



Молекулярная фармакология противоопухолевых средств

Медико-биологический факультет

Злокачественная опухоль

В основе специфики лежит локализация опухоли, степень зрелости ее структур, а также тканевое происхождение

- **Рак (cancer) – опухоль эпителиального происхождения**
- **Саркома – опухоль мезенхимального происхождения**
- **Опухолевые клетки утрачивают нормальные механизмы регуляции, которые контролируют клеточный рост и деление**
- **Клетки опухоли теряют способность к дифференциации (специализации)**
- **Способность отдельных трансформировавшихся клеток мигрировать в другие части тела и образовывать колонии в различных органах (метастазирование)**

Теории канцерогенеза

- Химические и физические агенты, вызывающие мутации и обладающие канцерогенностью, – мутагены
- Вирусная теория (рак шейки матки)
- Генетическая теория (хронический миелоидный лейкоз, ассоциированный с филадельфийской хромосомой; ретинобластома)
 - Онкогены – гены, продукты которых могут стимулировать образование злокачественной опухоли.
 - Протоонкогены – гены, которые становятся онкогенами в результате мутации.

Отличительные признаки злокачественных опухолей

- Самодостаточность в факторах роста (например, вследствие активации H-Ras онкогена)
- Нечувствительность к антиростовым сигналам (потеря гена-супрессора при ретинобластоме)
- Подавление апоптоза (инактивация белка p53)
- Неограниченный репликативный потенциал (повышенная активность теломеразы)
- Устойчивый ангиогенез (экспрессия опухолью VEGF (фактора роста эндотелия сосудов))
- Инвазивный рост и метастазирование (инактивация E-кадгерина)

Механизмы канцерогенеза



Подходы к лечению рака

Основные подходы:

- ❑ хирургическое лечение
- ❑ лучевая терапия
- ❑ химиотерапия

Химиотерапия используется в качестве основного метода лишь в редких случаях отдельных разновидностей опухолей. В основном, является дополнением к хирургическому и лучевому лечению

Недостаточная эффективность химиотерапии обусловлена:

- отсутствием четких различий в обмене опухолевых и нормальных клеток (проблема специфичности в отношении опухолевых клеток)
- высокой токсичностью химиотерапевтических препаратов по отношению к тканям организма в целом
- резистентностью опухолей к химиотерапевтическим средствам

Таргетная терапия

- Таргетные препараты (от англ. "target"-цель/мишень) - новый класс лекарственных средств, имеющих целенаправленное действие строго на определённый сигнальный путь или рецептор поверхности клетки, участвующий в развитии и росте опухоли.
- В отличие от химиопрепаратов, которые оказывают цитотоксическое воздействие преимущественно на активно делящиеся клетки опухоли, таргетные препараты взаимодействуют со строго определённым антигеном.
- К ним относятся:

моноклональные антитела - белковые молекулы или комплексы белковых молекул, которые вырабатываются иммунной системой в ответ на антигены-онкогены. Они связываются с онкогенами и подавляют их активность.

«малые молекулы» - ингибиторы киназ - понижают активность конкретных онкогенов, влияющих на формирование сигнала в клетке, заставляющего клетку бесконтрольно делиться.

Рассматриваются ***активаторы онкосупрессирующих сигнальных путей*** (стимуляторы некроза, апоптоза, дифференцировки).

