

Inhibitory tyrosinkinasy typu malých molekul v léčbě nádorů

Nicole Šafářová, F18136

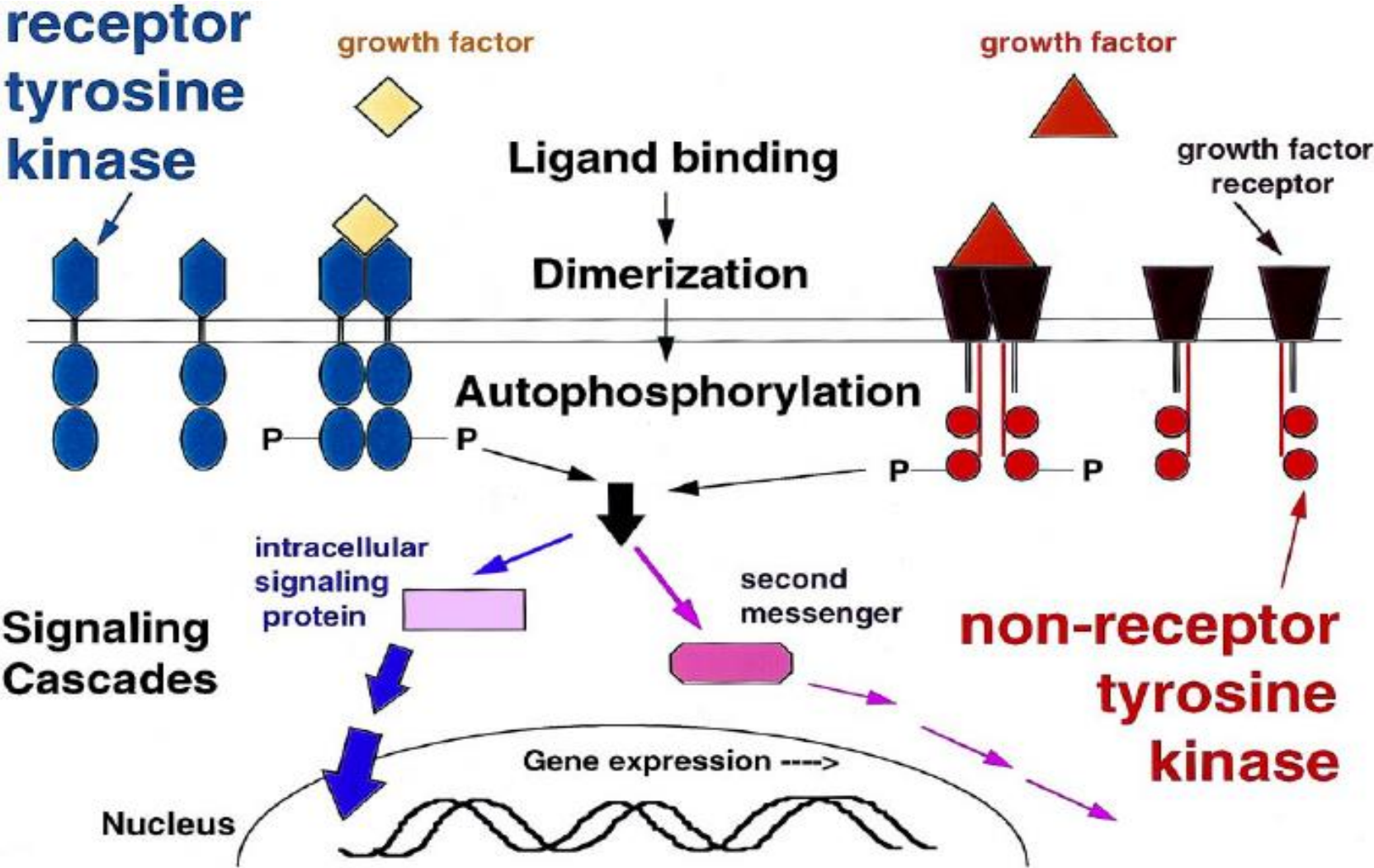
Obsah

- Tyrosinkinázy
 - Mechanismus účinku
 - Signalizace
 - Rozdělení
 - Mutace
- Inhibitory tyrosinkináz
 - Mechanismus účinku
 - Rozdělení podle místa účinku
 - EGFRi
 - VEGFRi
 - ALK inhibitory
 - Inhibitory Bcr-Abl kinázy

PTK – mechanismus účinku

- Enzym -> katalýza přenosu ATP- γ -fosfátu na tyrozinový zbytek v proteinech
- ATP-binding site: zde vazba ATP
 - Tyrosinkinázy mají ve své struktuře místo, kde se může vázat ATP – to je přeneseno na tyrosinový zbytek v proteinu

PTK- signalizace



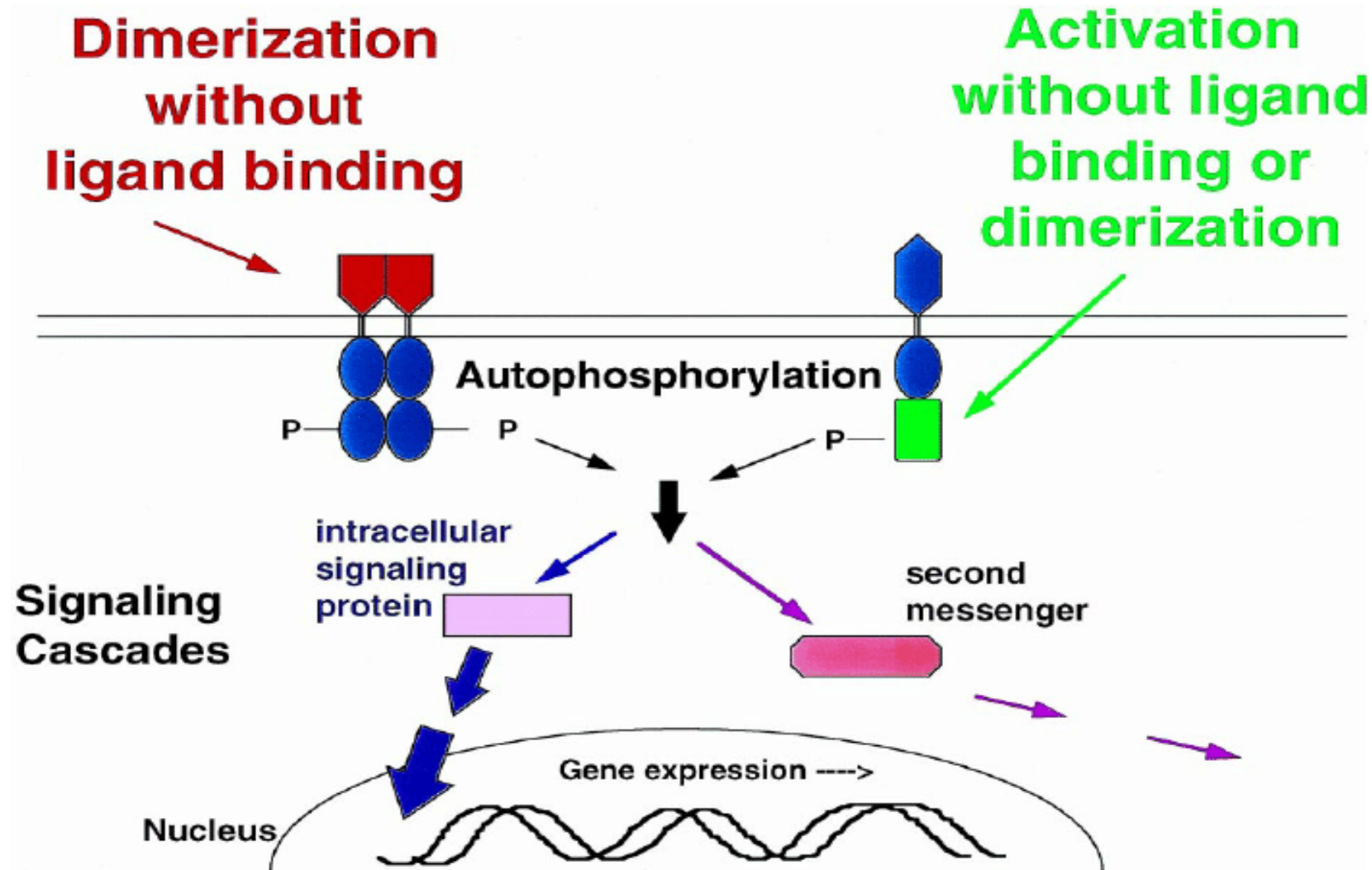
ad PTK - signalizace

- 2 typy tyrosinkináz – receptorové a nereceptorové. Receptorové potřebují k dimerizaci a následné fosforylaci navázání ligandu. Nereceptorové jsou v ICC prostoru, tudíž nepotřebují k aktivaci ligand, ale dimerizovaný receptor.
- Po fosforylaci dochází k aktivaci signálních kaskád, které ovlivňují také genovou expresi => při mutacích tedy může docházet k nežádoucí expresi genů

PTK - rozdělení

- RTK (=receptorové) X NRTK (=nereceptorové)
- RTK:
 - EGFR (r. pro epidermální růstový faktor)
 - PDGFR (r. pro z destiček derivovaný r. f.)
 - VEGFR (r. pro cévní endoteliární r. f.)
 - InsR (insulinový r.) - ALK
- NRTK:
 - Src, Bcr-Abl

