάσεις του DNA σε κάθε κλώνο.
- Με αυτό τον τρόπο εμποδίζονται οι λειτουργίες του DNA αντιγραφή, μεταγραφή κ.λπ

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΕΝΔΟΠΑΡΕΜΒΟΛΗΣ

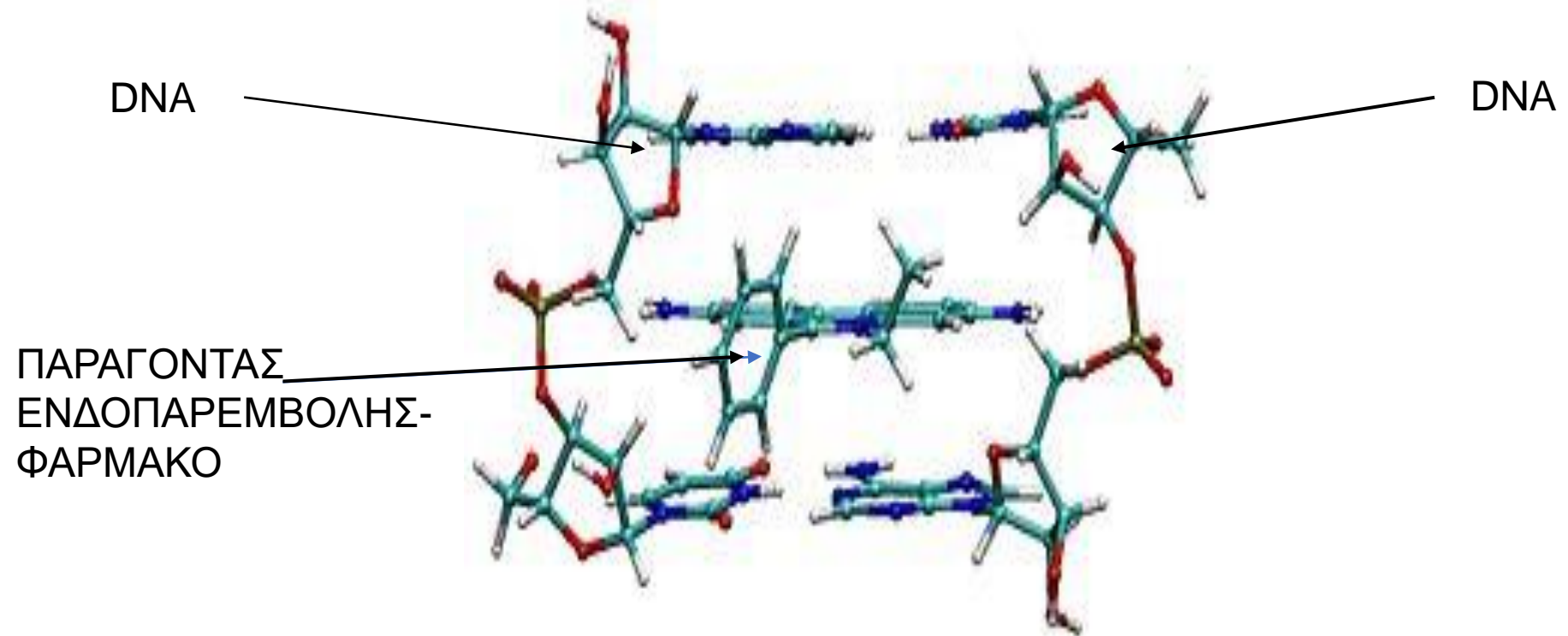
- Παράγωγα ακριδίνης (DACA)
- Παράγωγα ελλειπτικίνης
- Παράγωγα Doxorobucin
- Παράγωγα ανθρακυκλίνης (Mitoxantrone)

MITOXANTRONE

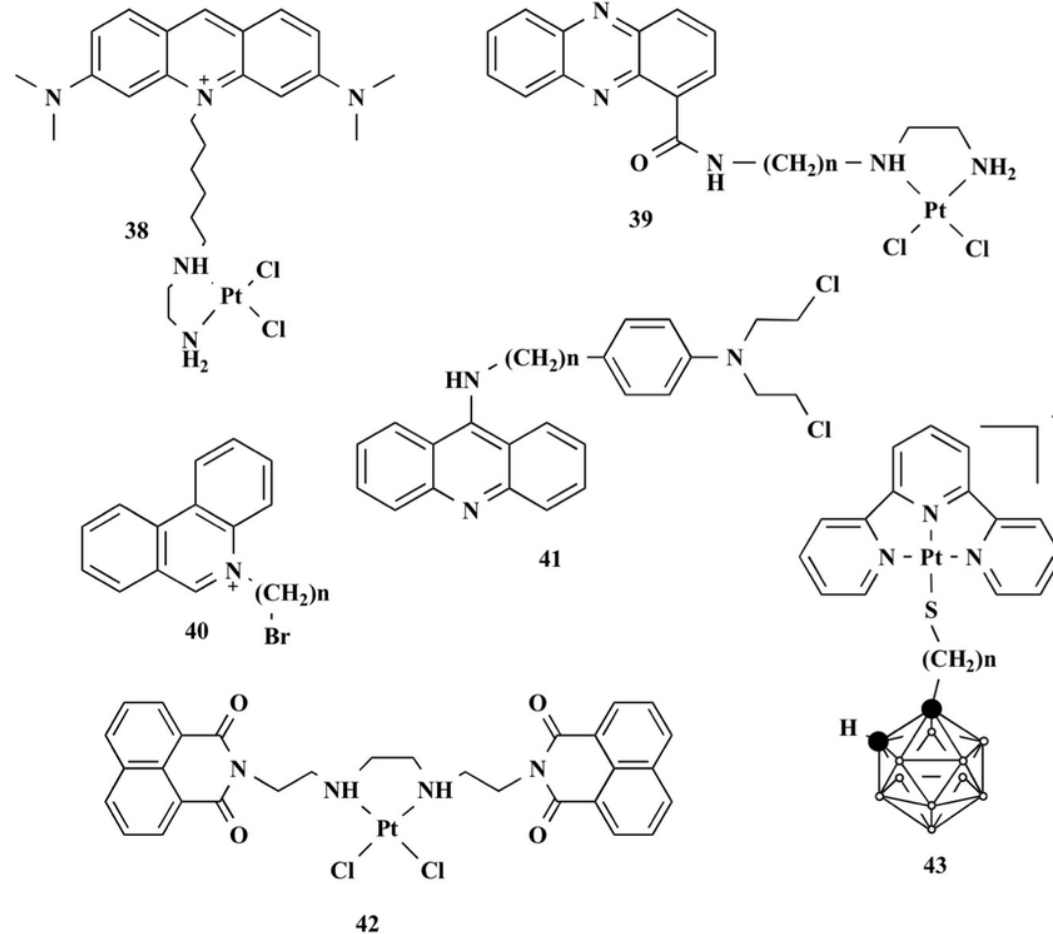


Επίπεδο αρωματικό σύστημα που ενδοπαρεμβάλλεται μεταξύ των κλώνων του DNA

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΕΝΔΟΠΑΡΕΜΒΟΛΗΣ-INTERCALATION



ΣΥΝΔΥΑΣΤΙΚΑ ΜΟΡΙΑ- ΕΝΔΟΠΑΡΕΜΒΟΛΗ ΚΑΙ ΑΛΚΥΛΙΩΣΗ



Αντιμεταβολίτες

- Έχουν χημική δομή ανάλογη με αυτή κάποιων φυσιολογικών συστατικών του κυττάρου, απαραίτητων για τη μεταβολική διαδικασία.
- Παρακωλύουν την παροχή των φυσιολογικών προδρόμων ουσιών των πουρινικών ή πυριμιδινικών νουκλεοτιδίων είτε εμποδίζοντας τη σύνθεσή τους είτε συναγωνιζόμενοι με αυτές στη σύνθεση DNA ή RNA.
- Μεθοτρεξάτη, 6-μερκαπτοπουρίνη, 6-θειογουανίνη, 5-Φθοριουρακίλη, Κυταραβίνη, Φλουδαραβίνη, Κλαριβίνη.

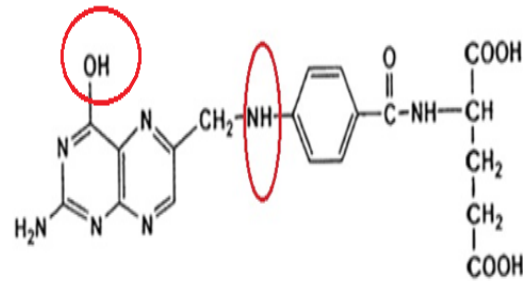
Αντιμεταβολίτες

Παράδειγμα: Μεθοτρεξάτη

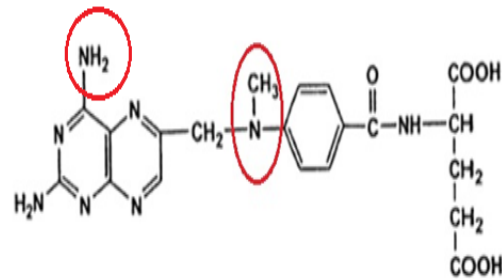
1) Το φολλικό οξύ (δραστική μορφή: **τετραϋδροφολλικό οξύ**) είναι απαραίτητο για τη σύνθεση των α) **πουρινικών νουκλεοτιδίων** (περιέχουν **αδενίνη** και **γουανίνη**) και β) του **θυμιδυλικού οξέος**, απαραίτητων για τη σύνθεση **DNA**

2) Η μεθοτρεξάτη έχει χημική συγγένεια με τη **διυδροφιλική αναγωγή**, την οποία και αναστέλλει.

