

# Protinádorová léčiva III

## FarmChem09

**„Cílená“ protinádorová terapie - nízkomolekulární léky**

**Fotodynamická terapie**

**Borová neutronová záchyťová terapie**

**Inhibice angiogenese a metastázování**

**Inhibice metabolismu nádorových buněk**

**Blokování přenosu signálů k buněčnému dělení**

**Inhibice kinas ovlivňujících růst a průběh dělení nádorových buněk**

**Inhibice prenylace**

**Inhibice telomerasy**

**Indukce apoptózy**

**Inhibice proteasomu**

**Ovlivnění nežádoucích epigenetických změn v buňkách**

**Překonávání rezistence nádorových buněk**

**Nákladovost terapie protinádorovými léčivy**

# Cílená protinádorová terapie

- Nesoustředuje se pouze na omezování růstu rychle se dělících buněk, ale na subtilnější rozdíly mezi nádorovými a normálními buňkami
- K rozpoznávání takových rozdílů využívá cílená terapie nové poznatky biochemie, molekulární biologie a genetiky
- Mezi cílená léčiva patří jak nízkomolekulární sloučeniny, tak i specifické biopolymery (FarmChem 10)
- Cílená léčiva působí selektivněji než „klasická“ cytostatika, zcela selektivní však nejsou a stále mají některé nežádoucí vedlejší účinky

# Fotodynamická terapie (FDT)

Využívá fotosenzibilizátory, které se kumulují v nádorových buňkách.

Při ozáření fotosenzibilizátoru světlem o vhodné vlnové délce vzniká singletový kyslík a volné radikály, které nádorovou buňku s fotosenzibilizátorem usmrtí

**Kumulaci fotosenzibilizátorů v nádorech lze využít v terapii i diagnostice**

**Výhoda FDT: zasaženy jen ozářené buňky se senzibilizátorem**

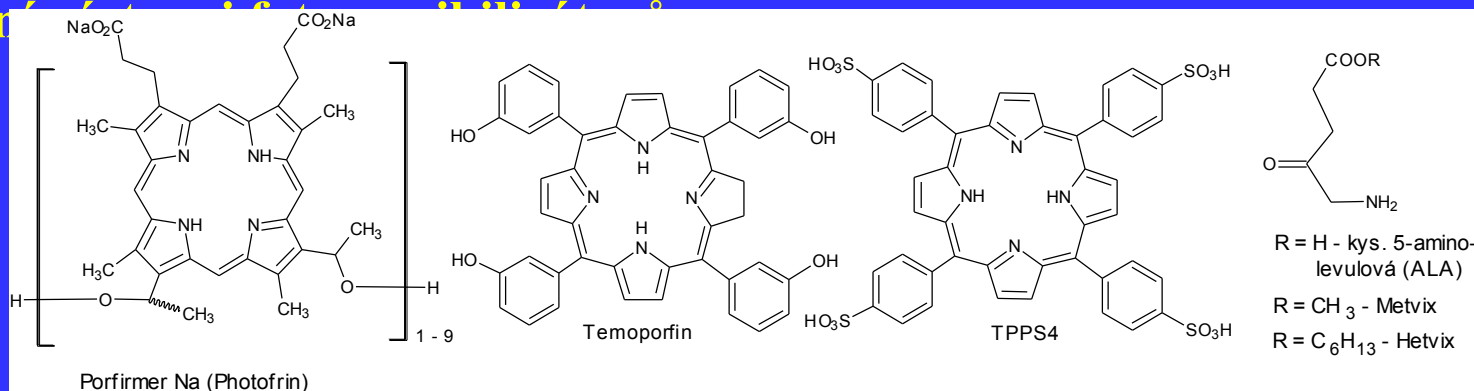
**Nevýhody FDT: světlo proniká jen do malé hloubky tkáně**

→ hledány fotosenzibilizátory aktivované hlouběji pronikajícím zářením (IR)  
ozářit lze jen povrchové nádory a nádory orgánů, k nimž lze zavést světlovody

kožní nádory, nádory močového měchýře, jícnu, ale i časná stadia nádorů plic  
nádorové buňky jsou hypooxické

→ vznik kyslíkatých radikálů je i v přítomnosti fotosenzibilizátoru omezený  
řada povrchových nádorů může být odstraněna chirurgickým zásahem  
→ FDT může ale mít lepší kosmetický efekt

**Hlavní fotosenzibilizátory: ftalocyaniny**



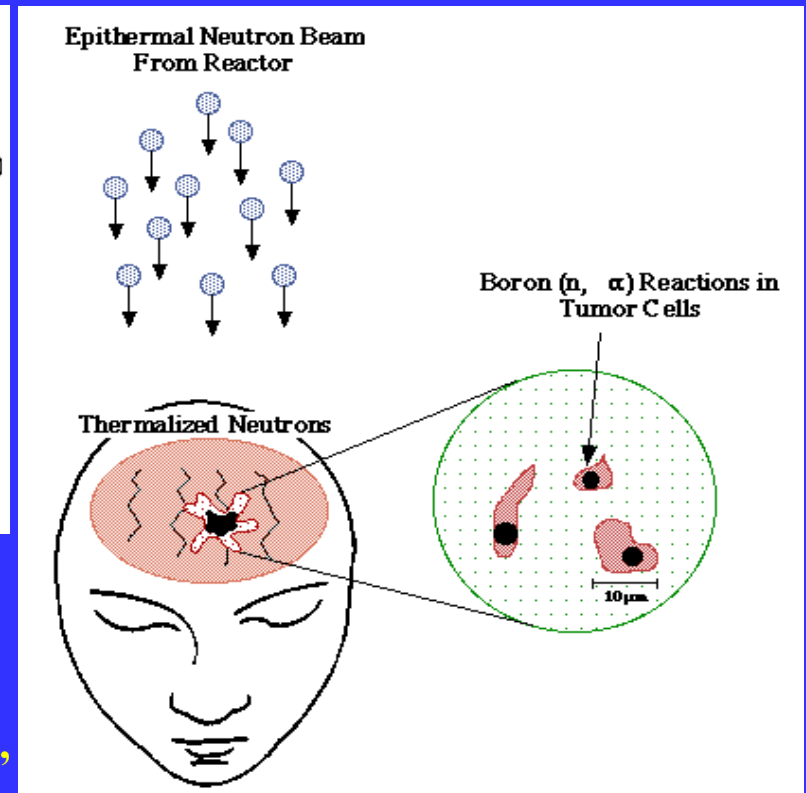
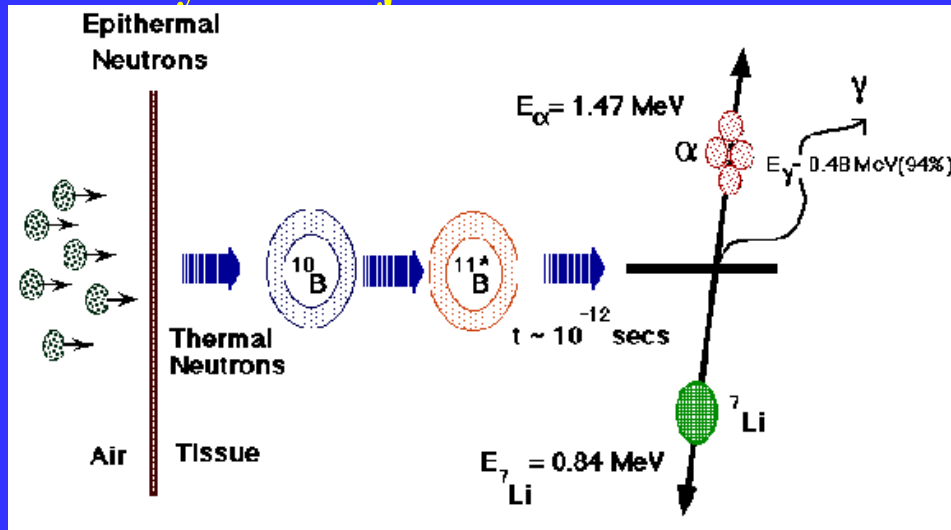
**Další fotosenzibilizátory: ftalocyaniny, chloriny, hypericin, některé komplexy kovů**

# Borová neutronová záchyťová terapie

Využívá se kumulace sloučenin boru v nádorech mozku

4-boronofenylalanin, Na sůl merkaptododekaboranu ( $\text{Na}_2\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{SH}$ ), Na sůl dekahydrodekaboranu ( $\text{Na}_2\text{B}_{10}\text{H}_{10}$ )

Při pohlcení neutronu jádrem  $^{10}\text{B}$  vzniká izotop  $^{11}\text{B}$ , který se rozpadá na  $^7\text{Li}$ . Rozpad je provázen vznikem částic  $\alpha$  s krátkým doletem, které ničí jen buňky obsahující bor



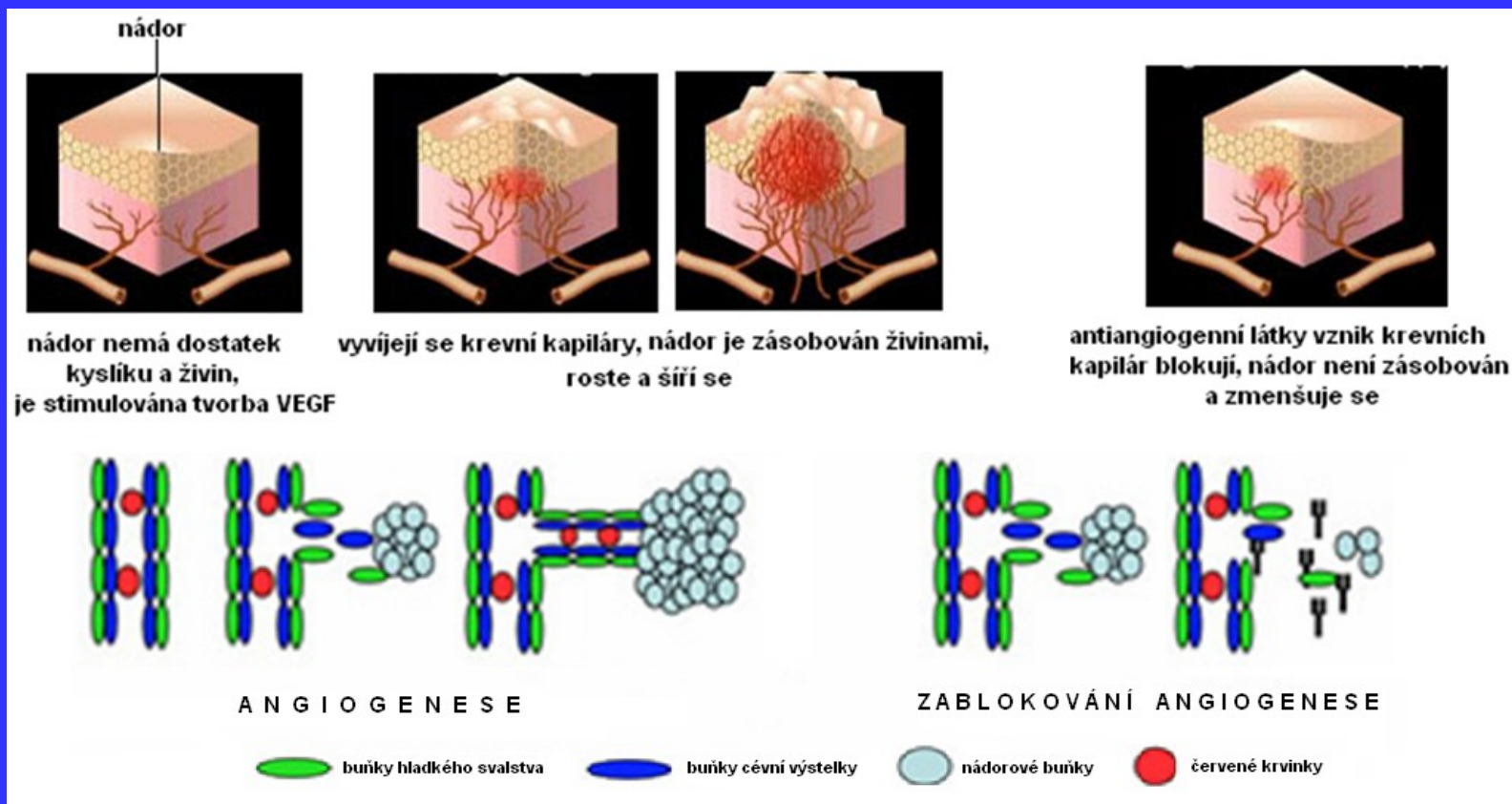
**Výhoda: krátká doba léčby**

30 minut ozařování + 3 dny hospitalizace

**Nevýhoda: ozařování zdrojem neutronů**

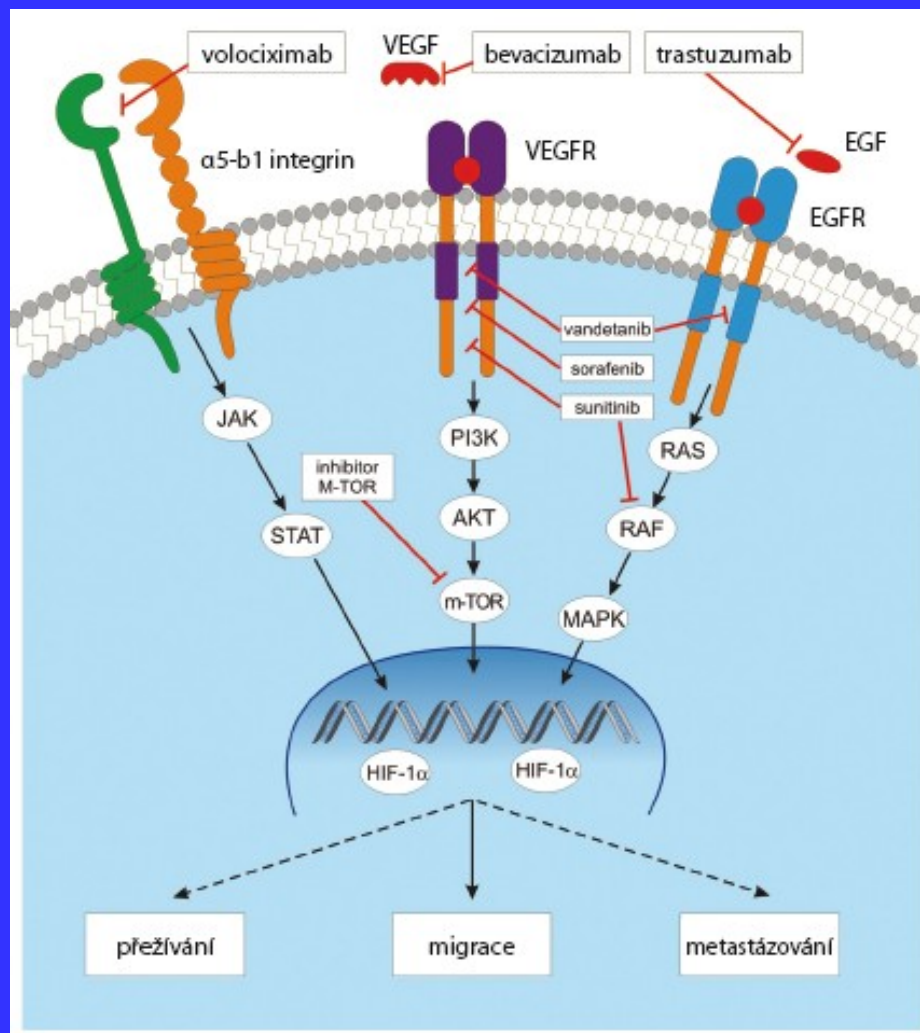
zdroje neutronů (reaktor nebo lineární urychlovač, v němž neutrony vznikají ostřelováním Li nebo Be protony) nejsou běžně dostupným zařízením

