

Kanserde Hedefe Yönelik Monoklonal Antikor Tedavisi

M. Burcu IRMAK YAZICIOĞLU^{1*}, Betül CEYLANER¹,
Seval TURNA¹, Havva KAŞIKÇI¹

¹ Haliç Üniversitesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, İstanbul, Türkiye

Geliş Tarihi: 05.06.2018

***Sorumlu Yazar e mail:** burcuyazicioglu@halic.edu.tr **Kabul Tarihi:** 26.07.2018

Özet

Tümör büyümesi ve ilerlemesinde önemli bir etkisi olduğu düşünülen moleküler hedefe müdahale etmek için hazırlanan ilaçlar, hedefe yönelik tedavinin temelini oluşturur. Doğru tedavinin ve hedefin belirlenebilmesi için kanser mekanizmasının çok iyi anlaşılması gerekmektedir. Hedefe yönelik tedavi, kanser büyümesi ve gelişimine katkıda bulunan hatalı genleri, proteinleri veya doku ortamını hedef alan bir tedavi türüdür. Bu terapiler arasında sinyal transdüksiyon inhibitörleri, immünterapiler ve hormon terapileri bulunur. Monoklonal antikorlar kullanılarak yapılan tedavi hedefe yönelik tedavi seçeneklerinden biridir ve anti-tümör etkilerini, IgG antikorlarının bağlandıkları reseptörün sinyalizasyonu, hücre aracılı sitotoksikite ve komplemente bağlı sitotoksik etkileri ile gösterirler. Bu derlemede hedefe yönelik kanser tedavisinde kullanılan monoklonal antikorların yapısı, fonksiyonu ve etki mekanizmaları incelenecektir.

Anahtar Kelimeler: Hedefe yönelik tedavi, Kanser, Monoklonal antikorlar

Targeted Monoclonal Antibody Therapy in Cancer

Abstract

Medicines prepared to intervene with the molecular target, which is thought to be an important effect on tumor growth and progression, constitute the basis of targeted treatment. The cancer mechanism needs to be well understood in order to determine the correct treatment and target. Targeted therapy is a type of treatment that targets defective genes, proteins, or tissue media that contribute to cancer growth and development. These therapies include signal transduction inhibitors, immunotherapies, and hormone therapies. Treatment with monoclonal antibodies is one of the targeted therapeutic options and demonstrates anti-tumor effects by receptor signaling to which IgG antibodies are linked, cell-mediated cytotoxicity and complement-dependent cytotoxic effects. In this review, the structure, function, and mechanism of action of targeted monoclonal antibodies in targeted cancer therapy will be examined.

Keywords: Target specific treatment, Cancer, Monoclonal antibo

1. Giriş

1.1. Antikorların Yapısal ve Fonksiyonel Özellikleri

İnsanlarda, serumda tüm immüoglobulinlerin yaklaşık %75' ini oluşturan immüoglobulin G (IgG) en önemli antikor olarak bilinir ve bu nedenle kanser immünoterapisinde en çok kullanılan antikordur. Antikorlar, antijen bağlanma bölgesi (Fab) ve sabit fragman (Fc) olmak üzere iki farklı fonksiyonel birimden meydana gelmektedir [1].

1.2. Hedeflenen İmmün Hücreler

Tümör hücrelerini doğrudan hedeflemenin yanı sıra, anti-tümör immün tepkilerini arttırmak amacıyla bağışıklık sisteminin hücrelerini hedeflemek için çeşitli antikor bazlı terapötik stratejiler geliştirilmiştir.

CD40, tümör nekroz faktörü reseptörü (TNFR) ailesinin bir üyesidir ve B hücreleri, dentrik hücreler, monositler ve makrofajlar tarafından ifade edilir [2]. Melanoma, prostat, akciğer kanserlerinde, nazofarenks, mesane, serviks ve yumurtalık karsinomları ile Hodgkin ve non-Hodgkin lenfomalarda ayrıca lenfositik lösemi, multipl miyelom gibi diğer hematolojik malignitelerde yüksek ekspresyon seviyelerine sahiptir. CD40 aktivasyonu pro-apoptotik veya anti-apoptotik proteinleri uyararak apoptozisin başlamasını sağlayabilir veya durdurabilir. CD40/CD40 ligand etkileşimi anti-tümör yanıt oluşumuna neden olduğundan anti-CD40 monoklonal antikor (mAb) bu kanserlerde kullanılabilir [3].