3) Έτσι δεν σχηματίζεται το **τετραϋδοφολλικό οξύ** και παρεμποδίζεται η σύνθεση **πουρινών** και **DNA**

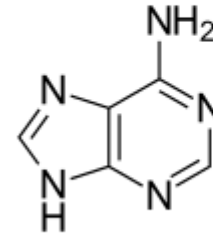


Folic acid

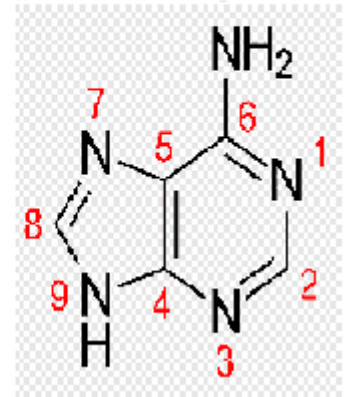


Methotrexate

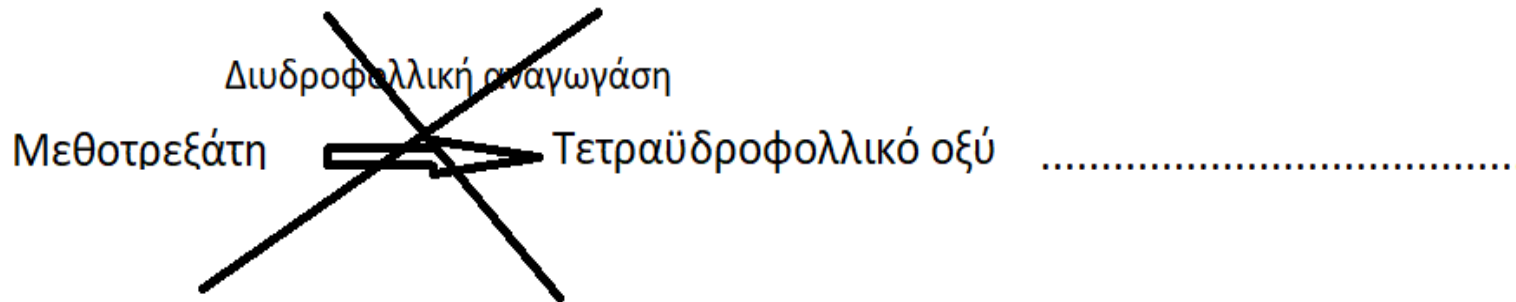
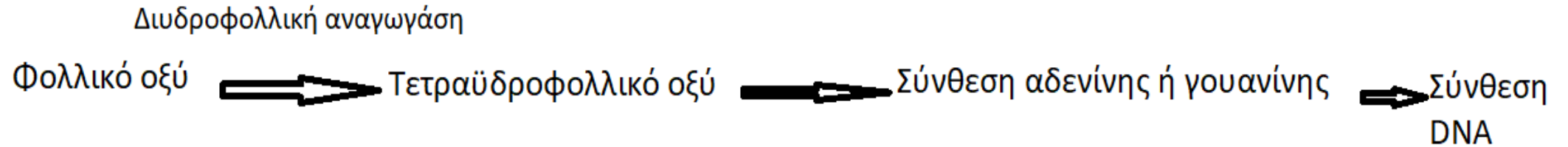
Αδενίνη



Γουανίνη



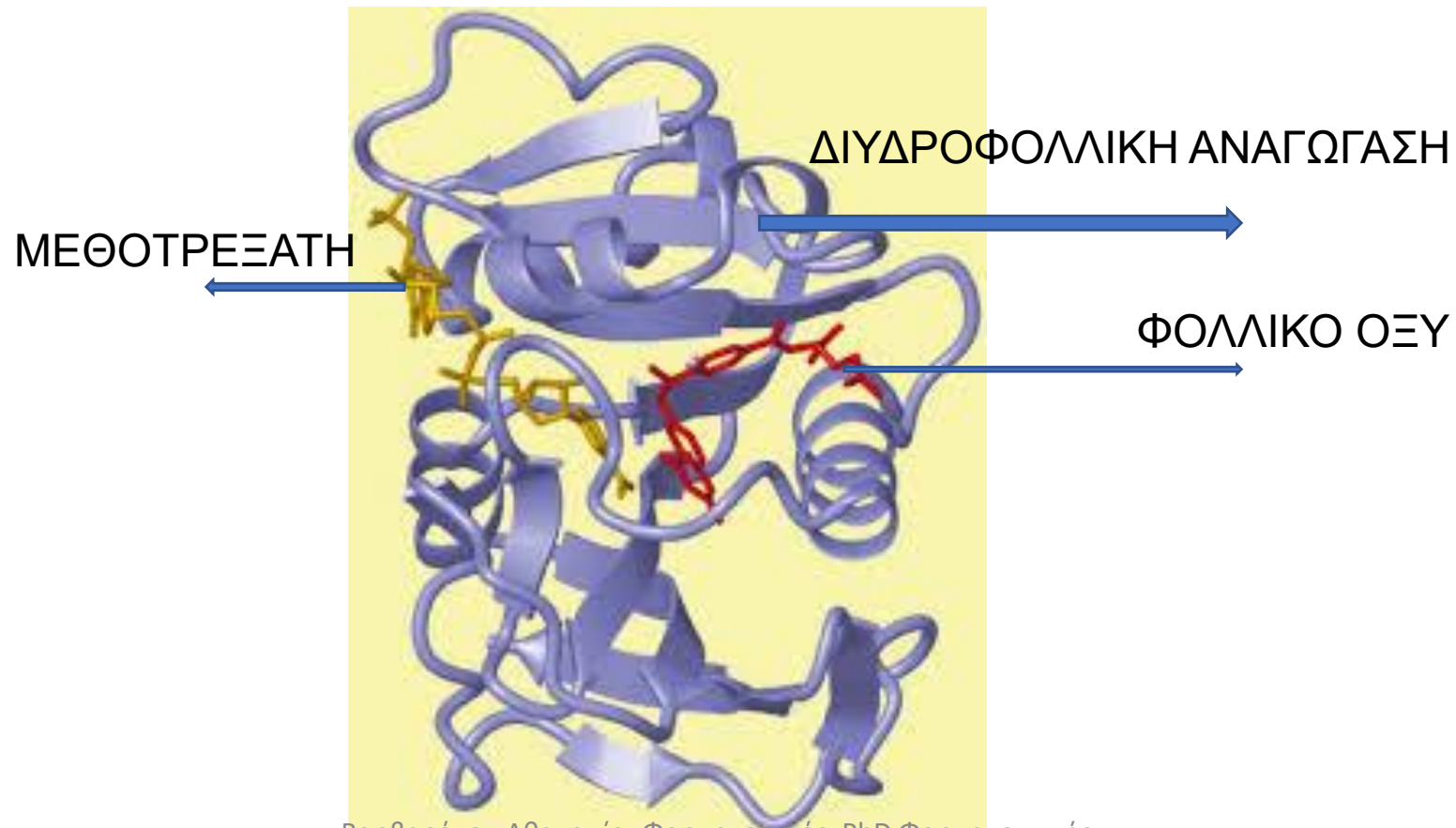
Αντιμεταβολίτες



Αντιμεταβολίτες

ΜΕΘΟΤΡΕΞΑΤΗ ΚΑΙ ΦΟΛΛΙΚΟ ΟΞΥ ΑΝΤΑΓΩΝΙΖΟΝΤΑΙ ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΝΔΕΣΗ ΜΕ ΤΗ ΔΙΥΔΡΟΦΟΛΛΙΚΗ ΑΝΑΓΩΓΑΣΗ

https://www.pharm.auth.gr/old_pharm/gr/anakoinoiseis_m_athimatwn/2010-11_organiki_farmakeytiki_himia.pdf



Βαρβαρέσου Αθανασία, Φαρμακοποιός, PhD Φαρμακευτικής
ΕΚΠΑ, Καθηγήτρια Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών Πα.Δ.Α

Αντιμεταβολίτες

Ανάλογα

πουρινών

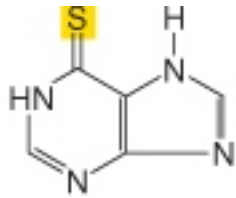
Κλαδριβίνη,
μερκαπτοπουρίνη

κλοφαραβίνη,

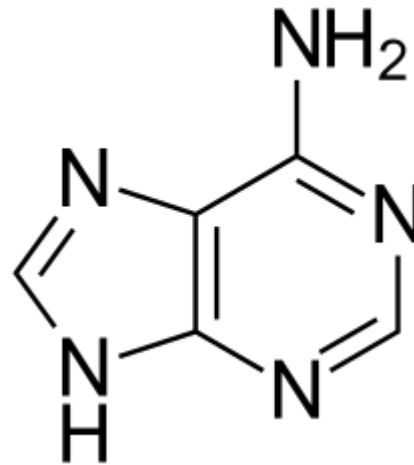
φλουδαραβίνη,
και

πεντοστατίνη,

νελαραβίνη,
θειογουανίνη



6-Mercaptopurine
(sulphur substitute
in purine)



Fludarabine (F replaces
H of adenosine and ribose
is replaced by arabinose)

(ΠΟΥΡΙΝΕΣ) ΑΔΕΝΙΝΗ

ΚΥΤΤΑΡΟΤΟΞΙΚΑ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ

- **Ανθρακυκλίνες** όπως: Η **δοξορουβικίνη**, η **ιδαρουβικίνη**, η **δαουνορουβικίνη** και η **επιρουβικίνη** είναι ευρέως χρησιμοποιούμενα αντιβιοτικά της ανθρακυκλίνης.

Η δοξορουβικίνη εμφανίζει πολλαπλό μηχανισμό δράσης.

Προσδένεται στο DNA (παράγοντας ενδοπαρεμβολής) και εμποδίζει τη σύνθεση του DNA όσο και του RNA, αλλά η βασική κυτταροτοξική της δράση φαίνεται ότι προκύπτει από την επίδρασή της στην τοποϊσομεράση II.

- **Δακτινομυκίνη**
- **Μπλεομυκίνες**

Οι μπλεομυκίνες δρουν ως χηλικοί παράγοντες του δισθενούς σιδήρου-αλληλεπιδρούν με το οξυγόνο, με αποτέλεσμα την οξείδωση του σιδήρου, με ταυτόχρονο σχηματισμό ελευθέρων ριζών υπεροξειδίου ή / και υδροξυλίου οι οποίες επιδρούν στο DNA.

