

# Hur mycket kommer du ihåg?

# onkologi TYROSINKINASHÄMNING

## Vad är sant och vad är falskt?

- Tyrosinkinaser:**
- A** ...överför fosfatgrupper från ATP till aminosyran serin i ett protein.  S  F
- B** ...är ofta inblandade i signalvägar som ger ökad celltillväxt och cellöverlevnad.  S  F
- C** ...finns vanligen intracellulärt.  S  F
- Tyrosinkinashämmare:**
- A** ...är ett exempel på målriktad cancerbehandling.  S  F
- B** ...hämmar alltid enbart en signalväg.  S  F
- C** ...hämmar alltid enbart de maligna cellerna.  S  F
- D** ...kan förstärka effekten av kemoterapi.  S  F

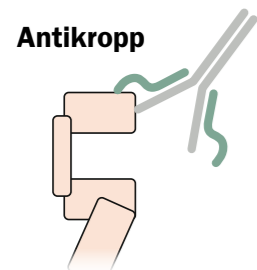
## Diskutera tyrosinkinashämmare

Diskutera de godkända tyrosinkinashämmare som finns i Sverige idag. Vilka cancerformer används de vid? I vilket skede är de lämpliga? Ska de användas i kombination med cytostatika?

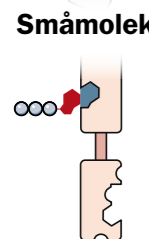
## Småmolekyl eller antikropp?

Tyrosinkinashämmare är antingen en småmolekyl eller antikropp. Dra en linje från rätt typ till rätt egenskap!

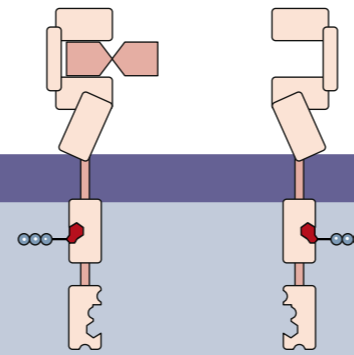
### Antikropp



### Småmolekyl



- Kan hämma både receptor-tyrosinkinaser och cellulära tyrosinkinaser
- Påverkar endast extern del av receptor-tyrosin-kinas
- Hämmar endast ett receptor-tyrosin-kinas (singel TKI)
- Ges intravenöst
- Ges per os
- Kan hämma flera olika tyrosin-kinaser (singel eller multi TKI)



## Receptor-tyrosinkinaser i rätt ordning

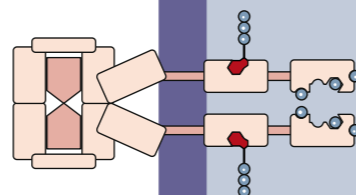
I vilken ordning händer det? Med rätt ordning bildar bokstäverna ett ord. Vilket?

- G:** Autofosforylering
- T:** Receptorn binder cytokin
- T:** Signalkedja som aktiverar celltillväxt och överlevnad
- E:** Aktiv receptor: fosforylerar protein och aktiverar signalkedjor i cellen
- AR:** Receptorn dimeriseras

## Utmaningen: Ska en tyrosinkinashämmare sättas in?

Den ökade celltillväxten i icke-småcellig lungcancer (NSCLC) kan bero på överaktivitet i signalvägen som aktiveras av EGFR, ett receptortyrosin-kinas för epidermal tillväxtfaktor.

Kan en tyrosinkinashämmare som hämmar EGFR vara effektiv behandling?



## Finns felet i bilden

Här ser vi en tyrosinkinashämmare och det tyrosin-kinas den ska hämma. Tyrosinkinashämmaren hämmar genom att binda där ATP binder till tyrosin-kinaset. Efter en tid fungerar dock inte behandlingen med tyrosinkinashämmaren.

Varför, och hur kan detta lösas?



## Tyrosinkinaser i cancer

Gener som kodar för tyrosin-kinaser är ofta:

Flera tyrosin-kinaser är kopplade till cancer. Vad heter de gener som kodar för dem?

