

- EGFR/ERBB1

Ο υποδοχέας του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR), είναι ένας κινάση τυροσίνης υποδοχέας, που συχνά υπερεκφράζεται σε μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC). Αυτοί οι υποδοχείς παίζουν σημαντικό ρόλο στην επιβίωση των καρκινικών κυττάρων και στα αποτελέσματα του ενεργοποιημένου-φωσφορυλιωμένου EGFR στη φωσφορυλίωση των πρωτεϊνών που προκαλούν κυτταρικό πολλαπλασιασμό, εισβολή, μετάσταση, και αναστολή της απόπτωσης. Η έκφραση φαίνεται να εξαρτάται από ιστολογικούς υποτύπους, οι οποίοι πιο συχνά εκφράζονται σε καρκινώματα πλακώδους κυττάρου, αλλά επίσης εκφράζονται συχνά σε αδενοκαρκινώματα και μεγάλα καρκινώματα κυττάρων. Ένα πολύ πιο σημαντικό ζήτημα για τους ασθενείς με NSCLC είναι το κατά πόσον υπάρχει σχέση μεταξύ της έκφρασης του EGFR και όφελος επιβίωσης με θεραπεία με αναστολείς του EGFR. Αυτό ίσως δυσανασχετεί τους ασθενείς με αρνητική ή χαμηλή έκφραση του EGFR που θα μπορούσαν να ωφεληθούν από θεραπεία με αναστολείς του EGFR, καθώς οι περισσότερες μελέτες που αφορούν τον αποκλεισμό του EGFR αποκλείουν ασθενείς χωρίς πρωτεϊνική έκφραση του EGFR. Δύο αναστολείς του EGFR το gefitinib (Iressa) και το erlotinib (Tarceva), έχουν εγκριθεί για χρήση ως δεύτερης γραμμής ή τρίτης γραμμής θεραπεία σε προχωρημένο NSCLC.

- HER2/ERBB2

Το HER2 (ανθρώπινος επιδερμικός αυξητικός παράγοντας) είναι μια πρωτεΐνη που στους ανθρώπους κωδικοποιείται από το ERBB2 γονίδιο. Ενίσχυση ή υπερέκφραση του γονιδίου αυτού έχει αποδειχθεί ότι διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεια και την εξέλιξη ορισμένων επιθετικών τύπων του καρκίνου του μαστού και τα τελευταία χρόνια έχει εξελιχθεί σε ένα σημαντικό βιοδείκτη και στόχο της θεραπείας για την ασθένεια. Ενίσχυση ή υπερέκφραση του ERBB2 γονιδίου εμφανίζεται σε περίπου 30% των καρκίνων του μαστού. Είναι στενά συνδεδεμένο με την αυξημένη υποτροπή της νόσου και με τη χειρότερη πρόγνωση. Υπερέκφραση του γονιδίου είναι επίσης γνωστό ότι παρατηρείται στις ωθήκες, στο στομάχι και σε επιθετικές μορφές του καρκίνου της μήτρας. Οι πρωτεΐνες HER2 έχει αποδειχθεί ότι σχηματίζουν ομάδες στις μεμβράνες των κυττάρων που μπορεί να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην καρκινογένεση. Το HER2 είναι ο στόχος του μονοκλωνικού αντισώματος Herceptin το οποίο είναι αποτελεσματικό μόνο σε καρκίνους που το HER2 υπερεκφράζεται. Ο έλεγχος του HER2 γίνεται σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού για να αξιολογηθεί η πρόγνωση και να καθορισθεί η καταλληλότητα της θεραπείας με Herceptin. Τα αποτελέσματα μέχρι τώρα έχουν δείξει ότι αλλαγές της συγκέντρωσης

στον ορό του HER2 μπορεί να είναι χρήσιμες για την πρόβλεψη της ανταπόκρισης σε θεραπεία με Herceptin.

