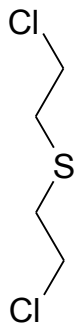


Antineoplastika

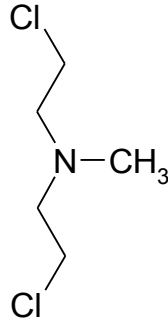
= léčiva užívaná v terapii nádorových onemocnění

1. Látky alkylující a působící obdobným mechanismem
2. Antimetaboly
 - 2.1 Antagonisté kyseliny listové
 - 2.2 Analoga nukleotidových bazí a nukleosidů
3. Inhibitory kinas
 - 3.1 Inhibitory cyklin-dependentní kinasy
 - 3.2 Inhibitory onkogenní kinasy Bcr-Abl
4. Modulátory steroidních receptorů
 - 4.1 Selektivní modulátory estrogenních receptorů (SERM)
 - 4.2 Selektivní modulátory androgenních receptorů (SARM)
5. Látky interferující s mikrotubuly
 - 5.1 Alkaloidy rodu *Vinca* a jejich semisyntetická analoga
 - 5.2 Taxany
 - 5.3 Epothilony
6. Inhibitory topoisomerasy I
7. Antineoplastická antibiotika
8. Inhibitory angiogeneze
9. Fotosenzibilizátory
10. Protilátky proti enzymům zapojeným do procesu kancerogeneze

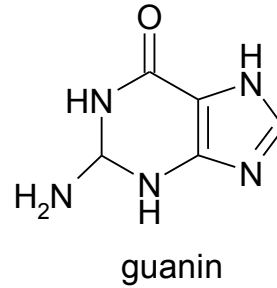
1. Látky alkylující a působící obdobným mechanismem



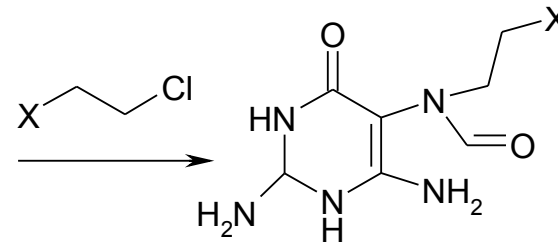
yperit
bis(2-chloroethyl)sulfid



chlormethin
N,N-bis(2-chloroethyl)aminomethan
"dusíkatý yperit"

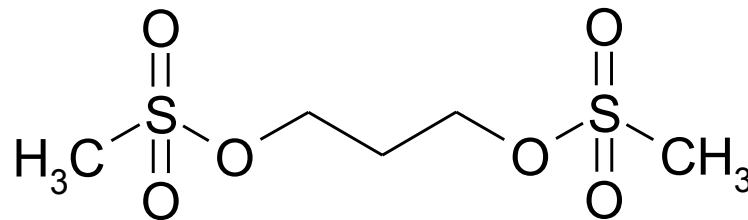


guanin



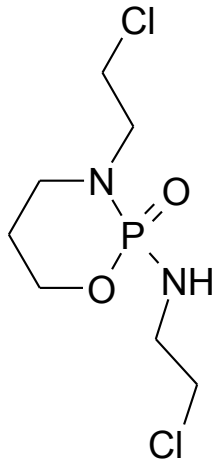
2,6-diamino-5-(alkylformamido)pyrimidin-4-on

- alkylace nukleofilních atomů purinových a pyrimidinových bází, dvojité alkylační činidla mohou kovalentně propojit 2 řetězce DNA

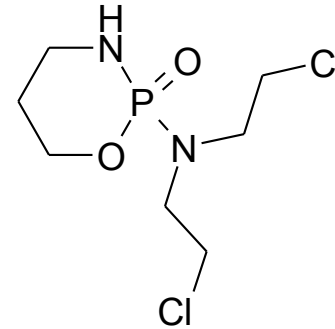


busulfan
butan-1,4-diyl-bis(methansulfonát)
Busulfanum ČL 2009

Látky alkylující a působící obdobným mechanismem



N,3-bis(2-chlorethyl)-1,3,2-oxazafosfinan-2-amin-2-oxid
ifosfamid

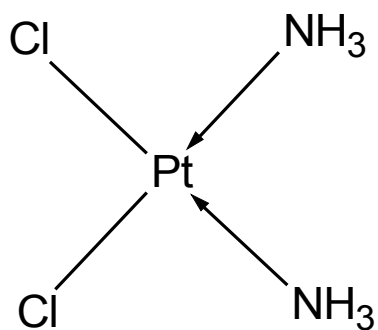


N,N-bis(2-chlorethyl)-1,3,2-oxazafosfinan-2-amin-2-oxid
cyklofosfamid

- zejména malignity krevních buněk (leukémie)

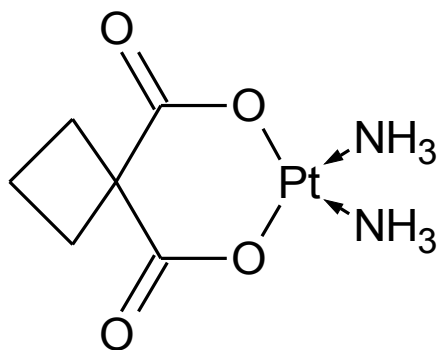
Cytostaticky působící koordinační sloučeniny kovů

Komplexy platiny



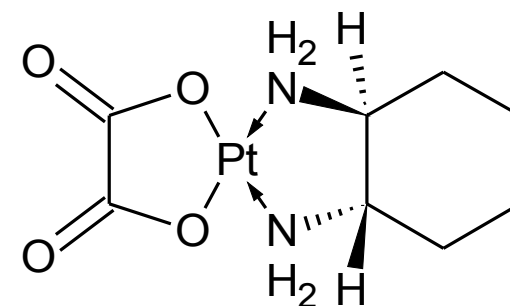
cisplatina

cis-diammin-dichloroplatnatý komplex
Cisplatinum ČL 2009



karboplatina

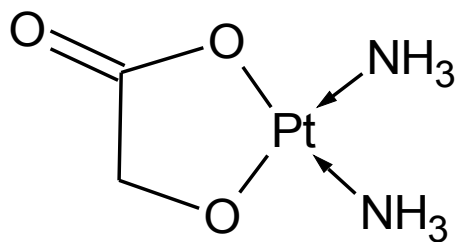
cis-diammin-cyklobutan-
1,1-dikarboxylátoplatnatý
komplex
Carboplatinum ČL 2009



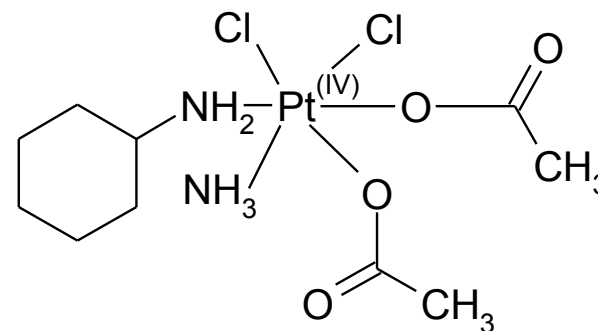
oxaliplatin

cis-cyklohexan-1,2-diamin-
oxalatoplatnatý komplex
Oxaliplatinum ČL 2009

Cis-dichloroplatnaté komplexy



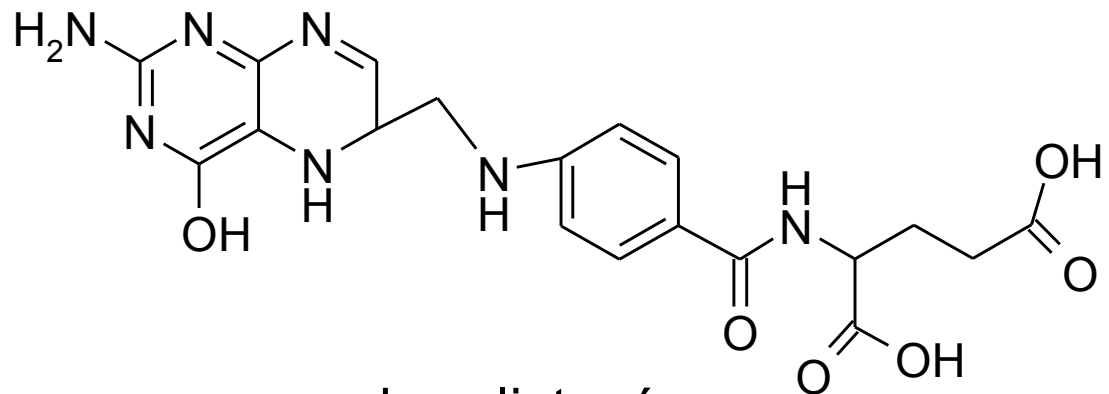
nedaliplatin(a)
cis-diammin-glykolátoplatnatý komplex



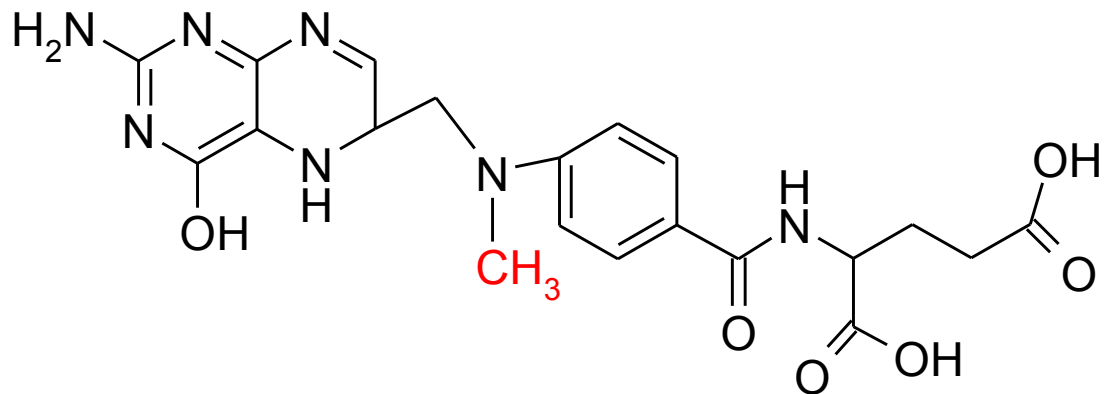
satraplatin
diacetáto-ammin-
cyklohexylamin-dichloroplatičitý
komplex