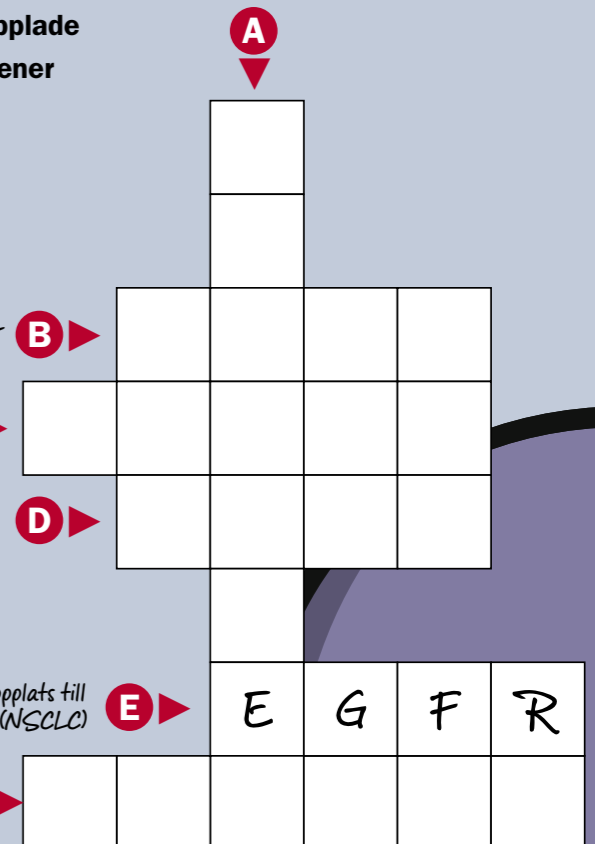
Ett receptor-tyrosin-kinas som ofta är muterat i GIST (gastrointestinal stromatumör) **B**

Ett receptor-tyrosin-kinas som gynnar angiogenes och otäta kärl. Uppreglering ger därmed ett stroma som gynnar maligna celler. **C**

Ett receptor-tyrosin-kinas som liknar EGFR (receptor för epidermal tillväxtfaktor) och ofta är överaktiv i bröstcancer. **D**

Ett receptor-tyrosin-kinas som kopplats till icke-småcellig lungcancer (NSCLC) **E**

Philadephiakromosomen ger detta onormala fusionsprotein - ett överaktivt cellulärt tyrosin-kinas. Den är mycket vanlig vid kronisk myelotisk leukemi (KML). **F**



### Vad är sant och vad är falskt?

**Tyrosinkinaser:**

- A** Falskt. Tyrosinkinaser fosforylerar aminosyran tyrosin i ett protein.
- B** Sant.
- C** Falskt. De flesta (2/3) är receptor-tyrosinkinaser, resten är cellulära tyrosinkinaser.

**Tyrosinkinashämmare:**

- A** Sant.
- B** Falskt. Vissa tyrosinkinashämmare gör detta, men många påverkar flera signalvägar.
- C** Falskt. Många tyrosinkinashämmare hämmar även stromat (hämmar på så sätt indirekt de maligna cellerna).
- D** Sant. Många tyrosinkinashämmare kombineras ofta med kemoterapi.

### Småmolekyl eller antikropp?

**Antikropp:** Påverkar endast extern del av receptor-tyrosinkinaser, hämmar endast ett receptor-tyrosinkinaser (singel TKI), ges intravenöst.

**Småmolekyl:** Kan hämma både receptor-tyrosinkinaser och cellulära tyrosinkinaser, kan hämma flera olika tyrosinkinaser (singel eller multi TKI), ges per os.

### Receptor-tyrosinkinaser i rätt ordning

- T:** Receptorn binder cytokin
- AR:** Receptorn dimeriseras
- G:** Autofosforylering
- E:** Aktiv receptor: fosforylerar protein och aktiverar signalkedjor i cellen
- T:** Signalkedja som aktiverar celltillväxt och överlevnad

**Ordet är TARGET (mål).** Ökad aktivitet i signalvägar där receptor-tyrosinkinaser ingår ger ofta cancer. Därför är receptor-tyrosinkinaser ett mål för riktad cancerbehandling.

### Utmaningen: Ska en tyrosinkinashämmare sättas in?

Överaktiviteten i signalvägen kan bero på överaktivt EGFR eller på överaktivitet i ras-proteinet, som ligger nedströms i signalvägen. Molekylär profil av patientens cancerceller kan visa om EGFR-hämning är relevant behandling.

### Finn felet i bilden

Efter en tids behandling med tyrosinkinashämmare kan de maligna cellerna mutera och utveckla specifik resistens mot hämmaren. Bilden illustrerar en mutation som hindrar hämmaren att binda medan ATP tillåts binda. En lösning är att sätta in ett annat tyrosinkinaser som kan hämma det resistensmuterade proteinet. För att förebygga resistens är det troligtvis lämpligt att sätta in kombinationer av flera tyrosinkinashämmare och cytostatika från början.

### Tyrosinkinaser i cancer

- A** Onkgener
- B** CKIT
- C** VEGFR
- D** HER2
- E** EGFR
- F** BCR-ABL