

Protinádorová léčiva II

FarmChem08

**„Klasická“ protinádorová léčiva pro
standardní terapii**

Skupiny ATC klasifikace:

Skupina L01 - Antineoplastika

(bez „cílených“ a „biologických“ léčiv)

Skupina L02 - Endokrinní terapie

Skupina L03 - Imunostimulační látky

(pouze nízkomolekulární imunostimulátory)

Toxicita protinádorových léčiv

Podpůrné a doplňkové léky

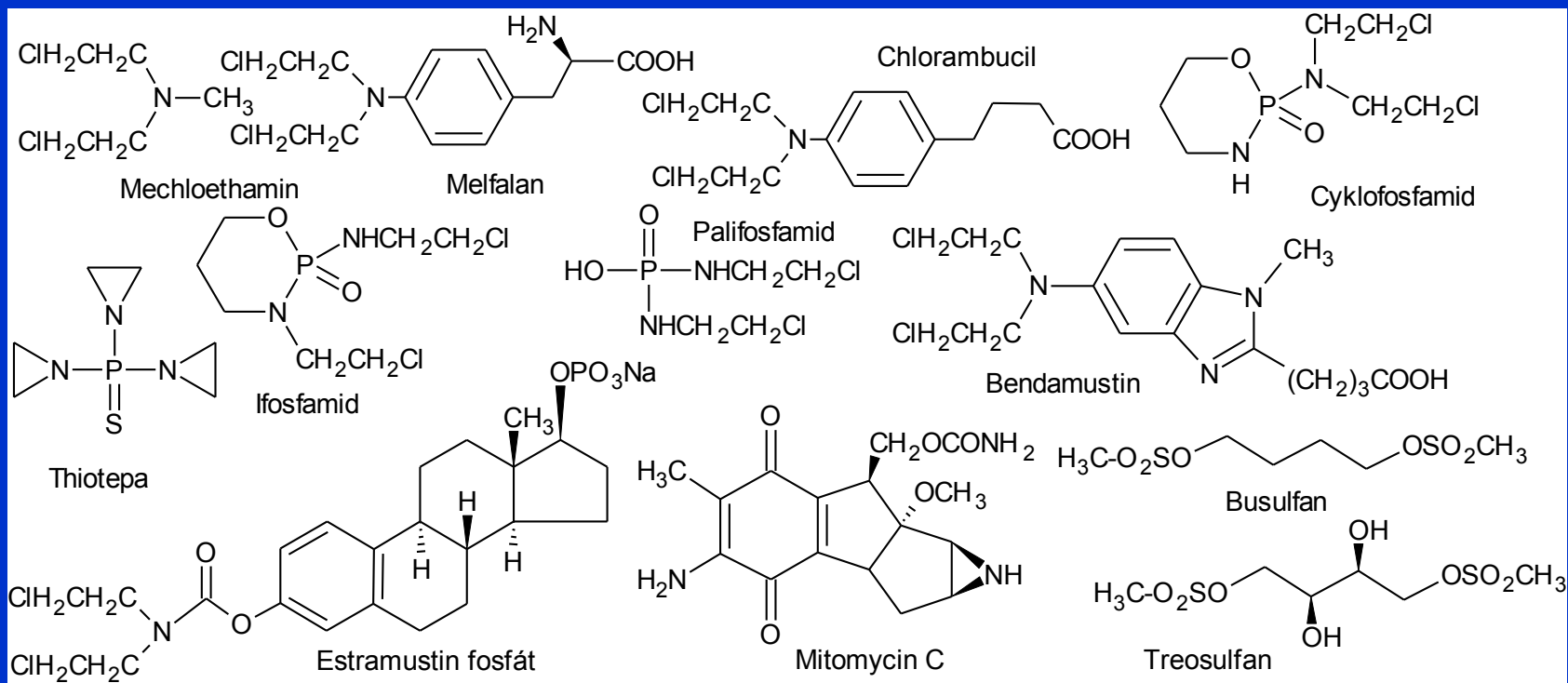
L01 – Antineoplastika

L01A – Alkylační látky

Alkylují nukleofilní skupiny v DNA, především dusík v poloze 7 guaninu
Většinou jsou bifunkční – mohou alkylovat dvě báze DNA (i z různých řetězců)

⇒ zábrana replikace a transkripce, zastavení růstu a dělení buněk, smrt buněk

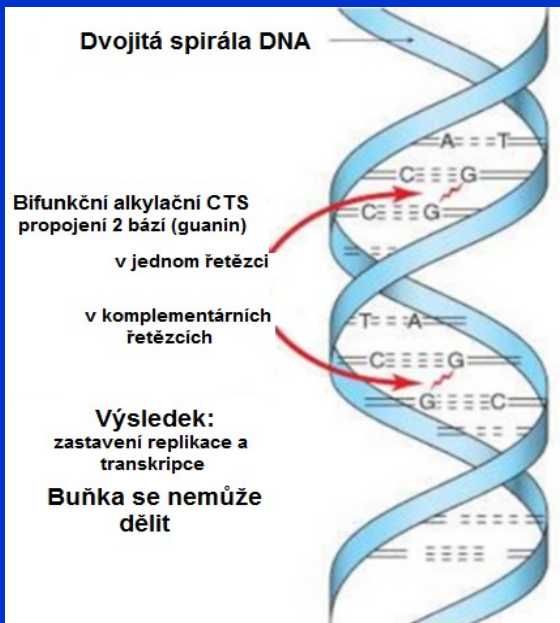
Mohou alkylovat i aminoskupiny bílkovin a tím ovlivnit aktivitu enzymů



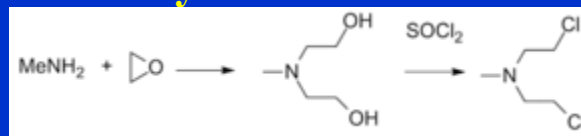
L01A – Alkylační látky

Mechanismus účinku – alkylace DNA

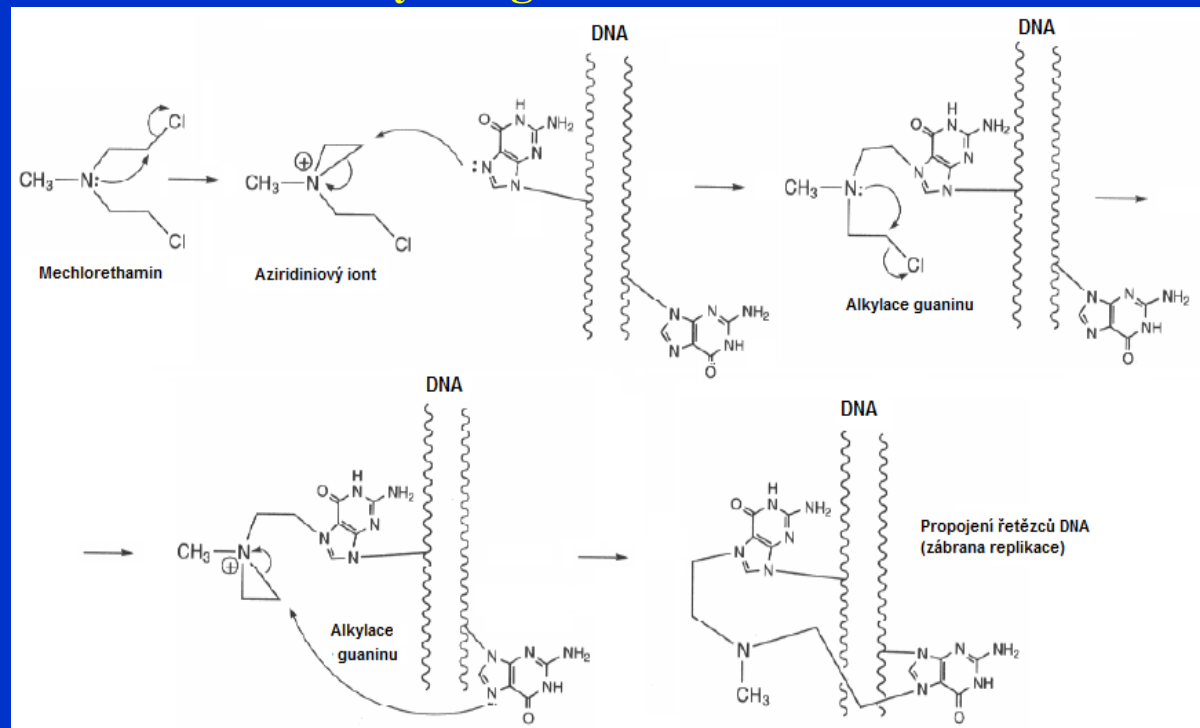
Příklad: mechlorethamin



– syntéza:



– alkylace guaninu v DNA

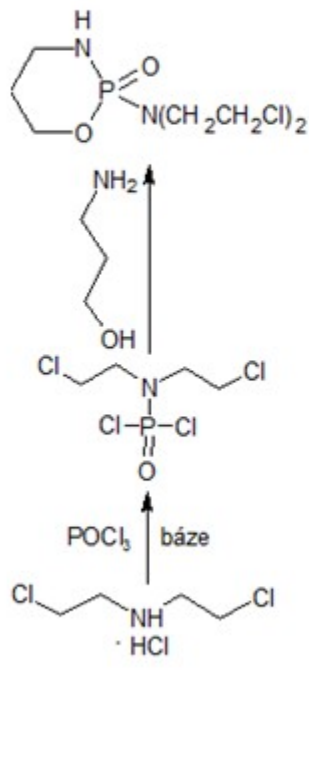


Cyklofosfamid - profarmakum

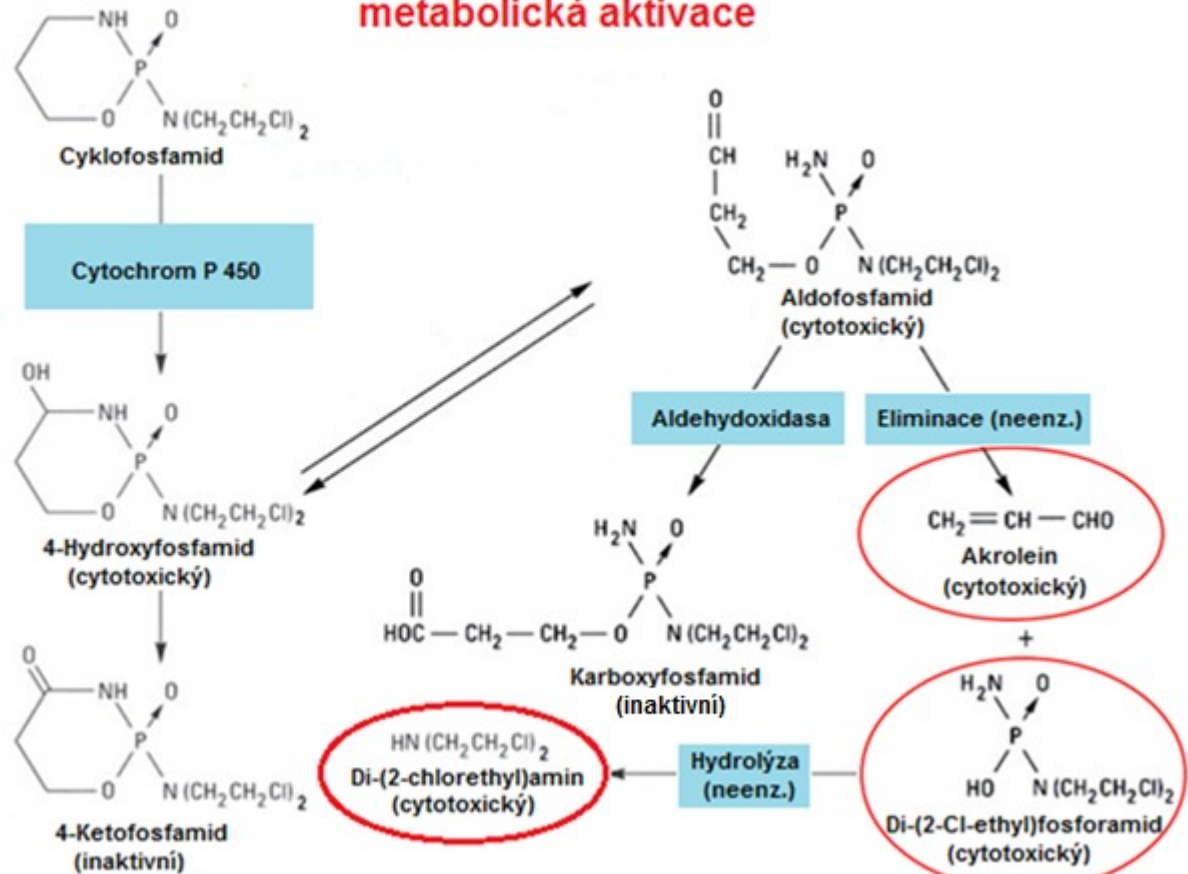
produkty metabolické aktivace alkylují DNA

Cyklofosfamid (profarmakum)

syntéza

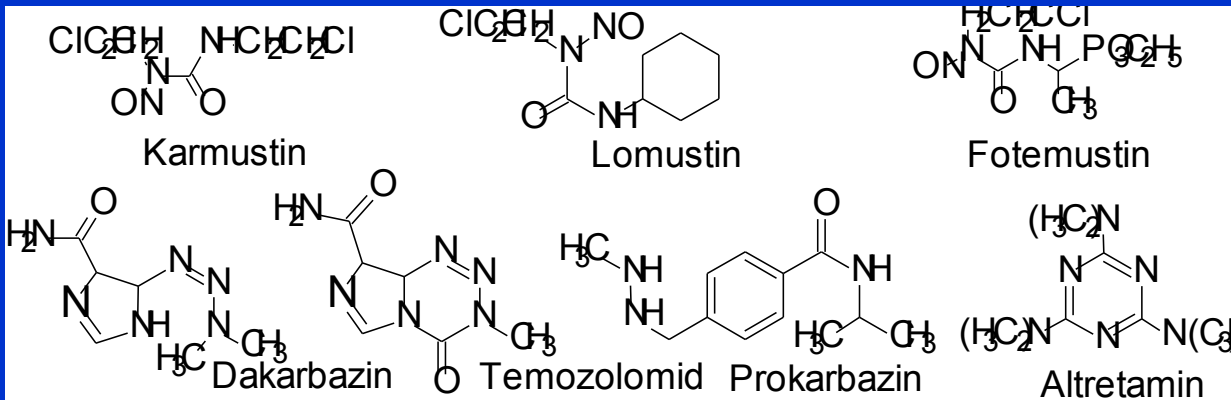


metabolická aktivace

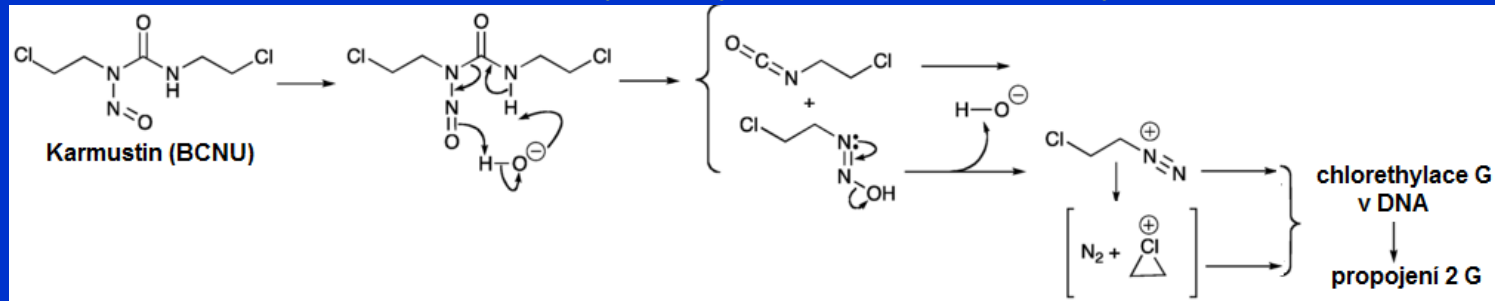


L01A - Alkylační látky

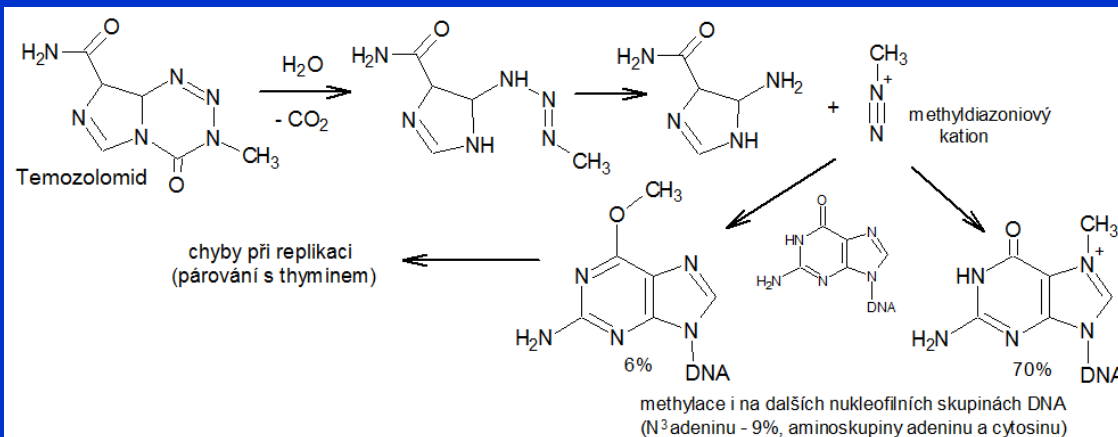
Nitrosomočoviny, triazeny a další alkylační látky:



Aktivace a účinek – nitrosomočoviny: alkylace DNA, karbamoylace bílkovin:



Temozolomid:



L02B -Antimetabolity:

Kyselina listová má důležitou roli při biosyntéze nukleotidů:

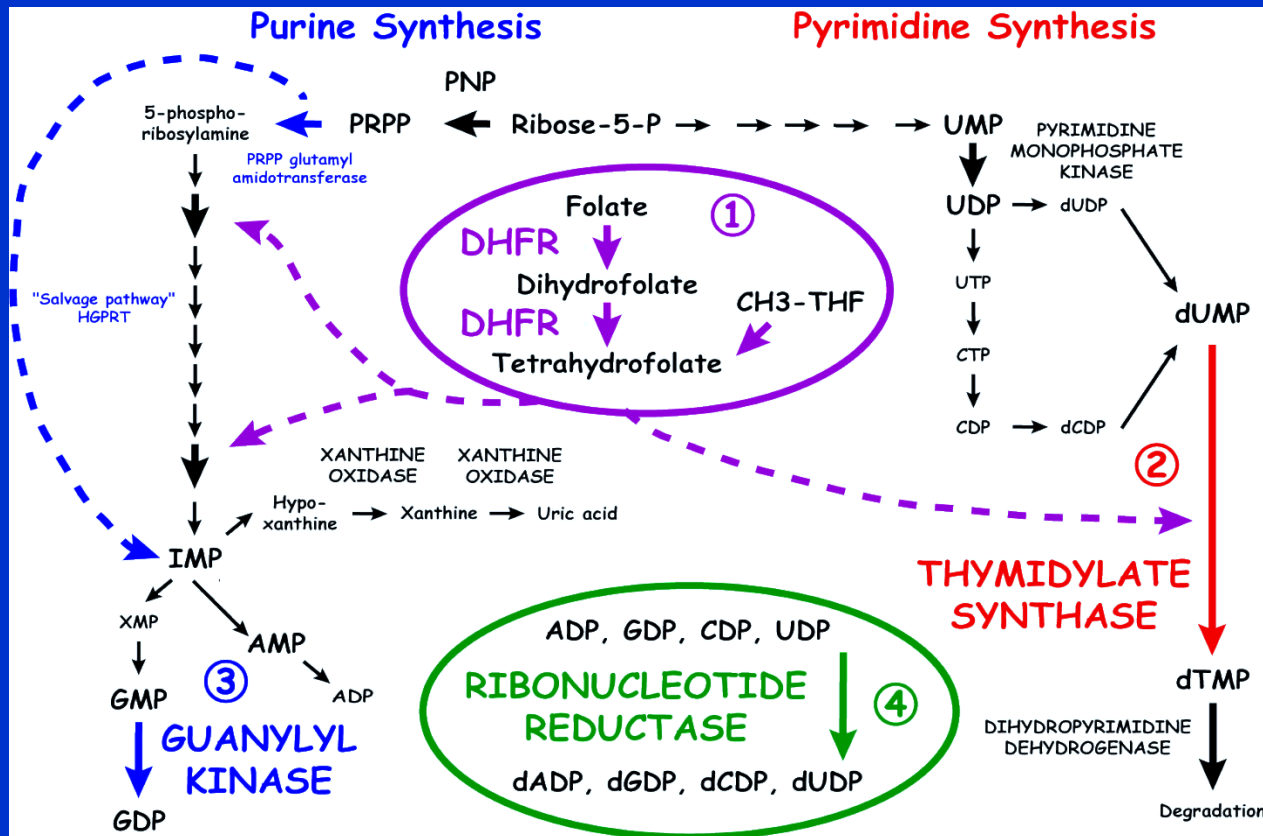
Kyselina listová → kyselina dihydrolistová → kyselina tetrahydrolistová →

→ N¹⁰-formyltetrahydrolistová kyselina → → → purinové nukleotidy



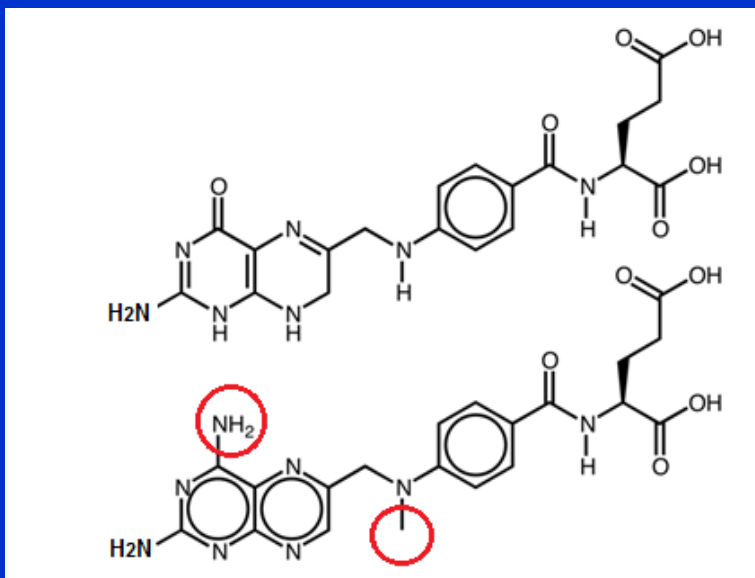
N⁵,N¹⁰-methylentetrahydrolistová kyselina → → → thymidin-5'-fosfát

Klíčový enzym: dihydrofolátreduktasa ⇒ inhibice DHFR zablokuje syntézu DNA



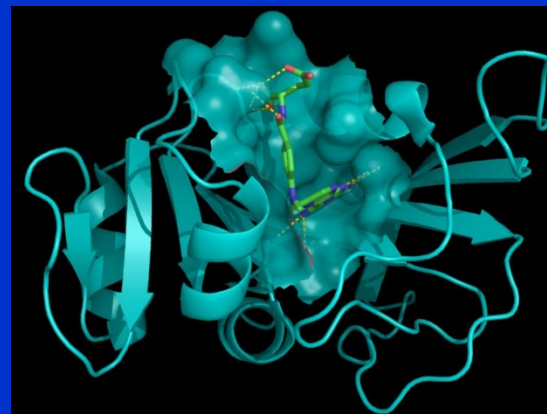
Analoga kyseliny listové

Klíčový enzym: dihydrofolátreduktasa (DHFR)



← přirozený metabolit:
dihydrolistová kyselina

← antimetabolit:
**methotrexát
(MTX)**



MTX v aktivním místě DHFR

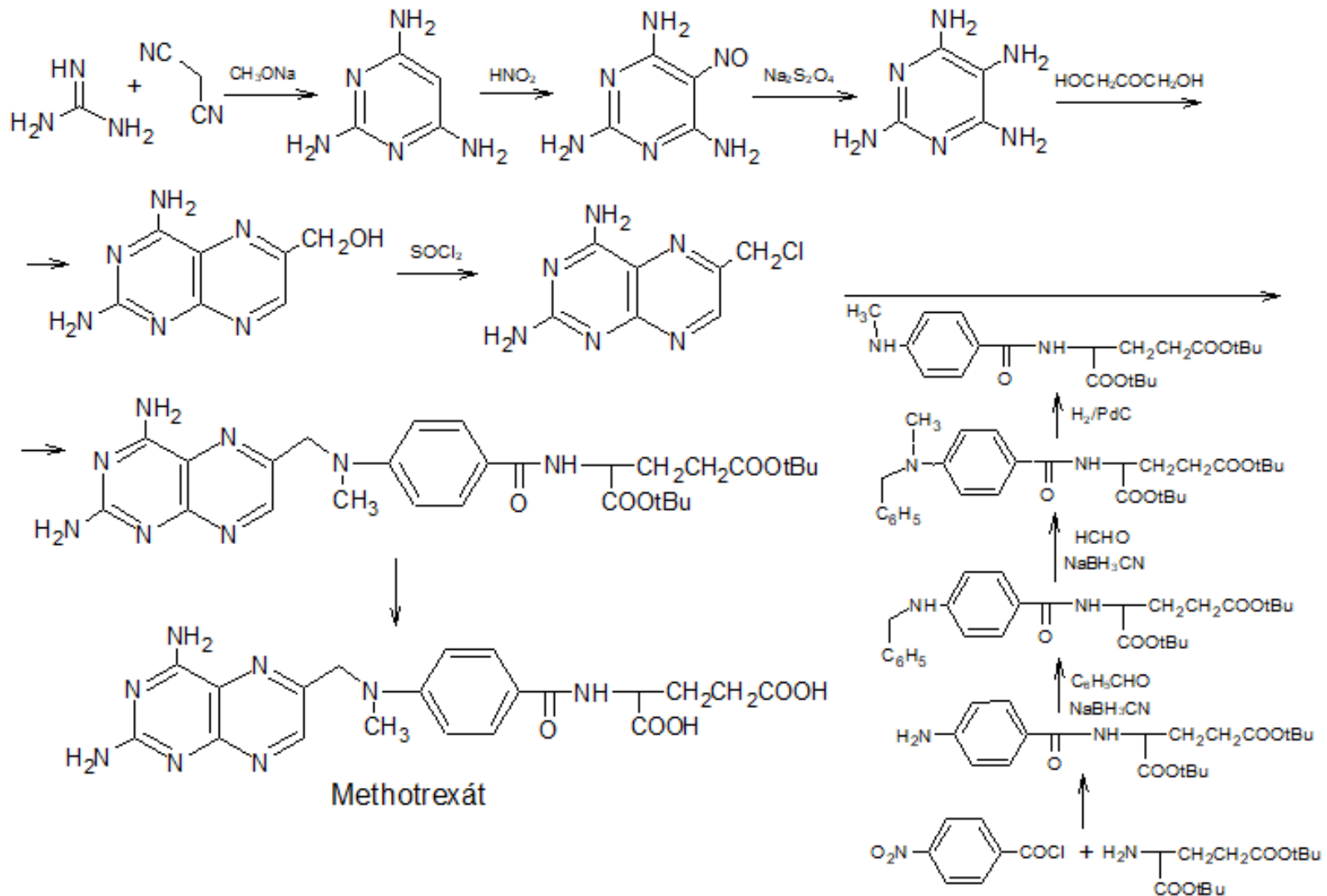
1948 – aminopterin – léčba dětí s akutní lymfoblastickou leukemií – vysoká toxicita

1951 – methotrexát (amethopterin) – nádory prsu, lepší terapeutický index

postupně v terapii dalších nádorů – spolu s antidotem (leukovorinem/kyselinou folinovou – záchranná terapie)

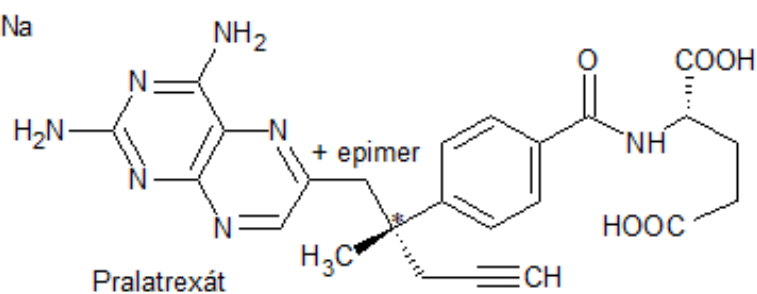
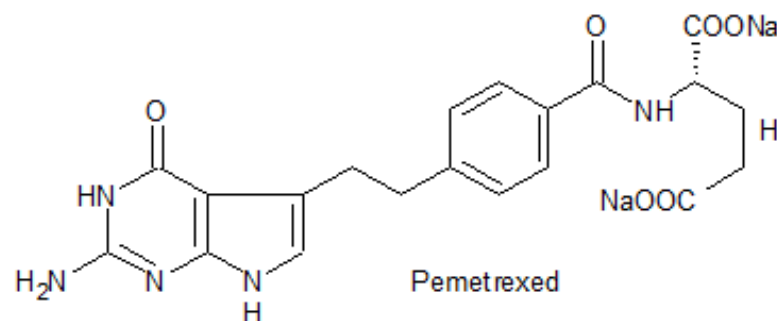
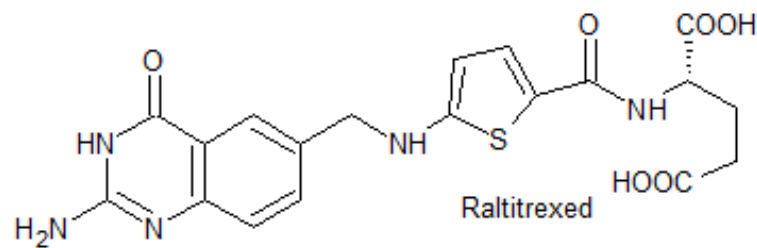
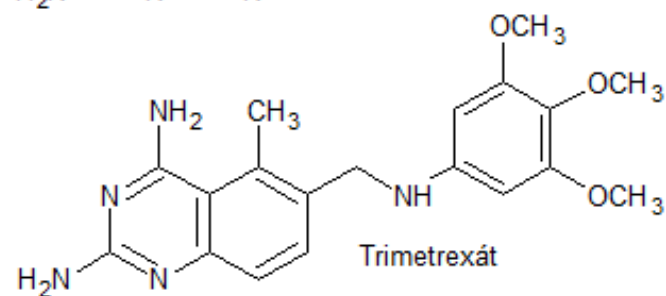
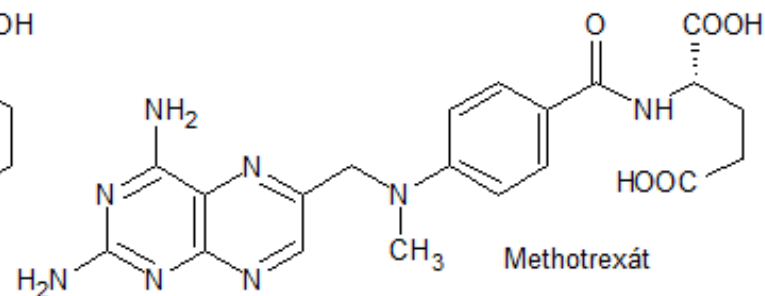
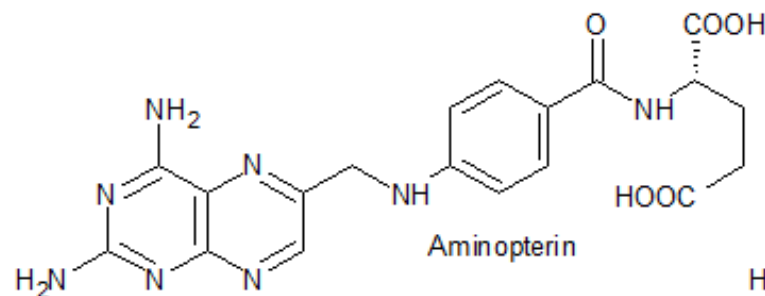
(1988 – MTX schválen v neonkologické indikaci – pro léčbu reumatoidní artritidy)

