

Nowe leki onkologiczne kierunki poszukiwań

20 września 2013 roku

Wyzwania

- Nowotwór ma być wyleczalny.
- Nowotwór ma z choroby śmiertelnej stać się chorobą przewlekłą o długim horyzoncie czasowym.

Problemy stojące przed konstruktorami nowych cząsteczek

- Konieczność bieżącego poznawania mechanizmów powstawania nowotworów.
- Konieczność personalizacji terapii. Zły wybór leku jest atakiem z szablą w dłoni na samoloty F-16.
- Konieczność minimalizacji działań niepożądanych oraz obniżanie toksyczności nowych leków onkologicznych.
- Konieczność zwalczanie nabywania oporności - .
- Poszukiwanie biomarkerów predykcyjnych i prognostycznych dla nowowprowadzanych produktów leczniczych.

Kierunki poszukiwań leków onkologicznych

- Stymulujące układ odpornościowy pacjenta samoobrona organizmu przed rozwojem nowotworu.
- Zwalczające powstały nowotwór:
 - a/ hamowanie rozrostu pierwotnych ognisk komórek nowotworowych;
 - b/ apoptoza komórek nowotworowych.
- Hamujące powstawanie przerzutów - wydłużanie czasu do momentu progresji choroby nowotworowej.
- Niszczące nowotworowe komórki macierzyste .
- Stymulujące zdrowe komórki macierzyste mające za zadanie odbudowanie uszkodzonych miejsc.

- Nowe postacie gwarantujące dotarcie leku do celu bez strat transportowych.

Stymulacja układu odpornościowego

- Wiroterapia
- Nienaciekający rak pęcherza moczowego leczy się 6 tygodniowymi instylacjami BCG przez rok do 3 lat.
- Prądkami gruźlicy aktywują makrofagi i limfocyty T do produkcji interleukiny, która z kolei aktywuje system immunologiczny pacjenta.
- Makrofagi poza prądkami gruźlicy usuwają komórki guza.

Prace nad nowymi lekami onkologicznymi

- Inhibitory kinaz MNK1/2. Kinazy modulują translokacje w komórkach nowotworowych.
- Metaloproteinazy wykazują istotną rolę w procesie tworzenia przerzutów. Ich inaktywacja może blokować powstawanie przerzutów w okresie progresji choroby nowotworowej.
- Bada się intensywnie kinom białkowy /geny dla kinaz białkowych /.

Prace nad nowymi lekami onkologicznymi

- Sukces iniparibu zwiększył tempo prac nad inhibitorami PARP / polimerazy poli ADR rybozy /. PARP aktywuje się gdy dochodzi do uszkodzenia DNA , inaktywacja PARP prowadzi do kumulacji zmian dalej dochodzi do uszkodzenia dwuniciowego DNA i dalej do apoptozy , powstaje tzw sztuczna letalność / synthetic lethality /. Inhibitory PARP wykazują synergistyczne działanie z cytostatykami genotoksycznymi.
- Jako ciekawostkę podaję , że obecne prace nad nowymi lekami onkologicznymi w ramach tzw. sztucznej letalności wywodzą się z efektów prac prowadzonych w 1946 roku Dobzansky i badań z 1922 roku Bridges.

Białko TRAIL

- Występuje naturalnie;
- Hamuje fizjologicznie nowotwory;
- Kandydaci na leki aktywujące przekaźnikowe białko p53 stymulują powstawanie białka TRAIL.
- Ostatni otrzymano niskocząsteczkowe substancje stymulujące białko TRAIL z ominięciem białka p53, uzyskano bardzo dobre wyniki przeżycia myszy.

Prace nad nowymi lekami onkologicznymi

- Pracuje się nad multiwalentnymi białkami fuzyjnymi rozpoznającymi komórki nowotworowe z równoczesnym omijaniem komórek zdrowych. Pracuje się na panelach nowotworowych linii komórkowych opracowanych przez Narodowy Instytut Raka w USA, który pozwala na prowadzeniu badań referencyjnych i porównywanie uzyskanych wyników w różnych ośrodkach badawczych.
- Blokujemy szlaki sygnałowe procesów nowotworowych.

Prace nad nowymi lekami onkologicznymi

- Izoluje się cząsteczki pochodzące z rabdowirusów / wirus wścieklizny / nie mające w przeciwieństwie do samych wirusów zdolności do replikacji co podnosi bezpieczeństwo terapii.
- Wywołują one w kontakcie z komórkami białaczki lizę tych komórek bez niszczenia zdrowych komórek krwi. Normalne linie komórkowe okazują się odporne na izolaty rabdowirusów.
- Wirusy zdolne do replikacji są niebezpieczne dla pacjenta.

