



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Kurz: Farmaceutická chemie Předmět: Farmaceutická chemie II (F1FB2)
3. rok studia

Protinádorová léčiva

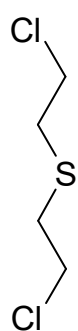
Autor: doc. PharmDr. Oldřich Farsa, Ph.D., 2021

Antineoplastika

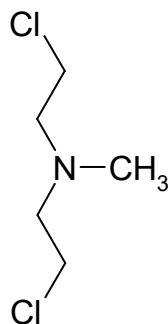
= léčiva užívaná v terapii nádorových onemocnění

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
 - 3.3 Inhibitory tyrosinkinasy pro EGFR
 - 3.4 Inhibitory tyrosinkinasy pro VEGFR a PDGFR
4. Antagonisté pohlavních hormonů
 - 4.1 Antiestrogeny
 - 4.2 Antiandrogeny
5. Inhibitory aromatasy
6. Látky interferující s mikrotubuly
 - 6.1 Alkaloidy rodu *Vinca* a jejich semisyntetická analoga
 - 6.2 Taxany
 - 6.3 Epothilony
7. Inhibitory topoisomerasy I
8. Antineoplastická antibiotika
9. Inhibitory angiogeneze
10. Inhibitory proteazomu
11. Fotosenzibilizátory
12. Protinádorové monoklonální protilátky (*viz Bioléčiva*)

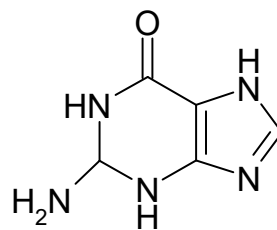
1. Látky alkylující a působící obdobným mechanismem



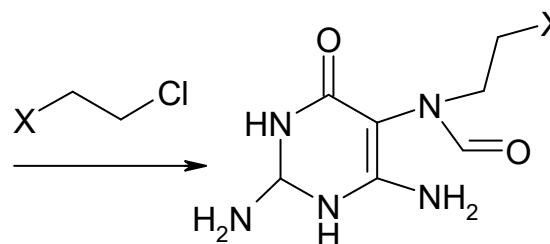
yperit
bis(2-chloethyl)sulfid



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

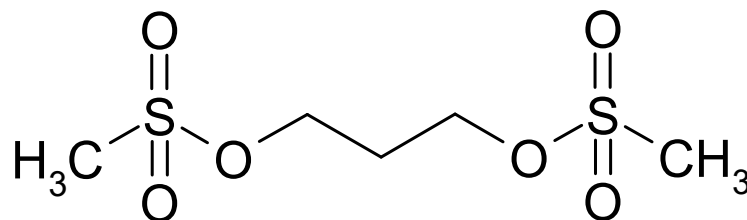


guanin



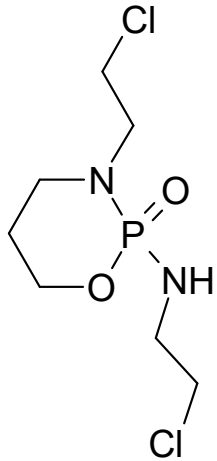
2,6-diamino-5-(alkylformamido)pyrimidin-4-on

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

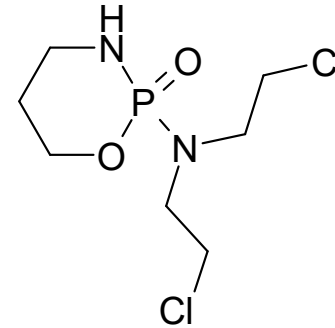


busulfan
butan-1,4-diyl-bis(methansulfonát)
Busulfanum ČL

Látky alkylující a působící obdobným mechanismem



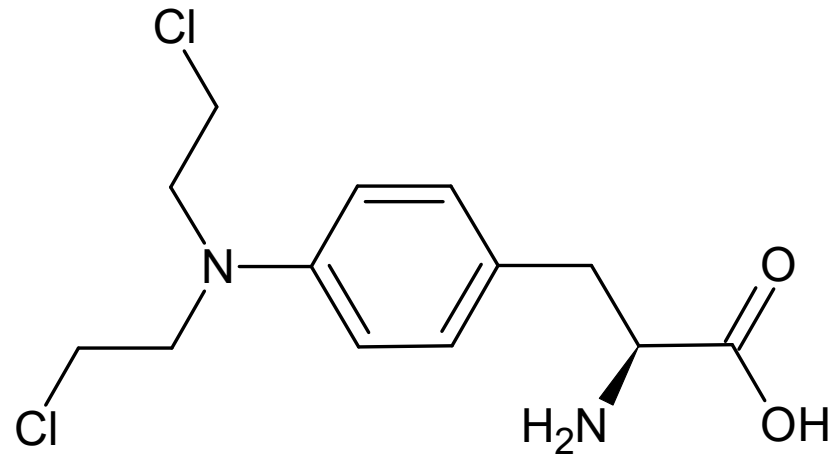
N,3-bis(2-chlorethyl)-1,3,2-oxazafosfinan-2-amin-2-oxid
ifosfamid



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

- zejména malignity krevních buněk (leukémie)

Látky alkylující a působící obdobným mechanismem



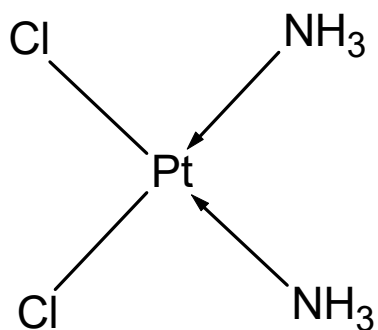
melfalan

Alkeran ® plv. inj.

• maligní melanom, sarkom měkkých tkání, mnohočetný myelom, pokročilý neuroblastom v dětském věku

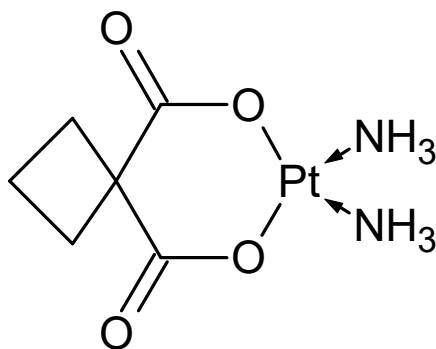
Cytostaticky působící koordinační sloučeniny kovů

Komplexy platiny



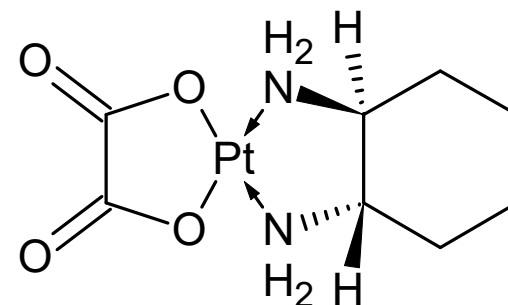
cisplatina

cis-diammin-dichloroplatnatý komplex
Cisplatinum ČL



karboplatina

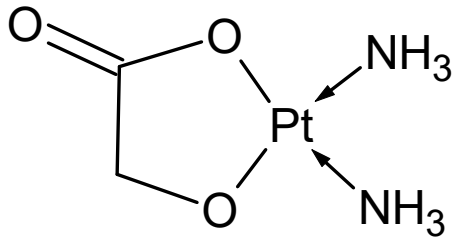
cis-diammin-cyklobutan-
1,1-dikarboxylátoplatnatý
komplex
Carboplatinum ČL



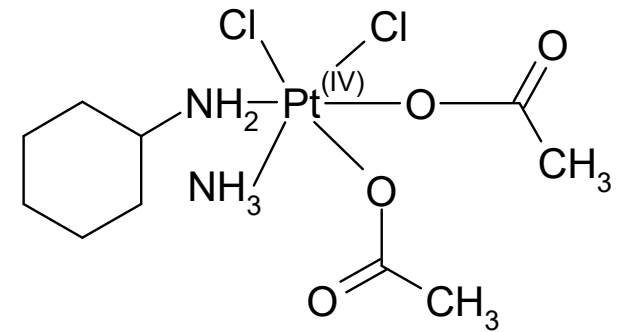
oxaliplatin

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

Cis-platnaté a platičité komplexy



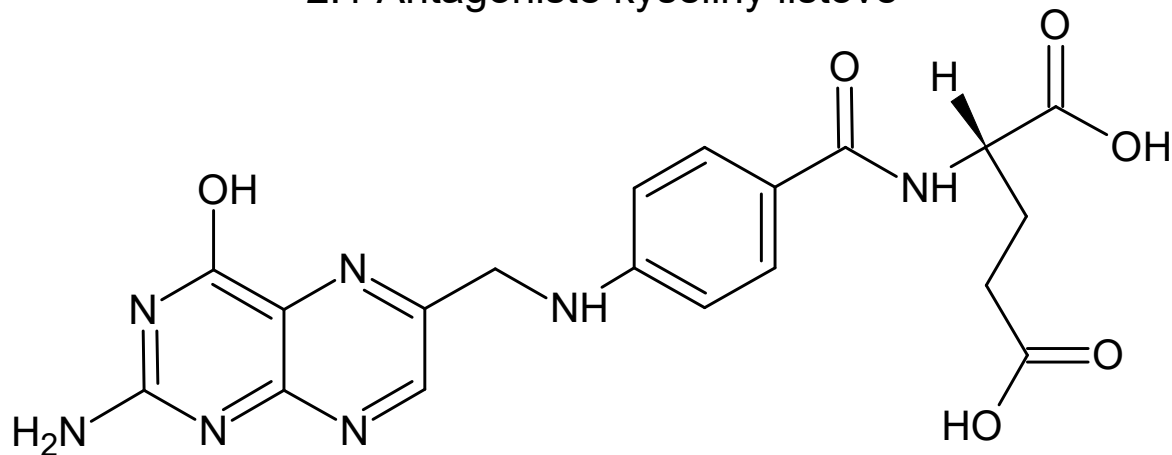
nedaliplatin(a)
cis-diammin-glykolátoplastnatý komplex



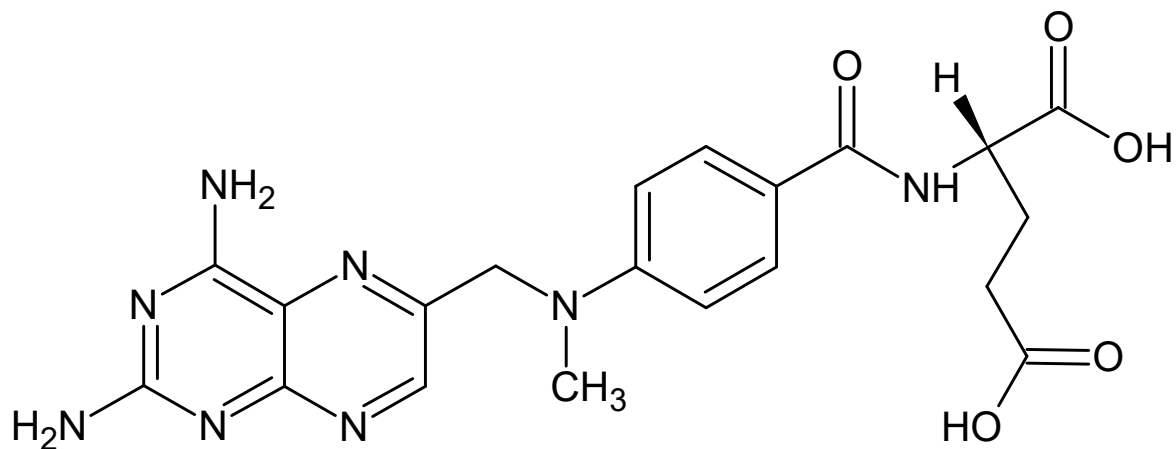
satraplatin
diacetáto-ammin-
cyklohexylamin-dichloroplatičitý
komplex

2. Antimetabolity

2.1 Antagonisté kyseliny listové



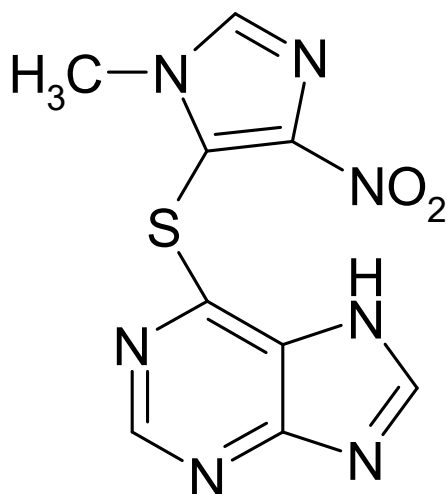
kyselina listová



methotrexat

Methotrexatum ČL

2.2 Analoga nukleotidových bazí a nukleosidů

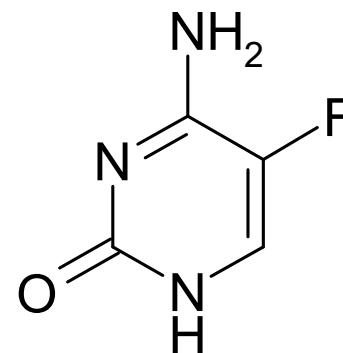


6-[(1-methyl-4-nitro-3*H*-imidazol-5-yl)sulfanyl]-7*H*-purin
azathioprin

- proléčivo merkaptopurinu
- častěji jako imunosupresivum, LČ autoimunitních nemocí