CD28'in (T hücre yüzey reseptörü) bir homologu olan CTLA-4, hem CD80 hem de CD86'yı CD28'den çok daha büyük afinite ile bağlar. Bu reseptörün CD80 ve CD86 ile bağlanması sonucu T hücre aktivasyonu inhibe olmaktadır. Bunun, tümör üzerinde doğrudan etkilerinin olmadığı bilinmemekle birlikte yerleşik tümörlerin büyümesinin azalmasına neden olduğu görülmüştür [4].

1.3. Monoklonal Antikorlar (mAb) ve Etki Mekanizmaları

Bu yöntemde ana hedef, spesifik hücre reseptörlerini bloke ederek tümör büyümesinin önlenmesi için bağışıklık sistemini uyarmaktır. Tümör yüzeyindeki reseptörlere bağlanan antikorlar, etkili ilaçlar olarak kullanılabilirler [5]. Kanser tedavisinde kullanılan mAb'lar, kanser hücrelerinde yüksek miktarda ve dokuya özgü üretilen reseptörler ve büyüme faktörlerini hedef alan bir immünoterapi uygulamasıdır. Meme, akciğer kanseri, kolorektal kanser, renal hücreli kanser, melanoma, çeşitli lenfoma ve lösemi tedavisinde kullanılmaktadır. Kanser immün terapide kullanılan monoklonal antikorlar, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR), insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2) gibi kanser ilerlemesine yardımcı olan büyüme faktörlerini veya Cluster of Differentiation 52 (CD52), ve Cluster of Differentiation Antigen 20 (CD20) gibi kanser hücresine spesifik farklılaşma antijenlerini hedef alır [6]. Bugüne kadar, tedavi için onaylanmış olan yirmi beşin üzerinde antikor bulunmaktadır [7,8] (**Tablo 1**).

Tablo 1: Hedeflenmiş Tedavi Yaklaşımlarında ‘Hedef’ Olarak Seçilen ve Tercih Edilen Moleküller [7]

Tirozin kinaz sinyal sistemi (TK)	Gefitinib
Tümör hücre yüzey antijenleri	Rituximab, Alemtuzumab
Epitelial büyüme faktör reseptör sistemi (EGFR)	Cetuximab ve Panitumumab
Vasküler endotel büyüme faktör reseptörü (VEGFR)	Bevacizumab
Cyclin-bağımlı kinazlar (CDK)	Flavopiridol
Apoptozis sürecinde görev alan regülatör moleküller	AT101, GX15-070, XIAP AEG 35156
Proteozom-yolundaki moleküller	Bortezomib
Ras-onkogeni (ras)	Farnesyl transferase inhibitor tipifarnib
Isı-şok proteinleri (HSP)	17-allylaminogeldanamycin

Monoklonal antikorlar, anti-tümör etkilerini kanser hücrelerinin çoğalmaları ve damarlanmada kullanılan reseptör üzerinden sinyalizasyonun inhibe edilmesi, antikora-bağlı hücrel sitotoksosite ve komplemana bağlı sitotoksosite yolu ile gösterir [6,9]. Kanser

immünoterapisinde en yaygın olarak kullanılan IgG antikoları, biyolojik özelliklerini belirleyen sabit ve değişken fragmandan oluşurken, antikorun sabit fragmanı, antikorun yarılanma süresini, antikora bağlı hücrel sitotoksisiteyi ve fagositozu veya komplemana bağlı sitotoksisiteyi belirlemektedir [9,10]. Kanserde immünoterapötik ajan olarak kullanılan Fab ve Fc, mAb'ın farklı etki mekanizmalarının kullanımını belirlemektedir [10]. Kısaca, belirli bir mAb, ligand-reseptör etkileşimlerini inhibe edebilme, proapoptotik sinyallemeyi indükleyebilme, antikora-bağlı hücrel sitotoksisiteyi, antikora bağlı fagositozu, komplemana bağlı sitotoksisiteyi tetikleyen doğal immün hücreleri ve molekülleri aktive edebilme yeteneğine sahiptir ve bu sayede tümör hücrelerinin moleküllerini hedefleyerek kanser hücrelerinin öldürülmesini indükleyebilir. Örneğin, EGFR'ye bağlanan antikor doğal ligandların bağlanmasını engelleyerek reseptör blokajına neden olurken, anti-CD20 mAb apoptozisi indükleyerek etkisini gösterir [9]. Ek olarak mAb'ler, hedef tümör hücrelerine sitotoksik maddeleri, toksinleri veya radyoizotoplar gibi yüklü maddeleri iletmek için de kullanılabilir [10].

