UPPSALA
UNIVERSITET

Tyrosinkinasinhibitorer i dagens cancerterapi

Hanna Börjeson

Independent Project in Biology
Självständigt arbete i biologi, 15 hp, höstterminen 2016
Institutionen för biologisk grundutbildning, Uppsala universitet

Tyrosinkinasinhibitorer i dagens cancerterapi

Hanna Börjeson

Självständigt arbete i biologi 2016

Sammandrag

Kampen för att hitta ett botemedel mot cancer har pågått under många år och under de senaste årtiondena har en helt ny grupp av läkemedel utvecklats där tyrosinkinaser och dess undergrupper är huvudmålet för cancerterapin. Detta har gjorts då tyrosinkinaser har visat sig spela en betydande roll i utvecklingen av många sjukdomstillstånd inklusive cancer (Lin *et al.* 2000). Koppling till cancer baseras på tyrosinkinasreceptorernas involvering i cellsignaleringen, vilket sker genom att ATP fosforyleras. Detta genererar en aktivering av tyrosinkinasdomänen som kan vidarebefordra signaler inom cellen, som övergår till celltillväxt. Om det skulle uppstå en förändring hos tyrosinkinasreceptorerna så kan det leda till överuttryckning av signalerna som genererar celltillväxt, vilket då svarar mot celltillväxt i kroppen. Genom att använda specifika läkemedel, tyrosinkinasinhibitorer, så hämmas signaleringen och celltillväxten kan stanna av.

Att blockera de förändrade tyrosinkinasreceptorerna sker genom att tyrosinkinasinhibitorer bland annat agerar som ATP analoger, och på så sätt inhiberas fosforyleringen hos tyrosinkinaserna. Att använda inhibitorer som en metod i cancerterapi har visat sig ha mindre biverkningar än traditionell behandling med cytostatika har. Men behandling med tyrosinkinasinhibitorer är inte helt problemfria, då resistens kan uppstå mot inhibitorerna. Resistensen leder i sin tur till att cancern återigen växer och behandlingen måste avbrytas. Denna resistens är ett omfattande problem då behandlingar inte längre kan utföras som planerat. Resistensutvecklingen kan motverkas genom att nya slags inhibitorer utvecklas, så kallade andra och tredje generationens inhibitorer.

Det huvudsakliga syftet med denna litteraturstudie är att beskriva hur tyrosinkinasinhibitorerna används vid cancerterapi när tyrosinkinasreceptorerna som reglerar cellsignaleringen har undergått genamplifikation eller förändringar i form av mutation.

Inledning

Cancer är ett tillstånd då celltillväxten är ohämmad och oreglerad. Tumörer finns i två huvudsakliga former, benigna eller maligna, det vill säga godartade respektive elakartade. Benigna tumörer påverkar inte närliggande vävnader till skillnad från maligna tumörer. Maligna har även förmågan att bilda metastaser (så kallade dottertumörer), som kan spridas i kroppen från primärtumören (Weinberg 2014). Uppkomsten av cancer kan ske på en rad olika sätt beroende på vilken typ det handlar om. Denna text kommer handla om hur cancer kan uppstå via tyrosinkinaser, som genomgår modifieringar i form av mutationer och amplifikationer och ge upphov till bland annat kronisk myeloisk leukemi (KML), koloncancer, bröstcancer, neuroblastoma med flera (Hatada *et al.* 1991).

Tyrosinkinaser är en undergrupp till proteinfamiljen kinaser. Det är ett enzym vars huvudsakliga uppgift är att katalysera överföringen av en fosfatgrupp, från adenosintrifosfat (ATP) (Ghosh *et al.* 2001), till ett annat protein. Tyrosinkinaser är uppdelade i två huvudsakliga familjer som består av receptortyp och icke-receptortyp, båda dessa kan bidra till den onkogena tillväxten som sker vid cancer. Det som kopplar samman tyrosinkinaser och cancer är bland annat fysiologiska funktioner i kroppen som tyrosinkinaser ansvarar för. En

av dessa funktioner är att kontrollera celltillväxt, vilket sker genom signalering; felaktig reglering av dessa proteiner och signalering kan därmed orsaka cancer (Ghosh *et al.* 2001).

Tyrosinkinaser är en stor familj med många undergrupper, bland annat epidermis tillväxtfaktorreceptor (EGFR) som tillhör undergruppen receptortyp. Medicinsk behandling riktad mot förändringar i EGFR kan ske på två olika sätt, det ena genom inhiberingen av ligandbindningen via anti-EGFR antikroppar, den andra strategin är inhiberingen av tyrosinkinasaktivitet hos EGFR som kallas tyrosinkinasinhibering (TKI). Detta sker genom att inducera en TKI minskar fosforyleringen hos tyrosinkinasdomänen via aminosyrorna serin-och treoninkedjan. Denna inducering blockerar liganden, epidermis tillväxtfaktor (EGF) från att binda så att fosforyleringen hos receptorn inte kan ske (Czech & Davis 1985).

Syfte och metod

I denna litteraturstudie kommer fokusen vara på hur cancer som uppkommit via EGFR som kan behandlas med hjälp av TKI. Då EGFR är vanligt förekommande i flera olika typer av cancer så finns det mycket forskning gjord för att få en ökad förståelse om tyrosinkinaser. Jag kommer i detta arbete ta upp hur tyrosinkinaser kan påverkas till att generera ohämmad celltillväxt som kan leda till att cancerceller bildas. Detta i sin tur gör inhibitorer intressanta då de kan hämma okontrollerad celltillväxt genom att inhibera tyrosinkinasreceptorer (TKR) (Bange *et al.* 2001) och således minska tumörbördan hos patienten.

För att kunna förstå hur TKI kan vara verksamma mot cancer kommer även en redogörelse för TKIs involvering i onkogen cellbildning tas upp i detta arbete. Detta sker genom genomgång av studier inom detta ämne.

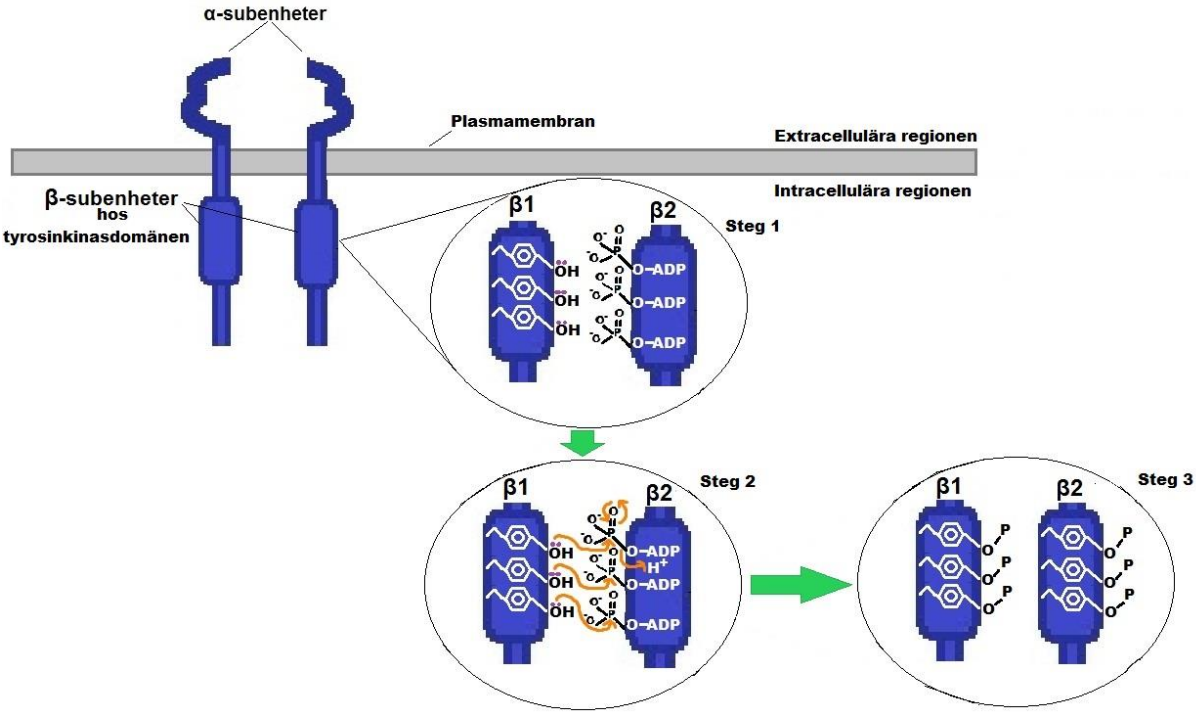
Tyrosinkinaser

Tyrosinkinaser har baserat på dess celltillväxtfaktorer varit ett intressant område inom onkologi sedan mitten av 1980-talet, då de första studierna angående deras medverkan i cancer började komma (Czech & Davis 1985). Det finns åtminstone 90 olika kända gener i det mänskliga genomet som kodar för tyrosinkinaser. Dessa är indelade i två huvudgrupper, receptortyp och icke-receptortyp, där det finns 58 olika tyrosinkinaser av receptortyp och 32 olika icke-receptortyp.