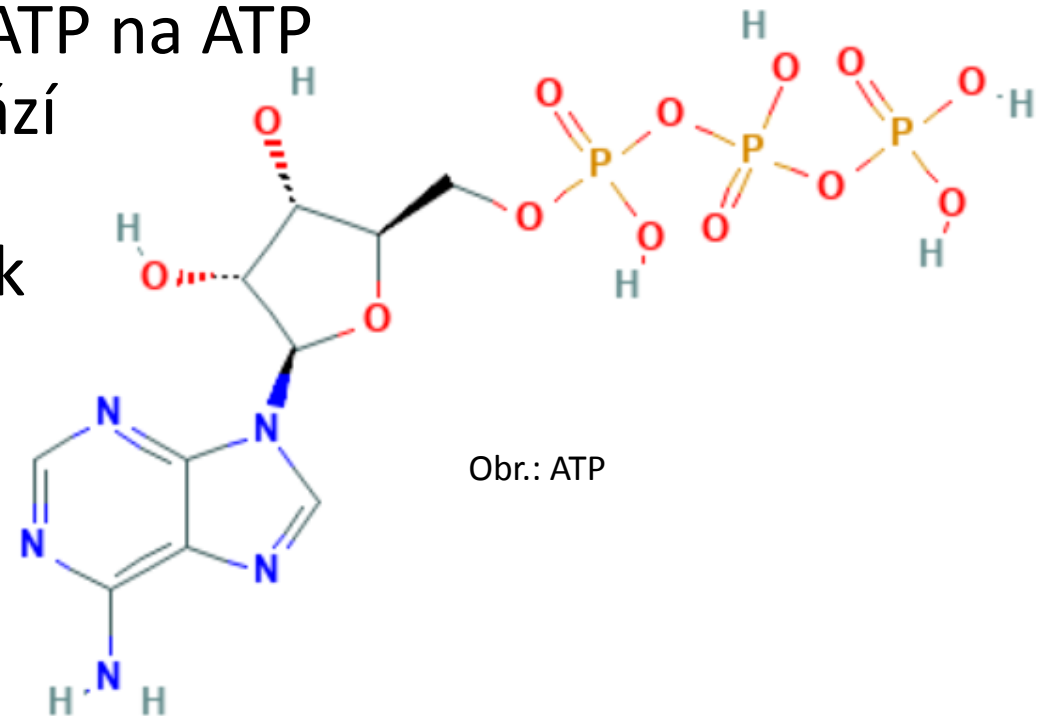
PTK - mutace



Mutace v PTK může vést k nežádoucí aktivaci exprese genů => vznik tumorů

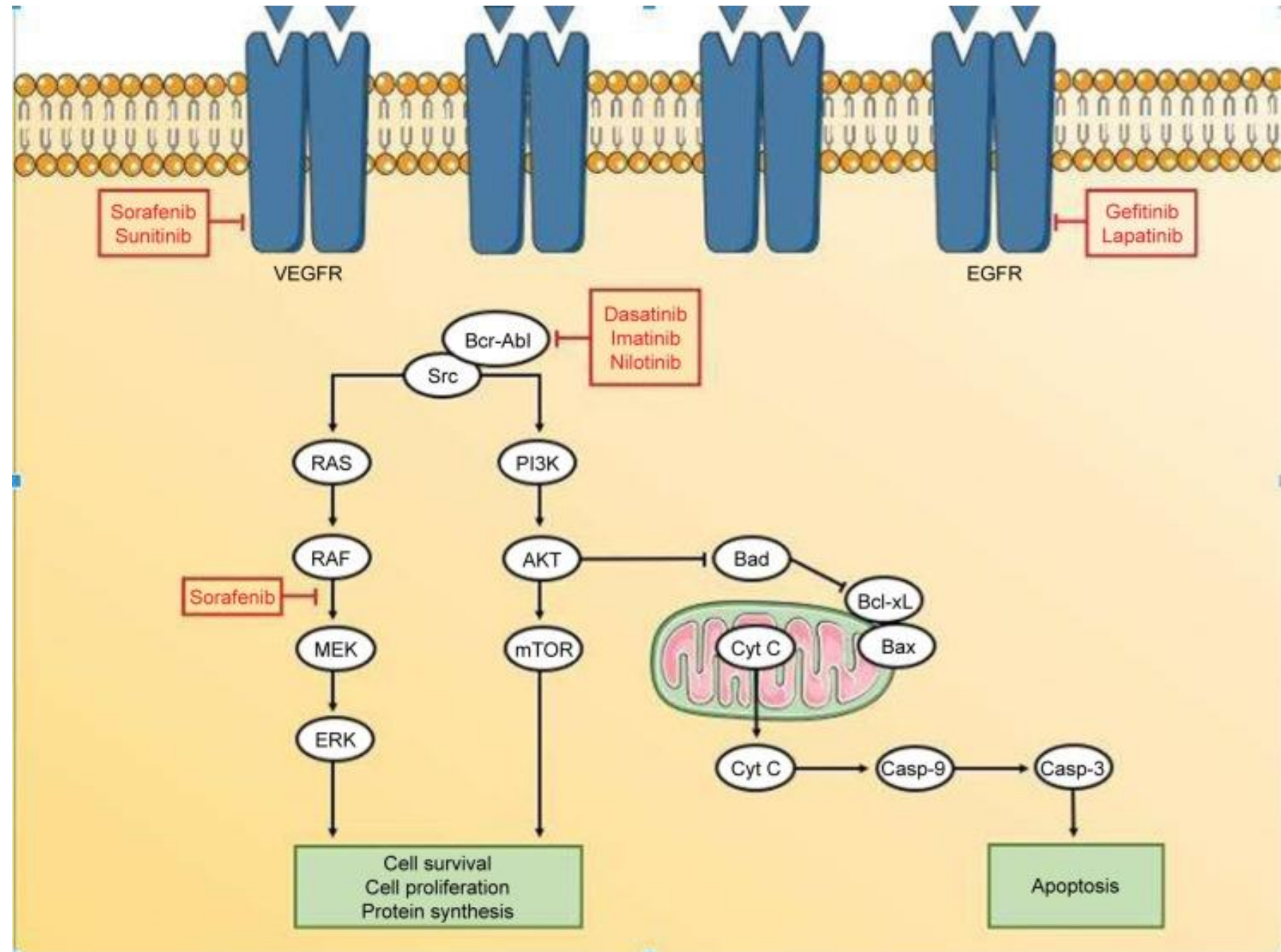
TKI – mechanismus účinku

- kompetice s ATP na ATP-binding place => inhibice proliferace a angiogeneze tumorových buněk
- Inhibitory tyrosinkináz se vážou místo ATP na ATP binding place v proteinkináze, tím dochází k inaktivaci přenosu fosfátu na protein, a tím i k inhibici růstu tumorových buněk



Obr.: ATP

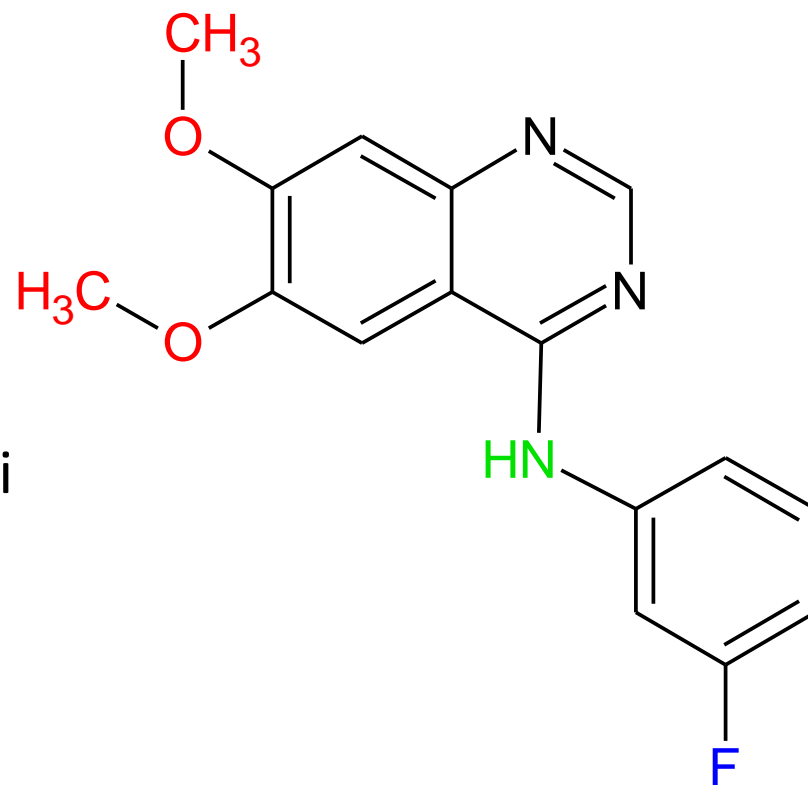
TKI – rozdělení podle místa účinku



EGFRI – základní struktura

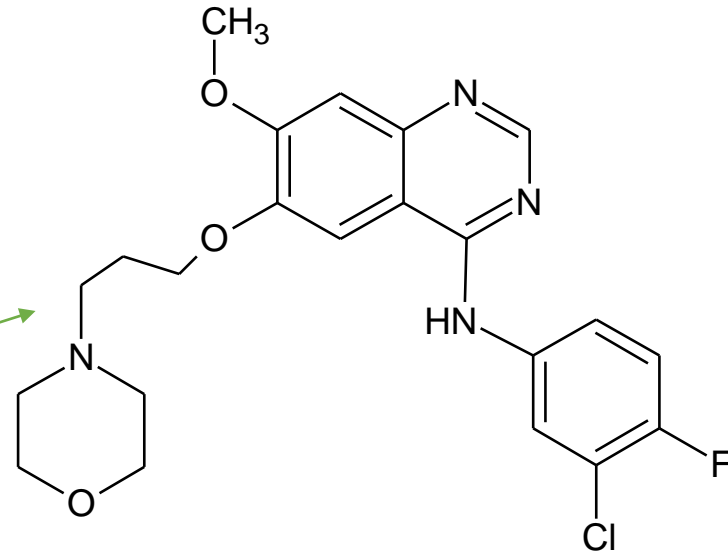
- Chinazoliny – chromofor
 - 6,7- substituent s elektron donorní sk.
- 4-benzylamino sk./4-anilin – vedlejší řetězec;
 - 3-lipofilní elektron akceptorní skupina

=> Tato struktura zaručuje nejvyšší účinek v inhibici receptorů pro epidermální růstový faktor