Monoklonal antikolar elde edilmişlerine göre 4 farklı tipe ayrılır [11]:

1. İnsan anti fare antikoları (HAMA) saf kemirgenlerden elde edilerek "momab" (ibritumomab) ekini alır.
2. Kimerik antikolar, insan antikolarının Fc kısmı ve sıçan monoklonal antikolarının Fab kısımlarının kombinasyonu ile elde edilerek "ximab" (rituximab) olarak adlandırılır.
3. Humanize edilmiş antikolar, sıçan antikolarının Fab kısmının küçük bir parçasının insan antikoları (%95-98) ile birleştirilmesi yoluyla elde edilerek "zumab" (trastuzumab) ekini alır.
4. İnsan antikoları, tamamen insandan elde edilir ve "mumab" (adalimumab) olarak adlandırılır. Günümüzde ilaç olarak üretilen başlıca antikolar Trastuzumab, Cetuximab, Bevacizumab, Alemtuzumab, Rituximab gibi mAb'lardır [11] (**Tablo 2**).

1.3.1. Cetuximab ve Panitumumab

Cetuximab bir tirozin kinaz reseptörü olan epidermal büyüme faktörü reseptörünün (EGFR) ekstrasellüler domainini hedef alan kimerik bir mAb'dır [6]. Akciğer kanseri, meme kanseri ve özellikle metastatik kolorektal kanser gibi kanserlerin tedavisinde kullanılmaktadır. Panitumumab diğer kanserlere ek olarak metastatik kolon kanserlerinde de kullanılan EGFR'yi hedef alan tamamen insan sekansları içeren bir mAb'dur [12].

1.3.2. Trastuzumab (Herceptin)

HER2 meme kanseri hastalarının %25-30'unda overeksprese olmaktadır. Bu da kanserin daha agresif seyretmesine ve sağkalım süresinin azalmasına neden olmaktadır. Trastuzumab HER-2'ye bağlanan humanize olarak üretilmiş IgG1 izotipinde bir mAb'dur [13]. Trastuzumab HER2 reseptörüne bağlandıktan sonra antikora veya komplemana bağlı sitotoksikite etkisinin dışında HER2 dimerizasyonunun engellenmesi, reseptör düzeyinin azalması, p27 proteininin indüklenmesi ve yeni vaskularizasyonun engellenmesi gibi çeşitli mekanizmalarla anti-tümör etkisini göstermektedir [9].

1.3.3. Rituximab ve Benzerleri

CD20, B lenfositlerinde bulunan, öncü hücrelerde ise bulunmayan bir farklılaşma antijenidir. Rituximab CD20'yi hedef alan IgG1 izotipinde kimerik bir mAb'dur. Non-hodgkin lenfoma tedavisinde artmış, CD20 pozitifliği gösteren vakalarda kullanılır. Bunun dışında CD20'yi hedef alan Ibritumomab, Tositumomab, Ofatumumab mAb'lar da bulunmaktadır [6].

1.3.4. Alemtuzumab

CD52, olgun lenfositler, monositler ve dendritik hücrelerin yüzeyinde bulunan glikozil fosfatidilinozitle sabitlenmiş bir glikoproteindir. Anti-CD52 IgG1 izotipinde humanize bir mAb'dır ve B hücre lösemisi tedavisinde kullanılmaktadır [6,9].

1.3.5. Ipilimumab

Yardımcı T hücrelerinin membranlarında eksprese edilen CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4), T hücrelerine, inhibe edici sinyallerin gönderilmesinde görev almaktadır. Bir anti-CTLA-4 olan Ipilimumab, immün sistemin inhibe edilmesini engellemektedir. Melanoma tedavisinde kullanılmaktadır [6].

1.3.6. Bevacizumab

IgG1 izotipinde humanize bir mAb olan ve VEGFA'ya bağlanarak çalışan bevacizumab, angiogenezi inhibe eder. Metastatik kolorektal kanserli hastalarda kemoterapiyle beraber kombine olarak kullanıldığına sağkalım süresini uzatır. Ayrıca küçük hücreli olmayan akciğer kanserlerinde de kullanılır [6]. Bununla birlikte bevacizumab aracılı anti-VEGFA tedavisi her zaman başarılı sonuçlar vermemektedir. Örneğin, pankreas ve prostat kanserleri için bevacizumab bazlı kombine tedavilerde çok az veya hiç fayda bildirilmemektedir [14].