# Angiogenese (vznik nových cév a krevních kapilár) a její blokování



**Zábrana angiogenese narušuje zásobování nádorových buněk živinami a kyslíkem a tím brzdí růst nádoru**

# Mechanismy angiogeneze a možnosti jeho ovlivnění



P. Kliner, Angiogeneze jako součást nádorového „ekosystému“ a možnosti jejího ovlivnění, *Klin. Onkol.*, **23** (1): 14-20, (2010)

# Možnosti blokování angiogeneze

- **Přirozené antiangiogenní bílkoviny izolované z chrupavek, v nichž chybí cévy : angiostatin, endostatin – v terapii se neuplatnily, v Číně zkoušen endostar (modifikovaný rekombinantní endostatin), u dříve populárního extraktu žraločích chrupavek nebyla prokázána účinnost**
- **Blokování růstových faktorů (VEGF popř. i EGF), jejichž tvorbu stimuluje hypoxií indukované faktory (HIF): monoklonální terapeutické protilátky (FarmChem10)**
- **Blokování receptorů pro růstové faktory (VEGFR, EGFR) a vnitrobuněčného přenosu signálu od těchto receptorů: nintedanib, inhibitory tyrosinových proteinkinas**
- **Inhibitory angiogeneze s imunomodulačním účinkem: imody (imunomodulační imidy) – thalidomid, lenalidomid, pomalidomid (FarmChem08)**
- **Nízkomolekulární inhibitory angiogeneze s neznámým mechanismem účinku: plísňové metabolity (fumagilin, eponemycin), antibiotika (minocyklin, neomycin), skvalamin, kombretastatiny, kontortrorstatin, 2-methoxyestradiol (metabolit estradiolu)**

## **Inhibitory matricových metaloproteinaz (MMP)**

MMP jsou enzymy obsahující Zn, které odbourávají extracelulární matici (kostru tkání). Inhibice MMP blokuje vznik metastáz i angiogenezi

Inhibitory MMP: marimastat, prinomastat, batimastat – nadměrné vedlejší účinky

## **Inhibitory integrinů**

Integriny se podílejí na adhezi buněk v tkáních, mají charakter receptorů, jejich agonisty jsou bílkoviny extracelulární matrice → kontaktní inhibice.

V nádorových buňkách je normální inhibiční funkce integrinů narušena

Zkoušeny: cilengitid = cyklo(Arg-Gly-Asp-D-Phe-N-methylVal); protilátka volociximab

## **Inhibitory indolamin-2,3-dioxygenasy 1 (IDO1)**

Brzdí angiogenezi a metastázování, brání likvidaci nádorovými buňkami imunitním systémem organismu

IDO1 odbourává tryptofan na kynurenin. Je aktivována v nádorových buňkách.

Aktivita IDO1 je příčinou selhávání protinádorové chemoterapie a imunoterapie

Inhibitory IDO1 v klinických zkouškách: indoximod, navoximod, epacadostat

## **Inhibitory metabolismu nádorových buněk**

Nádorové buňky jsou hypoxické – nemají dostatek kyslíku

Nezískávají energii aerobními procesy, ale i při dostatku O<sub>2</sub> anaerobní glykolýzou („Warburgův efekt“), kdy z 1 molekuly glukosy vzniká kys. mléčná a jen 2(!) ATP

Inhibitory glykolýzy: kyselina 3-brompyrohroznová, kyselina dichloroctová, metformin

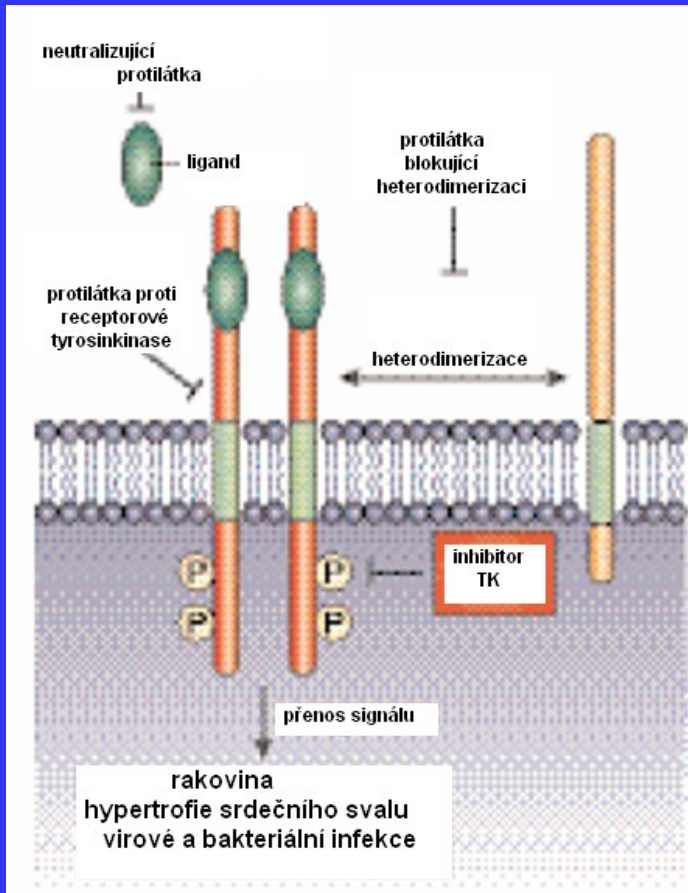
Inhibitory isocitrátdehydrogenasy: enasidenib, ivosidenib

Nádorové buňky mají zvýšenou spotřebu glutaminu

Inhibitory metabolismu glutaminu: benzylserin,  $\gamma$ -glutamyl-p-nitroanilid, 6-diazo-5-oxo-L-norleucin



# Blokování přenosu signálů k angiogenesi, buněčnému růstu a dělení prostřednictvím receptorových tyrosinkinás



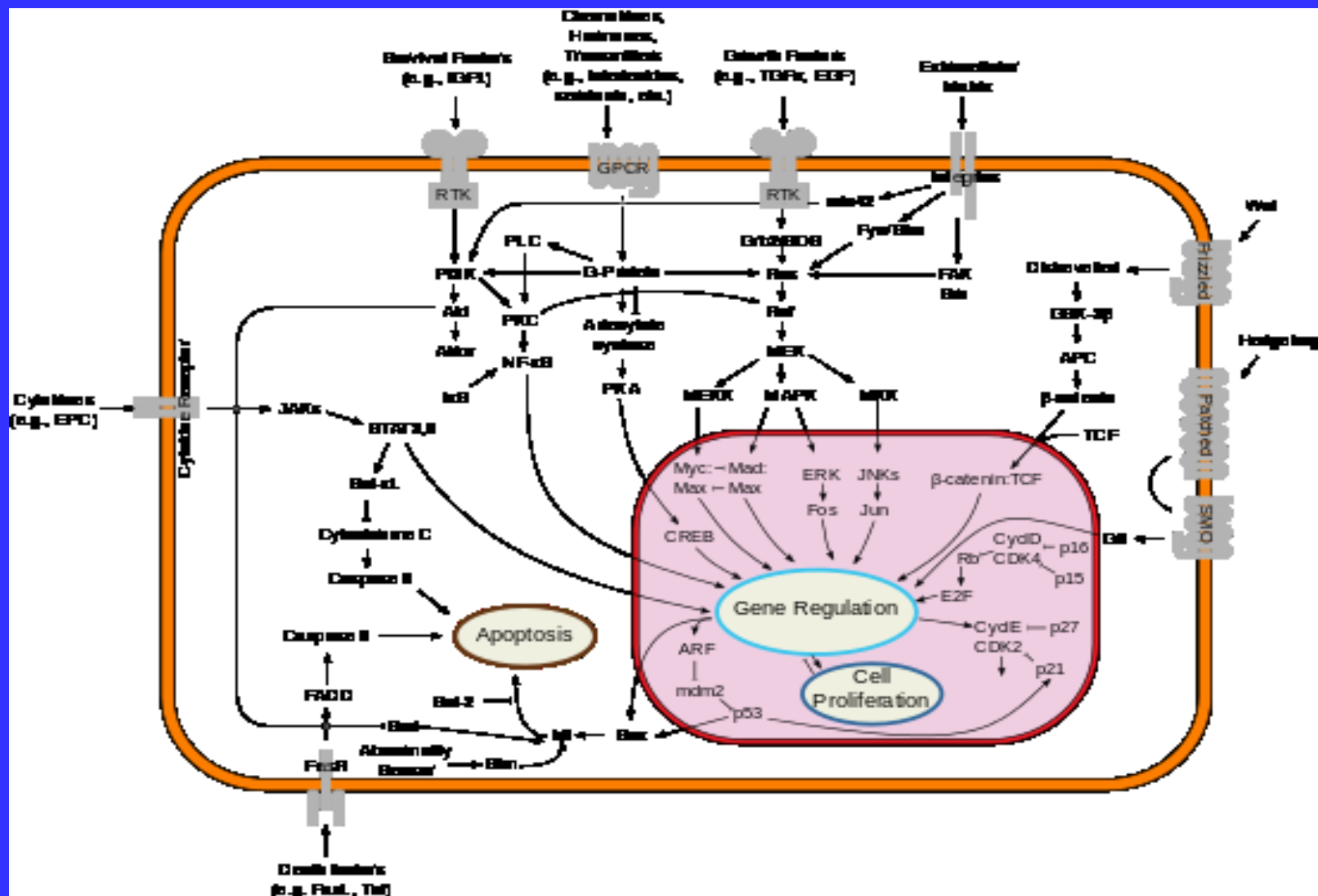
Ligandy receptorů spřažených s tyrosinovými kinasami – nejčastěji růstové faktory (VEGF, EGF, PDGF, TGF, IGF)

Interakce růstového faktoru s receptorem vyvolává dimerizaci receptoru, čímž je v buňce aktivována receptorová tyrosinkinasa.

Ta fosforyluje další bílkoviny a tím zahájí přenos signálů k růstu a dělení do jádra buňky

podle: A. Gschwind, O.M. Fischer, A. Ullrich, The discovery of receptor tyrosine kinases: targets for cancer therapy. *Nature Reviews Cancer* 4, 361-370 (2004)

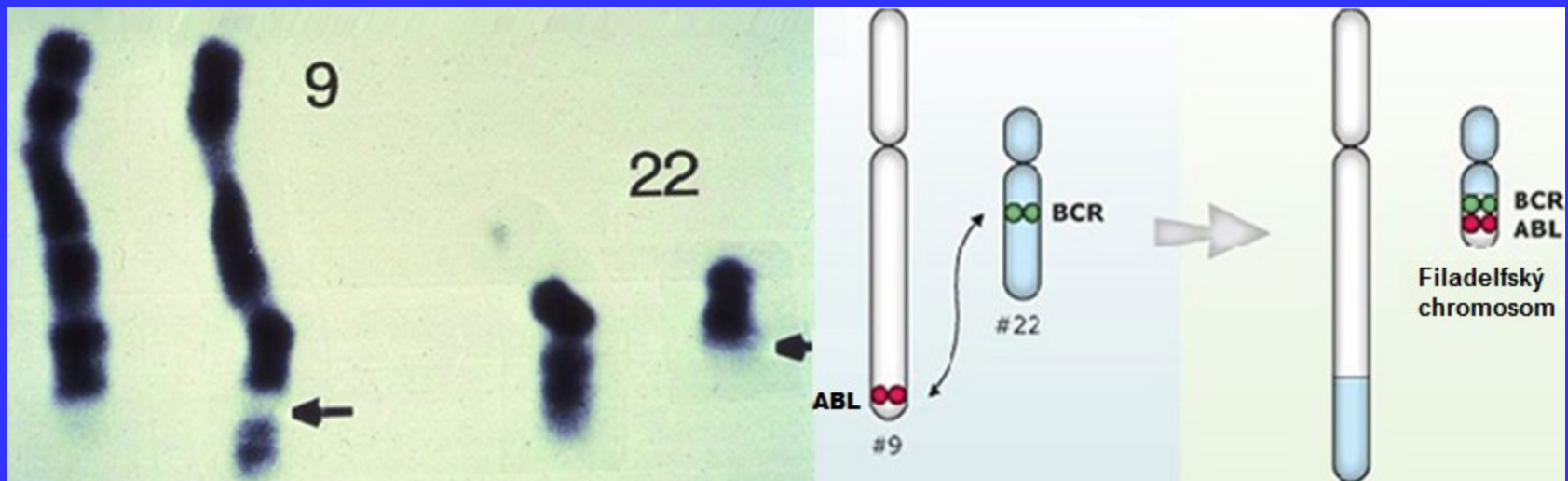
# Buněčná signalizace



Základní schéma buněčných signálních drah podle Wikipedie - předávání signálů k buněčnému růstu a dělení i buněčné smrti

# Inhibice tyrosinkinasy, která spouští signál k buněčnému dělení

V 80. letech minulého století bylo dokázáno, že chromosomální abnormalita, tzv. **filadelfský chromosom**, má souvislost s chronickou myeloidní leukémií (struktura TK kódované fúzním genem *abl-bcr* tehdy ještě známá nebyla)



Gen *abl* kóduje tyrosin kinázu, která buňce předává od receptoru signál k dělení. Při přesunu genu *abl* z chromosomu 9 na chromosom 22 ke genu *bcr* vznikne fúzní gen *abl-bcr* filadelfského chromosomu. Ten kóduje tyrosin kinázu, která zůstává trvale aktivní, i když není aktivována interakcí buněčného receptoru s růstovým faktorem.