Methotrexát – jedna z popsaných syntéz



L01BA - Analoga kyseliny listové

klasické i nové antimetaboly



L01BB - Analoga purinových nukleosidů

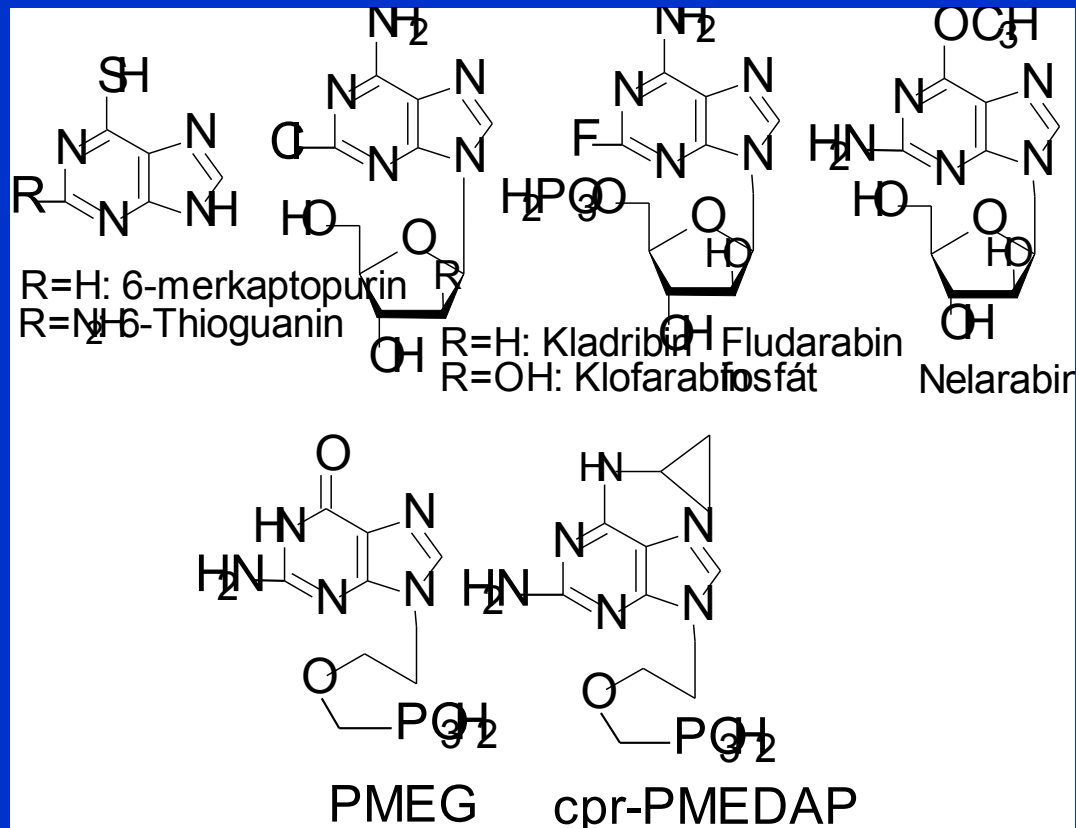
Blokáda biosyntézy a vzájemných přeměn purinových nukleotidů

6-merkaptopurin a 6-thioguanin blokují přeměnu GMP na GDP, GMP se v buňce hromadí a zpětnovazebně brzdí první kroky biosyntézy purinových nukleotidů

→ buňka nemá dostatek stavebních kamenů pro biosyntézu DNA a RNA

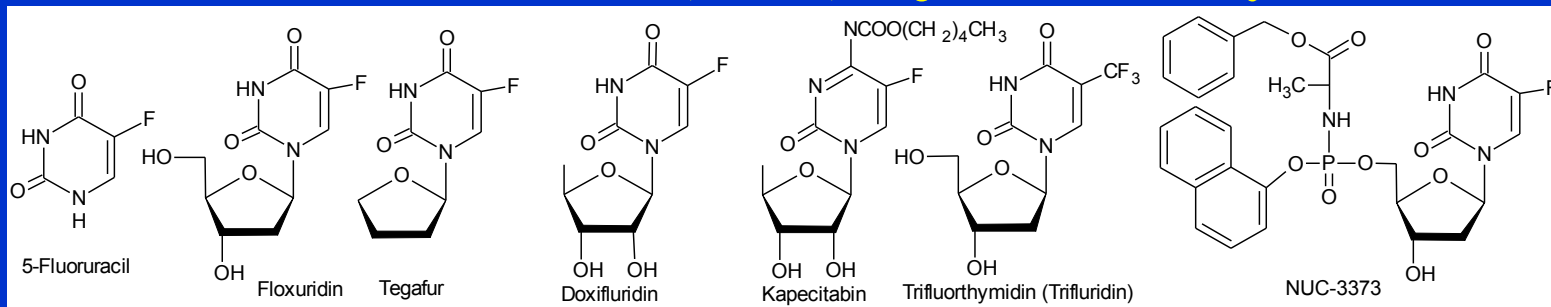
Další purinové antimetabolity rovněž brzdí biosyntézu nukleových kyselin

Zásah do tvorby nukleových kyselin → blokování růstu a dělení buněk



L01B - Antimetabolity

L01BC - Analoga pyrimidinových nukleosidů 5-Fluoruracil (5-FU) a jeho deriváty



Hlavní účinek: inhibice thymidylátsynthasy → blokáda vzniku DNA

v buňce je 5-FU převáděn na 5-fluor-2'-deoxyuridinmonofosfát, který inhibuje metylaci dUMP na thymidin. Část FU přechází na 5-F-dUTP, který je zabudován do DNA → zlomy i jiná poškození DNA

Leukovorin zvyšuje účinnost 5-fluoruracilu

po převedení na methylenetetrahydrolistovou kyselinu vytváří s 5-FUMP a thymidylátsynthasou ternární komplex (stabilnější než binární komplex 5-FUMP) → kombinace je účinnější než samotný 5-FU

Enzymatická degradace 5-FU dihydropyrimidindehydrogenasou (DPDH)

redukce na 5-fluor-5,6-dihydrouracil, hydrolýza na α -fluor- β -alanin

Profarmaka 5-FU – tegafur a kapecitabin – výhoda proti 5-FU: orální podání

kapecitabin – v organismu převáděn ve 3 krocích na 5-FU

tegafur – oxidován na 5-FU cytochromem, podáván v kombinaci s inhibitory metabolické degradace 5-FU:

Orzel = tegafur + uracil

S-1 (Teysuno) = tegafur + 2,4-dihydroxy-5-chlorpyridin (gimeracil) + K oxonát (oteracil)

Trifluorthymidin (trifluridin, TFT) – orální podání – zabudování do DNA

přípravek Lonsurf (Taiho): TFT + tipiracil (= 5-chlor-6-(2-iminopyrolidinylmethyl)-uracil)

NUC-3373 – v organismu převáděn na 5-F-dUMP, ale mnohem účinněji než 5-FU

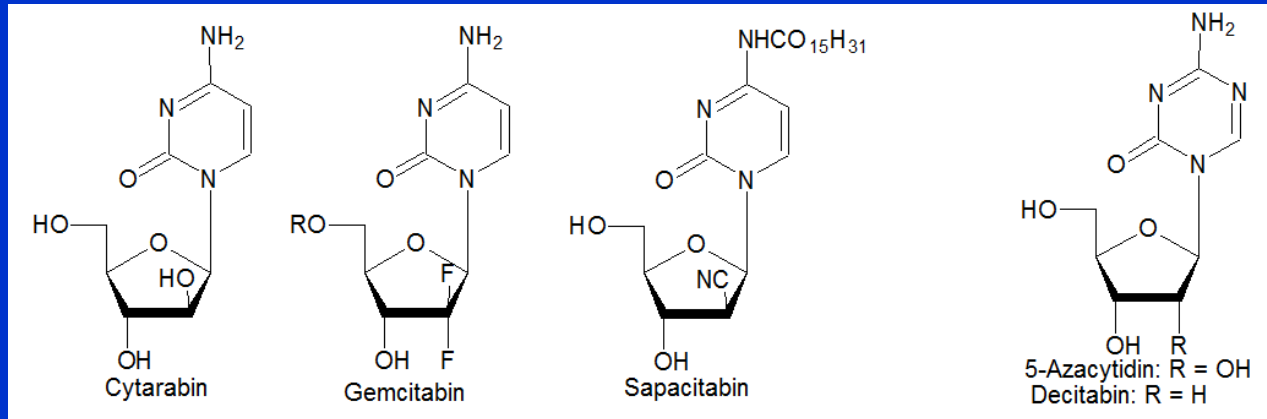
na rozdíl od 5-FU není degradován dihydropyrimidindehydrogenasou

nový přípravek, v r. 2017 zahájeno klinické zkoušení při léčbě nádorů střev a konečníků a nádorů prsu

L01B - Antimetabolity

L01BC - Analoga pyrimidinových nukleosidů

Analoga cytidinu



Cytarabin – brzdí buněčný cyklus (přechod z fáze G1 do fáze S)

- může být zabudován do DNA i RNA
- mechanismus účinku není přesně znám
- účinný u leukemií a lymfomů

Gemcitabin – inhibuje thymidylátsynthasu a ribonukleotidreduktasu

- může být převeden na 5'-trifosfát a zabudován do DNA, přitom zastavuje replikaci DNA, čímž vyvolává buněčnou smrt (apoptosu)
- účinný u nádorů pankreatu i některých dalších nádorů

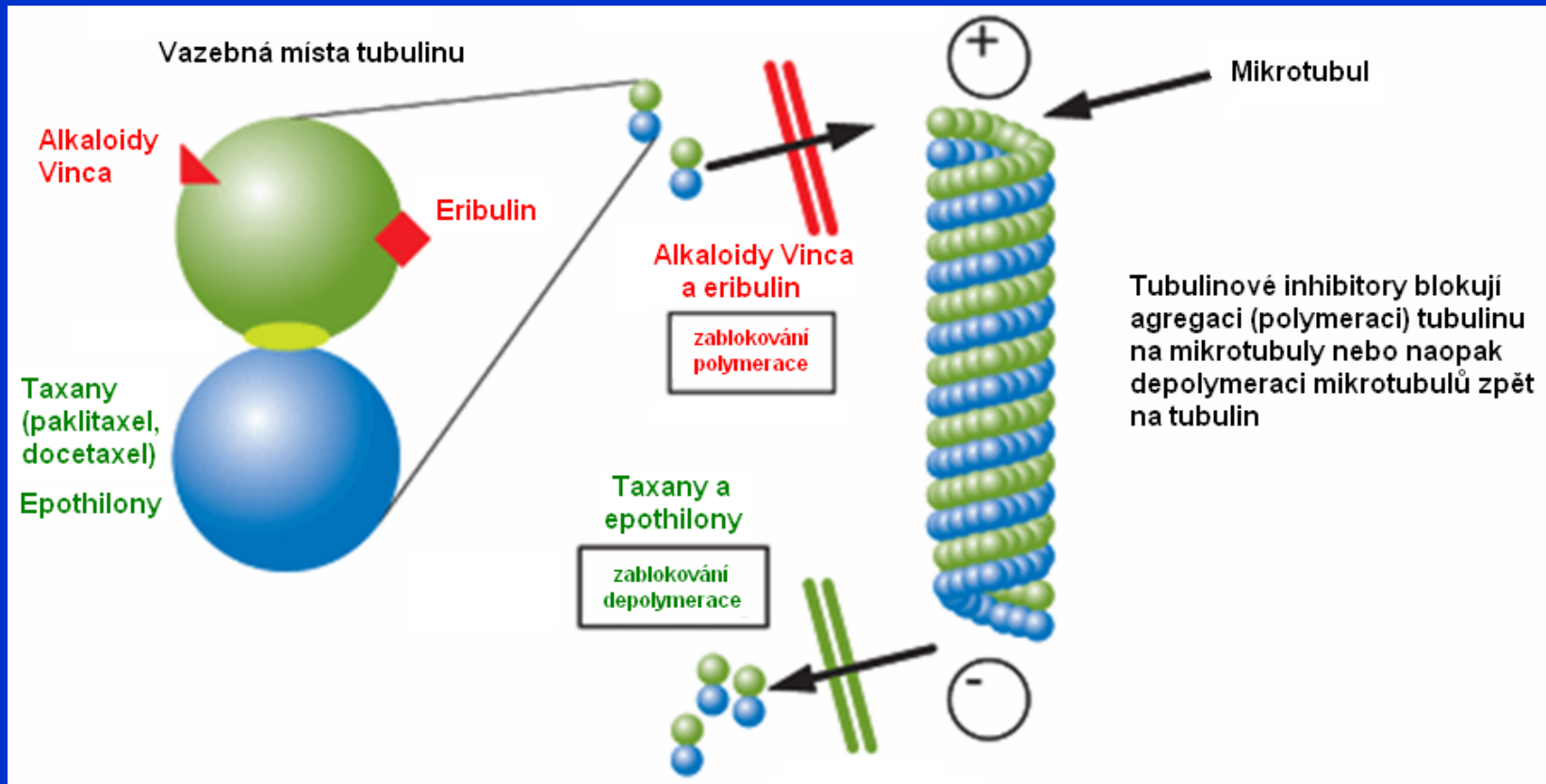
5-Azacytidin, decitabin (2'-deoxy-5-azacytidin) – Pískala, ÚOChB (1960-1970)

- inhibují DNA methyltransferasu (enzym methylující cytosin v DNA)
- ⇒ zábrana epigenetických změn (FarmChem11)

Sapacitabin – profarmakum, v organismu převáděn na účinný derivát cytosinu, který může být zabudován do DNA, kde způsobuje zlomy

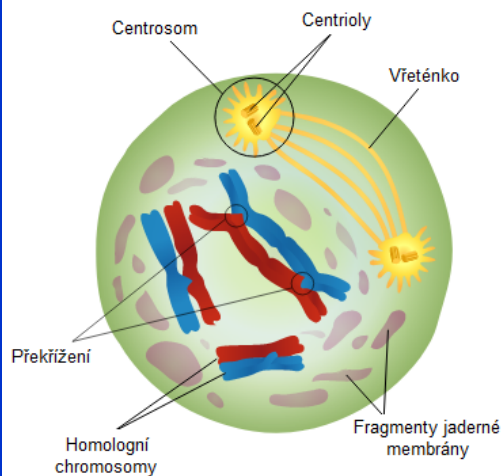
- selhal při klinickém zkoušení (srovnání s decitabinem při léčbě AML)

