دانشگاه تهران

پردیس علوم

دانشکدهٔ زیست شناسی

موضوع:

مطالعهٔ القاء مرگ برنامه ریزی شدهٔ سلول توسط استازولامید در ردهٔ سلولی T47D

نگارش : فاطمه اژئیان

استاد راهنما :

دکتر شاهرخ صفریان

پایان نامه جهت دریافت درجهٔ کارشناسی ارشد

در رشتهٔ زیست شناسی سلولی و مولکولی

شهریور ۱۳۸۷

بسم الله الرحمن الرحيم

دانشگاه تهران

پردیس علوم

دانشکدهٔ زیست شناسی

مطالعهٔ القاء مرگ برنامه ریزی شدهٔ سلول توسط استازولامید در ردهٔ سلولی T47D

نگارش : فاطمه اژئیان

استاد راهنما :

دکتر شاهرخ صفریان

استاد مشاور:

دکتر سیّد محمود عرب نجفی

پایان نامه جهت دریافت کارشناسی ارشد

در رشتهٔ زیست شناسی سلولی و مولکولی

شهریور ۱۳۸۷

به پاس همهٔ آنچه دارم

این ناچیز، پیشکش به

پدر بی‌مانند و روح همیشه جاوید مادر نازنینم

که برای من، بزرگترین آیه‌های پروردگار بر روی زمین بوده و هستند

چکیده:

اگرچه خانوادهٔ دارویی سولفونامید را در اصل می‌توان ترکیباتی ضد میکروبی دانست امّا نتایج حاصل از مطالعات صورت گرفته نشان دهندهٔ اثر برخی سولفونامیدهای آروماتیک بر مهار رشد سلول‌های سرطانی می‌باشد، از این رو در این پایان نامه به بررسی اثر بازدارندگی استازولامید، به عنوان یکی از اعضای شاخص این خانواده و مهار کنندهٔ قوی آنزیم کربنیک انیدراز، برروی رده‌ای از سلول‌های سرطان سینه (T47D) پرداختیم. با استفاده از آزمون MTT غلظت بازدارندگی ۵۰ درصدی (LC50) دارو پس از ۴۸ ساعت برابر با ۲۶mM محاسبه شد. مشاهدهٔ علائم ریخت شناسی ویژهٔ آپاپتوزیس توسط میکروسکوپ فلوئورسنت پس از رنگ آمیزی با Annexin-PI، در کنار نمودارهای حاصل از مطالعات فلوسیتومتری پتانسیل قابل توجّه داروی استازولامید در القاء فرایند آپاپتوزیس را نشان می‌دهد. علاوه بر این افزایش میزان فعّالیّت آنزیم کاسپاز ۳ در جمعیّت سلولی تیمار شده با دارو نیز تأیید کنندهٔ نتایج فوق می‌باشد. این در حالی است که در بررسی‌های انجام شده بر روی DNA ژنومی الگوی نردبانی مشخصی مشاهده نشد که آن را می‌توان نتیجهٔ درصد پائین آپاپتوزیس و یا وقوع این فرایند بدون انجام گرفتن شکست بین نوکلئوزومی دانست. از سوی دیگر نمودارهای فلوسیتومتری رسم شده با استفاده از ردیاب DAPI مؤیّد آن است که داروی استازولامید قادر است از طریق توقف بخشی از جمعیّت سلولی در مرحلهٔ G_2/M از چرخهٔ سلولی سبب کاهش رشد و تکثیر این سلول‌ها گردد. در مجموع، یافته‌های فوق اثر بازدارندگی داروی استازولامید را بر روی رده‌ای از سلول‌های سرطان سینهٔ انسانی از طریق القاء آپاپتوزیس و توقف چرخهٔ سلولی در مرحلهٔ G2/M تأیید نموده و این دارو را به عنوان گزینهٔ مناسبی جهت طراحی نسل جدیدی از داروهای ضد سرطانی مطرح می نماید.

پروردگارا

از اختلاف نمودها و تحوّل دائمی پدیده‌ها دانسته‌ام که می‌خواهی خود را

در هر چیز به من بنمایانی تا در هیچ چیز نسبت به وجود تو نادان نباشم.