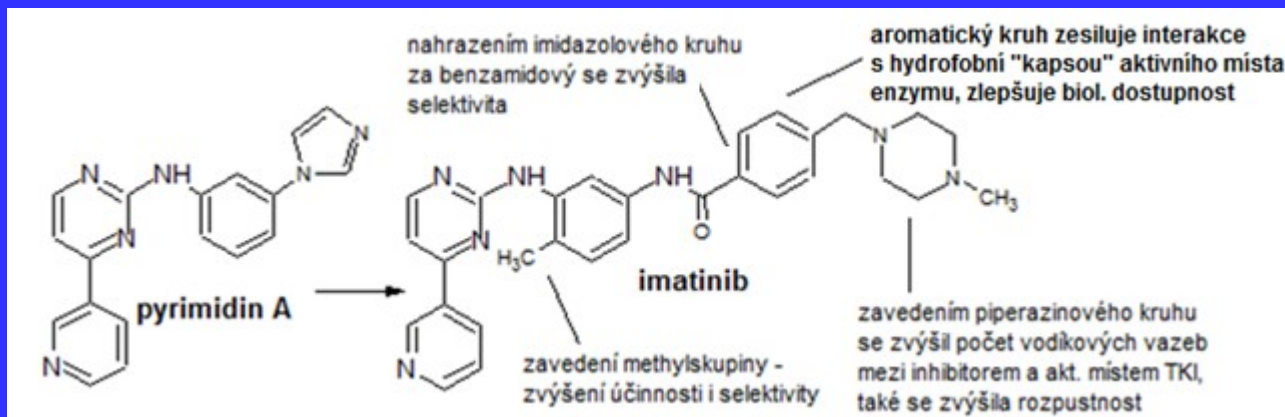
# Návrh a vývoj imatinibu

## Ilustrace racionálního přístupu k VaV léčiva

Pracovníci firmy Novartis J. Zimmerman a E. Buchdungerová dostali za úkol připravit inhibitor tyrosinkinasy kódované fúzním genem *abl-bcr*, který by mohl být podáván orálně

Při studiu inhibitorů tyrosinkinasy (TKI) byl identifikován „pyrimidin A“, který enzym sice inhiboval, ale měl jen malou aktivitu a byl toxický.

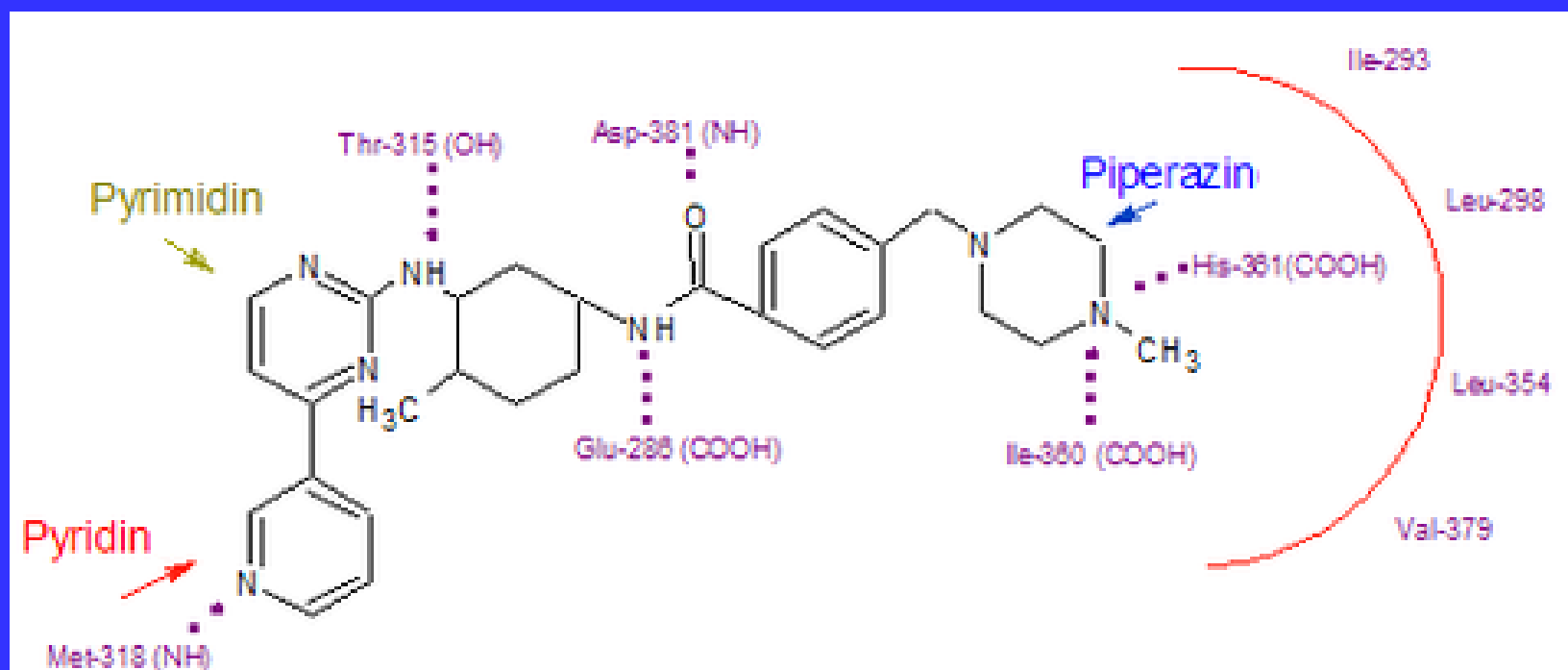
Toxicita svědčila o tom, že pyrimidin A inhibuje i další TKI. Mohl ale být použit jako vodítko pro návrh inhibitorů s vyšší aktivitou a nižšími vedlejšími účinky



V letech 1990-1992 bylo modifikací vodítkové látky připraveno na 400 inhibitorů, z nichž nejlepší vlastnosti měl imatinib.

viz doprovodný text *Inhibitory kinasy BCR-ABL*

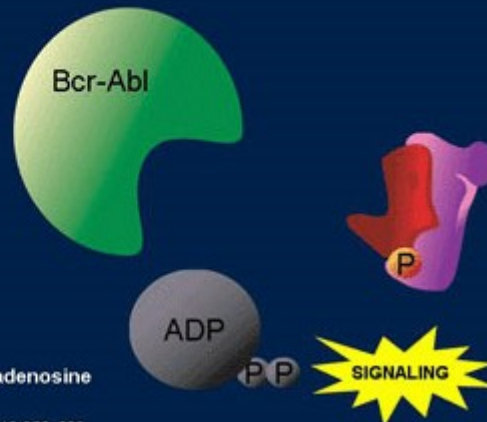
# Interakce imatinibu ve vazebném místě tyrosinkinasy *abl*



# Mechanismus účinku imatinibu

## Normal Bcr-Abl Signaling

- The kinase domain activates a substrate protein (eg, PI3 kinase) by phosphorylation
- This activated substrate initiates a signaling cascade culminating in cell proliferation and survival

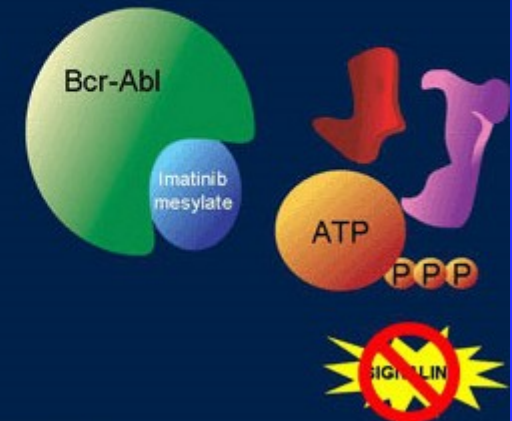


ADP = adenosine diphosphate; ATP = adenosine triphosphate; P = phosphate.

Savage DG, Antman KH. *N Engl J Med.* 2002;346:683-693.  
Scheijen B, Griffin JD. *Oncogene.* 2002;21:3314-3333.

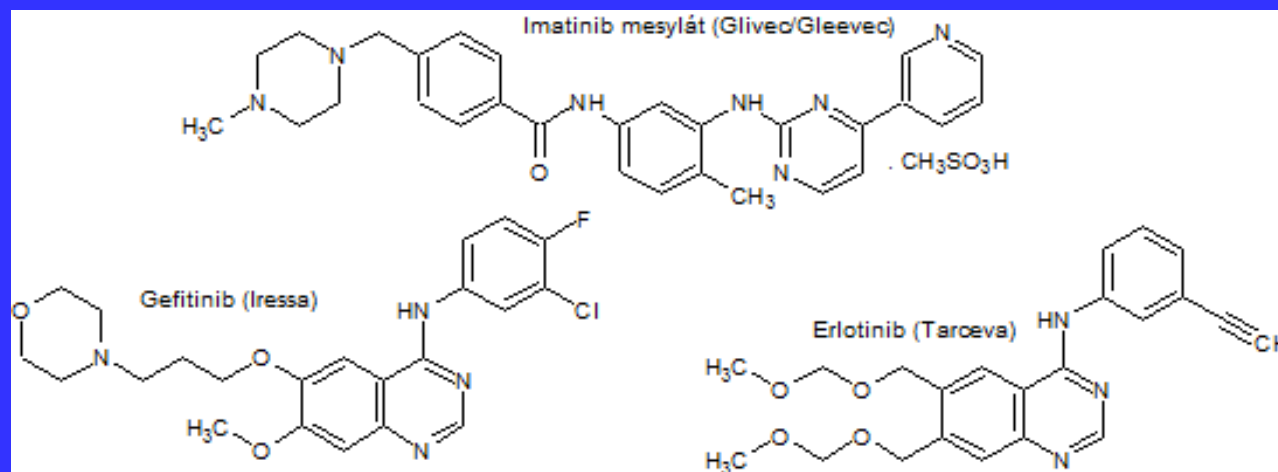
## Imatinib Mesylate: Mechanism of Action

- Imatinib mesylate occupies the ATP binding pocket of the Abl kinase domain
- This prevents substrate phosphorylation and signaling
- A lack of signaling inhibits proliferation and survival



Savage DG, Antman KH. *N Engl J Med.* 2002;346:683-693.

# První generace inhibitorů tyrosinových proteinkinás (2001-2004)



**Imatinib mesylát** – nejprve (2001) schválen pro léčbu chronické myeloidní leukemie, pak pro léčbu gastrointestinálních stromálních tumorů (GIST), nyní celkem 10 indikací

– zpočátku velmi účinný, ale pak někdy ztrácí účinnost (fúzní gen *abl-bcr* může dále mutovat, některé mutace vedou k rezistenci nádorových buněk s mutovaným genem)

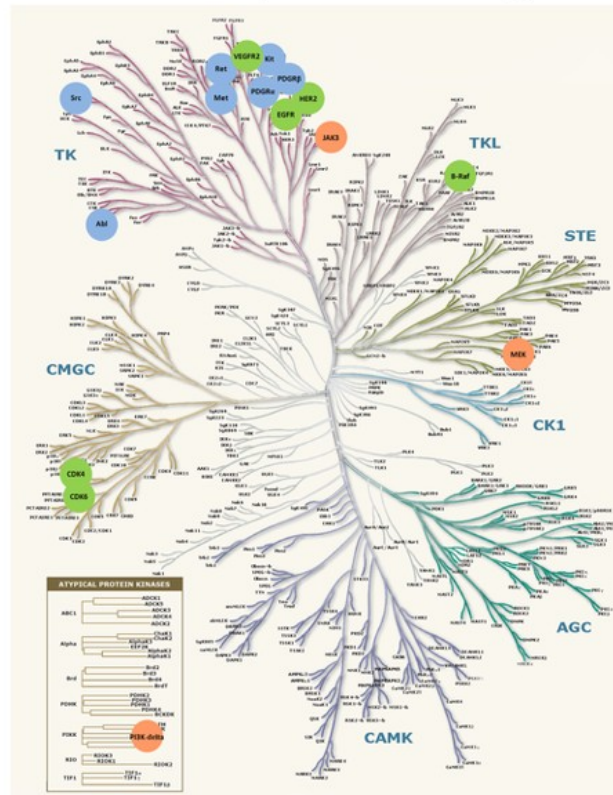
**Gefitinib** – inhibuje receptory pro epidermální růstový faktor EGFR (na některých nádorových buňkách je nadměrný počet receptorů nebo enzymy spřažené s receptorem mají v důsledku mutací zvýšenou aktivitu → i slabý signál od EGF spouští buněčné dělení). Schválen (2002) pro léčbu nádorů plic s aktivujícími mutacemi EGFR

**Erlotinib** – inhibuje rovněž EGFR – schválen (2004) pro léčbu nádorů plic a (2005) pankreatu

# Kinom – soubor 512 různých proteinkinas

Inhibitory proteinkinas se uplatňují zejména v protinádorové terapii, ale i některých neoncologických indikacích

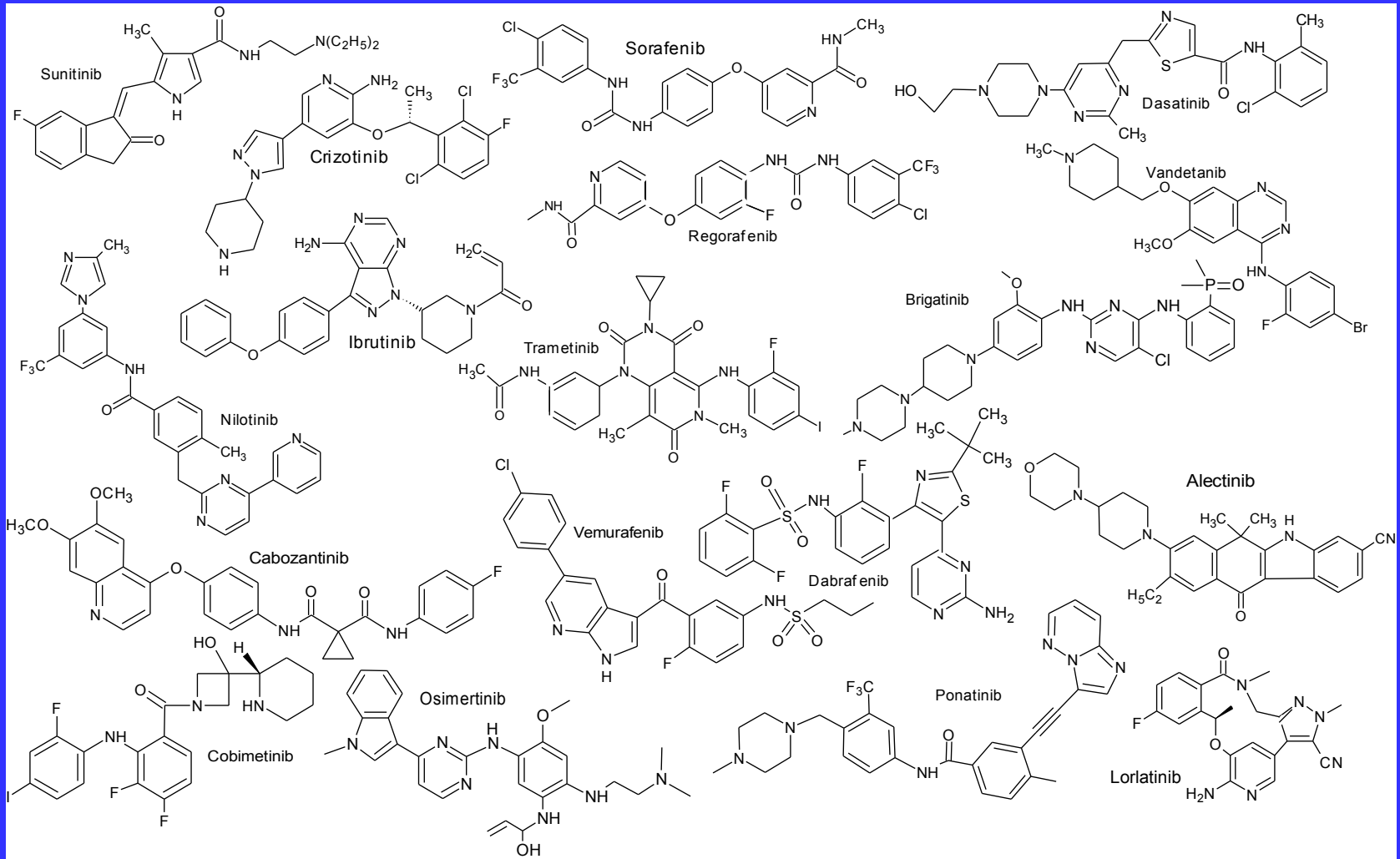
Fig 3. Targets of approved multi-target drugs and combination products in the phylogenetic tree of the human kinome adapted from Manning and colleagues [7].