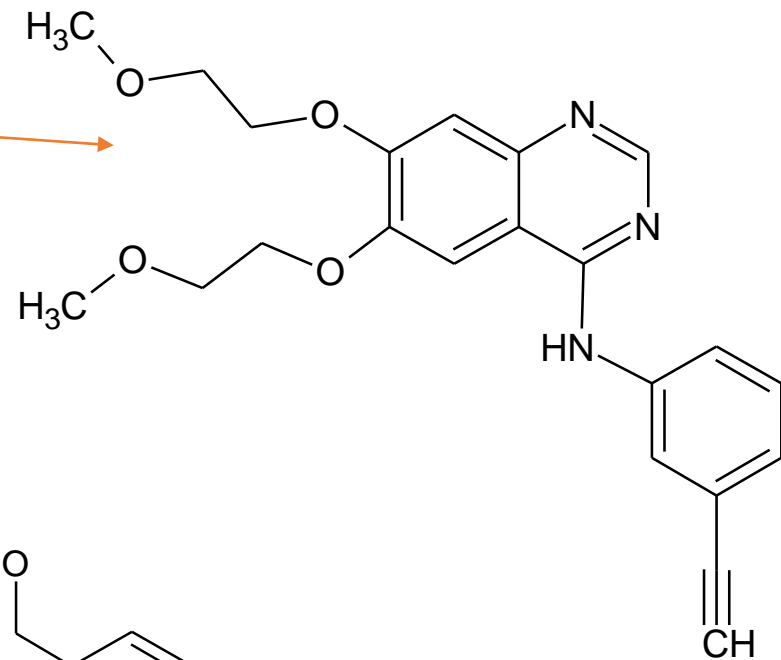


EGFRI - zástupci

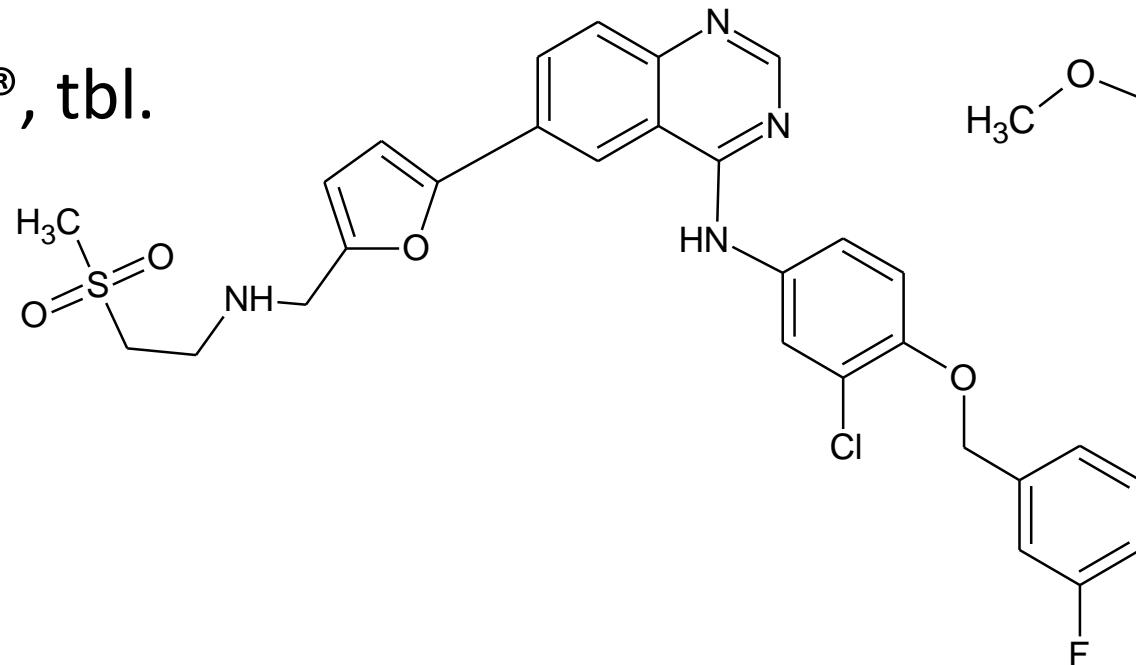
- Gefitinib; IRESSA[®], tbl.



- Erlotinib; TARCEVA[®], tbl.

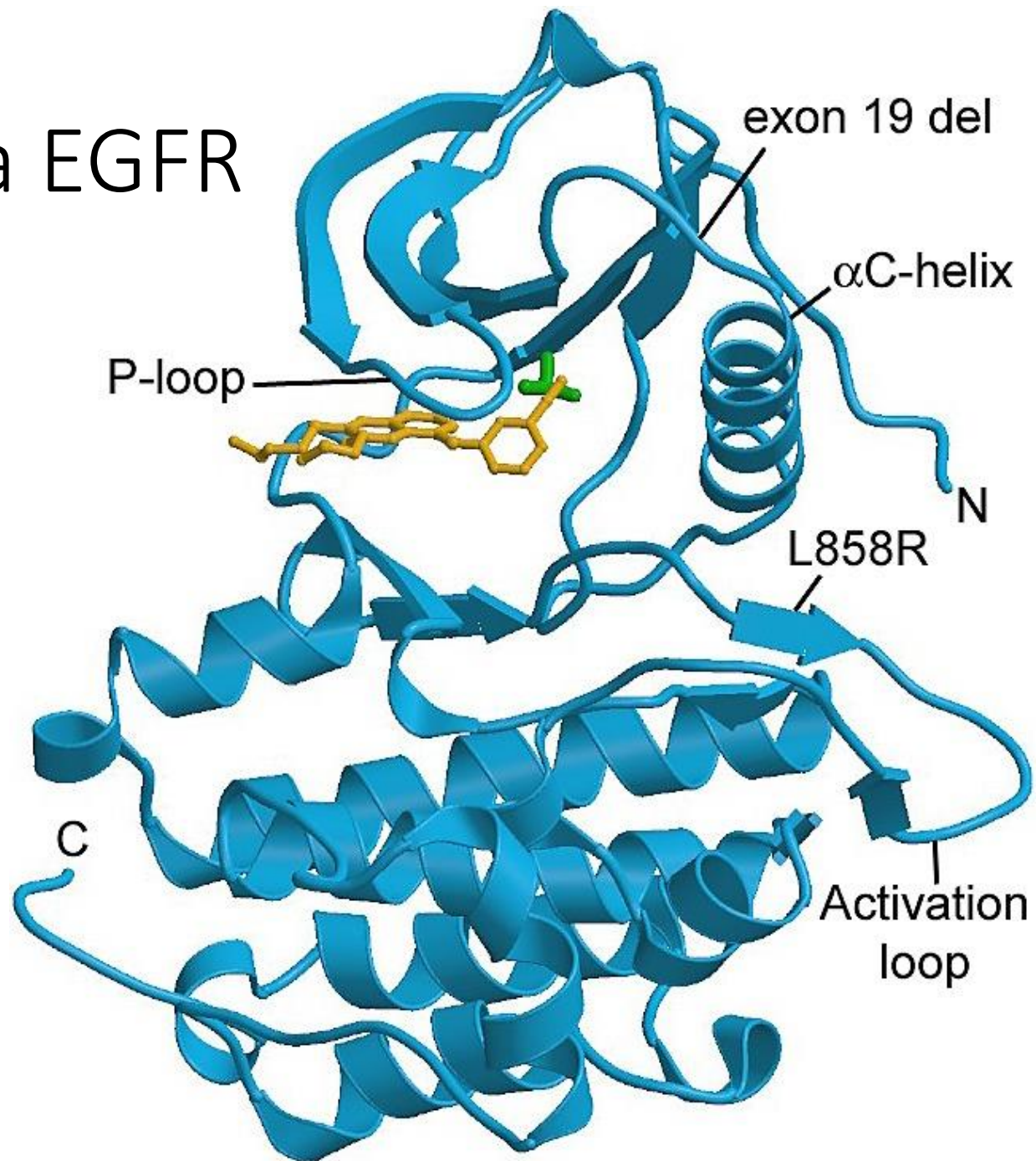


- Lapatinib; TYVERB[®], tbl.



