

Κεφάλαιο 45

Ασπαραγινάση

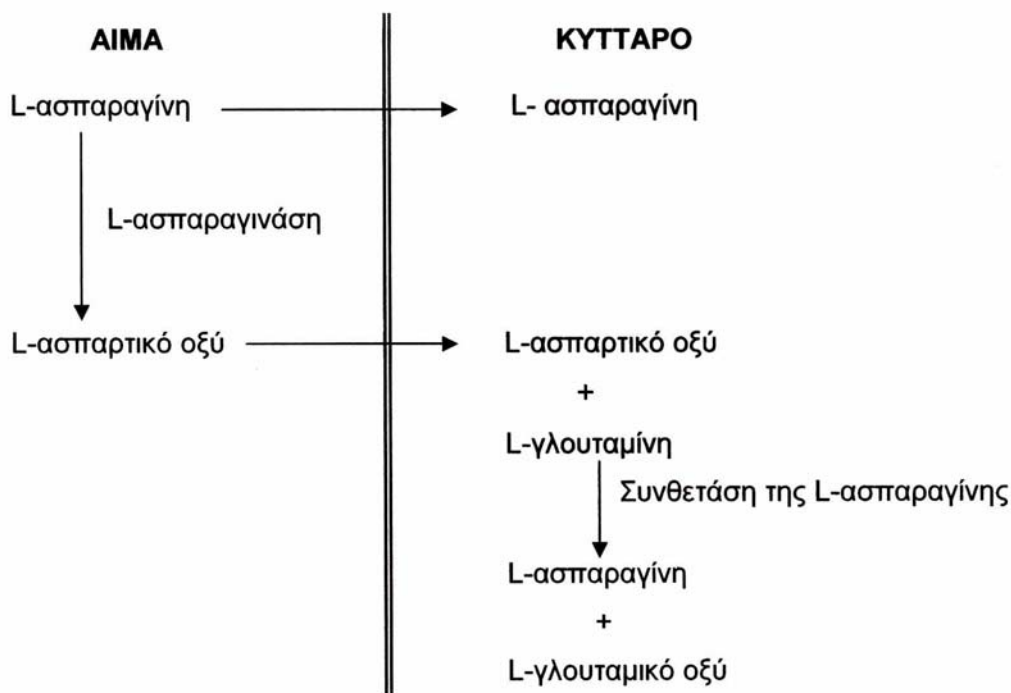
Ε. Ευδάκης

Β. Κίτσιου

ΓΕΝΙΚΑ – ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ

Η L-ασπαραγινάση συνιστά ένζυμο που ανευρίσκεται στον άνθρωπο αλλά και σε μια ποικιλία φυτών και μικροοργανισμών. Η κυτταροτοξική δράση της εξωγενώς χορηγούμενης ασπαραγινάσης οφείλεται στην εξάντληση των αποθεμάτων ασπαραγίνης στο αίμα, και αποκαλύφθηκε από τον Broome J το 1961¹. Η ασπαραγινάση καταλύει την

υδρόλυση της ασπαραγίνης προς ασπαρτικό οξύ και αμμωνία². Η ασπαραγίνη είναι απαραίτητη για τη σύνθεση των πρωτεϊνών των κυττάρων και, επομένως, για την επιβίωσή τους. Τα φυσιολογικά κύτταρα του ανθρώπινου οργανισμού έχουν την ικανότητα παραγωγής ασπαραγίνης από το ασπαρτικό οξύ, με τη βοήθεια του ενζύμου συνθετάση της ασπαραγίνης (εικόνα 1).



Εικόνα 1. Σύνθεση ασπαραγίνης – Δράση ασπαραγινάσης

Ωστόσο, τα νεοπλασματικά κύτταρα της οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας αλλά και κάποιων άλλων νεοπλασματι-

κών νόσων είτε στερούνται το ένζυμο είτε περιέχουν ελάχιστες ποσότητες από αυτό και, επομένως, αδυνατούν να συν-

θέσουν de novo ασπαραγίνη. Η πρωτεϊνοσύνθεση και η επιβίωση των κυττάρων αυτών εξαρτάται απόλυτα από την πρόσληψη της ασπαραγίνης από το αίμα. Όπως είναι φυσικό, η χορήγηση ασπαραγινάσης διαταράσσει σε μεγάλο βαθμό την πρωτεϊνοσύνθεση αυτών των κυττάρων και οδηγεί στην καταστροφή τους. Στην αντινεοπλασματική δράση της ασπαραγινάσης μπορεί να συμβάλει και η δραστηριότητα γλουταμινάσης που διαθέτει, με αποτέλεσμα να μειώνει τη δεξαμενή και της γλουταμίνης, ενός αμινοξέος απαραίτητου στη βιοσύνθεση των πρωτεϊνών και του DNA³.