Azathioprinum ČL

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

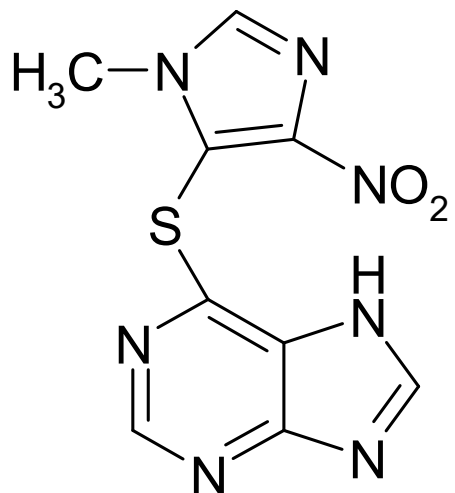


4-amino-5-fluorpyrimidin-2(1*H*)-on

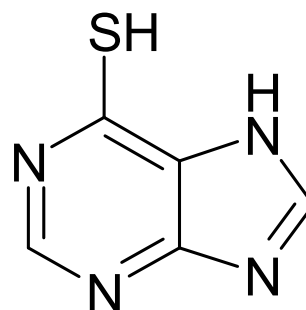
flucytosin

Flucytosinum ČL

Azathioprin je příkladem bioprekurzorového proléčiva

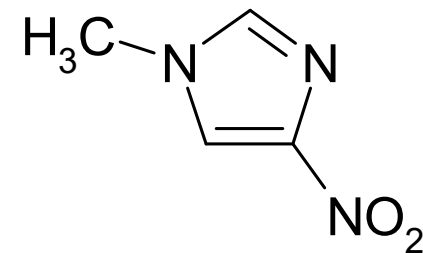


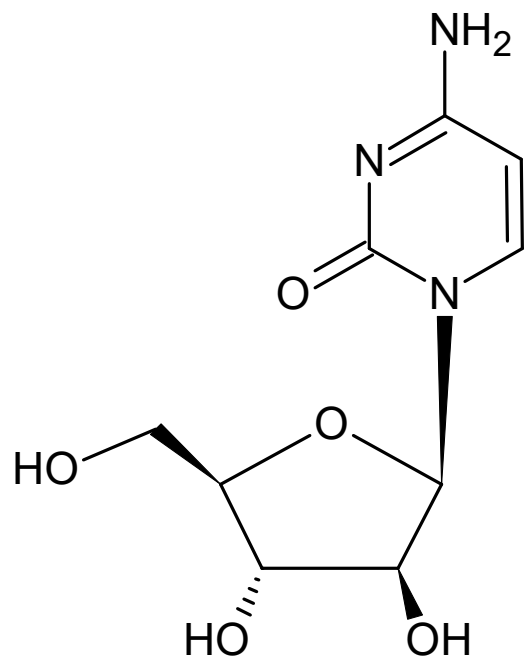
azathioprin



6-merkaptopurin

+



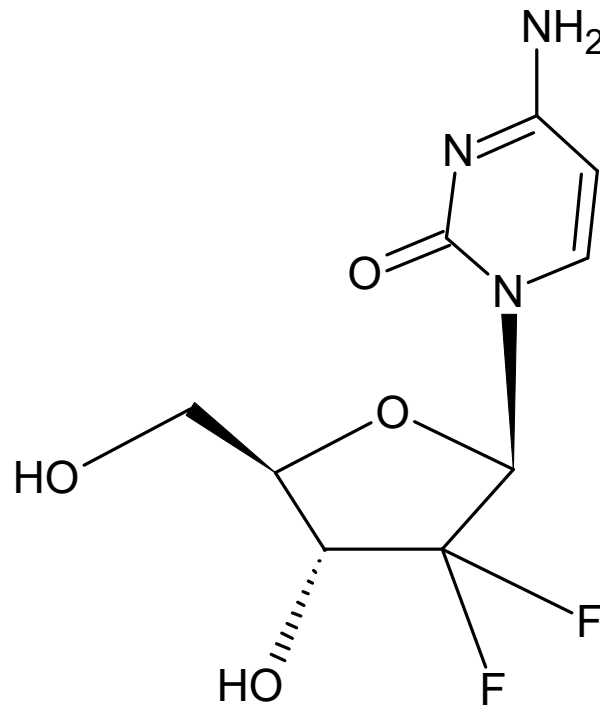


cytarabin

1-β-D-arabinofuranosylcytosin

Cytarabinum ČL

Alexan ® inf sol, Cytosar ® inj

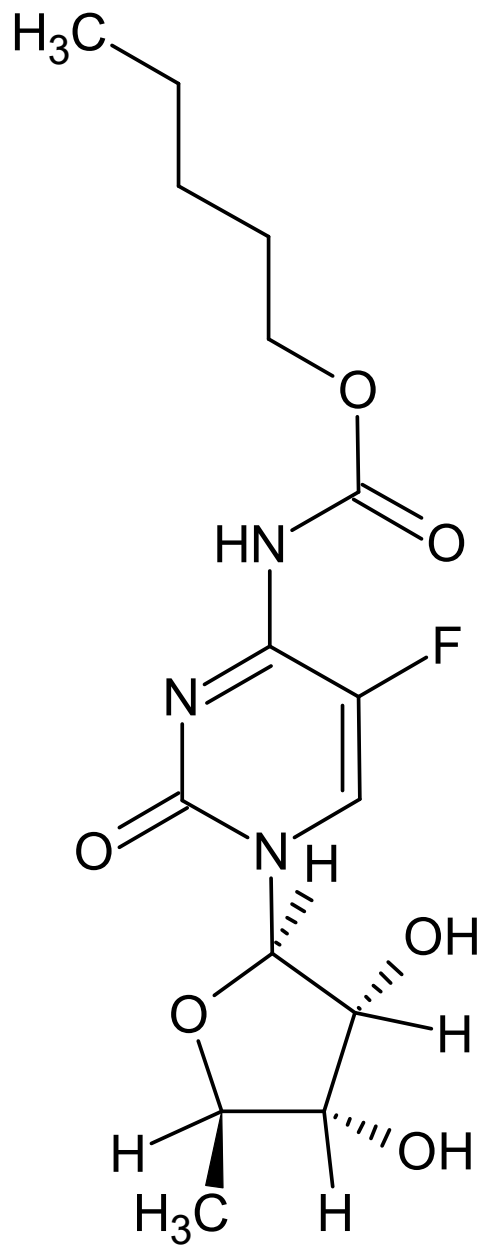


gemcitabin

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

Gemcitabini hydrochloridum ČL

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



kapecitabin

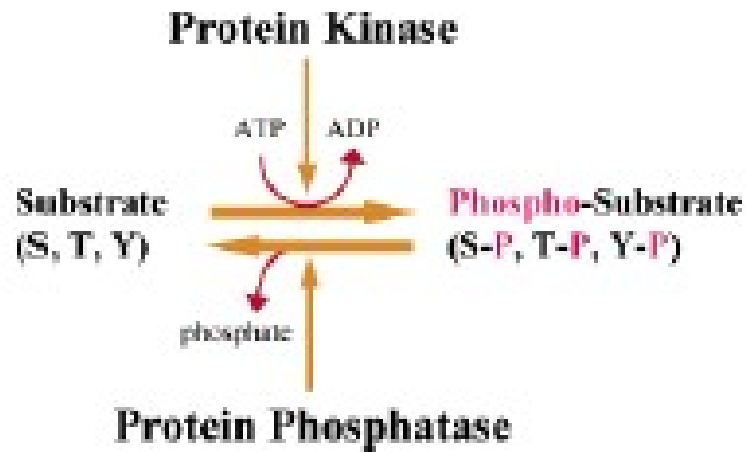
5'-deoxy-5-fluoro-N-[(pentyloxy)karbonyl]cytidin

Xeloda® por tbl flm

•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
- k aktivitě vyžadují navázání některého cyklinu



Jaroslav Veselý

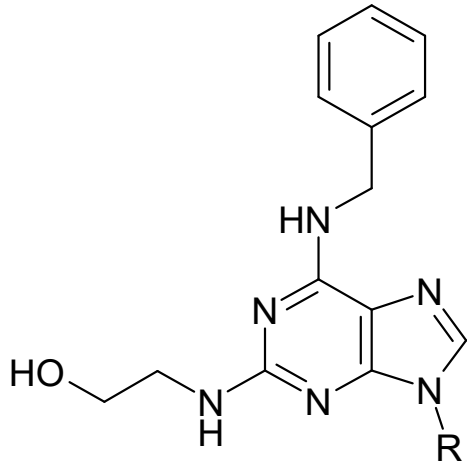
- CDK i fosfatasy dysregulovány při nádorových onemocněních
- CDK1 izolována z oocytů hvězdice *Marthasterias glacialis*, použita ke screeningu na inhibitory
- CDK2 považována za vlastní cíl zásahu inhibitorů
- inhibitory CDK pravděpodobně též navozují apoptózu nádorových buněk
- naši vědci, kteří se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

3.1 Inhibitory cyklin-dependentní kinasy (CDK)



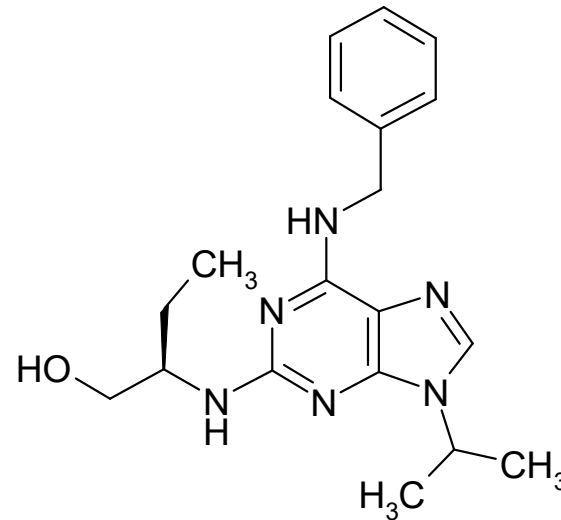
FIGURE 3. Starfish oocytes, a unique source of CDK1/cyclin B and a cellular model of prophase/metaphase transition. Left: Starfish *Marthasterias glacialis*, collected off the Brittany coast. (center) Preparing starfish metaphase oocytes for the purification of CDK1/cyclin B. Isolated ovaries (bottom) 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)

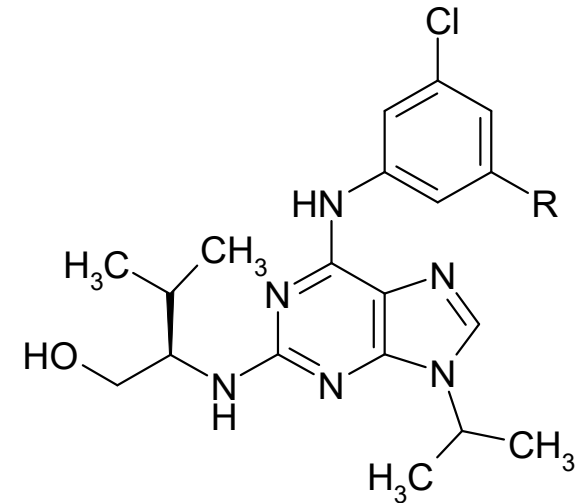


R = -CH₃
R = -CH(CH₃)₂
7 μmol/l

bohemin
olomoucín



(R)-roskovitin
0,45 μmol/l



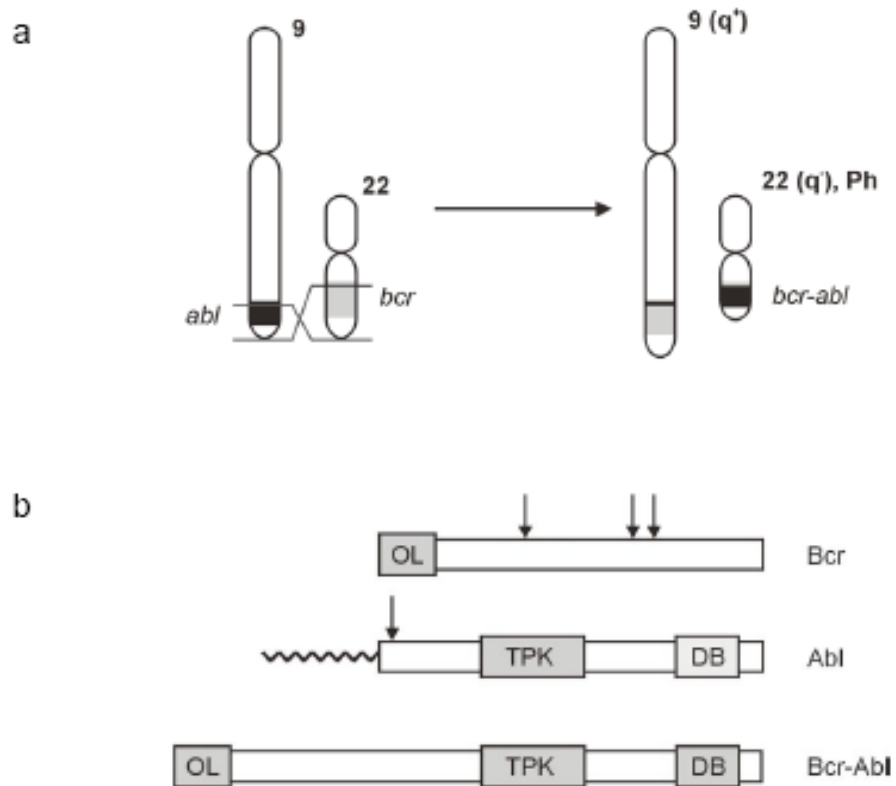
R = -H **purvalanol A**
0,004 μmol/l
R = -COOH **purvalanol B**
0,006 μmol/l

•IC₅₀ pro CDK1/cyklin B

3.2 Inhibitory onkogenní kinasy Bcr-Abl

- specifická léčiva chronické myeloidní leukemie (CML)