Tyrosinkinasreceptorer, TKR, är ett transmembranprotein som är lokaliserad i plasmamembranet hos celler, vilket skiljer de intra- och extracellulära tyrosinkinasdomänerna åt (Bange *et al.* 2001). TKR består av två monomerer i sitt inaktiva tillstånd som är uppdelade i intra- och extracellulära domäner. Extracellulära domänen är kopplad till ligandbindning. Den intracellulära domänen består av en tyrosinkinasdomän. När en ligand binder till den extracellulära domänen hos TKR sker det en konformationsförändring som inducerar dimerisering av receptormonomererna. Detta leder till en aktivering av TKR och autofosforylering av tyrosinkedjor som finns på tyrosinkinasdomänen (Figur 1) (Greenfield *et al.* 1989, Heldin 1995, Bange *et al.* 2001).

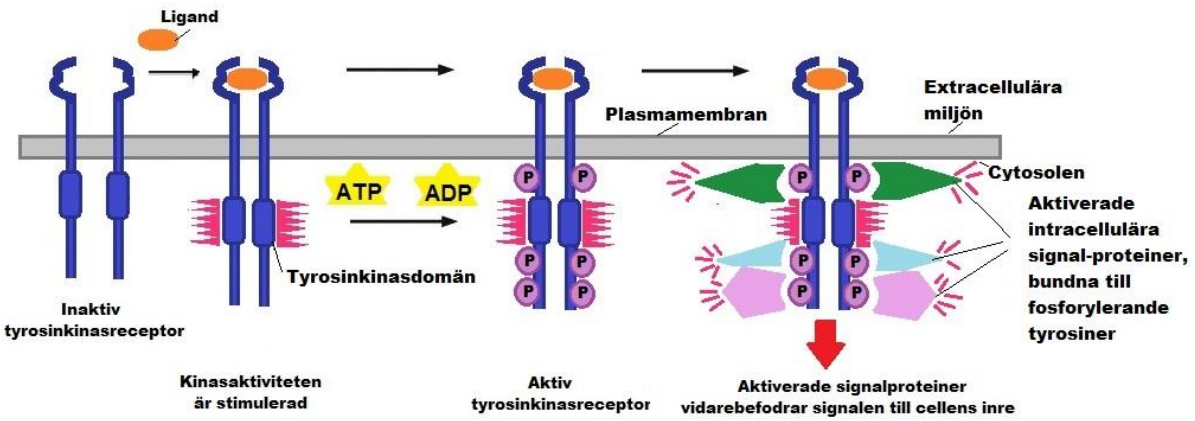
Autofosforylering är en komplicerad process som huvudsakligen innebär att kinaset fosforylerar sig själv (Weinberg 2014). Autofosforyleringen sker mellan de två β-subenheterna, β1 och β2, i den intracellulära domänen av de två tyrosinkinasdomänerna (TK-domän) av TKR. β-subenheterna består bland annat av tre tyrosinkedjor med tillhörande OH-grupp. När tyrosinkinaser genomgår en konformationsförändring och dimeriseras aktiveras en av β-subenheterna, till exempel β1. Detta betyder att den andra TK-domänen, β2, tillåter ATP

att binda till sin aktiva subenhet, β1. Denna bindning medför att en tyrosinsidokedja på β1 TK-domänen kan agera substrat och därmed fosforylera ATP. Syret från OH-gruppen hos tyrosinsidokedjan kommer reagera med fosfatgruppen hos ATP som är bundet till β2 kinasdomänen. Detta gör att den lämnade gruppen blir adenosindifosfat (ADP) hos β2. Det som sker i β1 TK-domänen är att fosfatgruppen från ATP övergår till β1. Denna övergång bildar en fosfat-tyrosin, där vätet har blivit ersatt av fosfatgruppen. Eftersom dessa två TK-domäner är identiska så kommer denna reaktion även ske hos β2 kinasdomänen och det kommer finnas totalt 6 fosfatgrupper hos de två TK-domänerna (Figur 1) (Nelson *et al.* 2008).



Figur 1. Schematisk figur över hur autofosforylering sker hos β-subenheterna i tyroskinkinasdomänen i tre huvudsakliga steg. Steg 1 tydliggör tyrosinkinkedjan och hur ATP är bundet till β-subenheten.Steg 2, visar på vätet från tyrosinet attackerar fosfatgruppen på ATP som befinner sig på β2. Steg 3 visar hur fosfatgruppen sedan binder till tyrosinet och således aktiverar tyrosinkinasdomänen.

När tyrosinkinasreceptorer är inaktiva sker det ingen signalering. För att signalering ska kunna ske behöver de bli stimulerade av en signalmolekyl i form av en ligand (Figur 2). När liganden binder till sin bindningsplats på receptorn aktiveras tyrosinkinasdomänen, vilket generar omvandling av ATP till ADP. Adderingen av fosfatgruppen gör att tyrosinsidokedjan går från att vara polär till att vara en laddad grupp. Den laddade tyrosinsidokedjan kan därefter vidarebefordra signaler inom cellen (Figur 2). Tyrosinkinasdomänen som är lokaliserad i cytosolen hos TKR som signalerar via tyrosinkinasaktivitet. I den extracellulära miljön varierar domänen beroende på receptortyp (Nelson *et al.* 2008).

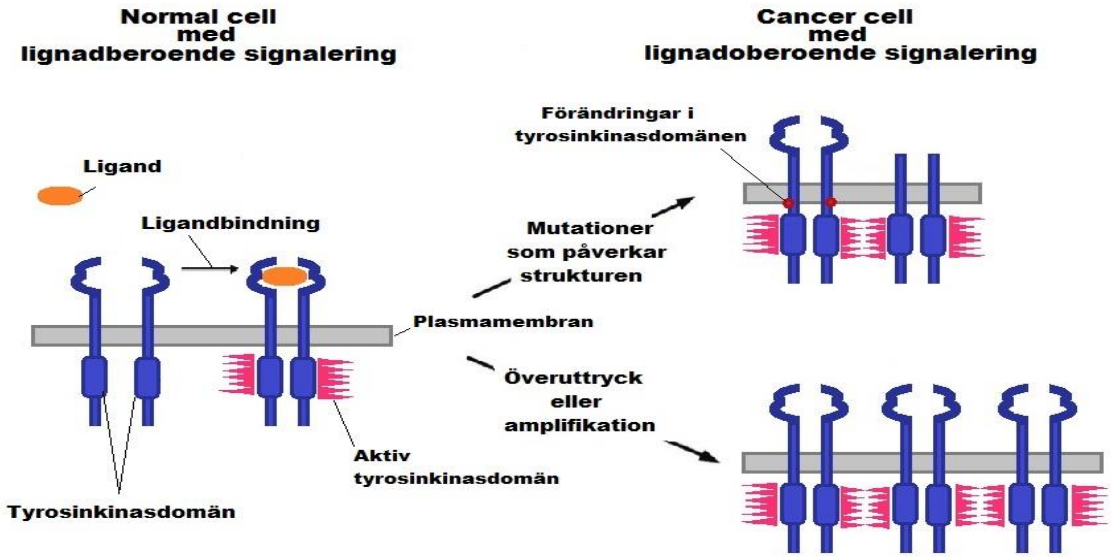


Figur 2. Schematisk beskrivning av tyrosinkinasaktivering. När en ligand binder till den extracellulära domänen så stimuleras TKR. Detta leder till att autofosforyleringen sker och att TKR aktiveras. Denna aktivering resulterar i intracellulärasingler som skickas i cellen. Omgjord från Weinberg 2014.