L01C – Rostlinné alkaloidy a další přírodní látky – účinek inhibitorů mitosy



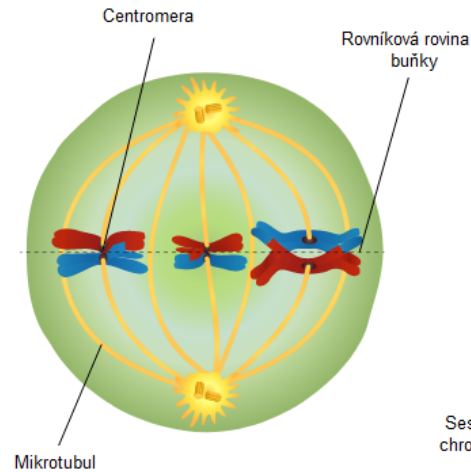
Dělení buňky

PROFÁZE



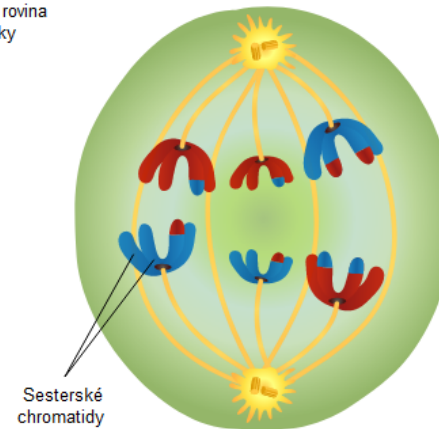
Chromosomy kondenzují, rozpadá se jaderná membrána, dochází k překřížení

METAFÁZE



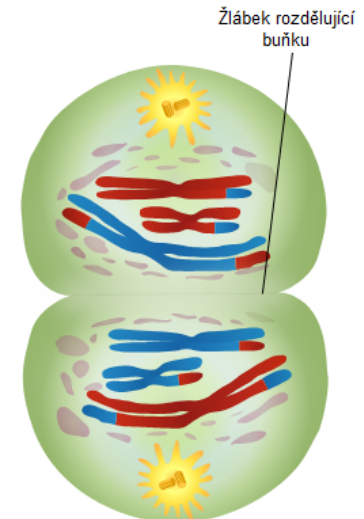
Páry homologních chromosomů se seřazují ve střední rovině buňky a napojují na mikrotubuly tvořící mitotické vřeténko

ANAFÁZE



Homologní chromosomy putují na opačné póly buňky

TELOFÁZE

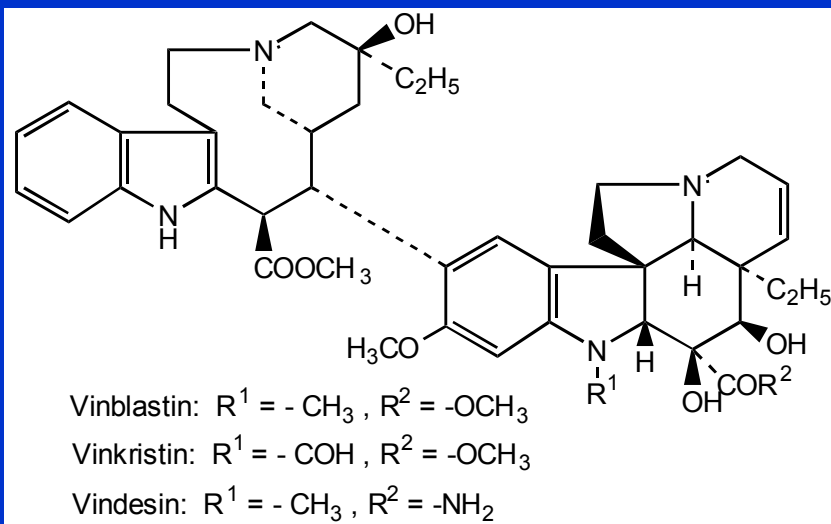


Chromosomy jsou na opačných pólech buňky. Buňka se začíná dělit.

Pro dělení buňky je nezbytný vznik mitotického vřeténka, jehož vlákna jsou tvořena mikrotubuly – agregáty dimerní bílkoviny tubulinu

L01C - Rostlinné alkaloidy a jiné přírodní látky

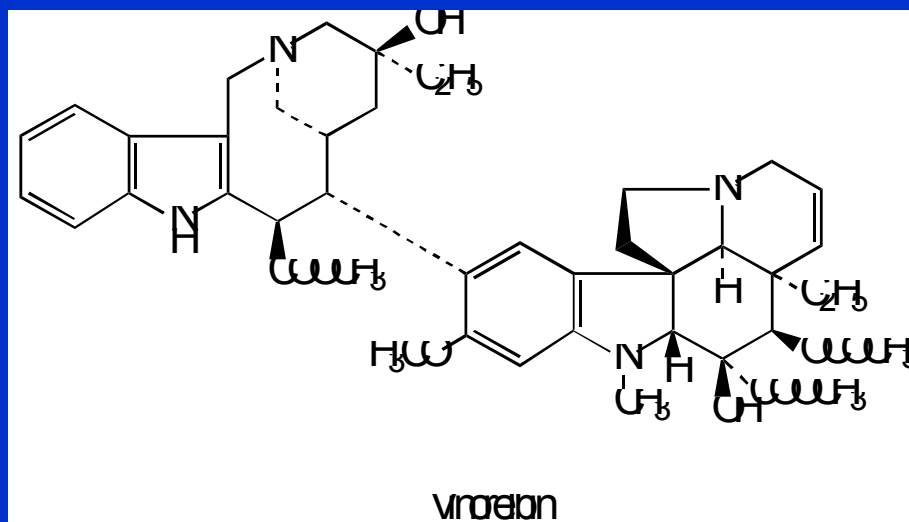
L01CA - Alkaloidy *Vinca*



Vinblastin v r. 1958 a vinkristin v r. 1961 byly izolovány z madagaskarského barvínku *Catharantus roseus* (dříve *Vinca rosea*)

Vindesin a vinorelbin byly připraveny parciální syntézou z vinblastinu

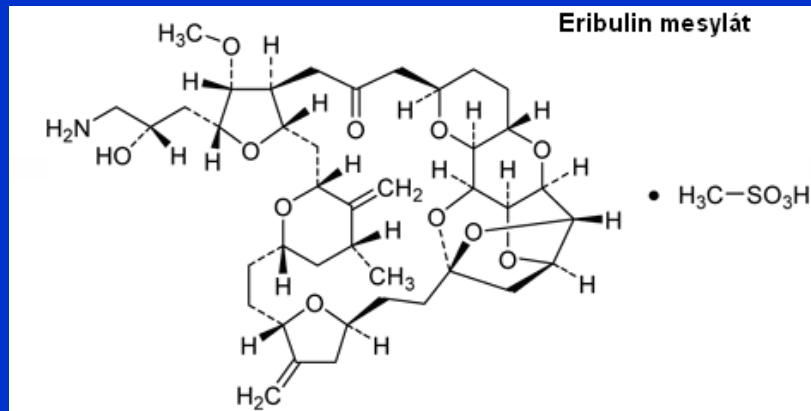
Izolované alkaloidy byly nejprve zkoušeny při léčbě diabetu, zjištěné vedlejší účinky (potlačení tvorby bílých krvinek) vedly k úspěšným zkouškám při léčbě leukemie. Později začaly být používány i při léčbě dalších onkologických onemocnění



Další cytostatika blokuující polymeraci tubulinu

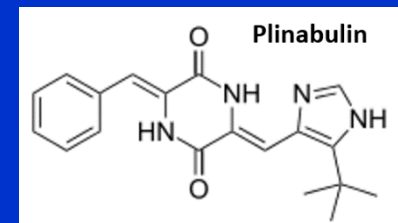
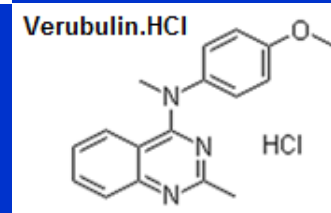
Eribulin mesylát (Halaven)

polosyntetický analog špatně dostupného halichondrinu B (izolovaného z mořské houby)



Verubulin.HCl (MPC-6827, Azixa)

Plinabulin (BPI-2358, NPI-2358,
(BeyondSprings Pharmaceuticals)



Kombretastatin (kůra *Combretum caffrum*), fosbretabulin (profarmakum)

Maytansin (rostlina *Maytenus serata*), mertansin (derivát maytansinu)

Dolastatin 10 (pentapeptid kyanobakterií, izolovaný z mořského měkčýše *Dolabella auricularia*)

Coibamid (produkt kyanobakterií *Leptolyngbya* sp. získaných v panamském národního parku Coiba)

Auristatin E, Me ester auristatinu (= vedotin) (syntetická analoga dolastatinu 10)
příliš toxické → používány jen jako konjugáty s protilátkami (FarmChem10)

L01C - Rostlinné alkaloidy a jiné přírodní látky

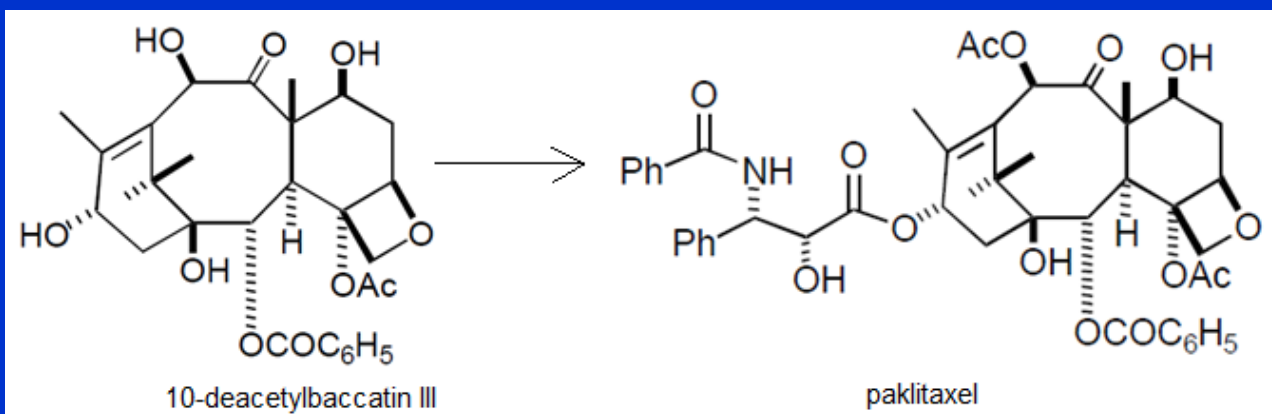
L01CD – Taxany

Paklitaxel (taxol)

Izolován v r. 1966 M.E. Wallem z kůry pacifického tisu *Taxus brevifolia* při hledání protinádorově účinných látek z rostlin (projekt amerického NCI)

Vysoce účinný, ale nedostupný (obsah jen 0,03%, tis zbavený kůry hyne)

Obrat: 1988 – parciální syntéza z 10-deacetylbaekatinu III (získává se z obnovitelné suroviny - jehliček tisu *Taxus baccata*)



Léková forma – překonání špatné rozpustnosti ve vodných roztocích:

roztok v ethanolu obsahující oxetylovaný ricinový olej (Cremophor EL) jako emulgátor bránící vylučování paclitaxelu po naředění vodnými roztoky do infuze

– zpočátku problémy se stabilitou (ztráta účinnosti v důsledku bázičky katalyzované transesterifikace)

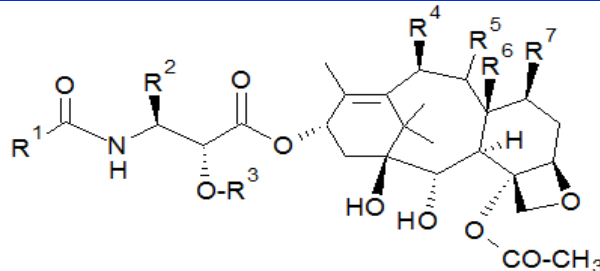
– patentová bitva o stabilní lékovou formu obsahující Cremophor EL zbavený bázi

profarmaka, nové lékové formy – nanočásticové a liposomální přípravky, konjugáty s biopolymery a dalšími látkami; nová taxanová cytostatika

L01CD – Taxany

Blokování depolymerace mikrotubulů

Povolené nebo klinicky zkoušené taxany:



<u>Taxan</u>	<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R⁴</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁶</u>	<u>R⁷</u>
<u>Paklitaxel</u>	benzoyl	fenyl	H	<u>OAc</u>	=O	CH ₃	OH
<u>Docetaxel</u>	<u>t-butoxyl</u>	fenyl	benzoyl	OH	=O	CH ₃	OH
<u>Larotaxel</u>	<u>t-butoxyl</u>	fenyl	benzoyl	<u>OAc</u>	=O	—CH ₂ —	
<u>Karbazitaxel</u>	<u>t-butoxyl</u>	fenyl	benzoyl	OCH ₃	=O	CH ₃	OCH ₃
<u>Tesetaxel</u>	<u>t-butoxyl</u>	2-F-pyridyl	benzoyl	$\begin{array}{c} \text{-O-CH-O-} \\ \\ \text{CH}_2\text{N(CH}_3\text{)}_2 \end{array}$		CH ₃	OH

Docetaxel (Taxotere, Sanofi) – povolen EMA v r. 1995, FDA 2005

připravován parciální syntézou z 10-deacetylbakkatinu III

léčba nádorů prsu, plic, prostaty, žaludku, hlavy a krku

Karbazitaxel (Jevtana, Sanofi, 2010), larotaxel, tesetaxel (orální podání)

Nové lékové formy a profarmaka paklitaxelu:

Abraxan – paklitaxel navázaný na nanočástice lidského sérového albuminu

Xyotag/Opaxio – paklitaxel s navázanou polyglutamovou kyselinou

Taxopresin – paklitaxel s navázanou dokosahexaenovou kyselinou

Další testované nanočásticové a liposomální přípravky s paklitaxelem

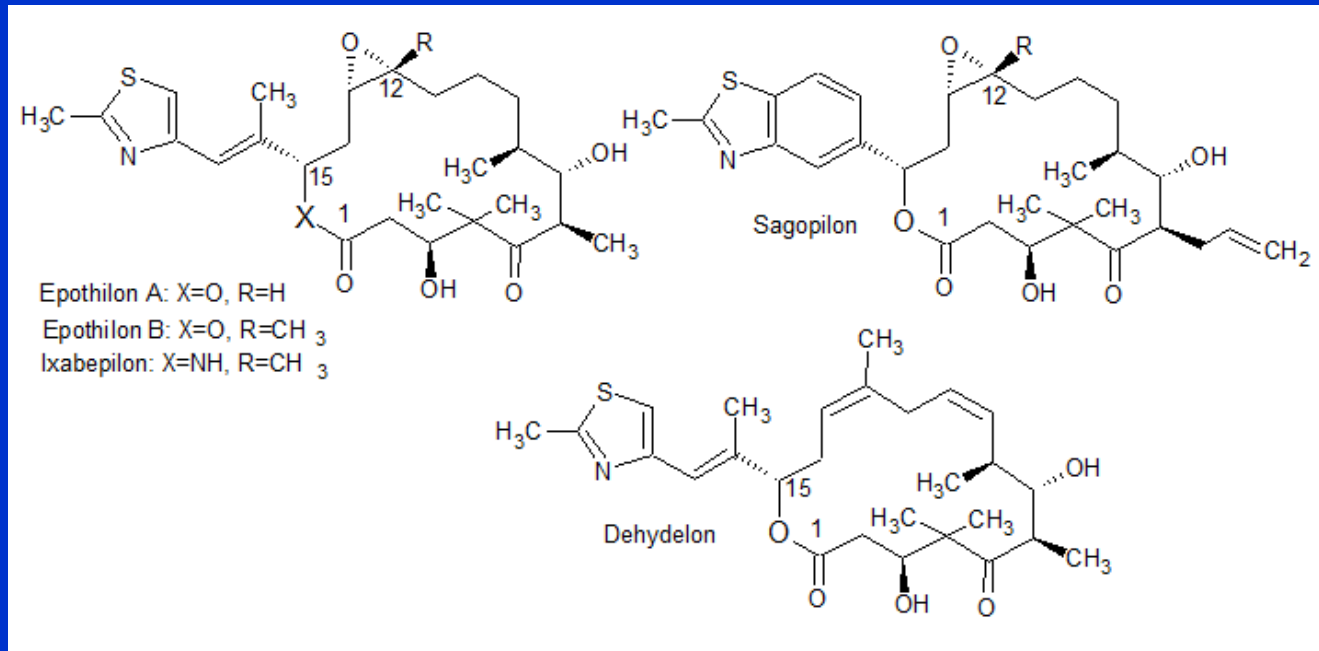
L01DC - Epothilony

Blokují depolymeraci mikrotubulů, jsou rozpustné ve vodě

**Epothilony A,B,C,D, E a F - izolovány z kultur půdní bakterie *Sorangium cellulosum*
– mohou být produkovány fermentačně**