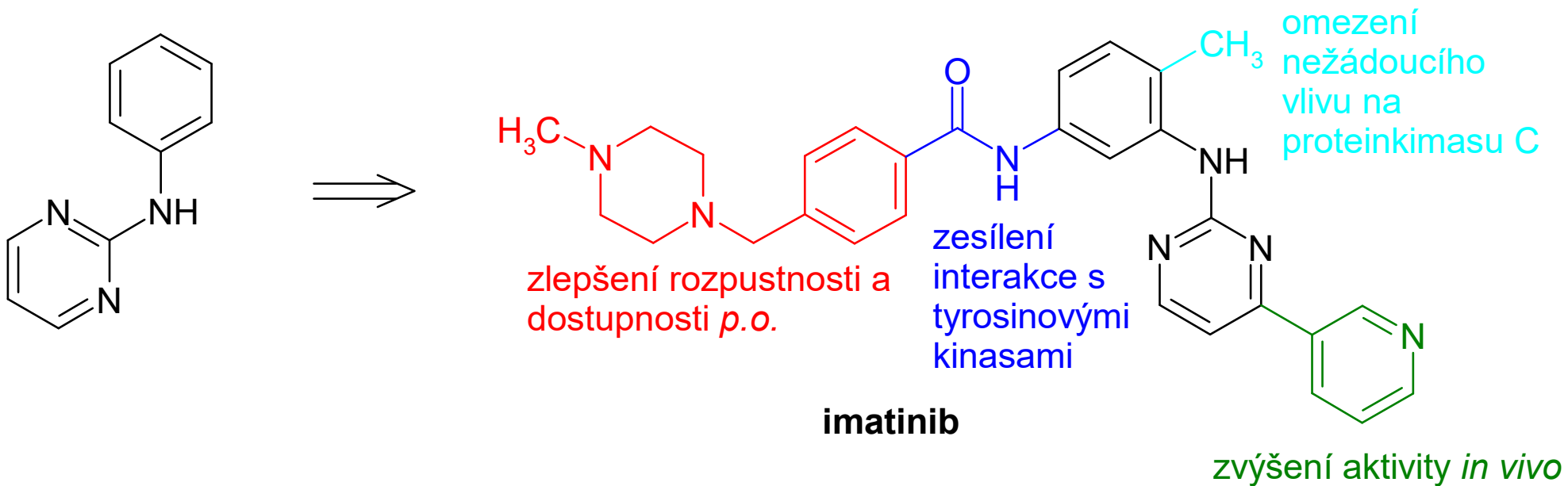
Vznik CML



Obr. 2. Mechanismus vzniku onkogenu *BCR-ABL* chromosomální translokací (a) a struktura proteinů Bcr, Abl a fuzního onkoproteinu 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 onkoproteinu Bcr-Abl (190-230 kDa). Myristoylace C-konce proteinu Abl, důležitá pro jeho regulaci, fúzi zaniká

3.2 Inhibitory onkogenní kinasy Bcr-Abl

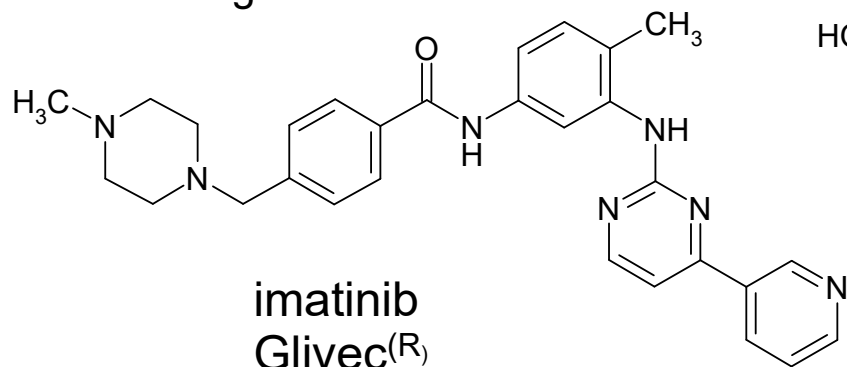
- fúzní protein Bcr-Abl má zachovanou katalytickou funkci, chybí ale N-terminální doména nutná pro regulaci \Rightarrow intenzivní transkripce
- protein oligomerizuje, podjednotky oligomeru si navzájem fosforylují aktivační domény \Rightarrow vysoká aktivita; protein přebírá funkci normální Abl tyrosinové 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

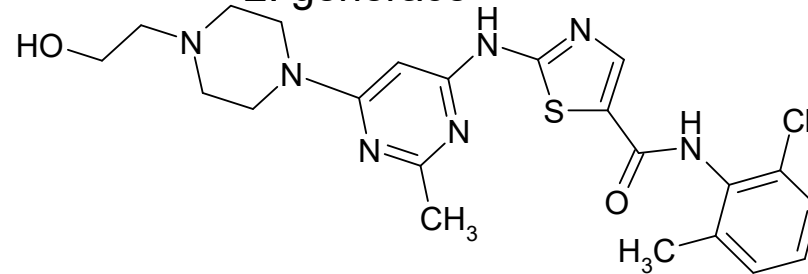
3.2 Inhibitory onkogenní kinasy Bcr-Abl

1. generace

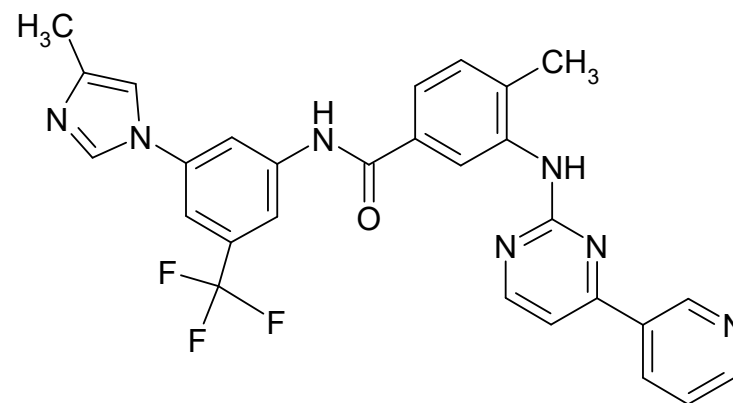


- rezistence v důsledku bodových mutací Bcr-Abl; nejčastější Thr315Ile

2. generace



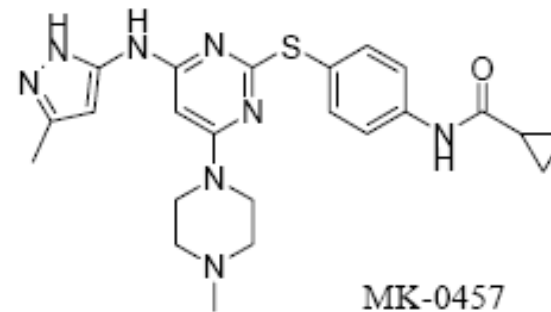
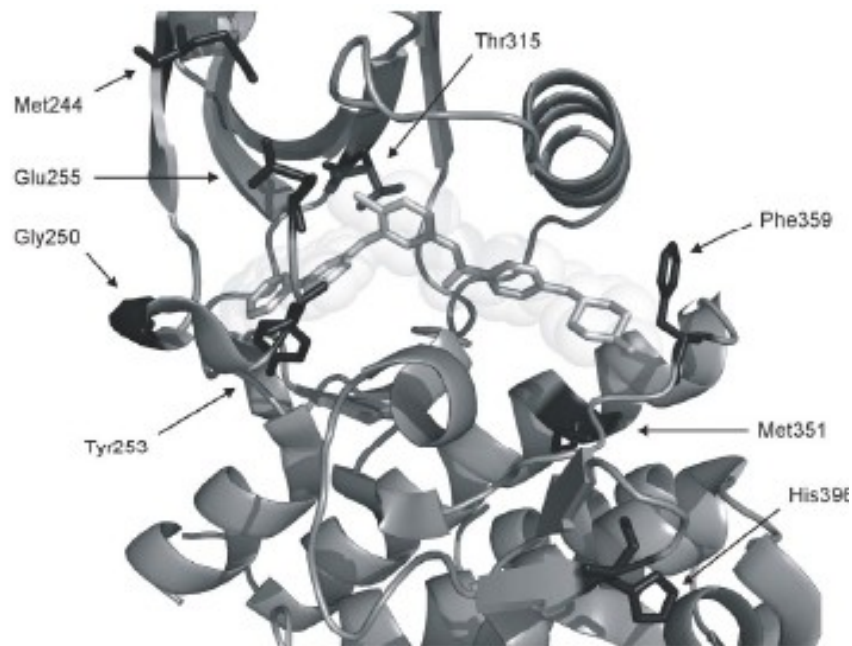
300x účinnější, nereaguje však s Thr315Ile mutantem



30x účinnější než imatinib, vyšší selektivita než dasatinib

3.2 Inhibitory onkogenní kinasy Bcr-Abl

Místa nejčastějších bodových mutací

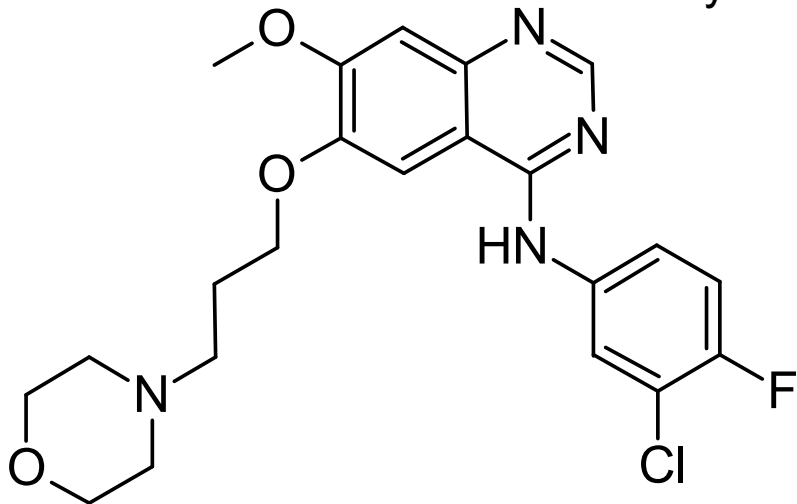


- i mutant s Thr315Ile

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

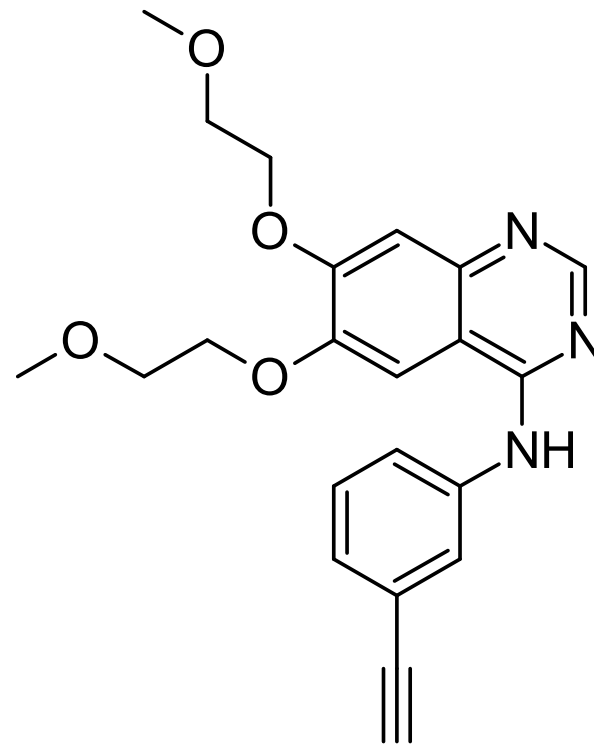
3.3 Inhibitory tyrosikiny pro EGFR (EGFR-TK)

3.3.1 Anilinochinazoliny



gefitinib

Iressa[®] tbl.



erlotinib

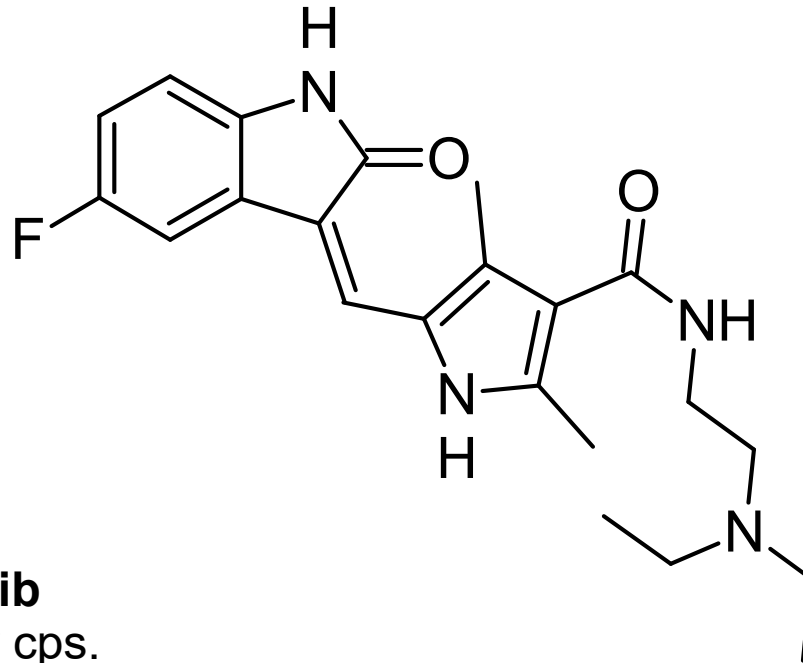
Tarceva[®] tbl.

lokálně pokročilý nebo metastazující nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC)

- použitelný jen tam, kde byla zjištěna aktivační mutace EGFR-TK
- váží se na vazebné místo ATP mutované kinázové domény EGFR

3.4 Inhibitory tyrosinkinasy pro VEGFR a PDGFR

- VEGFR (α, β): receptory pro vaskulární endoteliální růstový faktor
- PDGFR (1,2,3): receptory pro růstový faktor destiček

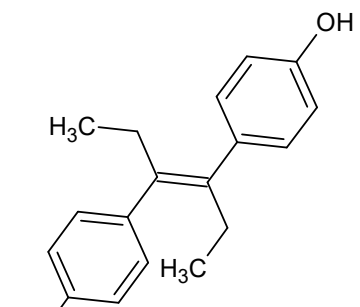


sunitinib

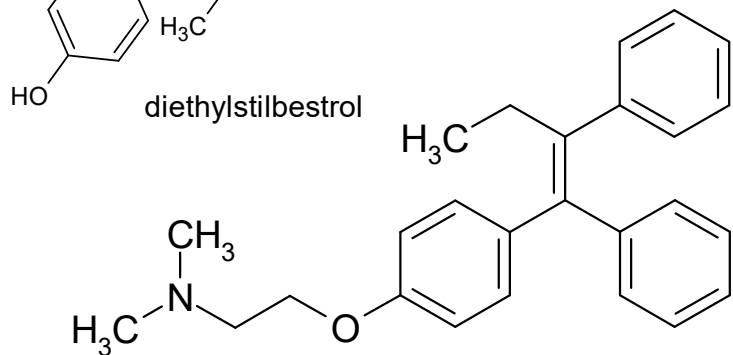
Sutent[®] cps.