دعای عرفه امام حسین(ع)

پروردگارا

اگر نبود محبّت تو در حق من به واسطهٔ

پدر و مادری بی همتا که بزرگ ترین افتخار زندگی من فرزندی آنان است

و

خانواده‌ای بزرگ که عظیم ترین سرمایهٔ زندگانی من برای همیشه اند

و

دوستانی مهربان که حضورشان عالی ترین پشتوانهٔ حرکت من بوده و هست

مرا نه توان پیمودن این راه بود و نه یارای رهایی از سرگردانی

خدایا

به سبب همهٔ نعمت‌های بیکرانت تو را سپاسگذارم

و از همهٔ آنانی که حقّی بر گردن من دارند به ویژه اساتید بزرگوارم که از آنان بسیار آموختم و یاران روزهای تلخ و شیرینم سمیّه رضایی، عاطفه رضائی صحرائی، فاطمه رضایی، منصوره زمانی، راحله شیبانی، سرور فرحناک، صفیه کریمی، نسیم نشاطی و همهٔ همکاران و همکلاسی‌های دوست داشتنی‌ام و همچنین سرکار خانم طیبه مینایی و سرکار خانم مریم باهوش متشکرم و روزهایی سرشار از موفقیّت و شادی برای همهٔ آنان آرزومندم.

فصل اوّل: مقدمه

۱-۱. سرطان و مکانیسم‌های مولکولی آن ۲

۱-۲. سرطان سینه ۴

۱-۳. روش‌های درمانی سرطان ۶

۱-۳-۱. درمان‌های هدفمند سرطان ۷

۱-۴. مرگ برنامه ریزی شدهٔ سلول ۹

۱-۴-۱. مسیر داخل سلولی (مسیر وابسته به میتوکندری) ۱۱

۱-۴-۲. مسیر خارج سلولی (مسیر وابسته به گیرنده‌های مرگ) ۱۳

۱-۵. چرخهٔ سلولی ۱۵

۱-۵-۱. چرخهٔ سلولی و سرطان ۱۷

۱-۶. سولفونامیدها ۱۸

۱-۷. استازولامید ۲۰

۱-۸. فلوسیتومتری و کاربردهای آن در مطالعات سلولی ومولکولی ۲۲

۱-۹. هدف مطالعه ۲۴

فصل دوّم: مواد و روش‌ها

۲-۱. مواد و روش‌های متداول در کشت سلول ۲۶

۲-۱-۱. ردهٔ سلولی ۲۶

۲-۱-۲. محیط کشت ۲۷

۲-۱-۳. سرم جنین گاوی	۲۷
۲-۱-۴. محلول پنیسیلین- استرپتومایسین	۲۸
۲-۱-۵. محلول تریپسین	۲۸
۲-۱-۶. بافر PBS	۲۹
۲-۱-۷. محلول استوک استازولامید	۲۹
۲-۱-۸. محلول استوک دوکسوروبیسین	۳۰
۲-۱-۹. روش پاساژ دادن سلول‌های چسبنده	۳۰
۲-۱-۹-۱. اساس روش	۳۰
۲-۱-۹-۲. روش کار	۳۰
۲-۱-۱۰. شمارش سلول‌ها توسط لام هموسیتومتر	۳۲
۲-۱-۱۰-۱. اساس روش	۳۲
۲-۱-۱۰-۲.روش کار	۳۲
۲-۱-۱۱. نحوهٔ نگهداری سلول‌ها در حال انجماد	۳۴
۲-۱-۱۱-۱. اساس روش	۳۴
۲-۱-۱۱-۲. مراحل روش انجماد سلولی	۳۴
۲-۱-۱۱-۳. مراحل ذوب کردن نمونه‌های منجمد سلولی	۳۵
۲-۱-۱۲. آزمون MTT	۳۶
۲-۱-۱۲-۱. اساس روش	۳۶
۲-۱-۱۲-۲. مواد و دستگاه‌های لازم	۳۷