Li YH, Wang PP, Li XX, Yu CY, Yang H, et al. (2016) The Human Kinome Targeted by FDA Approved Multi-Target Drugs and Combination Products: A Comparative Study from the Drug-Target Interaction Network Perspective. PLOS ONE 11(11): e0165737. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0165737>  
<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0165737>



# Inhibitory proteinkinas druhé generace – překonávání rezistence na imatinib, zvýšení účinnosti, rozšíření spektra inhibovaných enzymů

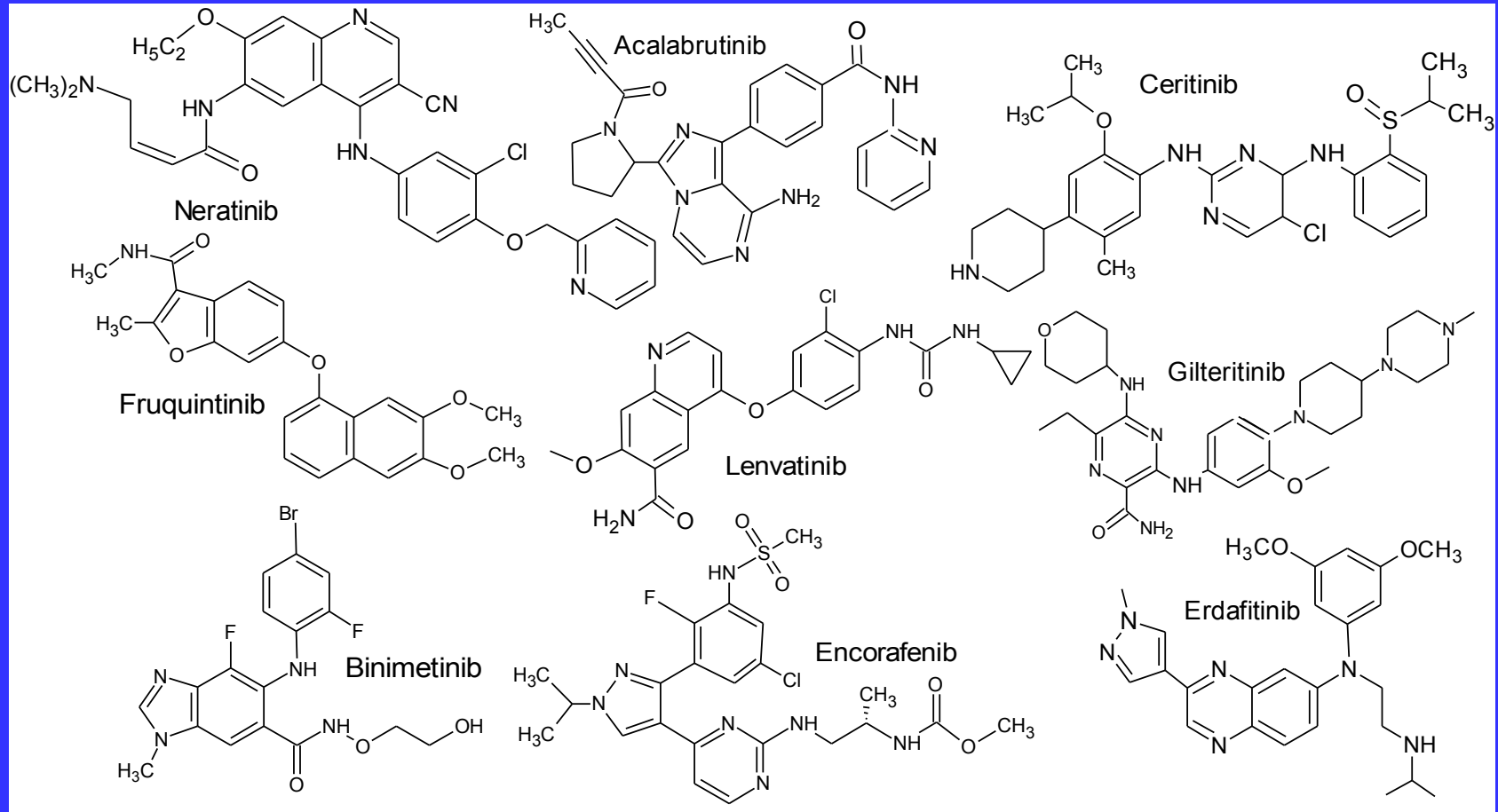


Inhibitory tyrosinových proteinkinas – koncovka –tinib

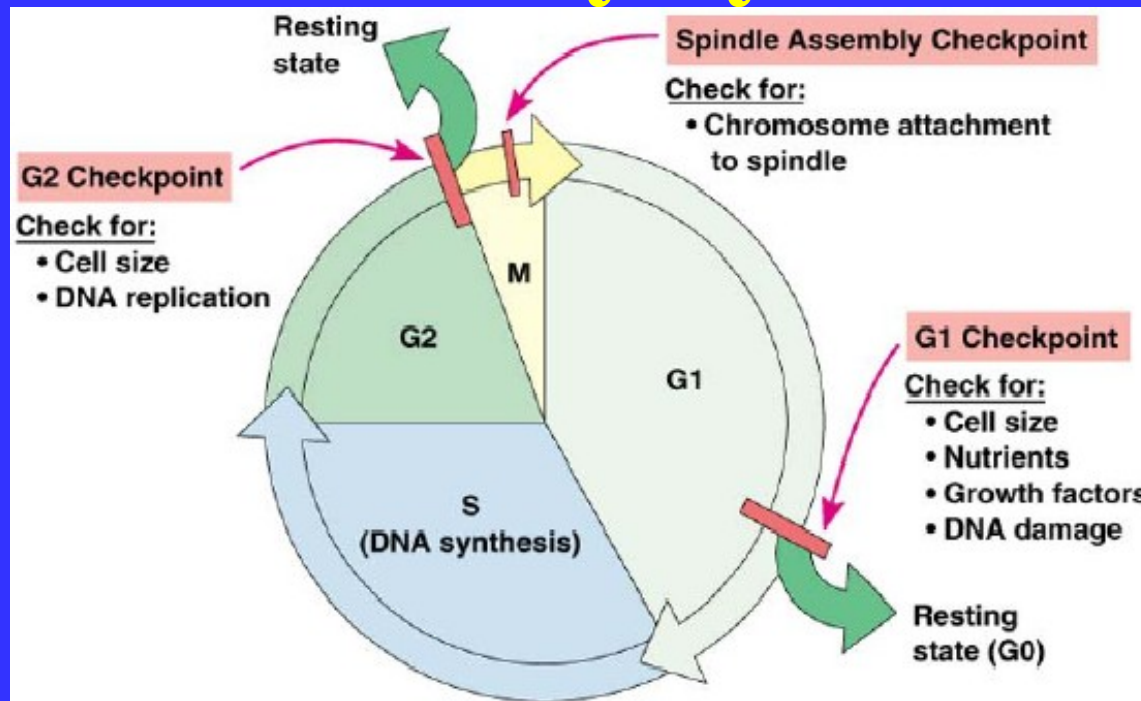
Inhibitory serin/threoninových proteinkinas – pouze -nib

# Některé další inhibitory proteinkinas

povolených nebo klinicky zkoušených inhibitorů – 243,  
v preklinických fázích vývoje přes 600 dalších inhibitorů!



# Buněčný cyklus



**G1 fáze:** růst buňky, kontrola a opravy DNA, příprava na další dělení nebo přechod do klidového stavu (G0) – doba 10-12 hodin

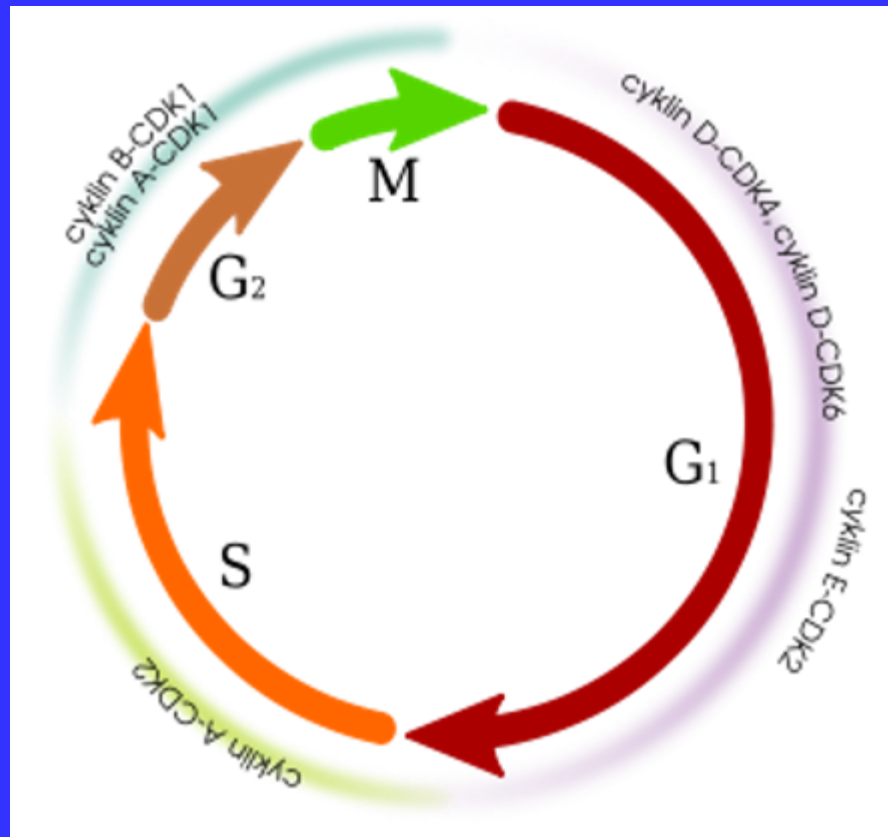
**S fáze – syntetická:** replikace DNA, vytvoření páru sesterských chromatid zdvojením chromosomů – 6 až 8 hodin

**G2 fáze:** zdvojování buněčných organel a tvorba struktur potřebných pro dělení – 2-4 h

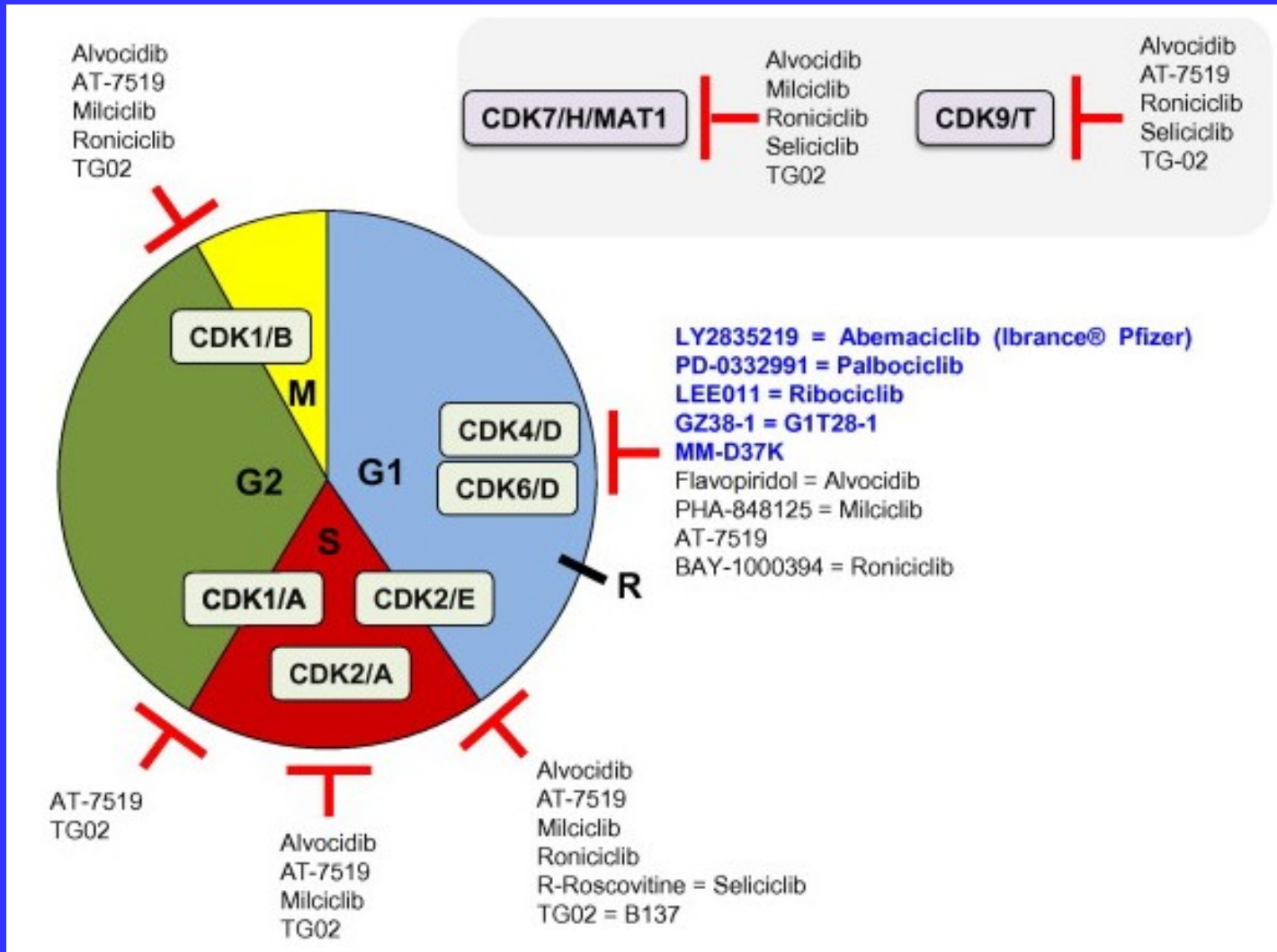
**M fáze – mitotická:** dochází k buněčnému dělení (4 dílčí fáze: profáze, metafáze, anafáze, telofáze) – 1-2 h

# Regulace buněčného cyklu

Průběh buněčného cyklu je řízen cykliny, bílkovinami, které aktivují cyklindependentní kinasy (CDK). Ty fosforylují a tím aktivují další enzymy řídící buněčné dělení. Inhibice CDK může růst a dělení buněk zastavit