- gastrointestinální stromální tumor (GIST)
- metastatický adenokarcinom ledviny (MRCC)
- pankreatické neuroendokrinní tumory (pNET)

4.1 Antiestrogeny

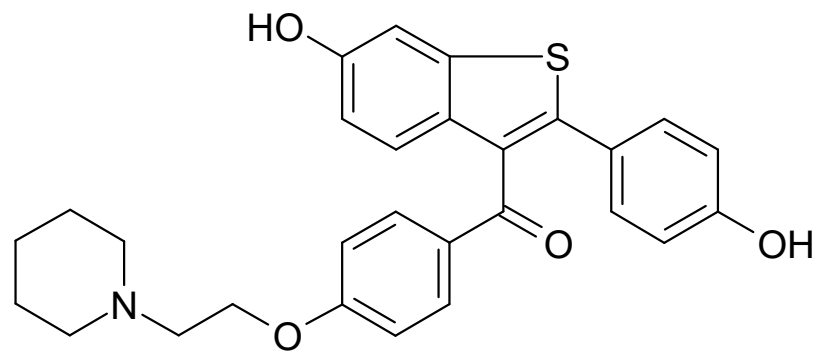


diethylstilbestrol



tamoxifen

Tamoxifeni citras ČL

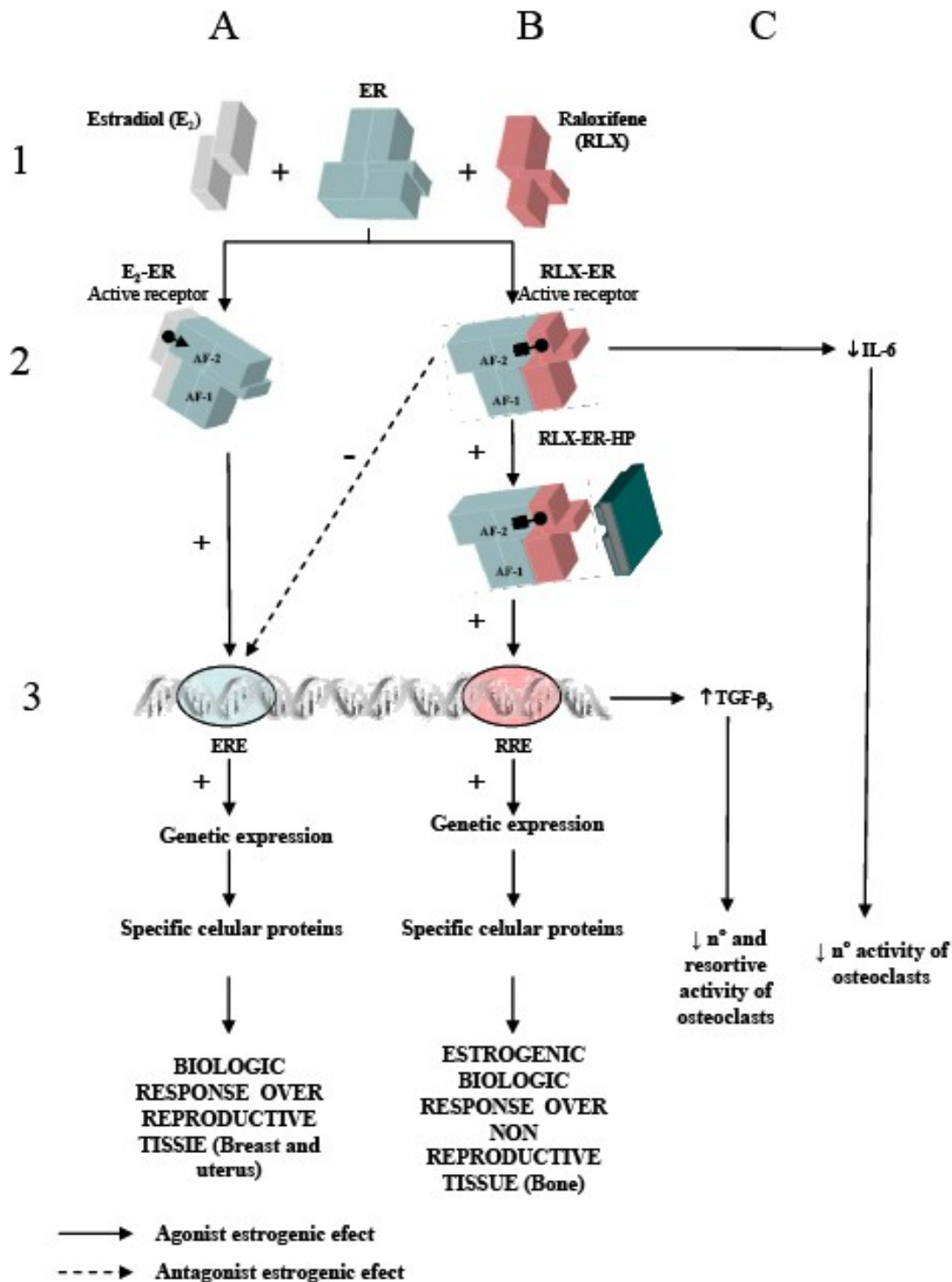


raloxifen

•SERM

- léčba nádorů prsu a endometria
- častá rezistence

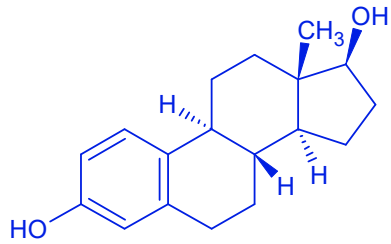
4.1 Selektivní modulátory estrogenních receptorů (SERM)



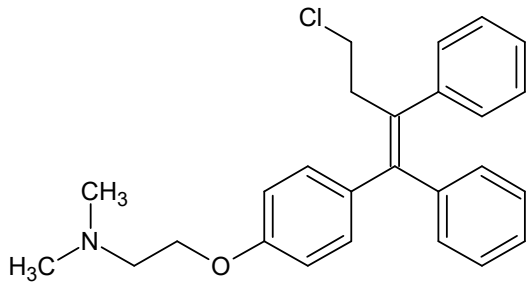
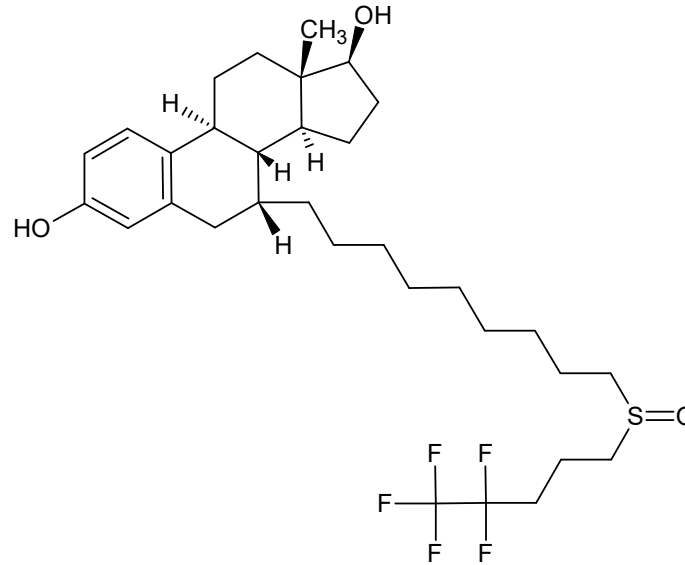
Mechanismus účinku raloxifenu

- 2 typy inakt. rp. proteinů - $ER\alpha$, $ER\beta$
- $ER\alpha$ se přeážně 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. (Spíše protinádorové) antiestrogeny



estradiol



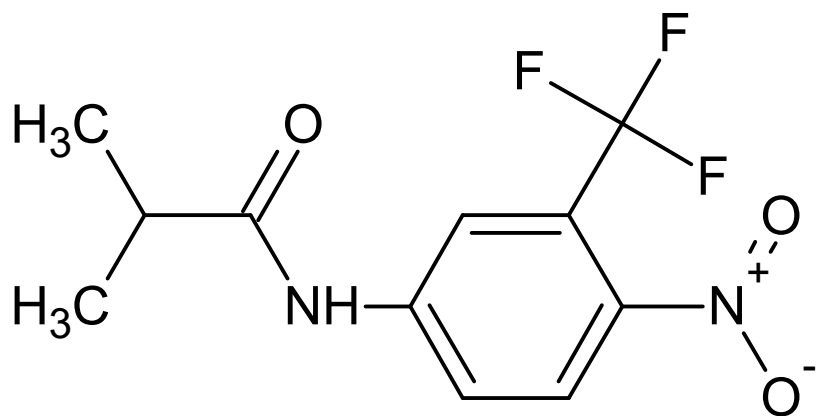
toremifene

- 1. generace SERM
- Fareston ® tbl.

fulvestrant

- váže se kompetitivně na estrogenní receptory
- bb. nádoru prsu ⇒ deformace estrogenních receptorů ⇒ ↓ vazba estradiolu
- působí na bb. rezistentní na tamoxifen
- Faslodex ® inj., Fulvestrant Sandoz ® inj.

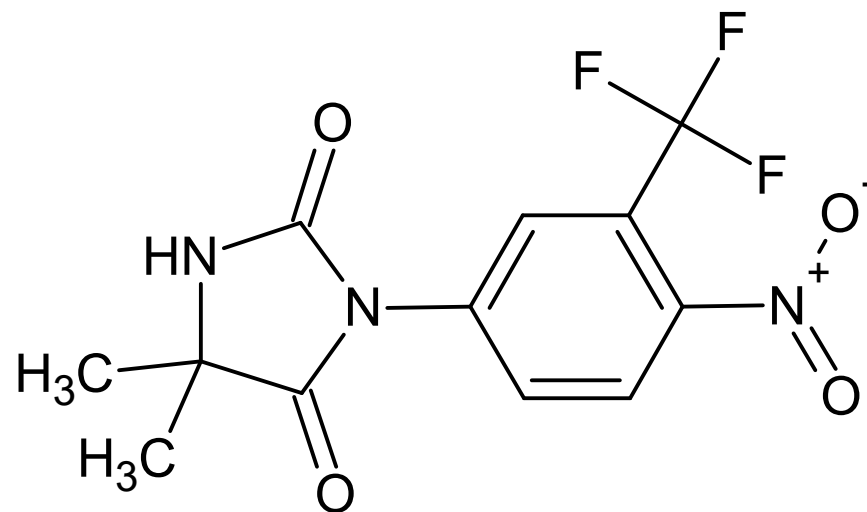
4.2 Antiandrogeny



flutamid

APO-Flutamide ® tbl.

- paliativní léčba pokročilých stadií nádoru prostaty
- kombinován s agonistou gonadorelinu (leuprorelin) nebo chir. kastrací

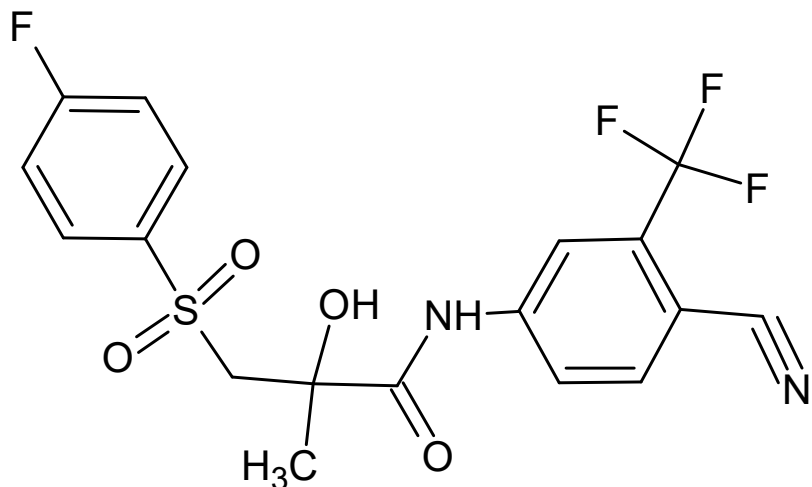


nilutamid

Nilutamide ® (reg. v USA)

- metastazující nádor prostaty v kombinaci s chirurg. kastrací

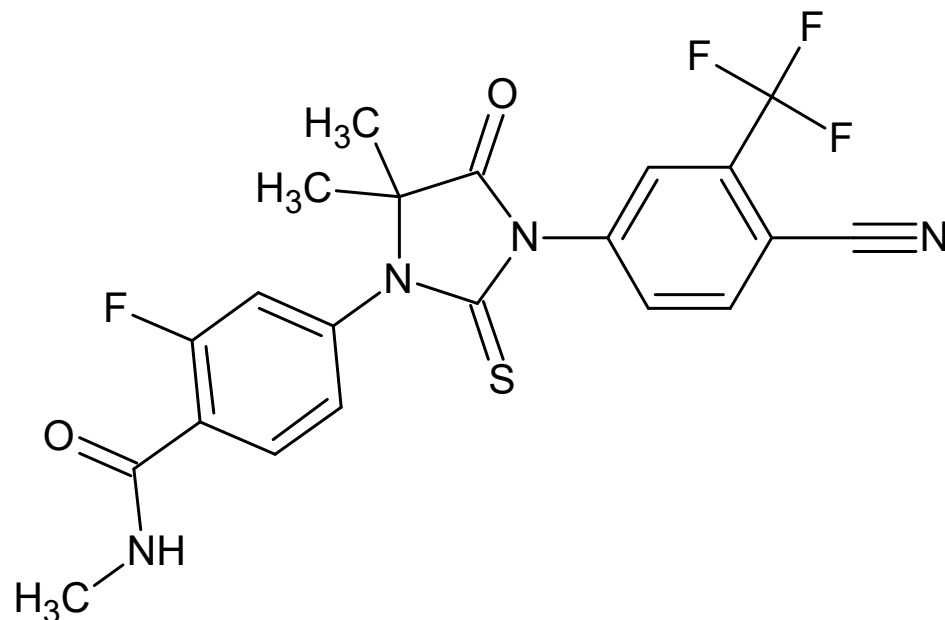
4.2 Antiandrogeny



bicalutamid

Bicaluplex ® tbl., Bicalutagen ® tbl.