Общие закономерности химиотерапии опухолей

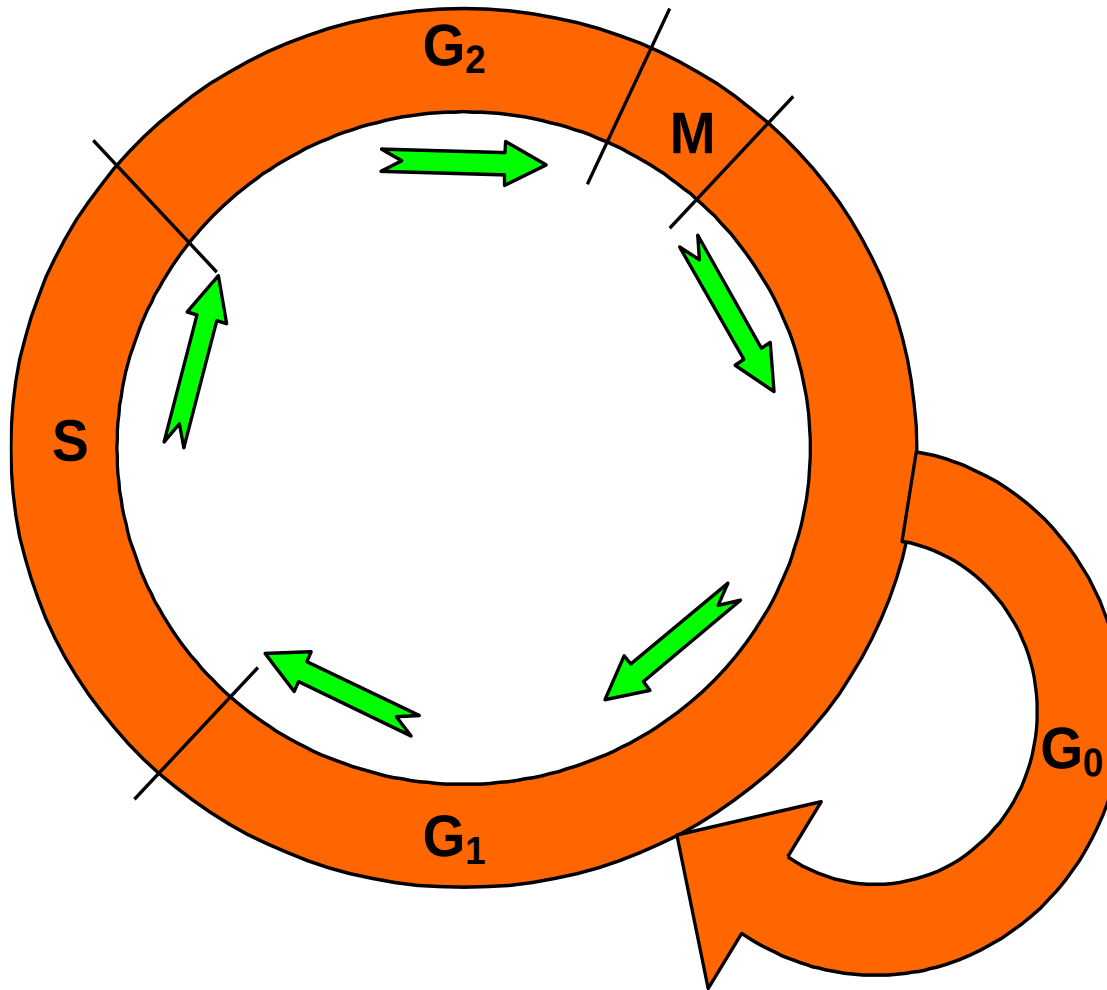
- Основной целью является тотальное уничтожение всех опухолевых клеток (большого их количества)
- Противоопухолевый эффект обратно пропорционален объему опухоли
- Метастазы часто более чувствительны к химиотерапии, чем первичная опухоль
- Эффект зависит от гистологической структуры опухоли
- Чувствительность клеток опухоли зависит от количества активных делящихся клеток в опухолевой популяции
- В процессе лечения возможно развитие резистентности к химиотерапевтическим препаратам

Резистентность к химиотерапевтическим средствам

Может быть первичной (отсутствие реакции на первичное воздействие) и приобретенной (возникает на фоне лечения)

- Основные механизмы развития резистентности:**
 - увеличение экспрессии гена гликопротеина клеточной поверхности (Р-гликопротеин), вовлеченного в выведение препарата, в результате чего препарат быстро элиминируется из опухолевых клеток**
 - количественные и качественные изменения в топоизомеразе II (снижение количества либо уменьшение аффинности к препарату)**
 - усиленная репарация повреждений ДНК, вызванных противоопухолевыми препаратами**
 - изменения белков-мишени – либо повышение количества, либо снижение аффинности связывания**

Зависимость чувствительности опухолевых клеток к химиотерапии от клеточного цикла



Наиболее чувствительными являются активно пролиферирующие клетки, и, напротив, самая низкая чувствительность у клеток, находящихся в состоянии покоя

Классификация антибластомных средств по влиянию на фазы клеточного цикла

- **Циклоспецифичные препараты – влияют на клетки, находящиеся в клеточном цикле (алкилирующие агенты)**
- **Фазоспецифичные препараты – влияют на клетки, находящиеся в определенной фазе клеточного цикла (алкалоиды барвинка, подофиллотоксины, антиметаболиты, ингибиторы топоизомеразы II, таксаны)**
- **Циклонеспецифичные препараты - нарушают структуру клетки в любой стадии, как в пределах митотического цикла, так и в неактивном состоянии (фаза G₀) (даунорубин, блеомицин, производные нитрозомочевины, соединения платины)**

