

ПОЧЕЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ

Москва

21 ноября 2019

Е.В. Захарова



NDT Perspectives

Onco-nephrology: a decalogue

Laura Cosmai^{1,2}, Camillo Porta^{2,3}, Maurizio Gallieni^{2,4} and Mark A. Perazella⁵

1. ОПП и ХБП у онкологических больных
- 2. Нефротоксические эффекты противораковых препаратов**
3. Паранеопластические поражения почек
4. Влияние обезболивающих препаратов на почки
5. Последствия нефрэктомии
6. ЗПТ и активная противоопухолевая терапия
7. Противоопухолевая терапия с реципиентов трансплантированной почки
8. Трансплантация почки у пациентов с ремиссией онкозаболеваний и риск онкозаболеваний у больных с тХПН
9. Разработка рекомендаций по ведению «онконефрологических» пациентов
10. Клинические исследования в области онконефрологии

Nephrotoxicity of Cancer Immunotherapies: Past, Present and Future

Mark A. Perazella^{1,2} and Anushree C. Shirali¹

¹Section of Nephrology, Department of Medicine, Yale University, New Haven, Connecticut; and ²Department of Medicine, Veterans Affairs Medical Center, West Haven, Connecticut

Adverse Renal Effects of Novel Molecular Oncologic Targeted Therapies: A Narrative Review

Kenar D. Jhaveri¹, Rimda Wanchoo¹, Vipulbhai Sakhiya¹, Daniel W. Ross¹ and Steven Fishbane¹

Nephrol Dial Transplant (2017) 32: 924–936

doi: 10.1093/ndt/gfw338

Advance Access publication 6 October 2016

Nephrotoxicity of anticancer treatment

Jolanta Małyszko¹, Klaudia Kozłowska¹, Leszek Kozłowski² and Jacek Małyszko³

¹2nd Department of Nephrology and Hypertension with Dialysis Unit, Medical University in Białystok, ²Department of Oncological Surgery, Ministry of Interior Affairs Hospital, Białystok, Poland and ³1st Department of Nephrology and Transplantology with Dialysis Unit, Medical University in Białystok, Białystok, Poland



Global Action. Local Change.

**KDIGO Controversies Conference on
Onco-Nephrology**

**December 13-16, 2018
Milan, Italy**

В XXI веке количество пациентов с онкозаболеваниями, нуждающихся в консультации нефролога и интенсивной нефрологической помощи неуклонно растет. Значительный прогресс в лечении злокачественных новообразований создает как новые возможности, так и новые проблемы для онкологов и нефрологов. Крайне важно, чтобы роль нефрологов была признана, и чтобы они принимали активное участие в лечении онкологических больных

Background

In the 21st century, patients with malignancy make up a growing number of the subjects seen for nephrology consult and/or critical care nephrology services. The outstanding progress in the therapy of malignancy presents new possibilities and challenges for both nephrologists and medical oncologists. It is important for nephrology services to be acknowledged and to take an active participation in the care of oncology patients. In addition, nephrology services need to better understand the biology of malignancy and its treatment in order to become a valuable part of the teams working to yield the best possible outcome for cancer patients.

The links between kidney disease and malignancy were observed quite some time ago. However, it was only recently that their importance was recognized and a new subspecialty in nephrology, namely 'onco-nephrology' was established [1]. Chronic kidney disease (CKD) is often diagnosed in the general population [2], however, its



Доклад Захаровой Е.В.

XIV Общероссийская научно-практическая конференция РДО

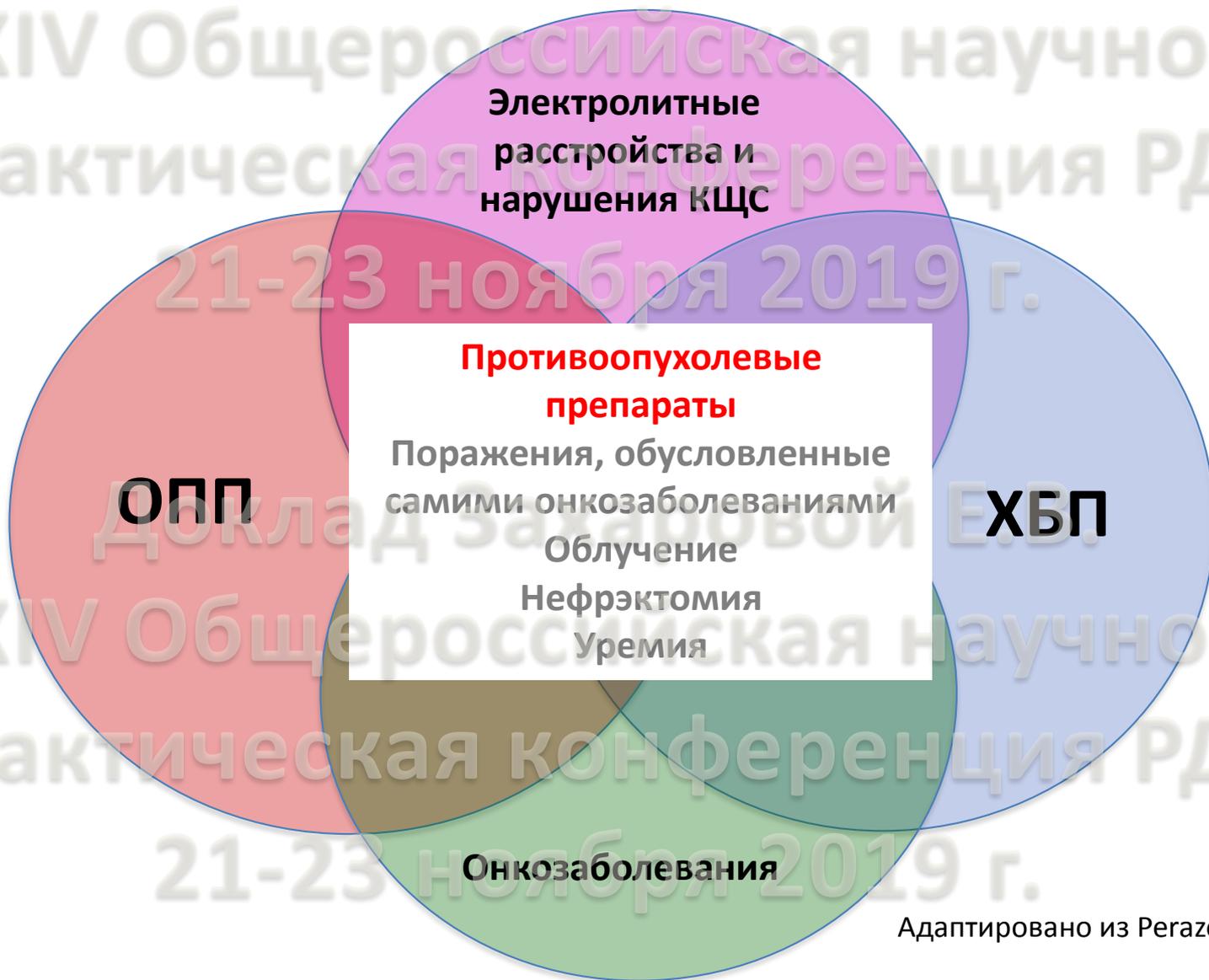
21-23 ноября 2019 г.