Förändringar som kan leda till att oreglerad och ohämmad celltillväxt uppstår

Mekanismerna som genererar okontrollerad celltillväxt beror på olika händelser som kan påverka receptorn, dessa inkluderar genamplifikationer, överuttryck eller förändringar på receptorn så som mutationer (Figur 3) (Druker & Kolibaba 1997). En amplifikation av gener ger en ökad nivå av transkript för mRNA och receptorproteiner (Weinberg 2014). Det ökande antalet receptorer genererar således ökat antal bindningsplatser för de närvarande liganderna detta ger en mer frekvent signalering.

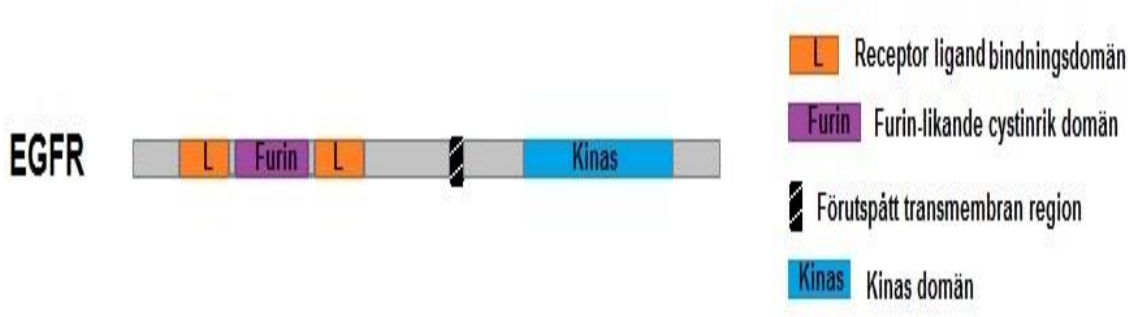
Överuttryck är inte bara kopplat till receptorer utan kan även bero på ligander (Catino *et al.* 1993). Mutationer på, alternativt i, receptorn kan ge upphov till en konstant okontrollerad signalering. Dessa mutationer kan uppstå i den extracellulära regionen eller i den katalytiska domänen (Bange *et al.* 2001), som är lokaliserade i intracellulära miljön. Det är främst mutationer i strukturmotiven hos ATP-bindningsplatsen som resulterar i konstant aktiva TKR medan mutationer i den transmembrana domänen leder till ligandoberoende kinasaktivering (Figur 3) (Bange *et al.* 2001).



Figur 3. Schematisk Figurur över reglering av receptorsignalering via mutationer eller amplifikationer/överuttryck. Omgjord bild från Weinberg 2014.

Hur är tyrosinkinas/TKR kopplade till cellcykeln?
Epidermis tillväxtfaktor, EGF, medverkar i den mitogena effekten hos flera epitelceller. Mitogen är ett protein som triggar till mitos via signalvägen mitogenaktiverade proteinkinas (MAPK). Mitosen reglerar celldelningen hos de vanliga cellerna, till skillnad från meios som reglerar celldelningen för könscellerna. Mitos består av fem huvudsakliga faser: interfasen, profasen, prometafasen, metafasen och anafasen. Interfasen är särskilt intressant i detta fall eftersom det är den mest omfattande delen ur cellcykeln. Detta beror både på att det är den fasen som tar längst tid, men det är även här som cellen kopierar sitt DNA inför mitos. Interfasen består av tre delar, G1, S-fasen och G2. Det är i G1-fasen som cellen växer och fungerar som vanligt, om det inte skulle ske någon delning så går cellen in i vilofasen, G0. S-fasen står för syntes och är fasen då DNA replikeras, i G2-fasen sker celltillväxten och proteinsyntesen snabbt för att förberedda cellen inför en ny mitos. Tyrosinkinaser deltar i regleringen av cellcykeln då det finns en undergrupp till EGFR som är kopplad till signalvägen för MAPK (Harari & Yarden 2000).

EGFR
EGFR har en ligand som består av två sammanvävda delar, två exempel på ligander är EGF och transformeringstillväxtfaktor-α (TGF-α). Receptorns extracellulära region av en N-terminal som har två bindingsplatser för liganden samt en cystinrik domän. Den intracellulära regionen består enbart utav tyrosinkinasdomänen, vilket är regionen där fosforyleringen och signaleringen sker ifrån (Figur 4) (Weinberg 2014).



Figur 4. Domänstruktur för tyrosinkinasreceptor EGFR. Omgjord efter ursprungsFigurur från Lin *et al.* 2010.

EGFR familjen
EGFR har en betydande roll i den extracellulära signaleringen och cellulära homeostasen (Fung *et al.* 2012), vilket innefattar att behålla ett konstant tillstånd i kroppen via termo-, osmos- och blodsockerreglering. EGFR familjen består av fyra medlemmar, EGFR, (human EGFR) HER2, HER3 och HER4 (Bange *et al.* 2001). Namngivningen av medlemmarna baseras på att EGFR/HER är receptorn där ErbB1-4 är onkoprotein som uttrycks av genen *erbB1-4* som svarar mot respektive medlemmar (Weinberg 2014).

Samtliga receptorer består av två extracellulära cystinrika domäner; en intracellulär del med en lång C-terminalsvans och en tyrosinkinasdomän där det mesta av autofosforyleringen sker (Bange *et al.* 2001). Dock så skiljer sig HER2 från övriga medlemmar då den befinner sig i en konstant aktiv konFigururation med avseende på avsaknad av ligand. Hos de tre andra EGF receptorerna resulterar frånvaron av en ligand i en autoinhiberad konFigururation (Adolf *et al.* 2012). HER2 särskiljer sig därmed då den har en annan reaktionsmekanism.

EGFR
Den huvudsakliga anledningen till att ökad signalering sker hos EGFR/ErbB1 beror på genamplifikation, men det kan även ske genom mutationer som aktiverar receptorn trots frånvaro av ligandbindning (Bange *et al.* 2001).

Utöver genamplifikation kan autokrin stimulering också påverka EGFR. Detta innebär att samma cell som frigör stimuleringen påverkas av den genom att binda receptorer på cellytan (Nelson *et al*. 2008), så som G-proteinkopplade receptorer (GPKR) eller via TGF-α (Bange *et al.* 2001). TGF-α är ett protein vilket agerar som ligand för EGFR-familjen genom att TGF-α genererar en autofosforylering. Detta leder till att cellproliferation, differentiering och cellutveckling sker. GPKR uppvisar "cross-talk" med EGFR, vilket innebär att de två olika signalvägarna påverkar varandra, i detta fall så blir EGFR aktiverat utav ligander från GPKR (Thomas *et al.* 2006).

EGFR har en mekanism som möjliggör cellproliferation i vissa målceller, detta kan ske genom att signaler skickas via sin ligand, EGF. EGF binder till den yttre domänen hos receptorn, medan den cytoplasmatiska domänen interagerar/associeras med kinasaktiviteten (Downward *et al.* 1986). Mekanismen för EGF är att binda till dess receptor och då blir tyrosinkinas aktiverat och fosforyleringen sker (Boonstra *et al.* 1991, Catino *et al.* 1993). Överuttryck av endera EGF eller EGFR kan ge upphov till onkogenes. Det finns även *in vivo* studier som stöder att tumörgensis, processen när nya tumörer bildas, kan uppstå när EGFR eller EGF är överuttryckt (Catino *et al.* 1993). Onkogen är när en gen har förmågan att direkt inducera tumörgenes (Velu 1990), vilket indikerar att onkogen är genen som ansvarar för processen där nybildningen av tumörer sker.

HER2
HER2 agerar som en co-receptor till de andra medlemmarna i EGFR-familjen. Det finns ingen känd ligand som binder till HER2 med hög affinitet. Det finns en rad olika signalvägar som har visats aktivera HER2-uttryckande cellinjer. Tumörer som utvecklas via HER2, kallas HER2 positiva. HER2 kan bli överaktiverat genom att det uppstår genamplifikation, vilket leder till en hög nivå av uttryck, (Bange *et al.* 2001), då HER2 är konstant aktivt. Genamplifikation och/eller överuttryck av HER2 har upptäckts i flera olika typer av cancer hos människor. Det verkar även finnas en korrelation mellan överuttryck av HER2 och en försämrad överlevnad på grund av en mer aggressiv bröstcancer (Bange *et al.* 2001).