ΜΟΡΦΕΣ ΑΣΠΑΡΑΓΙΝΑΣΗΣ

Η ασπαραγινάση χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά στην κλινική πράξη το 1966, συγκεκριμένα σε ένα παιδί με οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία σε υποτροπή. Η ασπαραγινάση αυτή είχε απομονωθεί από τον ορό του ινδικού χοιριδίου. Την ίδια περίοδο απομονώθηκε η ασπαραγινάση από την *E. Coli* και λίγο αργότερα από την *Erwinia chrysanthemi*. Η ασπαραγινάση από την *E. coli* έχει μοριακό βάρος 138-141 kDa και αποτελείται από 4 όμοιες υποομάδες, κάθε μια από τις οποίες φέρει μια ενεργό καταλυτική θέση. Η ασπαραγινάση από την *Erwinia* έχει παρόμοια δομή και το μοριακό της βάρος είναι 138 kDa. Σήμερα χρησιμοποιείται και μια τρίτη μορφή, η *peg-ασπαραγινάση*, που προέρχεται από τη σύνδεση της φυσικής ασπαραγινάσης της *E.coli* με μονο-μεθοξυ-πολυεθυλενική γλυκόλη^{2,3}.

ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ

Η ασπαραγινάση χορηγείται είτε ενδοφλεβίως είτε ενδομυϊκώς. Τα επίπεδα στο αίμα μετά από ενδομυϊκή ένεση είναι κατά 50% μικρότερα από εκείνα που

επιτυγχάνονται μετά από ενδοφλέβια χορήγηση. Οι μέγιστες τιμές στο αίμα των μορφών από *E. Coli* και *Erwinia sp* παρατηρούνται 14-24 ώρες μετά την χορήγησή τους, και ο χρόνος ημίσειας ζωής τους είναι 40-50 ώρες και 15 ώρες, αντίστοιχα. Ποσοστό περίπου 30% συνδέεται με τις πρωτεΐνες του ορού. Οι μέγιστες τιμές στο αίμα της *peg-ασπαραγινάσης* παρατηρούνται μετά από 72-96 ώρες, και ο χρόνος ημίσειας ζωής της ανέρχεται σε 5,7 ημέρες⁴. Η διάρκεια της εξάντλησης της ασπαραγίνης στο αίμα σχετίζεται με το χρόνο ημίσειας ζωής της ασπαραγινάσης που χρησιμοποιείται, υπολογίζεται δε σε 5-7 ημέρες μετά από χορήγηση ασπαραγινάσης από *Erwinia sp*, 7-10 ημέρες μετά από χορήγηση ασπαραγινάσης από *E.coli* και πάνω από 28 ημέρες μετά από θεραπεία με *peg-ασπαραγινάση*^{3,4}.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΧΡΗΣΗ

Η ασπαραγινάση χρησιμοποιείται στη θεραπεία της οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας των παιδιών και των ενηλίκων, τόσο στην αρχική φάση της νόσου όσο και μετέπειτα, στις υποτροπές. Η ασπαραγινάση χορηγείται σε συνδυασμό με άλλους αντινεοπλασματικούς παράγοντες (ανθρακυκλίνη, βινκριστίνη, πρεδνιζόνη), σε δόση 6.000-10.000 IU/m² 2-3 φορές την εβδομάδα^{2,5}. Σε δύο τυχαίοποιημένες μελέτες διαπιστώθηκε ότι η χορήγηση εντατικοποιημένων, με υψηλές δόσεις ασπαραγινάσης, σχημάτων στην πρώτη γραμμή θεραπείας της οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας βελτιώνει το ελεύθερο νόσου διάστημα^{6,7}.

Η ασπαραγινάση είναι αποτελεσματική στην αντιμετώπιση της μηνιγγικής λευχαιμίας, στην οποία μπορεί να δοθεί και ενδορραχιαίως σε δόση 3.000 IU/m². Ωστόσο, η ενδορραχιαία οδός δεν είναι

απαραίτητη, επειδή η ασπαραγίνη εξέρχεται από το εγκεφαλονωτιαίο υγρό στη συστηματική κυκλοφορία λόγω της παρατηρούμενης διαφοράς στη συγκέντρωση του αμινοξέος μεταξύ των δύο αυτών διαμερισμάτων μετά από την ενδοφλέβια ή ενδομυϊκή χορήγηση ασπαραγινάσης⁸. Ανταποκρίσεις στην ασπαραγινάση έχουν αναφερθεί και σε ασθενείς με άλλες αιματολογικές κακοήθειες, όπως οξεία μυελοβλαστική λευχαιμία και non-Hodgkin λέμφωμα⁵.

ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ ΣΤΗΝ ΑΣΠΑΡΑΓΙΝΑΣΗ

Στις περισσότερες περιπτώσεις, η αντίσταση στην ασπαραγινάση οφείλεται στην αυξημένη έκφραση και δραστηριότητα της συνθετάσης της ασπαραγίνης στα νεοπλασματικά κύτταρα, που προέρχεται είτε από μετάλλαξη του γονιδίου της είτε από διέγερση της παραγωγής της λόγω των μειωμένων επιπέδων της ενδοκυττάριας ασπαραγίνης. Η ανάπτυξη αντισωμάτων έναντι της ασπαραγινάσης συνιστά έναν δεύτερο μηχανισμό αντίστασης. Σε αρκετές μελέτες διαπιστώθηκε αύξηση της κάθαρσης της ασπαραγινάσης και αύξηση των υποτροπών σε ασθενείς με αυξημένο τίτλο αντισωμάτων^{3,9}.

ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Η σοβαρότερη παρενέργεια της ασπαραγινάσης είναι οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας, που παρουσιάζονται στο 10-25% των ασθενών^{2,3}. Οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας είναι συνήθως τύπου I και εκδηλώνονται, στις πλείστες περιπτώσεις, με δερματικό εξάνθημα και κνίδωση. Σε μερικές περιπτώσεις είναι δυνατόν να εμφανιστούν οίδημα προσώπου, οίδημα λάρυγγα, βρογχόσπασμος και υπόταση. Σπάνια έχουν αναφερθεί shock και θάνατος. Μεγαλύτερες

πιθανότητες εμφάνισης σοβαρών αλλεργικών αντιδράσεων έχουν οι ασθενείς με ιστορικό ατοπίας, αλλεργίας ή προηγούμενης έκθεσης στο φάρμακο, οι ασθενείς που λαμβάνουν ασπαραγινάση χωρίς συνοδό πρεδνιζόνη, βινκριστίνη ή 6-μερκαπτοπουρίνη, οι ασθενείς που λαμβάνουν υψηλές δόσεις καθώς και οι ασθενείς που λαμβάνουν την ασπαραγινάση ενδοφλεβίως^{4,5}. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τη διάρκεια της χορήγησης του φαρμάκου και μέχρι μία ώρα μετά για το ενδεχόμενο εμφάνισης σοβαρών αλλεργικών αντιδράσεων.

Σε περίπτωση αλλεργικής αντίδρασης προς την ασπαραγινάση της E. Coli μπορεί να χορηγηθεί, με πολύ προσοχή, η ασπαραγινάση από την Erwinia ή προτιμότερα η peg-ασπαραγινάση. Ωστόσο, ποσοστό 18-23% των ασθενών με αλλεργία στην ασπαραγινάση από E. Coli θα παρουσιάσουν αλλεργία και στην ασπαραγινάση από Erwinia. Η peg-ασπαραγινάση εμφανίζει πολύ μικρότερη επίπτωση αλλεργικών αντιδράσεων (3,4). Για τις αλλεργικές αντιδράσεις έχουν ενοχοποιηθεί τόσο τα αντισώματα IgE όσο και τα IgG και IgM τα οποία ενεργοποιούν το συμπλήρωμα^{10,11}.

Η αναστολή της πρωτεϊνοσύνθεσης από την ασπαραγινάση ευθύνεται για την εκδήλωση ποικίλων παρενεργειών. Ο εργαστηριακό έλεγχος της αιμόστασης αναδεικνύει σημαντική μείωση του ινωδογόνου, του πλασμινογόνου, της αντιθρομβίνης III, των πρωτεϊνών C και S, της α2 αντιπλασμίνης και των παραγόντων V, VII, VIII, IX, X και XIII, καθώς και σημαντική παράταση του χρόνου θρομβίνης, του χρόνου προθρομβίνης και του χρόνου μερικής θρομβοπλαστίνης^{4,5}. Παρά τη σοβαρή διαταραχή των

εργαστηριακών παραμέτρων της πήξης, τα αιμορραγικά και τα θρομβοεμβολικά επεισόδια είναι σχετικά σπάνια.

Η πλειοψηφία των ασθενών εμφανίζει κάποιου βαθμού ηπατική δυσλειτουργία, με μείωση του ινωδογόνου, της λευκωματίνης και των λιποπρωτεϊνών, και αύξηση των τρανσαμινασών, της αλκαλικής φωσφατάσης και της χολερυθρίνης. Η ηπατική βλάβη είναι κατά κανόνα αναστρέψιμη². Η ασπαραγινάση μειώνει τα επίπεδα της ινσουλίνης και μπορεί να προκαλέσει σοβαρή απορρύθμιση του σακχάρου του αίματος, ιδιαίτερα στις περιπτώσεις όπου συνδυάζεται με κορτικοστεροειδή. Συχνά παρατηρείται αύξηση της ουρίας και της κρεατινίνης στον ορό³.