Доклад Захаровой Е.В.

XIV Общероссийская научно-практическая конференция РДО

21-23 ноября 2019 г.

Взаимосвязь онкозаболеваний и поражения почек (онконефрология)



Доклад Захаровой Е.В.

XIV Общероссийская научно-

Непосредственно
связанное с опухолью

Прямое воздействие
химиопрепаратов

21-23 ноября 2019 г.

ОПП

Доклад Захаровой Е.В.

Осложнения лечения
опухолей

Другие факторы

XIV Общероссийская научно-

практическая конференция РДО
21-23 ноября 2019 г.

Доклад Захаровой Е.В.

**Токсичность
химиопрепаратов**

Токсичность других
препаратов

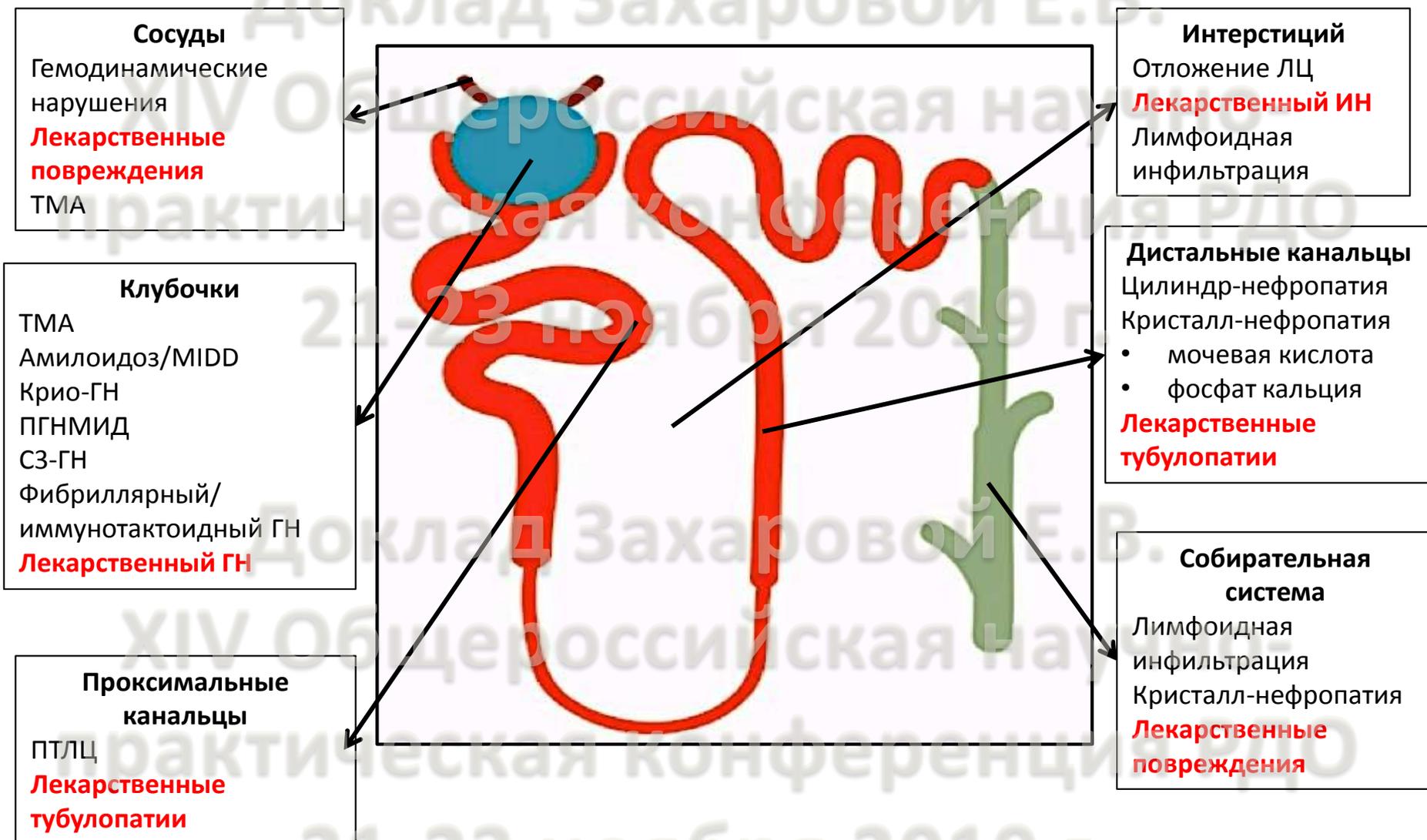
**ноября 2019 г.
ХБП**

Потеря массы
нефронов

Механические
воздействия

21-23 ноября 2019 г.

Варианты и локализация поражения почек при онкозаболеваниях



Противоопухолевые препараты

❑ Влияющие на ДНК/РНК

- Алкилирующие: бусульфан, циклофосфамид
- Платина: цисплатин, оксиплатин
- Ингибиторы топоизомеразы: доксирубицин, даунорубицин, топотекан
- Влияющие на метаболизм нуклеотидов: 5-флюороурацил, гидроксимочевина
- Ингибиторы тубулина: паклитаксел, винбластин
- Ингибиторы поли(АДФ-рибоза)-полимеразы: олапариб, рупапариб

❑ Влияющие на сигнальную систему факторов роста

- Ингибиторы поверхностных клеточных рецепторов: эпидермального фактора роста, человеческого эпидермального фактора роста-2, сосудистого эндотелиального фактора роста
- Ингибиторы передачи сигнала: фибросаркома-киназа В, mTOR

❑ Взаимодействующие с ядерными рецепторами гормонов

- Андрогенов: кастрацион, энзалутамид, фибратерон
- Эстрогенов: тамоксифен, фаслодекс
- С глюкокортикоидными рецепторами: преднизолон, дексаметазон