۲-۱-۱۲-۳. روش کار ۳۷

۲-۲. روش‌های تشخیص آپوپتوزیس ۳۹

۲-۲-۱. تست DNA laddering ۳۹

۲-۲-۱-۱. اساس روش ۳۹

۲-۲-۱-۲. مواد و دستگاه‌های لازم ۴۰

۲-۲-۱-۳. روش کار ۴۱

۲-۲-۲. تشخیص آپوپتوز از طریق اتصال Annexin-V ۴۲

۲-۲-۲-۱. اساس روش ۴۲

۲-۲-۲-۲. مواد و تجهیزات مورد نیاز ۴۳

۲-۲-۲-۳. مطالعهٔ فرایند آپوپتوزیس در سلول‌ها ۴۴

۲-۲-۲-۳-۱. آنالیز ریخت شناسی نمونه‌ها توسط میکروسکوپ فلوئورسنت ۴۴

۲-۲-۲-۳-۲. تعیین درصد سلول‌های آپوپتوز شده به کمک دستگاه فلوسیتومتر ۴۴

۲-۲-۳. آزمون سنجش میزان فعالیّت آنزیم کاسپاز ۳ ۴۵

۲-۲-۳-۱. اساس روش ۴۵

۲-۲-۳-۲. مواد و تجهیزات لازم ۴۶

۲-۲-۳-۳. روش کار ۴۶

۲-۳. بررسی چرخهٔ سلولی ۴۸

۲-۳-۱. اساس روش ۴۸

۲-۳-۲. مواد و تجهیزات مورد نیاز ۴۸

۲-۳-۳. روش کار ۴۸

۲-۴. آزمون وسترن بلاتینگ ۴۹

۲-۴-۱. اساس روش ۴۹

۲-۴-۲. مواد و دستگاه‌های لازم ۵۰

۲-۴-۳. روش کار ۵۴

۲-۴-۳-۱. استخراج پروتئین از سلول ۵۴

۲-۴-۳-۲. تفکیک پروتئین‌ها بر روی ژل ۵۵

۲-۴-۳-۳. انتقال پروتئین‌ها به کاغذ ۵۵

۲-۴-۳-۴. شناسائی پروتئین‌ها بر روی کاغذ ۵۵

۲-۵. آزمون برادفورد ۵۶

فصل سوّم: نتایج

۳-۱. آزمون MTT ۵۸

۳-۲. مطالعهٔ ریخت شناسی سلول‌ها ۶۱

۳-۳. مطالعهٔ کمّی وقوع آپوپتوزیس ۶۴

۳-۴. مطالعهٔ الگوی شکست DNA ۶۸

۳-۵. سنجش میزان فعّالیّت آنزیم کاسپاز ۳ ۶۹

۳-۶. بررسی چرخهٔ سلولی ۷۱

۳-۷. آزمون وسترن بلاتینگ ۷۴

فصل چهارم: بحث و نتیجه گیری ۷۵

فصل پنجم: منابع ۸۱

پیوست ۱: وضعیّت بیان فاکتورهای مختلف در سلول‌های T47D ۹۱

پیوست ۲: فرمول کامل محیط کشت $RPMI_{1640}$ ۹۴

فصل اوّل

مقدمه

۱-۱ سرطان و مکانیسم‌های مولکولی آن

سرطان(نئوپلاسم) واژه ای عمومی است که برای گروه وسیعی از بیماری‌ها، با تنوع بالا در نوع و موقعیّت مورد استفاده قرار می‌گیرد. ویژگی مشترک قابل ذکر در همهٔ این بیماری‌ها، رشد و تکثیر غیر طبیعی و خارج از کنترل سلول‌ها است، که منجر به تشکیل توده ای سلولی به نام تومور[1] می‌گردد. تومورها، بر اساس توانایی یا عدم توانایی تهاجم به سایر بافت‌ها به دو دسته تومورهای خوش خیم[2] و بد خیم[3] تقسیم می‌شوند (۱).

اغلب سرطان‌ها از یک سلول غیر طبیعی منشاء می‌گیرند که پیدایش آن نتیجه بروز تغییرات ژنتیکی و اپی ژنتیکی در سلول‌های طبیعی، در جهت گریز از مکانیزم‌های کنترل فیزیولوژیک حاکم بر رشد وتکثیر سلول است (۲و۳).