Den underliggande mekanismen bakom den onkogena potentialen av ett överuttryckt HER2 kan relateras till den ökade tillgängligheten för heterodimer. Detta innebär att HER2 kan dimeriseras med en monomer från de andra medlemmarna utav EGFR-familjen (Bange *et al.* 2001). Denna heterodimer kan generera en högre nivå av autofosforylering och en konstant signalering (Weinberg 2014), jämfört med en homodimer. Det finns tecken på att överuttryckning av HER2 kan leda till en förlängd och förstärkt cellulär signalering genom reaktionsvägen för MAPK (Bange *et al.* 2001).

HER3/HER4
Då HER3 och HER4 har liknande mekanismer som EGFR1 med avseende på ligandbindningen så har ingen fokus lagts på att studera dessa undergrupper nämnvärt. Att notera, det kan finnas anledning till att tro att dessa två kan vara aktiva i andra former av cancer än som EGFR1 är aktiv i, men det är inget som kommer fokuseras på i detta arbete.

Tyrosinkinasinhibitor

Redan 1985 så publicerades forskning att det fanns substrat som hade förmågan att inhibera autofosforyleringen av EGFR genom att agera som en ATP analog (Czech & Davis 1985). I en studie från 1990 kunde slutsatsen dras att det fanns en koppling mellan tyrosinkinasinhibitorer och cytostatikabehandling vid leukemi (Honma *et al.* 1990). Som Honma med kollegor nämner i sin studie så finns det fler olika inhibitorer, som har olika mål som de kan attackera, bland annat olika former av tyrosinkinaser.

Inhibitorer påverkar tyrosinkinas aktiviteten genom att blockera autofosforyleringen hos receptorn samt aktiveringen av signalöverföringen (Bange *et al.* 2001). Det som la grunden för vidare studier av inhibitorer var användning av läkemedlet imatinib (Kim *et al.* 2012). Imatinib var en av de första generationernas inhibitor och som kom redan 1993. De första läkemedlen som användes som tyrosinkinasinhibiter refereras som första generationens inhibitorer då det har kommit nya läkemedel på senare år som följer samma princip.

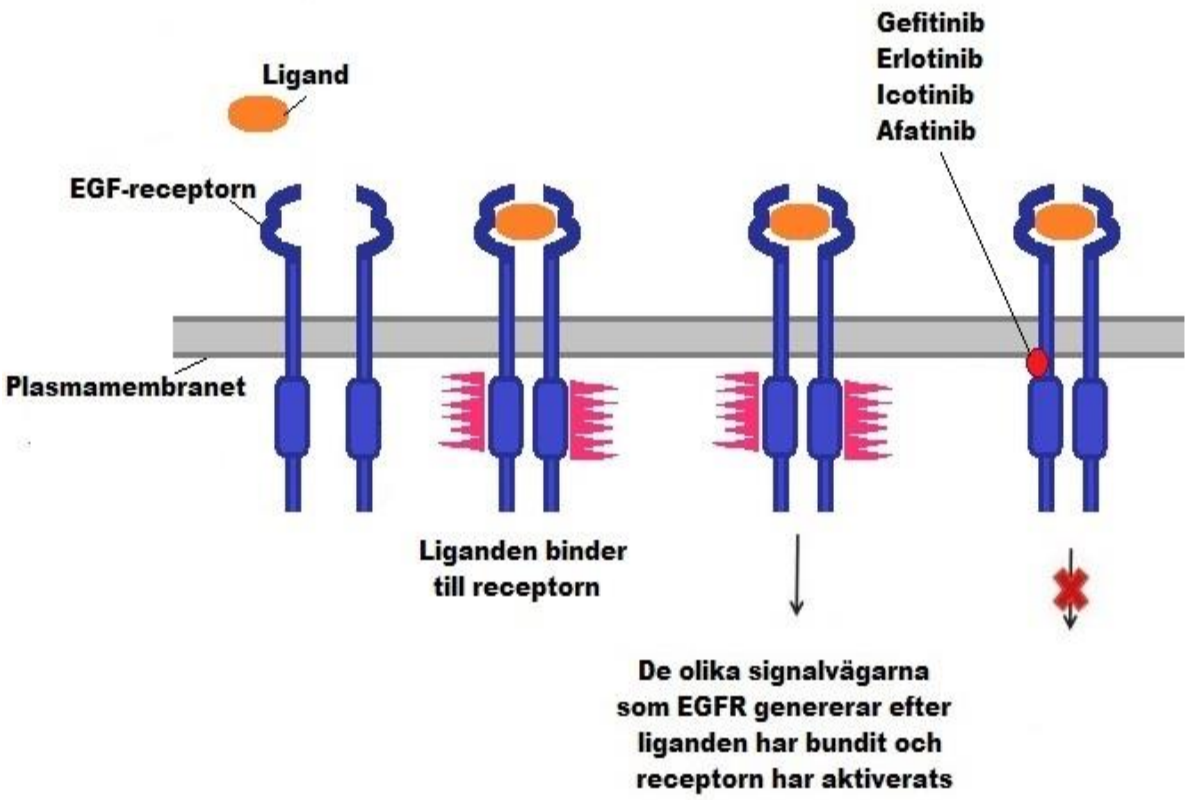
Inhibitorerna kallas tyrosinkinasinhibitorer, TKI, där terapin riktas mot de underliggande mekanismerna som bidrar till cancer, så det går att framställa mer effektiva och mindre toxiska terapier (Buchdunger *et al.* 1996b). Hos tyrosinkinaser finns det en bred variation i mekanismerna mellan de olika undergrupperna av EGFR, viket leder till att flera olika studier har gjorts. Dessa studier baseras på olika typer av inhibitorer som används för att ta reda på den mest effektiva inhibitorn för en specifik typ av tumörtillväxt samt för att agera som en anti-tumörläkemedel. Detta gör att inhibitorerna ibland är väldigt specifika medan andra gånger kan mekanismen vara väldigt generell och verksam över receptortyper. Selektiviteten som inhibitorer uppvisar kan vara baserad på interaktioner mellan inhibitorn och aminosyrakedjorna som finns för ATPs bindningsplats (Buchdunger *et al.* 1996a).

Utvecklingen av inhibitorer

Utvecklingen för komponenter som stoppar den oreglerade TKR signaleringen med extracellulära- eller intracellulära domänen som mål (Bange *et al.* 2001) sker konstant. Utveckling av tyrosinkinasinhibitorer sker bland annat med avseende på att resistens uppkommit. Denna resistens uppkom redan mot de första läkemedlen som användes med TKI, vilket ledde till utvecklingen av att flera olika generationer av inhibitorer finns tillgängliga. Den senaste generationen som det finns publicerade studier på är den tredje generationens inhibitorer (Cross *et al.* 2014, Sequist *et al.* 2016). Denna utveckling har även inneburit att inhibitorerna har gått från att vara reversibla till att vara irreversibla. När inhibitorerna är reversibla så har de en omvändbar bindning till EGFR som därefter kan blockera signaleringen (Wu *et al.* 2016). Hos irreversibla inhibitorer så sker det en kovalent korsbindning till receptorn (Kwak *et al.* 2005). Detta borde leda till att inhibitorer kommer ha bättre effekt för att motverka tumören med avseende på att bindningen inte kan brytas så som vid reversibla inhibitorer.

De flesta inhibitorerna binder till den intracellulära tyrosinkinasdomänen och kan på så sätt förhindra signalerna att vidarebefordras inom cellen (Figur 5) (Catino *et al.* 1993, Bange *et al.* 2001). Det finns undantag, till exempel är läkemedlet erbitux direkt riktat mot den extracellulära domänen på EGFR, vilket inhiberar receptoraktiviteten och signaleringen som sker nedströms genom att blockera ligandbindingen (Bange *et al.* 2001).

Tyrosinkinasinhibitorer kan användas ensamma, i så kallade monoterapi, eller till exempelvis tillsammans med cytostatika. Fler studier har gjorts för att se hur dessa kombinationer påverkar patienten (Guetz *et al.* 2016).



Figur 5. Schematisk översikt hur några tyrosinkinasinhibitorer påverkar signalöverföringen. Där tyrosinkinashinibitorerna (gefitinib, erlotinib, Icotinib samt afatinib) binder till den intracellulära regionen hos tyrosinkinasdomänen och således påverkar signaleringsförmågan. Detta generar så att ingen signal kan vidarebefordras, vilket demonstreas genom krysset över pilen. Omgjord bild från Jones & Rappoport 2014.