Противоопухолевые препараты

- ❑ Влияющие на метаболизм белков
 - На деградацию белков: бортезомиб, ленолидами
- ❑ Иммунотерапия
 - Цитокины: интерлейкин-2, интерферон-α
 - Ингибиторы иммунных контрольных точек (через механизм программированной смерти): пемборлизумаб, атезолизумаб
 - Ингибиторы иммунных контрольных точек (цитотоксического лимфоцитарного антигена-4): ипилимумаб
- ❑ Маркеры распознавания клеточной поверхности
 - CD20: ритуксимаб
 - CD30: бринтуксимаб
 - Простат-специфический мембранный антиген и другие: разрабатываются
- ❑ Клеточная терапия
 - Аллогенная трансплантация стволовых клеток
 - CAR-T клетки (Т-клетки с химерическими антигенными рецепторами): взаимодействующие с CD19, разрабатываются и другие
 - Прочие разрабатываемые методы: конъюгаты антитело-лекарство, би-специфичные антитела Т клетка-опухолевая клетка)

Новые таргетные препараты вызывающие поражения почек

Препарат	Проявления	Тип поражения почек	Лечение
Ингибиторы иммунных контрольных точек	Различные	Острый тубулоинтерстициальный нефрит с гиперэозинофилией Волчаночноподобный нефрит Гранулематозный интерстициальный нефрит Минимальные изменения, ФСГС, мембранозная нефропатия	Стероиды (особенно при ОТИН)
Ингибиторы ангиогенеза (анти-VEGF)	Артериальная гипертензия Протеинурия ОПП	Тромботическая микроангиопатия (73%) Минимальные изменения Мембранозная нефропатия	Отмена препарата иАПФ (избегать блокаторов Са-каналов, индуцирующих синтез VEGF)
Ингибиторы пролиферации	Ингибиторы BRAF (активирующей миссенс-мутации протеинкиназы)	ОПП	-
	Ингибиторы ALK (киназы анапластической лимфомы)	Кисты Отеки ОПП	-
	Ингибиторы рецепторов VEGF и тирозинкиназы	Различные	Тубулоинтерстициальный нефрит Минимальные изменения Полулунный ГН Эндотелиоз

Доклад Захаровой Е.В.



XIV Общероссийская научная

практическая конференция РДО

Onco-Nephrology

Kevin Finkel, MD | Mark Perazella, MD | Eric Cohen, MD



Доклад Захаровой Е.В.

XIV Общероссийская научная

практическая конференция РДО

21-23 ноября 2019 г.



2019

Глава 4

Поражения почек связанные с химиотерапией и лучевой терапией

- Традиционная химиотерапия
- Таргетные противоопухолевые препараты
- Почечные побочные эффекты иммунотерапии
- Радиационная нефропатия

Таргетные противоопухолевые препараты

Ингибиторы VEGF (сосудистого фактора роста)

Ингибиторы тирозинкиназы

Ингибиторы В-клеточной лимфомы 2 (BCL)-2

Ингибиторы BCR-ABL (белка, являющегося продуктом «филадельфийской хромосомы»)

Ингибиторы v-RAF онкогенного гомолога В мышинной саркомы (BRAF)

Ингибиторы митоген-активированной протеинкиназы (MAPK)

Ингибиторы киназы анапластической лимфомы (ALK)

Ингибиторы рецептора 1 эпидермального фактора роста (EGFR)

Ингибиторы рецептора 2 человеческого эпидермального фактора роста (HER 2)

Ингибиторы Буртон тирозин-киназы (BTK)

Ингибиторы мишени рапамицина у млекопитающих (mTOR)

Ингибиторы протеасом

Ингибиторы цитотоксического антигена Т-лимфоцитов 4 (CTLA-4)

Ингибиторы программированной клеточной смерти 1 (PD-1)

Ингибиторы митоген-активированной протеинкиназы (MEK)