2. Antimetaboly

2.1 Antagonisté kyseliny listové



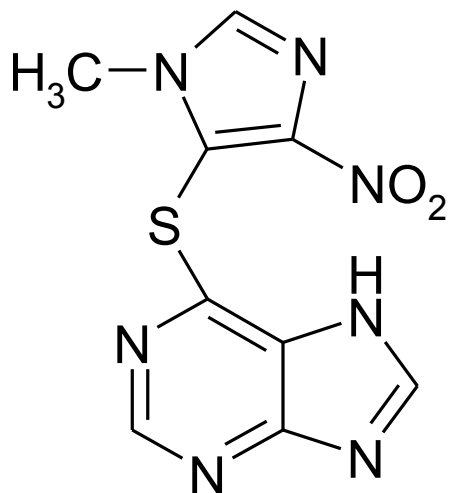
kys. listová



methotrexat

Methotrexatum ČL 2009

2.2 Analoga nukleotidových bazí a nukleosidů

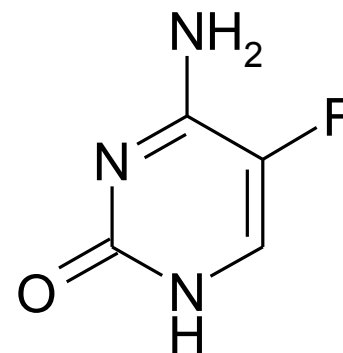


6-[(1-methyl-4-nitro-3*H*-imidazol-5-yl)sulfanyl]-7*H*-purin

azathioprin

Azathioprinum ČL 2009

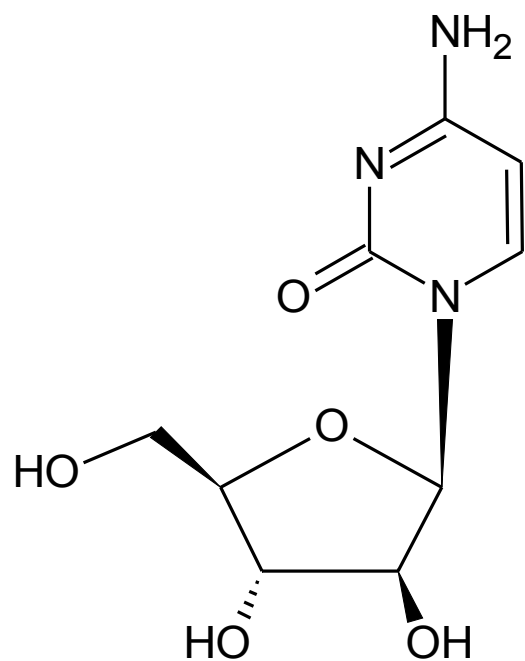
Azaprine ® por tbl flm, Immunoprin ® por tbl flm ...



4-amino-5-fluorpyrimidin-2(1*H*)-on

flucytosin

Flucytosinum ČL 2009

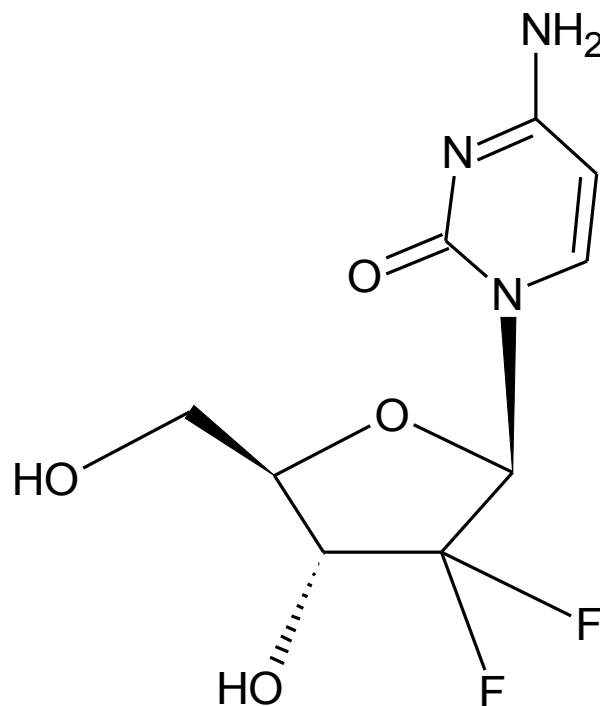


cytarabin

1-β-D-arabinofuranosylcytosin

Cytarabinum ČL 2009

Alexan ® inf sol, Cytosar ® inj

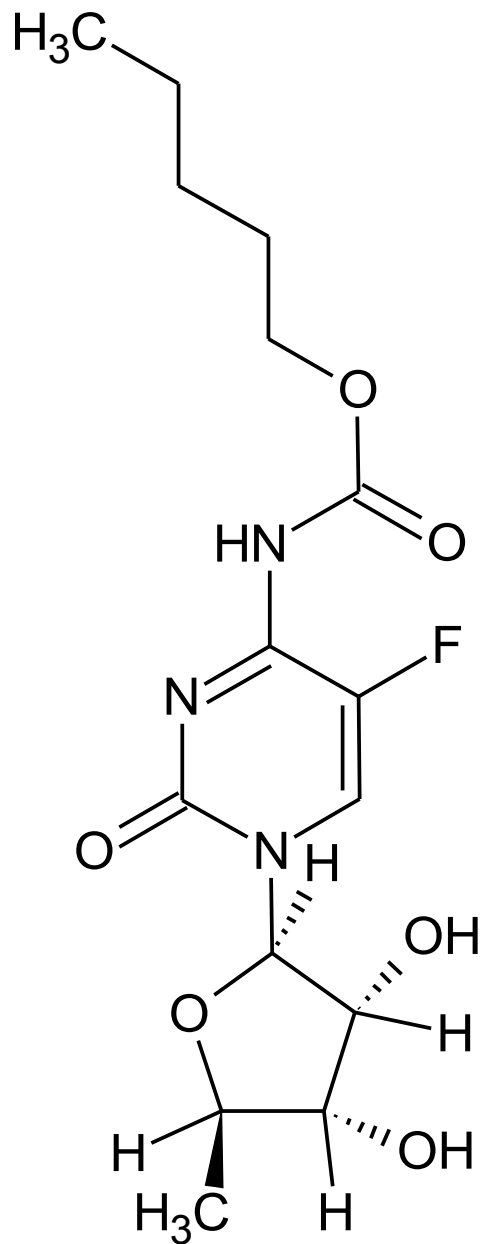


gemcitabin

2',2'-difluor-2'-deoxycytidin

Gemcitabini hydrochloridum ČL 2009

Citegin ® inf plv sol, Gemcirena ® inf plv sol ...



kapecitabin

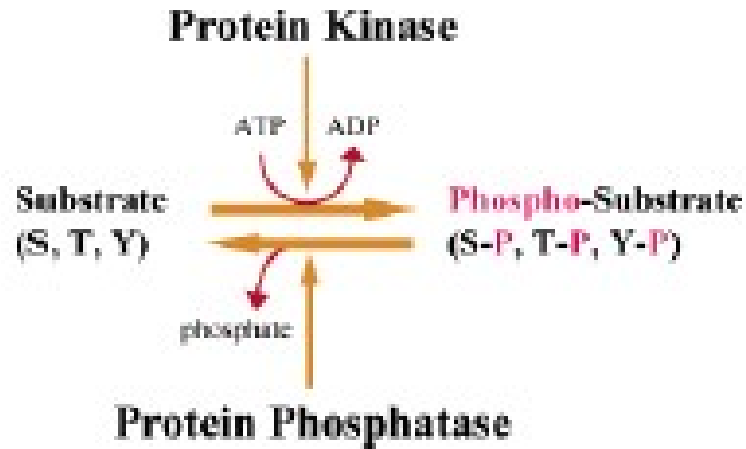
5'-deoxy-5-fluoro-N-[(pentyloxy)karbonyl]cytidin

Xeloda[®] por tbl film

•karcinom kolorekta, žaludku

3.1 Inhibitory cyklin-dependentní kinasy (CDK)

- základní funkce CDK: řízení buněčného cyklu, konkrétně přechod z profáze mitózy do metafáze pomocí fosforylace proteinů na zbytcích Ser (S), Thr (T) a Tyr (Y)



Jaroslav Veselý

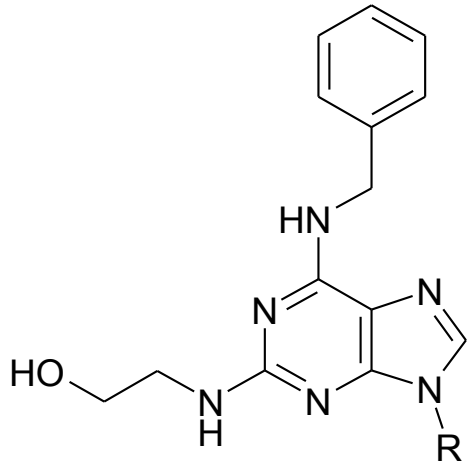
- CDK i fosfatasy dysregulovány při nádorových onemocněních
- CDK1 izolována z oocytů hvězdice *Marthasterias glacialis*, použita ke screeningu na inhibitory
- CDK2 považována za vlastní cíl zásahu inhibitorů
- inhibitory CDK pravděpodobně též navozují apoptózu nádorových buněk
- naši vědci, kteří se přispěli k výzkumu purinových inhibitorů CDK: Jaroslav Veselý, Miroslav Strnad.

3.1 Inhibitory cyklin-dependentní kinasy (CDK)



FIGURE 3. Starfish oocytes, a unique source of CDK1/cyclin B and a cellular model of prophase/metaphase transition. Left: Starfish *Marthasterias glacialis*, collected off the Brittany coast. (center) Preparing starfish metaphase oocytes for the purification of CDK1/cyclin B. Isolated ovaries (bottom) are incubated with 1-methyladenine. This hormone triggers the spawning of metaphase oocytes, which are frozen in liquid nitrogen and stored until kinase extraction and purification. Right: Prophase starfish oocytes just prior to entry in metaphase.