Första generations inhibitorer

Det två första läkemedlen som användes var gefitinib och erlotinib som är reversibla inhibitorer och ATP-analoger (Cross *et al.* 2014, Piotrowska *et al.* 2015). Erlotinib har visat sig bidra till apoptos och metabolisk stress (Fung *et al.* 2012). Det är även dessa inhibitorer som är mest välstuderade och förekommer i de flesta studier som användes i denna litteraturstudie.

Gefitinib och erlotinib uppvisade egenskaper att vara effektiva mot en specifik form av lungcancer, icke småcelligt lungcancer (NSCLC) (Cross *et al.* 2014). Dock så uppkom resistens mot första generationens inhibitorer mot denna typ av lungcancer, vilket skedde snabbt och oftast inom ett år (Kim *et al.* 2012). Resistens uppkom vanligtvis genom mutation på kinasdomänen (Riely *et al.* 2006). En mutation som förekommer är T790M, som uppstår genom att aminosyran treonin ersätts med metionin på en position som motsvarar 790 på exon 20 (Piotrowska *et al.* 2015) hos tyrosinkinasdomänen. Andra mutationer som uppkommer sker på exon 19 samt exon 21, dessa två motsvarar 85-90% av alla mutationer hos EGFR i NSCLC. Mutationerna sker via excision (borttagning) av hela exon 19, respektive mutation av L858R som befinner sig på exon 21 (Riely *et al.* 2006).

Denna resistens ledde till att andra generationens inhibitorer testades med en mekanism som bestod genom att blockera signaleringen ifrån T790M mutanten, med hjälp av en irreversibel EGFR tyrosinkinasinhibitor som genom en kovalent bindning binder till sidokedja bestående av cystin inne i EGFR kinasdomänen (Kim *et al.* 2012).

Andra generations inhibitorer
Andra generationens irreversibla EGFR tyrosinkinasinhibitorer är afatinib och dacomitinib (Robinson & Sandler 2013). Afatinib kan till skillnad från gefitinib och erlotinib binda till samtliga undergrupper hos EGFR-familjen och på så sätt blockera samtliga signaler som sker ifrån EGFR (Hirsh 2015). En klinisk studie jämförde den irreversibla inhibitorn afatinib mot den reversibla inhibitorn gefitinib i en fas 2b studie (Park *et al.* 2016). Detta innebär att studien är i ett senare stadie jämfört med fas 2 eller 2a, som innefattar de första småskaliga studier på patienter (FASS).

Dacomitinib är en inhibitor som binder irreversibelt till bindningsplatsen för ATP-domänen hos HER1/ErbB1, HER2/ErbB2 samt HER4/ErbB4. Dacomitinib används till HER2/ErbB2 muterade cancer i fas 2 studier (Oh *et al.* 2016). Detta gjordes på patienter som inte svarade på cytostatikabehandling. Resultatet visade att vid användning av dacomitinib så förekom minskning av tumörstorlek eller så skedde ingen tillväxt. Detta indikerar att Dacomitinib är ett lämpligt läkemedel att ge vid behandling av HER2-positiva magcancerpatienter (Oh *et al.* 2016).

Dock uppvisade afatinib och dacomitinib vara ineffektiva mot T790M muterade cancer, men effektiva mot tidigare obehandlade patienter. Detta ledde till utvecklingen av en tredje generation av inhibitor för EGFR (Cross *et al.* 2014).

Tredje generations inhibitorer
År 2014 gjordes det en studie på en tredje generations EGFR inhibitor, AZD9291, som även kan motverka T790M-mutationen som uppstått från tidigare behandlingar. *In vitro* har AZD9291 även uppvisat förmågan att inhibera signaltransduktionsvägar och även celltillväxt, utan att påverka EGFR negativt såsom mutationer eller ökad tumörtillväxt (Cross *et al.* 2014). Den kliniska studien som utfördes på AZD9291 skedde genom jämförelse av förmågan att fosforylera och celldöd gentemot de tidigare inhibitorerna, både från första (gefitinib och erlotinib) och andra (afatinib och dacomitinib) generation, genom att använda cellinjer för tumörer (Cross *et al.* 2014).

Det finns fler tredje generationens inhibitorer, WZ4002, rocilentinib samt HM61713 (Cross *et al.* 2014). WZ4002 har genomgått *in vivo* studier som inte kunde bekräfta om det skulle vara verksamt emot T790M mutationer (Sakuma *et al.* 2012). Rocilentinib däremot har genomgått fas 2 studie på patienter som har EGFR-muterad NSCLC med avseende på T790M (Sequist *et al.* 2016). Då rocilentinib inte är verksam på EGFR av vildtyp så gavs det till patienter som redan behandlats med första- eller andra generations inhibitorer. Resultatet uppvisade hämning av sjukdomsförloppet upp till 93 %. Det uppvisade inga former av biverkningar så som utslag, eller inflammationer i munhålan eller nagelbanden, stomatit respektive parinyki, vilket är vanligt förekommande vid behandling vid EGFR av vildtyp (Sequist *et al.* 2016).

I övrigt så är rocilentinib en verksam inhibitor mot just T790M men även via excision av exon 19 samt L858R. Den har även effekter som påvisar att den kraftigt minskar tumörstorleken för mutationer så som T790M (Sequist *et al.* 2016).

Behandlingsresultat
En metaanalys jämförde hur den generella överlevnaden och en förbättrad prognos med avseende på överlevnad såg för ut patienter vid behandling av NSCLC (Guetz *et al.* 2016) Det finns flera metaanalyser av studier över hur TKI är verksamma vid monoterapi, men även hur det fungerar tillsammans med cytostatika (Lee *et al.* 2013), så kallas dubbelterapi. En

upptäckt som gjordes var att för att undvika mutationer bör cytostatika användas vid första behandlingstillfället mot NSCLC. Om en mutation hos TKR redan har uppkommit så uppvisar inhibitorer som ett säkrare behandlingsalternativ (Guetz *et al.* 2016).

Vid metaanalysen som Lee med kollegor utförde jämfördes totalt nio studier varav åtta studier jämförde inhibitor mot cytostatikabehandling, fyra studier jämförde användningen av TKI+cytostatika mot cytostatika samt en kontrollgrupp med placebo. I metaanalysen uppvisade TKI mot cytostatika samma resultat som i studien Guetz med kollegor genomförde. Risken för återfall minskade när EGFR mutation har uppstått, samt ökad progressionsfri överlevnad. Detta innebär att det inte sker någon ny tillväxt, det vill säga att sjukdomsförloppet förlängs då tumörtillväxten stannar av. Däremot uppvisade TKI+cytostatika en ökad progressionsfri överlevnad hos patientgrupper med frånvaro respektive närvaro av mutationer på EGFR (Lee *et al.* 2013). Data påvisade även att vid mutation hos EGFR fanns det ingen större skillnad på hur effektiv behandlingen var vid jämförelse av TKI+cytostatika och cytostatika. Hos EGFR där ingen mutation har förekommit uppvisades TKI+cytostatika som mer effektiv än vid en behandling med enbart TKI (Lee *et al.* 2013). Denna metaanalys påvisade att bästa tillvägagångssätt vid behandling av NSCLC med avseende på icke muterad EGFR är att både använda TKI och cytostatika. Dock är det svårt att dra någon slutsats baserat på metaanalysen vad som är bästa behandlingsmetoden om det finns en EGFR mutation.

Andra spännande aspekter på hur inhibitorer är verksamma är samverkan tillsammans med andra läkemedel. År 2012 utfördes en studie som påvisade att en inhibitor kunde förstärka en process som heter autofagocytos (autofagi), som medverkar i tumörgenes, överlevnad för tumörceller men även celldöd för tumörceller. Detta skedde med en av första generationens inhibitorer, erlotinib, vilket påvisade en uppreglering av autofagi (Fung *et al.* 2012). Detta kanske är sammankopplat till att det även är en reversibel inhibitor, men förutom det så borde det inte finnas något som indikerar på att de senare generationers inhibitorer inte skulle ha den förmågan.