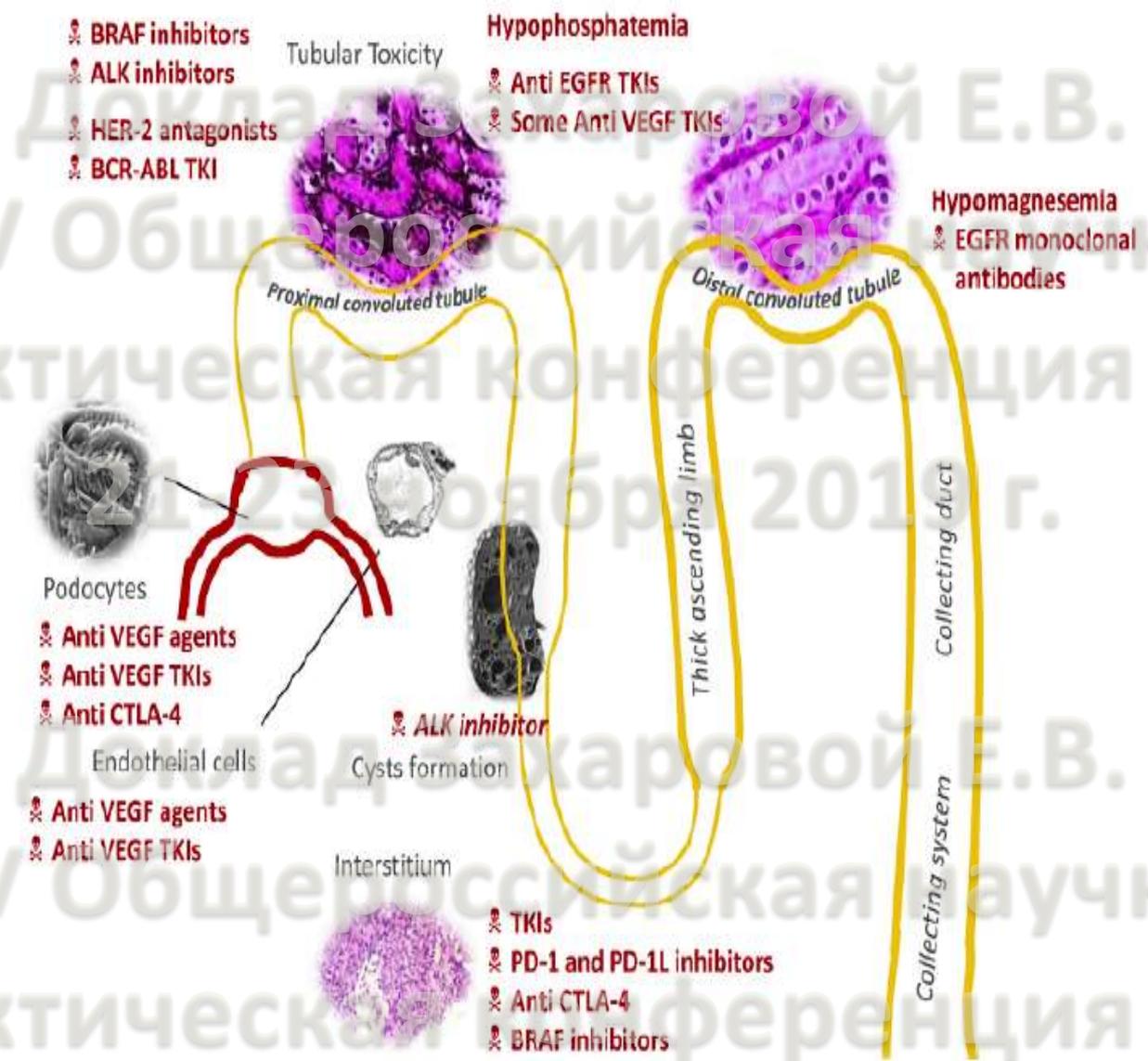


Figure 1. Summary of renal adverse events noted with targeted therapies. ALK, anaplastic lymphoma kinase; BCR-ABL, breakpoint cluster region–abelson; CTLA, cytotoxic T lymphocyte antigen–4; EGFR, epidermal growth factor receptor; HER-2, human epidermal growth factor–2; PD, programmed cell death; TKI, tyrosine kinase inhibitors; VEGF, vascular endothelial growth factor.

Группа	Название	Проявления нефротоксичности
Ингибиторы VEGF	Бевацизумаб (Авастин)	Гипертензия, протеинурия, НС, синдром «преэклампсии», ограниченно-почечная ТМА
	Афиберсепт (Эilea или Залтрап)	Гипертензия, протеинурия
Мульти-таргетные ингибиторы тирозинкиназ	Сунитиниб (Сутент)	Гипертензия, протеинурия, БМИ/ФСГС, острый интерстициальный нефрит, хронический интерстициальный нефрит
	Пазопаниб (Вотриент)	Гипертензия, протеинурия
	Акситиниб (Инлита)	Гипертензия, протеинурия
	Сорафениб (Нексавар)	Гипертензия, протеинурия, БМИ/ФСГС, острый интерстициальный нефрит, хронический интерстициальный нефрит, гиперфосафтемия
	Дасатиниб	Протеинурия
	Нилотиниб	Гипертензия
	Понатиниб	Гипертензия
	Регорафениб	Гипертензия, гипофосфатемия, гипокальциемия, протеинурия, ОПП
Вандетаниб (Капрелса)	Гипертензия, гипокалиемия, гипокальциемия	

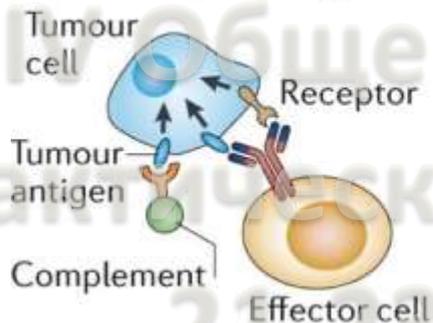
21-23 ноября 2019 г.

Группа	Название	Проявления нефротоксичности
Ингибиторы BCR-ABL	Иматиниб (Гливек)	Острый тубулонефроз, гипертензия, гипокальциемия, гиперфосфатемия, рабдомиолиз
	Нилотиниб (Тасигна)	Гипертензия
	Понатиниб (Иклузиг)	Гипертензия
	Дасатиниб (Сприсел)	Рабдомиолиз, острый тубулонефроз, протеинурия, ТМА
	Босутиниб (Босулиф)	Гипофосфатемия
Ингибиторы EGFR	Цетуксимаб (Эрбитукс)	Гипомагниемия, гипокалиемия, ОПП, гипонатриемия, гломерулонефрит
	Панитумумаб (Вестибикс)	Гипомагниемия, гипокалиемия, ОПП
	Эрлотиниб (Тарцева)	ОПП, гипомагниемия
	Афатиниб (Гилотриф)	ОПП, гипонатриемия
	Гефитиниб (Иресса)	ОПП, гипокалиемия, задержка жидкости, протеинурия, БМИ

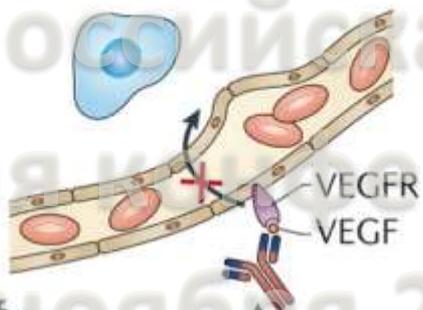
Группа	Название	Проявления нефротоксичности
Ингибиторы BRAF	Вемаруфениб (Зелбораф)	Острый интерстициальный нефрит, острый тубулонекроз, гипофосфатемия, синдром Фанкони
	Дабрафениб (Тафинлар)	
Ингибиторы ALK	Кризотиниб	Острый тубулонекроз, кисты почек
Ингибиторы CTLA-4	Ипилимумаб (Иервой)	Острый интерстициальный нефрит, МН, БМИ, гипонатриемия, ТМА
Ингибиторы PD-1	Ниволумаб (Опдиво)	Острый интерстициальный нефрит, острый тубулонекроз, подоцитопатии
	Пембролизумаб (Кейтруда)	Острый интерстициальный нефрит, острый тубулонекроз, подоцитопатии
Ингибиторы mTOR	Темсиролимус	Острый тубулонекроз, ФСГС
Ингибиторы протеасом	Карфилзомиб	Преренальное ОПП, острый тубулонекроз, ТМА
	Бортезомиб	ТМА
Ингибиторы MEK	Траметиниб (Мекинист)	ОПП, НС (в комбинации с ингибиторами BRAF)
Иммуно-модуляторы	Леналидомид	Синдром Фанкони, острый интерстициальный нефрит, БМИ