3.1 Inhibitory cyklin-dependentní kinasy (CDK)



R = -CH₃

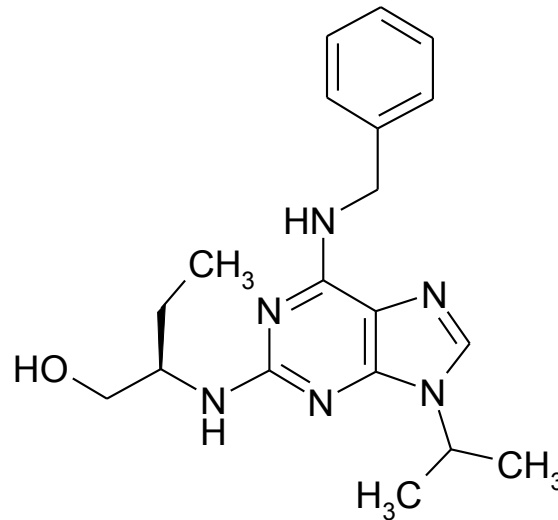
boheminin

R = -CH(CH₃)₂

olomoucine

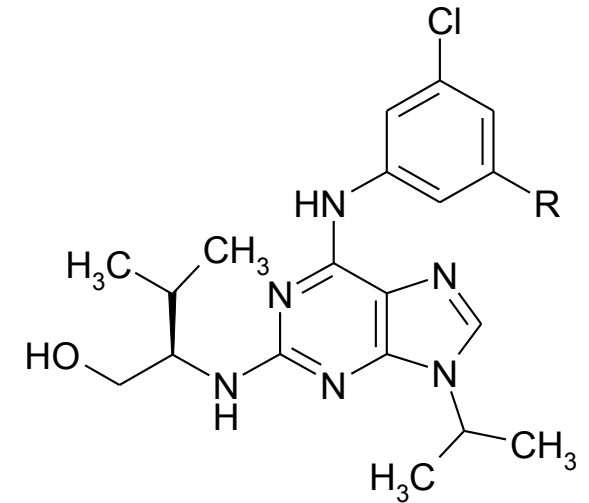
7 μmol/l

•IC₅₀ pro CDK1/cyklin B



(R)-roskovitin

0,45 μmol/l



R = -H

purvalanol A

0,004 μmol/l

R = -COOH

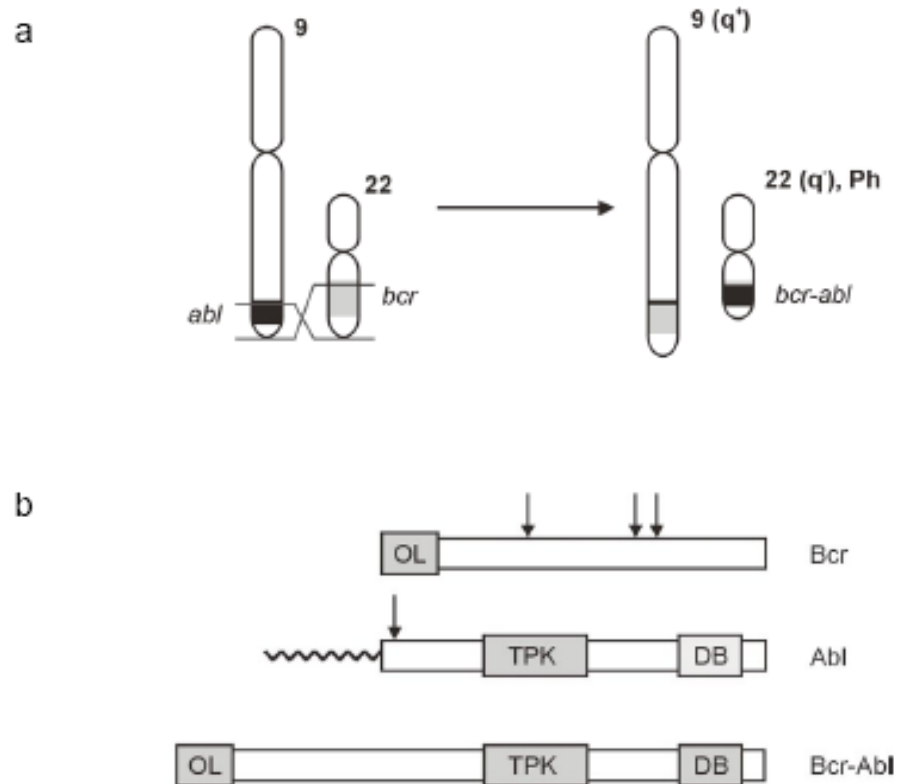
purvalanol B

0,006 μmol/l

3.2 Inhibitory onkogenní kinasy Bcr-Abl

- specifická léčiva chronické myeloidní leukemie (CML)

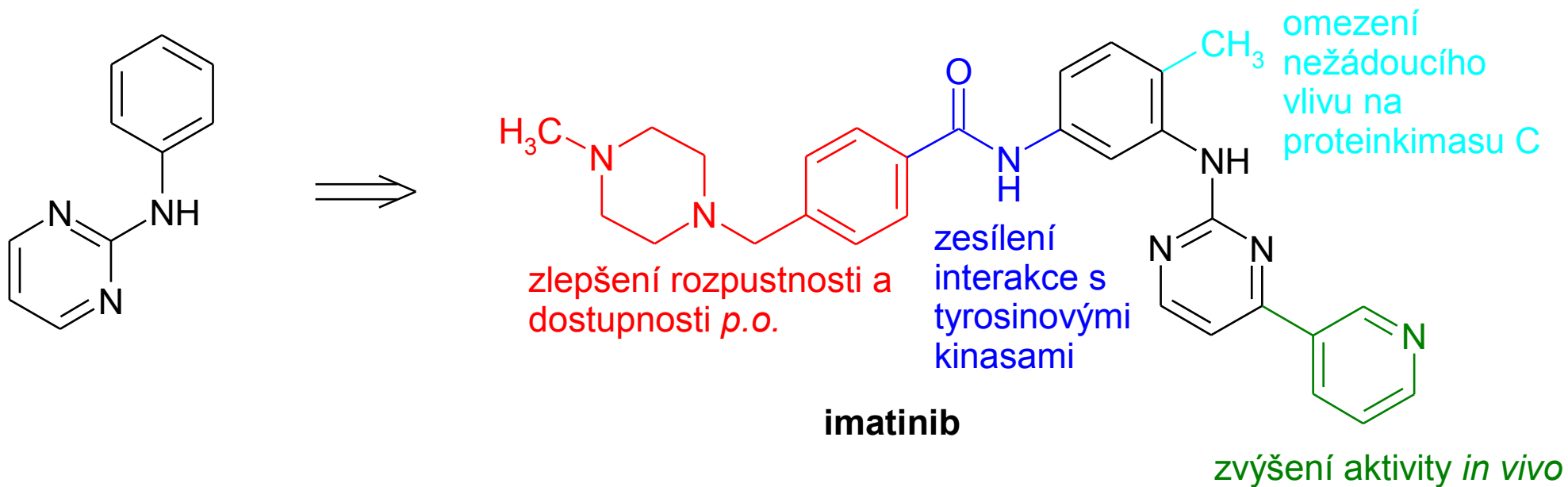
Vznik CML



Obr. 2. Mechanismus vzniku onkogenu *BCR-ABL* chromosomální translokací (a) a struktura proteinů Bcr, Abl a fuzního onkoproteinů Bcr-Abl (b) s některými důležitými doménami (OL, oligomerizační doména; TPK, doména tyrosinové proteinkinasy; DB, DNA vazebná doména). Šipky znázorňují přibližnou polohu známých míst zlomů v obou genech, přičemž pozice zlomu genu *BCR* určuje velikost výsledného onkoproteinů Bcr-Abl (190-230 kDa). Myristoylace C-konce proteinu Abl, důležitá pro jeho regulaci, fúzi zaniká

3.2 Inhibitory onkogenní kinasy Bcr-Abl

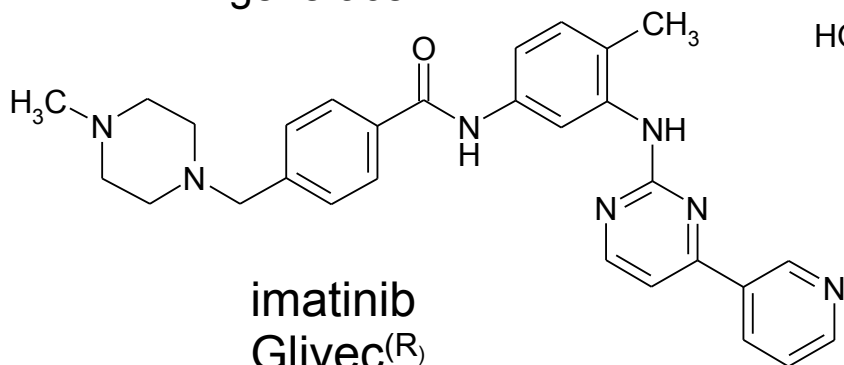
- fúzní protein Bcr-Abl má zachovanou katalytickou funkci, chybí ale N-terminální doména nutná pro regulaci \Rightarrow intenzivní transkripce
- protein oligomerizuje, podjednotky oligomeru si navzájem fosforylují aktivační domény \Rightarrow vysoká aktivita; protein přebírá funkci normální Abl tyrosinové kinasy a fosforyluje její substráty; fosforylace řady proteinů zapojených do signálních drah pro růst a přežívání \Rightarrow
- transformované buňky kostní dřeně ztrácejí schopnost adheze, vyplavují se do krve, \uparrow jejich proliferační potenciál, \downarrow citlivost na apoptické podněty
- katalytická doména Bcr-Abl velmi nadějným terapeutickým cílem
- výchozí sloučeninou („lead compound“) pro vývoj inhibitorů Bcr-Abl 2-fenyaminopyrimidin, snadno modifikovatelný slabý inhibitor proteinkinasy C