Autofosforyleringen som sker hos EGFR aktiverar en rad signalvägar, som hos HER2 bland annat är PIK3/AKT samt RAS/MAPK. Då MAPK är involverad i signaleringen till cellcykeln, genomfördes en studie på fyra cellinjer hos cancersorten trippel-negativ bröstcancer (TNBC) (El Guerrab *et al.* 2016). Studien påvisade hur första generations inhibitorer, gefitinib och erlotinib påverkade cellcykeln i form av inhibering av signalvägarna. Resultatet påvisade att med avseende på celldöd så påverkade gefitinib samtliga cellinjer markant, medan erlotinib påverkade tre av fyra cellinjer. Med avseende på cellcykeln på försattes alla cellinjer i vila vid G1-fasen. Gefitinib påverkade även S-fasen hos en av cellinjerna. Det fanns även en kontrollgrupp med obehandlade celler (El Guerrab *et al.* 2016). Resultatet uppvisade att behandling av TNBC och andra former av HER2 cancer (med avseende på MAPK), så kan gefitinib vara en bra inhibitor. Dock då gefitinib kan ge upphov till resistens, så kan den i fördel ges i kombination, ifrån av en dubbelterapi. Studien testade hur effektiv behandling av TNBC skulle vara med dubbelterapi i form av EGFR-TKIs samt anti-EGFR monokonala antikroppar.

Diskussion

Den vanligaste mekanismen för TKI är att binda till tyrosinkinasdomänen som lokaliserad i den intracellulära miljön, vilket leder till blockering av cellsignaler och hämning av okontrollerad celltillväxt. Hos tredje generations inhibitorer så uppvisar det en effektivitet

mot tumörer både baserat på att sjukdomförloppet stannar upp och på att storleken på tumörerna minskar, utan att resistens uppkommer.

Sammantaget så påvisar resultaten av denna litteraturstudie att det finns potential för denna metod då TKIs kan vara effektiva och påverka begränsa tumörtillväxten genom sin förmåga att inhibera signaleringen. Då kliniska studier på tredje generationens inhibitorer precis har påbörjats så finns det mycket som väntar i framtiden. Förhoppningsvis kan nyare preparat övervinna de problem med resistensutvecklingen som nuvarande terapierna har. Dessa studier kan eventuellt leda till mer effektiva inhibitorer som kan användas vid första behandlingstillfället utan att resistens uppkommer.

De flesta av artiklarna är baserade på fas två och tre studier, där det handlar om kliniska försök på patienter och hur välfungerande läkemedlet är. Studeras metaanalyserna som Lee *et al.* samt Guetz *et al.* utförde så användes statistik och mätvärden från andra studier. Det kan ha skett att dessa värden har tolkats fel och på så sätt lett till felaktiga slutsatser, då det sker en sekundär tolkning av någon annans slutsatser. Detta kan bland annat baseras bästa behandlingssätt för tumörer där har respektive inte har uppstått mutationer. Ett annat perspektiv är att studierna är baserade på små kohorter, då fas två studier är småskaliga och få patienter deltar i studierna (Lee *et al.* 2013, Guetz *et al.* 2016).

I kampen mot cancer och som ett mål i cancerterapi är TKI intressanta. Genom att använda läkemedel som har förmågan att kunna hämma den okontrollerad celltillväxt hos ett brett spann av olika tumörer så som kronisk myeloisk leukemi (KML), koloncancer, bröstcancer, neuroblastoma med flera (Hatada *et al.* 1991). Ett återkommande tema med TKIs är att inhibera fosforyleringen så att ingen tyrosin-fosfat bildas och således att domänen förblir inaktiv och inga signaler kan vidarebefordras.

Då selektivitet hos läkemedel går framåt så förbättras effektiviteten hos inhibitorerna samt att toxiciteten minskar. Detta kan leda till att frisk och normal vävnad, då tabletterna går ut i hela kroppen, inte skadas lika mycket då läkemedel som endast påverkar området hos tumören är önskvärda. En möjlighet till förbättring av inhibitorerna är att studera hur de av icke-receptortyp och dess signalvägar är ihopkopplade med de av receptortyp. Detta gör att det potentiellt kan finnas mycket att vinna genom att hitta substrat som är dubbelverkande, då det leder till en mer omfattande inhibering.

Hos enkelverkande substrat kan det leda till att läkemedlet inte är tillräckligt kraftfullt och behandlingen kan då eventuellt utebli eller ge en kortvarig effekt.

Ett av problemen med att använda inhibitorer är att det kan uppstå resistens på cellnivå, som gör det möjligt för cancern att komma tillbaka. Detta har skett hos patienter där behandlade med bland annat imatinib (Bordoni *et al.* 2015). Även på senare år har det visat sig att det inte bara är första generationens inhibitorer som uppvisar att resistensutveckling (Bove *et al.* 2015). Detta leder till att nya läkemedel behöver utvecklas som inte gör att cellerna utvecklar resistens mot inhibitorn. Utveckling av andra och tredje generationens inhibitorer har visat sig mer effektiva (Cross *et al.* 2014). Detta kan dock variera beroende på vilken typ av cancersort det handlar om hur lätt det är för att resistens att uppkomma. För att kunna finna en lösning på problemet med resistens så behövs det djupare kunskap om mekanismen hos cancer som uppkommer med avseende på förändringar hos EGFR.

Med avseende på resultaten från metaanalysen som Guetz *et al*. utförde kan slutsatsen dras att studier under en längre tid bör genomföras baserat på faktumet att den generella överlevnaden inte hade någon skillnad mellan TKI och cytostatika, medan att den progressionsfria överlevnaden förbättrades (Guetz *et al.* 2016). Som Lee *et al.* tar upp i sin metaanalys påverkas resultat av behandlingen beroende på om det finns en mutation sedan innan (Lee *et al.* 2013). Detta kan bero på användningen av första generations inhibitorer, som inte var tillräckligt effektiva för att slå ut tumörerna, utan att det utvecklades en mutation som således utvecklades till resistens mot inhibitorn.

Användingen av inhibitorer vid cancerterapi är inte enbart kopplat till tyrosinkinaser, utan används aktivt mot många typer av cancer genom att inhibera dess signalvägar eller genom att leda till apoptos (Moyer *et al.* 1997). Ett exempel på detta är behandling med en inhibitor S63845 som är aktiv mot myeloisk celleukemi (MCL1), som är ett protein (MCL1 är precis som tyrosinkinaser överuttryckta, vilket leder till många olika typer av cancer). Denna inhibitor, S63845 verkar genom att binda till en specifik bindningsplats och på så sätt döda cancerceller som uppstått (Kotschy *et al.* 2016). Detta indikerar på att det finns ett brett användningsområde och att utvecklingsmöjligheterna för cancerterapin ser goda ut med avseende på inhibitorer.

Det finns även andra aspekter som är intressanta att ta upp vid diskussionen av inhibitorer, främst med avseende på TKIs och cancerbildning. Studier visar att behandling via TKI mot lungcancer har förmågan att inducera autofagi. Detta är en intressant aspekt då autofagi kan påverka celler som blivit resistenta till att bli mer okänsliga för inhibitorer igen (Fung *et al.* 2012). Som det nämndes i inledningen finns det två tillvägagångssätt vid behandling för cancer som uppkommit via EGFR, antingen via antikroppar eller via inhibitorer. Genom att sammankoppla dessa två behandlingar kan ett bättre resultat uppkomma, detta kan ske genom att använda läkemedel som är riktat till antikroppar. Cellinjer som blivit muterade och resistenta vid behandling av inhibitorer kan bli känsliga igen om en behandling med antikroppar sätts in. Känsligheten i detta fall baseras på cellinjens motståndskraftighet mot inhibitorn då mutation och resistens uppstått. Då cellinjen blir mer känslig så leder det till att autofagi blir mer aktivt, vilket då kan leda till celldöd (Fung *et al.* 2012).

Som slutsats till detta arbete så tror jag att det finns mycket kunskap som finns framför oss med avseende på tredje generations TKI som börjar blir aktuella i både små- och storskaliga kliniska försök. Eftersom det är mycket som fortfarande är okänt så är det svårt att se om det kommer uppstå fler mutationer hos generna som leder till resistens eller andra problematiska biverkningar. Då detta fortfarande är en ny marknad så är det intressant att se hur kostnadseffektiva dessa inhibitorer är, och främst om bästa effekt ges tillsammans med cytostatika.

En intressant frågeställning för framtida studier anser jag handla om vilken som är den viktigaste komponenten i denna form av cancerterapi. Kan det vara ökad kunskap om relationen mellan tyrosinkinaser och TKI som är lösningen? Är problemet baserat på att finna en inhibitor som är tillräckligt effektivt mot förändringen som uppstått i receptorn, eller är det finna en mekanism som gör TKI mer selektiva mot cancertypen som utvecklats? Sambanden mellan dessa tre faktorer kanske följer samma resonemang, men det är fortfarande en intressant tanke att fundera på. Att få följa utvecklingen av tredje generations inhibitorer och eventuellt vad som kanske blir fjärde generationens inhibitor ska bli intressant för att se hur dessa kan medverka i kampen om den perfekta cancerterapin.