- **Μιτομυκίνη**

Η μιτομυκίνη μπορεί να αποδομήσει το DNA μέσω της δημιουργίας ελευθέρων ριζών/αλκυλίωση

ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΩΝ ΤΟΠΟΙΣΟΜΕΡΑΣΩΝ I και II

- Οι τοποϊσομεράσες I και II είναι ένζυμα απαραίτητα για τη διάνοιξη και αποπεριέλιξη του DNA, άρα για την αντιγραφή και τη μεταγραφή.
- Αναστολείς τοποϊσομεράσης I: Ιρινοτεκάνη, Τοποτεκάνη
Αναστολείς τοποϊσομεράσης II: Τενιποσίδη Ετοποσίδη

Φυτικά Παράγωγα:

- Αλκαλοειδή της *Vinca-Vinca rosea*
- Ταξάνες
- Καμποθεκίνες
- Παράγωγα ποδοφυλλοτοξίνης

Φυτικά Παράγωγα: Αλκαλοειδή της

Vinca-Vinca rosea- Τα αλκαλοειδή της *Vinca* προέρχονται από το φυτό *Madagascar periwinkle*.

Βινμπλαστίνη, Βινκριστίνη, Βινδεσίνη, Βινορελμπίνη

- Η μιτωτική άτρακτος αποτελεί τμήμα του ευρύτερου ενδοκυττάριου σκελετού (κυτταροσκελετού) και είναι απαραίτητη για την ισοκατανομή του DNA στα δύο θυγατρικά κύτταρα που σχηματίζονται όταν διαιρείται ένα ευκαρυωτικό κύτταρο.
- Τα αλκαλοειδή της *Vinca* συδέονται με την πρωτεΐνη τουμπουλίνη. Με αποτέλεσμα να μην πολυμερίζεται η τουμπουλίνη, να μην σχηματίζονται μικροσωληνίσκοι, και να σχηματίζεται δυσλειτουργική άτρακτος → Αναστολή μίτωσης
- Κυρίως χρησιμοποιούνται η βινκριστίνη και η βινμπλαστίνη

Φυτικά παράγωγα: Ταξάνες

- Αρχικά λαμβάνονταν από τον κορμό του φυτού *Taxus baccata*, όμως σήμερα παρασκευάζονται ημισυνθετικά.
- Στην ομάδα περιλαμβάνεται η πακλιταξέλη και τα ημισυνθετικά παράγωγα δοσεταξέλη και καμπαζιταξέλη.
- Συνδέονται αναστρέψιμα με την τουμπουλίνη.
- Σχηματίζουν σταθερό σύμπλοκο με τους μικροσωληνίσκους και προκαλούν αναστολή της μίτωσης.
- Χαρακτηρίζονται και δηλητήρια της μίτωσης

Φυτικά παράγωγα

- **Οι καμπτοθεκίνες:** Απομονώθηκαν από τον κορμό του δέντρου *Camptotheca acuminata* και αναστέλλουν την τοποϊσομεράση I.

Η τοποϊσομεράση I ελέγχει τις υπερελικώσεις του DNA και είναι πολύ σημαντική για τα κύτταρα ιδιαίτερα σε διεργασίες μεταβολισμού του DNA, όπως αυτές της αντιγραφής, της μεταγραφής και του ανασυνδυασμού του DNA.

Κατά τη διάρκεια της αντιγραφής, καθώς εξελίσσεται η αποπεριέλιξη του DNA, υπερελικώσεις συσσωρεύονται στο τμήμα του DNA που δεν έχει αντιγραφεί.

Απουσία της τοποϊσομεράσης I η διχάλα της αντιγραφής θα παγιδευόταν, εξαιτίας της αλλαγής της διαμόρφωσης του DNA, γεγονός που θα οδηγούσε στην καθυστέρηση ή ακόμα και στη διακοπή της αντιγραφής.

ΣΤΟΧΕΥΜΕΝΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

- Αρκετοί καρκίνοι προκύπτουν από μια πολυσταδιακή εξελικτική διαδικασία, η οποία οφείλεται σε **γενετικές** και **επιγενετικές** αλλοιώσεις που προκαλούνται από την χρόνια έκθεση στα διάφορα καρκινογόνα, με συνέπεια την προοδευτική μετάπτωση (εξαλλαγή) του φυσιολογικού κυττάρου σε νεοπλασματικό.
- Η **ομοιόσταση** των πολυκύτταρων οργανισμών εξαρτάται σημαντικά από τη σωστή έκφραση μεγάλου αριθμού σημάτων, στα οποία τα κύτταρα εκτίθενται κατά τη διάρκεια της ζωής.

ΣΤΟΧΕΥΜΕΝΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

- Η διαφορά στη φυσιολογία μεταξύ καρκινικών και φυσιολογικών κυττάρων, έχει οδηγήσει στην ανάπτυξη νέων αντικαρκινικών μεθόδων που ονομάζονται στοχευμένη θεραπεία.
- **ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΣΤΟΧΕΥΜΕΝΗΣ ΚΑΙ ΣΥΜΒΑΤΙΚΗΣ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ**
- Δρα σε συγκεκριμένους μοριακούς στόχους που σχετίζονται με τον καρκίνο, ενώ οι περισσότερες χημειοθεραπείες δρουν σε όλα τα ταχέως διαιρούμενα καρκινικά κύτταρα αλλά και φυσιολογικά κύτταρα.
- Επιλέγεται ή σχεδιάζεται σκόπιμα για να επιδράσει σε διάφορα κύτταρα-στόχους

ΚΥΡΙΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΡΑΣΗΣ ΣΤΟΧΕΥΜΕΝΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

- Αναστολή μεταγωγής σήματος
- Επαγωγή απόπτωσης
- Διαμόρφωση γονιδιακής έκφρασης
- Έγκλειση των αντικαρκινικών μορίων της συμβατικής ΧΜΘ σε συστήματα-ειδικές δομές μεταφοράς που στοχεύουν εξειδικευμένα τα καρκινικά κύτταρα
- Ανοσοθεραπεία
- Ορμονική θεραπεία σε ορμονοεξαρτώμενους καρκίνους

ΣΤΟΧΕΥΜΕΝΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ (Targeted therapy)

Μηχανισμοί δράσης στοχευμένης θεραπείας-Αναστολείς κινασών-Αναστολείς τυροσινικής κινάσης (TKIs) –Αναστολείς πολυκινασών (MKIs)-Αναστολείς RAS

- Αναστολείς μεταγωγής σήματος:
 - ✓ Αναστολείς υποδοχέων επιδερμοειδούς αυξητικού παράγοντα (EGFRIs)-αναστολείς τυροσινικής κινάσης (TKIs)
 - ✓ Αναστολείς υποδοχέων πολυκινάσης (MKIs): VEGFRIs και PDGFRIs
 - ✓ Αναστολείς βιοχημικής οδού RAS-RAF-MEK-ERK.

ΚΥΡΙΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΡΑΣΗΣ ΣΤΟΧΕΥΜΕΝΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

- **Αναστολή μεταγωγής σήματος:**

Αναστέλλονται συγκεκριμένες δραστηριότητες του κυττάρου, οι οποίες συμμετέχουν στη μεταγωγή σήματος

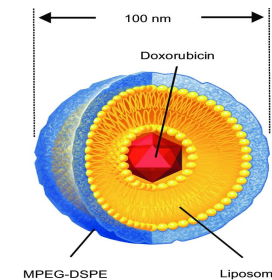
Η μεταγωγή σήματος είναι μία **πολυσταδιακή** διαδικασία κατά την οποία το κύτταρο αποκρίνεται σε σήματα από το περιβάλλον του.

ΚΥΡΙΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΡΑΣΗΣ ΣΤΟΧΕΥΜΕΝΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

- **Αναστολή μεταγωγής σήματος:**
- **Μόλις** ένα κύτταρο λάβει ένα συγκεκριμένο σήμα, το σήμα μεταδίδεται μέσα στο κύτταρο μέσω μιας σειράς βιοχημικών αντιδράσεων, τα οποία τελικά παράγουν-δίνουν την κατάλληλη απόκριση.
- Σε αρκετές περιπτώσεις καρκίνων, όπου τα κακοήθη κύτταρα διεγείρονται ώστε να διαιρούνται συνεχώς, τα **μόρια-αναστολείς μεταγωγής σήματος** παρεμβαίνουν σε αυτή την ακατάλληλη σηματοδότηση.

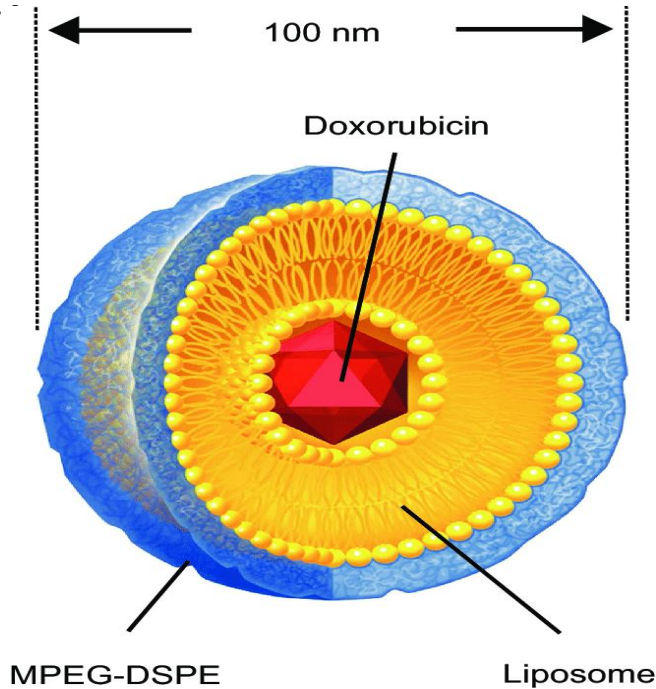
ΚΥΡΙΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΡΑΣΗΣ ΣΤΟΧΕΥΜΕΝΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

- **Επαγωγή απόπτωσης:** Μεταβολή συγκεκριμένων πρωτεϊνών στο καρκινικό κύτταρο, η οποία μεταβολή σταδιακά οδηγεί στη θανάτωση του.
- **Διαμόρφωση γονιδιακής έκφρασης:** Τροποποίηση της λειτουργίας πρωτεϊνών που ελέγχουν τη γονιδιακή έκφραση.
- **Έγκλειση αντικαρκινικών μορίων της συμβατικής ΧΜΘ σε συστήματα-ειδικές δομές μεταφοράς (vehicles) που έχουν τέτοια χημικά χαρακτηριστικά ώστε στοχεύουν στερεοχημικά τα καρκινικά κύτταρα.**
- *Παράδειγμα:* Έγκλειση δοξοροβουκίνης σε λιποσώματα με τέτοια χημικά χαρακτηριστικά ώστε να κατευθύνονται μόνο στα καρκινικά κύτταρα.