Влияние антибластомных средств на фазы клеточного цикла

M Phase Specific

Antimicrotubule Agents

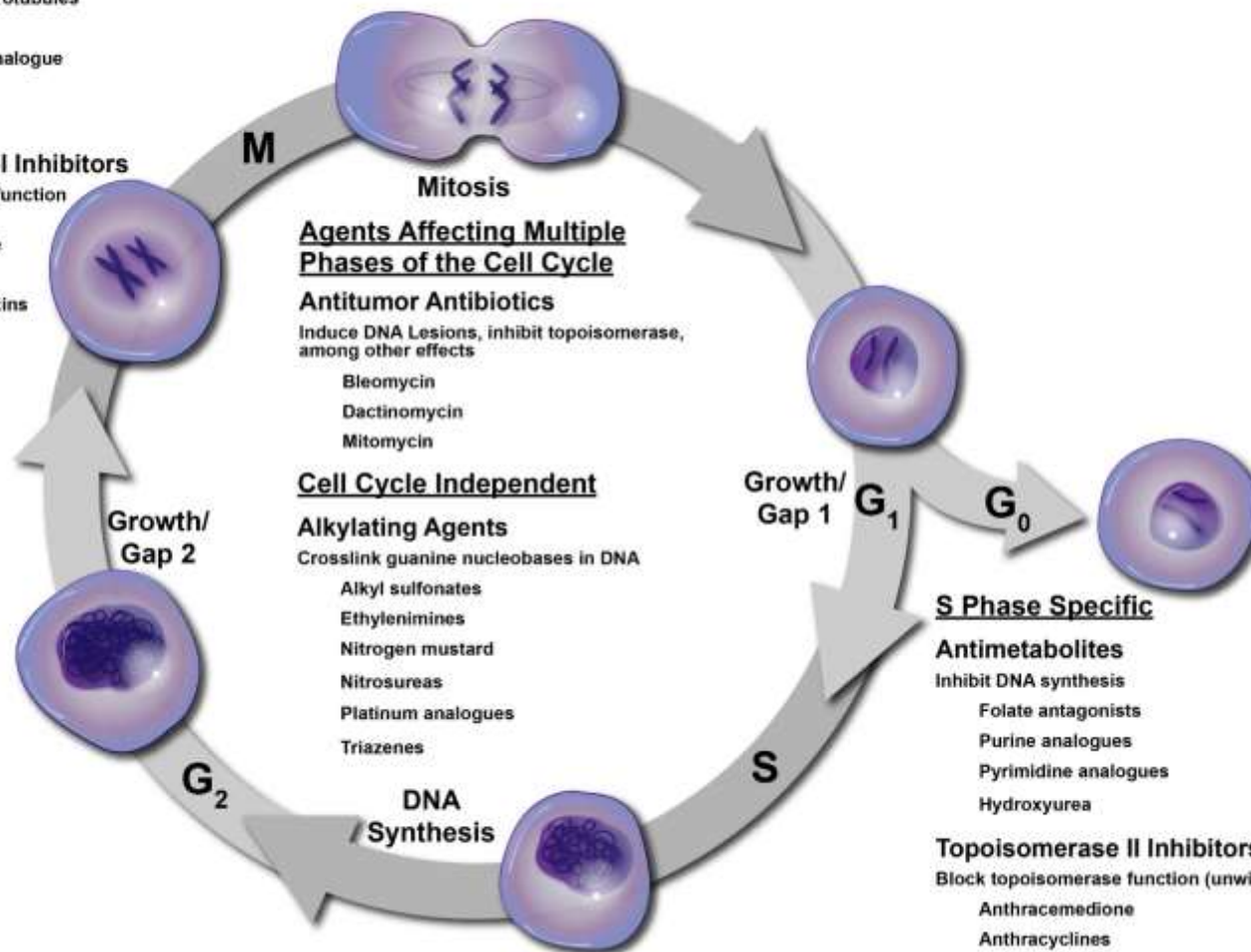
Inhibit function of microtubules

Epothilones
Halichondrin B analogue
Taxanes
Vinca alkaloids

Topoisomerase II Inhibitors

Block topoisomerase function
(unwinding DNA)