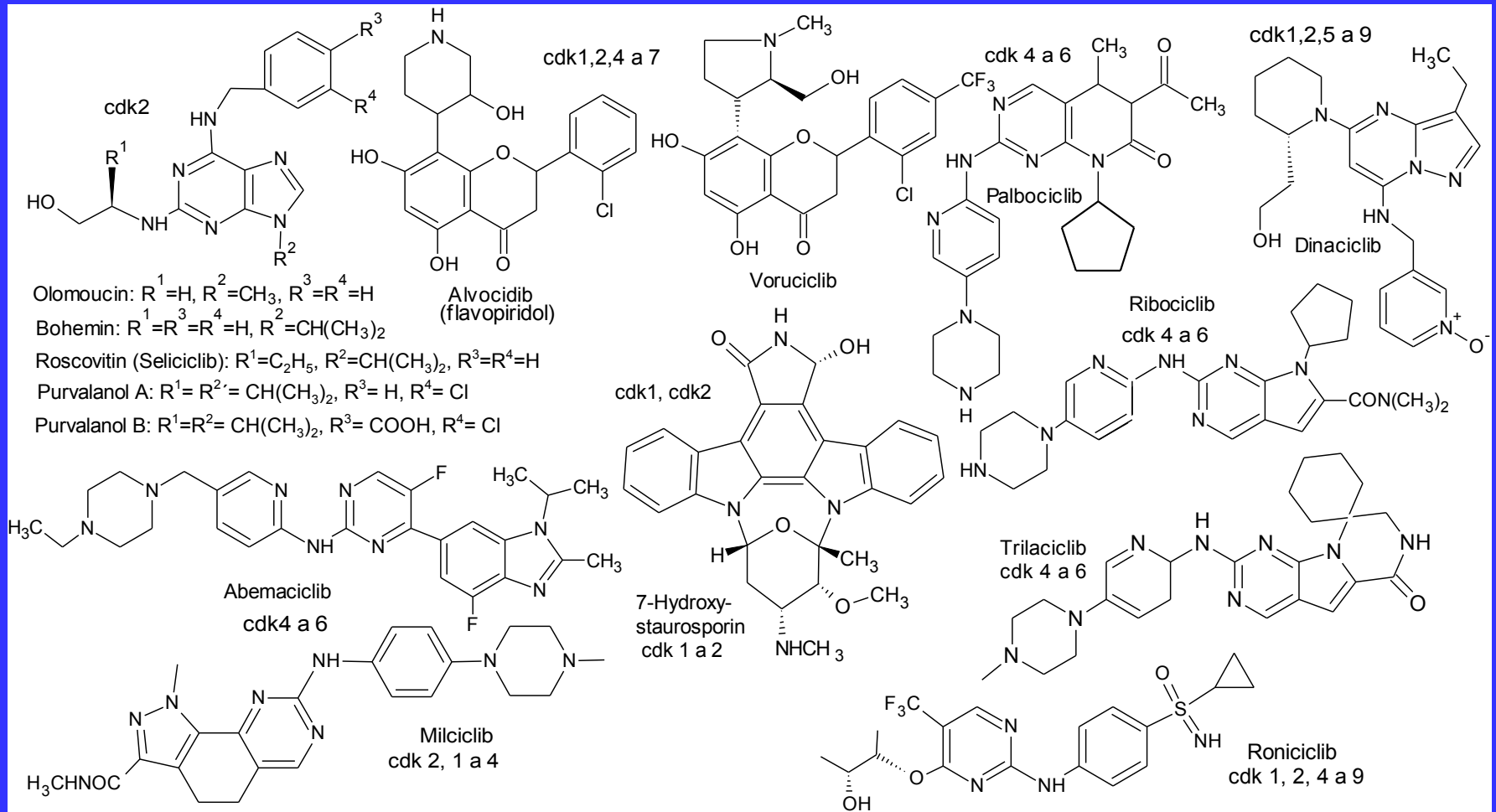
# Inhibitory cyklindependentních kinas



# Inhibitory cyklindependentních kinas

Jako lék „sirotek“ pro léčbu akutní myeloidní leukemie byl povolen: alvociklib (Tolero Pharmaceuticals, 2014)

Pro léčbu nádorů prsu povoleny inhibitory cdk 4 a 6: palbociklib (Ibrance, Pfizer, 2015), ribociklib (Kisquali, Novartis, 2017) a abemaciklib (Verzenio, Eli Lilly, 2017); používají se v kombinaci s letrozolem nebo fulvestrantem



# Blokování dalších kinas řídících dělení buněk

(inhibice Plk, AURKA, blokování signalizační dráhy PI3K/Akt/mTOR)

**Kinasa m-TOR řídí tvorbu cyklinu D1 a tím ovlivňuje aktivitu cdk4 a 6, ovlivňuje i produkci VEGF v hypoxických nádorových buňkách**

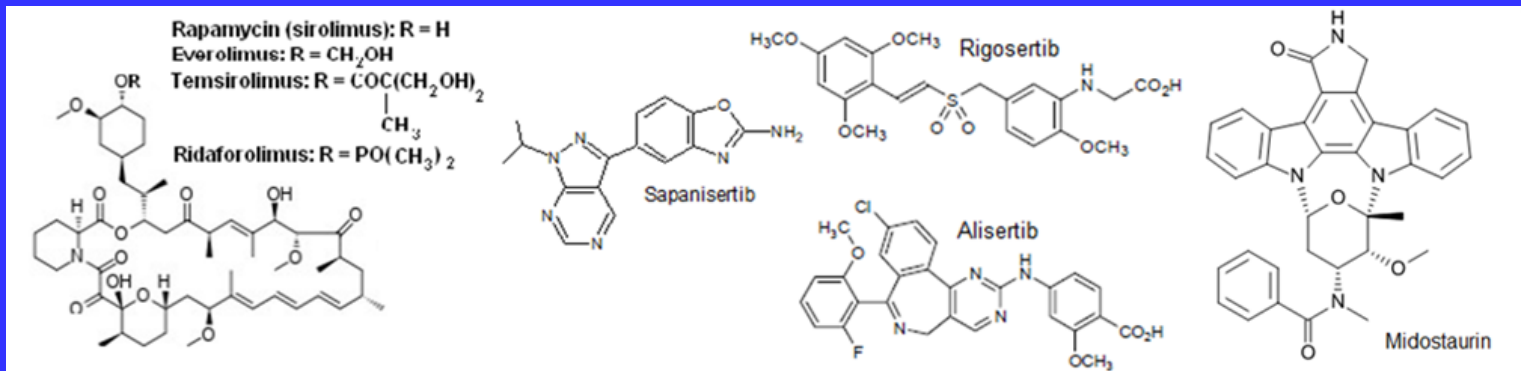
**Inhibitory kinasy m-TOR: deriváty rapamycinu, sapanisertib**

**Kinasa Plk řídí přechod z fáze G2 do mitotické fáze**

**Inhibitory: rigosertib, midostaurin**

**Kinasa Aurora A (AURKA) řídí při mitose oddělení chromatid**

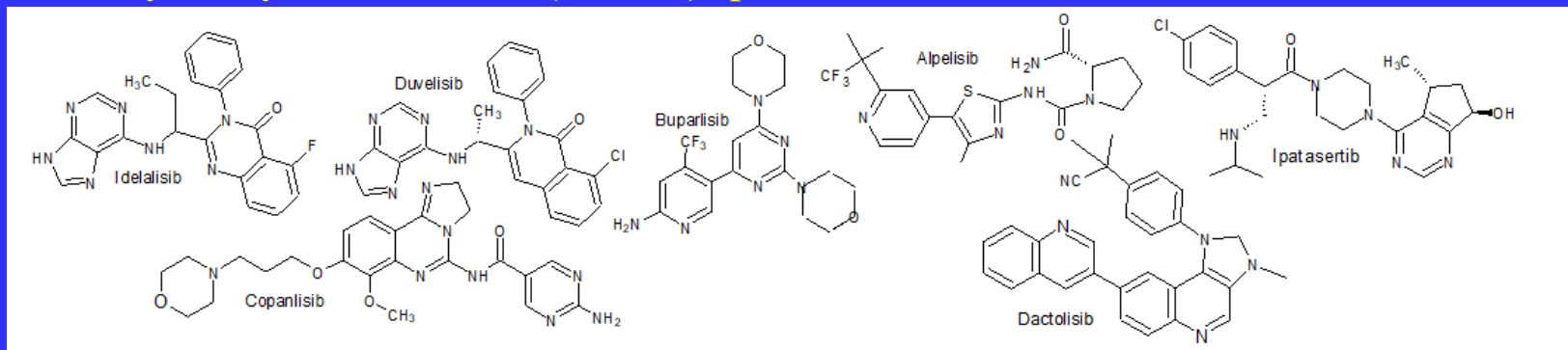
**Inhibitor: alisertib**



**Fosfoinositid-3-kinasa (PI3K) a kinasa Akt se účastní přenosu signálů k dělení**

**Inhibitory PI3K: idalalisib, kopanlisib, buparlisib, alpelisib, daktolisib**

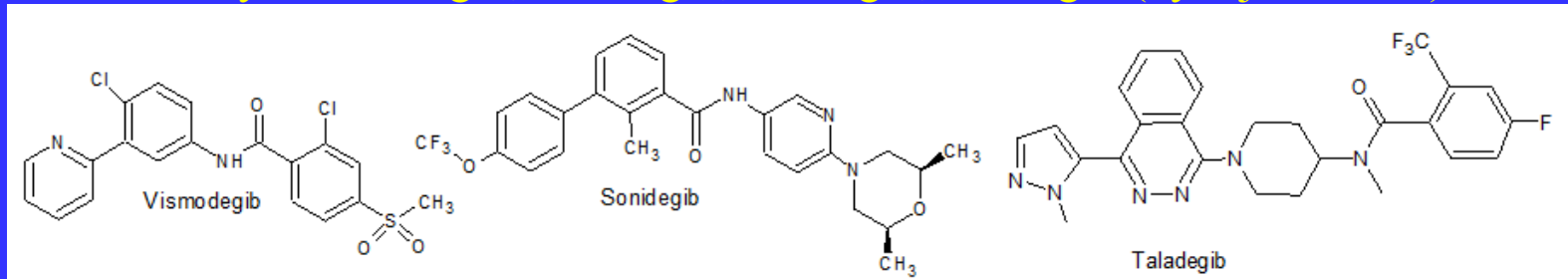
**Inhibitory kinasy Akt: miltefosin (Farm08), ipatasertib**



# Inhibitory signalizační dráhy „hedgehog“

signalizační dráha *hh* je důležitá pro vývoj embrya, v dospělém organismu ovlivňuje proliferaci kmenových buněk i kancerogenesi

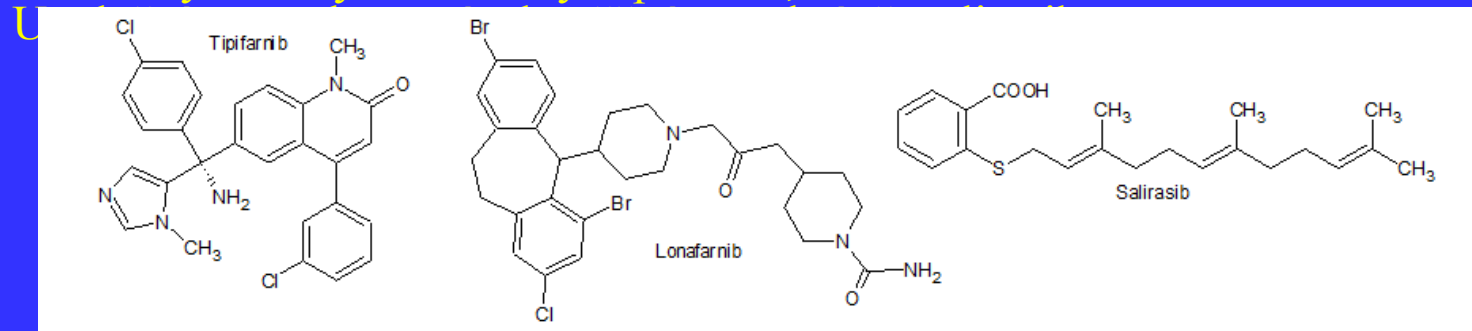
Inhibitory: vismodegib, sonidegib, taladegib, saridegib (vývoj ukončen)



## Inhibitory prenylace produktu onkogenu *ras*

Bílkoviny regulující růst a dělení buněk obsahují v aktivním stavu GTP. Protein kódovaný protoonkogenem *ras* hydrolyzuje GTP na GDP a tím regulační bílkoviny deaktivuje. Mutací protoonkogenu vznikají onkogeny, jejichž produkty nemohou GTP štěpit → buňky dostávají trvale signály k dělení. Účinnost *ras* je podmíněna přichycením na buněčnou membránu. To umožňuje prenylace *ras* – navázání 3-4 isoprenoidních řetězců pomocí enzymu farnesyltransferasy → inhibice farnesyltransferasy potlačuje účinek onkoproteinu *ras*

Inhibitory farnesyltransferasy: tipifarnib, lonafarnib.





# Telomery

**Telomery – opakující se sekvence TTAGGG (8 – 14 tis. párů bází) na konci chromosomů**

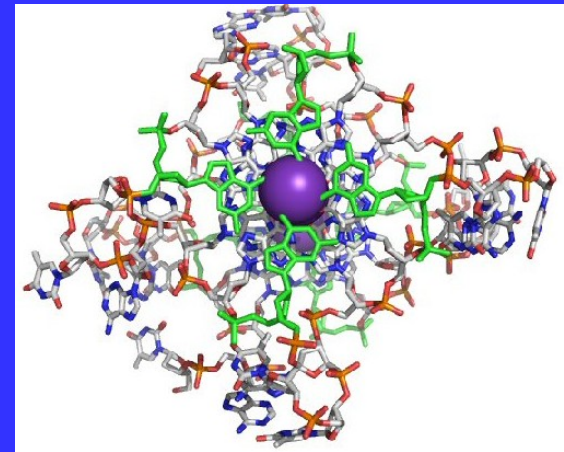
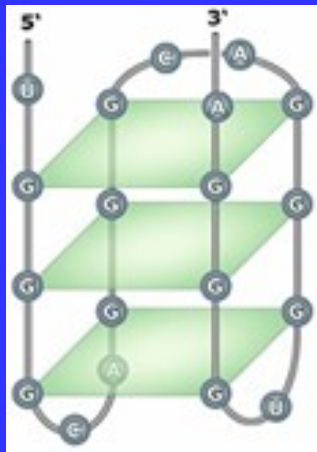
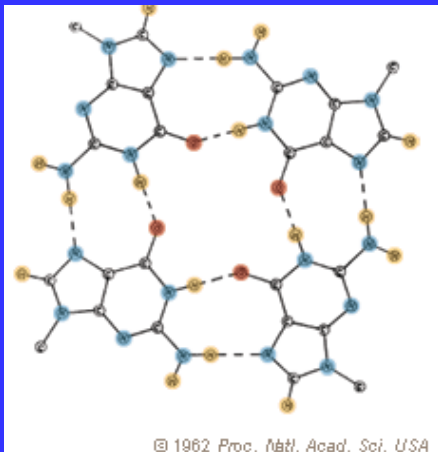
**Při každém buněčném dělení se telomery zkracují o 25-200 párů bází**