Έγκλειση δοξορουβικίνης σε λιποσώματα με τέτοια χημικά χαρακτηριστικά ώστε να κατευθύνονται (σχεδόν) μόνο στα καρκινικά κύτταρα

Pegylated Liposomal Doxorubicin for Advanced Ovarian Cancer
In Women who are Refractory to Both Platinum- and Paclitaxel-Based Chemotherapy Regimens
•January 2009
•Clinical Medicine: Therapeutics 1:CMT.S2219



ΚΥΡΙΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΡΑΣΗΣ ΣΤΟΧΕΥΜΕΝΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

- **Ανοσοθεραπεία:** Ενεργοποιεί το ανοσοποιητικό σύστημα για να καταστρέψει τα καρκινικά κύτταρα.
- Κάποιες από αυτές τις θεραπείες είναι **μονοκλωνικά αντισώματα (χημειρικά μόρια)**, τα οποία αναγνωρίζουν **συγκεκριμένα μόρια** στην επιφάνεια των καρκινικών κυττάρων και η σύνδεσή τους με τα μόρια αυτά έχει ως αποτέλεσμα την καταστολή των κυττάρων.
- Σε μία άλλη περίπτωση τα μονοκλωνικά αντισώματα συνδέονται με κύτταρα του ανοσοποιητικού για να τα ενεργοποιήσουν και να τα βοηθήσουν στη θανάτωση των καρκινικών κυττάρων.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της στοχευμένης είναι ηπιότερες από αυτές της συμβατικής ΧΜΘ

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΣΤΟΧΕΥΜΕΝΩΝ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ- ΘΕΡΑΠΕΙΑ-ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΜΕΤΑΓΩΓΗΣ ΣΗΜΑΤΟΣ (EGFRIs)

Ταξινόμηση των παραγόντων	Παράγοντες
Οι αναστολείς του υποδοχέα του επιδερμοειδούς αυξητικού παράγοντα (EGFRIs)	<u>Πρώτης γενιάς:</u> gefitinib, erlotinib και lapatinib, afatinib και d acotinib <u>Δεύτερης γενιάς:</u> afatinib και dacomitinib
Αναστολείς τυροσινικής κινάσης (TKIs)	
Μονοκλωνικά αντισώματα (mAbs)	Cetuximab και panitumumab

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΣΤΟΧΕΥΜΕΝΩΝ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ - ΘΕΡΑΠΕΙΑ-ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΜΕΤΑΓΩΓΗΣ ΣΗΜΑΤΟΣ (MKIs)

Ταξινόμηση των παραγόντων	Παράγοντες
Αναστολείς πολυκινασών (MKIs)	Αναστολείς του υποδοχέα του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGFRIs): Bevacizumab, sunitinib, sorafenib, ponatenib, pazopanib
	Αναστολείς του PDGFR (PDGFRIs): Sunitinib, sorafenib, pazopanib

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΣΤΟΧΕΥΜΕΝΩΝ
ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ
ΘΕΡΑΠΕΙΑ-ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΜΕΤΑΓΩΓΗΣ
ΣΗΜΑΤΟΣ (**RAS-RAF-MEK-ERK**):

Ταξινόμηση των παραγόντων	Παράγοντες
Αναστολείς RAS-RAF-MEK-ERK:	
Αναστολείς BRAF	Vemurafenib, dabrafenib, sorafenib
Αναστολείς MEK	Trametinib

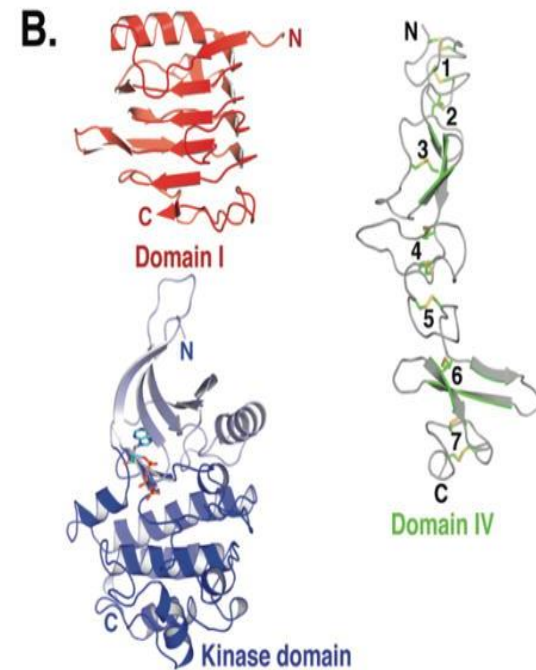
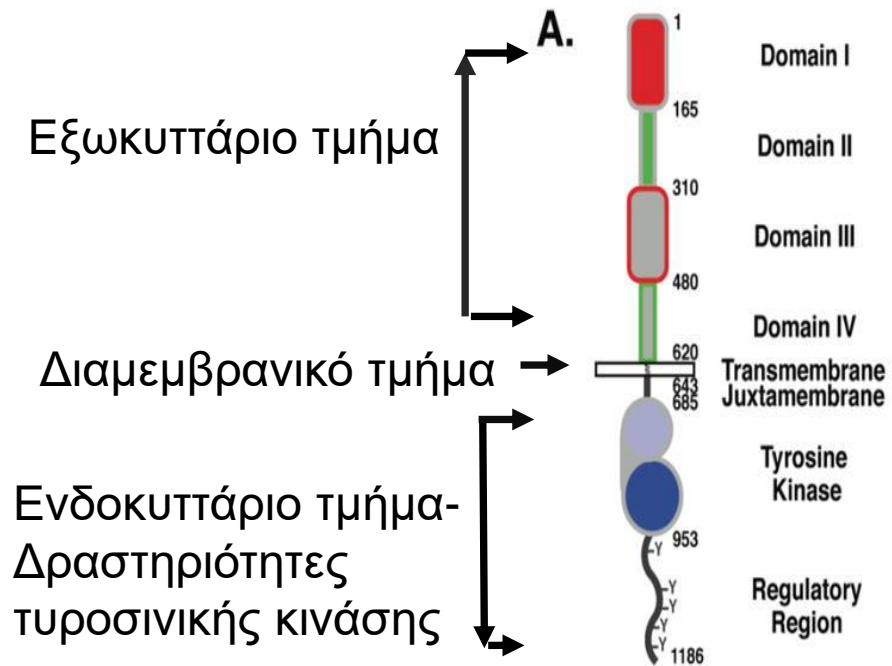
Αναστολείς μεταγωγής σήματος- Αναστολείς της τυροσινικής κινάσης

- Οικογένεια υποδοχέων τυροσινικών κινασών, όπου περιλαμβάνονται τέσσερις σχετιζόμενοι μεταξύ τους υποδοχείς, οι EGFR/c-erbB-1, HER2/c-erbB-2/c-neu, HER3/c-erbB-3 και ο HER4/c-erbB-4.
- Όλοι αυτοί οι διαμεμβρανικοί υποδοχείς:
 - α) φέρουν ομάδες τυροσίνης και
 - β) περιέχουν μια ενδογενή δραστηριότητα κινάσης

Υποδοχείς του επιδερμοειδούς αυξητικού παράγοντα (epidermal growth factor receptor - EGFR)

- Όλα τα μέλη της οικογένειας του υποδοχέα του επιδερμοειδούς αυξητικού παράγοντα χαρακτηρίζονται από αρθρωτή δομή.
- Η δομή αυτή αποτελείται από α) **εξωκυττάριο τμήμα** στο οποίο συνδέεται ο προσδέτης, β) **υδρόφοβο διαμεμβρανικό** και γ) **ενδοκυττάριο τμήμα** που φέρει δραστηριότητα **τυροσινικής κινάσης**
- Η σύνδεση του προσδέτη προάγει τη δημιουργία ομο- ή ετεροδιμερών, τα οποία με τη σειρά τους σηματοδοτούν την αυτοφωσφορυλίωση των περιοχών με δραστηριότητα τυροσινικής κινάσης.
- Οι φωσφορυλιωμένες περιοχές αποτελούν θέσεις πρόσδεσης για **ποικιλία μεταβιβαστών σήματος** και ρυθμίζουν τα βήματα του δικτύου σηματοδότησης γειτονικής σε αυτά περιοχής της μεμβράνης με αποτέλεσμα την κατάλληλη απάντηση σε ένα δεδομένο σήμα (**Μεταγωγή σήματος**)
- Η διαταραχή του συστήματος μεταγωγής σήματος είναι συνδεδεμένη με την ανάπτυξη καρκίνων

EGFR



Υποδοχείς του επιδερμοειδούς αυξητικού παράγοντα (epidermal growth factor receptor - EGFR)

Προσδέτης → δημιουργία ομο-ετεροδιμερών →

Αυτοφωσφορυλίωση κυτταρικών περιοχών με
δραστηριότητα τυροσινικής κινάσης (θέση πρόσδεσης
μεταβιβαστών σήματος) →

Πρόσδεση μεταβιβαστών σήματος στις
αυτοφωσφορυλιωμένες περιοχές →

Ρύθμιση της βιολογικής απόκρισης στο σήμα

EGFRs

• Σε πολλά νεοπλάσματα παρατηρούνται:

α) Υπερέκφραση του EGFR

β) Δυσλειτουργία του EGFR

γ) Αυτοκρινής διέγερση του EGFR

δ) Υπερέκφραση τη EGF.