Tack

Ett stort tack till min handledare Ida Lundholm för bra idéer och feedback till mitt arbete. Jag vill även tacka Elin Ekman och Akif Görgülü för era kommentarer och förslag på förbättringar, det hade inte gått utan er. Sist vill jag tacka Love Tingdal för allt stöd.

Referenser

Adolf G, Bader G, Dahl G, Haaksma E, Himmelsbach F, Klein C, Kraemer O, Sanderson M, Solca F, Zoephel A. 2012. Target Binding Properties and Cellular Activity of Afatinib (BIBW 2992), an Irreversible ErbB Family Blocker. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics **343**: 342–350

Bange J, Ullrich A, Zwick E. 2001. Receptor tyrosine kinase signalling as a target for cancer intervention strategies. Endocrine-Related Cancer **8**: 161–173.

Boonstra J, Spaargaren M, Defize L, Delaat S. 1991. Antibody-Induced Dimerization Activates the Epidermal Growth-Factor Receptor Tyrosine Kinase. Journal of Biological Chemistry **266**: 1733–1739.

Bordoni A, Brabec P, Braconi C, Bringuier P, Emile J, Federico M, Hostein I, Joensuu H, Jonasson J, Magnusson M, Nilsson B, Nishida T, Plank L, Rutkowski P, Steigen S, Sufliarsky J. 2015. KIT and PDGFRA Mutations and the Risk of GI Stromal Tumor Recurrence. Journal of Clinical Oncology **33**: 634-U155.

Bove A, Buscarini M, Gill IS, Gill PS, Krasnoperov V, Li X, Liao Q, Liu R, Ma B, Parekh D, Quinn D, Tretiakova M, Xia Z, Yen H, Yu H, Zhang X, Zhou Y, Zhao J. 2015. Axl receptor tyrosine kinase is a potential therapeutic target in renal cell carcinoma. British Journal of Cancer **113**: 616–625.

Buchdunger E, Druker B, Lydon N, Mett H, Meyer T, Muller M, Zimmermann J. 1996a. Inhibition of the abl protein-tyrosine kinase in vitro and in vivo by a 2-phenylaminopyrimidine derivative. Cancer Research **56**: 100–104.

Buchdunger E, Druker BJ, Fanning S, Lydon NB, Ohno S, Segal GM, Tamura S, Zimmermann J. 1996b. Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells. Nature Medicine **2**: 561–566.

Catino J, Feng M, King I. 1993. High-Throughput Assay for Inhibitors of the Epidermal Growth-Factor Receptor-Associated Tyrosine Kinase. Life Sciences **53**: 1465–1472.

Cross DAE, Ashton SE, Ghiorghiu S, Eberlein C, Nebhan CA, Spitzler PJ, Orme JP, Finlay MRV, Ward RA, Mellor MJ, Hughes G, Rahi A, Jacobs VN, Brewer MR, Ichihara E, Sun J, Jin H, Ballard P, Al-Kadhimi K, Rowlinson R, Klinowska T, Richmond GHP, Cantarini M, Kim D-W, Ranson MR, Pao W. 2014. AZD9291, an Irreversible EGFR TKI, Overcomes T790M-Mediated Resistance to EGFR Inhibitors in Lung Cancer. Cancer Discovery **4**: 1046–1061.

Czech M, Davis R. 1985. Amiloride Directly Inhibits Growth-Factor Receptor Tyrosine Kinase-Activity. Journal of Biological Chemistry **260**: 2543–2551.

Downward J, Foulkes J, Gullick W, Waterfield M. 1986. Antibodies to the Atp-Binding Site of the Human Epidermal Growth-Factor (egf) Receptor as Specific Inhibitors of Egf-Stimulated Protein-Tyrosine Kinase-Activity. European Journal of Biochemistry **158**: 245–253.

Druker B, Kolibaba K. 1997. Protein tyrosine kinases and cancer. Biochimica Et Biophysica Acta-Reviews on Cancer **1333**: F217–F248.

El Guerrab A, Bamdad M, Kwiatkowski F, Bignon Y-J, Penault-Llorca F, Aubel C. 2016. Anti-EGFR monoclonal antibodies and EGFR tyrosine kinase inhibitors as combination therapy for triple-negative breast cancer. Oncotarget **7**: 73618–73637.

FASS. 2016. Kliniska prövningar - FASS Allmänhet. WWW-dokument: https://www.fass.se/LIF/futuremedicine. Hämtad 2017-01-06.

Fung C, Chen X, Grandis JR, Duvvuri U. 2012. EGFR tyrosine kinase inhibition induces autophagy in cancer cells. Cancer Biology & Therapy **13**: 1417–1424.

Ghosh S, Liu X-P, Uckun FM, Zheng Y. 2001. Rational Design of Potent and Selective EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors as Anticancer Agents. Current Cancer Drug Targets **1**: 129–140.

Greenfield C, Hiles I, Waterfield M, Federwisch M, Wollmer A, Blundell T, Mcdonald N. 1989. Epidermal Growth-Factor Binding Induces a Conformational Change in the External Domain of Its Receptor. Embo Journal **8**: 4115–4123.

Guetz GD, Landre T, Uzzan B, Chouahnia K, Nicolas P, Morere J-F. 2016. Is There a Survival Benefit of First-Line Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine-Kinase Inhibitor Monotherapy Versus Chemotherapy in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer?: A Meta-Analysis. Targeted Oncology **11**: 41–47.

Harari D, Yarden Y. 2000. Molecular mechanisms underlying ErbB2/HER2 action in breast cancer. Oncogene **19**: 6102–6114.

Hatada T, Kusunoki M, Sakanoue Y, Sakiyama T, Utsunomiya J, Yamamura T. 1991. Altered Protein Tyrosine Kinase Levels in Human Colon-Carcinoma. Cancer **67**: 590–596.

Heldin C. 1995. Dimerization of Cell-Surface Receptors in Signal-Transduction. Cell **80**: 213–223.

Hirsh V. 2015. Next-Generation Covalent Irreversible Kinase Inhibitors in NSCLC: Focus on Afatinib. Biodrugs **29**: 167–183.

Honma Y, Hozumi M, Kasukabe T, Okabekado J, Umezawa K. 1990. Inhibition of Abl Oncogene Tyrosine Kinase Induces Erythroid-Differentiation of Human Myelogenous Leukemia K562 Cells. Japanese Journal of Cancer Research **81**: 1132–1136.

Kim Y, Ko J, Cui Z, Abolhoda A, Ahn JS, Ou S-H, Ahn M-J, Park K. 2012. The EGFR T790M Mutation in Acquired Resistance to an Irreversible Second-Generation EGFR Inhibitor. Molecular Cancer Therapeutics **11**: 784–791.

Kotschy A, Szlavik Z, Murray J, Davidson J, Maragno AL, Le Toumelin-Braizat G, Chanrion M, Kelly GL, Gong J-N, Moujalled DM, Bruno A, Csekei M, Paczal A, Szabo ZB, Sipos S, Radics G, Proszenyak A, Balint B, Ondi L, Blasko G, Robertson A, Surgenor A, Dokurno P, Chen I, Matassova N, Smith J, Pedder C, Graham C, Studeny A, Lysiak-Auvity G, Girard A-M, Gravé F, Segal D, Riffkin CD, Pomilio G, Galbraith LCA, Aubrey BJ, Brennan MS, Herold MJ, Chang C, Guasconi G, Cauquil N, Melchiore F, Guigal-Stephan N, Lockhart B, Colland F, Hickman JA, Roberts AW, Huang DCS, Wei AH, Strasser A, Lessene G, Geneste O. 2016. The MCL1 inhibitor S63845 is tolerable and effective in diverse cancer models. Nature **538**: 477–482.

Kwak EL, Sordella R, Bell DW, Godin-Heymann N, Okimoto RA, Brannigan BW, Harris PL, Driscoll DR, Fidias P, Lynch TJ, Rabindran SK, McGinnis JP, Wissner A, Sharma SV, Isselbacher KJ, Settleman J, Haber DA. 2005. Irreversible inhibitors of the EGF receptor may circumvent acquired resistance to gefitinib. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America **102**: 7665–7670.