- značně selektivní na buněčné linie BCR-ABL

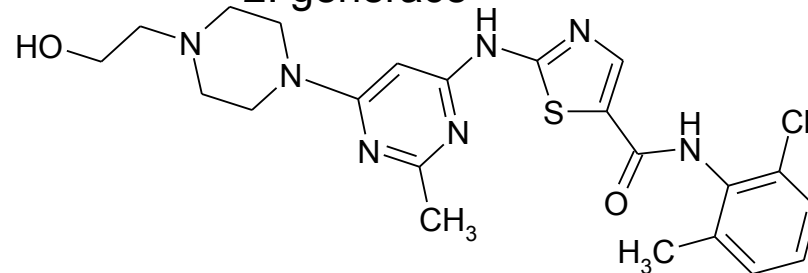
3.2 Inhibitory onkogenní kiny Bcr-Abl

1. generace

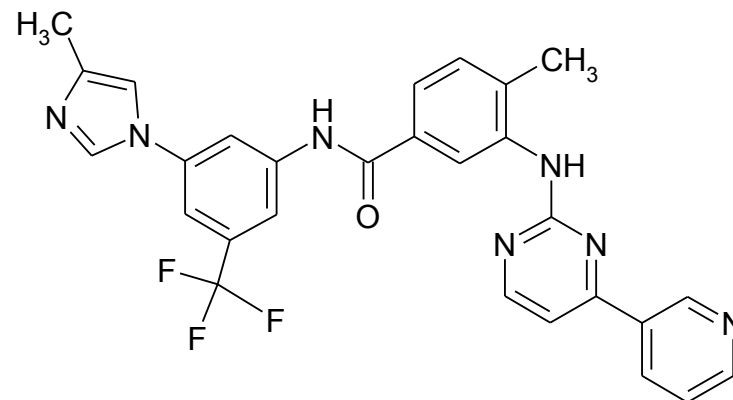


- rezistence v důsledku bodových mutací Bcr-Abl; nejčastější Thr315Ile

2. generace



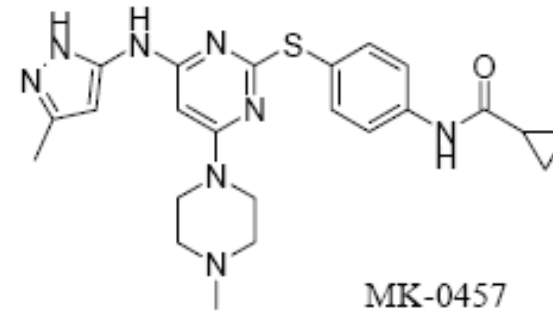
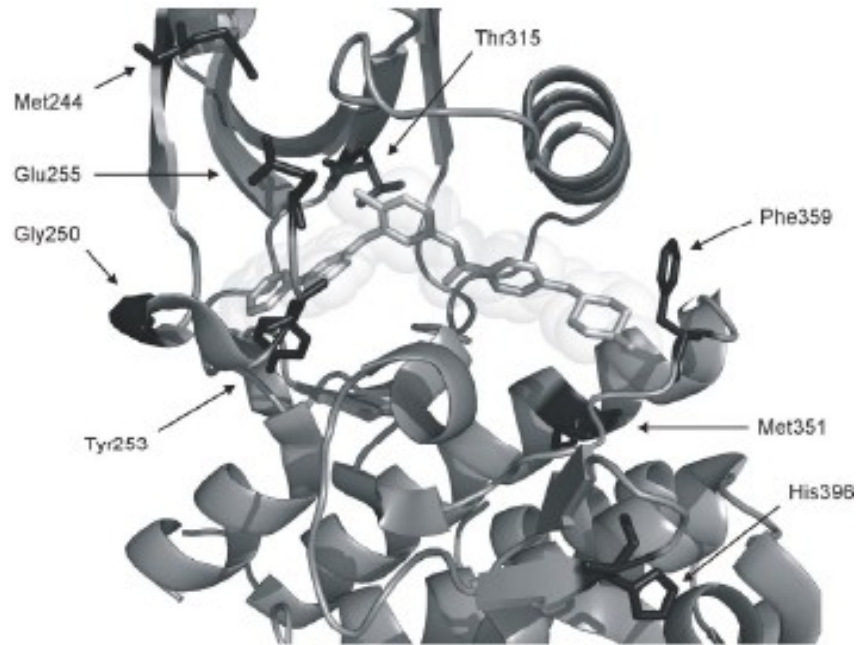
300x účinnější, nereaguje však s Thr315Ile mutantem



30x účinnější než imatinib, vyšší selektivita než dasatinib

3.2 Inhibitory onkogenní kinasy Bcr-Abl

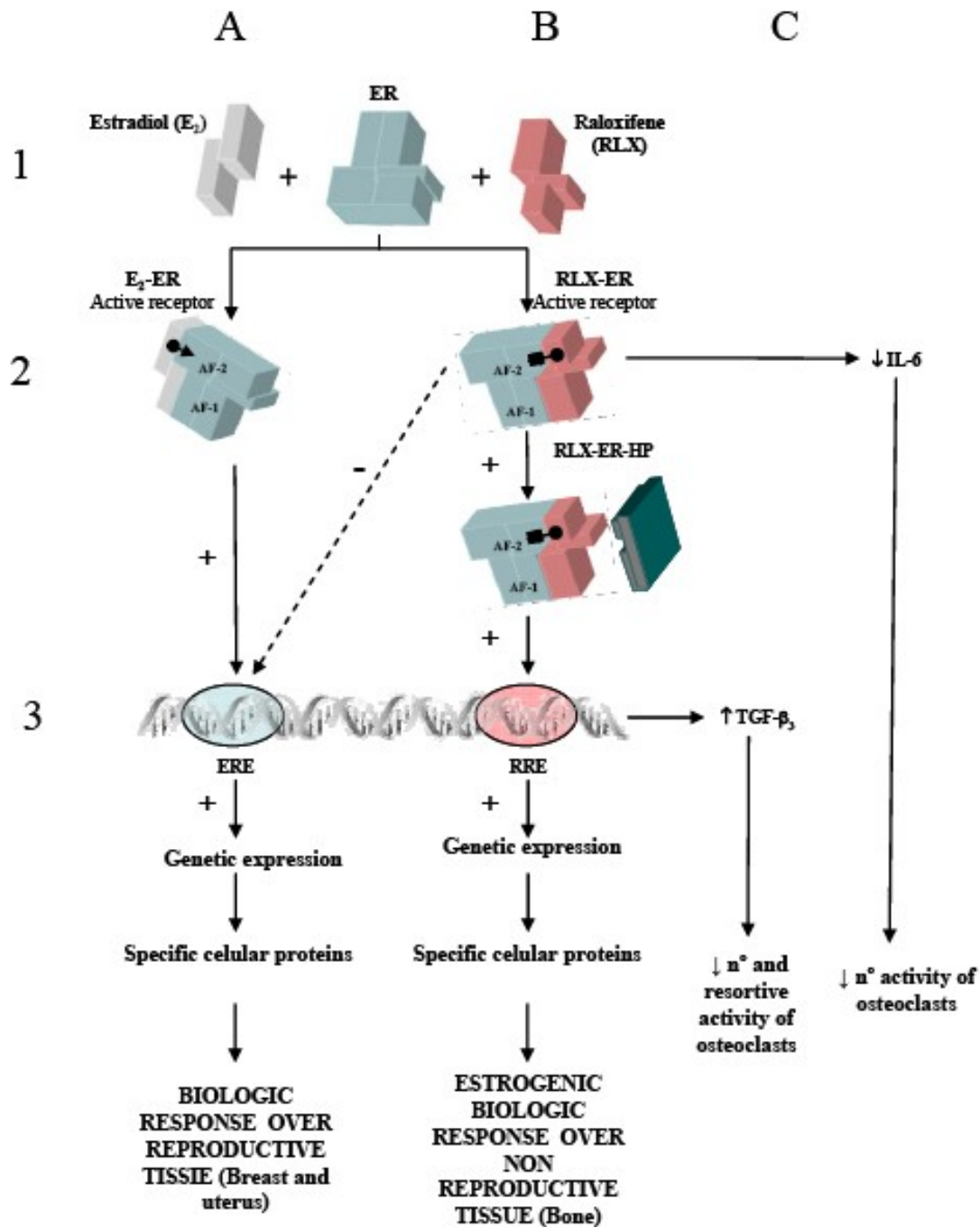
Místa nejčastějších bodových mutací



- i mutant s Thr315Ile

Obr. 3. Detail struktury aktivního místa kinasy Abl v komplexu s imatinibem. Zvýrazněny jsou některé aminokyseliny, jejichž mutace způsobují k imatinibu rezistenci

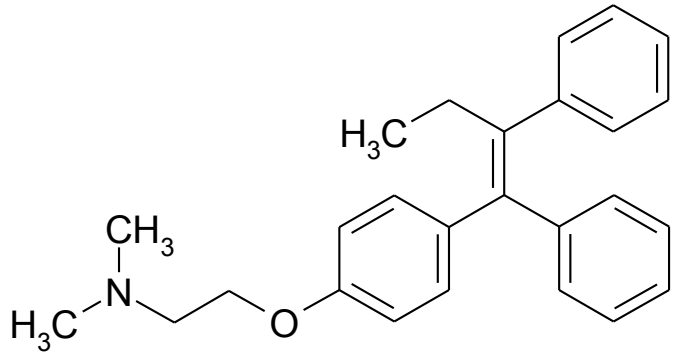
4.1 Selektivní modulátory estrogenních receptorů (SERM)



Mechanismus účinku raloxifenu

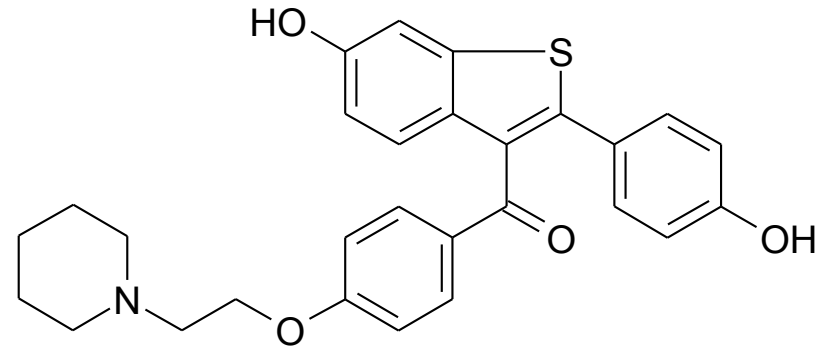
- 2 typy inakt. rp. proteinů - $ER\alpha$, $ER\beta$
- $ER\alpha$ se přeažně aktivuje, $ER\beta$ jej inhibuje
- v jádrech bb. cílových orgánů
- na komplex rp. s raloxifenem se váží korepresory, celek pak brání transkripci genů reagujících na estrogen