Αναστολείς (EGFRIs)

- **Μικρά μόρια**

Πρώτης γενιάς: gefitinib, erlotinib και lapatinib, afatinib και dacomitinib

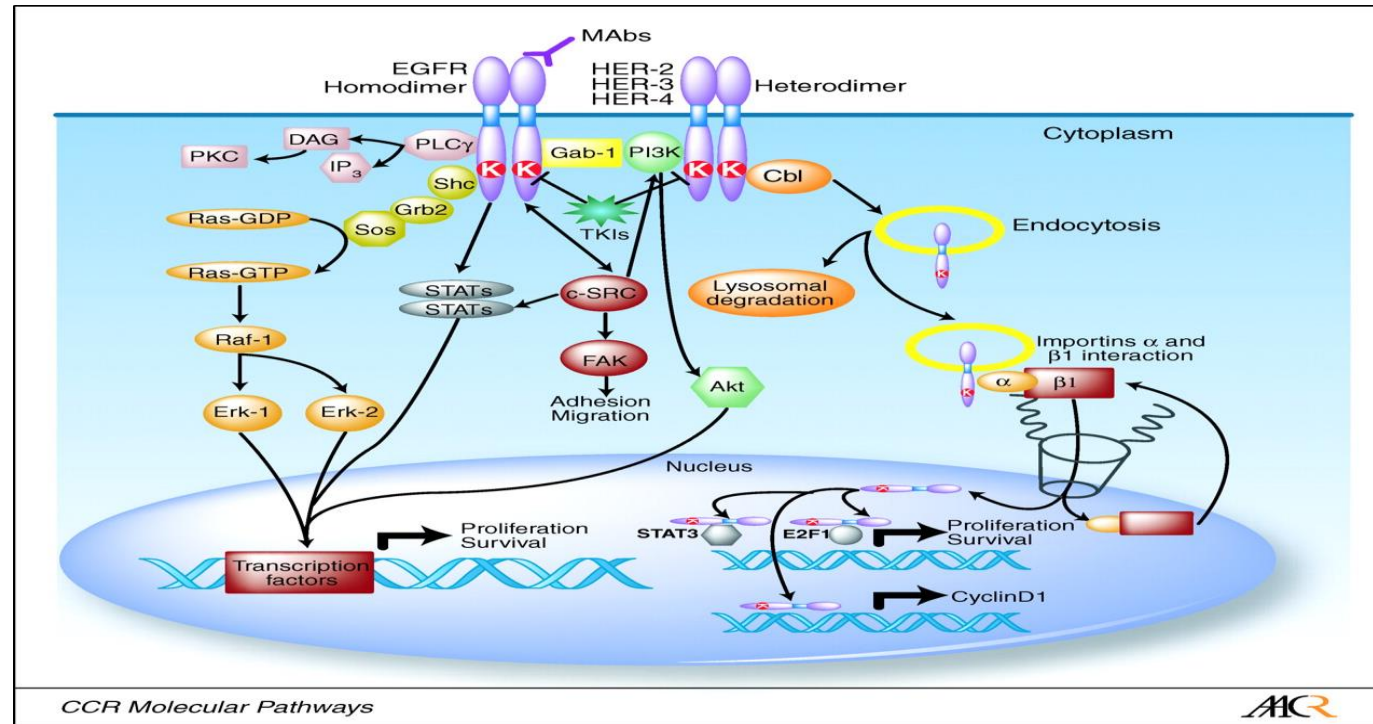
Δεύτερης γενιάς: afatinib και dacomitinib

- **Μονοκλωνικά αντισώματα (mAbs)**

Cetuximab και panitumumab

ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΟΥ EGFR ΣΤΟ ΚΥΤΤΑΡΟ ΚΑΙ mAbs: Προσδέτης, Δημιουργία ομοτεροδιμερών, Αυτοφωσφορυλίωση κυτταρικών περιοχών με δραστηριότητα τυροσινικής κινάσης (θέση πρόσδεσης μεταβιβαστών σήματος), Πρόσδεση μεταβιβαστών σήματος, Ρύθμιση της βιολογικής απόκρισης στο σήμα

Scaltrix M and Baseiga J (2006) Clinical Cancer Research, The Epidermal Growth Factor Receptor Pathway: A Model for Targeted Therapy



Υποδοχείς αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα- (Vascular endothelial growth factor receptors, VEGFR)

- Ο **αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας**, ο οποίος είναι γνωστός και ως **παράγοντας αγγειακής διαπερατότητας**, είναι μία πρωτεΐνη η οποία παράγεται από τα κύτταρα και διεγείρει το σχηματισμό των αιμοφόρων αγγείων στον οργανισμό.
- Αποτελεί υποκατηγορία αυξητικών παραγόντων που προέρχονται από αιμοπετάλια PDGFR (Platelet Derived Growth Factor Receptor).
- Εμπλέκεται τόσο **στο σχηματισμό του κυκλοφορικού συστήματος** όσο και στην **ανάπτυξη των αιμοφόρων αγγείων** από προϋπάρχοντα αγγεία.
- Ενισχύει την **μικροαγγειακή διαπερατότητα** και αποκαθιστά τη παροχή οξυγόνου στους ιστούς όταν η κυκλοφορία του αίματος είναι ανεπαρκής, όπως για παράδειγμα σε υποξικές συνθήκες.
- Συνεισφέρει στη **δημιουργία νέων αιμοφόρων αγγείων κατά την εμβρυϊκή ανάπτυξη** καθώς και μετά από τραυματισμό ή έντονη άσκηση.

Αναστολείς των υποδοχέων του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα-VEGFR1s

- Οι στερεοί όγκοι δεν μπορούν να αναπτυχθούν πέρα από ένα περιορισμένο μέγεθος χωρίς την επαρκή παροχή αίματος.
- Όσοι όμως **από αυτούς εκφράζουν την πρωτεΐνη αυτή** είναι ικανοί να αναπτυχθούν και να μετασταθούν.
- Για αυτό το λόγο αναπτύχθηκαν οι αναστολείς του VEGFR στην αντιμετώπιση του καρκίνου.

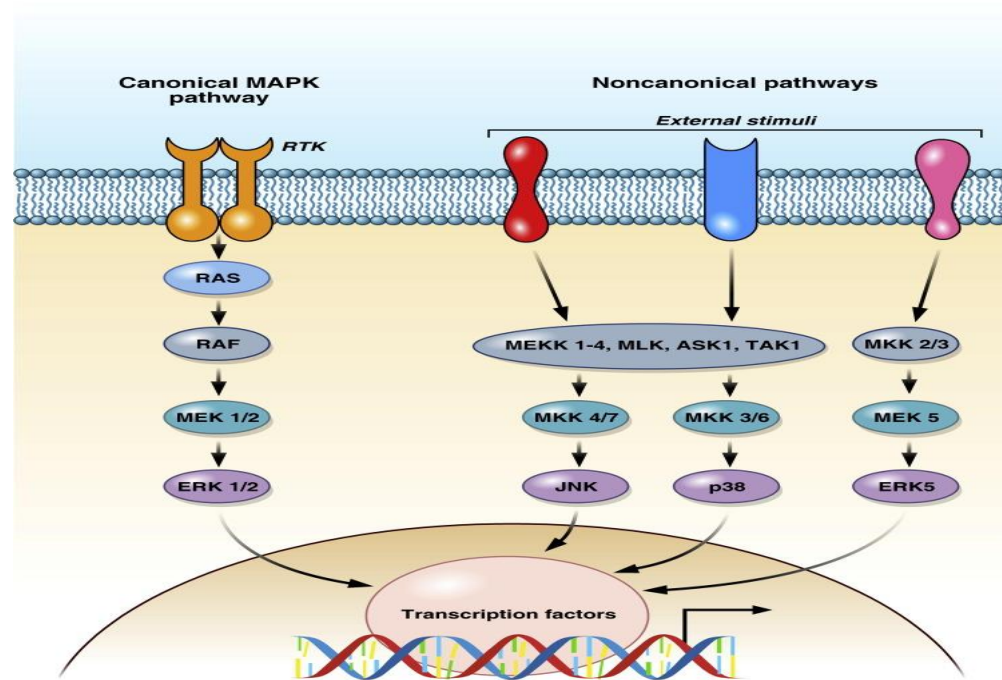
VEGFRIs και PDGFRIs

- VEGFRIs: Bevacizumab, **sunitinib**, **sorafenib**, ponatenib, **pazopanib**
- PDGFRIs: **Sunitinib**, **sorafenib**, **pazopanib**

ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ ΟΔΟΥ RAS-RAF-MEK-ERK

- Η οδός MAPK / ERK η οποία είναι επίσης γνωστή ως RAS-RAF-MEK-ERK, είναι μια αλυσίδα πρωτεϊνών στο κύτταρο που μεταδίδει σήμα από έναν υποδοχέα που βρίσκεται στην επιφάνεια του κυττάρου, στο DNA στον πυρήνα του κυττάρου.
- Οι πρωτεΐνες RAS, RAF και η πρωτεϊνική κινάση MAPK (mitogen-activated-protein-kinase-MAPK), ρυθμίζουν βασικές κυτταρικές λειτουργίες όπως την κυτταρική διαφοροποίηση, ανάπτυξη και απόπτωση

RAS-RAF-MEK-ERK



imagenesmy.com

ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ ΟΔΟΥ RAS-RAF-MEK-ERK

- Μεταλλάξεις σε γονίδια που κωδικοποιούν μέλη του σηματοδοτικού μονοπατιού RAS/MAPK, ανακαλύφθηκαν σε μια ποικιλία όγκων που περιλαμβάνουν το καρκινικό μελάνωμα, το καρκίνο του θυρεοειδούς, των ωοθηκών κτλ.
- Πολλές μεταλλάξεις των γονιδίων BRAF έχουν αυξημένη σηματοδότηση προς την οδό RAF-MEK-ERK.
- Το vemurafenib και το dabrafenib είναι αναστολείς BRAF που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία μελανωμάτων σε προχωρημένο στάδιο.