Lee CK, Brown C, Gralla RJ, Hirsh V, Thongprasert S, Tsai C-M, Tan EH, Ho JC-M, Chu DT, Zaatar A, Sanchez JAO, Vu VV, Au JSK, Inoue A, Lee SM, Gebski V, Yang JC-H. 2013. Impact of EGFR Inhibitor in Non–Small Cell Lung Cancer on Progression-Free and Overall Survival: A Meta-Analysis. Journal of the National Cancer Institute djt072.

Lin S, Robinson D, Wu Y. 2000. The protein tyrosine kinase family of the human genome. Oncogene **19**: 5548–5557.

Moyer JD, Barbacci EG, Iwata KK, Arnold L, Boman B, Cunningham A, DiOrio C, Doty J, Morin MJ, Moyer MP, Neveu M, Pollack VA, Pustilnik LR, Reynolds MM, Sloan D, Theleman A, Miller P. 1997. Induction of apoptosis and cell cycle arrest by CP-358,774, an inhibitor of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase. Cancer Research **57**: 4838–4848.

Nelson D, Cox M, Lehninger A. Lehninger Principles of Biochemistry av David L Nelson, Michael M Cox (Bok), 5:e uppl. Freeman, New York.

Oh D-Y, Lee K-W, Cho JY, Kang WK, Im S-A, Kim JW, Bang Y-J. 2016. Phase II trial of dacomitinib in patients with HER2-positive gastric cancer. Gastric Cancer **19**: 1095–1103.

Park K, Tan E-H, O'Byrne K, Zhang L, Boyer M, Mok T, Hirsh V, Yang JC-H, Lee KH, Lu S, Shi Y, Kim S-W, Laskin J, Kim D-W, Arvis CD, Kolbeck AK, Laurie SA, Tsai C-M, Shahidi M, Kim M, Massey D, Zazulina V, Paz-Ares L. 2016. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. Lancet Oncology **17**: 577–589.

Piotrowska Z, Niederst MJ, Karlovich CA, Wakelee HA, Neal JW, Mino-Kenudson M, Fulton L, Hata AN, Lockerman EL, Kalsy A, Digumarthy S, Muzikansky A, Raponi M, Garcia AR, Mulvey HE, Parks MK, DiCecca RH, Dias-Santagata D, Iafrate AJ, Shaw AT, Allen AR, Engelman JA, Sequist LV. 2015. Heterogeneity Underlies the Emergence of EGFR(T790) Wild-Type Clones Following Treatment of T790M-Positive Cancers with a Third-Generation EGFR Inhibitor. Cancer Discovery **5**: 713–722.

Riely GJ, Politi KA, Miller VA, Pao W. 2006. Update on epidermal growth factor receptor mutations in non-small cell lung cancer. Clinical Cancer Research **12**: 7232–7241.

Robinson KW, Sandler AB. 2013. EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors: Difference in Efficacy and Resistance. Current Oncology Reports **15**: 396–404.

Sakuma Y, Yamazaki Y, Nakamura Y, Yoshihara M, Matsukuma S, Nakayama H, Yokose T, Kameda Y, Koizume S, Miyagi Y. 2012. WZ4002, a third-generation EGFR inhibitor, can overcome anoikis resistance in EGFR-mutant lung adenocarcinomas more efficiently than Src inhibitors. Laboratory Investigation **92**: 371–383.

Sequist LV, Soria J-C, Camidge DR. 2016. Update to Rociletinib Data with the RECIST Confirmed Response Rate. New England Journal of Medicine **374**: 2296–2297.

Thomas SM, Bhola NE, Zhang Q, Contrucci SC, Wentzel AL, Freilino ML, Gooding WE, Siegfried JM, Chan DC, Grandis JR. 2006. Cross-talk between G Protein–Coupled Receptor and Epidermal Growth Factor Receptor Signaling Pathways Contributes to Growth and Invasion of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. Cancer Research **66**: 11831–11839.

Velu TJ. 1990. Structure, function and transforming potential of the epidermal growth factor receptor. Molecular and Cellular Endocrinology **70**: 205–216.

Weinberg R. The biology of cancer, 2:a uppl. Garland Science, New York

Wu S-G, Liu Y-N, Tsai M-F, Chang Y-L, Yu C-J, Yang P-C, Yang JC-H, Wen Y-F, Shih J-Y. 2016. The mechanism of acquired resistance to irreversible EGFR tyrosine kinase inhibitor-afatinib in lung adenocarcinoma patients. Oncotarget **7**: 12404–12413.

[Tyrsinkinasinhibitorer i dagens cancerterapi]: Etisk bilaga

Hanna Börjeson

Självständigt arbete i biologi 2016

Är det rätt att fortsätta utveckla inhibitorer när resistens uppkommer?

Den etiska frågeställning jag har valt att diskutera är om det verkligen är rätt att fortsätta göra flera generationer av inhibitorer med avseende på resistens som kommit i de tidigare generationerna (Kim *et al.* 2012). Resistens är ett problem då tyrosinkinasdomänen hos receptorn genomgår mutationer (Riely *et al.* 2006), vilket gör att läkemedlet inte längre är användbart. Den valda cancerterapin blir då obrukbar och behandlingen måste avbrytas. Bör man verkligen fortsätta tillverka inhibitorer, när de kan ge upphov till resistens eller till och med inga fördelar gentemot cytostatikabehandling?

Några argument som talar för att fortsätta utvecklingen av inhibitorer är just för att det är en mer riktad terapi där blodet inte påverkas i lika stor grad som cytostatika gör. Ett annat perspektiv är att biverkningar blir mindre hos inhibitorerna jämfört med cytostatika. Om det fokuseras på biverkningar och problemet med resistens bortses, så verkar det vara etiskt rätt att fortsätta utvecklingen av inhibitorer. Patienterna kan få längre tid att leva, vilket fler preparat kan generera då de har olika mekanismer.

För att kunna utveckla läkemedel som inte ger upphov till resistens så inkluderar det mer studier på djur och sedan människor för att hitta ett optimalt läkemedel. Möjligheten att finna en mer effektiv inhibitor som i framtiden kanske inte ger upphov till resistens samt mindre biverkningar, vilket inte kommer ske med cytostatika där ingen fortsatt utveckling sker för att minimera biverkningarna. Då cytostatika även är en behandlingsmetod med relativt låg kostnad jämfört med inhibitorerna, så stödjer även det frågeställningen om det är etiskt rätt att fortsätta utveckla inhibitorer. Dock så är det aspekten med förlängd överlevnad som är en viktig aspekt, vad är det som väger tyngst? Slutsatsen av detta kan dras till om det är etiskt försvarbart att fortsätta utveckla läkemedel när det redan finns fungerande läkemedel på marknaden som inte ger upphov till resistens, men inte bidrar till en förlängd överlevnad? Om aspekten ligger på patienternas överlevnad och livslängd så kan det ses som etiskt försvarbart att fortsätta utveckla preparat. Men läggs fokusen på djurförsök, mer studier och att det krävs mer resurser för utvecklingen så anser jag att det inte är etiskt försvarbart. Detta är en bra indikation på hur svårt det är att avgöra vad som egentligt är rätt och fel ur etiska perspektiv.

Forskningsetik

Jag har använt källor som jag upplever tillförlitliga, som publicerats i en vetenskaplig tidsskrift eller har rimliga slutsatser i deras artikel. Jag har även försökt hänvisat i största möjliga mån till artiklarna jag använt i texten samt försöka tydliggöra när jag använt egna slutsatser i ett stycke. Dock kan ens egna slutsatser bli färgade av artiklar som blivit lästa i ”förbifarten” om ens ståndpunkter i frågeställning. Jag anser texten jag skriver är svår att nyansera då det handlar om cancerbehandlingar, dock har jag försökt lyfta fram fakta kring att den cancerbehandlingen som jag skrivit om inte alltid är den bästa metoden utan ibland så finns det eventuellt bättre alternativ.

Referenser

Kim Y, Ko J, Cui Z, Abolhoda A, Ahn JS, Ou S-H, Ahn M-J, Park K. 2012. The EGFR T790M Mutation in Acquired Resistance to an Irreversible Second-Generation EGFR Inhibitor. Molecular Cancer Therapeutics **11**: 784–791

Riely GJ, Politi KA, Miller VA, Pao W. 2006. Update on epidermal growth factor receptor mutations in non-small cell lung cancer. Clinical Cancer Research **12**: 7232–7241.