Иммуно-онкология

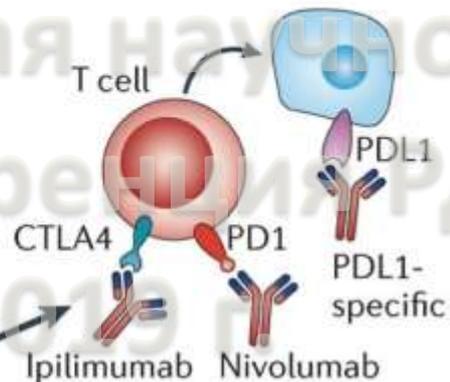
a Tumour-specific IgG



b Angiogenesis inhibition



c Checkpoint blockade



d Radioimmunotherapy



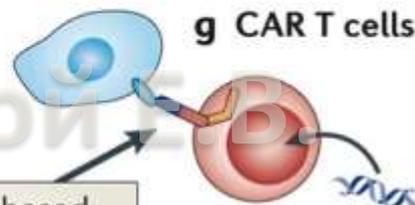
Immunoconjugates

e Antibody-drug conjugate therapy

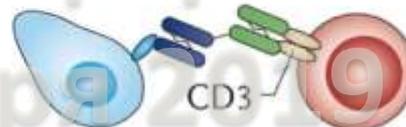


Antigen-based retargeting of cellular immunity

g CART T cells



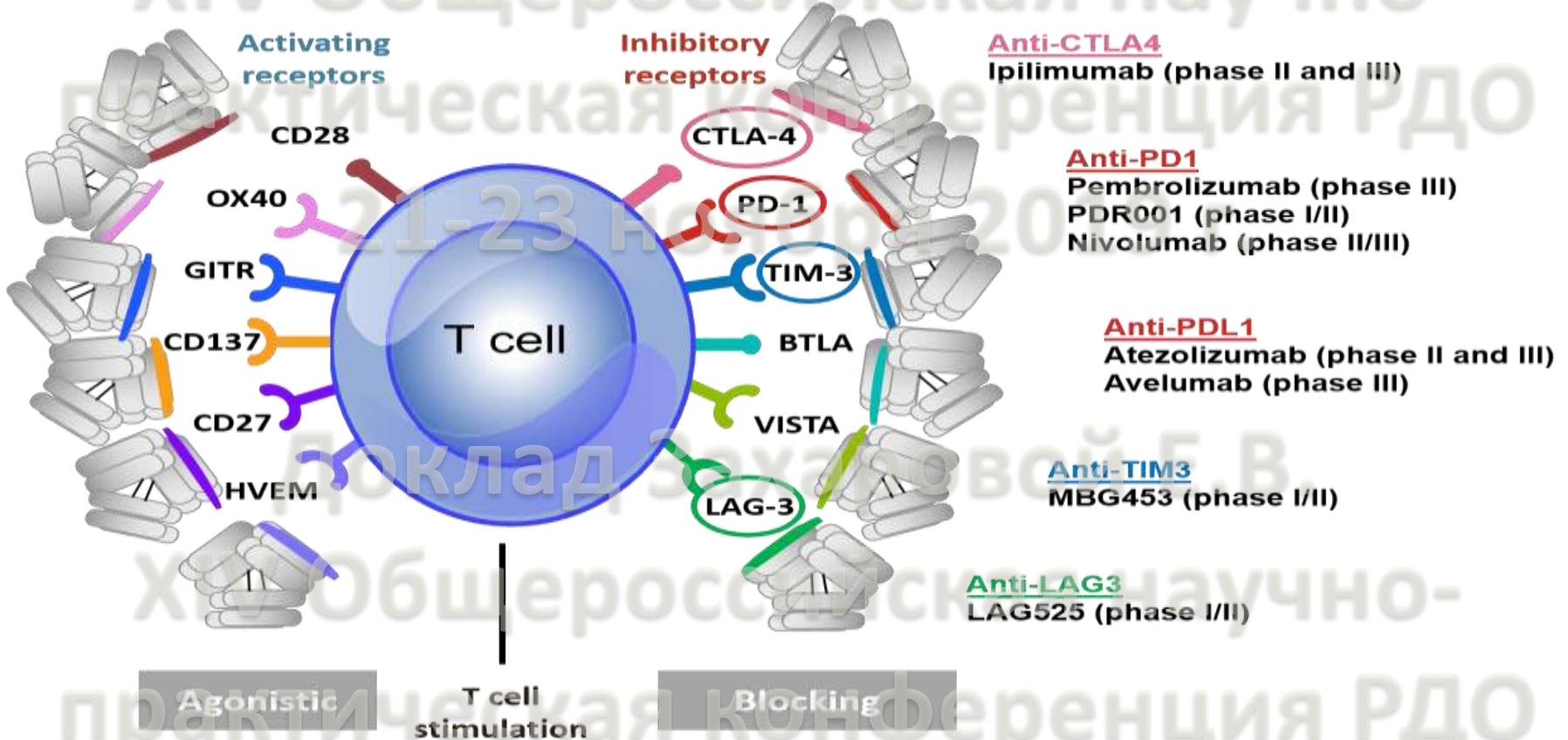
f Bispecific antibody therapy



Ингибиторы иммунных контрольных точек

Доклад Захаровой Е.В.

XIV Общероссийская научно-практическая конференция РДО



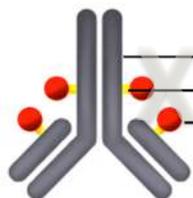
Доклад Захаровой Е.В.

XIV Общероссийская научно-практическая конференция РДО

21-23 ноября 2019 г

Конъюгаты антитело-лекарство

Доклад Захаровой Е.В.



- Anti-SLITRK6 monoclonal antibody
- Protease-cleavable linker
- Monomethyl auristatin E (MMAE), microtubule-disrupting agent