سرطان، فرایندی چند مرحله ای است که پیشرفت آن مستلزم چرخه‌های متوالی جهش و انتخاب طبیعی می‌باشد. در همهٔ مراحل پیشرفت سرطان، بروز برخی از جهش‌های ژنی به منظور کمک به افزایش تعداد سلول‌ها ضروری است. سلول توموری برای دست یابی به این منظور اغلب از سه مسیر افزایش سرعت تقسیم سلولی، کاهش توانایی سلول برای ورود به آپاپتوزیس و بروز اختلال درتمایزیابی سلول‌ها استفاده می‌کند.

علی رغم آنکه به طور معمول بروز جهش و ایجاد اختلال در ژن‌های مختلف، راه را برای سرطانی شدن سلول هموار می‌سازد، امّا اغلب تداخل در عملکرد دو دسته از ژن‌ها را جهت بروز سرطان ضروری می‌دانند:

دستهٔ اوّل پیش انکوژن‌ها[4] می‌باشند که در سلول‌های سرطانی دچار افزایش بیان و یا افزایش فعّالیّت می‌گردند. از جملهٔ این پیش انکوژن‌ها می‌توان به Ras و myc اشاره نمود.

دستهٔ دوّم ژن‌های سرکوبگر تومور[5] هستند که کاهش بیان یا مهار فعّالیّت آن‌ها در روند سرطان زایی سلول‌ها نقش عمده ای دارد. از این دسته ژن‌ها می‌توان Rb و p53 را نام برد (۴و۶).

---

[1] Tumor
[2] Benign tumor
[3] Malignant tumor
[4] Proto- oncogenes
[5] Tumor-Suppressor genes

گستردگی تغییرات ژنتیکی ممکن و در نتیجه تنوّع بالا در ژنوتیپ سلول‌های سرطانی اغلب با بروز ویژگی‌های عمومی زیر دراین سلول‌ها همراه می گردد:

۱. خودکفایی در محرک‌ها و عدم حساسیت نسبت به بازدارنده‌های رشد

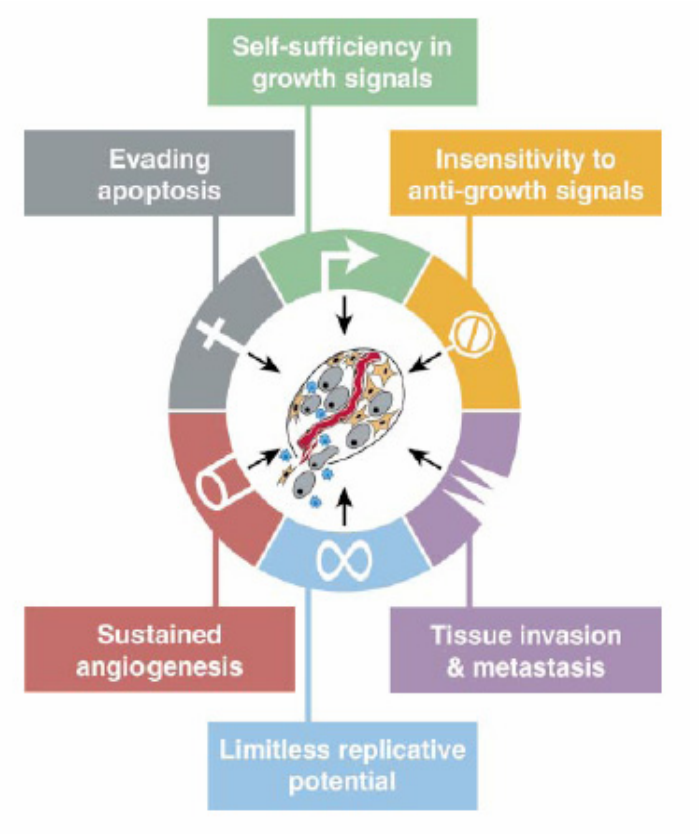
۲. گریز از مرگ برنامه ریزی شدهٔ سلولی(آپاپتوزیس[1])

۳. تفکیک از بافت اصلی و هجوم به سایر بافت‌ها

۴. توانایی بقاء و تکثیر در بافت‌های دیگر(متاستاز)

۵. فرار از پیری سلولی[2] و تمایز یابی

۶. ناپایداری ژنتیکی[3] (۲و۴)