Prace nad nowymi lekami onkologicznymi

- „Proste cząsteczki” - relatywnie małe cząsteczki.
- Białka różnego pochodzenia / cząsteczki wirusów, białka rekombinowane/.
- Humanizowane i himeryzowane przeciwciała monoklonalne z reorganizacją struktur w obszarze CDR.
- Wzajemne konjugaty.

Własne komórki macierzyste

- Nobel w 2012 roku przyznany Japończykowi Shinya Yamanaka za prace nad konwersją dojrzałych komórek w indukowane pluripotencjalne komórki macierzyste / ang. Induced pluripotent stem cells-iPSC /.
- Metoda polega na pobraniu dojrzałych komórek skóry od chorego, indukcji ich właściwości pluripotencjalnych i ponownym wprowadzeniu do organizmu , gdzie mają odbudować uszkodzone miejsca.

Własne komórki macierzyste

- Autologiczne przeszczepy komórek macierzystych / ang. Autologous Stem Cell Transplantation / jako opcja leczenia.
- Rozwiązanie dla dość młodych organizmów będących w stanie znieść obciążające skutki takiej interwencji.
- Allogeniczne przeszczepy komórek macierzystych / ang. Allogeneic Stem Cell Transplantation / wydają się mniej przydatne.

Własne komórki macierzyste

- Indukuje się jelitowe komórki macierzyste w celu utrzymania prawidłowej czynności jelit w trakcie i po chemioterapii.
- Normalna intensywność działania komórek macierzystych jest wystarczają.

dla człowieka, jednak po chemioterapii i radioterapii nie potrafią nadążyć z naprawą zniszczeń. Dlatego zmienia się ich szlak sygnałowy zwiększając intensywność regeneracji.

Możemy dawać większe dawki chemioterapii.

Nowe postacie-różne sposoby aplikacji

- Leki dostarczamy do miejsca w organizmie w nanoklatkach zbudowanych z fragmentów DNA i molekuł lipidowych spełniających rolę zaprawy murarskiej do budowania pudełek o wielkości cząsteczek molekularnych.
- To nie jest technologia matryc lipidowych rozmieszczających substancje czynne w różnych partiach przewodu pokarmowego.
- Nanoklatki otwierają się w obecności określonych sekwencji kwasów nukleinowych. Dostarczamy leki do komórek nowotworowych.
- Czy to jest początek drogi do nanorobotów ?

Nowe postacie- różne metody aplikacji

- Zbiorniki z chitosanu - glikoproteid występujący w pancerzach krabów i krewetek,
- Wypełniony lekiem onkologicznym , dostaje się do różnych komórek ale rozkłada się jedynie w komórkach o kwaśnym pH czyli np. komórkach nowotworowych.

Nowe postacie-różne metody aplikacji

- Konjugaty z przeciwciałami / ang. Antibody drug conjugate ADC / jest to połączenie np. przeciwciała monoklonalnego z lekiem przeciwnowotworowym :
- Brentuksymab vedotin przeciwciało transportuje monometyl aurystatyny powodujący wybiórczą apoptozę komórek nowotworowych z ekspresją receptora CD30, stanowiącego antygen na pow. komórek nowotworowych.

Działania niepożądane

- Problemem terapeutycznym w leczeniu nowotworów jest indukcja kolejnych innych nowotworów.
- Talidomid stosowany jako orphan drugs w leczeniu szpiczaka mnogiego. W trakcie kuracji pojawia się ryzyko ostrej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych jako drugich nowotworów pierwotnych
- Wemurafenib lek stosowany do leczenia czerniaka, indukuje nowotwory złośliwe związane z mutacją RAS / białaczka /. Proliferacyjny wpływ był skorelowany z paradoksalną aktywacją kinazy ERK w populacji komórek białaczki ze zmutowanym genem RAS.

Nabywanie oporności

- Ze zwykłego nowotworu prostaty rodzi się m CRPC czyli nowotwór prostaty oporny na kastrację chemiczną lub mechaniczną.
- Mechanizm oporności: nadekspresja tubuliny, aktywacja białka mitochondrialnego Bcl2, reaktywacja różnych szlaków sygnałowych AR, blokowanie białka HSP90.

Przedłużanie działania

- Pegylowanie cząsteczek czyli tworzenie .połączeń poprzez mostki amidowe lub estrowe z glikolami metoksypolietylenowym.
- Pegylowana mikrosomalna Doxorubicyna

Koniec

- Tworzymy tak skomplikowane rzeczy, że nie końca je rozumiemy.
- Dziękuję za uwagę
- Leszek Borkowski