1 Binds to antigen



2 Complex is internalized and traffics to lysosome



3 MMAE is released



4 Microtubule disruption

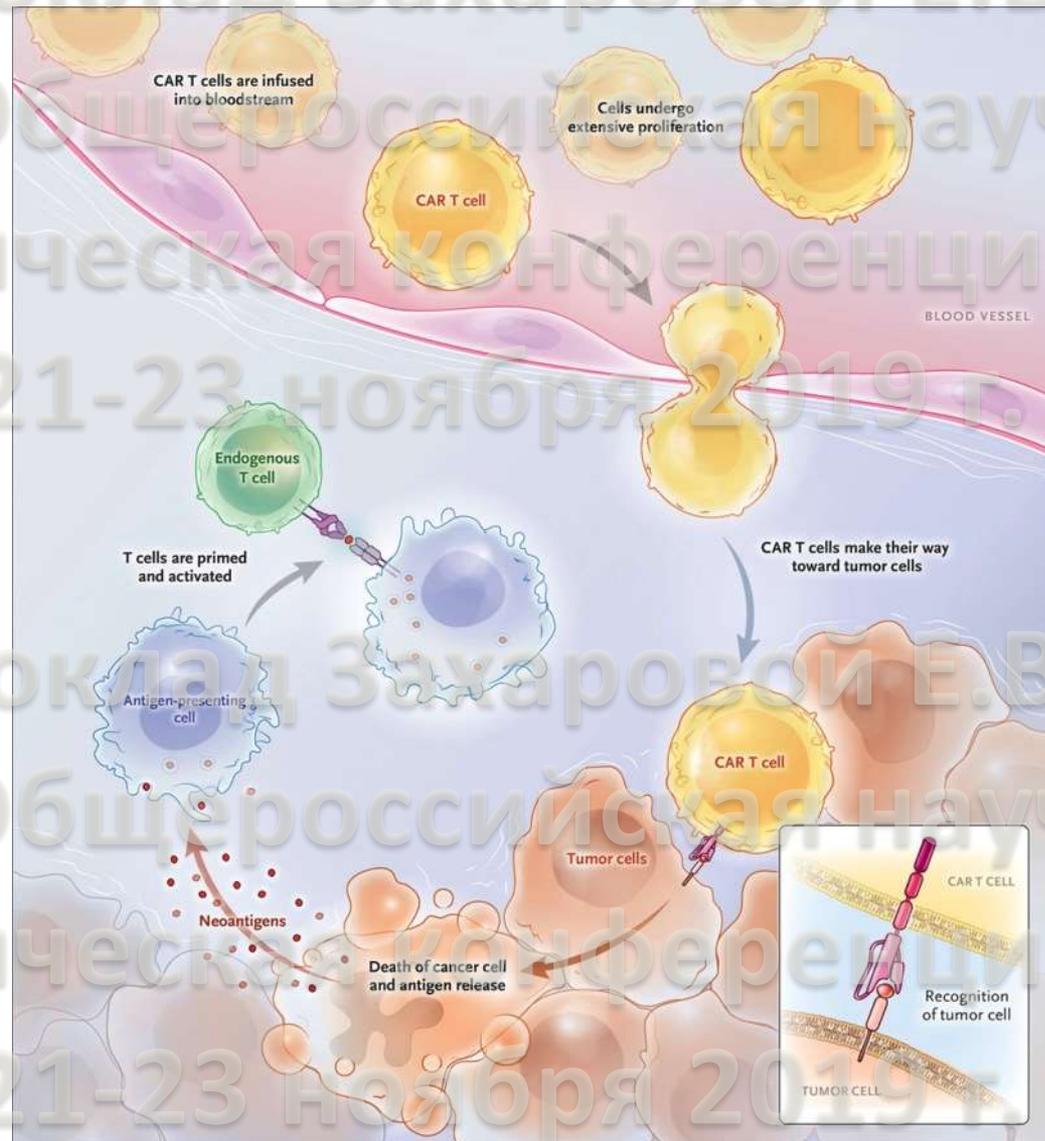


5 Cell cycle arrest and apoptosis



21-23 ноября 2019 г.

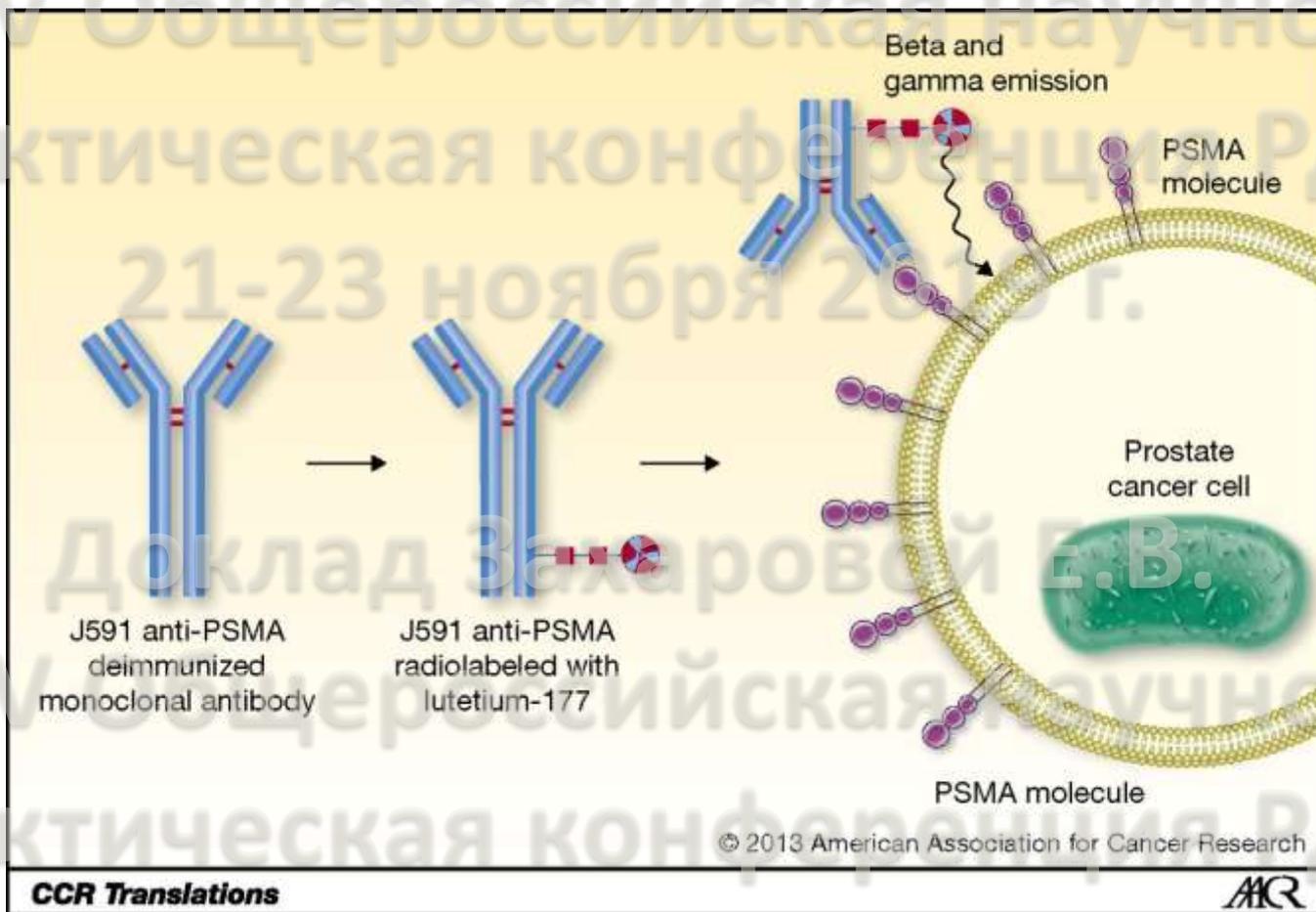
Т-клетки с химерическими антигенными рецепторами