4.1 Selektivní modulátory estrogenních receptorů



tamoxifen

Tamoxifeni citras ČL 2009

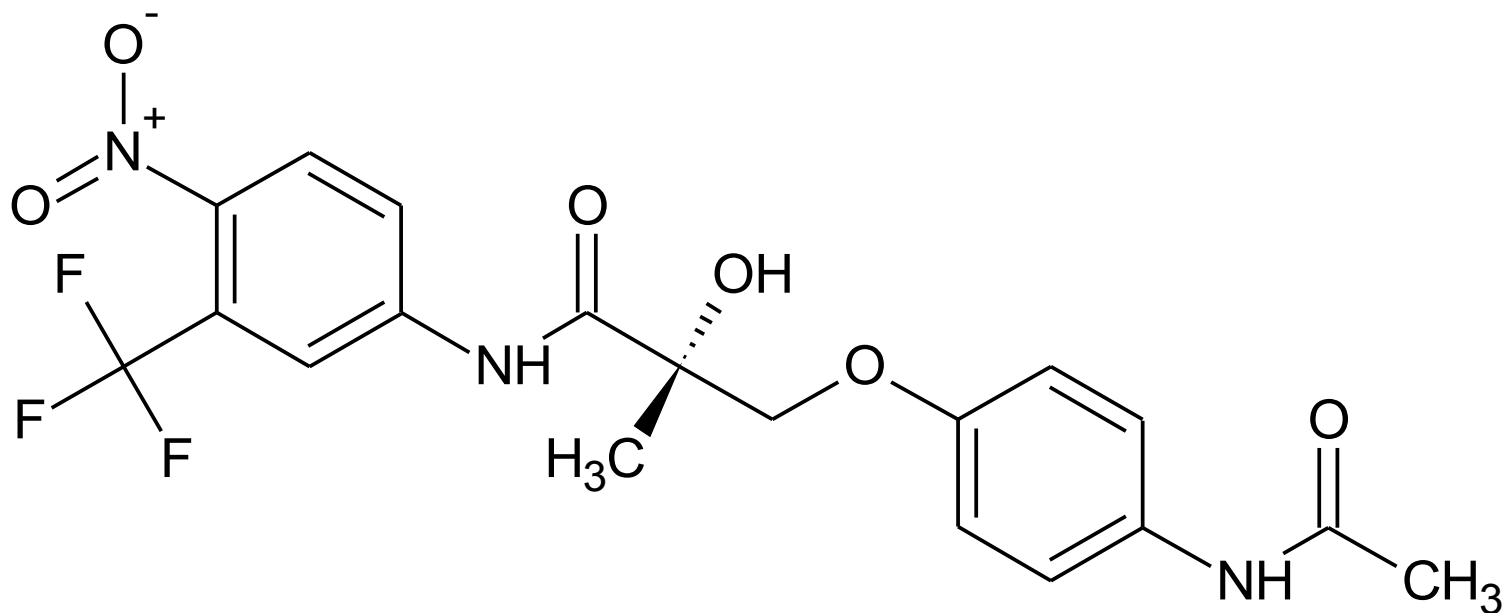


raloxifen

- léčba nádorů prsu a endometria
- častá rezistence

4.2 Selektivní modulátory androgenních receptorů (SARM)

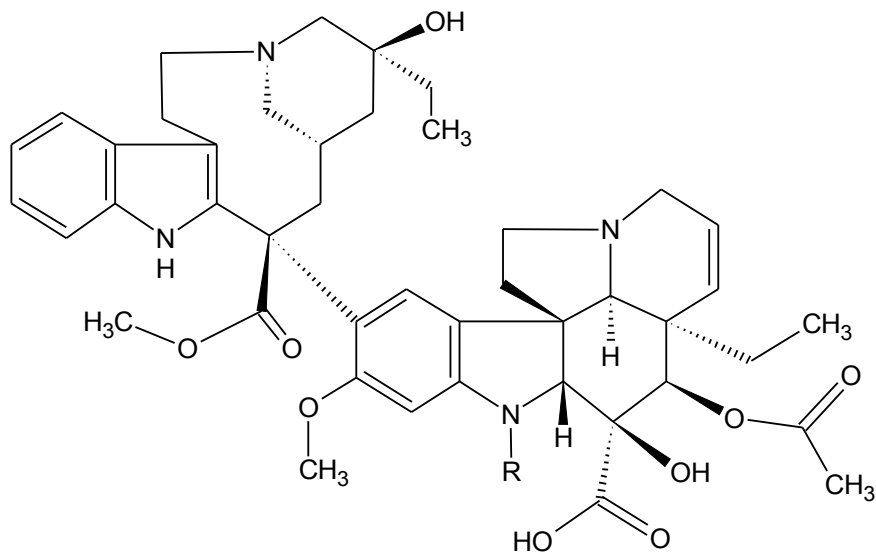
- látky prozatím v preklinickém zkoušení



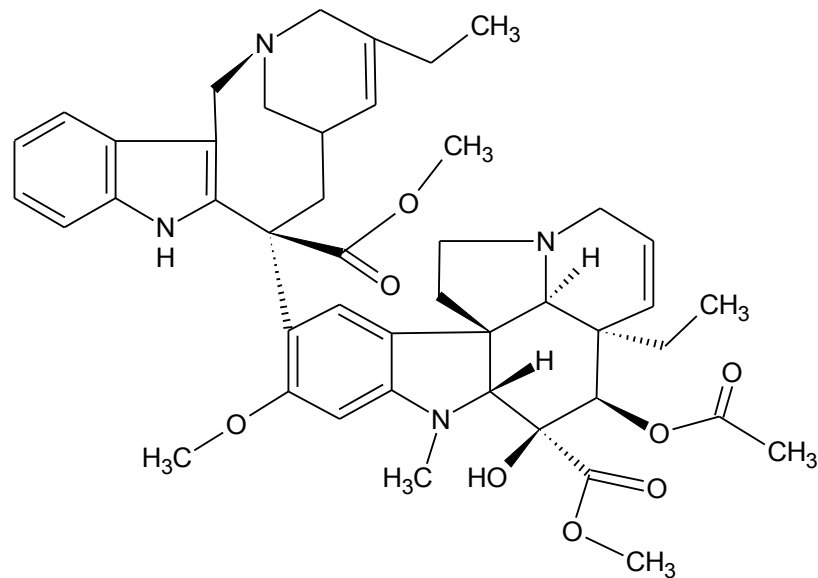
andarin
syn. S-4

5.1 Alkaloidy rodu *Vinca*

- inhibitory mitózy
- blokují polymeraci tubulinu

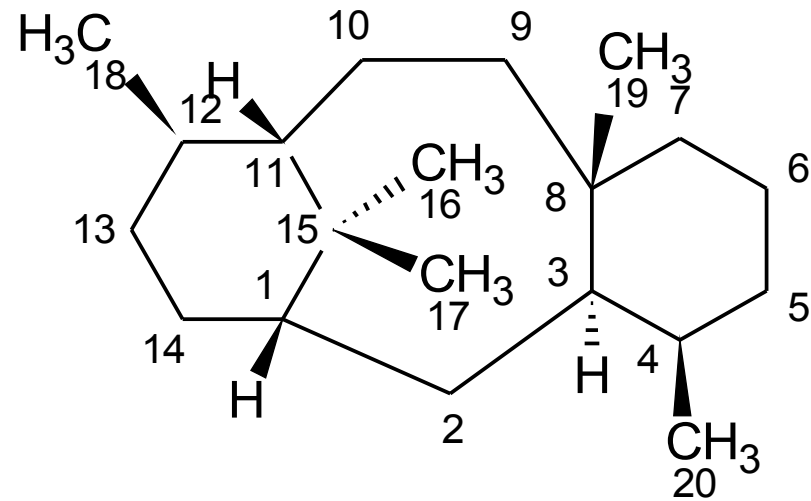


R = -COH **vinkristin**
Vincristini sulfas ČL 2009
R = -CH₃ **vinblastin**
Vinblastini sulfas ČL 2009
•izolovány z *Vinca rosea*



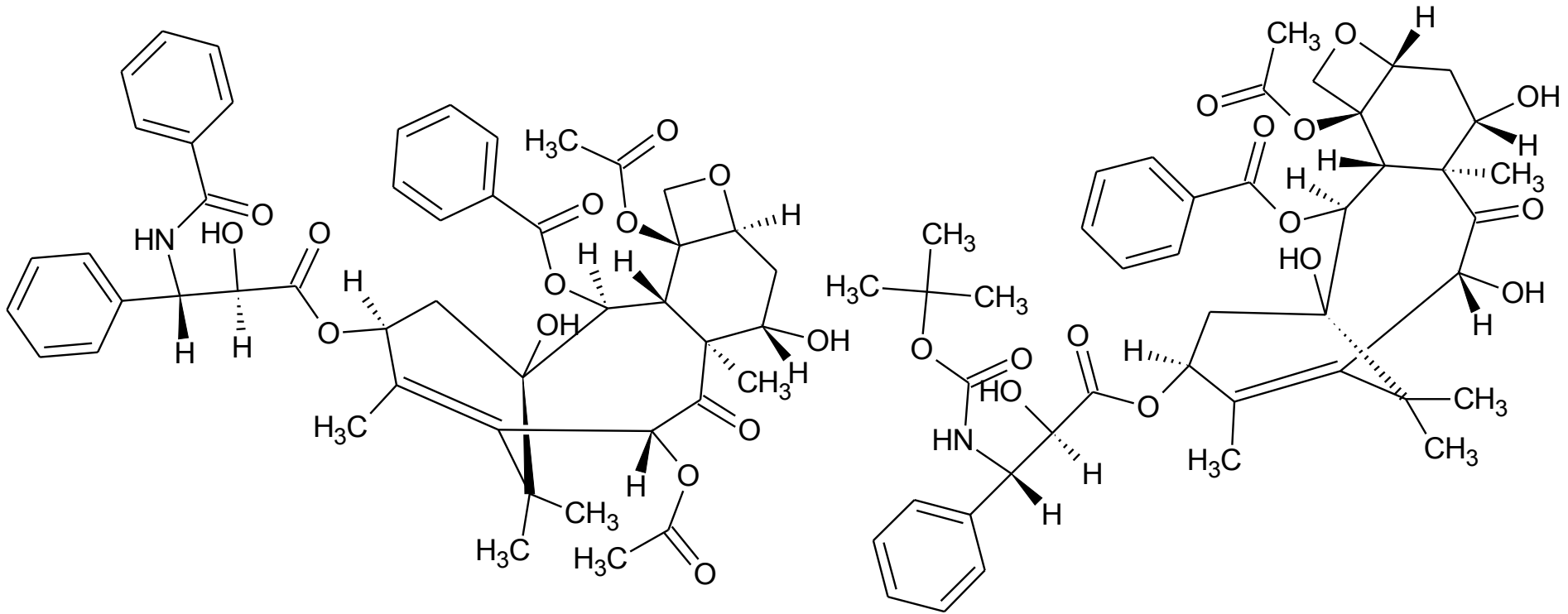
vinorelbin
Vinorelbini ditartras ČL 2009
•semisyntetický
•nižší neurotoxicita