- ERBB3

Το ERBB3 είναι μέλος της οικογένειας των EGF υποδοχέων. Σηματοδότηση μέσω του ERBB3 μεσολαβείται από την ερεγουλίνη (HRG) και από προσδέτες του υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR) όπως η βητασελουλίνη (BTC). Ο ERBB3 είναι ένας κρίσιμος μεσολαβητής σηματοδότησης μέσω ενεργοποίησης του PI3K/AKT μονοπατιού και πιθανώς επίσης μέσω της ενεργοποίησης και άλλων μονοπατιών που εμπλέκονται στον πολλαπλασιασμό, τη διαφοροποίηση και την επιβίωση των καρκινικών κυττάρων. Η σηματοδότηση μέσω του ERBB3 είναι ένας κύριος μηχανισμός με τον οποίο τα καρκινικά κύτταρα αποκτούν αντοχή σε στοχευμένες θεραπείες (συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων του EGFR και του HER2), χημειοθεραπείες, και ενδεχομένως την ακτινοθεραπεία. Ενίσχυση του γονιδίου αυτού και / ή υπερέκφραση της πρωτεΐνης έχουν αναφερθεί σε πολυάριθμες μορφές καρκίνων, συμπεριλαμβανομένων του προστάτη, της κύστης, και του καρκίνου του μαστού.

- C-MET

Το c-Met είναι ένα πρωτο-ογκογονίδιο που κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη γνωστή ως ηπατοκυττάρων υποδοχέας αυξητικού παράγοντα (HGFR). Μη φυσιολογική ενεργοποίηση του MET σε καρκίνο συσχετίζεται με κακή πρόγνωση, όπου ανωμάλως δραστικό MET διεγείρει την ανάπτυξη του όγκου, το σχηματισμό νέων αιμοφόρων αγγείων (αγγειογένεση) που εφοδιάζουν τον όγκο με θρεπτικά συστατικά, και την εξάπλωση του καρκίνου σε άλλα όργανα (μετάσταση). Το MET είναι απορρυθμισμένο σε πολλούς τύπους ανθρώπινων κακοηθειών, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου του νεφρού, του ήπατος, του στομάχου, του μαστού, και του εγκεφάλου. Λόγω του μοναδικού του ρόλου στα καρκινικά κύτταρα, το MET έχει θεωρηθεί ένας ελκυστικός στόχος για τη θεραπεία του καρκίνου. Κατά τη διάρκεια των τελευταίων τεσσάρων ετών, περισσότερα από 10 αντικαρκινικά φαρμάκα που στοχεύουν διάφορες πτυχές του σηματοδοτικού μονοπατιού του MET μέσω διαφορετικών μηχανισμών έχουν εισαχθεί στην κλινική. Η πλειοψηφία των αναστολέων του MET είναι ακόμα σε δοκιμές Φάσης I και II, αλλά τουλάχιστον τρεις ενώσεις tivantinib, onartuzumab, και cabozantinib, βρίσκονται σε μελέτες φάσης III σε καρκίνο του πνεύμονα και μυελοειδές καρκίνωμα του θυρεοειδούς. Θα πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι το MET εκφράζεται όχι μόνο στα κύτταρα όγκου και τα ενδοθηλιακά κύτταρα, αλλά επίσης σε

οστεοβλάστες (κύτταρα σχηματισμού οστών) και οστεοκλάστες (κύτταρα αφαίρεσης οστών). Το μονοπάτι του MET αφύσικα ρυθμίζεται σε ένα ευρύ φάσμα ανθρώπινων καρκίνων, συμπεριλαμβανομένων των πιο κοινών επιθηλιακών καρκίνων όπως του μαστού, του παχέος εντέρου, τον καρκίνο του πνεύμονα, του παγκρέατος, του ήπατος και των ωθηκών. Οι αναστολές του MET παραμένουν μια πολλά υποσχόμενη τάξη ενώσεων για τη θεραπεία του καρκίνου.