Би-специфические антитела



Радио-иммуно коньюгаты



Препараты для иммунотерапии онкозаболеваний

Ингибиторы иммунных контрольных точек (ипилимумаб, ниволумаб, пембролизумаб)	Острый интерстициальный нефрит с ОПП, в т.ч. гранулематозный; БМИ/ФСГС, в т.ч. коллабирующий; МН; волчаночно-подобный нефрит, ТМА
T-клетки с химерическими антигенными рецепторами (CAR-T)	ОПП, электролитные нарушения, синдром лизиса опухоли
Интерферон	ФСГС, БМИ, ТМА
Интерлейкин-2	ОПП с олигурией (гипотензия, гиповолемия), острый канальцевый некроз

Clin J Am Soc Nephrol 2019

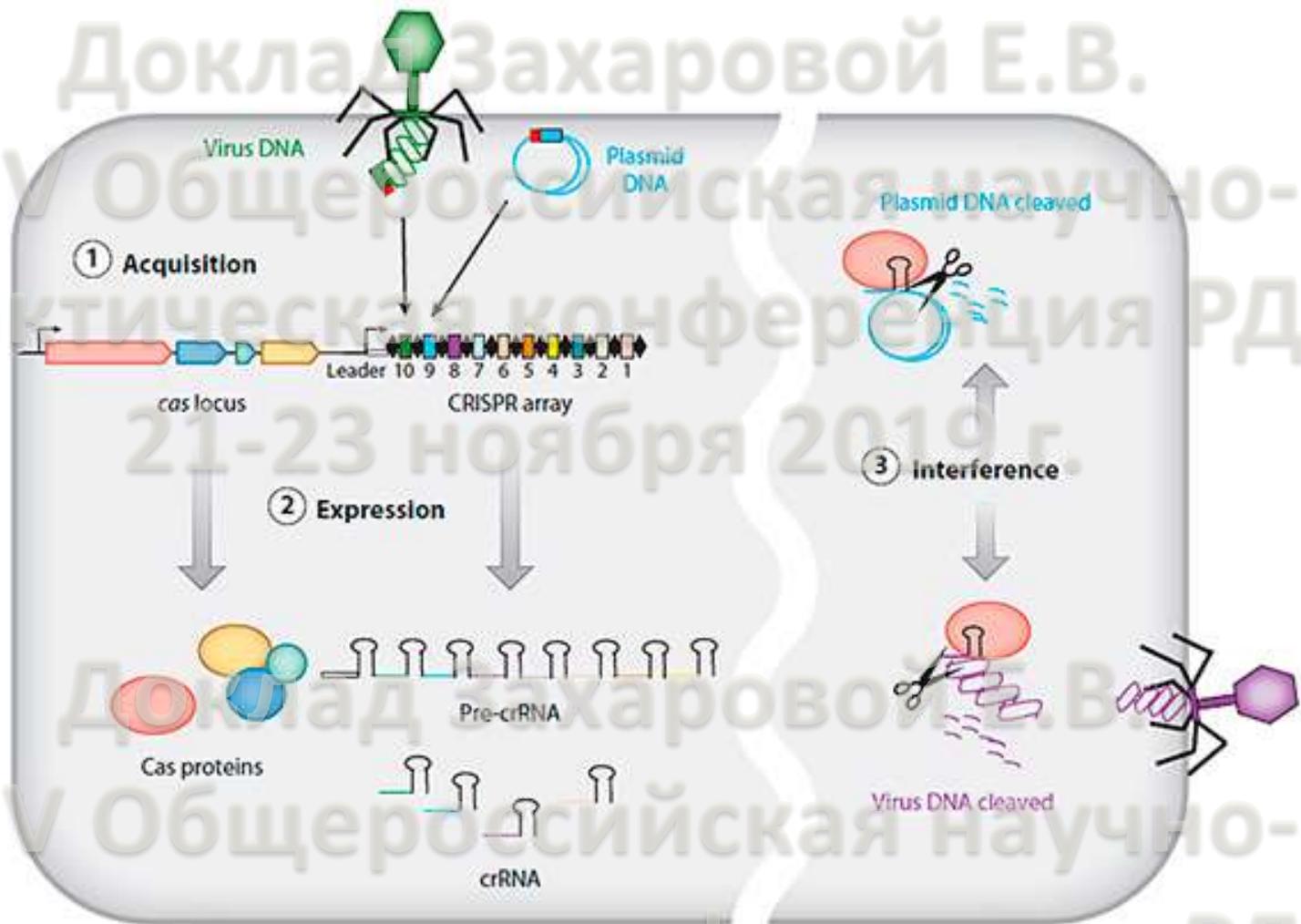
- Как показало ретроспективное исследование, у каждого шестого пациента, получающего терапию ингибиторами иммунных контрольных точек, развивается ОПП
- Поражение почек является самым частым осложнением этой терапии
- Поражение почек обусловлено воспалительным ответом на терапию (высвобождение цитокинов) или иными причинами - гипогидратацией и острым канальцевым некрозом

CRISPR- редактирование генома

- ❑ В основе методики лежат особые участки ДНК бактерий - **C**lustered **R**egularly **I**nterspaced **S**hort **P**alindromic **R**epeats (короткие палиндромные кластерные повторы)
- ❑ При попадании вируса в бактериальную клетку он обнаруживается с помощью специализированных Cas-белков (CRISPR-associated sequence — последовательность, ассоциированная с CRISPR), связанных с CRISPR РНК. Если фрагмент вируса «записан» в спейсере CRISPR РНК, Cas-белки разрезают вирусную ДНК и уничтожают ее, защищая клетку от инфекции
- ❑ В начале 2013 года несколько групп ученых показали, что системы CRISPR/Cas могут работать не только в клетках бактерий, но и в клетках высших организмов, а значит, CRISPR/Cas-системы дают возможность исправлять неправильные последовательности генов и таким образом лечить наследственные заболевания человека

Федор Урнов, автор термина «редактирование генома»
F Urnov, M Holmes, Nature 2005