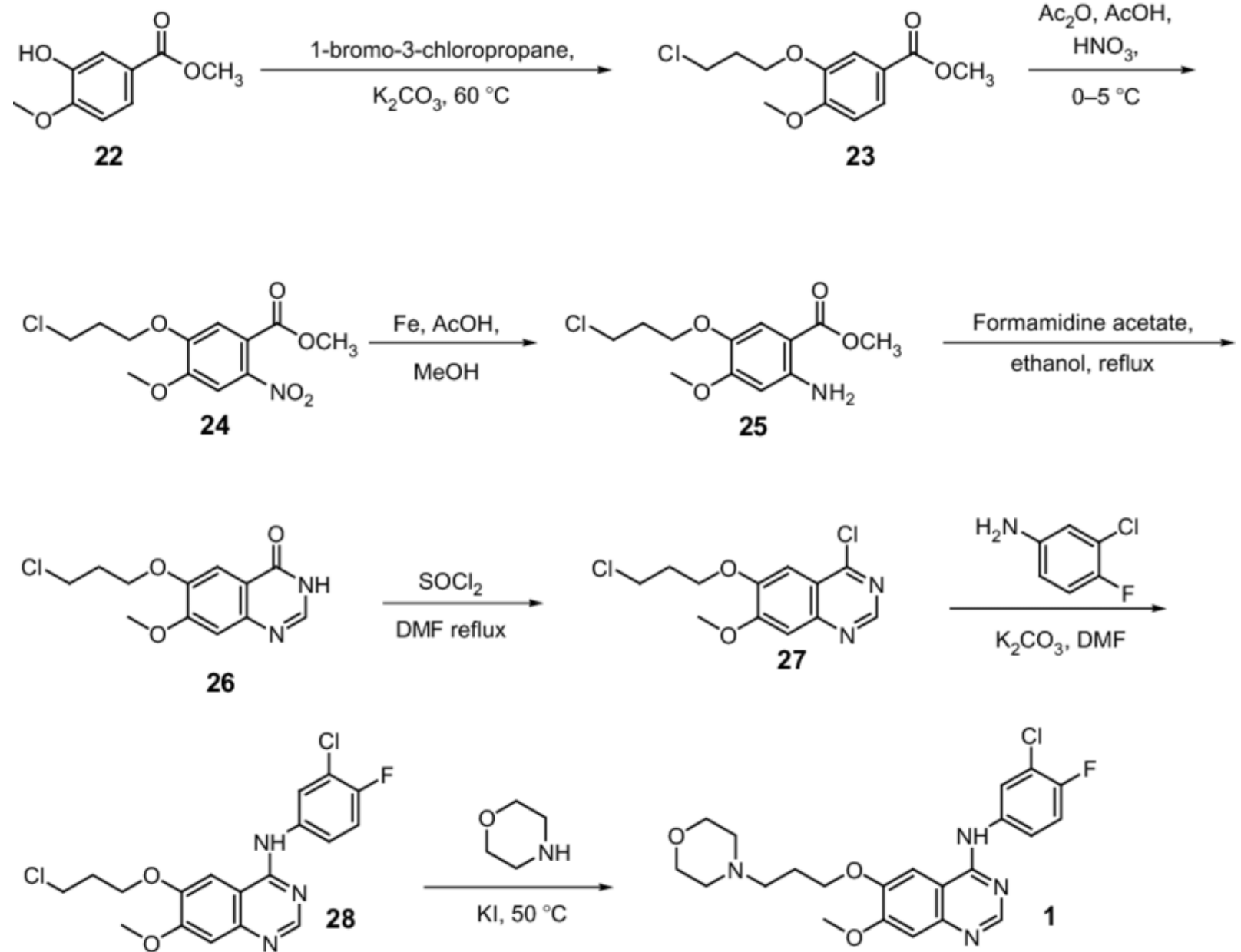
- Indikace: NSCLC

Erlotinib a EGFR



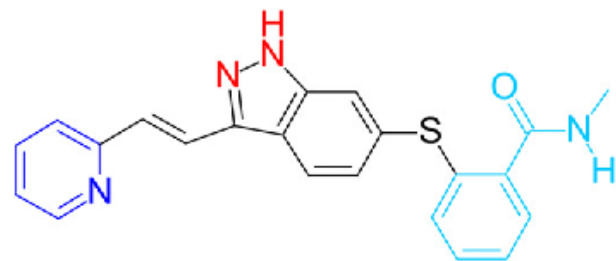
Gefitinib

- Syntéza:

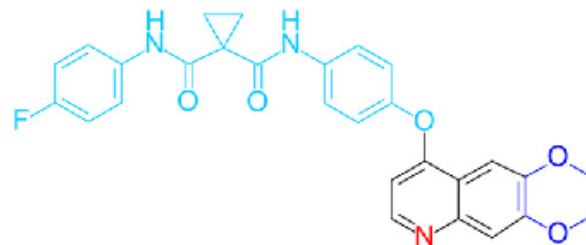


VEGFR1

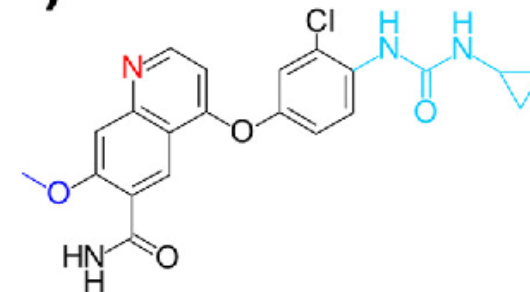
(A) Axitinib



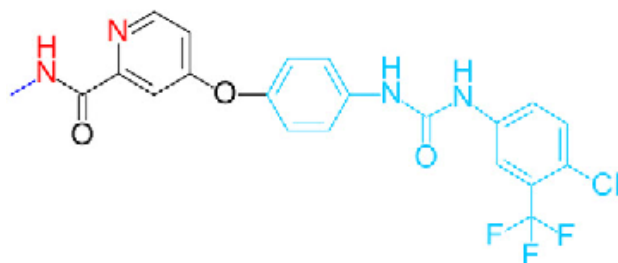
(B) Cabozantinib



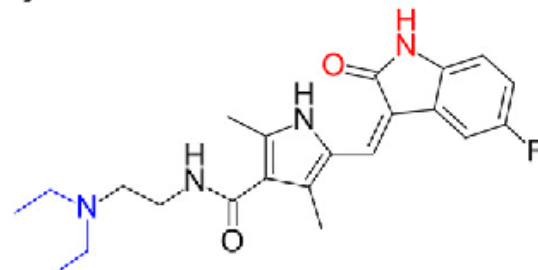
(C) Lenvatinib



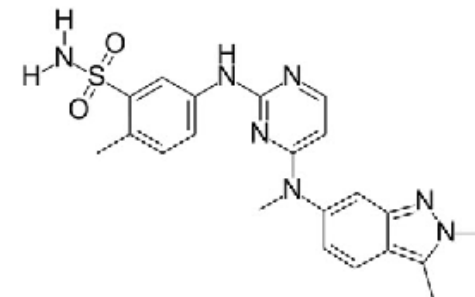
(D) Sorafenib



(E) Sunitinib



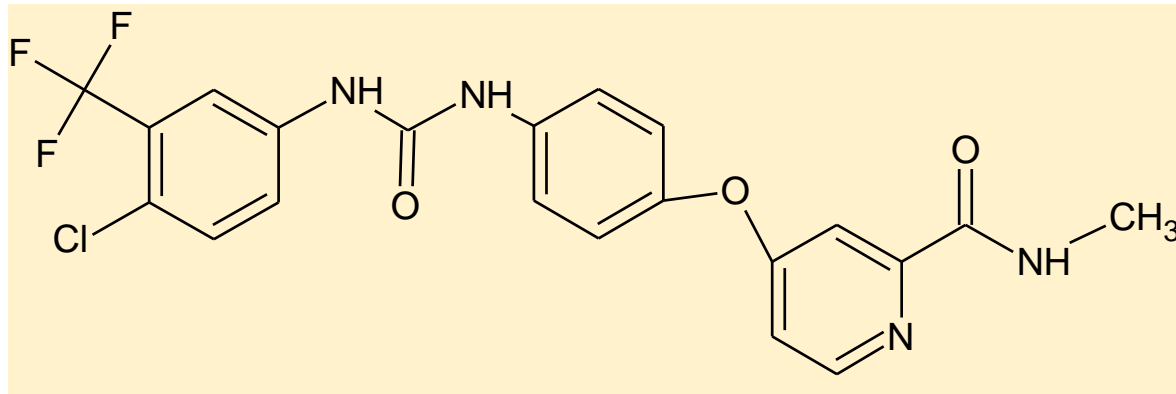
(F) Pazopanib



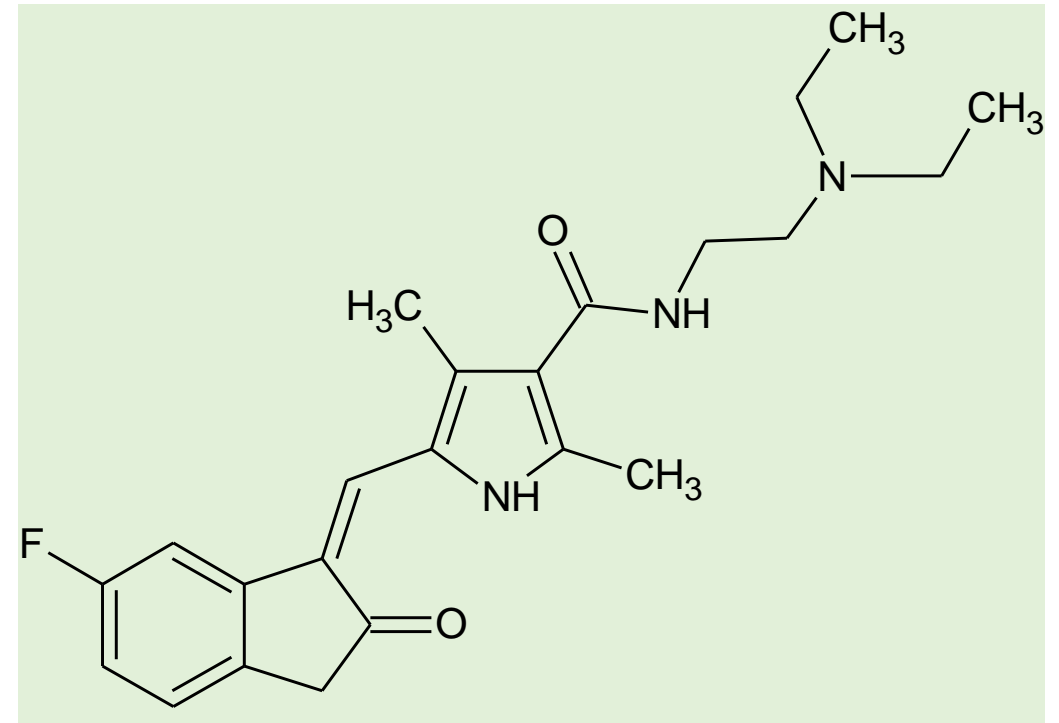
- Červená: místa, která se vážou na „pantový“ zbytek v proteinech (pant. zbytek umožňuje flexibilitu proteinu)
- Modrá: zbytky, které sahají z enzymu až do rozpouštědla
- Světle-modrá: části, které se zdržují v hydrofóbních kapsách

VEGFR1 - zástupci

- **Sorafenib**; NEXAVAR[®], tbl. – multitargetní; RAF i VEGFR
 - Indikace: karcinom ledvin, štítné žlázy, jater



- **Sunitinib**; SUTENT[®], cps. dur.
 - Indikace: **MRCC** (= Metastatický adenokarcinom ledviny), **pNET** (=Pankreatické neuroendokrinní tumory), **GIST** (=Gastrointestinální stromální tumor)