شکل ۱-۱. قابلیّت‌های کسب شده توسط سلول‌های سرطانی در روند تکامل(۲)

[1] Apoptosis
[2] Senescence
[3] Genetic instability

علاوه بر این که درمان بیماری سرطان به عنوان دوّمین عامل مرگ و میر بعد از بیماری‌های قلبی-عروقی، از اهمیّت ویژه ای برخوردار است، مطالعهٔ سرطان و فرایندهای سلولی مرتبط با آن امکان دست یابی به اطلاعات ذیقیمتی را فراهم نموده است که با استفاده از آن‌ها می‌توان افق‌های جدیدی را در مطالعات سلولی ومولکولی پدیدار ساخت (۵).

۱-۲ سرطان سینه

سرطان سینه یکی از شایع ترین بدخیمی‌های زنان در سراسر دنیا است و پس از سرطان ریه، با فراوانی ٪۱۰/۴ بالاترین آمار ابتلاء به سرطان را در جهان به خود اختصاص داده است. اگرچه این بیماری معمولاً در بین زنان بروز می‌کند ولی در مردان نیز با فراوانی کمتر (حدود ٪۱) دیده می‌شود که این مسئله بیانگر تأثیر هورمون‌های جنسی، رژیم غذایی و سایر فاکتورهای محیطی بر روی بروز این بیماری می‌باشد (۷و ۸).

بیشتر تومورهای تشکیل شده در بافت سینه خوش خیم و فاقد قابلیّت تهاجم و رشد غیر قابل کنترل می¬باشند. امّا تومورهای بد خیم تشکیل شده در لوبول‌ها[1] و مجاری عبور شیر اغلب مهاجم بوده و توانایی انتشار به بافت‌های مجاور را دارا هستند (۸).

سرطان سینه بیماری چند عاملی و پیچیده‌ای است که فاکتورهای ژنتیکی و محیطی مختلفی درآن دخالت دارند، که به عنوان مثال می‌توان به سن، جنس و وراثت اشاره کرد(جدول ۱-۱).

تفاوت‌های ژنتیکی سلول‌های متشکله تومور سینه در بیماران مبتلا و تنوّع ژن‌های مداخله گر در بروز و پیشرفت بیماری و همچنین عدم پاسخ دهی به درمان‌های موجود، ازجمله علل اصلی عدم موفقیّت در درمان این نوع سرطان به شمار می‌روند (۹و۱۰).

میزان ابتلاء به سرطان سینه در کشورهای پیشرفته، درقیاس با کشورهای در حال توسعه بیشتر است به گونه ای که درسال ۲۰۰۷ درآمریکا ۱۷۸۴۸۰ نفر با سرطان سینه مهاجم شناسایی شده اند، که از این میان ۴۰۴۶۰ نفر زن و ۴۵۰ نفر مرد به دلیل ابتلاء این بیماری به کام مرگ فرو رفته اند.

[1] Lobules

جراحی به عنوان اصلی ترین روش درمانی در مبارزه با سرطان سینه، اغلب با انواع دیگر درمان‌ها مانند اشعه درمانی، شیمی درمانی، درمان هورمونی و... همراه می گردد (۸).

جدول۱-۱. فاکتورهای افزایش دهندهٔ خطر ابتلاء به سرطان سینه در زنان(۸)

Relative Risk	Factor
>4.0	• Female • Age (65+ versus <65 years, although risk increases across all ages until age 80) • Certain inherited genetic mutations for breast cancer (BRCA1 and/or BRCA2) • Two or more first-degree relatives with breast cancer diagnosed at an early age • Personal history of breast cancer • High breast tissue density • Biopsy-confirmed atypical hyperplasia
2.1-4.0	• One first-degree relative with breast cancer • High-dose radiation to chest • High bone density (postmenopausal)
1.1-2.0	
Factors that affect circulating hormones	• Late age at first full-term pregnancy (>30 years) • Early menarche (<12 years) • Late menopause (>55 years) • No full-term pregnancies • Never breastfed a child • Recent oral contraceptive use • Recent and long-term use of hormone replacement therapy • Obesity (postmenopausal)
Other factors	• Personal history of endometrium, ovary, or colon cancer • Alcohol consumption • Height (tall) • High socioeconomic status • Jewish heritage

۱-۳ روش‌های درمانی سرطان

تنوّع و گستردگی بیماری سرطان در طول سال‌های گذشته سبب تکامل روش‌های درمانی متعددی گشته است که بسته به نوع، موقعیّت و میزان پیشرفت و وسعت بیماری و همچنین وضعیّت جسمانی بیمار، ترکیبی از روش‌های مختلف جهت مبارزه با سرطان مورد استفاده قرار می‌گیرد.