Anthrasedione
Anthracyclines
Etoposide



Классификация антибластомных средств

I. Цитостатические

1. Алкилирующие средства

- *Хлорэтиламины* — хлорамбуцил*, циклофосфамид*, ифосфамид*, мелфалан*, бендамустин*
- *Этиленимины* — тиотепа*
- *Производное метансульфоновой кислоты* — бусульфан*
- *Производные нитрозомочевины* — ломустин*, кармустин*, фотемустин*, арабинопиранозилметил нитрозомочевина*
- *Триазины и метилгидразины* — дакарбазин*, прокарбазин*, темозоламид*
- *Соединения платины* — цисплатин*, карбоплатин*, оксалиплатин*

* - препараты, входящие в Государственный реестр лекарственных средств, 2018

Классификация антибластомных средств

2. Антиметаболиты

- **Антагонисты фолиевой кислоты** — метотрексат*, пеметрексид*, ралтитрексид*
- **Антагонисты пурина** — меркаптопурин*, кладрибин*, флударабин*, клофарабин*, неларабин*, тиогуанин
- **Антагонисты пиримидина** — фторурацил*, тегафур*, цитарабин*, капецитабин*, гемцитабин*
- **Разного химического строения** — гидроксикарбамид*

3. Цитостатические антибиотики

- **Актиномицины** — дактиномицин*
- **Антрациклины** — даунорубицин*, доксорубицин*, эпирубицин*, идарубицин*
- **Флеомицины** — блеомицин*
- **Разного химического строения** — митомицин*, иксабепилон*

Классификация антибластомных средств

4. Средства растительного происхождения:

- *Алкалоиды барвинка розового* — винбластин*, винкристин*, винорелбин*
- *Алкалоиды тисового дерева (таксаны)* — паклитаксел*, доцетаксел*, кабазитаксел*
- *Подофиллотоксины*, выделяемые из подофилла щитовидного, — этопозид*, тенипозид
- *Ингибиторы топоизомеразы I*— иринотекан*, топотекан*

5. Ферментные препараты

- Аспарагиназа*, пэгаспаргаза*

Классификация антибластомных средств

II. Гормоны и их антагонисты

- ***Андрогены*** — тестостерон (смесь эфиров)*
- ***Эстрогены*** — эстрадиол, фосфэстрол, гексэстрол*, этинилэстрадиол
- ***Гестагены*** — гидроксипрогестерона капроат*, медроксипрогестерон*, мегестрол*
- ***Антагонисты эстрогенов (антиэстрогены)*** — тамоксифен*, торемифен*, фулвестрант*
- ***Антагонисты андрогенов (антиандрогены)*** — флутамид*, ципротерон*, бикалутамид*, нилутамид, энзалутамид*
- ***Агонисты гипоталамического гормона, стимулирующего высвобождение гонадотропных гормонов,*** — гозерелин*, лейпрорелин*, трипторелин*, дегареликс*
- ***Ингибиторы ароматазы*** — эксеместан*, летрозол*, анастрозол*
- ***Глюкокортикоиды*** — преднизолон*, дексаметазон*
- ***Разное*** — абиратенон*, октреотид*, ланреотид*

Классификация антибластомных средств

III. Цитокины

- *Интерфероны* — α -и β -интерфероны
- *Интерлейкины* — алдеслейкин

IV. Моноклональные антитела

- Трастузумаб* (герцептин), ритуксимаб* (мабтера), бевацизумаб* (авастин)

V. Ингибиторы протеинкиназ

- Иматиниб* (гливек), гифетиниб* (иресса), эрлотиниб* (тарцева), темсиролимус* (торизел), ленватиниб* (ленвима).

Вспомогательные средства при химиотерапии опухолей

I. Стимуляторы кроветворения

- ❑ Стимуляторы лейкопоеза: Молграмостим* (Неостим), Филграстим* и др.
- ❑ Стимуляторы эритропоеза: Эпоэтины*

II. Противорвотные средства

- ❑ Ондансетрон*, Трописетрон*, Метоклопрамид*, Гранисетрон* и др.

III. Иммуномодуляторы

- ❑ Леналидомид*, Помалидомид*, Интерферон альфа-2b*, Интерлейкин-2 человека* и др.

IV. Средства, препятствующие остеопорозу

- ❑ Бисфосфонаты – Памидроновая кислота*, Золедроновая кислота* и др.