- pokročilý nádor prostaty – samostatně nebo kombinován s prostatektomií nebo radioterapií
- (*S*)-enantiomer se vylučuje rychleji než (*R*)
- čistý a silný antagonist androgenních receptorů



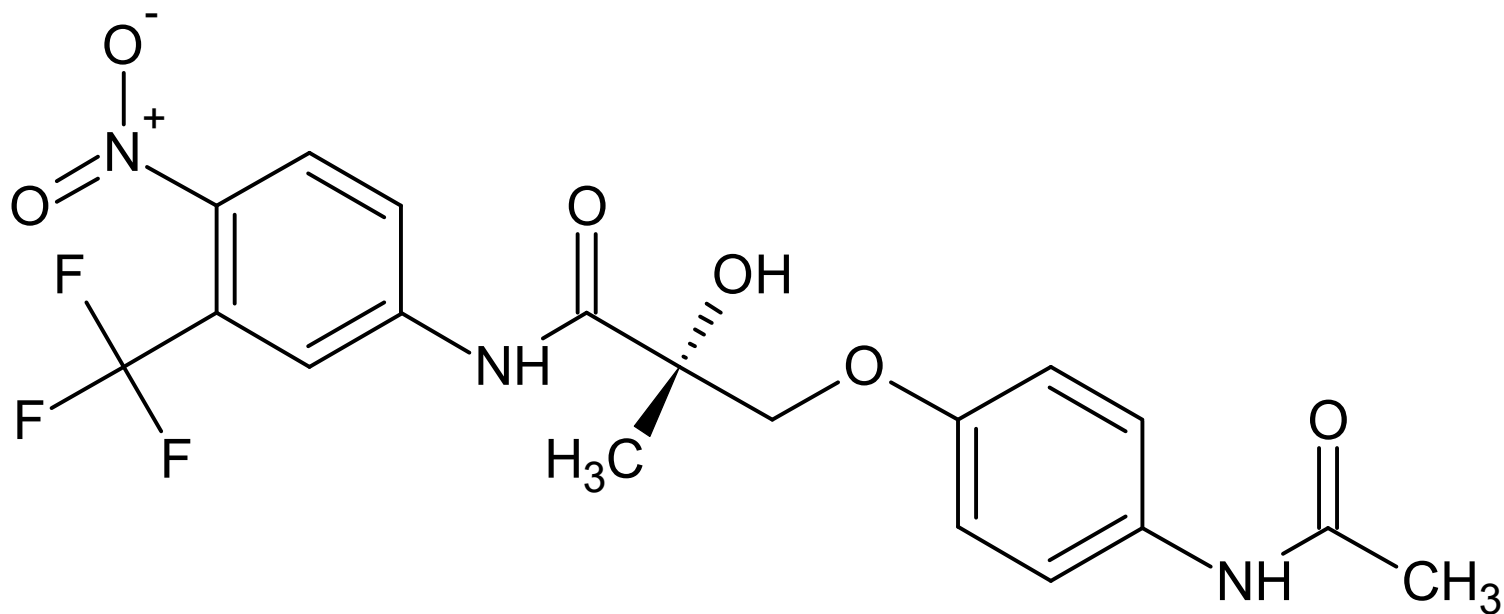
enzulatamid

Xtandi ® cps. (reg. v USA)

- inhibuje vazbu androgenů na androgenní receptory a nukleární translokaci androgenního receptoru a jeho interakci s DNA
- metastazující nádor prostaty rezistentní ke kastraci

4.2 Selektivní modulátory androgenních receptorů (SARM)

- látky prozatím v preklinickém zkoušení



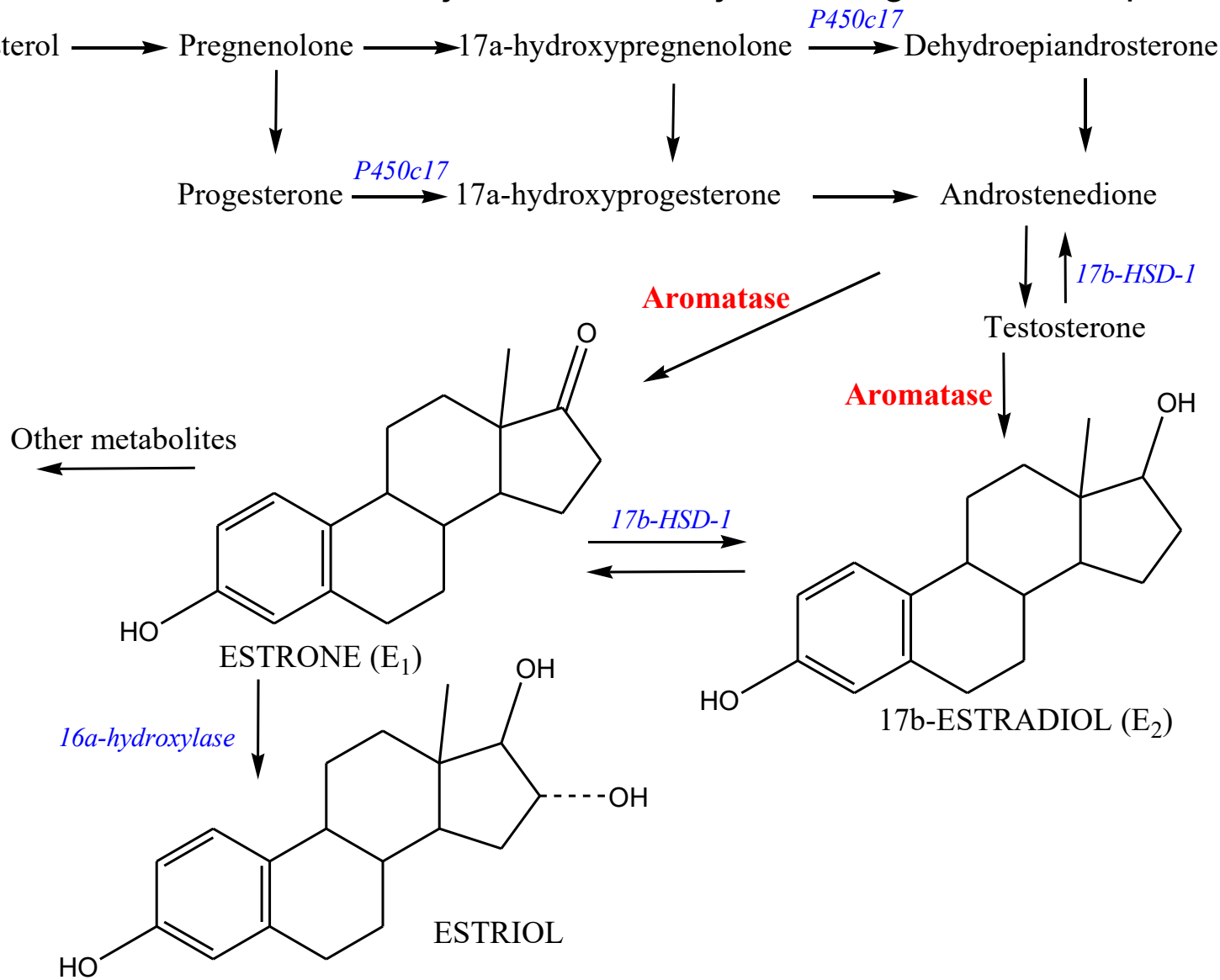
andarin

syn. S-4; GTX-007

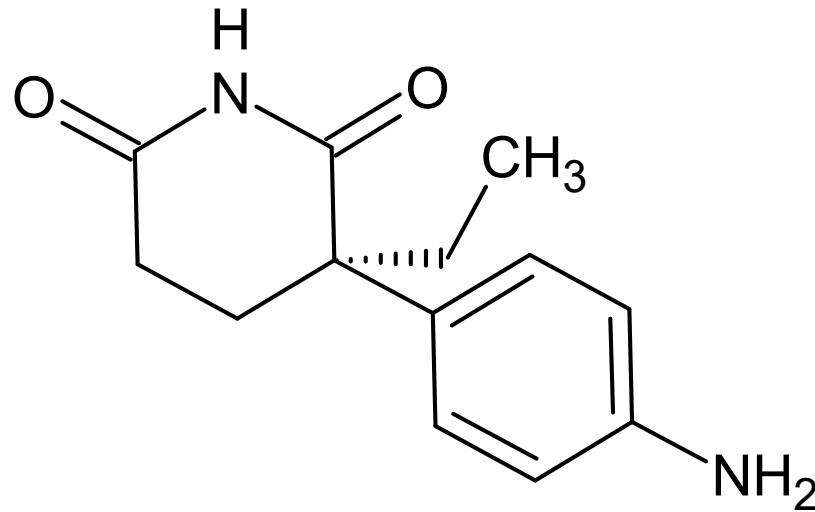
Inhibitory aromatasy

Aromatasa (EC 1.14.14.1) = cytochrom P450 aromatasa (CYP19a1 nebo P450arom)

- konvertuje androgeny v estrogeny
- poslední krok syntézy steroidů z cholesterolu
- tvorba estronu z androstendionu je hlavním zdrojem estrogenu u žen v postmenopauze



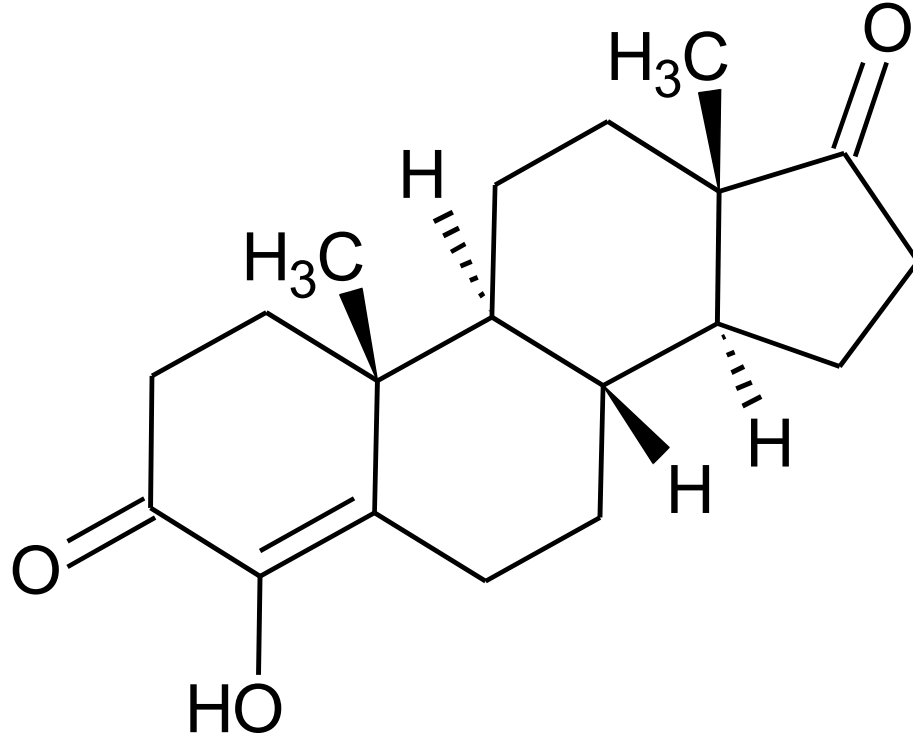
- inhibitory aromatasy využitelné v terapii hormonálně závislého karcinomu prsu
1. generace



aminoglutethimid

- blokuje hydroxylaci cholesterolu na C20 (přeměnu na pregnenolon)
- inhibuje aromatasu (významně ale jen, když v ovariích už neprobíhá)
- indukuje jaterní enzymy odbourávající steroidy
- blokuje též syntézu gluko- i mineralokortikoidů a androgenů; mnoho NÚ
- dnes v léčbě nádorů obsolentní; občas u Cushingova syndromu

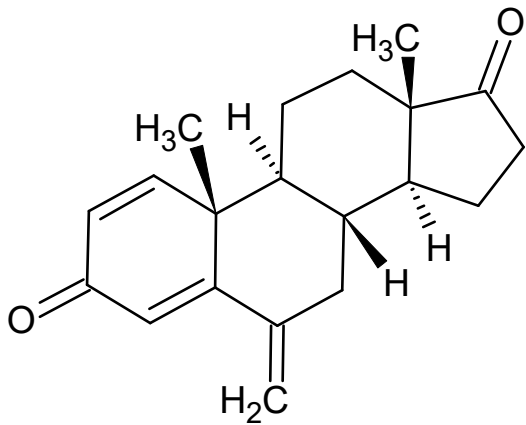
2. generace



formestan

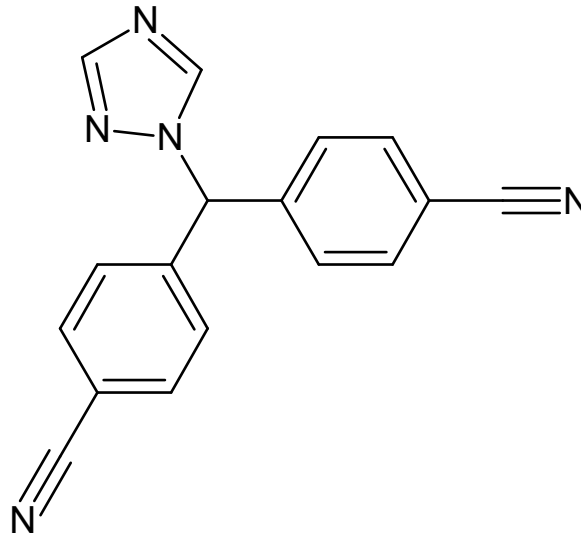
- účinnější, menší NÚ (není trankvilizace, kožní vyrážky)
- nutnost parenterálního podání (*i.m.*)

3. generace



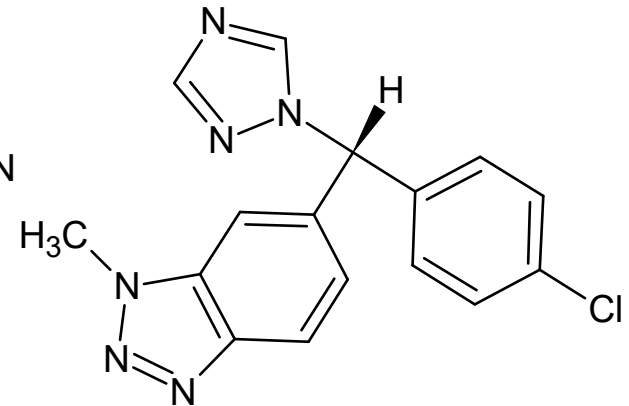
exemestan

Astexana ® tbl.,
Escepran ® tbl. ...



letrozol

Aletro ® tbl., Dracenax ® tbl.