5.2 Taxany



- základní skelet: tricyklický diterpen taxan

5.2 Taxany



paclitaxel

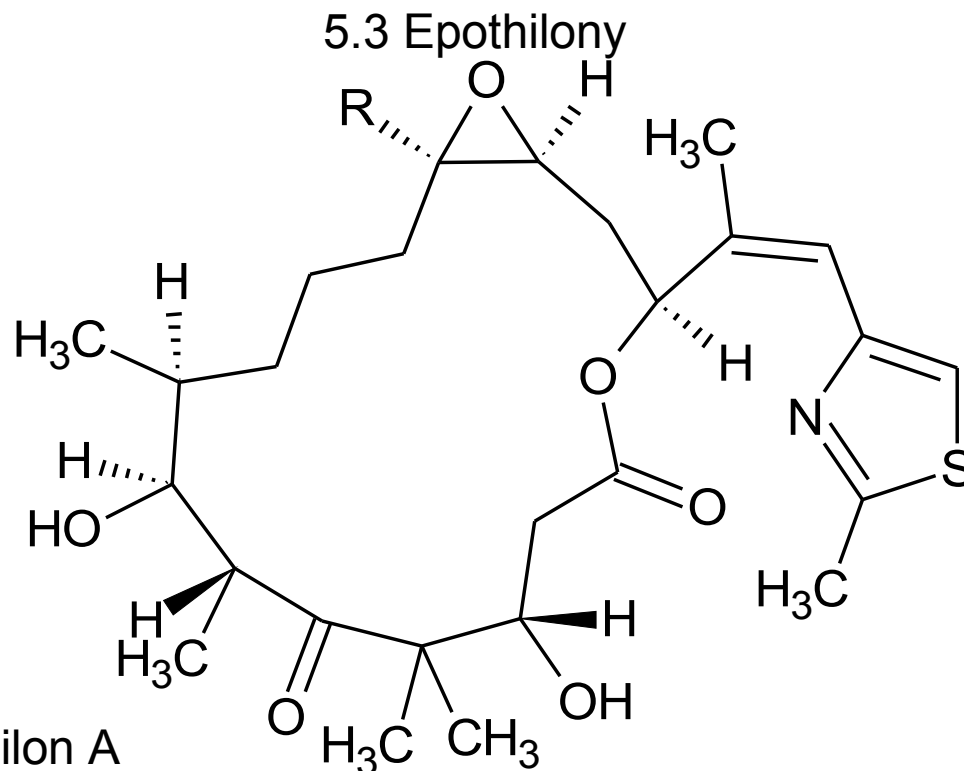
Paclitaxelum ČL 2009

- izolován z kůry *Taxus brevifolia*
- výroba izolací, biotechnologicky (fermentačně) nebo semisynteticky

docetaxel

- polosyntetický derivát

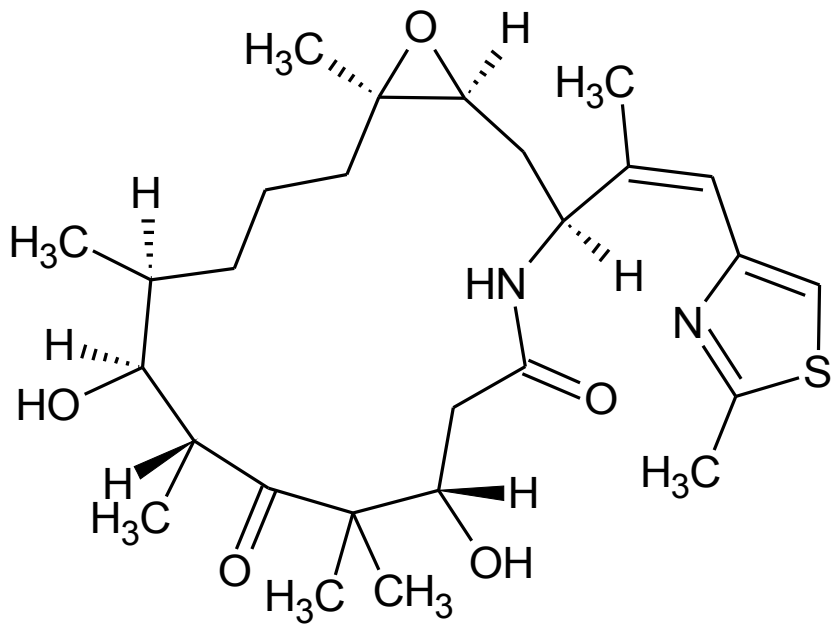
• MÚ: iniciují polymeraci tubulinu do mikrotubulů a stabilizují mikrotubuly v jejich polymerní formě i za podmínek, při nichž by měly depolymerizovat čímž mimikují účinek protoonkogenních proteinů C-MOS



R = -H epothilon A

R = -CH₃ epothilon B, syn. **patupilon**

- izolovány z myxobakterie *Sorangium cellulosum* poč. 90. let v Německu (Reichenbach); biol. akt. látky byly zjištěny v živných půdách už r. 1987
- r. 1995 zjištěno, že inhibují depolymeraci mikrotubulů v přítomnosti Ca²⁺ podobně jako paklitaxel, na rozdíl od něho inhibují růst buněk vysoce exprimujících P-glykoproteinovou efluxní pumpu
- *in vitro* způsobují polymeraci tubulů v nepřítomnosti proteinů s nimi asociovaných nebo GTP; v nižších koncentracích patrně rovněž navozují apoptosu
- antiangiogenní efekt
- vážou se na stejné vazebné místo na β-tubulinu jako taxany
- s taxany společný „polární kontakt“ (H-můstek) na C-7, u epothilonů se ale ještě váže postranní řetězec s thiazolem na jiné místo β-tubulinu, na vazbě se podílí i 16 členný laktonový kruh; dále H-vazby -OH a -C=O skupin na několik AK zbytků



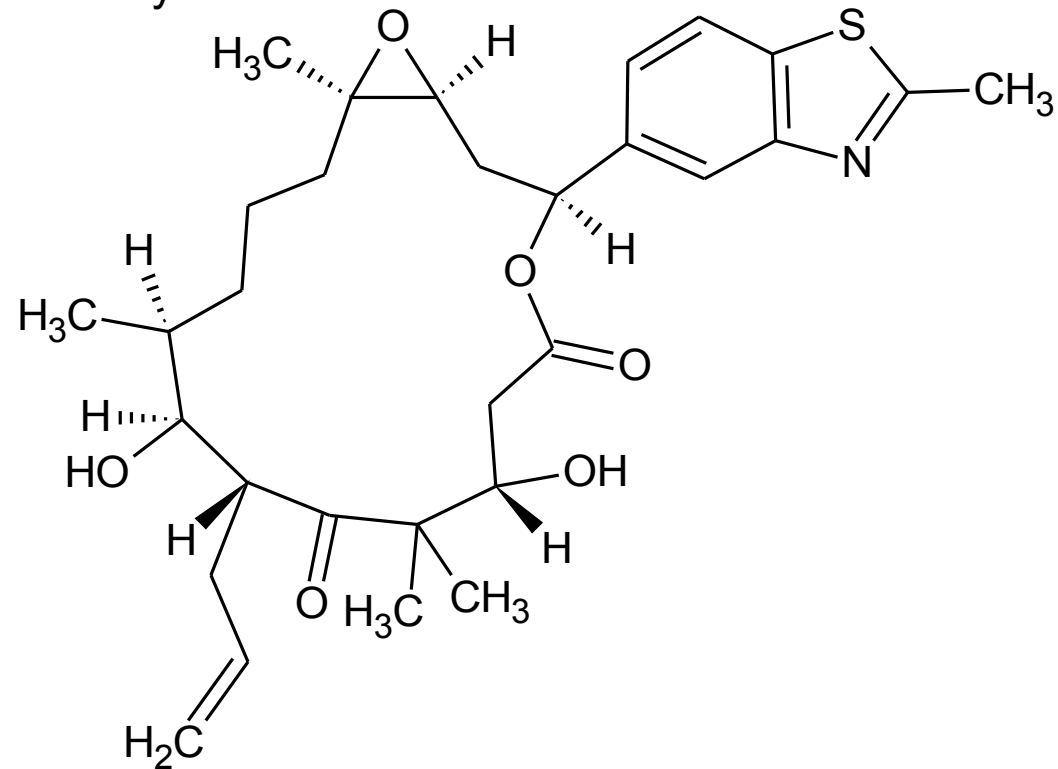
ixabepilone

BMS-247550

Ixempra[®]

- 2,5x účinnější na některých b. kulturách, ale 108 – 529x účinnější proti b. liniím exprimujícím P-glykoprotein