Παιδικός καρκίνος

Διακρίνονται τρεις κατηγορίες σχετικά με την πρόγνωση:

Καλή (85 % επιβίωση μετά την πενταετία), μέτρια και κακή.

Συμπέρασμα: Το όριο επιβίωσης έχει βελτιωθεί σημαντικά, άρα οι πιθανές μακροπρόθεσμες ενέργειες στη γονιμότητα λόγω της αντικαρκινικής θεραπείας αποτελούν σημαντικό πεδίο προβληματισμού και έρευνας

Παιδικοί καρκίνοι σε θήλεα

- Δυσλειτουργίες:
 - Διαφοροποίηση στην έναρξη και έκφραση της εφηβικής ηλικίας
 - Πρόωρη έναρξη, καθυστερημένη έναρξη, μειωμένη ή και ανεπαρκής ορμονική δραστηριότητα (γοναδοτροπίνες), οξεία ωοθηκική ανεπάρκεια (κυρίως στη περίπτωση ακτινοθεραπείας), ωοθηκική ανεπάρκεια, κολπική ίνωση, δυσπαρεύνοια

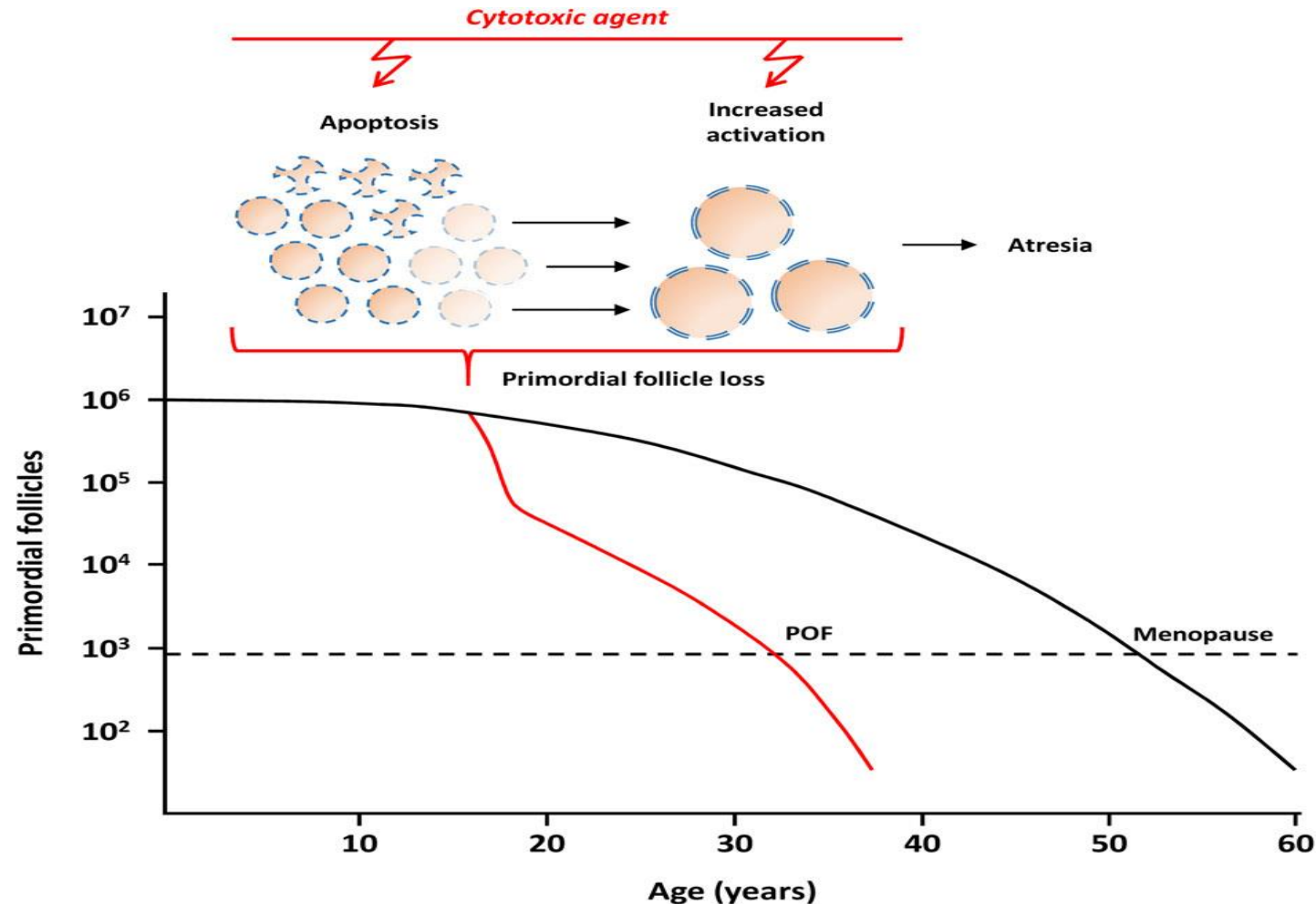
Τα θήλεα άτομα διαθέτουν ορισμένο αριθμό αρχέγονων θυλακίων από την εμβρυϊκή ηλικία.

Το έμβρυο διαθέτει 6-7 εκ. θυλάκια σε ηλικία 20 εβδομάδων.

Κατόπιν : 1-2 εκ. κατά τη γέννηση, 400,000-600,000 στην αρχή της εμμηνορρυσίας και περίπου 1000 κατά την αρχή της εμμηνόπαυσης.

Κυτταροτοξικά φάρμακα, Επίδραση σε αρχέγονα θυλάκια-Πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια (POF)

<https://doi.org/10.1002/onco.13675>
Vallet N. The Oncologist 26, (6), 2021,
Pages 492–503



Παιδικοί καρκίνοι σε θήλεα

- Η αντικαρκινική θεραπεία μπορεί να μειώσει σημαντικά τον αριθμό των ωοθυλακίων :

Οξεία ωοθηκική ανεπάρκεια: Απώλεια ωοθηκικής λειτουργίας με αμηνόρροια και προβλήματα στην εφηβική ανάπτυξη.

Πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια: Πρόωρη διακοπή εμμηνορρυσίας λίγο πριν την ηλικία των 40 ετών, μετά όμως από αρκετά χρόνια κανονικής ωοθηκικής λειτουργίας (παράθυρο γονιμότητας) .

Προσοχή: Ο αριθμός των αρχέγονων θυλακίων από το έμβρυο στο νεογέννητο αλλά και κατά την πρόοδο της, μειώνεται φυσιολογικά, οπότε **όσο νωρίτερα γίνει η λήψη** της αντικαρκινικής θεραπείας, τόσο μεγαλύτερος ο αριθμός των αρχέγονων θυλακίων που υπάρχει, άρα **μικρότερη η βλάβη που προκαλείται.**

Παιδικοί καρκίνοι σε θήλεα

- Η οξεία ωοθηκική ανεπάρκεια παρουσιάζεται περίπου μόνο στο 6.3 % των επιβιωσάντων
- Η πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια εμφανίζεται σε ποσοστό 8% έναντι 0.8 % που εμφανίζεται στην ομάδα control.
- Τα επίπεδα της FSH κυμαίνονται σε μετα-εμμηνοπαυσιακές τιμές και συνοδεύονται από ακανόνιστο κύκλο εμμηνορρυσίας.

Παιδικοί καρκίνοι σε θήλεα

- Κατηγοριοποίηση αντικαρκινικών φαρμάκων ανάλογα με την τοξικότητα στις γονάδες:
- Υψηλού κινδύνου: Αλκυλιωτικά (κυκλοφωσφαμίδιο και παράγωγά του, bisulfan, χλωραμβουκίλη, προκαρβαζίνη, μελφαλάνη χλωρομεθαμίνη).
- Μεσαίου κινδύνου: Παράγωγα πλατίνας, Ανθρακυκλίνες (παράγοντας ενδοπαρεμβολής), Παράγωγα ταξόλης
- Χαμηλού κινδύνου: Αλκαλοειδή *Vinca* (αναστολέας μίτωσης), μπλεομυκίνη, αντιμεταβολίτες (μεθοτρεξάτη, 5 –φθοροουρακίλη)

Κίνδυνοι υπογονιμότητας ανάλογα με τον τύπο της κακοήθειας (παιδική ηλικία-θήλεα)

- Τα κριτήρια συσχετίζονται με την αντικαρκινική θεραπεία και τον πιθανό συνδυασμό με ακτινοθεραπεία
- Χαμηλός κίνδυνος: Οξεία λεμφοβλαστική αναιμία, σάρκωμα μαλακών μοριών I, ρετινοβλάστωμα, καρκίνος εγκεφάλου –μόνο χειρουργείο και ακτινοβολήση κρανίου < 24 Gy
- Μεσαίος κίνδυνος: Οξεία μυελοβλαστική λευχαιμία, ηπατοβλάστωμα, οστεοσάρκωμα, σάρκωμα μαλακών μοριών II ή III, νευροβλάστωμα, Non-Hodgkin λέμφωμα, Hodgkin λέμφωμα, καρκίνος εγκεφάλου και ακτινοθεραπεία > 24 Gy

Κίνδυνοι υπογονιμότητας ανάλογα με τον τύπο της κακοήθειας (παιδική ηλικία-θήλεα)

- Υψηλός κίνδυνος > 80 %
 - Ακτινοθεραπεία ολόκληρου του σώματος,
 - Εντοπισμένη ακτινοθεραπεία πυέλου-λεκάνης
 - Χημειοθεραπεία που προηγείται της μεταμόσχευσης μυελού
 - Hodgkin –θεραπεία με αλκυλιωτικά
 - Σάρκωμα μαλακών μορίων IV
 - Μεταστατικό Ewing's σάρκωμα

Παιδικός καρκίνος-Προεφηβική -Εφηβική ηλικία άρρενα

- Καθυστερημένη εφηβεία ή διακοπή-καθυστερημένη εξέλιξη της εφηβείας
- Αγόρια που έχουν λάβει γοναδοτοξική θεραπεία πριν την έναρξη της εφηβείας, συστήνεται να παρακολουθούνται για την αύξηση του μεγέθους των όρχεων.
- Δευτερογενή χαρακτηριστικά όπως η ανάπτυξη του τριχώματος στη γεννητική περιοχή μπορεί να γίνει και από τα ανδρογόνα που παράγονται από τα επινεφρίδια.