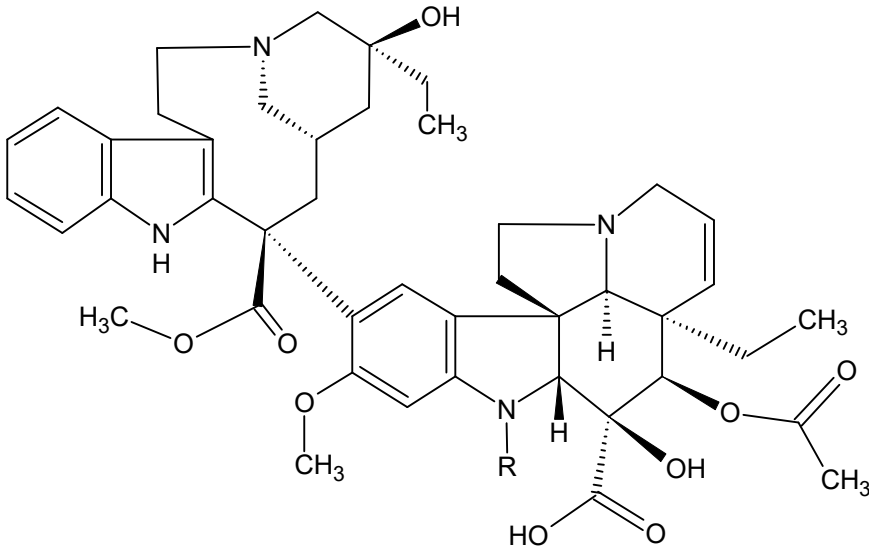


vorozol

- specifické, inhibujú jen aromatasu
- léčba karcinomu prsu včetně metastáz v kombinacích u postmenopauzálních žen
- NÚ hlavně na kosti: osteopenie, osteoporóza, fraktury

6.1 Alkaloidy rodu *Vinca*

- inhibitory mitózy
- blokují polymeraci tubulinu



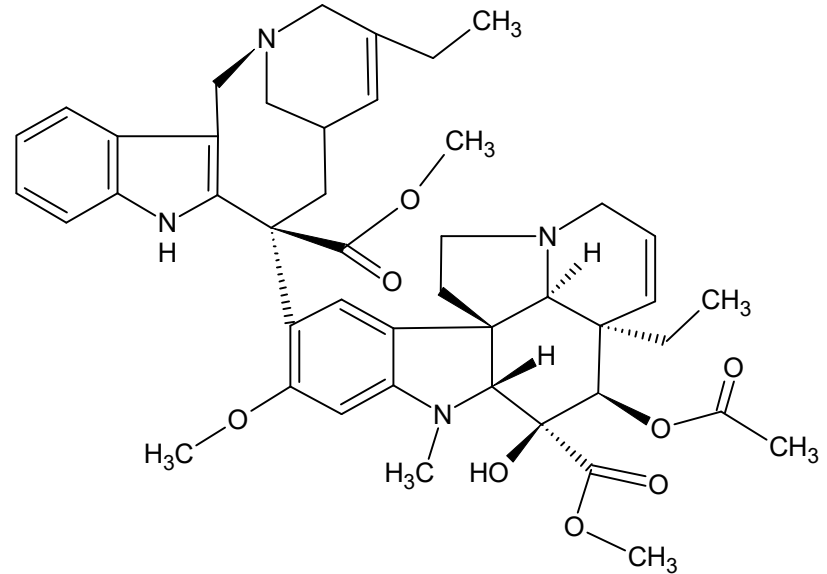
R = -COH **vinkristin**

Vincristini sulfas ČL

R = -CH₃ **vinblastin**

Vinblastini sulfas ČL

•izolovány z *Vinca rosea*

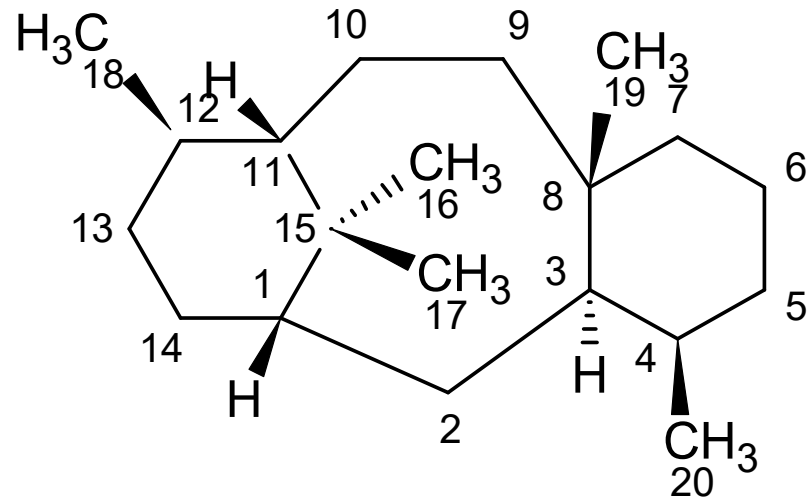


vinorelbin

Vinorelbini ditartras ČL

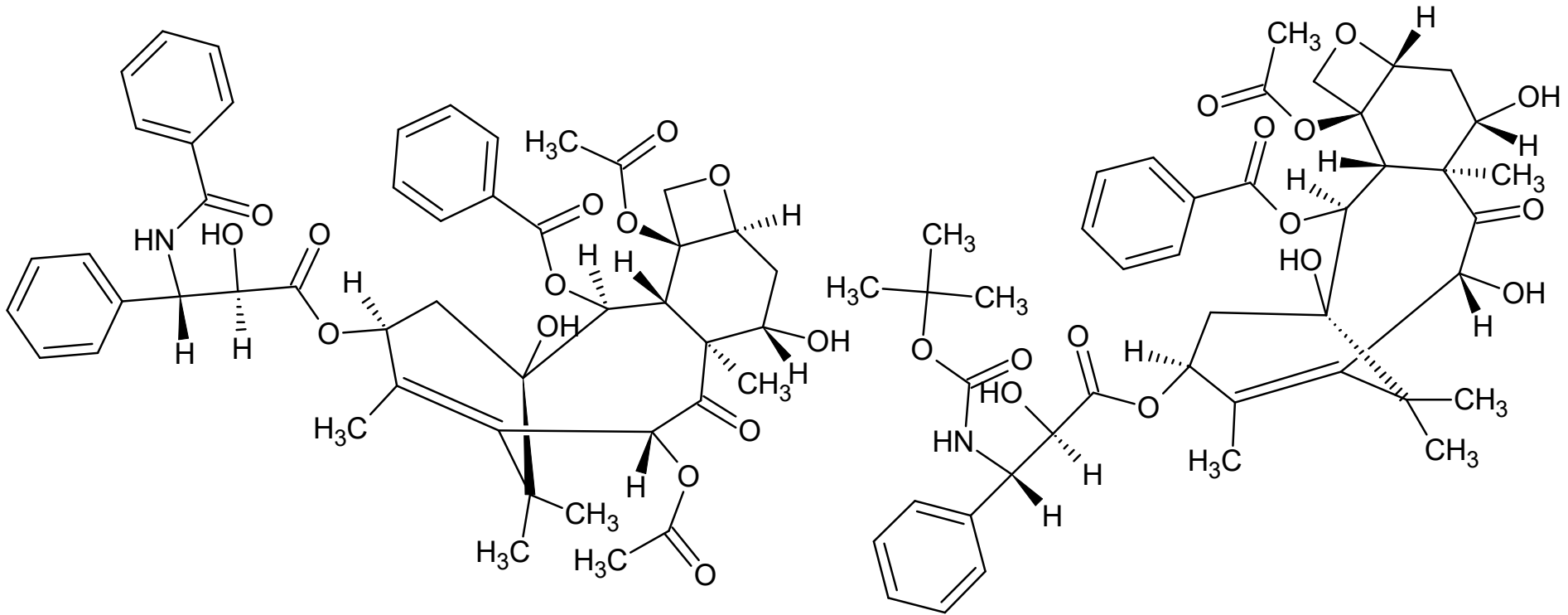
- semisyntetický
- nižší neurotoxicita

6.2 Taxany



- základní skelet: tricyklický diterpen taxan

6.2 Taxany



paclitaxel

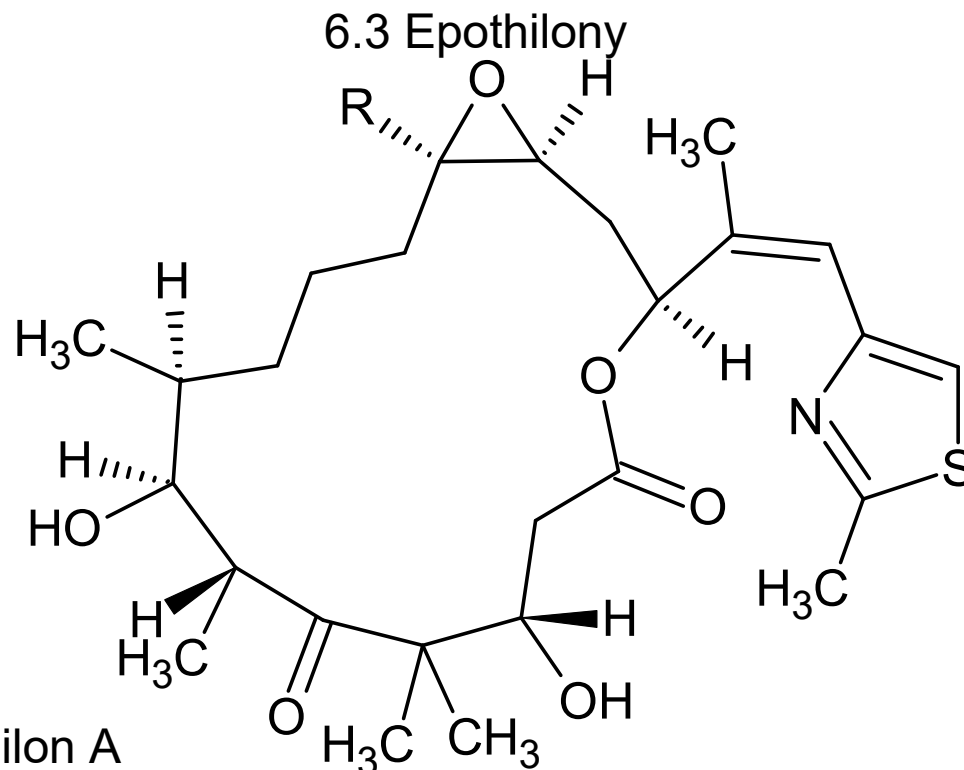
Paclitaxelum ČL

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

docetaxel

- polosyntetický derivát

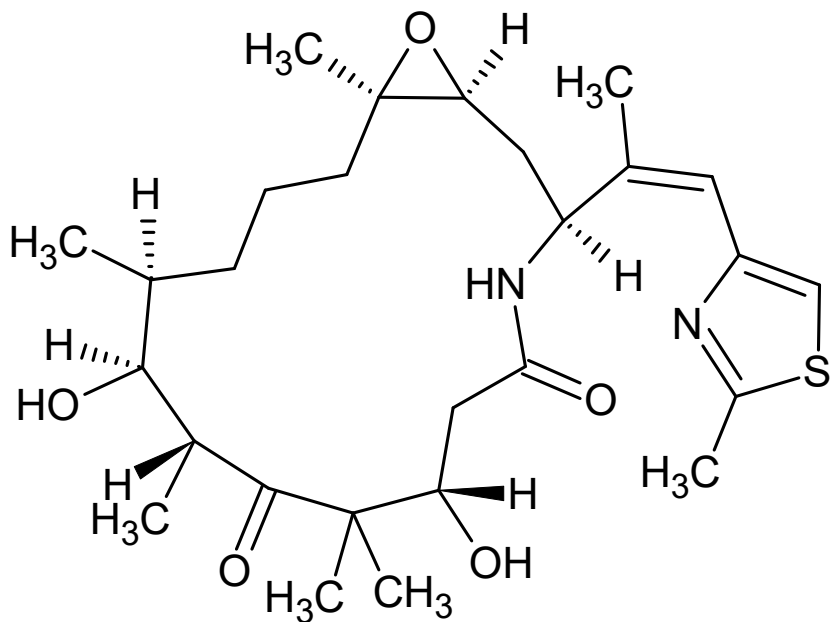
• MÚ: iniciují polymeraci tubulinu do mikrotubulů a stabilizují mikrotubuly v jejich polymerní formě i za podmínek, při nichž by měly depolymerizovat, čímž mimikují účinek protoonkogenních proteinů C-MOS