- RET
- C-KIT

Το πρωτο-ογκογονίδιο c-Kit ή πρωτεΐνη κινάσης- τυροσίνης ή CD117, είναι μια πρωτεΐνη που στον άνθρωπο κωδικοποιείται από το γονίδιο KIT. Το CD117 είναι ένας σημαντικός δείκτης της κυτταρικής επιφανείας που χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό ορισμένων τύπων αιμοποιητικών προγόνων στο μυελό των οστών. Αλλοιωμένες μορφές αυτού του υποδοχέα μπορεί να συνδέονται με ορισμένους τύπους καρκίνου. Η ενεργοποίηση των μεταλλάξεων σε αυτό το γονίδιο σχετίζονται με γαστρεντερικούς στρωματικούς όγκους, ασθένεια βασεόφιλου κυττάρου, μελάνωμα, την οξεία μυελοειδή λευχαιμία, ενώ οι αδρανοποιημένες μεταλλάξεις σχετίζονται με τη γενετική ανωμαλία piebaldism. Το CD117 είναι ένα πρωτο-ογκογονίδιο, που σημαίνει ότι υπερέκφραση ή μεταλλάξεις αυτής της πρωτεΐνης μπορεί να οδηγήσουν σε καρκίνο. Το c-kit εκφράζεται σε διάφορους τύπους κυττάρων κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης και έχει συνδεθεί με την προώθηση της κυτταρικής μετανάστευσης, τον πολλαπλασιασμό και/ή την επιβίωση των μελανοβλαστών, των αιμοποιητικών προγονικών κυττάρων και των αρχέγονων γεννητικών κυττάρων. Αρκετές αναφορές έχουν προτείνει ένα ρόλο για το γονίδιο c-kit στην καρκινογένεση. Το ST1571 είναι ένα μικρό μόριο που αναστέλλει εκλεκτικά την ενζυματική δραστηριότητα διαφόρων κινάσεων τυροσίνης, όπως ο υποδοχέας αυξητικού παράγοντα με δράση κινάσης τυροσίνης, ένα προϊόν του c-kit γονιδίου. Ο φυσιολογικός υποκαταστάτης είναι ο παράγοντας κυτοκίνης βλαστοκυττάρων (SFC), που ονομάζεται επίσης και αυξητικός παράγοντας ιστιοκυττάρων ή παράγοντας Steel. Μεταλλάξεις του c-KIT που προκαλούν συστατική ενεργοποίηση της λειτουργίας της τυροσίνης κινάσης του c-KIT είναι ανιχνεύσιμες στους περισσότερους γαστρεντερικούς στρωματικούς όγκους (GISTs).

- PDGFR α

Οι υποδοχείς αυξητικού παράγοντα αιμοπεταλίων είναι υποδοχείς κινάσης τυροσίνης οι οποίοι βρίσκονται στην κυτταρική επιφάνεια. Οι υπομονάδες α και β είναι σημαντικοί παράγοντες οι οποίοι ελέγχουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, την κυτταρική διαφοροποίηση, την κυτταρική ανάπτυξη και πολλές ασθένειες συμπεριλαμβανομένου του

καρκίνου. Ο άλφα τύπου υποδοχέας αυξητικού παράγοντα αιμοπεταλίων είναι μια πρωτεΐνη που στους ανθρώπους κωδικοποιείται από το PDGFRa γονίδιο. Υπερεκφράζεται σε ένα υποσύνολο συμπαγών όγκων και συνεπώς είναι ο στόχος των φαρμάκων που αναστέλλουν αυτή τη λειτουργία, όπως το imatinib mesylate (Gleevec).

- IGF1R

Ο υποδοχέας αυξητικού παράγοντα ινσουλίνης IGFR1 είναι μια πρωτεΐνη που βρίσκεται στην επιφάνεια των κυττάρων. Παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη, τον πολλαπλασιασμό, την απόπτωση, την αγγειογένεση, την εισβολή του όγκου και εξακολουθεί να έχει αναβολικά αποτελέσματα στους ενήλικες, πράγμα που σημαίνει ότι μπορεί να προκαλέσει υπερτροφία των σκελετικών μυών και άλλων ιών στόχων. Ο IGFR1 εμπλέκεται σε διάφορες μορφές καρκίνου συμπεριλαμβανομένου του μαστού, του προστάτη, του παχέος εντέρου, του παγκρέατος, του καρκίνου του θυρεοειδούς και του καρκίνου του πνεύμονα. Έχει αναφερθεί ότι το επίπεδο έκφρασης του σχετίζεται με αντίσταση σε αρκετές στοχευμένες θεραπείες. Επιπλέον, προς τα κάτω ρύθμιση του IGF1R σχετίστηκε με μειωμένη ανάπτυξη όγκων σε διάφορα μοντέλα ξενομοσχεύματος όγκου. Λόγω της σημασίας του IGF1R στην ανάπτυξη του καρκίνου, πολλοί θεραπευτικοί παράγοντες όπως αντισώματα και αναστολείς κινάσης τυροσίνης έχουν αναπτυχθεί για να στοχεύσουν/αναστείλουν το IGF1R και αρκετοί από αυτούς τους παράγοντες είναι επί του παρόντος σε κλινικές έρευνες. Σε ορισμένες περιπτώσεις οι αντιαποπτωτικές του ιδιότητες επιτρέπουν στα καρκινικά κύτταρα να αντιστέκονται στις κυτταροτοξικές ιδιότητες των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων ή της ακτινοθεραπείας. Αυξημένα επίπεδα του IGFR1 εκφράζονται στην πλειοψηφία των πρωτοπαθών και μεταστατικών όγκων του προστάτη ασθενών.