Epothilon B (patupilon) a polosyntetická analoga ixabepilon, sagopilon a dehydelon – zkoušeny při onkologické léčbě

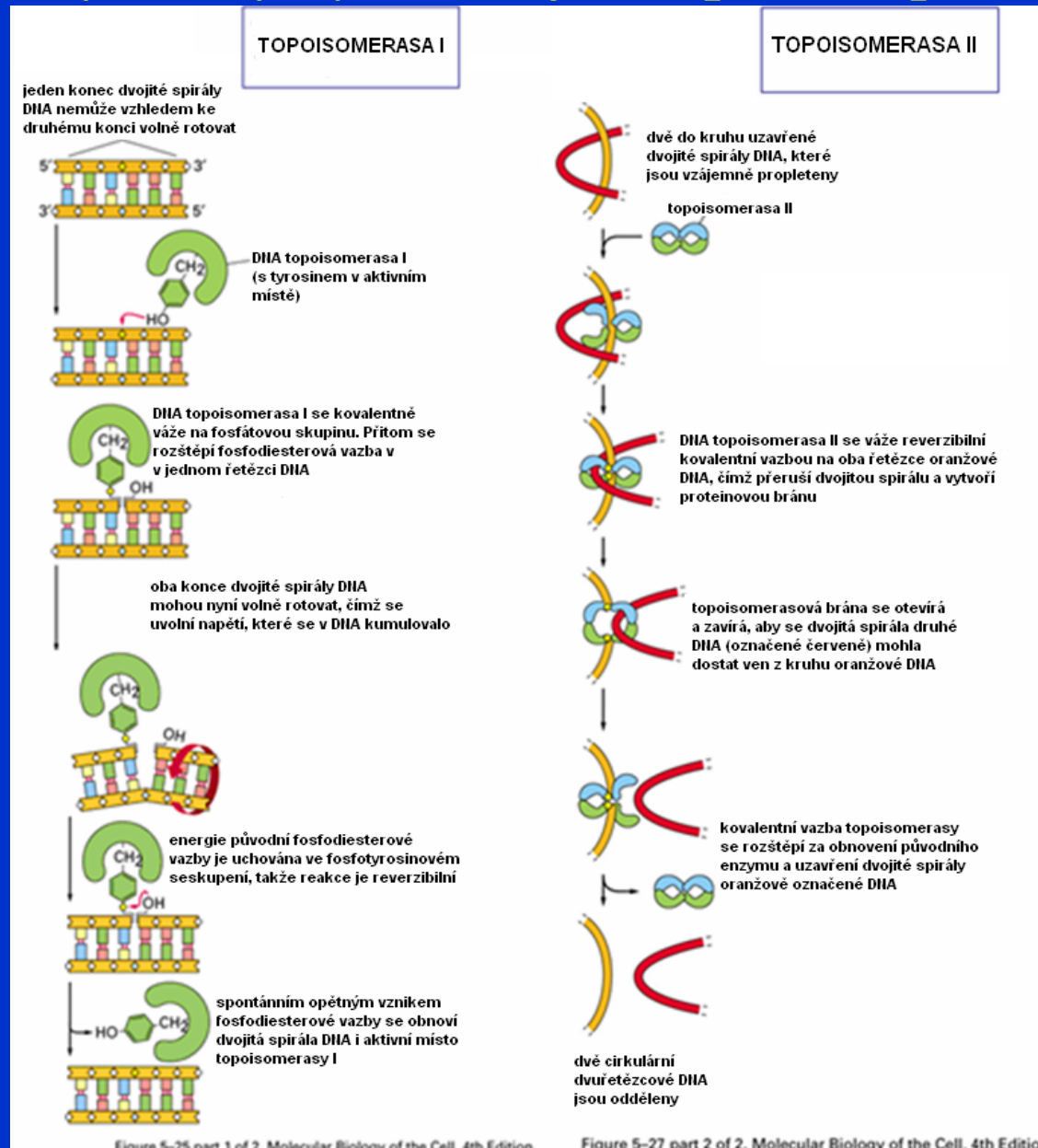
Ixabepilon (Ixempra, BMS) povolen v r. 2007 (jen v USA) pro léčbu pokročilých stadií nádorů prsu



**Další blokátory depolymerace mikrotubulů (převážně z mořských organismů):
laumalid, diskodermolid, pelorusid A, leiodermatolid, diktyostatin, eleuterobin,
sarkodiktiny; takkanolid A, glazovianin A, cyklostreptin**

Inhibitory topoisomerasy – tekany a lignany

Topoisomerasy – enzymy uvolňující napětí v replikované DNA



Inhibitory topoisomerasy I

Kamptothecin a jeho deriváty (tekany)

L01XX Jiná cytostatika

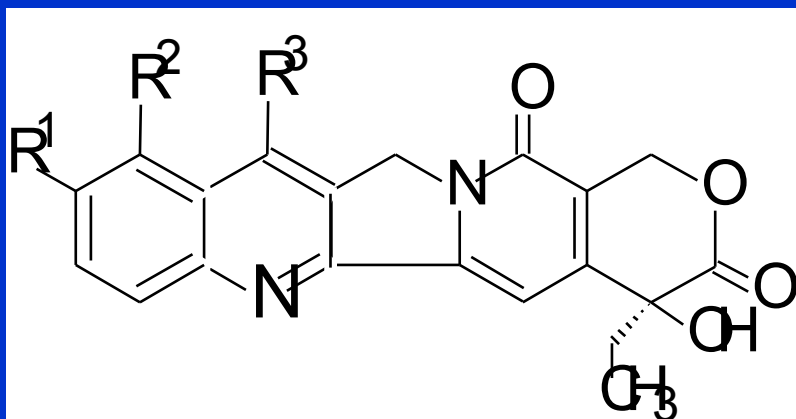
(L01CD – Rostlinné alkaloidy a jiné přírodní látky)

Kamptothecin – alkaloid z *Camptotheca acuminata*

V r. 1966 izolován M.E. Wallem a M.C. Wanim z NCI

Účinný, ale příliš toxický a málo rozpustný

V terapii se uplatnily až jeho polosyntetické deriváty topotekan a irinotekan (profarmakum, účinná složka: SN-38), zkoušeny některé další deriváty



Kamptothecin: $R^1, R^2, R^3 = H$
 Topotekan: $R^1 = CH_2, R^2 = R, R^3 = H$

Irinotekan: $R^1 = COCN(CH_2)_6N(CH_2)_6, R^2 = H, R^3 = CH_3$

SN-38: $R^1 = CH_2, R^2 = H, R^3 = CH_3$

Rubitekan: $R^1 = H, R^2 = NO_2$

Gimatekan: $R^1 = H, R^2 = CH=N-O_3$

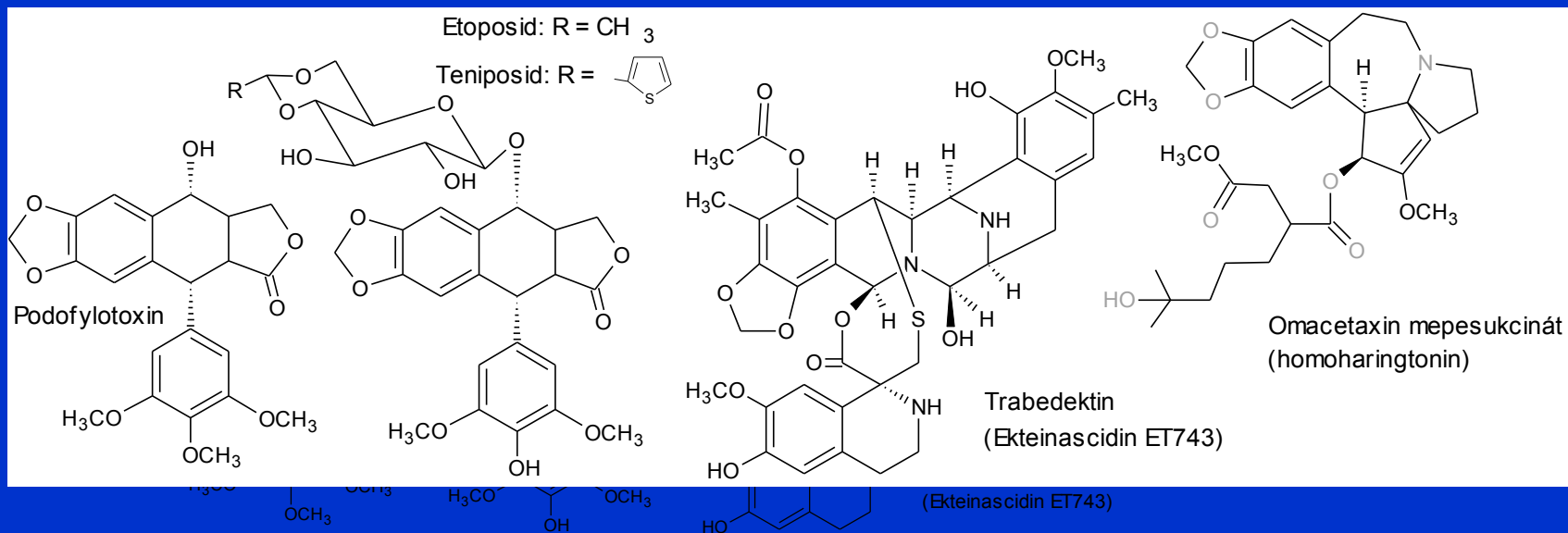
Inhibitory topoisomerasy II

Alkaloidy a další přírodní látky

Podofylotoxin – lignan z *Podophyllum peltatum* – příliš toxický, používány jeho polosyntetické glykosidické deriváty etoposid a teniposid (L01CB) – inhibují topoisomerasu II

Trabedektin (ekteinascidin, Yondelis, Pharma Mar) – alkaloid z mořského živočicha (sumky) – povolen pro léčbu sarkomů měkkých tkání, mechanismus účinku není přesně znám

Omacetaxin mepesukcinát (homoharringtonin) – alkaloid z hlavotisu peckovitého, brzdí přepis mRNA na bílkoviny v ribosomech

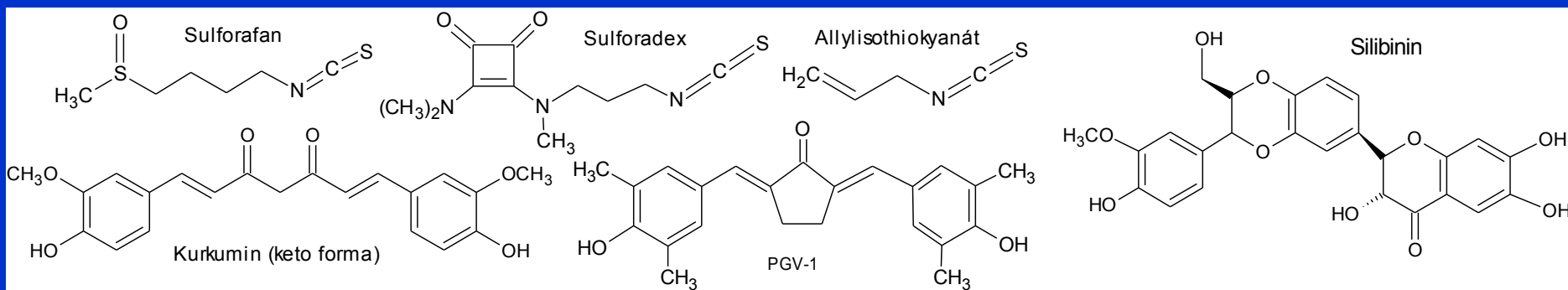


Další přírodní látky s protinádorovým účinkem

Působí většinou jako antioxidanty

Obsaženy v některých potravinách a léčivých rostlinách,

Některé zkoušeny v terapii, nemají ale potřebné vlastnosti léčiv
(nedostatečná stabilita nebo rozpustnost)



Isothiokyanáty: allylisothiokyanát (křen, hořčice, wasabi), sulforafan (brokolice), SFX-1 (komplex sulforafanu s α -cyklodextrinem s vyšší stabilitou), Sulforadex (syntetický isothiokyanát)

Polyfenoly: kurkumin, pentagamavunon (PGV-1) – protinádorově účinné látky obsažené v kurkumě (žlutá složka kari) – malá biologická dostupnost

Flavonoidy: silibinin (ostropestřec mariánský), glykosid rutin a jeho flavonoidní složka kvercetin (pohanka, různé ovoce a zelenina)

L01D - Cytostatická antibiotika a podobné látky

Mitomyciny – aziridiny – alkylují DNA

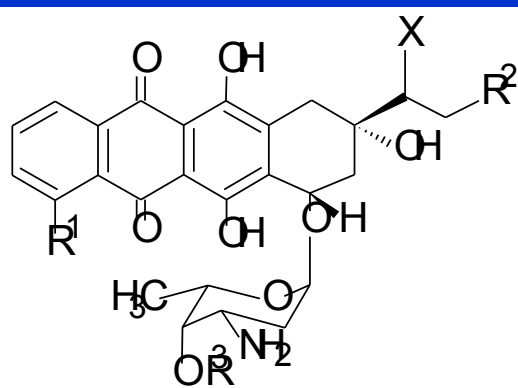
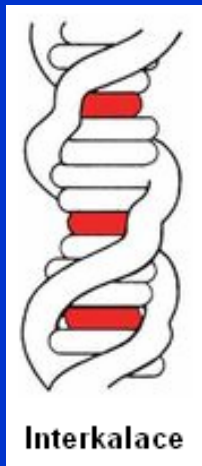
Radiomimetika – bleomycin – vyvolávají vznik volných radiálů

Inhibitory mitosy – epothilony – blokují depolymeraci mikrotubulů

Anthracyklinové deriváty - interkalační látky, inhibitory topoisomerasy II

Interkalace – vsunutí planárních molekul mezi spřažené báze dvojité spirály DNA, což způsobí deformaci řetězce DNA → blokování replikace a transkripce

Syntetické interkalační látky: mitoxantron, pixantron, voreloxin, amonafid



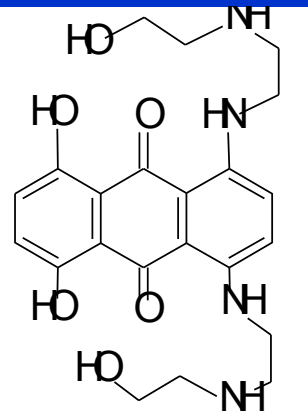
Daunorubicin: $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = R^6 = R^7 = R^8 = R^9 = R^{10} = R^{11} = R^{12} = R^{13} = R^{14} = R^{15} = R^{16} = R^{17} = R^{18} = R^{19} = R^{20} = R^{21} = R^{22} = R^{23} = R^{24} = R^{25} = R^{26} = R^{27} = R^{28} = R^{29} = R^{30} = R^{31} = R^{32} = R^{33} = R^{34} = R^{35} = R^{36} = R^{37} = R^{38} = R^{39} = R^{40} = R^{41} = R^{42} = R^{43} = R^{44} = R^{45} = R^{46} = R^{47} = R^{48} = R^{49} = R^{50} = R^{51} = R^{52} = R^{53} = R^{54} = R^{55} = R^{56} = R^{57} = R^{58} = R^{59} = R^{60} = R^{61} = R^{62} = R^{63} = R^{64} = R^{65} = R^{66} = R^{67} = R^{68} = R^{69} = R^{70} = R^{71} = R^{72} = R^{73} = R^{74} = R^{75} = R^{76} = R^{77} = R^{78} = R^{79} = R^{80} = R^{81} = R^{82} = R^{83} = R^{84} = R^{85} = R^{86} = R^{87} = R^{88} = R^{89} = R^{90} = R^{91} = R^{92} = R^{93} = R^{94} = R^{95} = R^{96} = R^{97} = R^{98} = R^{99} = R^{100} = H, X = O$