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

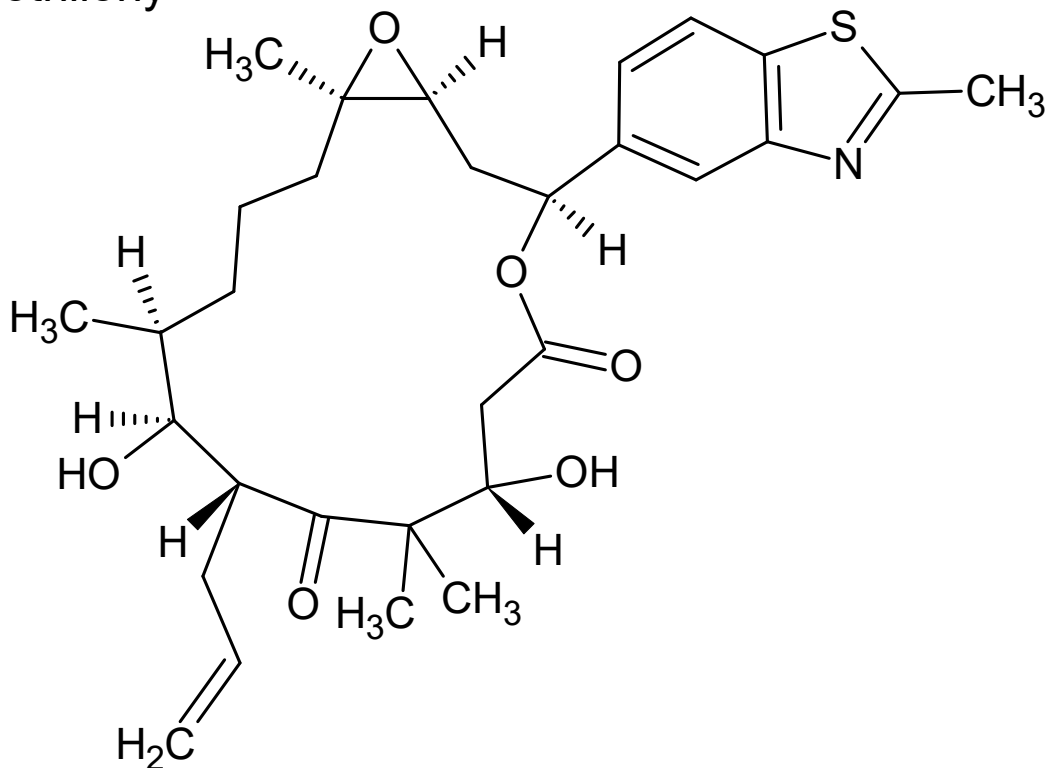


ixabepilon
BMS-247550

Ixempra®

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

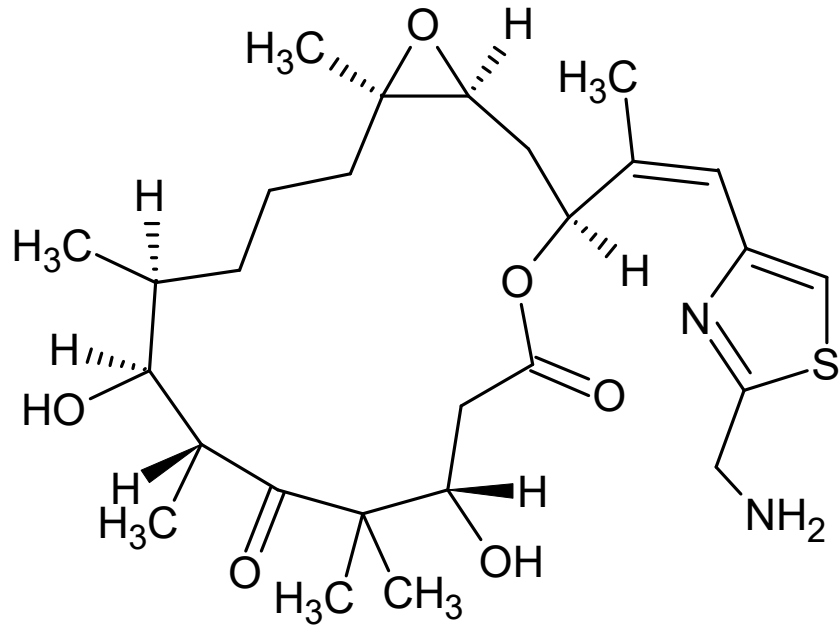
Epothilony



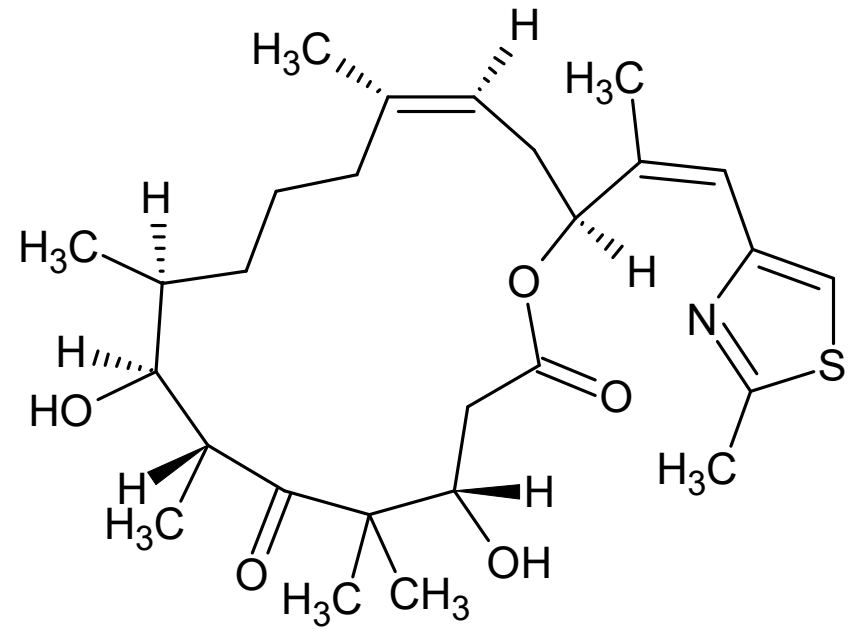
sagopilon
ZK-EPO

• vysoce účinný v b. liniích exprimujících P-glykoprotein

Epothilony



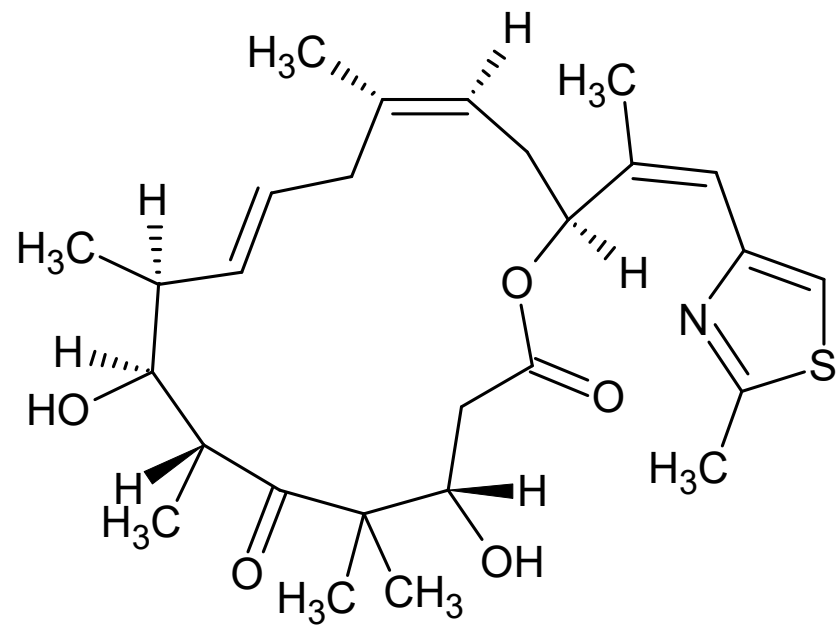
BMS-310705



epothilon D
KOS-862

•účinný na b. linie citlivé i rezistentní k taxanům

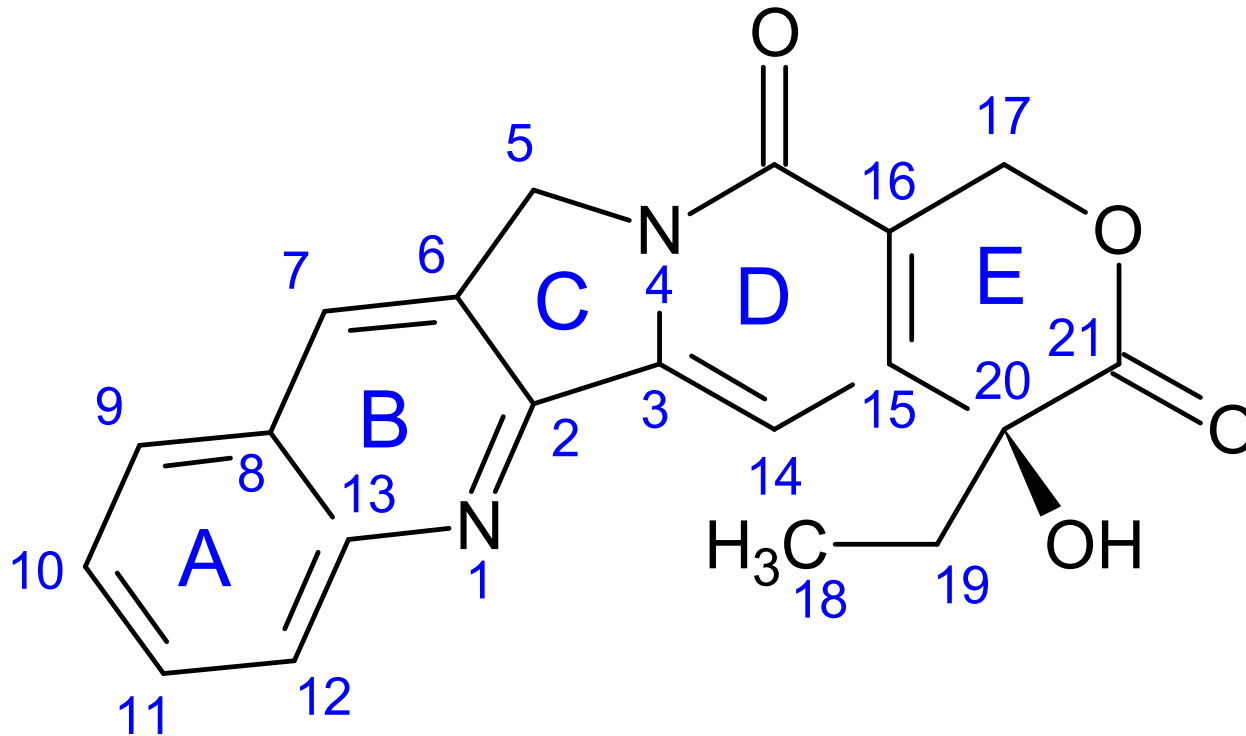
Epothilony



KOS -1584

7. Inhibitory topoisomerasy I

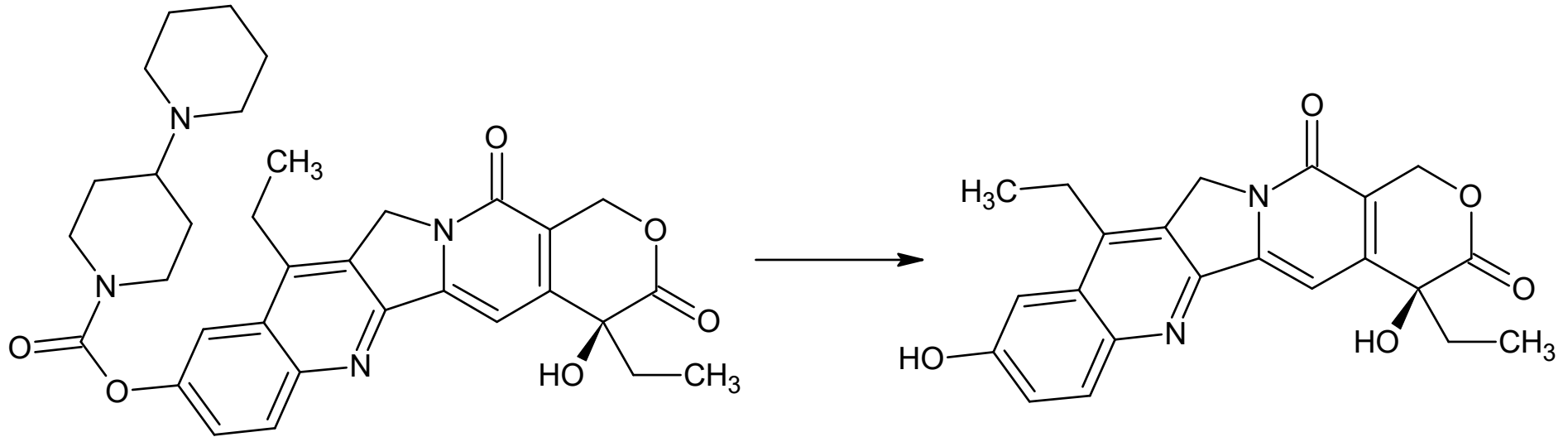
- topoisomerasa I: enzym účastnící se replikace, uvolňuje torzní napětí molekuly DNA před místem větvení
- tekany selektivně inhibují topoisomerasu I stabilizací kovalentního komplexu mezi enzymem a rozštěpeným vláknem DNA, který je normálně mezistupněm katalytického procesu
- inhibice vede ke vzniku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