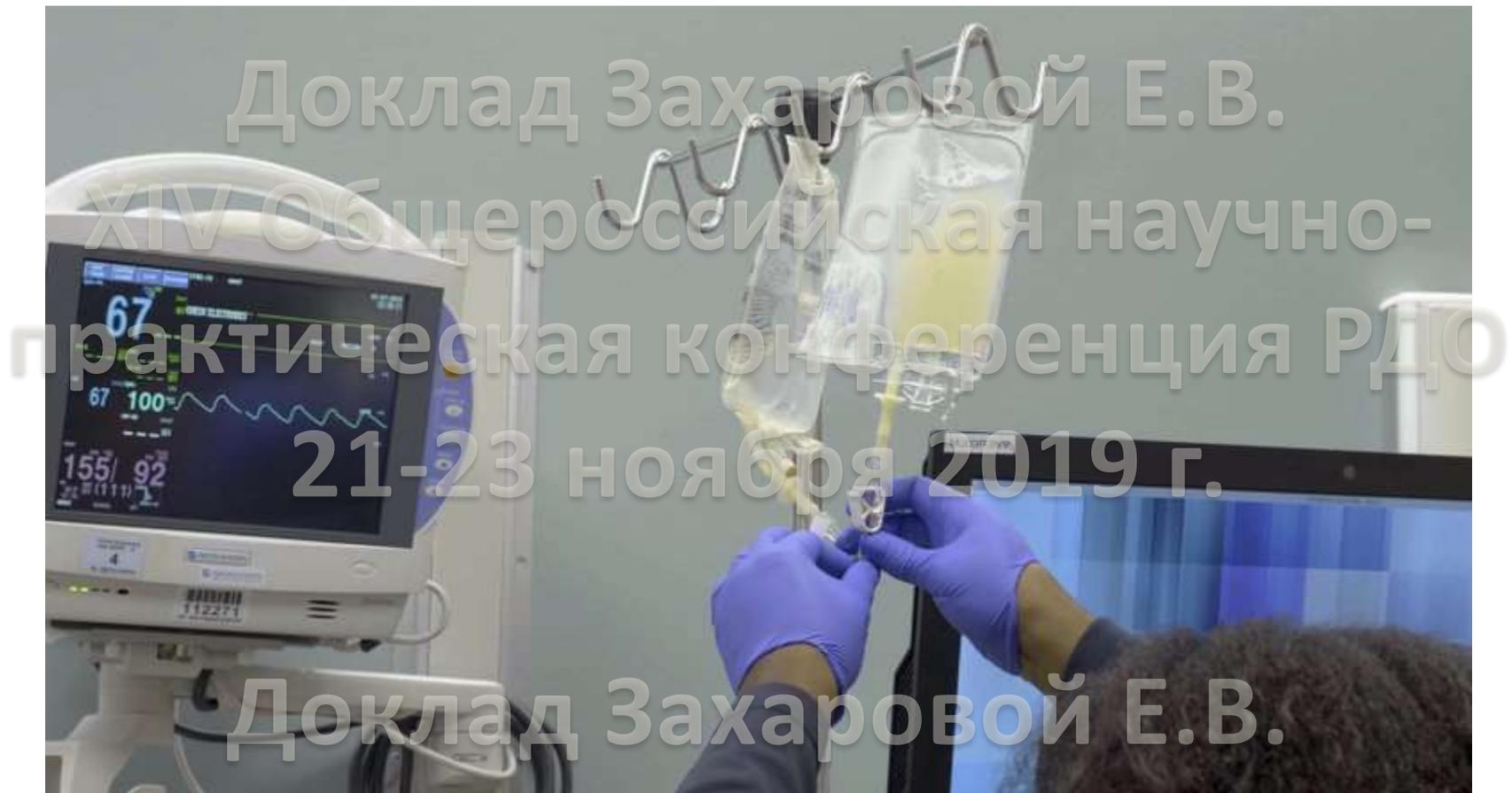
Схематическое изображение системы CRISPR/Cas (Annual Review of Genetics)

21-23 ноября 2019 г.

CRISPR for Cancer; FDA's Oncology Office Rebrand; Earlier PSA Testing?

News, features, and commentary about cancer-related issues
by Ian Ingram, Deputy Managing Editor, MedPage Today
November 07, 2019

- ❑ Редактирование генома является способом изменять структуру ДНК с тем, чтобы воздействовать на причины заболеваний
- ❑ CRISPR – инструмент, позволяющий разрезать молекулу ДНК в определенном месте. Метод длительно использовался лабораторно, и уже применяется при некоторых моногенных заболеваниях
- ❑ Для лечения онкозаболеваний клетки иммунной системы пациентов забираются из крови и подвергаются редактированию генома таким образом, что оказываются способными распознавать и уничтожать опухолевые клетки с минимальными побочными эффектами
- ❑ Речь идет не об изменении ДНК во всем организме пациента. Забираются лишь некоторые клетки (Т-лимфоциты), модифицируются и возвращаются пациенту, обладая уже мощной способностью подавлять опухолевый рост. Это новый вид иммунотерапии
- ❑ Происходит удаление 3 генов, тормозящих способность Т-клеток атаковать опухоль, и добавление четвертого, усиливающего эту способность
- ❑ Метод испробован в клинике у 3 пациентов (2 с множественной миеломой и 1 с саркомой), не ответивших на стандартную терапию. Через 2 месяца состояние одного пациента стабилизировалось, состояние второго продолжало ухудшаться, судить в состоянии третьего еще слишком рано



Доклад Захаровой Е.В.

XIV Общероссийская научно-практическая конференция РДО
21-23 ноября 2019 г.

Доклад Захаровой Е.В.

В январе 2019 года 4 пакета Т-клеток, отредактированных методом CRISPR, впервые использованы у пациента в Онкологическом центре в Филадельфии (США)

21-23 ноября 2019 г.

Заключение

- ❑ Побочные эффекты большинства современных противоопухолевых таргетных препаратов включают во многих случаях поражение почек
- ❑ Наиболее часто наблюдаются ОПП (острый канальцевый некроз, острый интерстициальный нефрит), артериальная гипертензия, электролитные расстройства, подоцитопатии и ТМА
- ❑ Пациенты, получающие таргетную противоопухолевую терапию, подлежат тщательному мониторингованию следующих параметров:
 - АД
 - Суточный диурез
 - Креатинин
 - Калий, натрий, хлор, фосфор, магний
 - Протеинурия, мочевого осадок
 - ЛДГ, КФК
 - Гаптоглобин
- ❑ Развивающаяся области иммунотерапии, в т.ч. CART-терапии, также ассоциирована с значимыми почечными побочными эффектами, главным образом ОПП
- ❑ Появление новейших методов, в т.ч. возможности редактирования генома (CRISPR), вероятно заставит нас столкнуться с еще неизвестными побочными почечными эффектами

Доклад Захаровой Е.В.

XIV Общероссийская научно-
практическая конференция РДО

**«Может быть величайшим триумфом человеческого гения
является то, что человек может понять вещи, которые он
уже не в силах вообразить»**

Лев Ландау

Доклад Захаровой Е.В.

XIV Общероссийская научно-
практическая конференция РДО

21-23 ноября 2019 г.