**Zkrácení na kritickou hodnotu (Hayflickův limit) aktivuje proteiny kódované tumorsupresorovými geny *p53* a *pRB* → buňka přitom dostává signál k zastavení dělení a apoptóze**

**Na koncích telomerů jsou „G-kvadruplexy“ tvořené nukleotidy guaninu propojenými vodíkovými můstky**

**Telomery mohou být prodlouženy působením enzymu telomerasy. Ten není v normálních buňkách dospělého organismu aktivní, ale je aktivní v převážné většině nádorových buněk**

**Předpoklad účinku telomerasy: rozvolnění kvadruplexů  
⇒ stabilizace kvadruplexů – zábrana účinku telomerasy**



# Blokování telomerasy

## Telomerasa

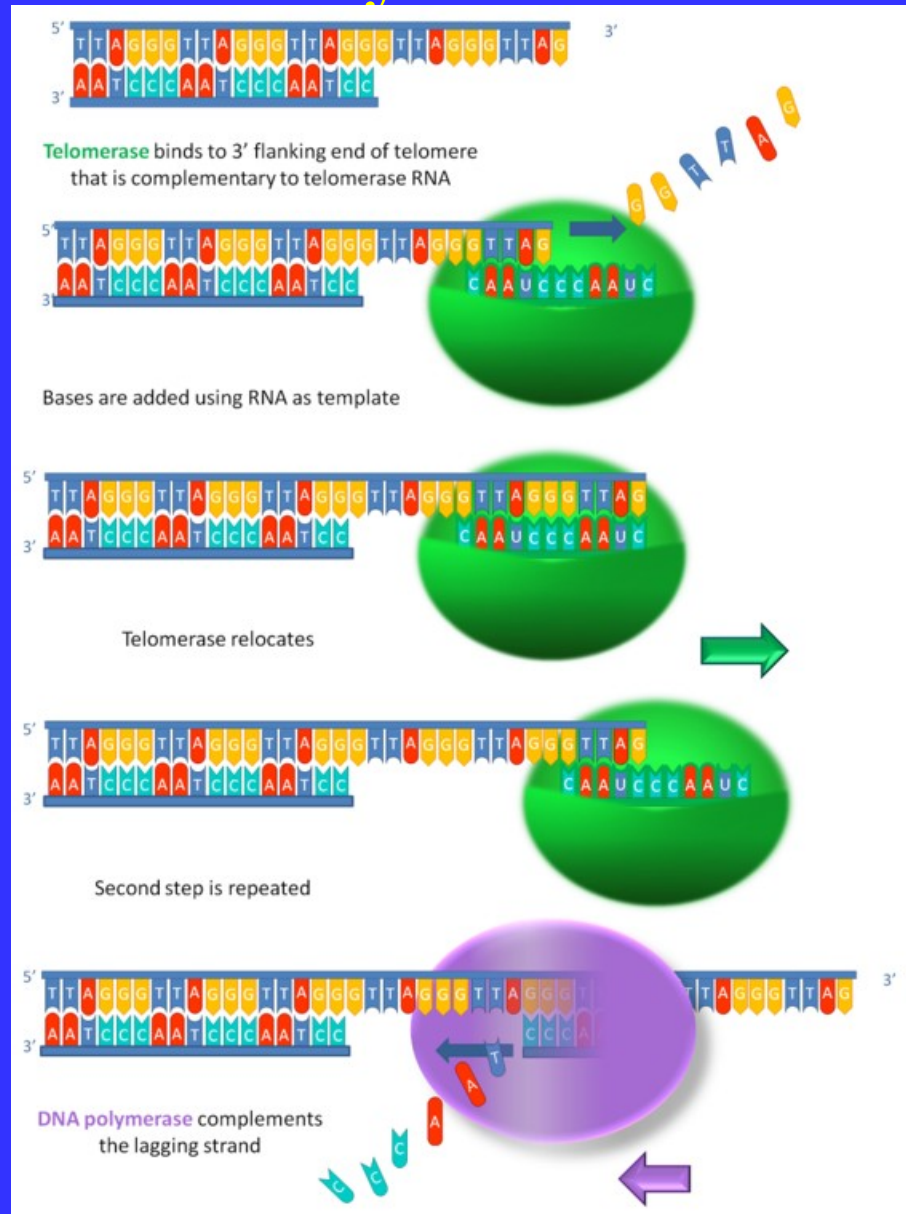
- na RNA závislá reverzní transkriptasa prodlužující telomery
- aktivní v embryonálních buňkách
- při dospívání organismu aktivita mizí
- enzym je aktivní v nádorových buňkách (v ~ 86% buněk lidských nádorů)
- buňka s aktivní telomerasou se stává „nesmrtelnou“

## Inhibice telomerasy

- zábrana prodlužování telomerů  
⇒ nádorové buňky ztrácí „nesmrtelnost“

## Látky blokující telomerasu

- potenciální protinádorová léčiva
- několik inhibitorů klinicky zkoušeno
- ale: možnost vzniku rezistence
- prodlužování telomer bez telomerázy
- (prodlužování telomer studováno jako možnost zastavení stárnutí)



# Zamezení účinku telomerasy

- **blokování RNA složky enzymu** (komplementární oligonukleotidy)
- **inhibice katalytické podjednotky telomerasy TERT**  
TERT = telomerasová reverzní transkriptasa
- **zábrana rozvolnění G-kvadruplexů na koncích chromosomů**  
telomerasa nemůže prodloužit konce chromosomů s G-kvadruplexy  
→ látky stabilizující G-kvadruplexy inhibují aktivitu telomerasy

**Imetelstat** – modifikovaný oligonukleotid tvořený 13 bázemi, poměrně úspěšně zkoušený (cukerná složka: 3'-amino-3'-deoxyribosa, thiofosfátové vazby)

v březnu 2014 klinické zkoušky imetelstatu zastaveny pro poruchy funkce jater některých pacientů, na podzim 2014 povoleno jejich pokračování

**Telomestatin** – makrocyclická látka produkovaná *Streptomyces anulatum*

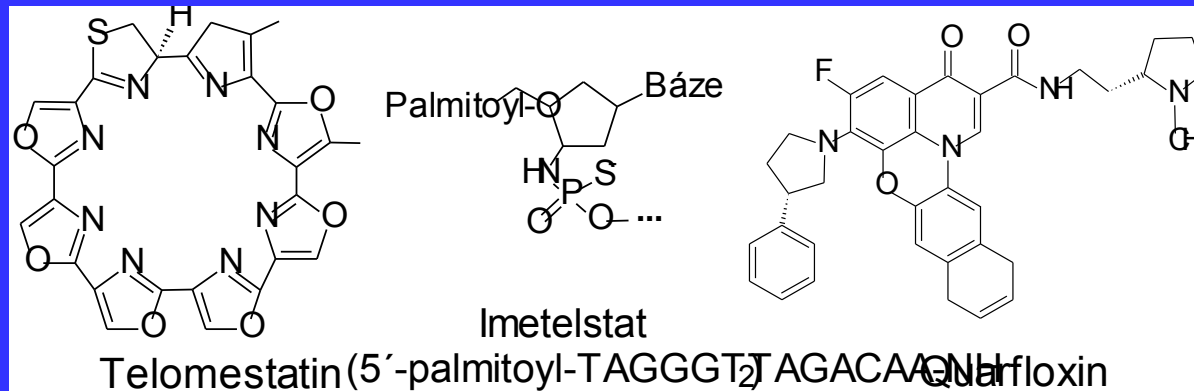
**Další potenciální inhibitory telomerasy**

**látky blokuující tvorbu ribosomální RNA**

podmínka tvorby rRNA stejná jako u telomerasy: rozvolnění G-kvadruplexů v templátu  
⇒ mohou bránit i prodlužování telomer

**oligonukleotid AS1411** – 26 bází, bohatý na guanin, sám vytváří kvadruplexy

**látky s planární strukturou: kvarfloxin (CX-3543)** – fluorovaný derivát chinolonu



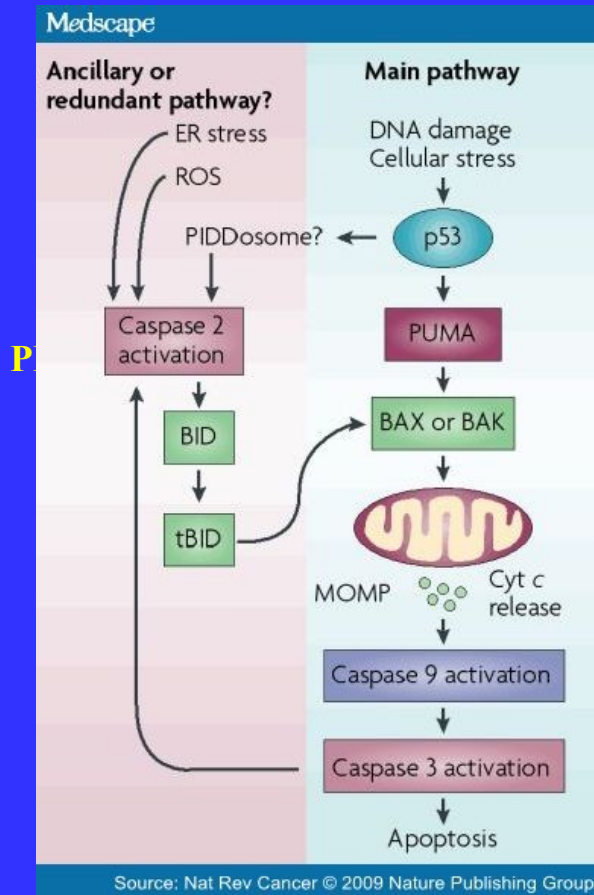
# Induktory apoptózy

**Buněčná smrt – nekróza** – při poškození buňky vnějšími faktory

– **apoptóza** – naprogramovaná likvidace nepotřebných buněk nebo buněk s neopravitelnými poruchami

**Indukce apoptózy – přirozené (vnitrobuněčné) signály**– poškození DNA, zkrácení telomer, aktivace p53, narušení funkce mitochondrií, buněčný stres, ...

– **signály z vnějšího prostředí** – agonisté „receptorů smrti“



**aspartátem řízená proteasa**

(cysteine-dependent aspartate-directed protease)

okého retikula (ER = systém

měchýřků a

, na něž z vnější strany přiléhají ribosomy a kde se syntetizují a

doménou smrti“, jehož vznik indukuje protein p53

**BID, BAX, BAK** – bílkoviny účastníci se regulace apoptózy

**tBID** – zkrácená (aktivní) forma BID

**PUMA** – modulátor apoptózy, jehož tvorbu stimuluje protein p53

**MOMP** – permeabilizace vnější membrány mitochondrií

# Induktory apoptózy

TNF, TRAIL, monoklonální protilátky,  $As_2O_3$

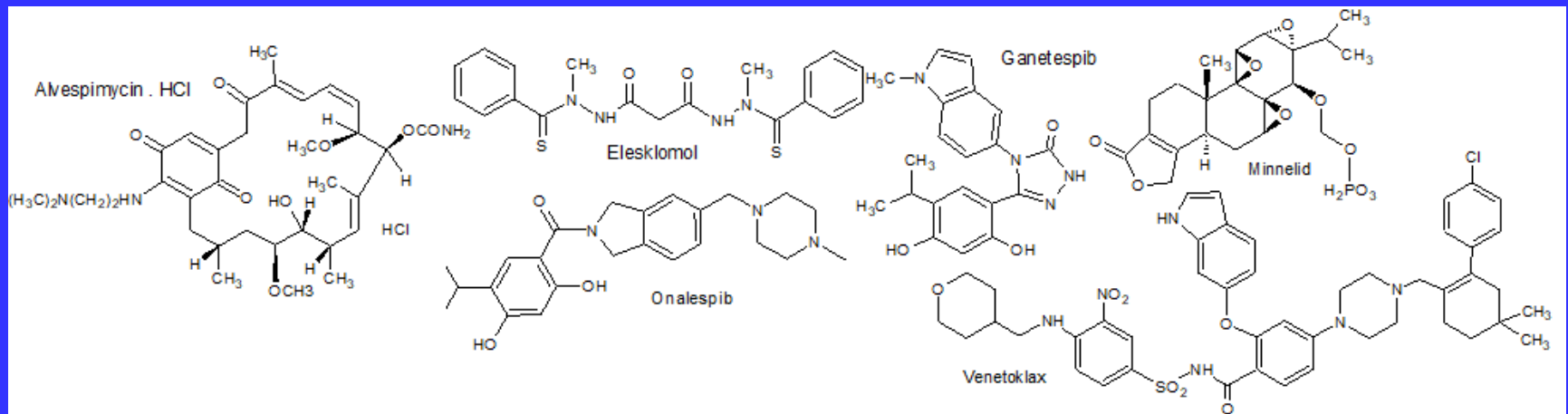
Indukce apoptózy doprovodným účinkem některých cytostatik

Nová léčiva:

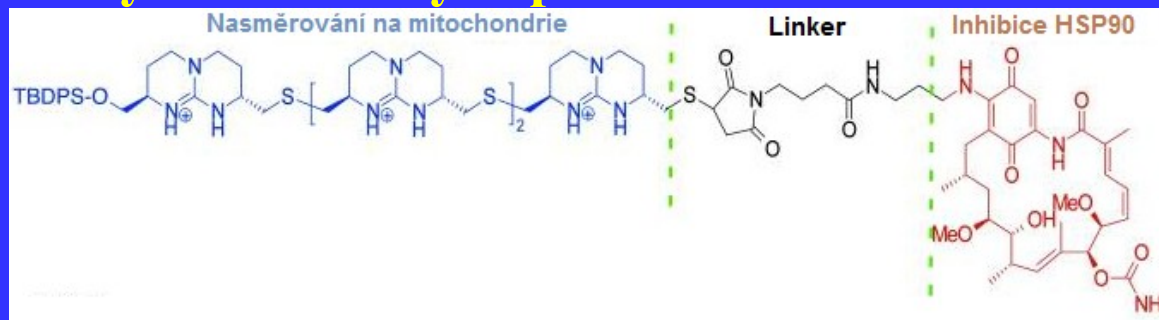
Prostřednictvím proteinů tepelného šoku hsp70 a hsp90 působí:

alvespimycin, ganetespib, liminespib, onalespib, elesklomol, minnelid

Indukce apoptózy inhibicí proteinu Bcl-2: venetoklax



**Gamitriniby – inhibitory hsp90 nasměrované na mitochondrie:**



Gamitrinib G4 (TBDPS = 8-terc.butylidifenylsilyl skupina)