- VEGFR2

Οι VEGF υποδοχείς είναι υποδοχείς του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF). Υπάρχουν τρεις κύριες υποκατηγορίες του VEGFR 1, 2 και 3. Κυτταρικές σειρές καρκίνου του μαστού και πρωτογενείς καρκίνοι του μαστού μπορεί να εκφράσουν τον αγγειακό ενδοθηλιακό αυξητικό παράγοντα (VEGF), ή τους υποδοχείς του. Αυξημένη έκφραση του VEGF σε καρκίνους του μαστού συνδέεται με την εξέλιξη του όγκου και αυξημένο κίνδυνο υποτροπής. Μολονότι οι αντιαγγειογενετικές επιδράσεις των παραγόντων που στοχεύουν ενάντια στον VEGF έχουν τονιστεί στον καρκίνο, όγκοι που εκφράζουν και τον VEGF και τους υποδοχείς του μπορούν να συμμετέχουν σε αυτοκρινείς /παρακρινείς βρόχους ανάδρασης, και τα ειδικά αποτελέσματα των αντι-VEGF παραγόντων σε αυτούς τους αυτοκρινείς βρόχους μπορεί να μελετηθούν in vitro, όπου η αγγειογένεση δεν είναι θέμα. Το HER2 μπορεί να ρυθμίσει την παραγωγή του VEGF σε ανθρώπινες κυτταρικές σειρές καρκίνου του μαστού, και τα VEGF επίπεδα σχετίζονται με την έκφραση

του HER2 σε πρωτογενείς καρκίνους του μαστού. Το EGFR μπορεί επίσης να ρυθμίζει προς τα επάνω την έκφραση του VEGF σε καρκινικές κυτταρικές σειρές, και η αναστολή της δραστηριότητας του EGFR μειώνει την παραγωγή του VEGF και την αγγειογένεση in vivo. Δεδομένου ότι το HER2 και το EGFR ετεροδιμερίζονται για να ξεκινήσουν τη μεταγωγή σήματος, και ότι κάθε ένα μπορεί να ρυθμίσει την παραγωγή του VEGF, θα φαινόταν λογικό να συγκρίνουμε τα αποτελέσματα της αναστολής του EGFR, του HER2, και του VEGF, μεμονωμένα και σε συνδυασμό, σε κυτταρικές σειρές καρκίνου του μαστού.

- E-CADHERIN
- NRP2
- TGFβR
- AR
- TROP2
- EPCAM

- IL17BR

Η ιντερλευκίνη-17 υποδοχέα B είναι μια πρωτεΐνη που στον άνθρωπο κωδικοποιείται από το IL17RB γονίδιο. Έχει παρατηρηθεί σε υψηλά επίπεδα σε άτομα που υποβάλλονται σε θεραπεία για καρδιακούς ινοβλάστες και σε ορισμένους ιστούς όπως : αιμοποιητικής προέλευσης, μυελού των οστών, θύμου αδένος, σπλήνα και ιστών. Η IL-17 R επίσης φυσιολογικά βρίσκεται σε χαμηλά επίπεδα στο λεπτό έντερο, και τους ιστούς των πνευμόνων.

- ITGB4

- CXCR4

Ο CXCR υποδοχέας χημειοκίνης τύπου 4 (CXCR-4), επίσης γνωστός ως φουζίνη ή CD184 (σύμπλεγμα της διαφοροποίησης 184) είναι μια πρωτεΐνη που στον άνθρωπο κωδικοποιείται από το γονίδιο CXCR4. Επιπλέον, ο CXCR4 μπορεί επίσης να βρεθεί σε αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα και νευρωνικά / νευρικά κύτταρα. Τα φάρμακα που μπλοκάρουν τον υποδοχέα CXCR4 φαίνεται να είναι ικανά να «κινητοποιήσουν» αιμοποιητικά βλαστικά κύτταρα στην κυκλοφορία του αίματος, όπως βλαστικά κύτταρα περιφερικού αίματος. Ο

CXCR4 είναι ένας από τους καλύτερα μελετημένους υποδοχείς χημειοκίνης, που συνδέεται εκλεκτικά με τον CXCL12 (Fredriksson et al., 2003). Ο CXCR4 εκφράζεται αποκλειστικά στο κυτταρόπλασμα, αλλά δεν εκφράζεται στον πυρήνα και τη μεμβράνη των νεφρικών κυττάρων του όγκου. Ο CXCR4 εκφράζεται επίσης σε ένα ευρύ φάσμα ιστών, συμπεριλαμβανομένων του ανοσοποιητικού και των κεντρικών νευρικών συστημάτων, αλλά σε χαμηλά επίπεδα εκφράζεται σε πολλούς φυσιολογικούς ιστούς συμπεριλαμβανομένου του μαστού και των ωοθηκών. Υψηλή έκφραση του CXCL12 έχει ανακαλυφθεί σε λεμφαδένια, μυελό των οστών, ήπαρ, πνεύμονα και τον εγκέφαλο, οι οποίες είναι κοινές θέσεις μετάστασης από διάφορους κακοήθεις καρκίνους.