V. Хемопротекторы

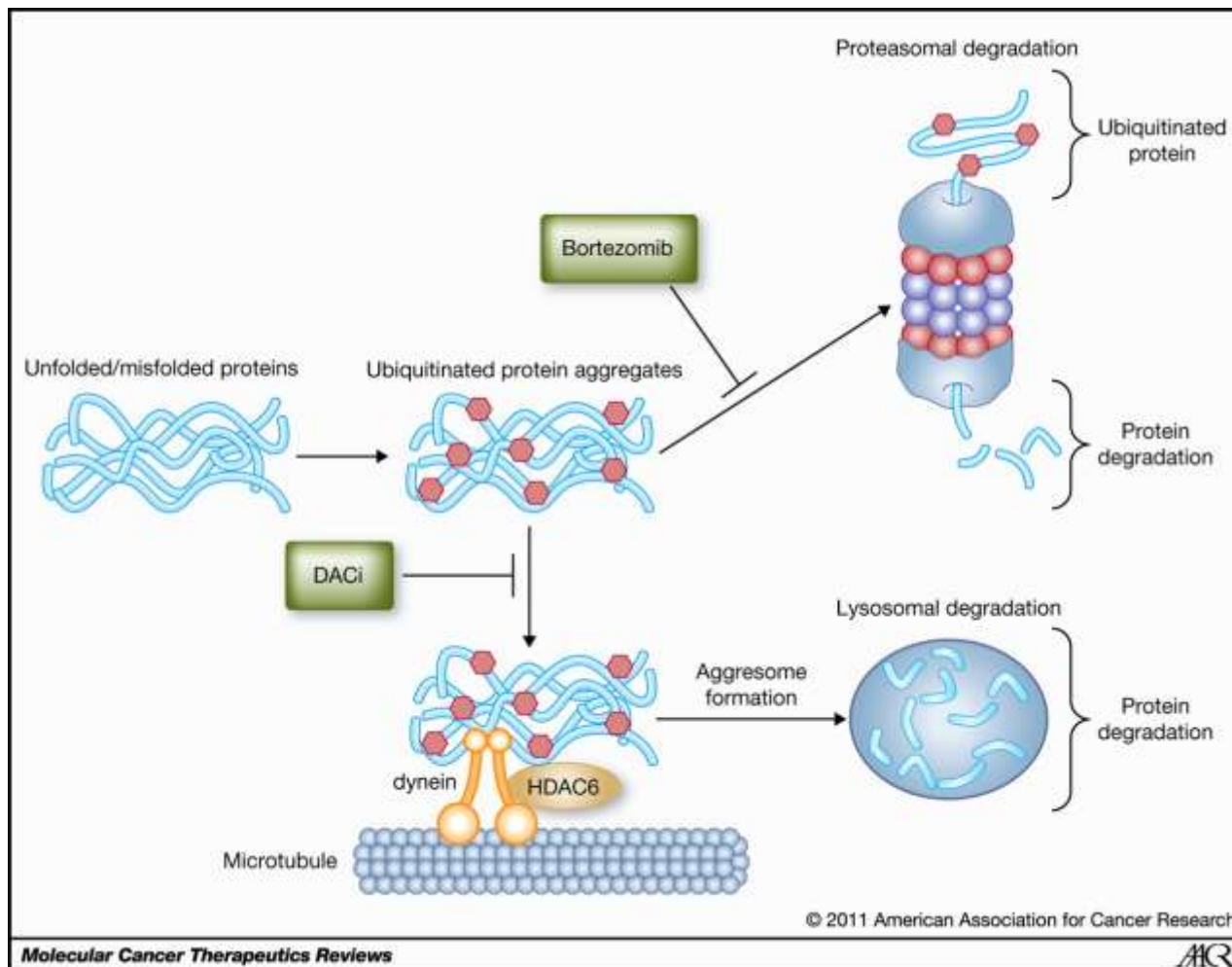
- ❑ Кардиопротекторы: Дексразоксан* (Кардиоксан)
- ❑ Цитопротекторы: Месна*

VI. Средства, подавляющие проявления карциноидного синдрома при злокачественных нейроэндокринных опухолях (аналог соматостатина)