Epothilony

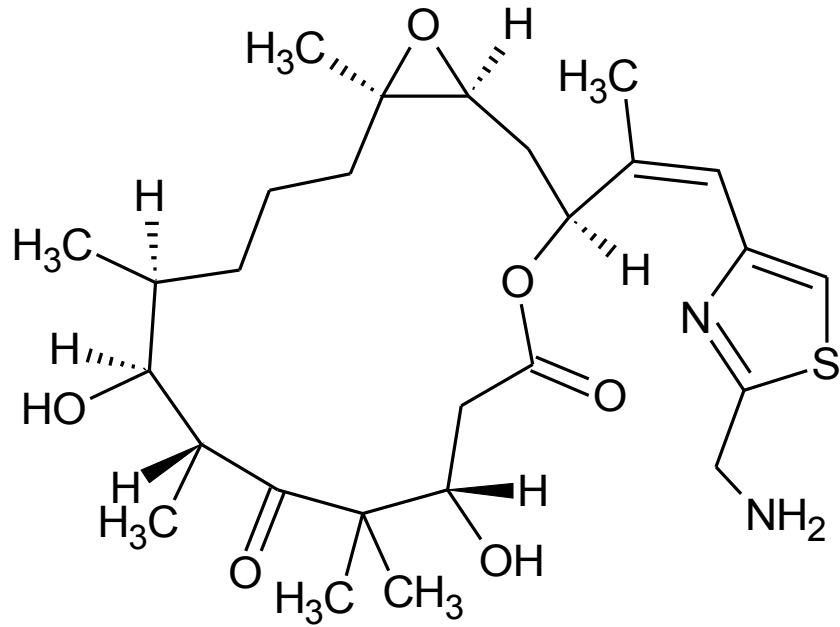


sagopilone

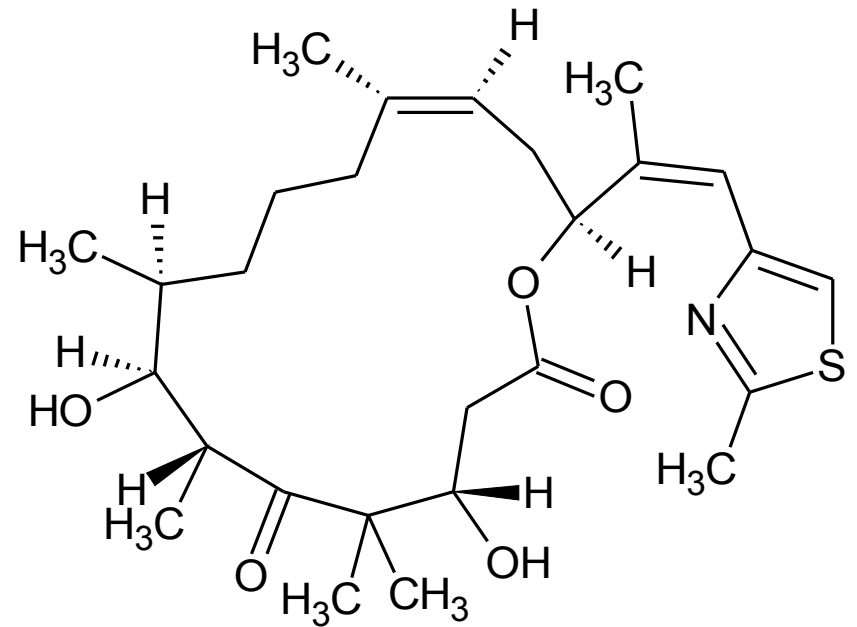
ZK-EPO

- vysoce účinný v b. liniích exprimujících P-glykoprotein

Epothilony



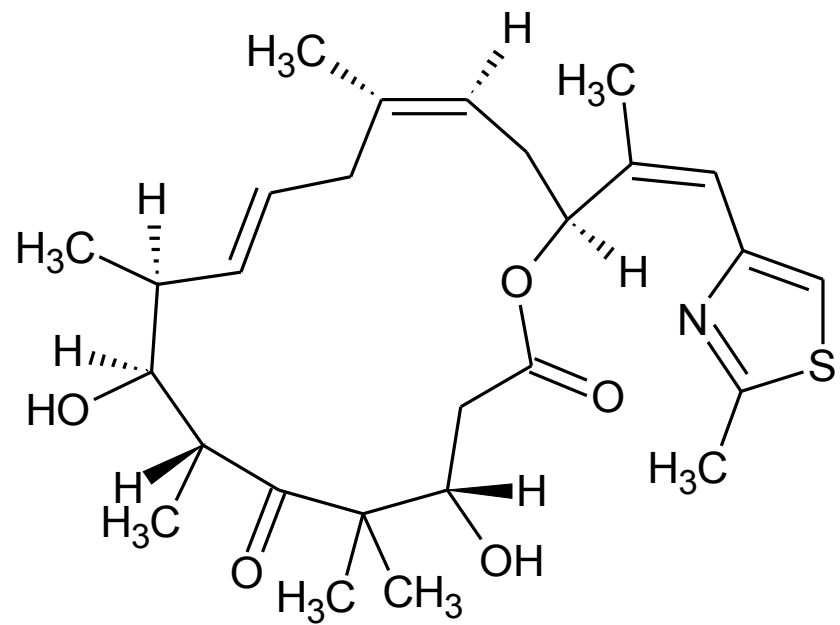
BMS-310705



epothilon D
KOS-862

- účinný na b. linie citlivé i rezistentní k taxanům

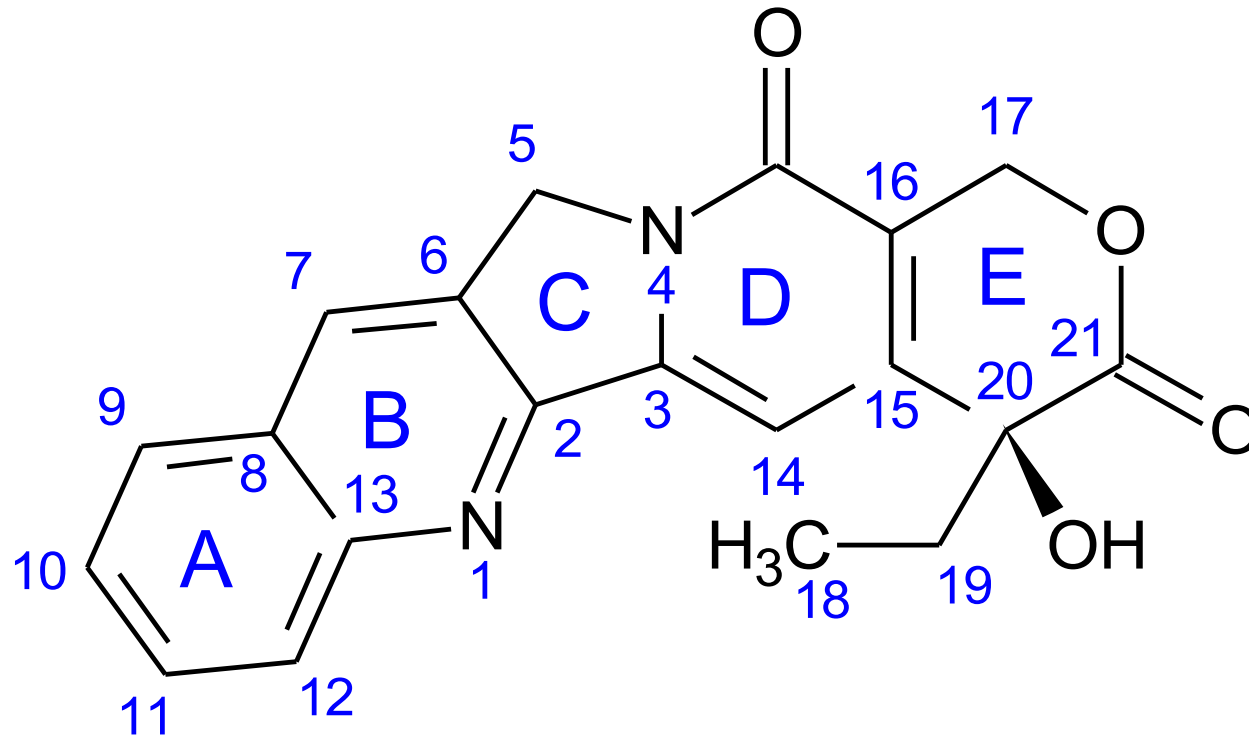
Epothilony



KOS -1584

6. Inhibitory topoisomerasy I

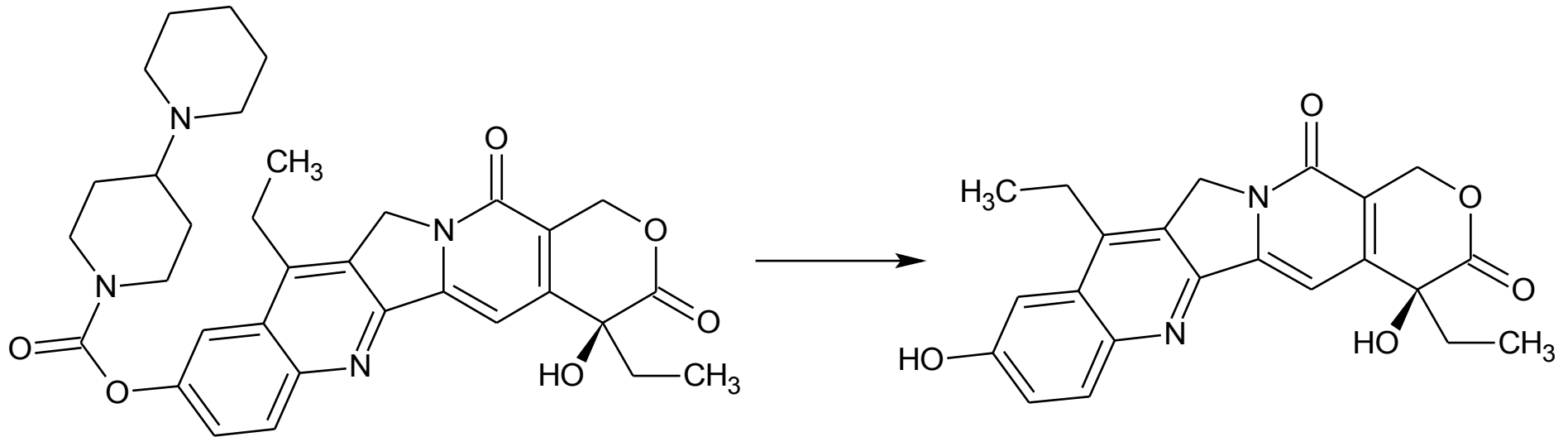
- topoisomerasa I: enzym účastnící se replikace, uvolňuje torzní napětí molekuly DNA před místem větvení
- tekany selektivně inhibují topoisomerasu I stabilizací kovalentního komplexu mezi enzymem a rozštěpeným vláknem DNA, který je normálně mezistupněm katalytického procesu
- inhibice vede ke vzniku jednovláknových zlomů DNA



kamptotecin

- alkaloid izolovaný ze dřeva čínského stromu *Camptotheca acuminata*

6. Inhibitory topoisomerasy I



irinotekan

Campto®

- proléčivo
- pokročilý kolorektální karcinom
- kombinace (5-fluorouracil, bevacizumab, kapecitabin...)

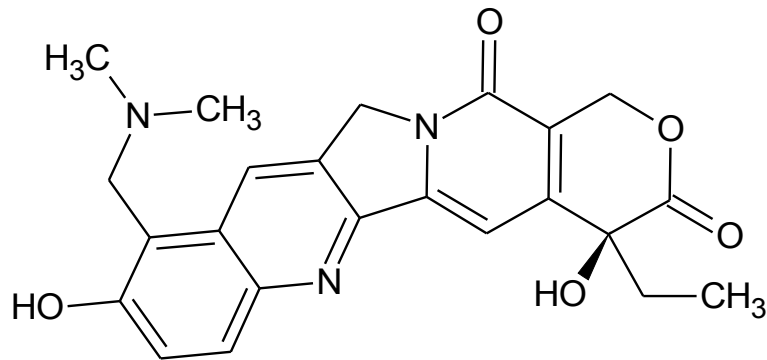
7-ethyl-10-hydroxykamptotecin

SN-38, NK012

- mnohonásobně účinnější aktivní metabolit
- klinické studie 2. - 3. fáze na nádory rekta, prsu, plic

- nejsou rozeznávány P-glykoproteinem, účinné i proti buněčným liniím rezistentním na doxorubicin a vinblastin