# „Syntetická letalita“

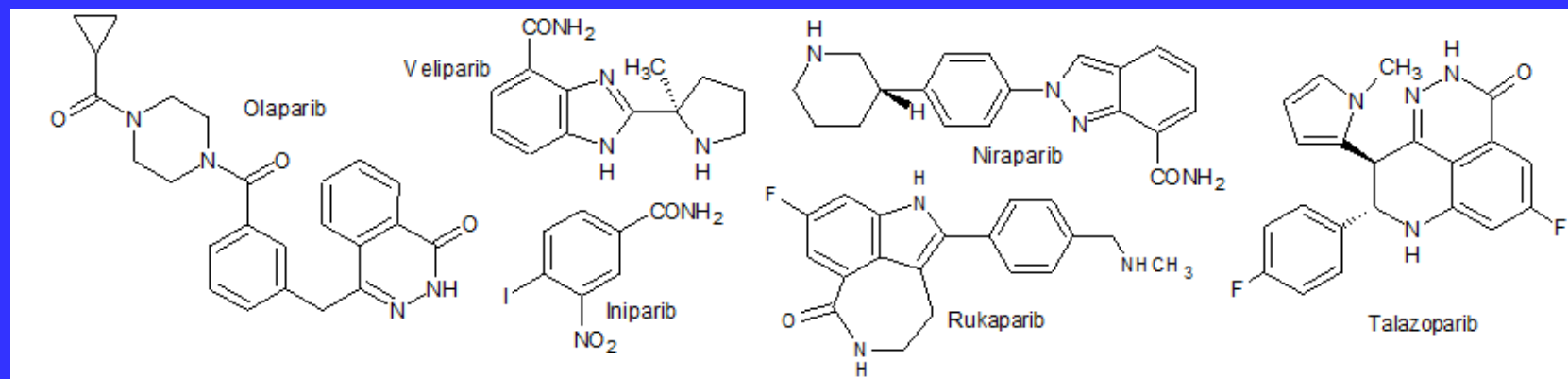
„Syntetická letalita“ – inhibice enzymů regulujících replikaci a opravujících chyby vznikající DNA. Neopravitelné poškození DNA → **APOPTÓZA**

Enzymy opravující DNA: topoisomerasy, PARP – poly(adenosindifosforiboso)-polymerasa (vystřihuje z DNA nesprávné báze), DNA ligasy, kinasy CHEK1 a CHEK2 (checkpoint kinases, kinasy kontrolních bodů buněčného cyklu)

Inhibitory topoisomeras – FarmChem08

PARP = Inhibice PARP – hromadění zlomů v jednom řetězci DNA → po replikaci zlomy v obou řetězcích DNA. Dvouřetězcové zlomy opravují proteiny kódované tumorsupresorovými geny *BRCA1* a *2*. V některých nádorech jsou geny *BRCA1* a/nebo *BRCA2* poškozené mutacemi a nemohou proto poškozenou DNA opravit

Inhibitory PARP: olaparib (Lynparza, AstraZeneca, 2014), rukaparib (Rubraca, Clovis Oncology, 2014), niraparib (Zejula, Tesaro, 2017), talazoparib (Talzenna, Medivation, 2018) – léčba nádorů prsu, vaječníků, zkoušky u nádorů prostaty



Inhibitory dalších regulačních a reparačních enzymů - zatím ve vývoji (mj. i CEITEC)

# Inhibitory proteasomu

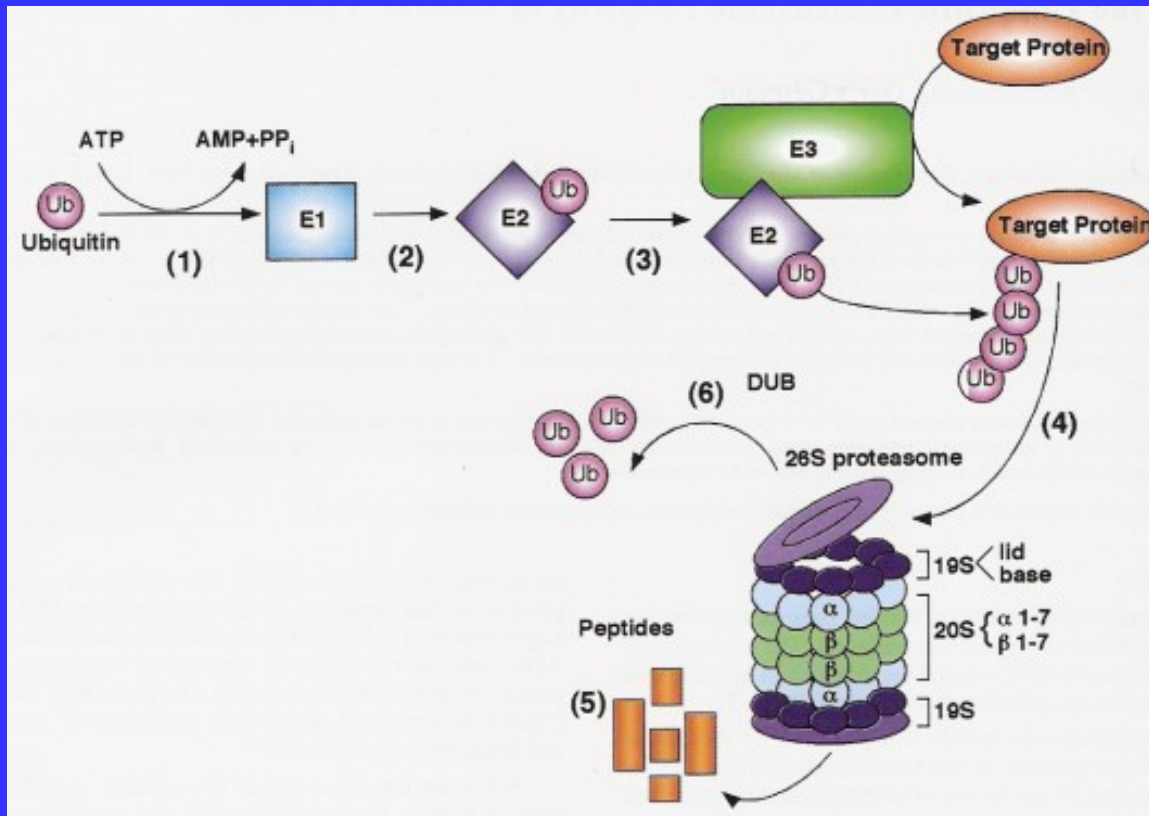
**Proteasom** – komplex proteolytických enzymů, recykluje bílkoviny v buňce

štěpí bílkoviny označené navázáním polypeptidu ubikvitinu na oligopeptidy

mdm 2 – ubikvitinligasa (E3) – inaktivuje produkt tumorsupresorového genu *p53*

**Nádorové buňky produkují zvýšená množství bílkovin, které jim napomáhají při růstu a dělení nebo inhibují mechanismy vedoucí k buněčné smrti.**

**Inhibitory proteasomu pomáhají zastavit růst a obnovit buněčnou smrt nádorových buněk**



Ub – ubikvitin – oligopeptid se 76 aminokyselinovými zbytky navázání ubikvitinu – „polibek smrti“ pro nepotřebné bílkoviny

E1 – ubikvitin aktivující enzym

E2 – ubikvitin konjugující enzym

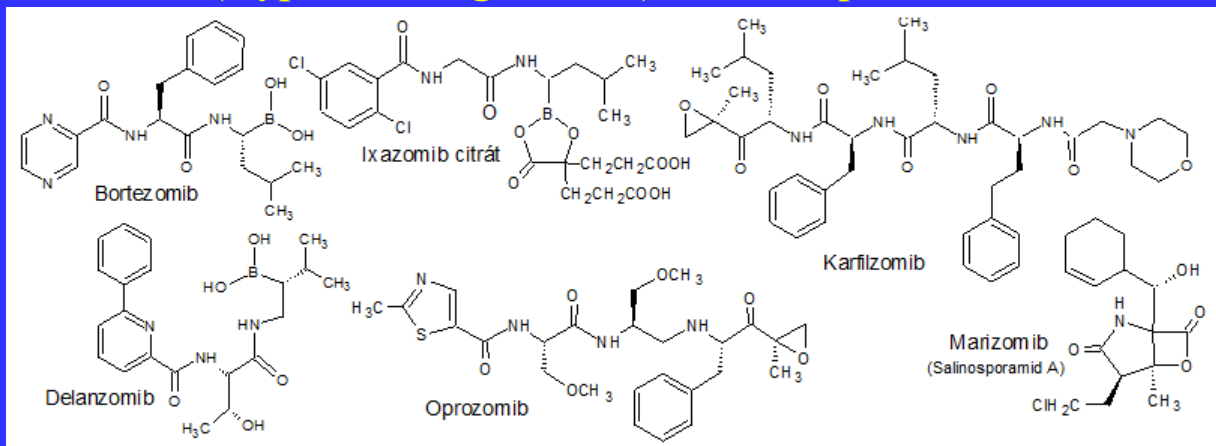
E3 – ubikvitinligasa

DUB – deubikvitinylující enzym

# Inhibitory proteasomu

analoga peptidů - boronátová analoga, oxirany

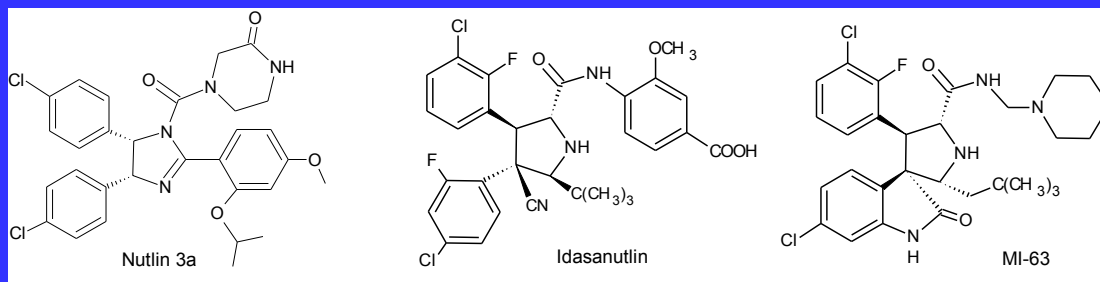
Povolené inhibitory: bortezomib (Velcade, Millenium, 2003), ixazomib citrát (Ninlaro, Takeda, 2015), karfilzomib (Kyprolis, Amgen, 2015) – vesměs pro léčbu mnohočetného myelomu



jiné látky –salinosporamid A s  $\beta$ -laktonovým kruhem

mikrobiální produkt (*Salinispora tropica*), jiný mechanismus inhibice

Blokování interakce specifické ubikvitinligasy mdm2 s tumorsupresorem p53  
nutlin 3a, idasanutin, MI-63 – zatím preklinický vývoj



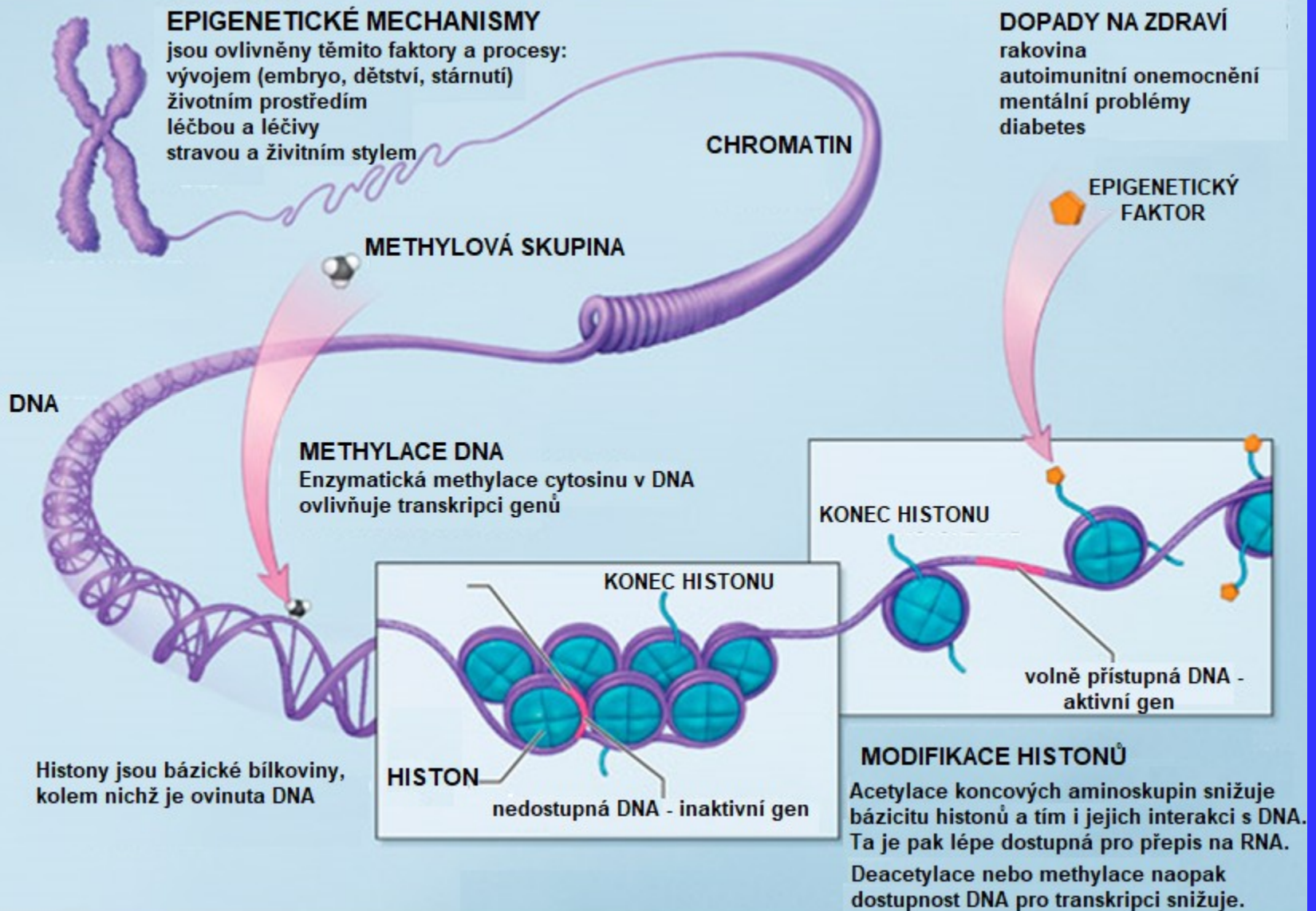
## Dokončení recyklace bílkovin

Oligopeptidy produkované proteasomy štěpí až na aminokyseliny enzym amidopeptidasa

Inhibice amidopeptidasy: klinicky byl zkoušen tosedostat, ale v r. 2013 zkoušky zastaveny