درمان‌های رایج امروزی شامل شیمی درمانی، اشعه درمانی، جراحی، هورمون درمانی و درمان زیستی (ایمنی درمانی[1]) است که در کنار روش‌های درمانی مکمل و فرعی مانند هومیوپاتی[2] تا حدودی در مهار رشد تومور و کاهش مشکلات همراه با آن مؤثر می‌باشد (۱۱).

اگرچه جراحی و پرتو درمانی از طریق حذف موضعی تومور نقش مهمی در درمان برخی سرطان¬ها دارند، امّا از مهار رشد و تکثیر بی رویّهٔ بسیاری ازسلول‌های سرطانی ناتوان هستند. شیمی درمانی روش مناسبی برای درمان سرطان‌ها در مراحل اولیّه و به ویژه سرطان‌های متاستازی است که در سال ۱۹۴۱ توسط گودمن[3] و گیلمن[4] برای اوّلین بار جهت درمان بیماران مبتلا به لنفوم به کار گرفته شد (۵). ترکیبات مورد استفاده در شیمی درمانی سرطان بر اساس مکانیسم اثر آن‌ها، عموماً به سه دسته تقسیم می‌شوند :

۱.مواد بازدارنده سنتز واحدهای ساختمانی مولکول‌های پیش ساز DNA مانند methotrexate، fluorouracil

۲.ترکیبات تخریب کنندهٔ مستقیم DNA هسته سلول‌ها، مانند cisplatin و doxorubicin

۳.داروهای تخریب کننده یا جلوگیری کننده از ساخت دوک‌های تقسیم میتوزی، مانند vinblostine و vincristine

به دلیل این که اغلب داروهای ضد سرطانی در سلول اهدافی غیر اختصاصی مانند DNA و میکروتوبول ها را مورد حمله قرار می‌دهند و از این لحاظ تفکیک مناسبی را بین سلول‌های سرطانی و غیر سرطانی دارای تکثیر بالا قائل نمی‌شوند، لذا استفاده از این داروها با بروز اثرات جانبی خطرناکی در

[1] Immunotherapy
[2] Homeopathy
[3] Goodman
[4] Gilman

بافت‌های طبیعی همراه می‌باشد. از سوی دیگر تغییرات پدید آمده در سلول‌های سرطانی جهت افزایش توان حیاتی، سبب ایجاد مقاومت بیشتر نسبت به بسیاری از این داروها گشته است (۱و۱۱و۱۲).

۱-۳-۱ درمان‌های هدفمند سرطان

درمان‌های هدفمند، در نتیجهٔ شناخت بیشتر از مکانیزم‌ها و مسیرهای انتقال پیام مرتبط با سرطان حاصل شده اند. این روش‌های درمانی بر پایهٔ ایجاد تداخل با مولکول‌های ویژهٔ مؤثر در سرطان زایی استوار گشته اند و از این طریق موجب توقف رشد و انتشار سرطان می‌شوند. استفاده از این داروها آسیب کمتری به سلول‌های طبیعی وارد می‌کند و با کاهش اثرات جانبی شرایط مناسب تری را برای بیماران ایجاد می‌نماید (۱۳و۱۴).