- ❑ Октреотид*

Новые подходы в антибластной терапии

■ Ингибиторы протеасом



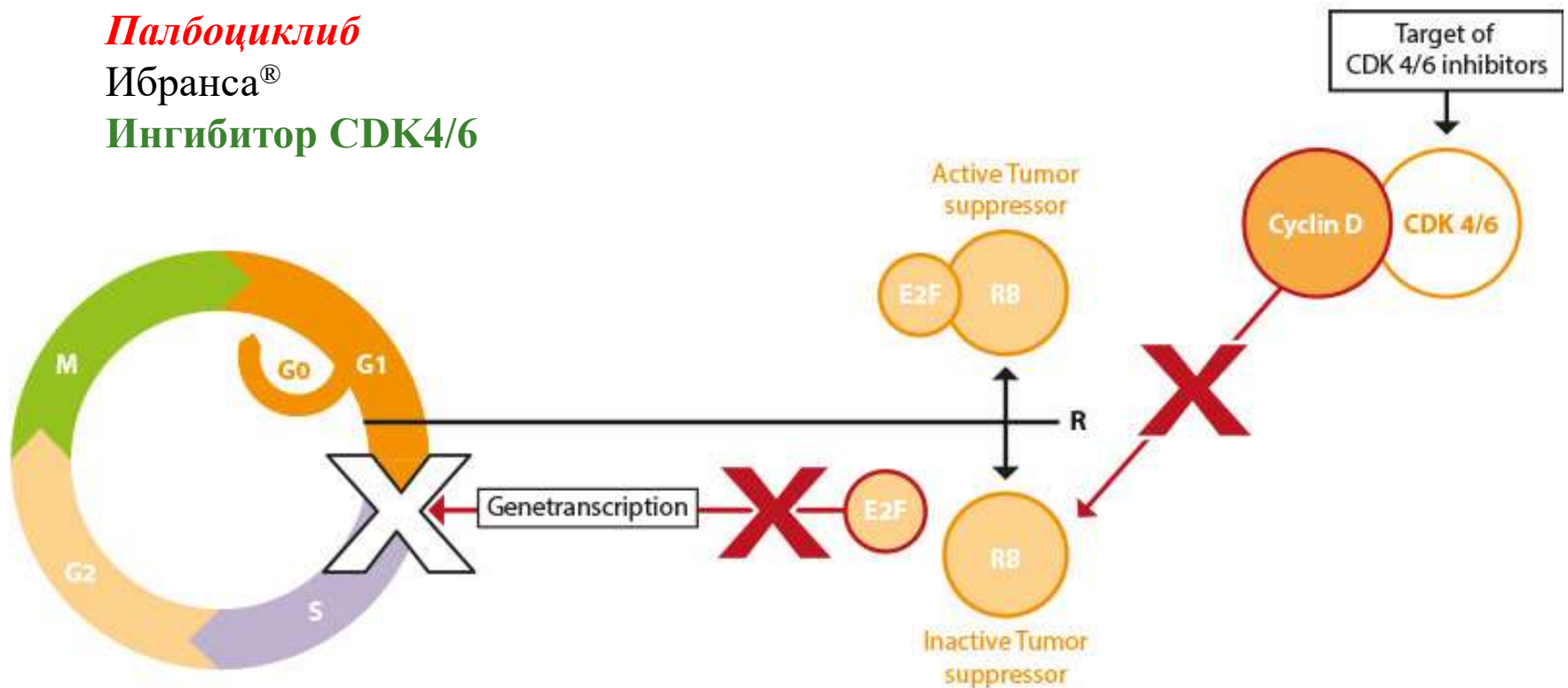
Новые подходы в антибластной терапии

■ Ингибиторы циклинзависимых киназ (CDK)