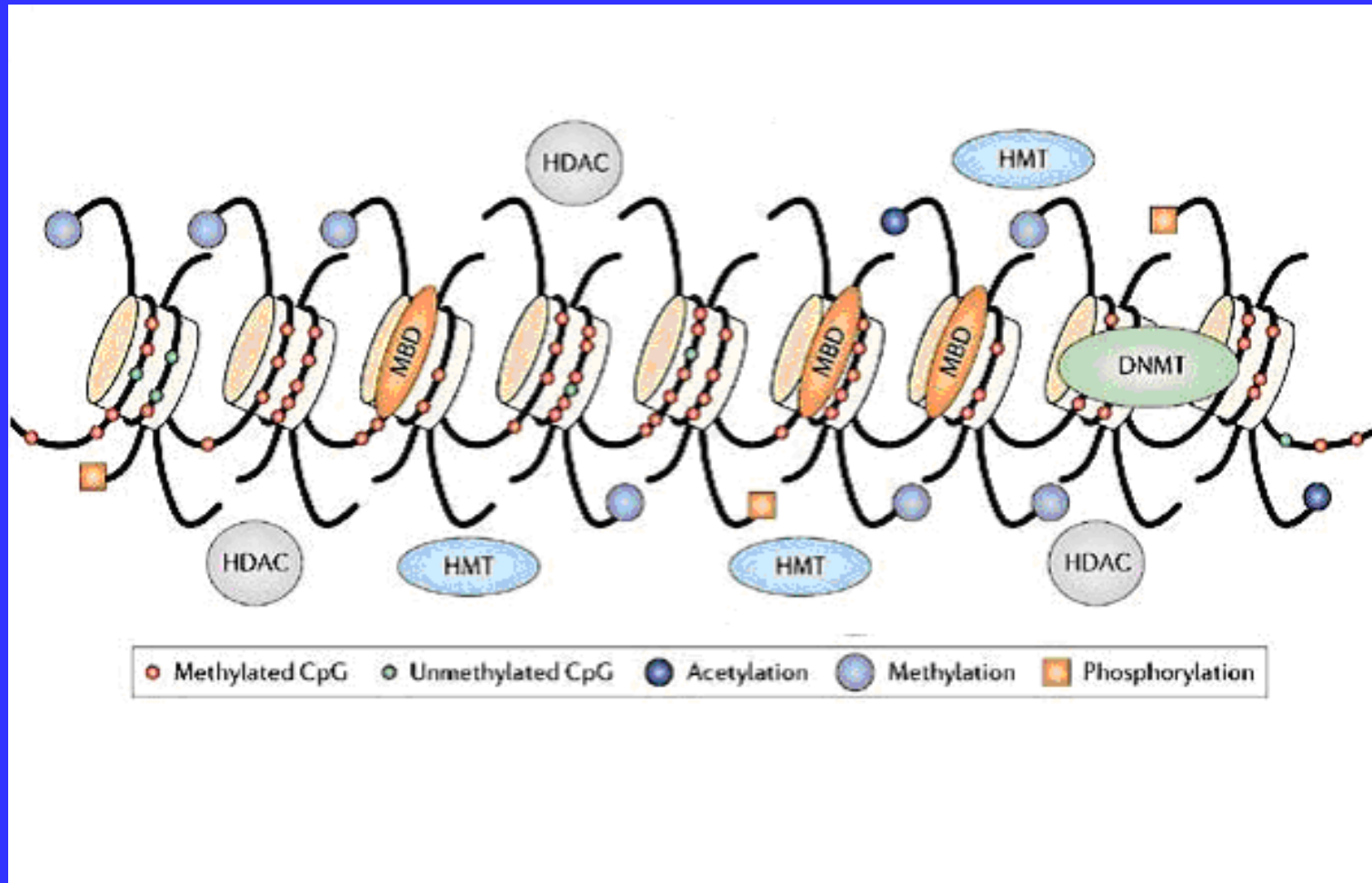


# Epigenetická regulace exprese



# Epigenetické změny

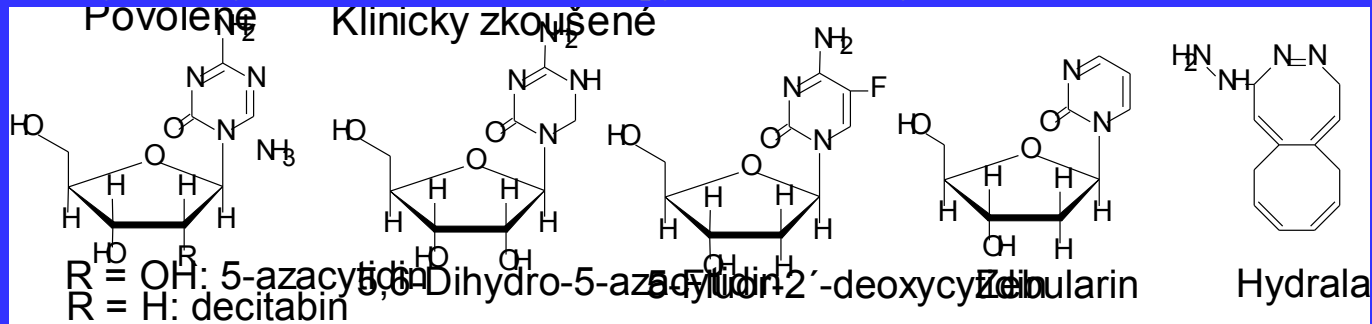
- methylace cytosinů v DNA
- modifikace histonů



# Ovlivňování epigenetických změn

## Inhibice DNA-methyltransferas

- nukleosidy 5-azacytosinu, 5-fluoruracilu, 2-pyrimidinonu, hydralazin



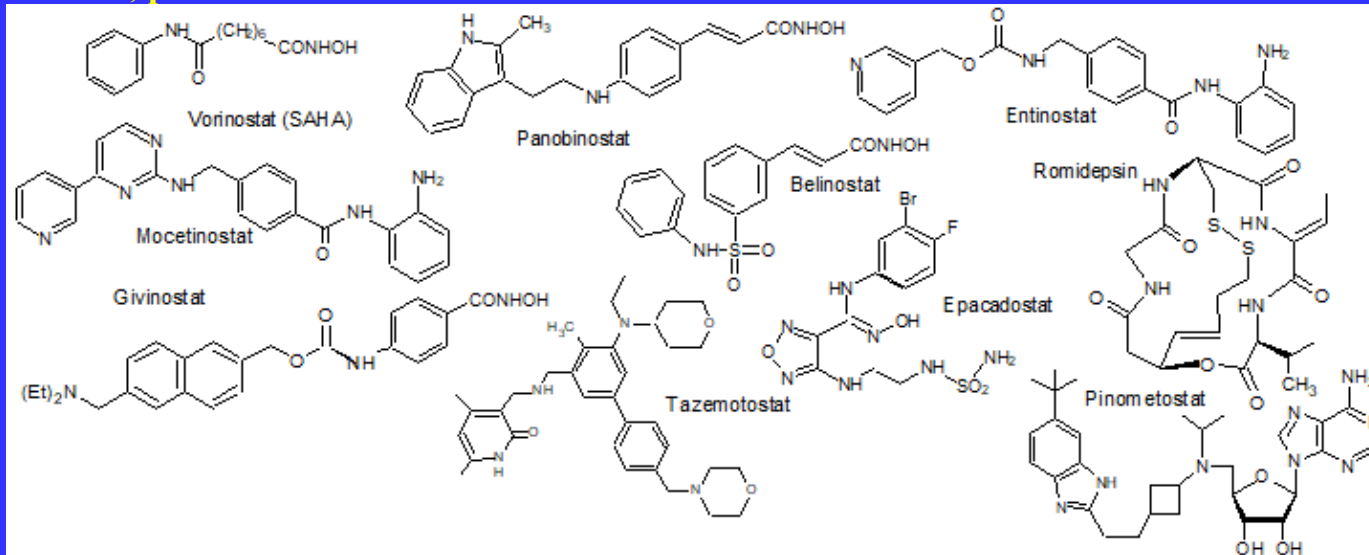
## Inhibitory histondeacetylasy

hydroxamové kyseliny, 2-aminoanilidy benzoových kyselin, depsipeptidy, mastné kyseliny

vorinostat (Zolinza, Merck, 2006), panobinostat (Farydak, Novartis, 2015), entinostat, mocetinostat, belinostat (Beleodaq, Spectrum Pharmaceuticals, 2014), epakadostat, romidepsin (Istodax, Fujisava, 2009)

## Inhibitor histonmethylasy (lysin-N-methyltransferasy)

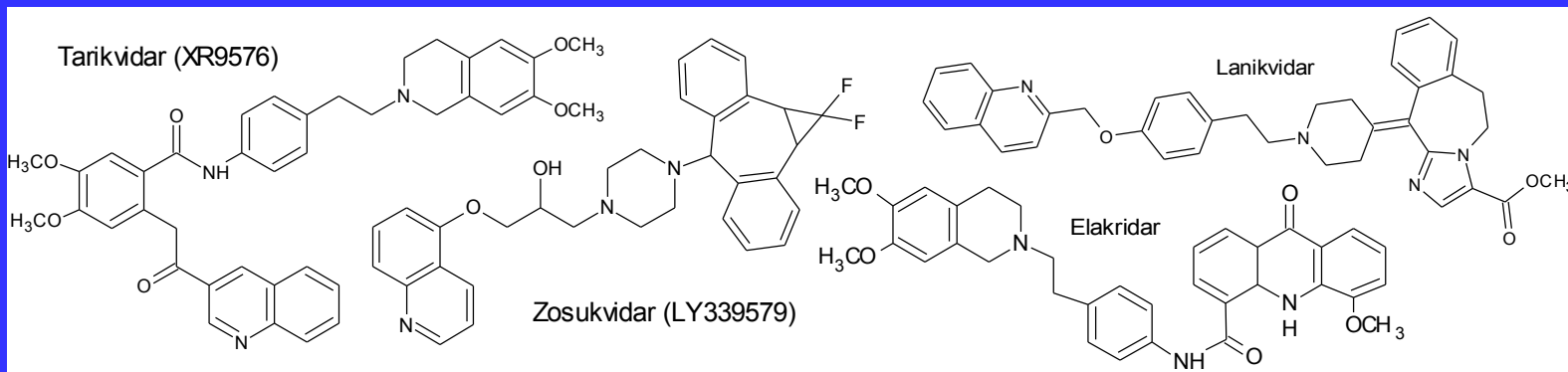
- tazemetostat, pinometostat



# Překonávání rezistence nádorových buněk

## Prčiny vzniku rezistence:

- **Genetická nestabilita (pokračující mutace genů v nádorových buňkách)**  
řešení: vývoj nových léčiv pro nové onkomutanty (případ tyrosinkinas)
- **Metabolická inaktivace (např. redukce 5-FU dihydropyrimidindehydrogenasou)**  
zábrana: uracil – přirozený substrát DPD, sorivudin – inhibitor DPD
- **Mnohočetná léková rezistence způsobená nadměrnou expresí glykoproteinu P (P-gp), který transportuje léčivo ven z buňky i proti koncentračnímu gradientu**  
inhibitory P-gp:
  1. generace: cyklosporin A, verapamil – vadí původní účinek
  2. generace: valspodar, birikodar – neosvědčily se
  3. generace: tarikvidar, zosukvidar, lanikvidar, elakridar – klinicky zkoušené



# Nákladovost terapie protinádorovými léčivy

**Úspěšnost léčby nádorových onemocnění koreluje s výdaji na jejich léčení**

**Jedna z příčin: vysoké ceny nových protinádorových léčiv, zejména monoklonálních protilátek**  
trastuzumab – cena terapie: průměrně 590 tis. Kč na pacienta, bevacizumab: ~ 800 tis. Kč

**Rok 2006: léky ATC skupiny L: 7,79 mld Kč (pokles proti předchozímu roku: 8,5%)**  
průměrná cena léků skupiny L: 3.047 Kč/balení (nárůst proti roku 2005: 4%)

**Rok 2007: léky ATC skupiny L: 9,1 mld Kč, nárůst 17,3%**  
ale: nárůst počtu balení jen 6,5% (zvýšení průměrné ceny o 10,4% na 3.365 Kč/bal)

**Rok 2008: léky ATC skupiny L: 11,0 mld Kč (nárůst 21,3%)**  
průměrná cena léků: 4.640 Kč/bal (nárůst 37,9%, asi 6000 pacientů bylo léčeno novými léky)

**Rok 2009: léky ATC skupiny L: 13,4 mld Kč (nárůst 21,2%) – poprvé před léky KVS**  
z toho L01: 6,3 mld. Kč, L02: 1,5 mld. Kč, L03: 2,4 mld. Kč, L03  
rituximab: 827 mil. Kč, trastuzumab: 807 mil. Kč, bevacizumab: 687 mil. Kč  
průměrná cena léků skupiny L: 5.274 Kč/bal (nárůst 13,7%); podskupiny L01: 6.680 Kč/bal

**Rok 2012: (po r. 2010 změněna metodika výpočtu spotřeby léčiv)**  
skupina L: 11,43 mld. Kč (změna metodiky), L01: 5,13 mld. Kč  
rituximab 729 mil. Kč, trastuzumab 680 mil. Kč, bevacizumab 555 mil. Kč, imatinib 508 mil. Kč

**Rok 2016: L: 15,016 mld. Kč, L01: 6,629 mld Kč, L02: 759 mil. Kč, L03: 2,413 mld. Kč, L04: 5,215 mld.Kč**  
trastuzumab 549 mil. Kč, bevacizumab 526 mil. Kč, rituximab 506 mil. Kč, imatinib 429 mil. Kč

**Rok 2017: L: 18,78 mld Kč (nárůst 25,1%)**

**Rok 2018: L: 17,39 mld. Kč (pokles o 7,4%)**

**Vzhledem k vysokým cenám moderních léčiv mohou snahy o zbrzdění růstu výdajů na zdravotnictví ohrozit terapii nádorových onemocnění !**

# Možnosti snížení nákladů na protinádorové léky bez výrazně negativního dopadu na pacienty

## Racionální preskripce léčiv založená na:

- lepším pochopení příčin onemocnění a mechanismů účinku jednotlivých léčiv
- laboratorní diagnostice jako předpokladu personalizované terapie – zjišťování mutací genů, stanovení hladiny receptorů, enzymů a jiných cílových struktur ⇒ používání určitého léku jen u pacientů, u nichž bude předpoklad účinku (např. trastuzumab jen u pacientek s nádory prsu se zvýšeným počtem buněčných receptorů HER2)
- volbě terapie podle stupně onemocnění (náhrada drahé léčby cytostatiky za paliativní terapii tam, kde není naděje na vyléčení)
- farmakoeconomice (posouzení vztahů mezi náklady a přínosy různých způsobů léčby)
- rozšiřujícím se zaváděním generik a bionapodobenin originálních „biologických“ léčiv

# Farmakoekonomika protinádorové terapie

**Farmakoekonomika srovnává náklady různých způsobů terapie.**

**Jednoduché srovnání nákladovosti, je-li přínosem:**

- snížení spotřeby léků, počtu návštěv u lékaře, počtu nutných diagnostických testů apod.
- zkrácení doby hospitalizace
- nahrazení hospitalizace ambulantní léčbou
- snížení vedlejších účinků a tím i nákladů na podpůrnou léčbu
- pokles počtu onemocnění (prevence) nebo recidiv

**Problémem je porovnání nákladů a přínosů, kterými je:**

- prodloužení doby života – význam pro onkologické pacienty
- kvalita života (QALY – rok života standardní kvality) – k vyčíslení jsou používány přepočítávací koeficienty (např. koeficient u pacientky po 2 letech po chirurgickém odstranění nádoru prsu je 0,85, ale dojde-li k metastázování, pak klesne na 0,48)
- základní hodnota QALY: v USA náklady na roční dialyzační léčbu, v ČR asi 1,4 mil. Kč, EU ~ 35 tis. € na 1 QALY

**Lékařská etika má mít přednost před farmakoekonomikou – ale lze jednoznačně určit, co ještě je a co už není etické?**