Καρκίνος παιδικής ηλικίας, εφηβικής ηλικίας, νεαρών ενηλίκων-Άρρενα

Υποανδρογονισμός: Σύμπτωμα: Καθυστερημένη ή προβληματική εξέλιξη της εφηβείας:
Αλκυλιωτικά, Ακτινοθεραπεία, Ορχεκτομή, Εγχείρηση που διαταράσσει τον υποθαλαμικό-υποφυσιακό-άξονα

Παράγοντες κινδύνου: Υψηλή δόση/συνδυασμός αλκυλιωτικών, Χημειοθεραπεία σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία σε όργανα στόχους όπως όρχεις, λεκάνη και νεαρή ηλικία έναρξης της αντικαρκινικής θεραπείας

- Καρκίνος παιδικής ηλικίας:

Πρόωρη εφηβεία-Πρώιμη έναρξη της εφηβείας -

Παράγοντες κινδύνου: Ακτινοθεραπεία της περιοχής του υποθαλάμου, νεαρή ηλικία έναρξης της αντικαρκινικής θεραπείας

- Καρκίνος παιδικής ηλικίας, εφηβικής ηλικίας, νεαρών ενηλίκων:

Μειωμένη γονιμότητα: Ολιγοσπερμία, αζωσπερμία. Μπορεί να είναι αναστρέψιμη κάποια χρόνια μετά τη θεραπεία

Παράγοντες κινδύνου: Αλκυλιωτικά, Ακτινοβόληση, Ορχεκτομή, Εγχείρηση που διαταράσσει τον υποθαλαμο-υποφυσιακό άξονα

Μειωμένη γονιμότητα: Ολιγοσπερμία, αζωσπερμία. Μπορεί να είναι αναστρέψιμη κάποια χρόνια μετά τη θεραπεία

Η μειωμένη γονιμότητα μπορεί να οφείλεται σε ανεπαρκή σπερματογένεση λόγω της γοναδοτοξικής θεραπείας, διαταραχή των γονοδοτροπινών λόγω ΧΜΘ στο ΚΝΣ, ή δυσλειτουργία του ουροποιογεννητικού συστήματος, η οποία κυρίως σχετίζεται με εγχείρηση ή ακτινοθεραπεία στην περιοχή,

Μελέτες για την κυκλοφωσφαμίδη- αλκυλιωτικό

- Η ΧΜΘ έγινε σε προεφηβική ηλικία-άρρενες. Οι επιδράσεις αναφέρονται σε αυτή την ηλικία

Μελετήθηκε το διάστημα πριν την έναρξη της θεραπείας, κατά τη θεραπεία και στο τέλος της θεραπείας ή και 1 χρόνο μετά.

Μείωση του μεγέθους των όρχεων, μείωση των γεννητικών κυττάρων (germ cells), ίνωση του ιστού.

Οι επιδράσεις φαίνεται να είναι χρονο-και δοσοεξαρτώμενες.

Επειδή οι μελέτες είναι λίγες, επειδή ορισμένες φορές συνχορηγούνται και άλλα φάρμακα, είναι δύσκολο να ορισθεί η δόση, πάνω από την οποία παρατηρείται η γοναδοτοξικότητα

Μελέτες για την κυκλοφωσφαμίδη- αλκυλιωτικό

Μόνο ένα μικρό ποσοστό των ασθενών παρουσίασε οξεία βλάβη στους όρχεις μετά τη χορήγηση κυκλοφωσφαμίδης. Ενδεχομένως η βαρύτητα της βλάβης να σχετίζεται με την ηλικία αλλά και προδιαθεσιακούς παράγοντες.

- Η ΧΜΘ έγινε σε προεφηβική ηλικία-άρρενες. Αναφέρονται οι επιδράσεις μετά τη ΧΜΘ

1-5 έτη και 6-10 έτη μετά φαίνεται να παρατηρούνται ακόμη παθολογικές επιδράσεις χρόνο- και δοσο-εξαρτώμενες.

9 χρόνια μετά φαίνεται σε κάποιες περιπτώσεις να υπάρχουν μόνο τα κύτταρα Sertolli

Μελέτες για την κυκλοφωσφαμίδη-αλκυλιωτικό

Σημαντικό ρόλο διαδραματίζουν:

Υψηλές σωρευτικές δόσεις, η ηλικία που έγινε η ΧΜΘ (μικρή προεφηβική ηλικία-μικρή ανάπτυξη Sertolli και Leydig) –χειρότερη επίδραση

- Μελλοντικές-Πιθανές λύσεις για την προφύλαξη της γονιμότητας

Προ-κλινικές μελέτες

Αμιφοστίνη-Κυτταροπροστατευτικό-αντιοξειδωτικός μεταβολίτης

Καρνιτίνη-Μεταφέρει τα λιπαρά οξέα στα μιτοχόνδρια, γεγονός που βοηθά στην ωρίμανση των γεννητικών κυττάρων, στην κινητικότητα και την πυκνότητα του σπέρματος-Αντιοξειδωτική δράση

Κορυκουμίνη, Ασκορβικό οξύ, Ρεσβερατρόλη, Ουσίες από το φυτό *Ginseng*

Ενήλικες άνδρες –κλασσική ΧΜΘ και γονιμότητα

- Τα αλκυλιωτικά (κυρίως) βλάπτουν το σπέρμα
- 15-30 % παρουσιάζουν απώλεια γονιμότητας
- Η πυκνότητα του σπέρματος δεν επηρεάζεται συνήθως στην αρχή της θεραπείας, αλλά 1-2 μήνες μετά.
- Αν η ΧΜΘ έχει χαμηλή κυτταροτοξικότητα, η πυκνότητα αποκαθίσταται 3 μήνες μετά τη λήξη της ΧΜΘ-ο χρόνος αποκατάστασης εξαρτάται από το συνδυασμό και τη διάρκεια της ΧΜΘ
- Διαδραματίζει ρόλο και το επίπεδο γονιμότητας πριν τη νόσο και τη ΧΜΘ

Ενήλικες γυναίκες – κλασσική ΧΜΘ και γονιμότητα

- Οι θεραπείες μπορεί να επηρεάσουν τον νευροενδοκρινή άξονα, τα ανώριμα και τα αναπτυσσόμενα ωοθυλάκια μέσα στις ωοθήκες.
- Μπορεί να επηρεαστεί η ωοθηκική εφεδρεία (αριθμός ωοθυλακίων) της γυναίκας και να προκληθεί βλάβη στο σύστημα αναπαραγωγής, με συνέπεια παρεμπόδιση της εμφύτευσης του γονιμοποιημένου ωαρίου, της ανάπτυξης του εμβρύου ή/και της ολοκλήρωσης της εγκυμοσύνης.

Ενήλικες γυναίκες – κλασσική ΧΜΘ και γονιμότητα

- Σημαντικό ρόλο στην επίδραση της γονιμότητας διαδραματίζουν ο τύπος και το στάδιο της νόσου, το θεραπευτικό σχήμα, η ηλικία και η γονιμότητα που είχε πριν αρχίσει τη θεραπεία.
- Οι νεαρές γυναίκες έχουν νοσήσει και λάβει θεραπεία για το μελάνωμα ή τον καρκίνο του θυρεοειδούς έχουν παραπλήσια ποσοστά εγκυμοσύνης με τον γενικό πληθυσμό. Αντιθέτως, όσες έχουν νοσήσει από καρκίνο του μαστού, φαίνεται να έχουν υψηλότερα ποσοστά υπογονιμότητας
- Υπάρχουν μελέτες που συστήνουν την καταστολή της ωοθηκικής λειτουργίας, με στόχο τη διατήρηση της ωοθηκικής εφεδρείας, με χορήγηση φαρμάκων (ανάλογα της GNRH) 1-2 εβδομάδες πριν από την έναρξη της θεραπείας.

Στοχευμένη Θεραπεία-Επίδραση στη γονιμότητα

- Καρκίνος του μαστού και καρκίνος του τραχήλου της μήτρας είναι οι καρκίνοι που διαγιγνώσκονται πιο συχνά στη διάρκεια της εγκυμοσύνης.
- Ακολουθούν το μελάνωμα, λέμφωμα και λευχαιμία.

Στοχευμένη θεραπεία-Διαδικασίες στις οποίες λαμβάνουν μέρος οι μοριακοί στόχοι των φαρμάκων της στοχευμένης θεραπείας