Doxorubicin: $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = R^6 = R^7 = R^8 = R^9 = R^{10} = R^{11} = R^{12} = R^{13} = R^{14} = R^{15} = R^{16} = R^{17} = R^{18} = R^{19} = R^{20} = R^{21} = R^{22} = R^{23} = R^{24} = R^{25} = R^{26} = R^{27} = R^{28} = R^{29} = R^{30} = R^{31} = R^{32} = R^{33} = R^{34} = R^{35} = R^{36} = R^{37} = R^{38} = R^{39} = R^{40} = R^{41} = R^{42} = R^{43} = R^{44} = R^{45} = R^{46} = R^{47} = R^{48} = R^{49} = R^{50} = R^{51} = R^{52} = R^{53} = R^{54} = R^{55} = R^{56} = R^{57} = R^{58} = R^{59} = R^{60} = R^{61} = R^{62} = R^{63} = R^{64} = R^{65} = R^{66} = R^{67} = R^{68} = R^{69} = R^{70} = R^{71} = R^{72} = R^{73} = R^{74} = R^{75} = R^{76} = R^{77} = R^{78} = R^{79} = R^{80} = R^{81} = R^{82} = R^{83} = R^{84} = R^{85} = R^{86} = R^{87} = R^{88} = R^{89} = R^{90} = R^{91} = R^{92} = R^{93} = R^{94} = R^{95} = R^{96} = R^{97} = R^{98} = R^{99} = R^{100} = OH, X = O$

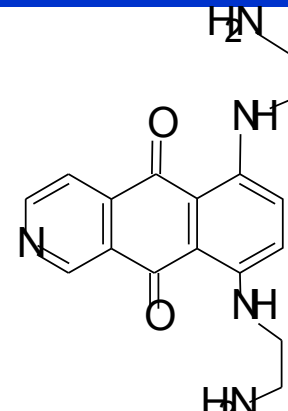
Idarubicin: $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = R^6 = R^7 = R^8 = R^9 = R^{10} = R^{11} = R^{12} = R^{13} = R^{14} = R^{15} = R^{16} = R^{17} = R^{18} = R^{19} = R^{20} = R^{21} = R^{22} = R^{23} = R^{24} = R^{25} = R^{26} = R^{27} = R^{28} = R^{29} = R^{30} = R^{31} = R^{32} = R^{33} = R^{34} = R^{35} = R^{36} = R^{37} = R^{38} = R^{39} = R^{40} = R^{41} = R^{42} = R^{43} = R^{44} = R^{45} = R^{46} = R^{47} = R^{48} = R^{49} = R^{50} = R^{51} = R^{52} = R^{53} = R^{54} = R^{55} = R^{56} = R^{57} = R^{58} = R^{59} = R^{60} = R^{61} = R^{62} = R^{63} = R^{64} = R^{65} = R^{66} = R^{67} = R^{68} = R^{69} = R^{70} = R^{71} = R^{72} = R^{73} = R^{74} = R^{75} = R^{76} = R^{77} = R^{78} = R^{79} = R^{80} = R^{81} = R^{82} = R^{83} = R^{84} = R^{85} = R^{86} = R^{87} = R^{88} = R^{89} = R^{90} = R^{91} = R^{92} = R^{93} = R^{94} = R^{95} = R^{96} = R^{97} = R^{98} = R^{99} = R^{100} = H, X = O$

Pirarubicin: $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = R^6 = R^7 = R^8 = R^9 = R^{10} = R^{11} = R^{12} = R^{13} = R^{14} = R^{15} = R^{16} = R^{17} = R^{18} = R^{19} = R^{20} = R^{21} = R^{22} = R^{23} = R^{24} = R^{25} = R^{26} = R^{27} = R^{28} = R^{29} = R^{30} = R^{31} = R^{32} = R^{33} = R^{34} = R^{35} = R^{36} = R^{37} = R^{38} = R^{39} = R^{40} = R^{41} = R^{42} = R^{43} = R^{44} = R^{45} = R^{46} = R^{47} = R^{48} = R^{49} = R^{50} = R^{51} = R^{52} = R^{53} = R^{54} = R^{55} = R^{56} = R^{57} = R^{58} = R^{59} = R^{60} = R^{61} = R^{62} = R^{63} = R^{64} = R^{65} = R^{66} = R^{67} = R^{68} = R^{69} = R^{70} = R^{71} = R^{72} = R^{73} = R^{74} = R^{75} = R^{76} = R^{77} = R^{78} = R^{79} = R^{80} = R^{81} = R^{82} = R^{83} = R^{84} = R^{85} = R^{86} = R^{87} = R^{88} = R^{89} = R^{90} = R^{91} = R^{92} = R^{93} = R^{94} = R^{95} = R^{96} = R^{97} = R^{98} = R^{99} = R^{100} = H, X = O$

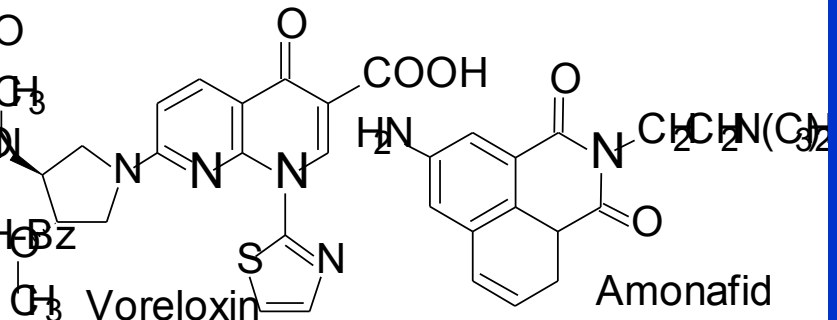
Zorubicin: $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = R^6 = R^7 = R^8 = R^9 = R^{10} = R^{11} = R^{12} = R^{13} = R^{14} = R^{15} = R^{16} = R^{17} = R^{18} = R^{19} = R^{20} = R^{21} = R^{22} = R^{23} = R^{24} = R^{25} = R^{26} = R^{27} = R^{28} = R^{29} = R^{30} = R^{31} = R^{32} = R^{33} = R^{34} = R^{35} = R^{36} = R^{37} = R^{38} = R^{39} = R^{40} = R^{41} = R^{42} = R^{43} = R^{44} = R^{45} = R^{46} = R^{47} = R^{48} = R^{49} = R^{50} = R^{51} = R^{52} = R^{53} = R^{54} = R^{55} = R^{56} = R^{57} = R^{58} = R^{59} = R^{60} = R^{61} = R^{62} = R^{63} = R^{64} = R^{65} = R^{66} = R^{67} = R^{68} = R^{69} = R^{70} = R^{71} = R^{72} = R^{73} = R^{74} = R^{75} = R^{76} = R^{77} = R^{78} = R^{79} = R^{80} = R^{81} = R^{82} = R^{83} = R^{84} = R^{85} = R^{86} = R^{87} = R^{88} = R^{89} = R^{90} = R^{91} = R^{92} = R^{93} = R^{94} = R^{95} = R^{96} = R^{97} = R^{98} = R^{99} = R^{100} = H, X = N-NH-CO-Bz$



Mitoxantron



Pixantron



Voreloxin

Amonafid

L01 X Jiná cytostatika

L01XA - Platinová cytostatika

Platinové komplexy první a druhé generace - Pt^{II}

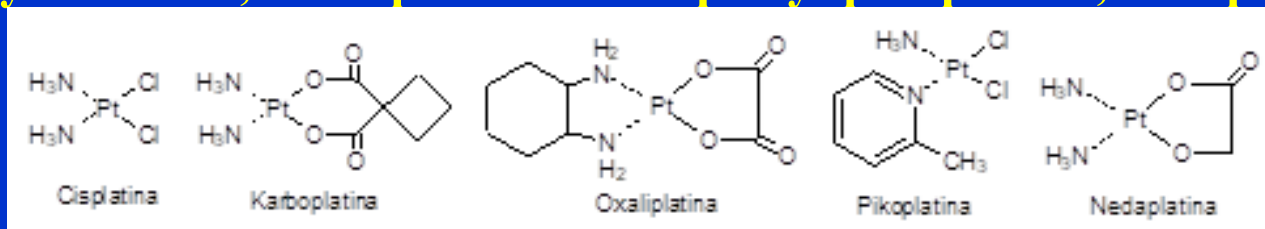
Cisplatina – 1964 – Rosenberg – šťastná náhoda

1971 – zahájeno klinické zkoušení

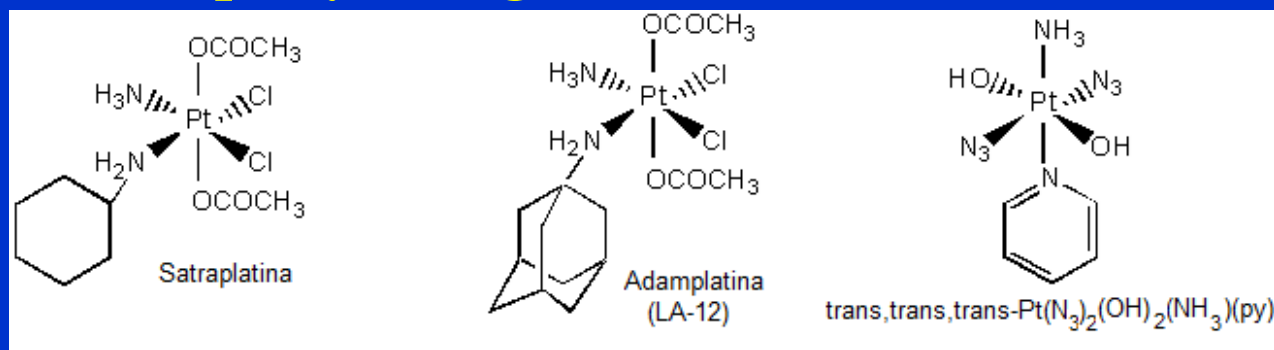
1979 – rutinní použití v terapii

Karboplatina – 1989, **oxaliplatina** – 1996 (USA až v r. 2002),

Klinicky zkoušené, ale nepovolené komplexy: pikoplatina, nedaplatina



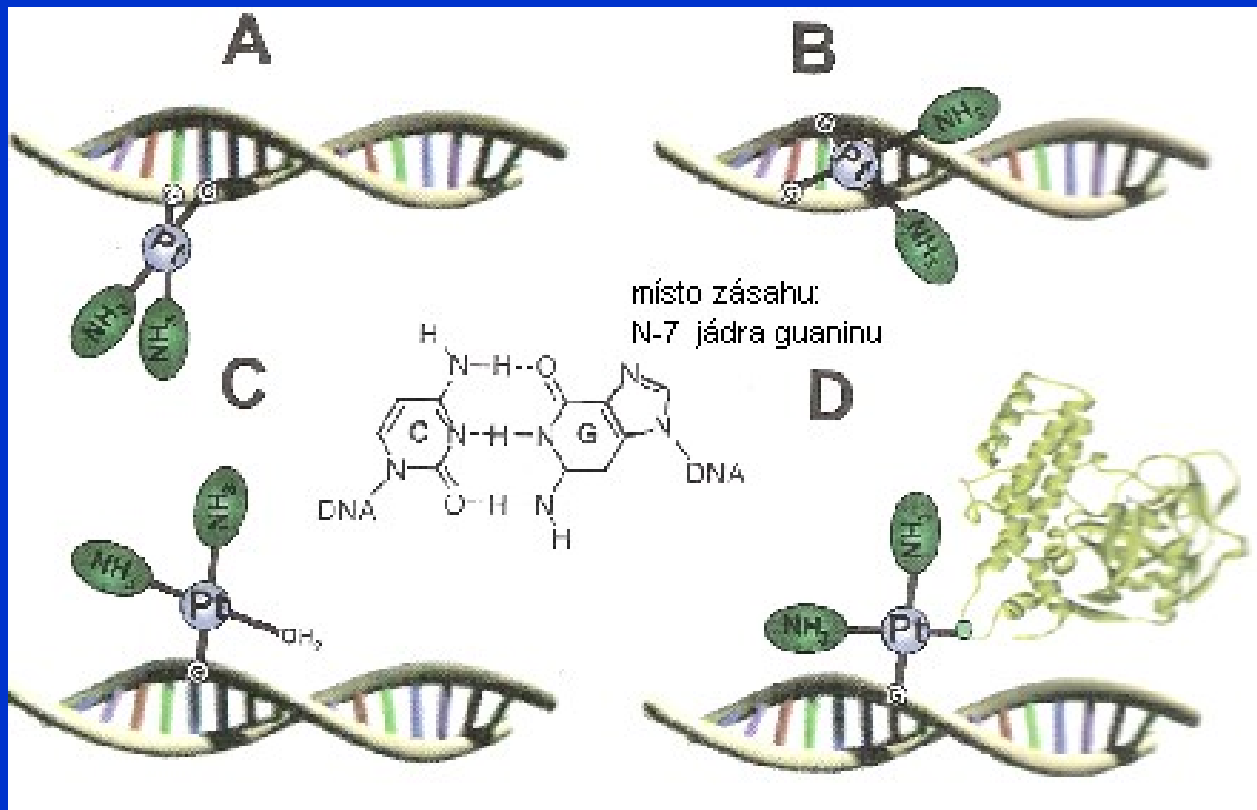
Platinové komplexy třetí generace – Pt^{IV}



Profarmaka, v organismu redukována na komplexy Pt^{II}, dosud nepovolené

Zkoušeny byly nebo jsou také cytotoxické komplexy Pd, Ru a Os, popř. i Au a Ag

Interakce platinových cytostatik s DNA



V. Celera et al., Biochemical Mechanism of Cisplatin Cytotoxicity. *Anticancer Agents in Medicinal Chemistry*, 2007, 7(1): 3-18

Platinová cytostatika interagují s DNA podobně jako alkylační cytostatika

× ale: převažuje interakce se dvěma guaniny stejného řetězce DNA
(intrastrand > interstrand crosslinking)

⇒ oprava DNA poškozené Pt cytostatiky reparačními mechanismy buňky je znesnadněna

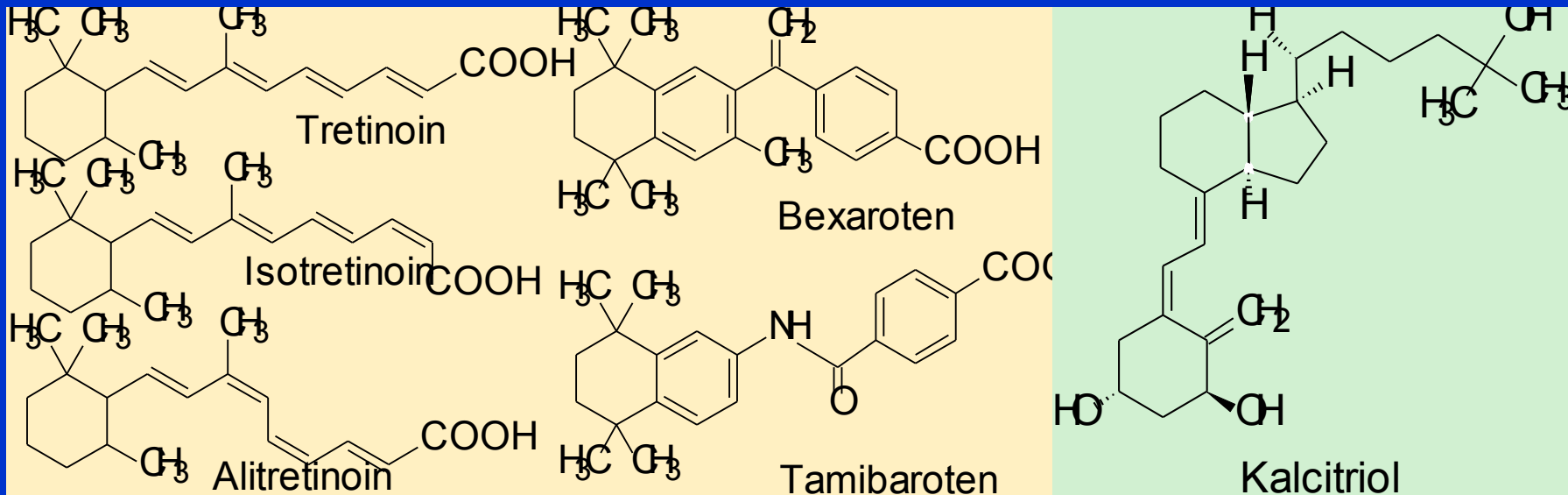
L01 X Jiná cytostatika

Retinoidy, deltanoidy

Brzdí růst nádorových buněk, indukují jejich diferenciaci a apoptózu

Retinoidy – deriváty/analoga vitaminu A – hematologické malignity (tretinoin a jeho geometrické isomery, bexaroten, tamibaroten)