Ο υποδοχέας χημειοκίνης CXCR4 αναδεικνύεται ως ένας σημαντικός στόχος στην ανάπτυξη του καρκίνου, της μετάστασης, την υποτροπή και την αντίσταση στη θεραπεία. Όπως και στις περισσότερες μορφές καρκίνου, το πρώιμο στάδιο του καρκίνου του πνεύμονα μπορεί συχνά να ελεγχθεί με τοπικά κατευθυνόμενη θεραπεία που περιλαμβάνει ακτινοβολία και χειρουργική επέμβαση. Η ταυτοποίηση αρκετών υποδοχέων κινάσης τυροσίνης σημαντικών στην παθογένεση του καρκίνου του πνεύμονα, συμπεριλαμβανομένου του υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR), έχει οδηγήσει στην ανάπτυξη στοχευμένων θεραπειών, συμπεριλαμβανομένων των erlotinib και cetuximab. Ωστόσο, ενώ αυτοί οι EGFR παράγοντες στόχοι έχουν βελτιώσει την επιβίωση σε ασθενείς με NSCLC, θεραπεία για προχωρημένο στάδιο SCLC στηρίζεται σε μεγάλο βαθμό στην ανταπόκριση στην κυτταροτοξική χημειοθεραπεία. Συνεπώς προσδιορίζοντας διακριτά βιοχημικά μονοπάτια της μετάστασης και της αντίστασης στη χημειοθεραπεία του SCLC μπορεί να οδηγήσει σε νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις και βελτίωση της επιβίωσης σε ασθενείς με SCLC. Πρόσφατα, ένας νέος CXCR4 ανταγωνιστής, AMD070 (Genzyme Corporation), φάνηκε να είναι ανεκτός σε υγιείς εθελοντές και σε συνδυασμό με ριτοναβίρη (αντι-ική και αναστολέα πρωτεάσης) σε ασθενείς με HIV. Μία δόσοεξαρτώμενη αύξηση του αριθμού των λευκών του αίματος παρατηρήθηκαν ως φαρμακοδυναμικός δείκτης της αντι-CXCR4 δραστηριότητας σε ασθενείς με HIV. Επιπλέον, άλλοι CXCR4 αναστολείς αυτή τη στιγμή δοκιμάζονται σε ασθενείς με τον ιό HIV και καρκίνο στη φάση I και II των κλινικών δοκιμών. Το BKT140 (Biokine Therapeutics) είναι ένα εξαιρετικά επιλεκτικό τροποποιημένο πεπτιδίο CXCR4 ανταγωνιστής που δοκιμάζεται στη φάση I / II μελέτη σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα . Ο TG-0054 (TaiGen Biotechnology Co, Ltd) είναι ένας ανταγωνιστής CXCR4 ο οποίος σήμερα αξιολογείται σε μία τυχαίοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διαδοχική εφάπαξ ενδοφλέβια δόση μελέτη για την αξιολόγηση της ασφάλειας, την ανοχή και τις φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές ιδιότητες σε υγιείς εθελοντές.

Το μονοπάτι του CXCR4/CXCL12 διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στον πολλαπλασιασμό του SCLC, τη μετάσταση, την αντίσταση στη θεραπεία και την υποτροπή. Αυτή η οδός μπορεί να παρέχει μια νέα θεραπευτική προσέγγιση στοχεύοντας την εξέλιξη του όγκου και την εξάπλωση καθώς και το χημειοπροστατευτικό μικροπεριβάλλον του όγκου. Καινοτόμος έρευνα στα μονοπάτια της μετάστασης και αντίσταση στη χημειοθεραπεία είναι απαραίτητα για την κατανόηση της παθογένεσης του μικροκυτταρικού καρκίνου του

πνεύμονα και την ανάπτυξη στοχοθετημένων προσεγγίσεων θεραπείας.

- ITGA4