- **PDGF ***

Μετατροπή των αρχέγονων (primordial) θυλακίων σε κύρια (primary) Κύτταρα Leydig

- **EGF ***

Ανάπτυξη και διαφοροποίηση των ωοθυλακίων
Ανάπτυξη των όρχεων και σπερματογένεση

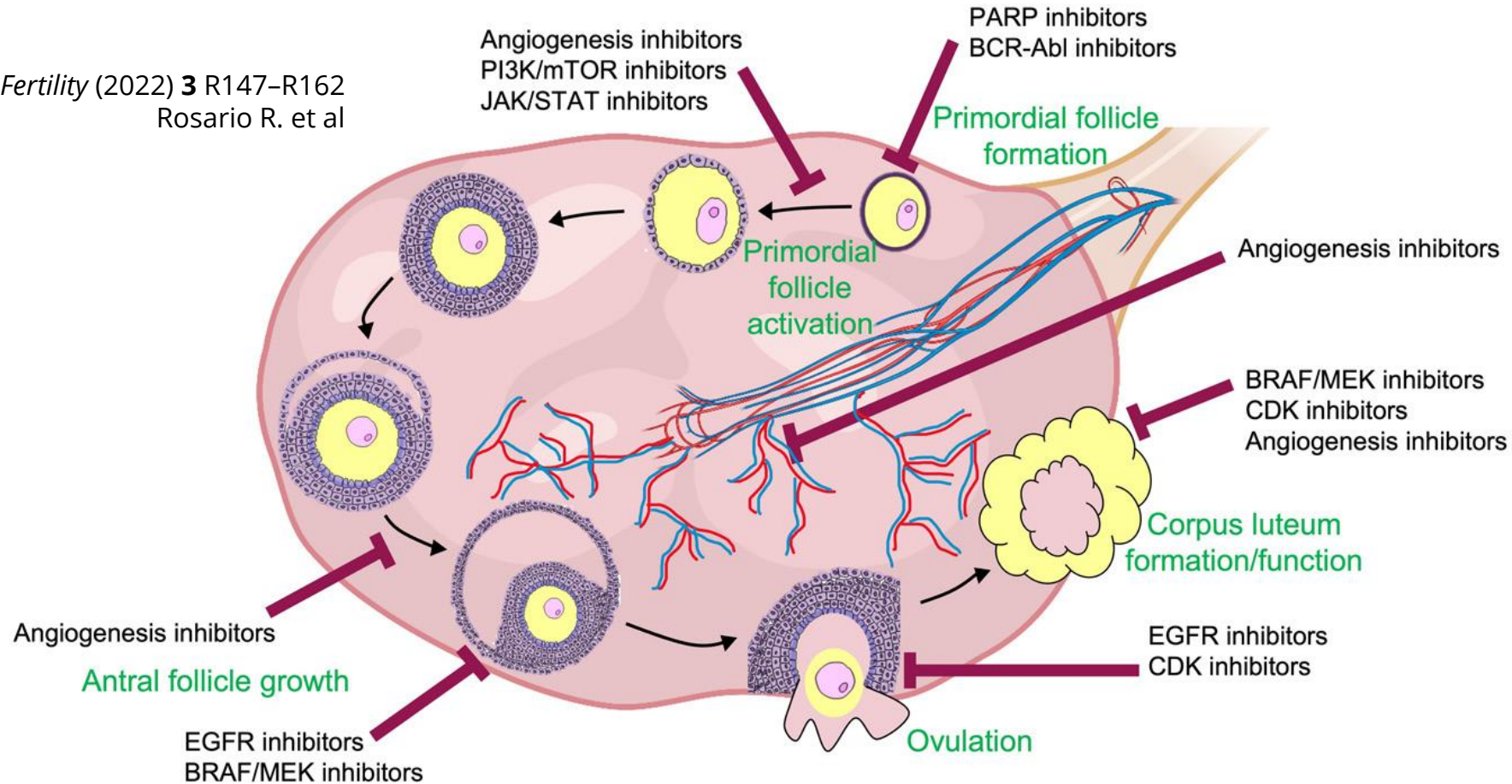
- **VEGF ***

Μετακίνηση των ωοκυττάρων
Ομοίωση των σπερματογονικών βλαστοκυττάρων

* Μοριακοί στόχοι στοχευμένης θεραπείας

Στοχευμένη θεραπεία-Θεωρητικοί μηχανισμοί υπογονιμότητας

Reproduction and Fertility (2022) **3** R147–R162
Rosario R. et al



1. Αντι-αγγειογεννητικοί παράγοντες (VEGF)

- Sunitinib (αντι-αγγειογεννητική στοχ. Θεραπεία)

Οι προ-κλινικές δοκιμές δείχνουν μικρή επίδραση στη γονιμότητα και στα δυο φύλα.

Όμως οι αναστολείς τυροσινικών κινασών (TKIs) όπως είναι οι αντι-αγγειογεννητικοί παράγοντες έχουν εμβρυϊκή τοξικότητα σε προ-κλινικά πειράματα

Υπάρχει κίνδυνος τερατογένεσης αν λαμβάνεται κατά την εγκυμοσύνη

- Το ίδιο ισχύει για σοραφενίμπη, παζοπανίμπη
- Σχετικά με το μονοκλωνικό αντίσωμα μπεβασιζουμάμπη: προ-κλινικές μελέτες δείχνουν αναστολή της ωρίμανσης των ωοθυλακίων

Επίσης έχει αποδειχθεί ότι προκαλεί πρωτεϊνουρία και υπέρταση, άρα μπορεί να συσχετισθεί με προεκλαμψία

Μπεβασιζουμάμπη

- Οι επιδράσεις της εξαρτώνται αν χορηγείται bolus ή με ενδοφλέβια έγχυση

* Χορηγείται off label για την παθολογική ανάπτυξη των αιμοφόρων αγγείων κάτω από την ωχρά κηλίδα-Οφθαλμολογική καλοήθης πάθηση

2. Αντι-EGF

Αναστολείς του επιδερμοειδούς αυξητικού παράγοντα

- Τραστουζουμάμπη

Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης οδήγησε σε περιπτώσεις ολιγοϋδραμνίου που εκδηλώθηκαν ως θανατηφόρα πνευμονική υποπλασία, σκελετικές ανωμαλίες και νεογνικός θάνατος.

Γενικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τραστουζουμάμπη δεν πρέπει να προκύψει εγκυμοσύνη (Επικίνδυνη ιδιαίτερα κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο)

ΧΜΘ-Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης:

Αντιμεταβολίτες

- Οι αντιμεταβολίτες, ιδιαίτερα η μεθοτρεξάτη, έχουν το υψηλότερο τερατογόνο δυναμικό, ενώ διατίθενται αντικρουόμενες αναφορές σχετικά με τις επιδράσεις του αραβινοσίδη της κυτοσίνης στην εμβρυϊκή ζωή.

Αλκυλιωτικοί παράγοντες

- Μεταξύ των αλκυλιωτικών παραγόντων, η βου σουλφάνη, η χλωραμβουκίλη και η δακαρβαζίνη έχει αναφερθεί ότι επιδεικνύουν τερατογόνες επιδράσεις.

Αντικαρκινικά Αντιβιοτικά

Οι ανθρακυκλίνες θεωρούνται ασφαλέστερα κυτταροστατικά φάρμακα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ιδιαίτερα όταν χορηγούνται κατά το δεύτερο ή το τρίτο τρίμηνο. Δεν έχει παρατηρηθεί πρόωρη ή όψιμη καρδιοτοξικότητα σε έμβρυα, νεογνά, παιδιά ή εφήβους.

Αλκαλοειδή της Vinca

- Τα Αλκαλοειδή της *Vinca* θεωρούνται ως τα λιγότερο ισχυρά τερατογόνα ή φάρμακα που επάγουν δυσμορφίες.

Ταξάνες

- Η χρήση ταξανών (πακλιταξέλη ή δοσεταξέλη) φαίνεται ότι είναι εφικτή μετά το πρώτο τρίμηνο, μολονότι λιγότερες από 50 περιπτώσεις διατίθενται στη βιβλιογραφία.

Παράγωγα πλατίνης

- Αυτά τα φάρμακα βρέθηκαν να είναι ασφαλή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Ωστόσο, ορισμένες περιπτώσεις ωτοτοξικότητας έχουν καταγραφεί.

Στοχευμένη θεραπεία

- Η τραστουζουμάμπη σχετίζεται με ολιγοϋδράμνιο ή ανυδράμνιο, νεογνικούς θανάτους και παροδική αναπνευστική ή νεφρική ανεπάρκεια. Η ριτουξιμάμπη μπορεί να χορηγηθεί χωρίς κίνδυνο συγγενών ανωμαλιών. Για την ιματινίμπη, τη σουνιτινίμπη, τη σοραφενίμπη ή τη νιλοτινίμπη, δεν υπάρχουν ακόμα επαρκή δεδομένα.

Ορμονική θεραπεία Γενικά, δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Ασφάλεια της διατήρησης της γονιμότητας πριν και μετά την αντικαρκινική θεραπεία σε γυναίκες με Ca μαστού

Meta-ανάλυση

Ερώτημα 1^ο

Είναι ασφαλής η ελεγχόμενη ωοθηκική διέγερση πριν τη ΧΜΘ (controlled ovarian stimulation, COS)

Ερώτημα 2^ο

Είναι ασφαλείς οι μέθοδοι υποβοηθούμενης αναπαραγωγής μετά τον καρκίνο του μαστού και την ΧΜΘ

Ασφάλεια της διατήρησης της γονιμότητας πριν και μετά τη ΧΜΘ σε γυναίκες με Ca μαστού

Απαντήσεις:

Στατιστικά στοιχεία:

Η COS πριν τη ΧΜΘ και οι μέθοδοι υποβοηθούμενης αναπαραγωγής μετά τη ΧΜΘ δεν φαίνεται να συσχετίζεται με δυσάρεστη πρόγνωση:
α) επανεμφάνιση του Ca μαστού β) θάνατο και γ) το χρονικό διάστημα ελεύθερο νόσου

Σκέψεις Ογκολόγων: 1) Υπάρχει επιφύλαξη για την ασφάλεια της COS, ειδικά για τους ορμονοεξαρτώμενους όγκους 2) Τα δεδομένα είναι ακόμη λίγα για την ασφάλεια των μεθόδων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και την επίτευξη εγκυμοσύνης σε ασθενείς μετά από ΧΜΘ για Ca μαστού

Ενδεικτική βιβλιογραφία

Allen CM. *Reproduction Fertility* (2021) 2: L7-L9

Allen CM et al. *Reproduction* (2018) 156 (R209-2230)

Arecco L et al. *Human Reproduction* (2022) 37 : 954-968

Beau . et al *Advanced and Experimental Cell Biology* (2019) 1166: 189- 193

Bezerra MA et al *Reproduction in Domestic Animals* (2018) 53:1298–1305.

McLaughlin M et al. *Human Reproduction* (2017) 32:165–174.

Oktay K et al. *J Oncology Practice* (2018) 14:381–5.

Poganitsch-Korhonen M et al. (2017) 31: 1460–1463.

Rosario R et al. *Reproduction and Fertility* (2022) 3 R147–R162

Stukenborg J-B et al. *Reproduction* (2018b) 33: (1677-1683)

Suzuki K et al. *Urologia Internationalis* (2013) 91:445–50.

Yumura Y et al. *Reproductive Medicine and Biology* (2022) e12481

Yasueda A et al. *Integrative Cancer Therapies* (2016) 15: 17–39.

Vallet N. *The Oncologist* (2021) 26:492–503