Deltanoidy – deriváty/analoga vitaminu D – zkoušené, ale zatím v onkologii nepoužívané (vadí hyperkalcinující účinek – hromadění Ca^{2+} v krvi)



Jiná cytostatika

Další látky používané v protinádorové terapii

Hydroxymočovina – HONHCONH_2 - inhibice ribonukleotidreduktasy, leukemie, melanomy, převažují neonkologické indikace

Oxid arsenitý (trisenox) – As_2O_3 - vyvolává apoptózu, leukemie (již v 19. století) a lymfomy, v organismu přechází na dimethylarsinoderivát glutathionu darinaparsin

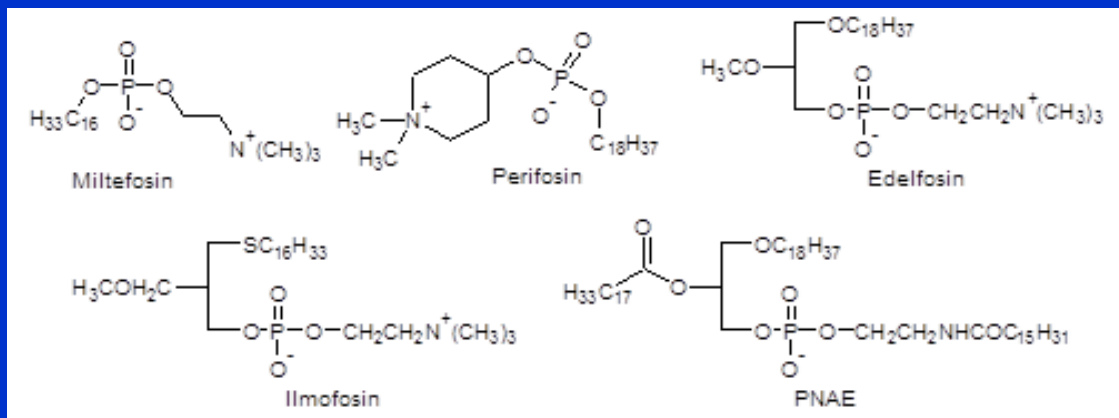
Alfaradin – $^{223}\text{RaCl}_2$ - umělý radioizotop s poločasem rozpadu 11,4 dní (poločas dříve v radioterapii používaného nejčtenějšího přirozeného izotopu ^{226}Ra je 1600 let)

Oxid hafničitý – HfO_2 - při ozáření emituje elektrony, zesiluje účinek záření

Mitotan (1-o-chlorfenyl-1-p-chlorfenyl-2,2-dichlorethan), histamin.2 HCl

Enzymy (asparaginasa, arginindeimidasa, ranpirnasa, glukarpidasa)

Alkyllysofosfolipidy – v nádorových buňkách nejsou odbourávány, hromadí se a narušují buněčnou membránu, působí i dalšími mechanismy, zatím povolen jen miltefosfin jako topický přípravek k léčbě kožních metastáz nádorů prsu.



Český přípravek **Ovosan** „pro doplňkovou onkologickou léčbu“ má obsahovat podobně účinné plasmanyl-N-acylethanolaminy (PNAE), jejich obsah ale není zaručen

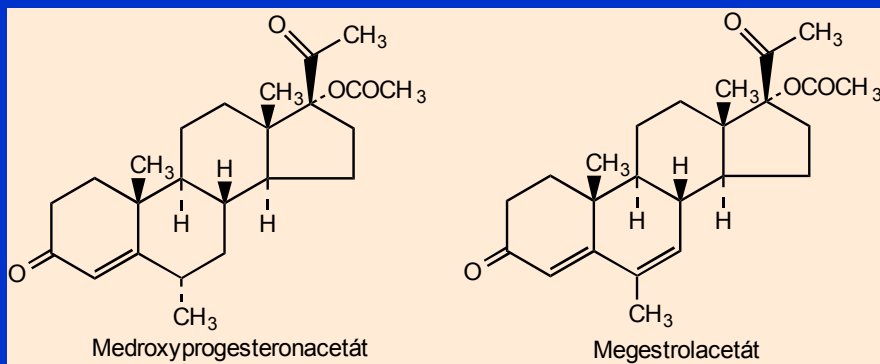
L02 - Endokrinní terapie

L02A - Hormony a příbuzné látky

L02AA – Estrogeny – v současné době se v onkologii nepoužívají (ATC: G03C)

L02AB – Gestageny – „těhotenské hormony“, brzdí tvorbu estrogenů

Dnes použití hlavně k překonávání nechutenství a kachexie (ochablosti) onkologických pacientů



L02AC - Analoga oligopeptidu gonadoliberinu

Zastavují tvorbu gonadotropinu, který řídí tvorbu steroidních hormonů v pohlavních orgánech

gonadoliberin: 5-oxoPro-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-----Leu-Arg-Pro-GlyNH₂

ANALOGA

buserelin: 5-oxoPro-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(tBu)-Leu-Arg-Pro-NHEt

goserelin: 5-oxoPro-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(tBu)-Leu-Arg-Pro-azaGlyNH₂

leuprorelin: 5-oxoPro-His-Trp-Ser-Tyr-D-Leu-----Leu-Arg-Pro-NHEt

triptorelin: 5-oxoPro-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-----Leu-Arg-Pro-GlyNH₂

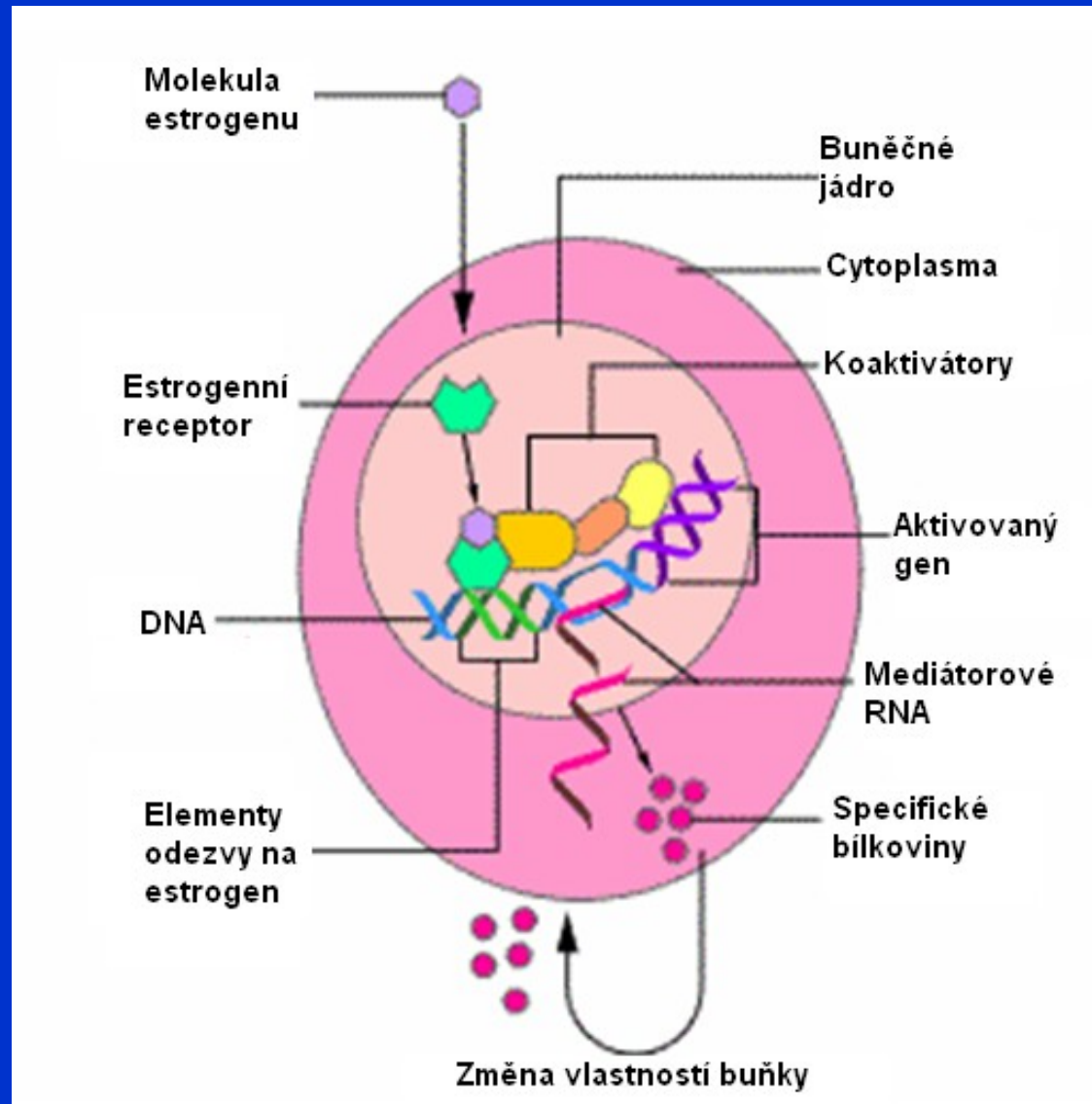
ANTAGONISTÉ

abarelix AcDNal-CIDPhe-DPal-Ser-NMeTyr-DAsp-Leu-iPrLys-Pro-GlyNH₂

degarelix AcDNal-CIDPhe-DPal-Ser-DohpcaPhe-CaDPhe-Leu-iPrLys-Pro-AlaNH₂

(Ac-D-Nal = N-acetyl-β-naftyl-D-alanyl-, pCl-D-Phe = p-chlor-D-fenylalanyl-, D-Pal = 3-(pyridin-3-yl)-D-alanyl-, pDohpca-Phe = p-[(S)-(2,6-dioxohexahydropyrimidin-4-yl)-karbo-nylamino]-L-fenylalanyl-, p-Ca-D-Phe = p-(karbamoylamino)-D-fenylalanyl-)

Estrogenní receptor (intracelulární)



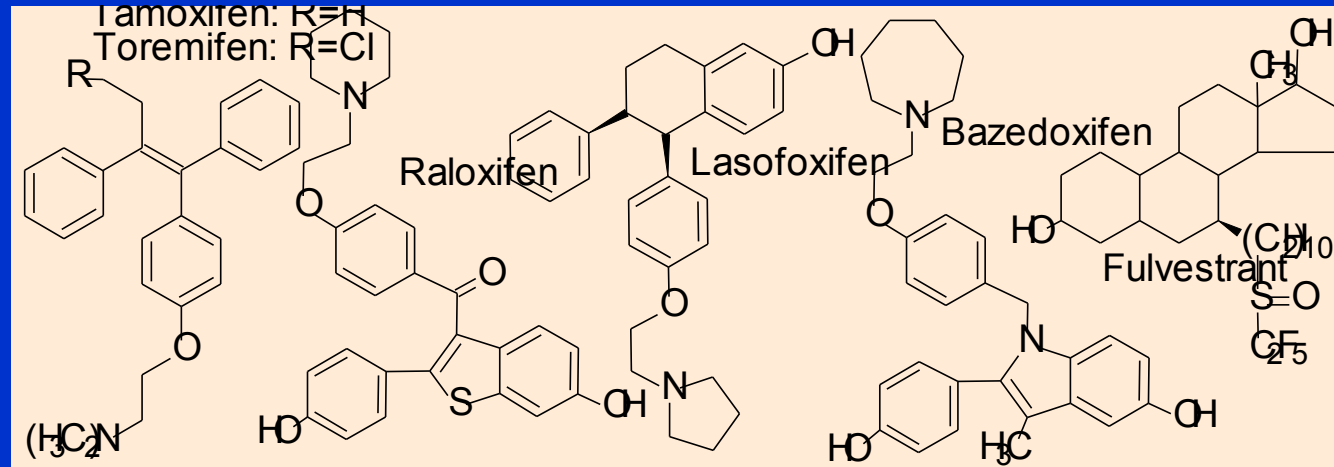
L02 - Endokrinní terapie

L02B - Antagonisté hormonů a příbuzné látky

L02BA

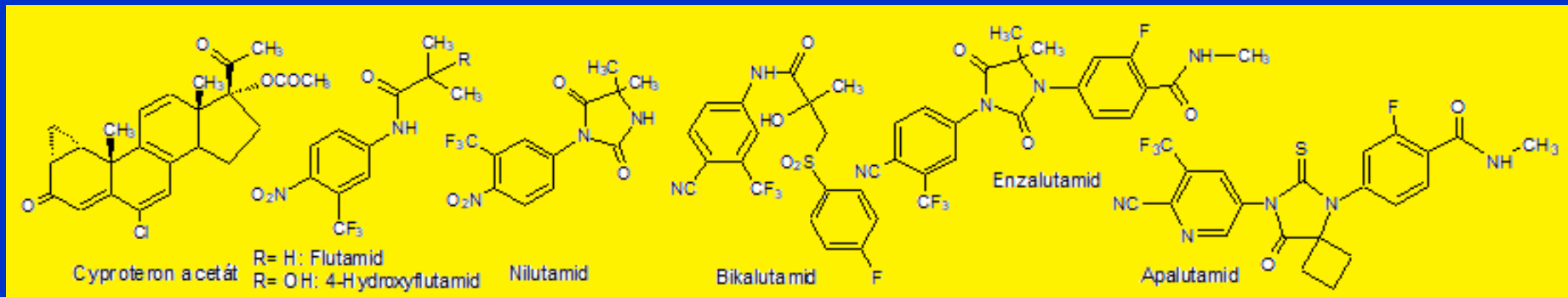
Antiestrogeny

- blokují intracelulární estrogenní receptory
- léčba hormonálně závislých závislých nádorů žen (pozitivní nález estrogenních receptorů v nádoru) – nádory prsu a vaječníků)