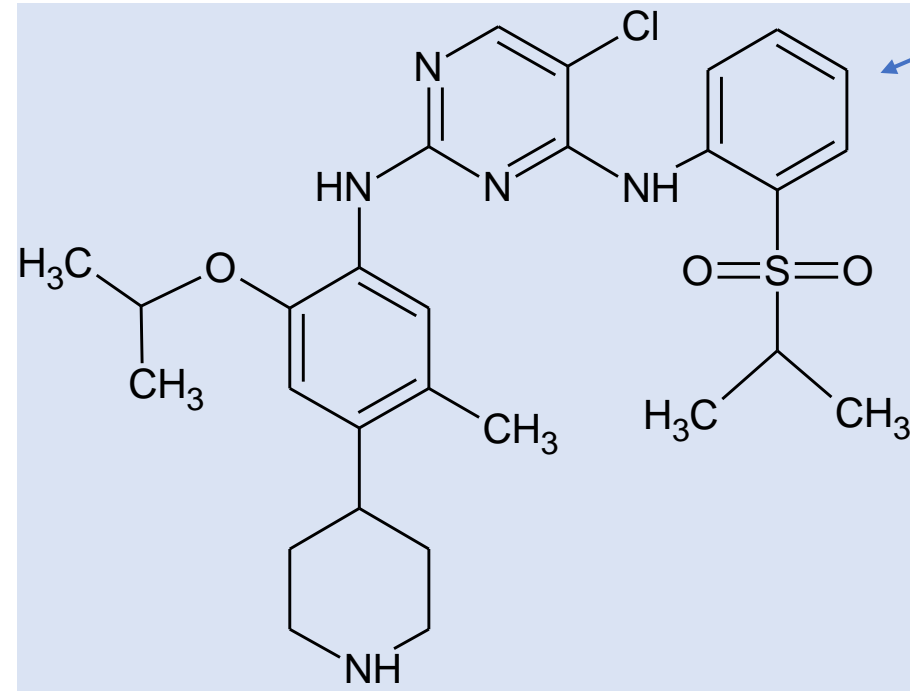
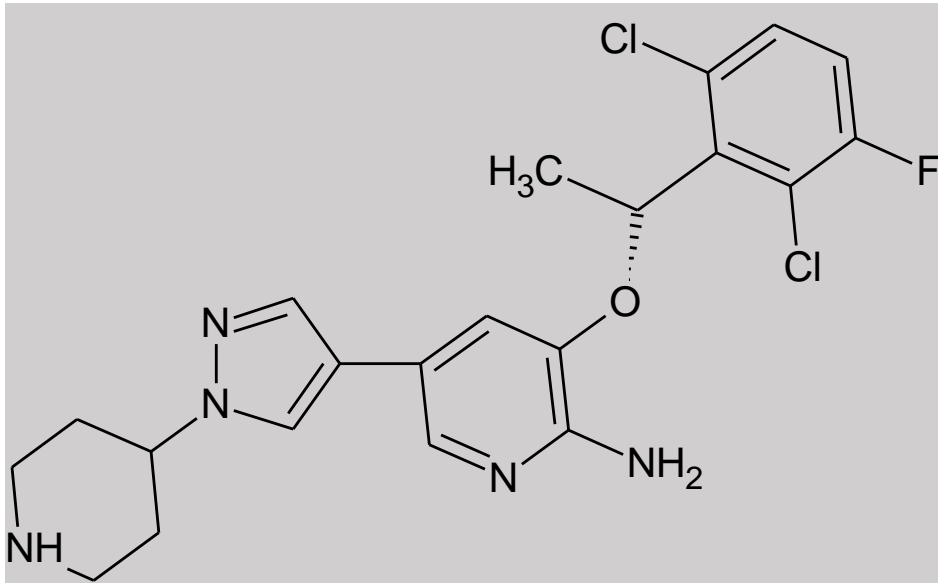
Sorafenib: účinkuje na RAF a VEGFR v jednom čase; díky inhibici RAF dochází k přímé inhibici proliferace tumoru

ALK inhibitory

- ALK = kináza anaplastického lymfomu
- U ALK-pozitivních pacientů:
 - ALK-pozitivní tumorové buňky: změna ve struktuře genu pro kinázu anaplastického lymfomu, nebo vyšší výskyt ALK proteinu na povrchu buňky
- Mechanismus účinku: Inhibice fosforylace ALK
 - Crizotinib: účinek i na HGFR (=receptor růstového faktoru hepatocytů)
- Indikace: NSCLC

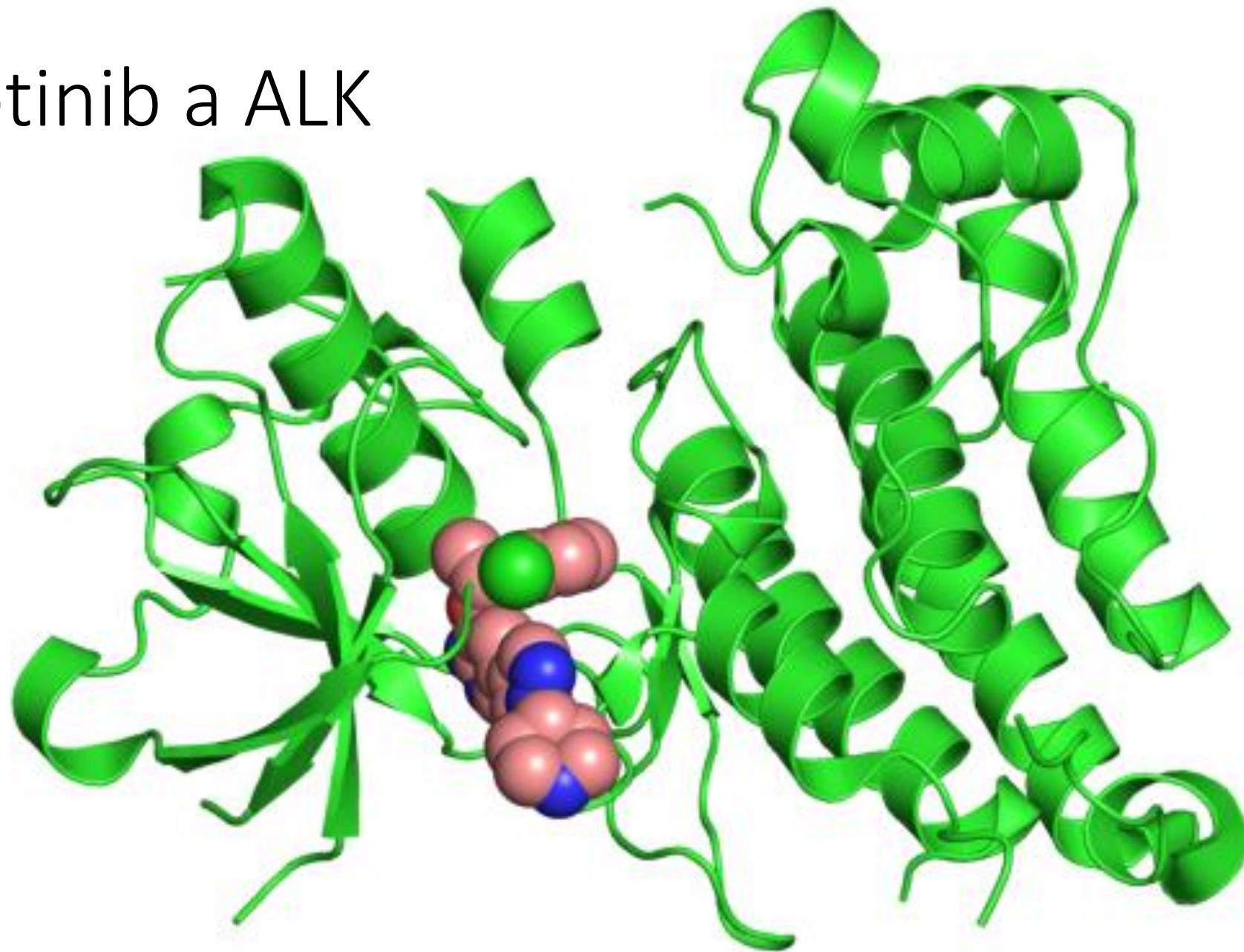
ALKi - zástupci

- Ceritinib; ZYKADIA[®], cps. dur.
- Crizotinib; XALKORI[®], cps. dur.



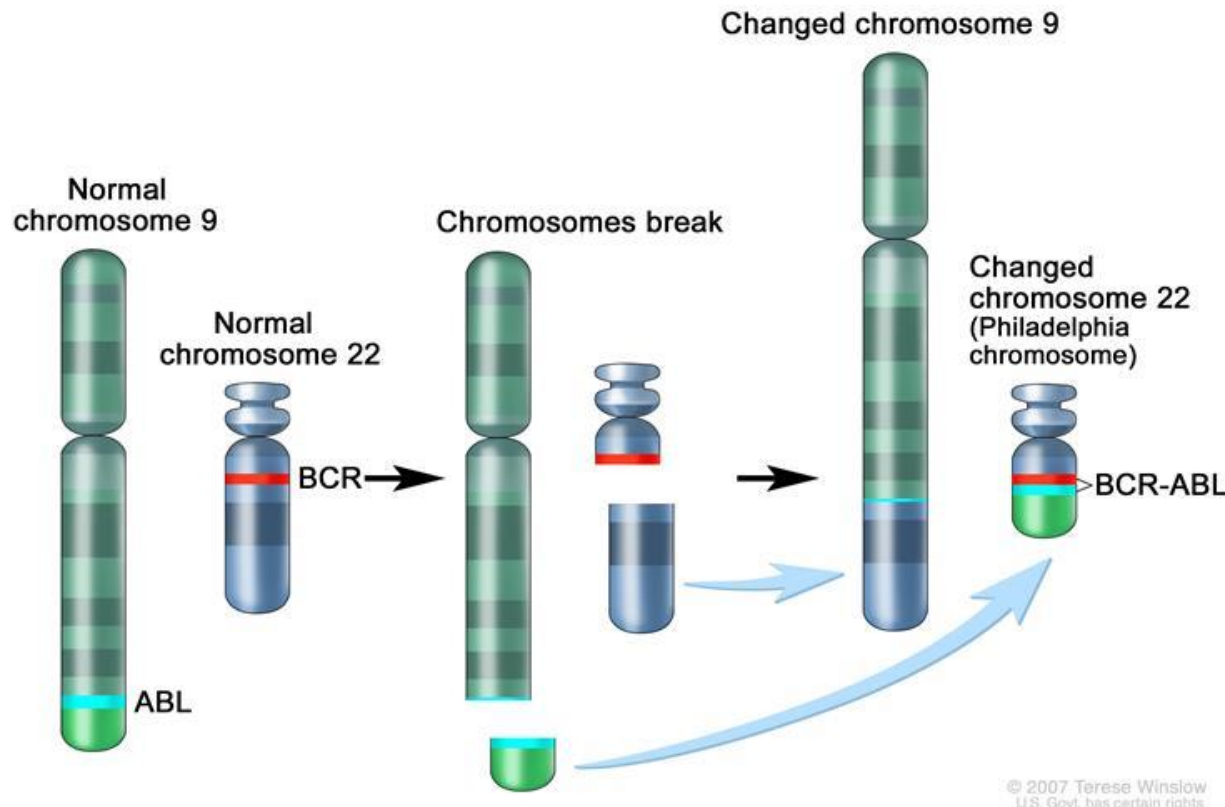
Silná interakce s
P-smyčkou ALK

Crizotinib a ALK



Inhibitory BCR-Abl kinázy

- BCR-Abl (= Philadelphia chromozom) – chromozom vzniklý mutací chr. 22 (BCR) a chr. 9 (ABL) – viz.:



BCR-Abl kináza = pozměněný protein,
který zapříčiňuje změny v transkripci
=> vznik Philadelphia pozitivní
chronické myeloidní leukémie
(Ph+ CML)

Inhibitory BCR-Abl kinázy

- Imatinib (častá rezistence) => volba:

➤ 2. generace:

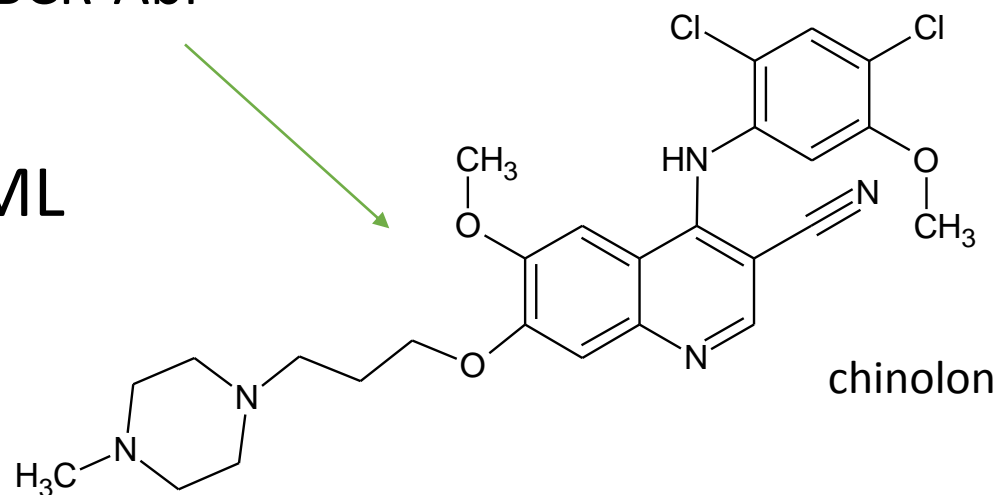
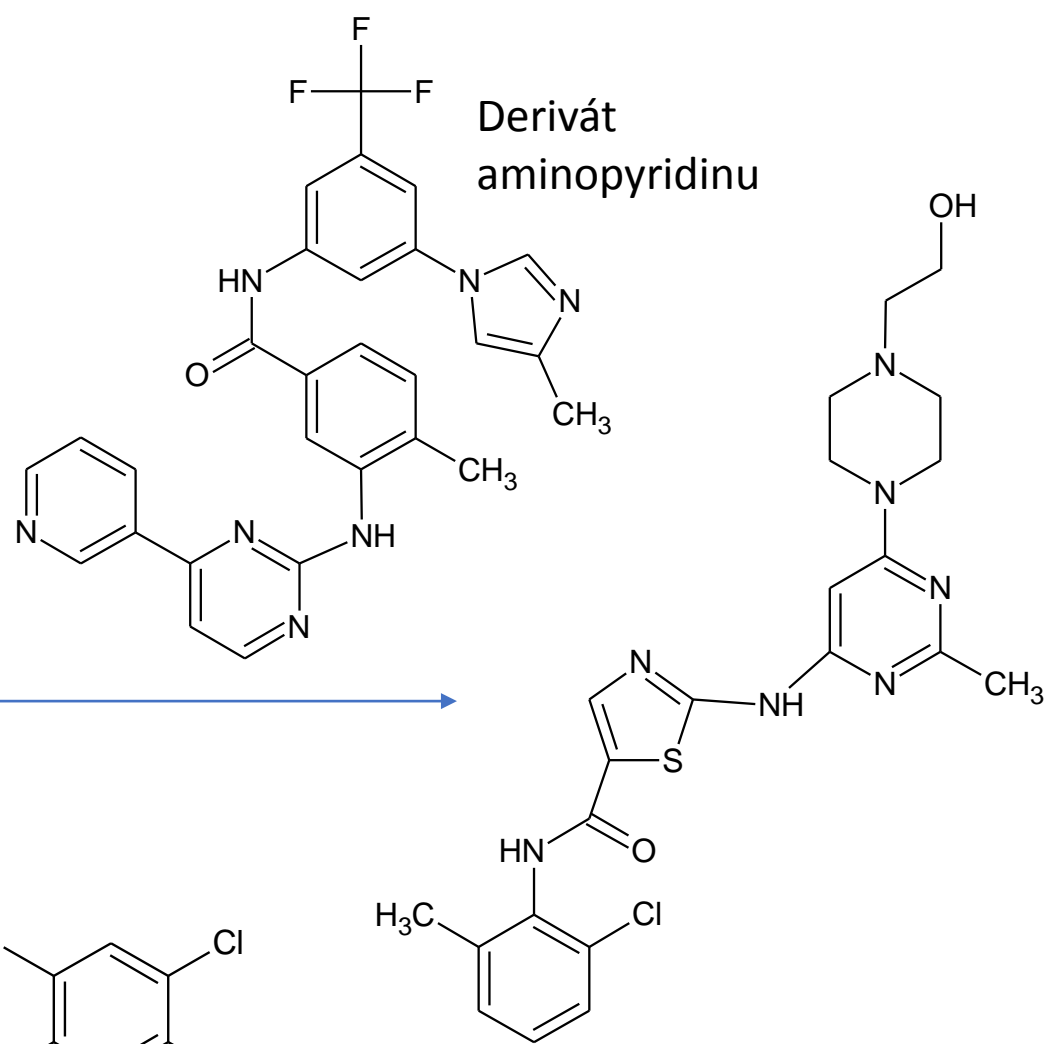
➤ **Nilotinib**; TASIGNA[®], cps. dur.

➤ **Dasatinib**; SPRYCEL[®], tbl.

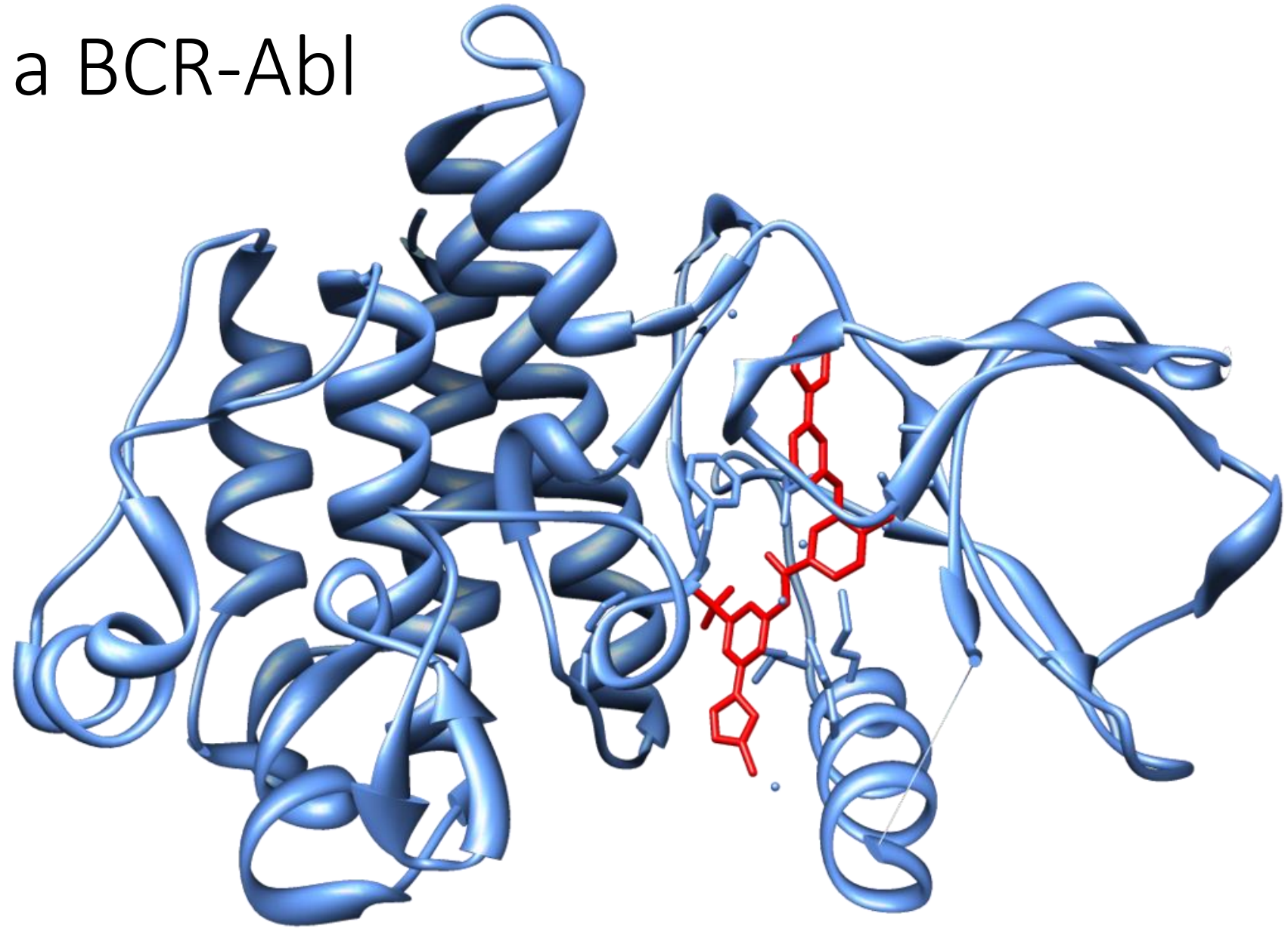
- **Bosutinib**; BOSULIB[®], tbl.