Палбоциклиб

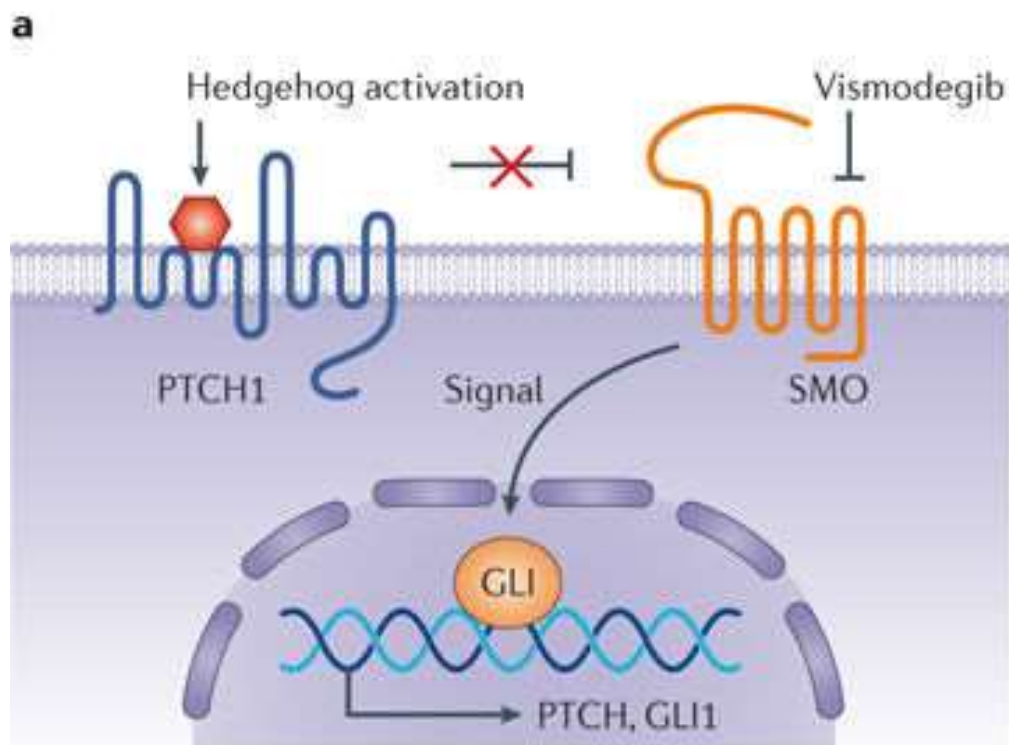
Ибранса®

Ингибитор CDK4/6



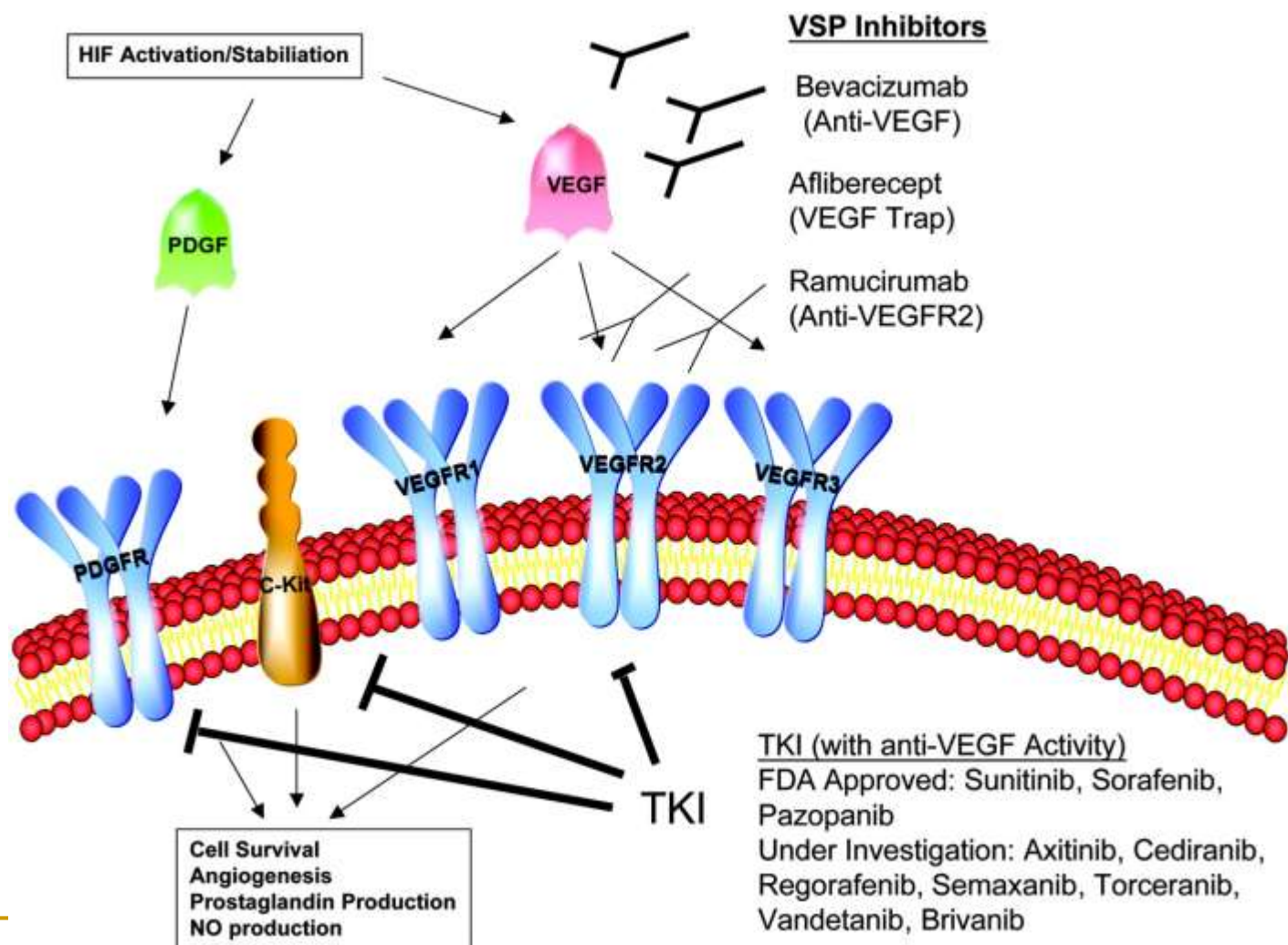
Новые подходы в антибластной терапии

■ Ингибиторы сигнальных путей



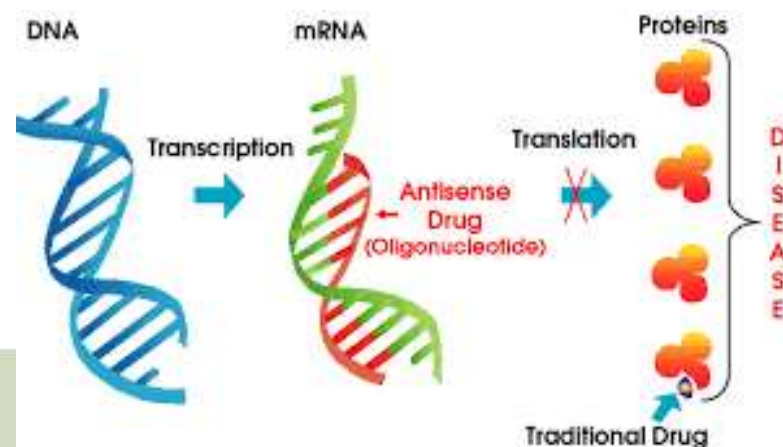
Новые подходы в антибластной терапии

- Ингибиторы ангиогенеза, действие которых опосредовано подавлением активности фактора роста эндотелия сосудов (VEGF)



Новые подходы в антибластомной терапии

- **Антисмысловые олигонуклеотиды – олигонуклеотиды, связывающиеся с РНК по принципу комплементарности и, таким образом, изменяющие функцию РНК-мишени.**