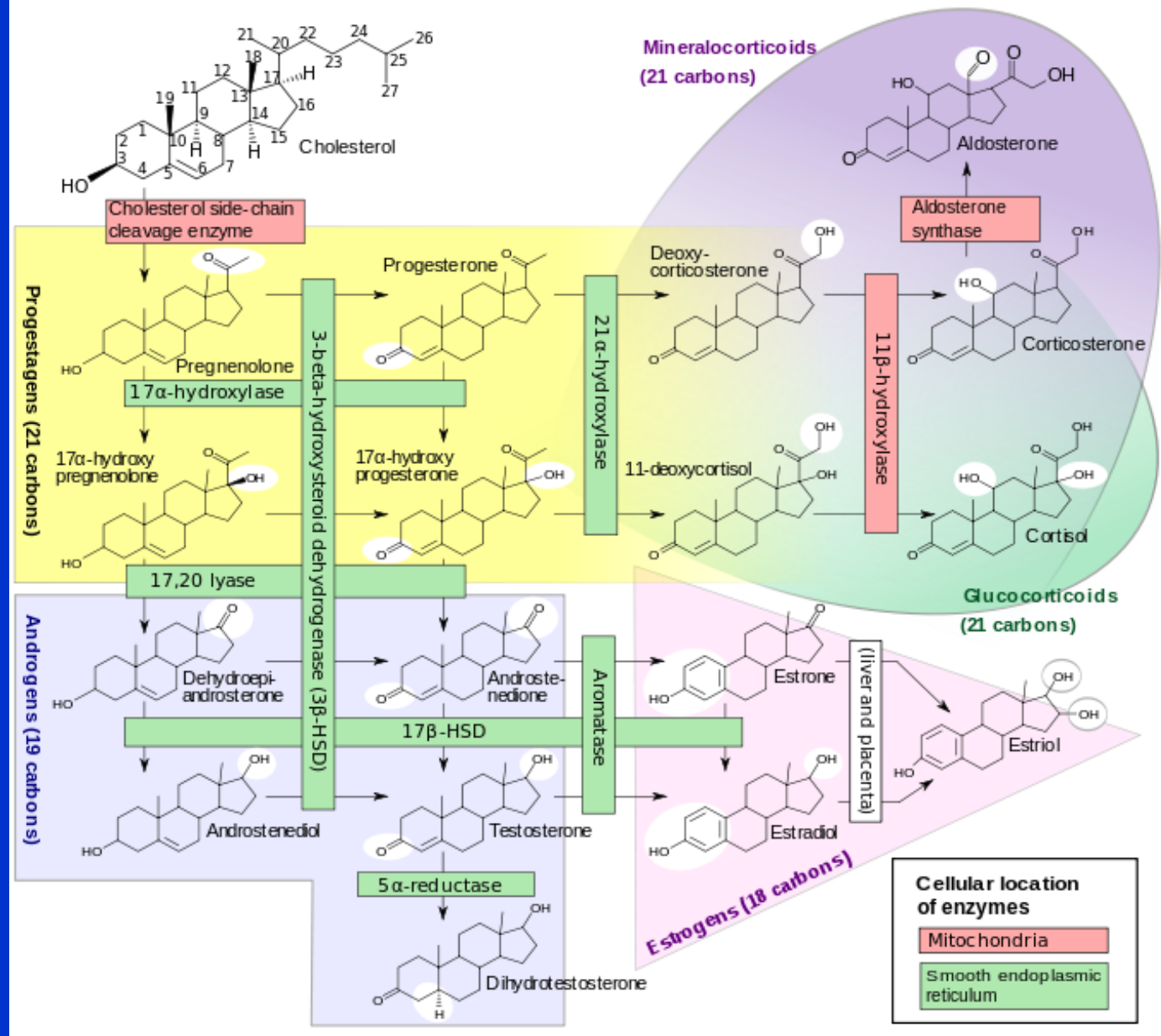


L02BB - Antiandrogeny

blokádá receptorů pro androgeny - léčba nádorů prostaty



Steroidogenesis.



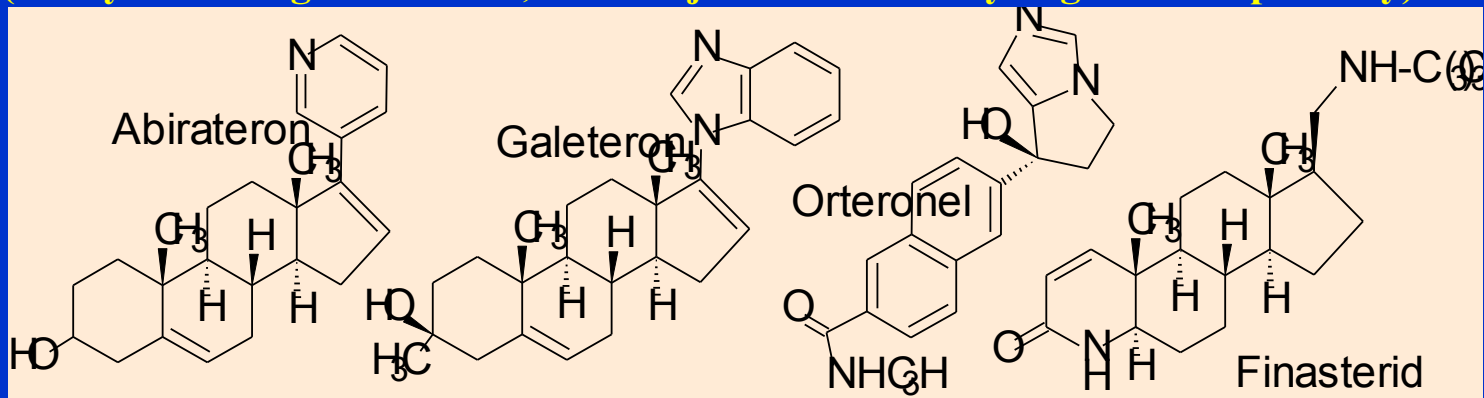
L02 - Endokrinní terapie

L02BB a L02BG - Inhibitory enzymů

Blokáda enzymů účastnících se tvorby androgenů

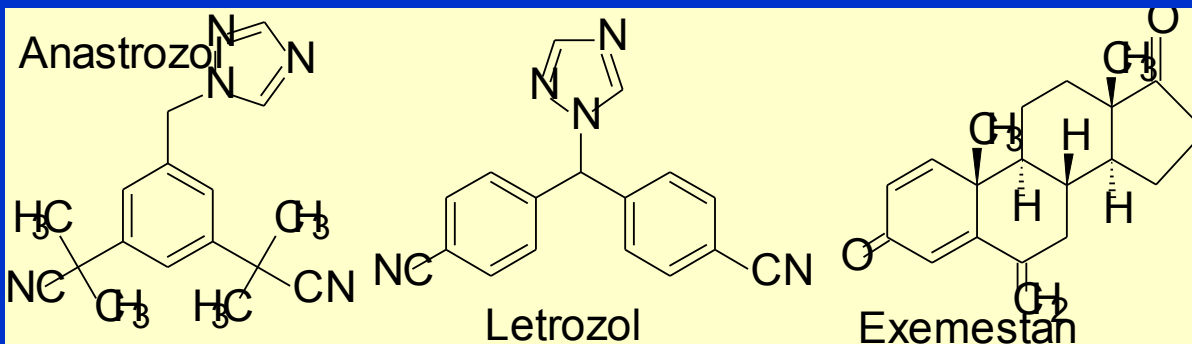
inhibice 17α -hydroxylasy a $17,20$ -lyasy (CYP17A1) – blokování tvorby testosteronu

inhibice α -reduktasy – finasterid – zábrana redukce testosteronu na dihydrotestosteron
(má vyšší androgenní účinek, ovlivňuje tvorbu mužských genitálií a prostaty)



Zábrana tvorby estrogenů

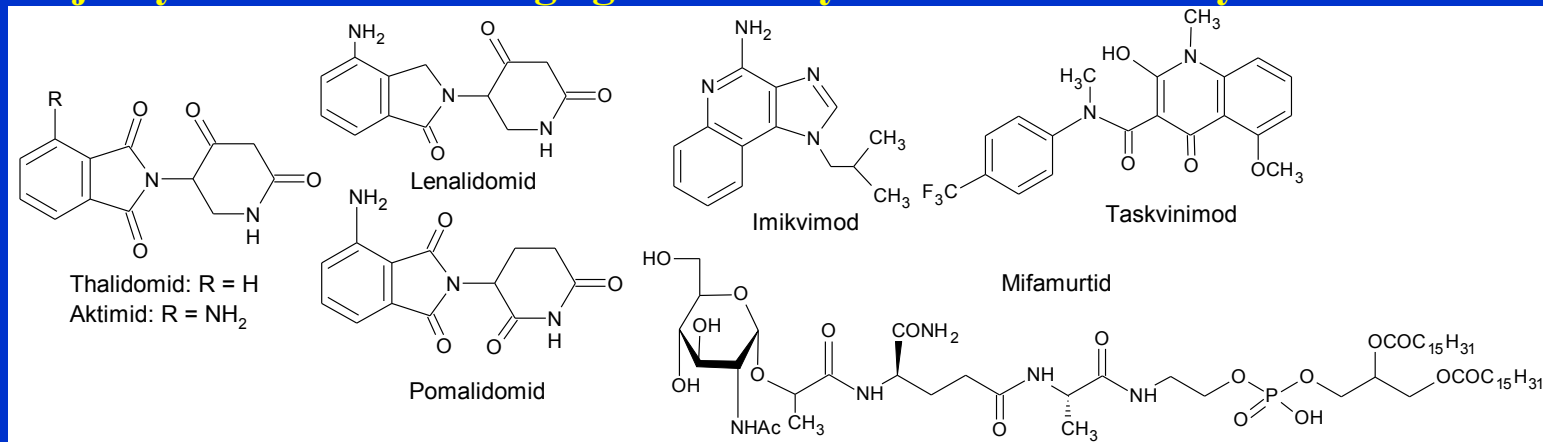
inhibice aromatasy – enzymu katalyzujícího přeměnu androgenů na estrogeny



L03 – Imunostimulační látky

Nízkomolekulární imunostimulátory

- Indukcí tvorby přirozených bílkovinných aktivátorů – cytokinů stimulují imunitní systém k likvidaci nádorů
- Mají i cytostatické a antiangiogenní účinky – brzdí tvorbu nových cév v nádoru



- **Thalidomid (dříve Contergan, nyní Immunoprim)**
povolen v r. 1957 jako sedativum a hypnotikum, zakázán 1961 kdy bylo prokázáno, že byl pro svůj teratogenní účinek příčinou defektů u ~10 tis. novorozenců (nevyvinuté končetiny, oči, uši)
znovu povolen r. 1994 pro léčbu lepry, v r. 2006 i pro onkologii – pro léčbu mnohočetného myelomu
- **Lenalidomid (Revlimid, Celgene)**
léčba lymfomů, mnohočetného myelomu, myelodysplastického syndromu
nejvyšší tržby ze všech nízkomolekulárních protinádorových léčiv (13 mld. \$ v r. 2017)
- **Pomalidomid (Pomalyst, Celgene)**
léčba mnohočetného myelomu, kde selhala předchozí terapie lenalidomidem a bortezomibem
- **Imikvimod (mast Aldara, 3M; od r. 2015 různé generické přípravky)**
léčba basaliomu (typ kožního nádoru)

Toxické účinky protinádorových léčiv

Klasická cytostatika nepůsobí jen na nádorové, ale na všechny buňky organismu, které se právě dělí

- kostní dřeň ⇒ narušení krvetvorby, poruchy imunitního systému
- epitel trávicího ústrojí ⇒ nevolnost, zvracení
- buňky v kořincích vlasů ⇒ alopecie
- zárodečné pohlavní buňky
- buňky embryonální tkáň

Kromě toho se u nich projevují další nežádoucí účinky:

- kardiotoxicita
- neurotoxicita
- nefrotoxicita
- toxické účinky na různé další důležité orgány

Potlačení nežádoucích vedlejších účinků CTS

- premedikace, vhodný terapeutický režim
- antidota
- podpurná a doplňková léčiva

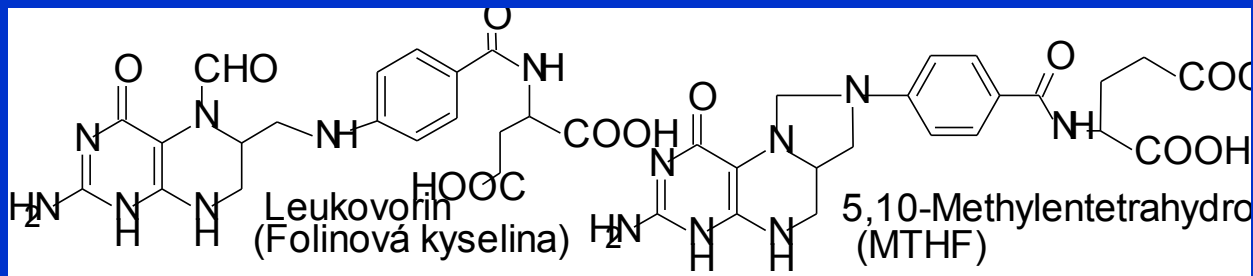
Zvýšení selektivity – „cílená“ léčiva (Farm09)

- ani tato léčiva stále nejsou zcela bezpečná!!!

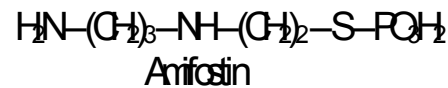
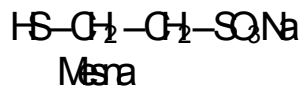
Doplňkové léky používané v onkologii

Antidota a detoxikující látky (ATC klasifikace: V03A)

leukovorin - antidotum pro methotrexát – účinný produkt: MTHF



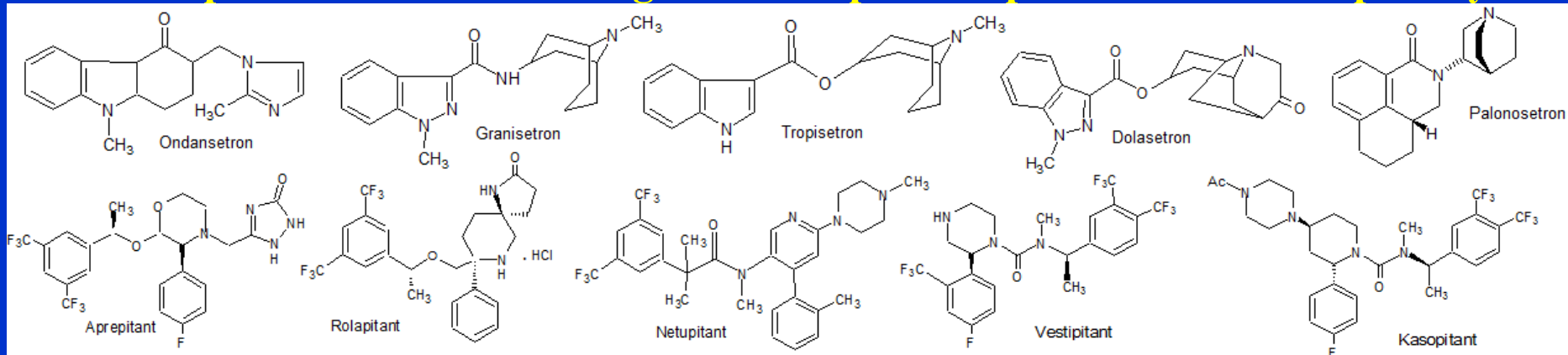
Chemoprotektivní látky: thioly – Mesna, amifostin (zrušeno povolení)



„Lapače“ radikálů (vitaminy, antioxidanty), chelatuující látky

Antiemetika: časná nevolnost - antagonisté serotoninu - setrony

pozdní nevolnost - antagonisté receptoru A pro neurokinin 1 - pitanty



Doplňkové léky

Bisfosfonáty:



Brání odbourávání kostní tkáně, potlačují nádorovou bolest způsobenou kostními metastázami:

	R ¹	R ²	
klodronát	-Cl	-Cl	(Bonafos, Schering)
etidronát	-OH	-CH ₃	(Didronel, Procter & Gamble)
pamidronát	-OH	-CH ₂ CH ₂ NH ₂	(Aredia, Novartis)
alendronát	-OH	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	(Fosamax, Merck & Co.)
ibandronát	-OH	-CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)(n-C ₅ H ₁₁)	(Bondronat, Roche)
tiludronát	-OH	-p-S-C ₆ H ₄ -Cl	(Skelid, Sanofi)
risendronát	-OH	-CH ₂ -(3-pyridin)	(Actonel, Procter & Gamble)
<u>zolendronát</u>	-OH	-CH ₂ -(1-imidazol)	(Zometa, Novartis)

Další doplňkové léky: léky proti nechutenství a ochablosti – gestageny
antiinfektiva – antivirotika, antibiotika, antimykotika
imunostimulátory – růstové faktory proti neutropenii
(Farm10)
léky proti bolesti – bisfosfonáty, opiáty, kanabinoidy