- účinek na Src i BCR-Abl

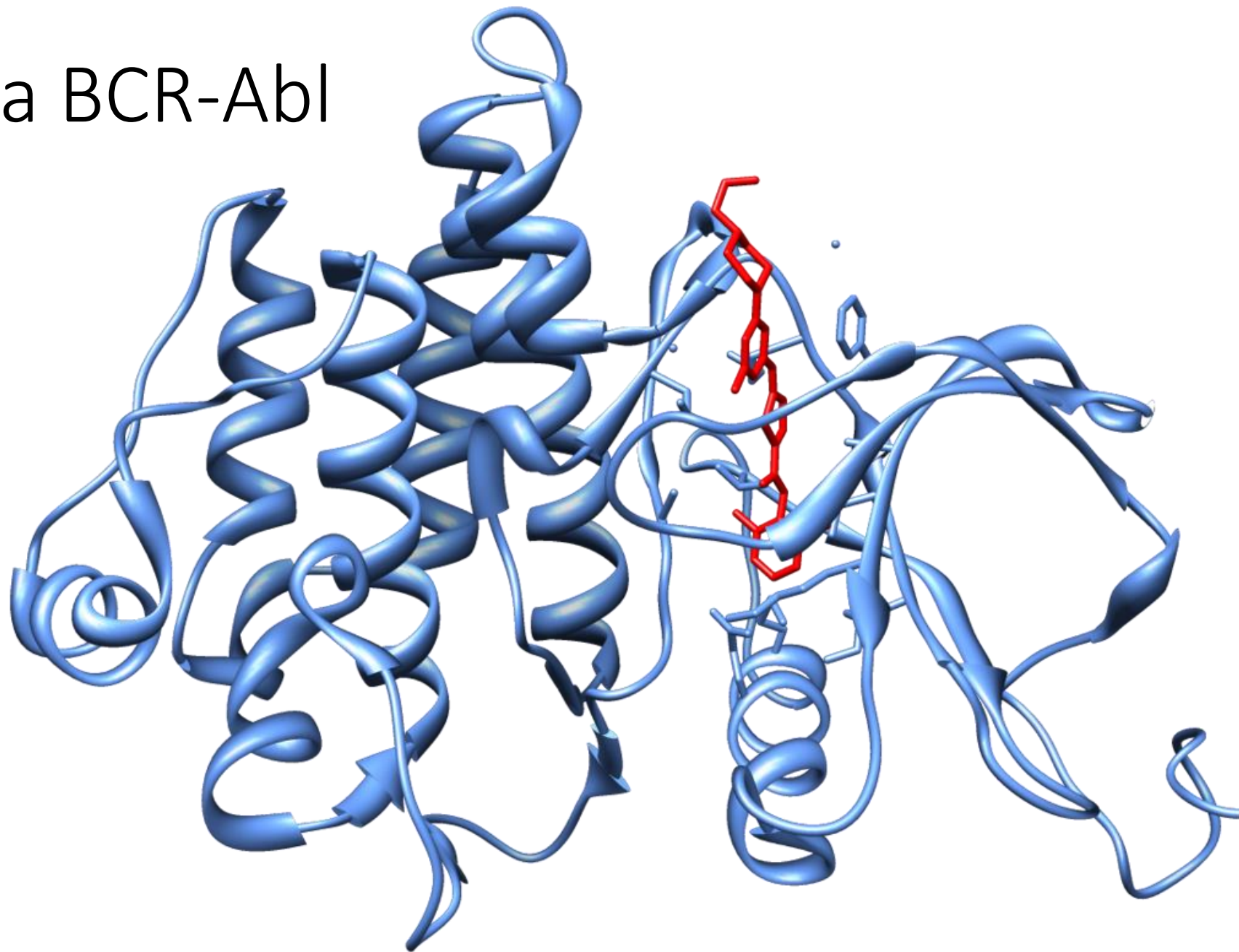
- Indikace: Ph+ CML



Nilotinib a BCR-Abl

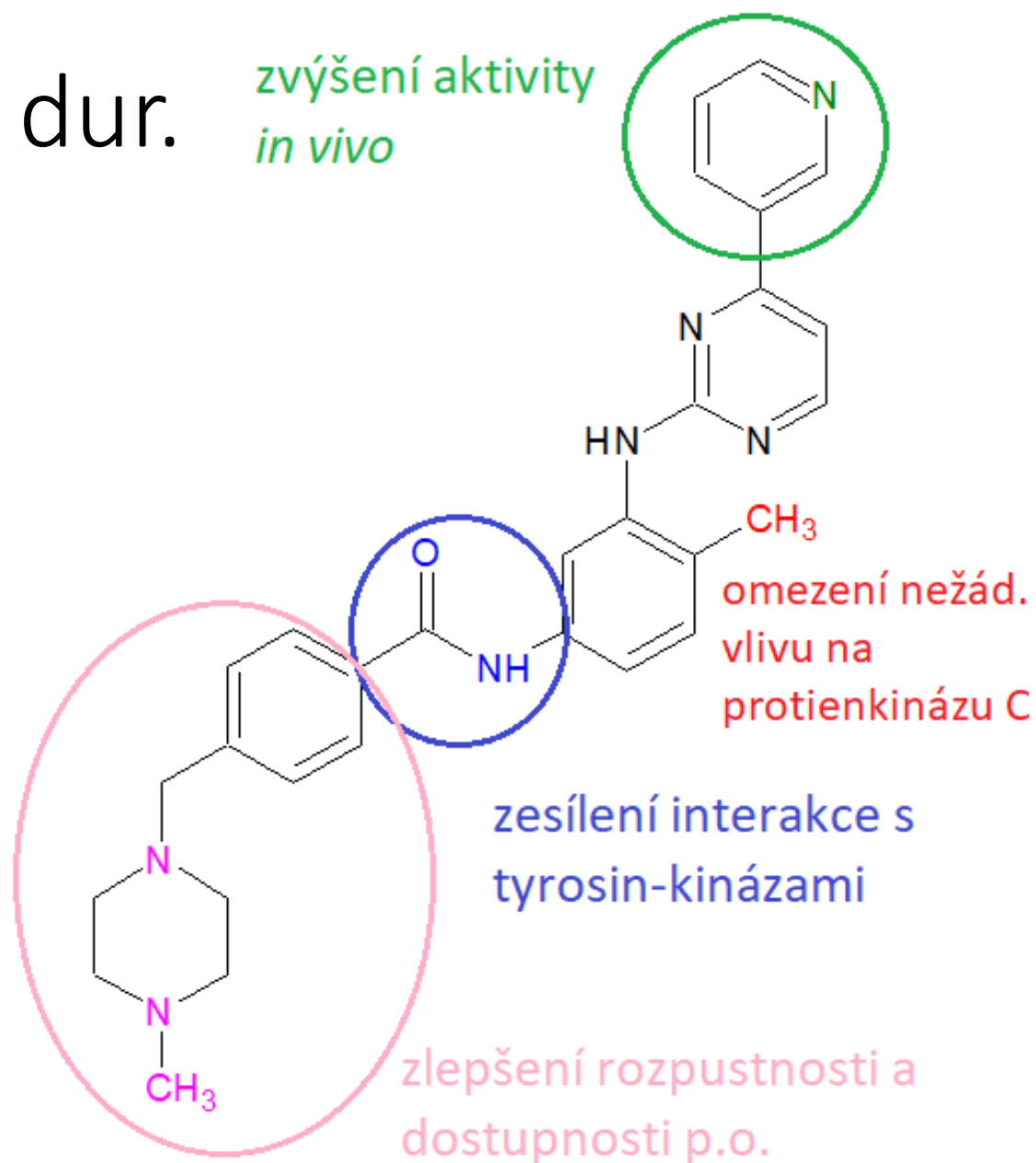


Dasatinib a BCR-Abl

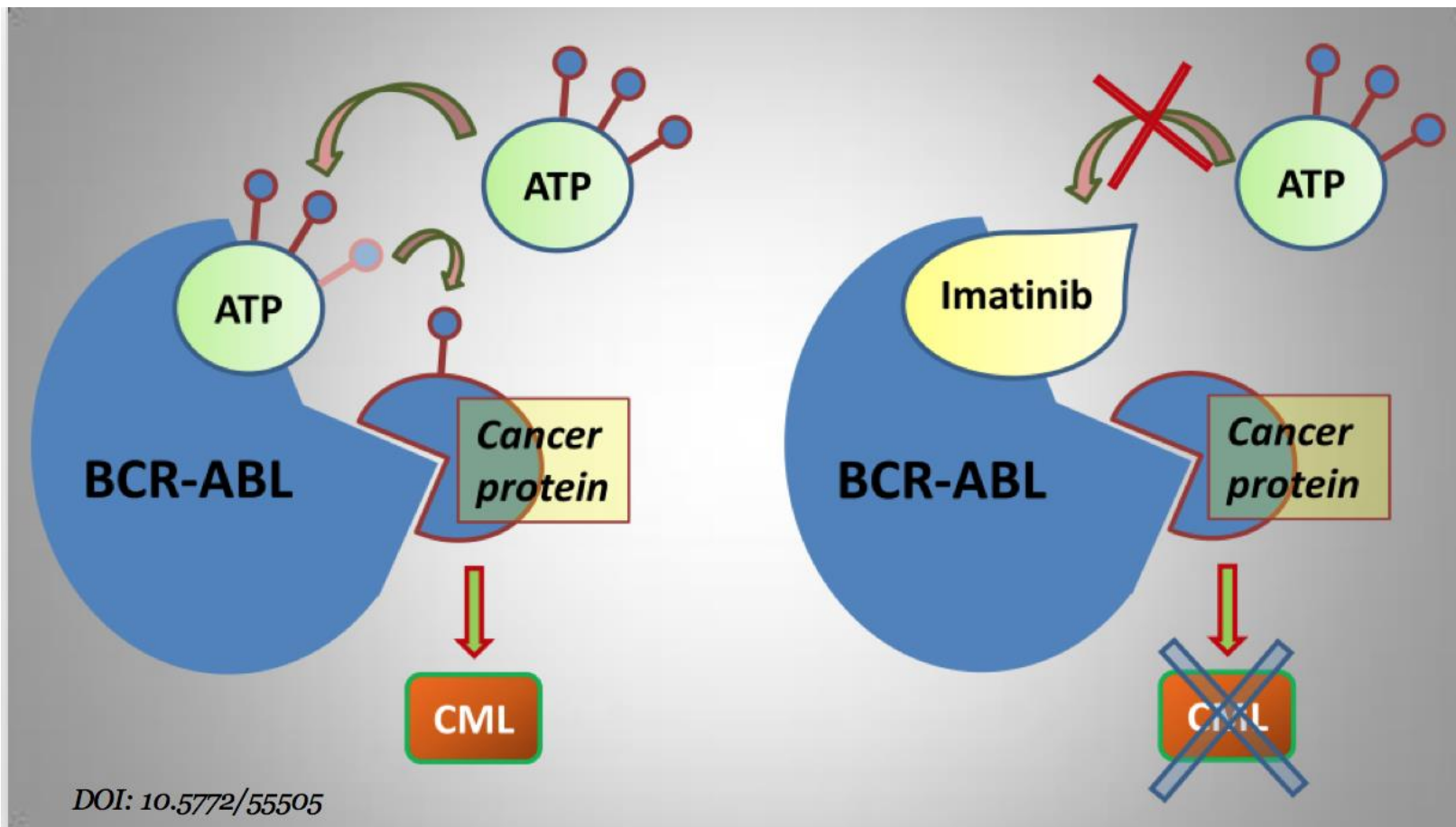


Imatinib, GLIVEC[®], cps. dur.

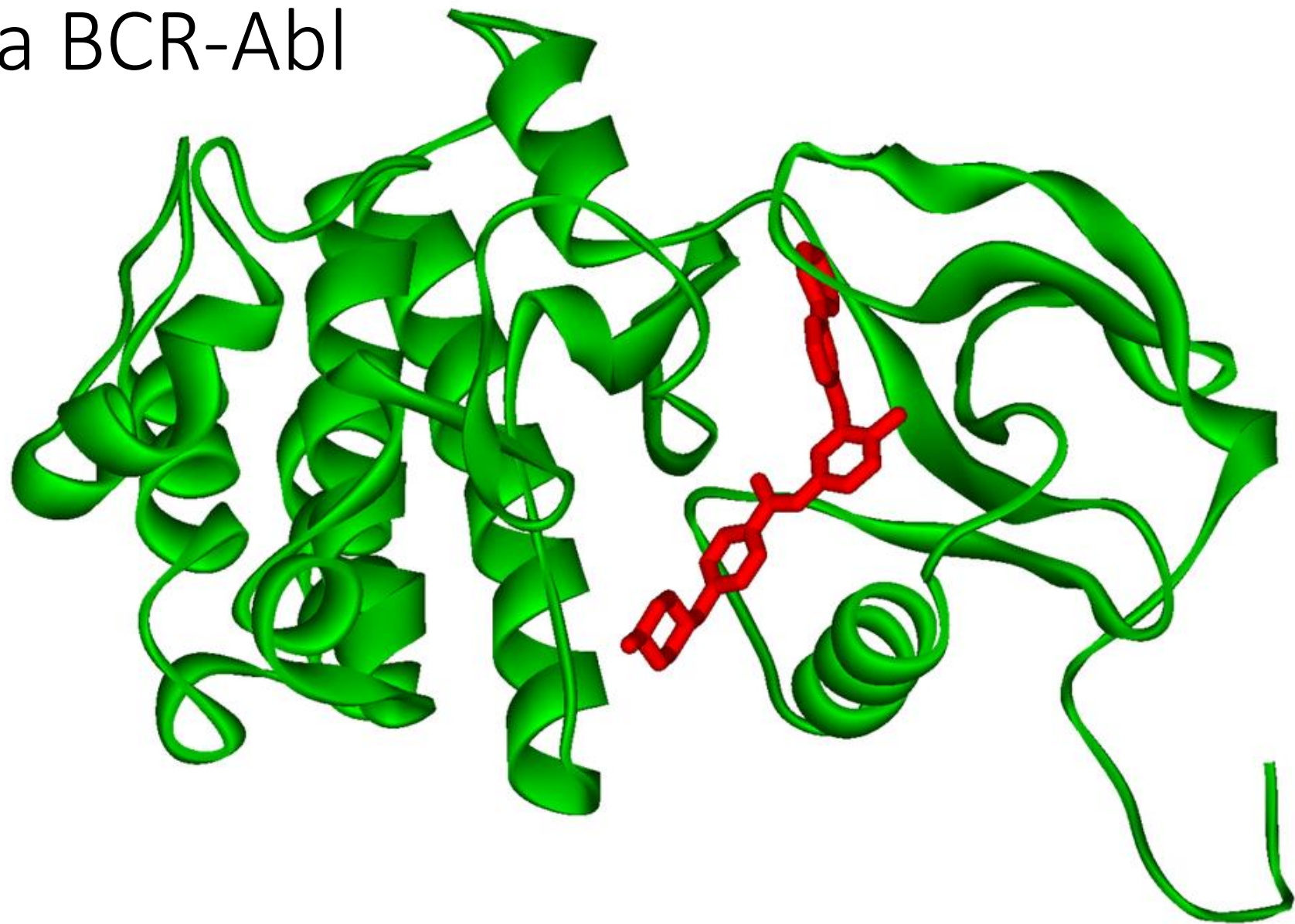
- Vztah mezi strukturou a účinkem:



Imatinib – mechanismus účinku



Imatinib a BCR-Abl



Zdroje

- [[SÚKL databáze léčiv](#)]
- Rewcastle GW, Denny WA, Bridges AJ, Zhou HR, Cody DR, Mcmichael A, Fry DW. Journal of Medicinal Chemistry. 1995;38:3482. [[PubMed](#)]
- A.F.M. Motiur Rahman, Hesham M. Korashy, Mohammed Gabr Kassem. Profiles of Drug Substances, Excipients, and Related Methodology; Volume 39. Gefitinib. 2014. Elsevier
- Jörg Thomas Hartmann, Michael Haap, Hans-Georg Kopp, Hans-Peter Lipp. Tyrosine Kinase Inhibitors - A Review on Pharmacology, Metabolism and Side Effects. 2009. [[PubMed](#)]
- Qinlian Jiao, Lei Bi, Yidan Ren, Shuliang Song, Qin Wang & Yun-shan Wang. Advances in studies of tyrosine kinase inhibitors and their acquired resistance. 2018. [[MolecularCancer](#)]
- [[Gefitinib; PubChem](#)],[[Erlotinib; PubChem](#)],[[Lapatinib; PubChem](#)]
- Robert Roskoski. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and VEGF receptor inhibitors in the treatment of renal cell carcinomas. 2017. Elsevier [[SemanticScholar](#)]
- Hinge residues [[ResearchGate](#)]
- [[Sorafenib; PubChem](#)], [[Sunitinib; PubChem](#)]

Zdroje

- ALK-pozitivní t.b. - definice [[CancerGov](#)]
- Dr. Mark M. Awad, MD, PhD, Dr. Alice T. Shaw, MD, PhD. ALK Inhibitors in Non–Small Cell Lung Cancer: Crizotinib and Beyond. 2017 [[PMC](#)]
- [[Ceritinib; PubChem](#)], [[Crizotinib; PubChem](#)]
- Viola W. Zhu, J.Jean Cui, Maria Fernandez-Rocha, Alexa B. Schrock, Siraj M. Ali, Sai-Hong Ignatius Ou. Identification of a novel T1151K ALK mutation in a patient with ALK-rearranged NSCLC with prior exposure to crizotinib and ceritinib. 2017. Lung Cancer [[ResearchGate](#)]