1.3.7. Daratumumab

Bazı lökositlerde, CD38 (tip II transmembran glikoprotein) hem ektoenzim (NADaz / ADPR siklaz) olarak hem de hücre adhezyonunda, kalsiyum akışında ve sinyal iletiminde reseptör olarak görev alırlar. Normal ve tümör plazma hücreleri yüksek düzeyde CD38 eksprese ederlerken lenfoid ve myeloid hücrelerde ekspresyon düzeyleri azdır

[10]. Daratumumab, multiple myelom (MM) için kullanılan humanize bir mAb'dir. Klinik öncesi çalışmalarda, daratumumab, antikora bağlı hücrel sitotoksiste, komplemana bağlı sitotoksiste, antikora bağlı fagositoz ve CD38'in enzimatik aktivitesini inhibe eder ve kaspaz bağımlı şekilde apoptozise neden olduğu görülmüştür. [10].

1.3.8. Elotuzumab

Sinyalleme Lenfositik Aktivasyon Molekül Aile Üyesi F7 Glikoproteinini (SLAMF7; CS1), normal plazma hücreleri tarafından ve doğal öldürücü (NK) hücreleri, NKT hücreleri veya CD8 + T hücreleri gibi sitolitik lenfosit alt grupları tarafından orta derecede eksprese edilir [15, 16]. MM plazma hücreleri SLAMF7'yi eksprese eder; fakat SLAMF7 geninin yer aldığı, yani agresif MM'de çok sık görülen kromozom 1q23 bölgesinin bir amplifikasyonu sonucu daha yüksek seviyelerde [15, 16] ortaya çıktığı görülmüştür [15, 17]. MM'deki SLAMF7 ekspresyonun, diğer yüksek riskli sitogenetik anormallikler veya hastalık progresyonunun derecesi ile korelasyon göstermesi [18, 19]. SLAMF7'yi potansiyel bir hedef haline getirir. Humanize IgG1 mAb olan elotuzumab, FDA tarafından onaylanmış SLAMF7 inhibisyonu için MM tedavisinde kullanılan bir antikordur. Ayrıca elotuzumab, NK hücrelerini aktive eden ve sitotoksitesini SLAM-ilişkili yol ile daha da güçlendiren agonistik bir mAb'dir [18].

1.3.9. Farnesil Transferase İnhibitor Tipifarnib

Farnesil transferaz inhibitörleri, çeşitli hedef proteinlerin farnesillenmesini inhibe ederek Ras aktivasyonunun blokajı ile hücre büyümesini durdurduğu düşünülmektedir [20]. K-Ras'ın yüksek mutasyon insidansı görülen pankreatik, kolon ve akciğer karsinomlarında kullanıldığı bildirilmiştir [21].

Tablo 2: Dünya genelinde ticari olarak sunulan monoklonal antikorların etki alanları ve türleri [11].

Etki Alanı	Türü	Uluslararası isim
Tümör (-tu-)	Fare Antikoru (-omab)	Catumaxomab İbritumomab tiuxetan
Tümör (-tu-)	Kimerik antikorlar (-ximab)	Brentuximab vedotin Cetuximab Rituximab Siltuximab İnfliximab Basilixmab Abciximab
Dolaşım Sistemi(-ci-)		
Tümör (-tu-)	İnsansı Antikor (-zumab)	Obinutuzumab Trastuzumab Ado-trastuzumab emtansine Alemtuzumab Pertuzumab Tocilizumab Certolizumab pegol Vedolizumab Pembrolizumab Eculizumab Natalizumab Omalizumab Bevacizumab Ranibizumab Palivizumab
Dolaşım sistemi (-ci-) Anti-anjiyogenik(-anibi-) Anti-viral (-vi-)		
Tümör (-tu(m)-)	İnsan Antikoru (-umab)	Ofatumumab Panitumumab Belimumab Golimumab Adalimumab İpilimumab Raxibacumab Ramucirumab Canakinumab Ustekinumab Denosumab
İmmün Sistem(-li(m)-)		
Dolaşım Sistemi(-c(m)-)		
İnterlökin (-ki(n)-)		
Kemik (-os-)		

1.3.10. Cabozantinib

Mezenkimalden Epitel Geçiř (MET) reseptörleri, prostat kanserinde sıklıkla aşırı eksprese edilirken, özellikle kemik metastazlarında, hepatosit büyüme faktörü (HGF) dahil olmak üzere potansiyel olarak büyüme faktörleri tarafından indüklenmektedir. VEGF ve MET'nin bir reseptör tirozin kinaz inhibitörü olan Cabozantinib, kemik metastazı olan prostat kanserlerinde başlangıçta kuvvetli etki göstermesine rağmen sağkalımı uzatmayı başaramamıştır [23].