Παγκρεατίτιδα, μερικές φορές ιδιαίτερα σοβαρή, μπορεί να εμφανιστεί στο 4-15% των ασθενών που λαμβάνουν ασπαραγινάση. Η ασπαραγινάση αντενδείκνυται σε ασθενείς με ιστορικό παγκρεατίτιδας. Συχνά παρατηρείται διαταραχή της θυρεοειδικής λειτουργίας, που οφείλεται στη μείωση της σφαιρίνης που συνδέει τη θυροξίνη. Στο 25% των ενηλίκων εμφανίζονται συμπτώματα από το κεντρικό νευρικό σύστημα, όπως κατάθλιψη, υπνηλία, λήθαργος, ευερεθιστότητα, ζάλη, σύγχυση και κώμα, πιθανά εξαιτίας της μείωσης της συγκέντρωσης ασπαραγίνης ή γλουταμίνης στον εγκέφαλο^{2,5}. Η τοξικότητα από το κεντρικό νευρικό σύστημα είναι σπανιότερη στα παιδιά. Σημαντικό ποσοστό ασθενών παρουσιάζουν ναυτία, έμετο, ρίγος ή πυρετό. Η μυελοτοξικότητα της ασπαραγινάσης είναι αμελητέα.

ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗ ΜΕ ΑΛΛΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Η ταυτόχρονη χορήγηση της ασπαραγινάσης με τη μεθοτρεξάτη ή την κυταρα-

βίνη οδηγεί σε μείωση της αντινεοπλασματικής τους δράσης εξαιτίας της προκαλούμενης από την ασπαραγινάση αναστολής της πρωτεϊνοσύνθεσης. Η ασπαραγινάση θα πρέπει να χορηγείται τουλάχιστον 24 ώρες μετά τη χορήγηση των παραγόντων αυτών^{2,12}. Η ασπαραγινάση οδηγεί σε παράταση της κάθαρσης των αλκαλοειδών της βίνκα και αυξημένη τοξικότητα. Τα αλκαλοειδή της βίνκα θα πρέπει να χορηγούνται τουλάχιστον 12-24 ώρες πριν από την ασπαραγινάση³.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Broome J. Evidence that the L-asparaginase activity of guinea pig serum is responsible for its antilymphoma effects. *Nature*, 191: 1114, 1961
2. Copur M, Rose M, Chu E. Miscellaneous Chemotherapeutic Agents: L-Asparaginase. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 7th Edition. Philadelphia: JB Lippincott Williams & Wilkins, 2005
3. Kurtzberg J. Asparaginase. In: Holland J, Frei E, eds. *Cancer Medicine*, 5th Edition, 2000, pp 699-705
4. Asselin B. The three asparaginases. Comparative pharmacology and optimal use in childhood leukemia. *Adv Exp Med Biol*, 457: 621, 1999
5. Chabner B. Enzyme therapy. L-asparaginase. In: B. Chabner, J. Collins, eds. *Cancer Chemotherapy: Principles and Practice*. Philadelphia: Lippincott, 1990, pp 397-407
6. Sallan S, Hitchcock-Bryan S, Gelber R, et al. Influence of intensive asparaginase in the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Res*, 43: 5601, 1983
7. Amylon MD, Shuster J, Pullen J, et al: Intensive high-dose asparaginase consolidation improves survival for pediatric patients with T cell acute lymphoblastic leukemia and advanced stage lymphoblastic lymphoma. *Leukemia*, 13: 335, 1999

8. Gentili D, Conter V, Rizzari C, et al. L-asparaginase depletion in plasma and cerebro-spinal fluid of children with acute lymphoblastic leukemia during subsequent exposures to Erwinia L-asparaginase. *Ann Oncol*, 7: 725, 1996
9. Asselin B, Whitin J, Coppola D, et al. Comparative pharmacokinetic studies of three asparaginase preparations. *J Clin Oncol*, 11: 1780, 1993
10. Khan A, Hill JM. Atopic hypersensitivity to L-asparaginase. *Int Arch Allergy*, 40: 463, 1971
11. Fabry U, Korholz D, Jugens H, et al. Anaphylaxis to L-asparaginase during treatment for acute lymphoblastic leukemia in children - evidence of a complement-mediated mechanism. *Pediatr Res*, 19: 400, 1985
12. Lobel J, O' Brien R, McIntosh S, et al. Methotrexate and asparaginase combination chemotherapy in refractory acute lymphoblastic leukemia of childhood. *Cancer*, 43: 1089, 1979