- doc. PharmDr. Oldřich Farsa, Ph.D.. Protinádorová léčiva. 2018. [[Moodle](#)]
- [[Imatinib; PubChem](#)], [[Dasatinib; PubChem](#)], [[Nilotinib; PubChem](#)], [[Bosutinib; PubChem](#)]

Zdroje - obrázky

- PTK – signalizace a mutace (slide 4,6): https://www.researchgate.net/figure/Signaling-through-tyrosine-kinases_fig1_13804523
- ATP (slide 8): <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5957#section=Structures>
- Erlotinib (slide 12):
[https://figshare.com/articles/Erlotinib Bound to the EGFR Kinase Domain /632567/1](https://figshare.com/articles/Erlotinib_Bound_to_the_EGFR_Kinase_Domain_/632567/1)
- VEGFRI (slide 14): [https://www.semanticscholar.org/paper/ascular-endothelial-growth-factor-\(-VEGF\)-and-VEGF-Roskoski/c73ed51193ea381afc992150a7f4ab49d92c085c/figure/8](https://www.semanticscholar.org/paper/ascular-endothelial-growth-factor-(-VEGF)-and-VEGF-Roskoski/c73ed51193ea381afc992150a7f4ab49d92c085c/figure/8)
- Crizotinib (slide 18): <https://en.wikipedia.org/wiki/Crizotinib#/media/File:2xp2.png>
- BCR-Abl (slide 19): <https://www.cancer.gov/images/cdr/live/CDR533336-750.jpg>
- Nilotinib (slide 21): [https://en.wikipedia.org/wiki/Nilotinib#/media/File:3CS9 Abl1 Nilotinib.png](https://en.wikipedia.org/wiki/Nilotinib#/media/File:3CS9_Abl1_Nilotinib.png)
- Dasatinib (slide 22):
[https://en.wikipedia.org/wiki/Dasatinib#/media/File:2GQG Abl1Kinase Dasatinib.png](https://en.wikipedia.org/wiki/Dasatinib#/media/File:2GQG_Abl1Kinase_Dasatinib.png)
- BCR-ABL (slide 24): <https://www.memorangapp.com/flashcards/90274/Week+5+-+Targeted+Anticancer+therapy/>
- Imatinib (slide 25): [https://en.wikipedia.org/wiki/Imatinib#/media/File:Bcr_abl STI 1IEP.png](https://en.wikipedia.org/wiki/Imatinib#/media/File:Bcr_abl_STI_1IEP.png)