1.3.11. Setuksimab

Melanom dışı deri kanserlerinin en yaygın ikinci türü kutanöz SCC'dir. Dudak, yanak ve kulak gibi belli anatomik bölgelerde bulunur. Maksimum tümör çapı ve zayıf histolojik farklılaşma metastaz için risk faktörleridir. Setuksimab, yüksek riskli, EGFR'ne karşı kimerik bir monoklonal antikordur ve radyoterapi ile birlikte baş ve boyun SCC için FDA onaylı olarak kullanılmaktadır [23].

1.3.12. Vismodegib ve Sonidegib

Bazal hücreli karsinom (BCC), melanom dışı deri kanserlerinde en sık görülen tümör tiplerinden birisidir. BCC, ultraviyole radyasyon ve somatik mutasyonlarla, germline mutasyonları/polimorfizleri ile genotip arasındaki etkileşim sonucu oluşmaktadır. BCC'nin tümör ilerlemesi, tümör boyutu, histolojik alt tipi, tümör lokalizasyonu, kenar boşlukları, nüks etme potansiyelini belirler. Öncelikli tedavi tümör bölgesine ve büyüklüğüne bağlı olarak geniş eksizyon veya Mohs tedavisi olmasına karşı, ilerlemiş BCC'ler için Smoothened inhibitörleri olan vismodegib ve sonidegib kullanılan onaylı mAb'lardır [23].

2. Sonuçlar

Kanser tedavisinde kullanılan hedefe yönelik monoklonal antikorların tedavide kullanımı kanser için bir umut ışığı sağlamaktadır. Gelecekte kanserin moleküler mekanizmalarının daha da aydınlatılmasıyla yeni hedeflerin belirlenmesi ve bu hedeflere uygun ajanların geliştirilmesiyle kişiye özgü tedavi imkanı artacaktır. Kişinin genetik mutasyonları, yaşı, alışkanlıkları ve kanserin lokalizasyonu, türü, kaçınıcı evrede olduğu da tedavinin şekillendirilmesi için önemli ayrıntılardır.

Kaynaklar

- [1] Beyza Servet Göncü, Antikorlar ve Kullanım Alanları, Bitirme Projesi, Haziran (2007) Doi: 10.13140/RG.2.1.2749.3200
- [2] Quezada SA, Jarvinen LZ, Lind EF, Noelle RJ. CD40/CD154 interactions at the interface of tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol.* (2004); 22:307-328.
- [3] Elgueta R, et al. Molecular mechanism and function of CD40/CD40L engagement in the immune system. *Immunol Rev.* (2009); 229:152-172. Doi: 10.1111/j.1600-065X.2009.00782.x.
- [4] Leach DR, Krummel MF, Allison JP. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. *Science.* (1996);271:1734-1736. First report that CTLA4 blockade can enhance anti-tumour immunity and promote tumour clearance.
- [5] Panowski, B. R. Site-specific antibody drug conjugates for cancer therapy. *mAbs*, (2013); 48(10), 34-45. Doi: 10.4161/mabs.27022.
- [6] Çağrı ŞAKALAR, Kenan İZGİ, Halit CANATAN, Kanser İmmün Terapi ve Monoklonal Antikorlar, Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Tıp Dergisi, (2013), Cilt 27, Sayı 2, Sayfa(lar) 105-110.
- [7] Ayşe Erdogan, Aysun Özkan, Strategies to Optimize the Molecularly Targeted Anti-Cancer Agent Combinations, *Archives Medical Review Journal*, (2015), Cilt 24, Sayı 4, Sayfalar 432 - 451
- [8] Simeon Cua, Heng Liang Tan, Wey Jia Fong, Angela Chin, Ally Lau, Vanessa Ding, Zhiwei Song, Yuansheng Yang and Andre Choo, Targeting of embryonic annexin A2 expressed on ovarian and breast cancer by the novel monoclonal antibody 2448, *Oncotarget*, (2018), Vol. 9, (No. 17), pp: 13206-13221. Doi: 10.18632/oncotarget.24152
- [9] Fuat H.DEMİRELLİ, Monoclonal Antibodies for Targeted Cancer Therapy, *ANKEM Derg* (2005);19(Ek 2):123-125.