kamptotecin

- alkaloid izolovaný ze dřeva čínského stromu *Camptotheca acuminata*

7. Inhibitory topoisomerasy I



irinotekan

Campto®

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

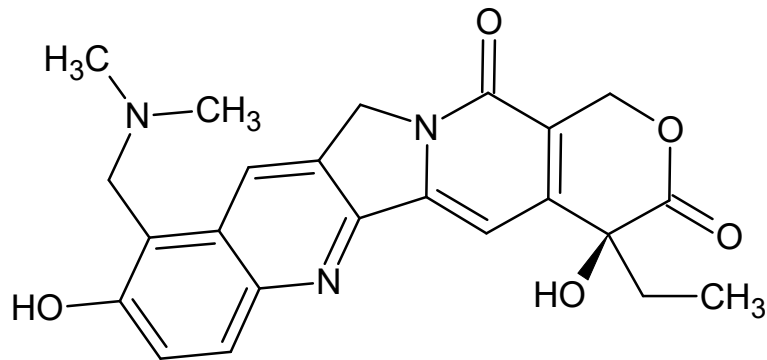
7-ethyl-10-hydroxykamptotecin

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

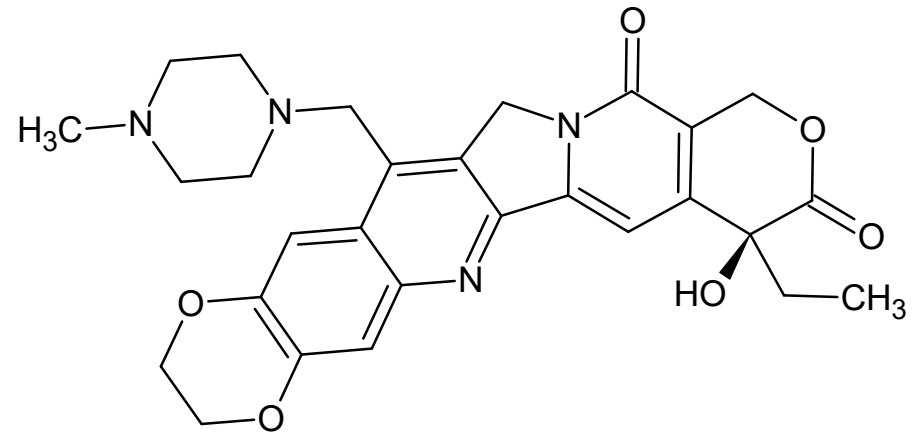
7. Inhibitory topoisomerasy I



topotekan

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

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



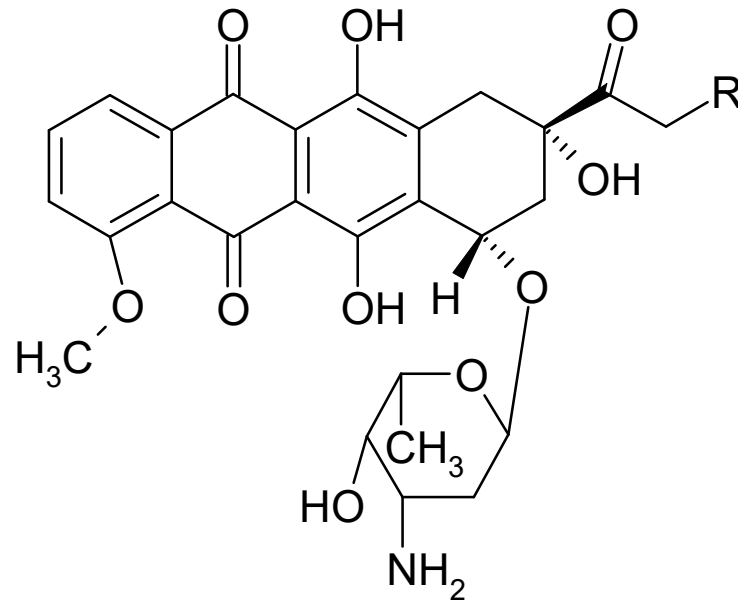
lurtotekan

syn. GI 147211

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

8. Antineoplastická antibiotika

Anthracykliny



R = H **daunorubicin**

Daunorubicini hydrochloridum ČL

R = OH **doxorubicin**

Doxorubicini hydrochloridum ČL

Doxorubicinini hydrochloridum ČL

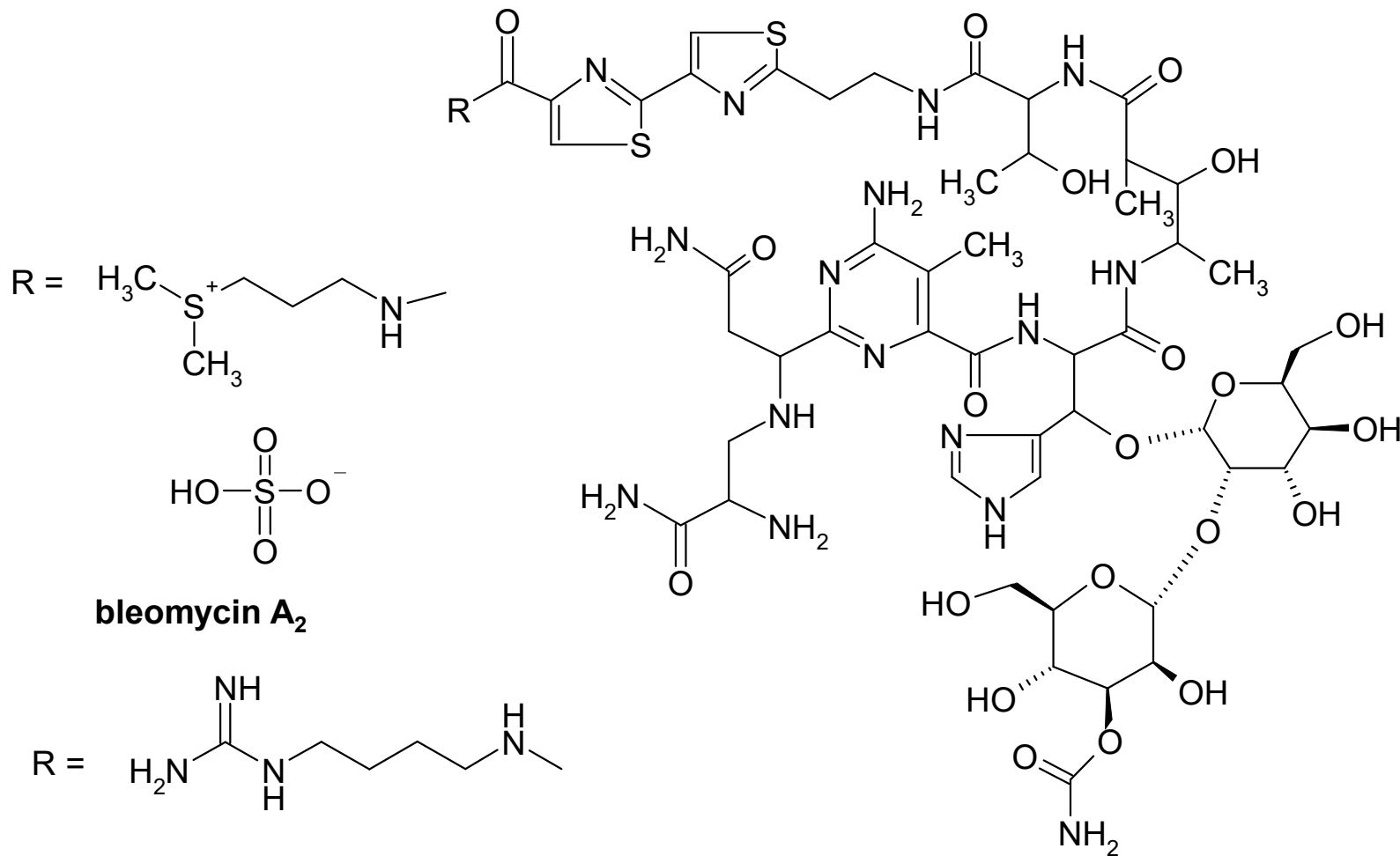
• *Streptomyces coeruleorubidus* nebo *peucetius*

Adriblastina ®, Myocet ®

• karcinom prsu, lymfomy, leukémie aj.

• MÚ: interkalace mezi nukleotidové páry ⇒ inhibice replikace, fungování DNA a RNA polymeras; též interakce s topoisomerasou II za vzniku štěpitelných forem DNA

Bleomycin



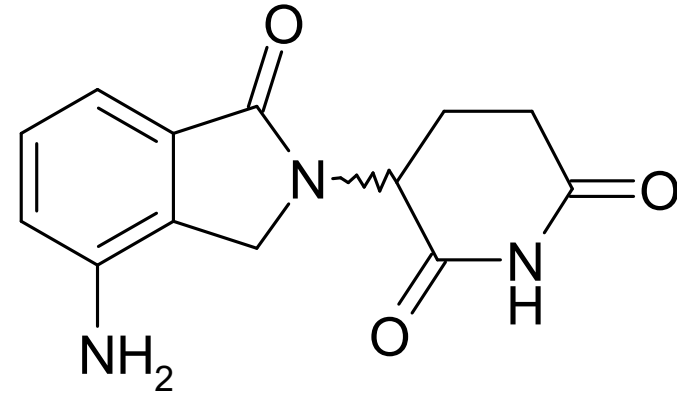
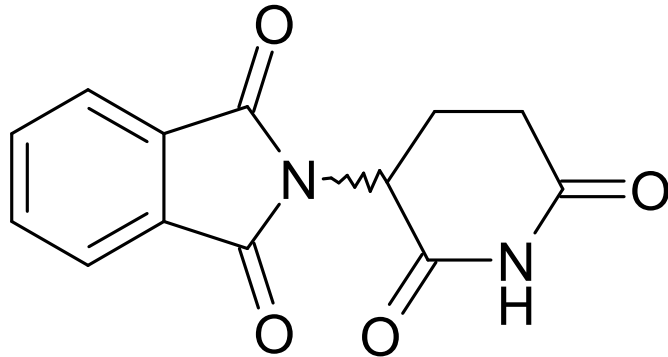
směs glykopeptidů ze *Streptomyces verticillus*

MÚ: průnik do jednořetězcové a dvouřetězcové DNA, výsledkem jsou ruptury řetězců DNA, což vede k inhibici buněčného dělení, růstu a syntézy DNA; též interakce s RNA a proteosyntézou: bb. ve fázích G2 a M nejcitlivější
Bleomycini sulfas ČL (. n H₂SO₄)

Bleomycin Teva® plv inj sol

9. 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

Thalidomide Celgene® cps.

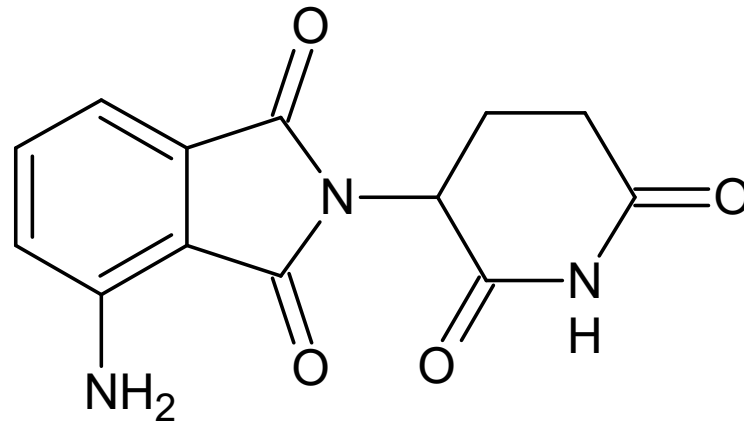
- původně hypnotikum (Contergan®), staženo pro teratogenitu S-enantiomeru, enantiomery však v organismu rychle racemizují
- induktor apoptózy
- mnohočetný myelom

lenalidomid

Revlimid® cps.

- antineoplastické, antiangiogenní, erytropoetické a imunomodulační účinky
- inhibuje proliferaci některých hematopoetických nádorových buněk (včetně plazmatických nádorových buněk MM a buněk s delecí na chromozomu 5)
- zvyšuje imunitu zprostředkovanou T buňkami a přirozenými zabíječi
- zvyšuje počet NKT buněk, inhibuje angiogenezi blokováním migrace a adheze
- endotelových buněk a vytváření vlásečnic
- léčba mnohočetného myelomu (+ melfalan), myelodysplazií, leukémií

Inhibitory
angiogeneze

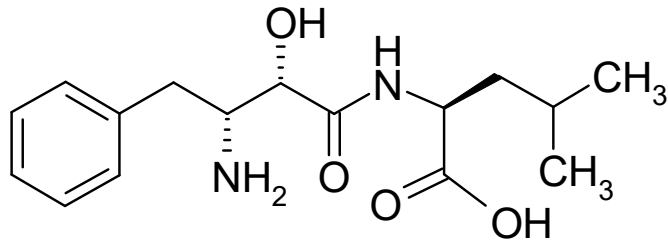


pomalidomid

Imnovid ® cps.

- „podléhá dalšímu sledování“ = „podmíněná“ registrace
- relabující a refrakterní mnohočetný myelom (+ dexamethason)
- tumoricidní účinek na myelomy, imunomodulační účinky
- pomalidomid zvyšuje imunitu zprostředkovanou T buňkami a NK buňkami a inhibuje tvorbu prozánětlivých cytokinů (TNF- α a IL-6) monocyty
- inhibuje angiogenezi blokováním migrace a adheze endotelových buněk

Inhibitory angiogeneze



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

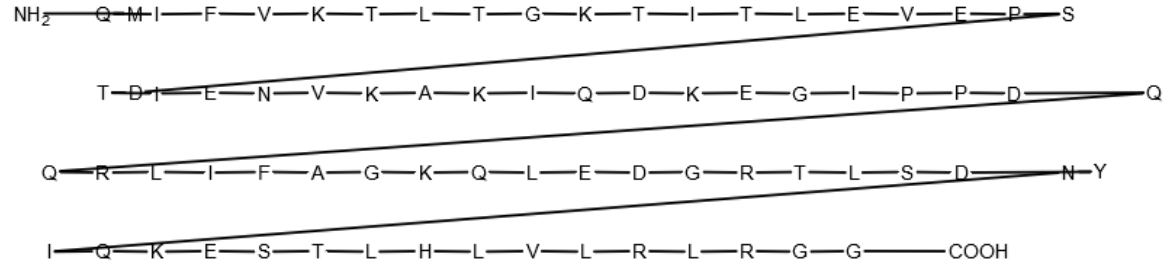
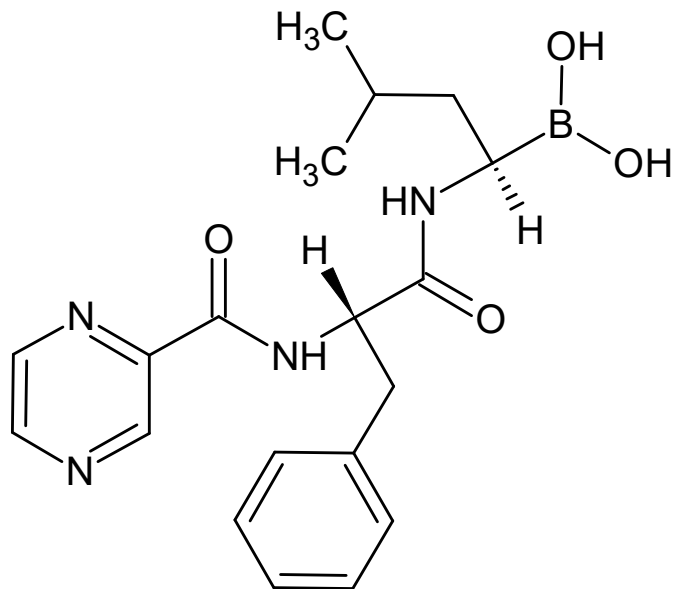
bestatin

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

10. Inhibitory proteazomu

Proteazom 26S je rozsáhlý proteinový komplex, který odbourává proteiny označené ubiquitinem. Ubikvitin-proteazomová cesta hraje nepostradatelnou úlohu v řízení odbourávání specifických proteinů a tím udržení homeostázy uvnitř buněk. Inhibice proteazomu 26S zabraňuje této cílené proteolýze a ovlivňuje mnoho signálních kaskád v buňce, což nakonec vede k apoptóze nádorové buňky.



ubikvitin

bortezomib

Bortega ®, Velcade ®, Zegomib ® plv. inj. sol.

- inhibuje NF-κB
- v přípravcích jako ester boronové kys. s manitolem
- mnohočetný myelom