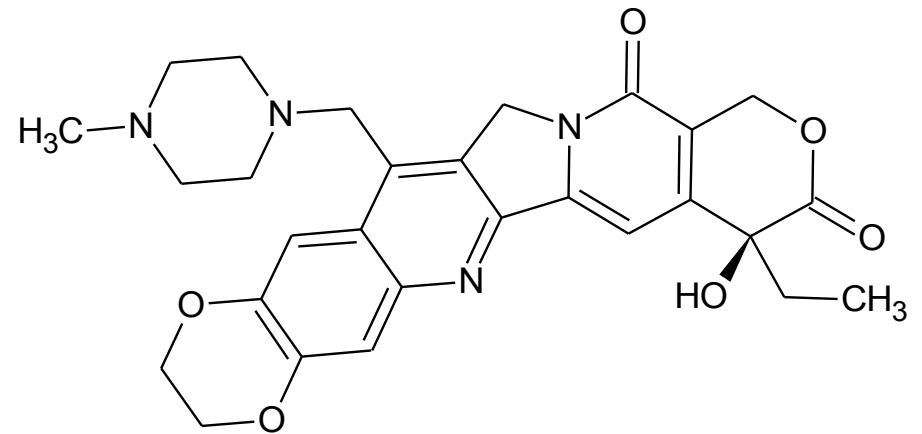
6. Inhibitory topoisomerasy I



topotekan

Hycamtin® inf plv sol, Topotecan®
firma inf plv sol

- metastazující karcinom vaječnicků,
relaps malobuněčného plicního
karcinomu; karcinom děložního hrdla v
kombinaci s cisplatinou



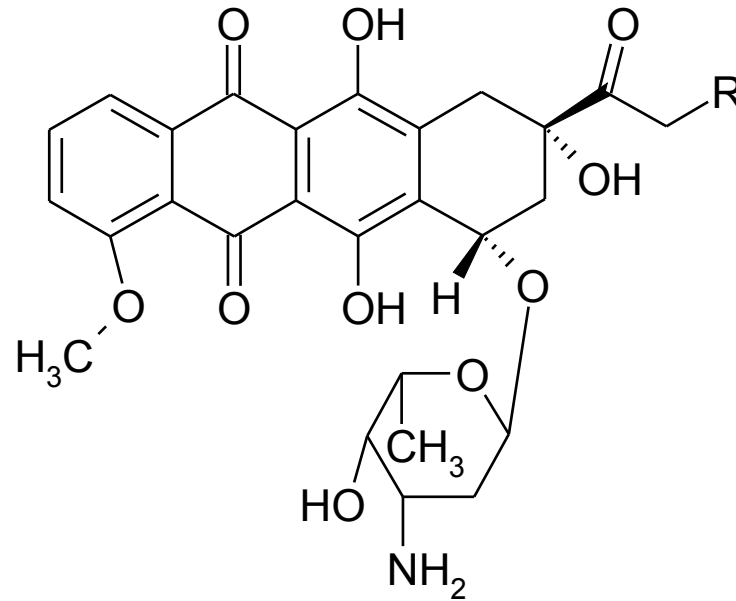
lurtotekan

syn. GI 147211

- 2. fáze klinického zkoušení na nádory hlavy
a krku, vaječnicků, peritoneální dutiny ...
- i.v.* podání v lipozomovém „obalu“ :
„lipozomace“ ↑ 1000x plazmatickou
koncentraci a 5x $T_{1/2}$

7. Antineoplastická antibiotika

Anthracykliny



R = H **daunorubicin**

Daunorubicini hydrochloridum ČL 2009

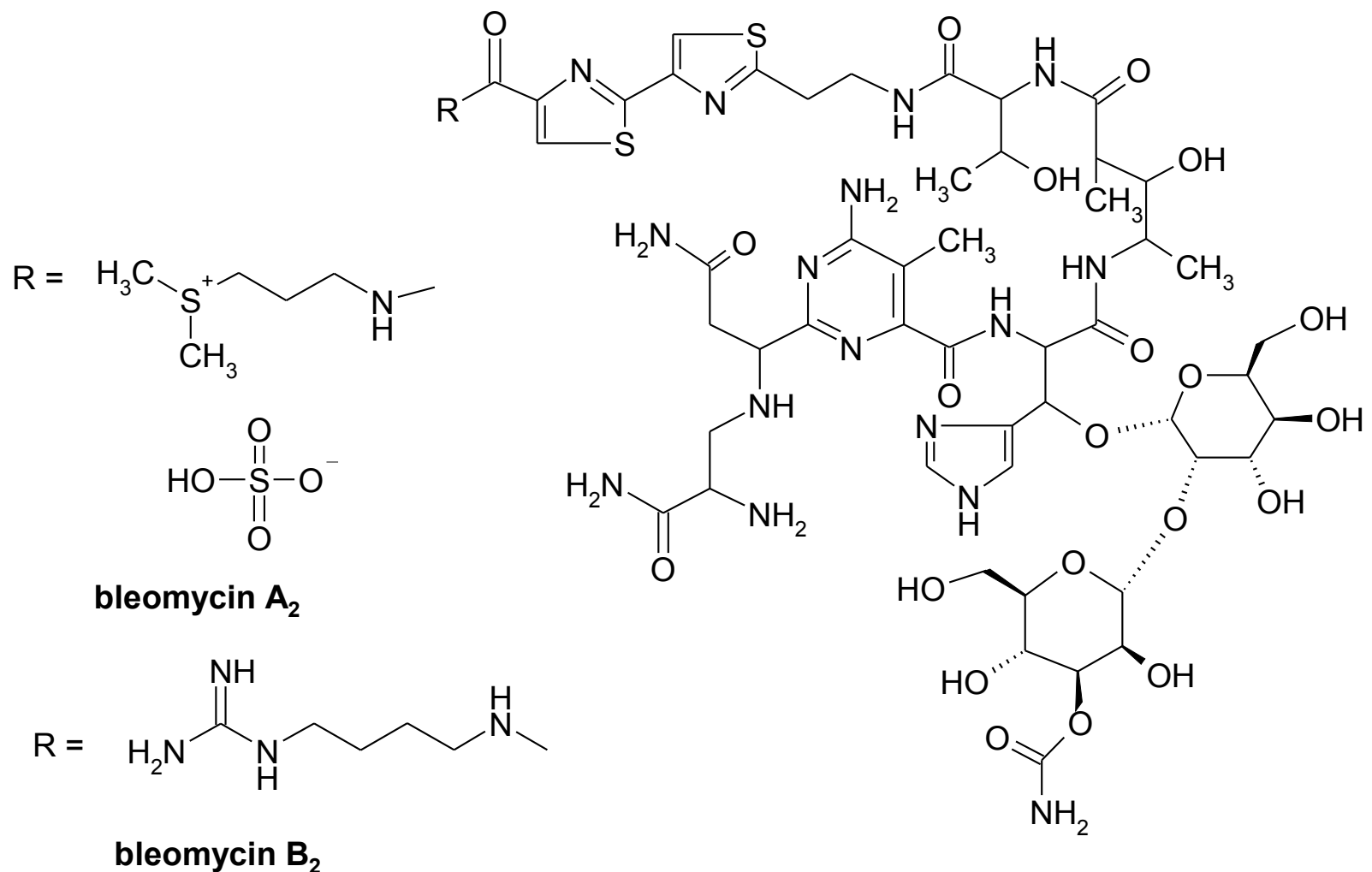
R = OH **doxorubicin**

Doxorubicini hydrochloridum ČL 2009

Doxorubicinini hydrochloridum ČL 2009

• *Streptomyces coeruleorubidus* nebo *peucetius*

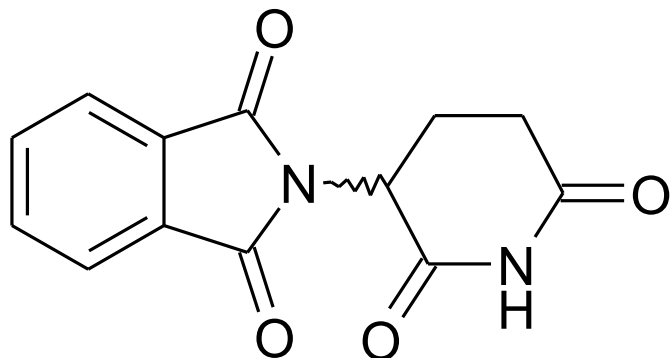
Bleomycin



směs glykopeptidů ze *Streptomyces verticillus*
Bleomycini sulfas ČL 2009 (. n H₂SO₄)

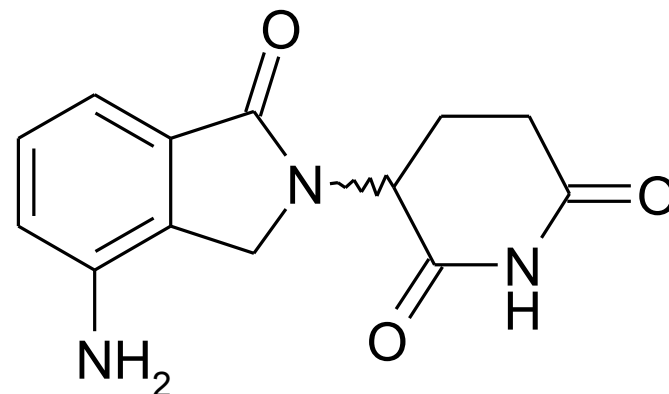
8. Inhibitory angiogeneze

- vznik cév je klíčový pro progresi a metastazování solidních nádorů
 - v normálních tkáních dospělého organismu se angiogeneze téměř nevyskytuje
- Deriváty a analoga ftalimidu



thalidomid

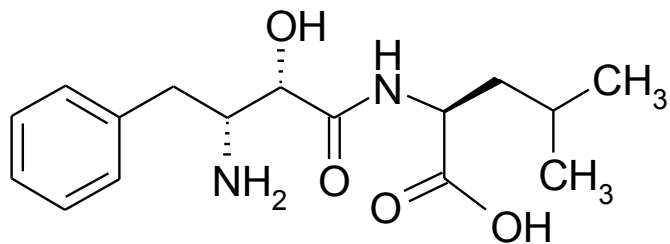
- původně hypnotikum (Contergan®), staženo pro teratogenitu S-enantiomeru, enantiomery však v organismu rychle racemizují
- induktor apoptózy



lenalidomid

- léčba mnohočetného myelomu, myelodysplazií, leukémií

Inhibitory angiogeneze



(2S)-2-[[[(2S,3R)-3-amino-4-fenyl-2-hydroxybutanoyl]amino]-4-methylpentanová kyselina

bestatin

ubemimex

- inhibuje tvorbu kapilár formací endotelových buněk
- MÚ souvisí s inhibicí aminopeptidasy N, ta je aktivována signály angiogeneze a je nezbytná pro tvorbu kapilár
- III. fáze klinického zkoušení potvrdila účinnost proti remisi nádoru plic po jeho odoperování