- [10] Carlos Cuesta-Mateos, Ana Alcaraz-Serna, Beatriz Somovilla-Crespo and Cecilia Muñoz-Calleja, Monoclonal Antibody Therapies for Hematological Malignancies: Not Just Lineage-Specific Target, *Frontiers in Immunology*, 17 January (2018). Doi: 10.3389/fimmu.2017.01936
- [11] S.Mert Selimoğlu, Murat Kasap, Gürler Akpınar, Aynur Karadenizli, Monoklonal Antikor Teknolojisinin Dünü, Bugünü ve Geleceği, *Journal of Health Sciences of Kocaeli University*, January (2016), Vol.2, No.1, pp. 6-14.
- [12] Mareike Voigt, Friederike Braig, Markus Göthel, Alexander Schulte, Katrin Lamszus, Carsten Bokemeyer, Mascha Binder, Functional Dissection of the Epidermal Growth Factor Receptor Epitopes Targeted by Panitumumab and Cetuximab, *Neoplasia*, November (2012) Volume 14, Issue 11, Pages 1023-1031. Doi: 10.1593/neo.121242
- [13] Adams, G. P. Monoclonal antibody therapy of cancer. *Nature Biotechnology*, (2005); 1147-1157. Doi: 10.1038/nbt1137
- [14] Pravin Bhattarai, Sadaf Hameed, and Zhifei Dai, Recent advances in anti-angiogenic nanomedicines for cancer therapy, *Nanoscale*, (2018). Doi: 10.1039/c7nr09612g.
- [15] Hsi ED, Steinle R, Balasa B, Szmania S, Draksharapu A, Shum BP, et al. CS1, a potential new therapeutic antibody target for the treatment of multiple myeloma. *Clin Cancer Res* (2008) 14:2775-84. Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-4246.
- [16] Tai YT, Dillon M, Song W, Leiba M, Li XF, Burger P, et al. Anti-CS1 humanized monoclonal antibody HuLuc63 inhibits myeloma cell adhesion and induces antibody-dependent cellular cytotoxicity in the bone marrow milieu. *Blood* (2008) 112:1329-37. Doi: 10.1182/blood-2007-08-107292
- [17] Van Rhee F, Szmania SM, Dillon M, van Abbema AM, Li X, Stone MK, et al. Combinatorial efficacy of anti-CS1 monoclonal antibody elotuzumab (Hu-Luc63) and bortezomib against multiple myeloma. *Mol Cancer Ther* (2009) 8:2616-24. Doi: 10.1158/1535-7163.MCT-09-0483.
- [18] Wolfgang M. B., Jost A., Joachim F. Erlotinib treatment after platinum-based therapy in elderly patients with non-smallcell lung cancer in routine clinical practice - results from the ElderTac study. *BMC Cancer*. (2018). Doi: 10.1186/s12885-018-4208-x
- [19] Dunkelberger JR, Song WC. Complement and its role in innate and adaptive immune responses. *Cell Res*. (2010); 20:34-50. Doi: 10.1038/cr.2009.139.
- [20] Natalie MGM Appels, Jos H. Beijnen , ve Jan HM Schellens, Development of Farnesyl Transferase Inhibitors, *The Oncologist*, June 23, (2005). Doi: 10.1634/theoncologist.10-8-565
- [21] Asati V, Mahapatra DK, Bharti SK, K-Ras and its inhibitors towards personalized cancer treatment: Pharmacological and structural perspectives, *European*

Journal of Medicinal Chemistry, Volume 125, 5 January (2017), Pages 299-314.
Doi: 10.1016/j.ejmech.2016.09.049.

- [22] Tanya B Dorff, Neeraj Agarwal, Bone-targeted therapies to reduce skeletal morbidity in prostate cancer, *Asian Journal of Andrology* (2018) 20, 1-6. Doi: 10.4103/aja.aja_12_18
- [23] Uwe Wollina, Georgi Tchernev, Torello Lotti, Chimeric Monoclonal Antibody Cetuximab Targeting Epidermal Growth Factor-Receptor in Advanced Non-Melanoma Skin Cancer, *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*. (2018) Jan 25; 6(1):152-155. Doi: 10.3889/oamjms.2018.022