استراتژی‌های عمدهٔ مبارزهٔ هدفمند با سرطان به طور خلاصه شامل موارد زیر می‌گردد :

۱. تنظیم مسیرهای حیاتی سلول(مانند مسیرهای NFκB، Ras و پروتئازوم)

۲.اثر مستقیم بر مکانیسم‌های القاء آپاپتوزیس از طریق تنظیم مهار کننده‌ها و یا عرضهٔ مستقیم القاءکننده های مرگ برنامه ریزی شده به سلول

۳.مهار رگ زایی[1] (۱۵-۱۷)

در جدول ۱-۲ برخی از داروهای ضد سرطانی هدفمند به همراه مکانیسم اثر و کاربرد آن‌ها ذکر گردیده است. تا کنون تعدادی از این داروها جهت استفاده درمانی تأیید شده اند و تعدادی نیز در مرحلهٔ آزمایش جهت ورود به بازار می‌باشند (۱۴).

با توجّه به این نکته که القاء آپاپتوزیس فرایندی عمومی مرتبط با رده‌های مختلفی از این داروها می‌باشد و از طرفی اغلب مسیرهای حیاتی سلول به نحوی با تنظیم چرخهٔ سلولی ارتباط می‌یابند، لذا این دو پدیده (القاء آپاپتوزیس و تنظیم چرخهٔ سلولی)از اهمیّت ویژه‌ای در درمان‌های هدفمند سرطان برخوردار می‌باشند (۱۵).

[1] Angiogenesis inhibition

جدول۱-۲. برخی از داروهای ضد سرطانی هدفمند (۱۴)

Approved targeted drugs

Alemtuzumab (Campath)
Mechanism: Humanized monoclonal antibody against CD52 antigen (expressed on lymphocytes)
Indications: B-cell chronic lymphocytic leukemia in patients for whom alkylating agents have failed
Toxicities: Myelosuppression

Bevacizumab (Avastin)
Mechanism: Humanized monoclonal antibody against vascular endothelial growth factor (VEGF)
Indications: First-line treatment for metastatic colorectal cancer
Toxicities: Hypertension, intestinal perforation (rare)

Bortezomib (Velcade)
Mechanism: Proteasome inhibitor
Indications: Multiple myeloma relapsed after two prior treatments
Toxicities: Gastrointestinal symptoms, fatigue, thrombocytopenia, and sensory neuropathy

Cetuximab (Erbitux)
Mechanism: Chimeric monoclonal antibody against epidermal growth factor receptor (EGFR)
Indications: EGFR-positive, irinotecan-refractory metastatic colorectal carcinoma
Toxicities: Acneiform rash, folliculitis, hypersensitivity reactions

Gefitinib (Iressa)
Mechanism: Tyrosine kinase inhibitor
Indications: Third-line treatment of non-small cell lung cancer
Toxicities: Diarrhea, nausea, rash, pulmonary toxicity

Gemtuzumab (Myelotarg)
Mechanism: Cytotoxic antibiotic calicheamicin linked to a humanized monoclonal antibody against CD33 antigen (expressed on myeloid cells)
Indications: CD33-positive acute myeloid leukemia in patients older than 60 years who are not candidates for cytotoxic therapy
Toxicities: Myelosuppression

Ibritumomab tiuxetan (Zevalin)
Mechanism: Radioisotope yttrium linked to a murine monoclonal antibody against CD20 antigen (expressed on mature B cells)
Indications: Low-grade and follicular B-cell non-Hodgkin lymphoma refractory to rituximab
Toxicities: Neutropenia, thrombocytopenia

Imatinib (Gleevec)
Mechanism: Inhibitor of Bcr-Abl and c-kit tyrosine kinases
Indications: Chronic myelogenous leukemia and gastrointestinal stromal tumors
Toxicities: Nausea, diarrhea, myalgia, edema

Rituximab (Rituxan)
Mechanism: Chimeric monoclonal antibody against CD20 antigen (expressed on mature B cells)
Indications: Refractory low-grade and follicular B-cell non-Hodgkin lymphoma
Toxicities: Infusion-related symptoms: fever, chills, nausea, urticaria

Tositumomab (Bexxar)
Mechanism: Radioisotope iodine 131 linked to a chimeric monoclonal antibody against CD20 antigen
Indications: Follicular non-Hodgkin lymphoma, with or without transformation, that has relapsed after chemotherapy and is refractory to rituximab
Toxicities: Myelosuppression

Trastuzumab (Herceptin)
Mechanism: Humanized monoclonal antibody against HER2
Indications: Metastatic breast cancer expressing HER2
Toxicities: Cardiotoxicity