Cancer ▶

Drug	Target	Partner	Indication	P1	P2	P3	C
Custirsen (OGX-011)	clusterin	OncoGenex	Prostate / Lung Cancer				
Apatorsen (OGX-427)	Hsp27	OncoGenex	Cancer				
ISIS-STAT3-2.5 _{Rx} (AZD9150)	STAT3	AstraZeneca	Cancer				
ISIS-AR-2.5 _{Rx} (AZD5312)	AR	AstraZeneca	Prostate Cancer				

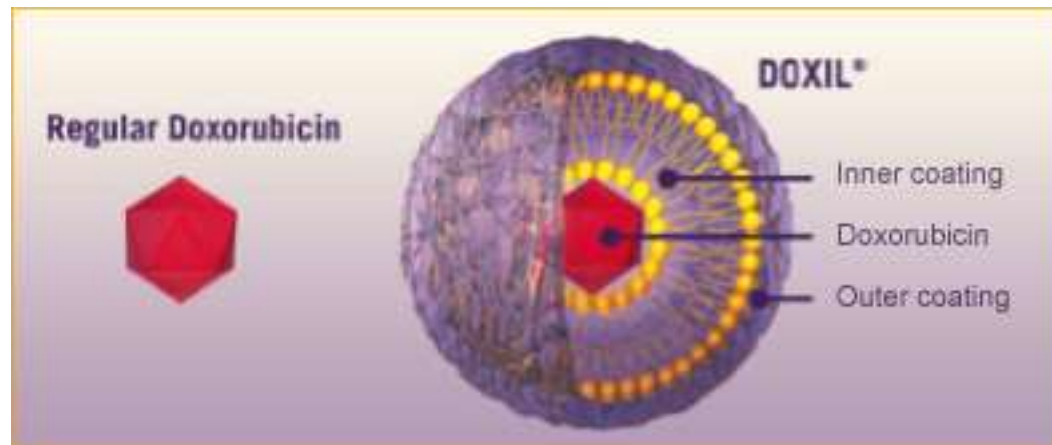
Новые подходы в антибластомной терапии

- Специальные лекарственные формы и системы доставки
 - наночастицы для направленной доставки

nab-Paclitaxel nanoparticle

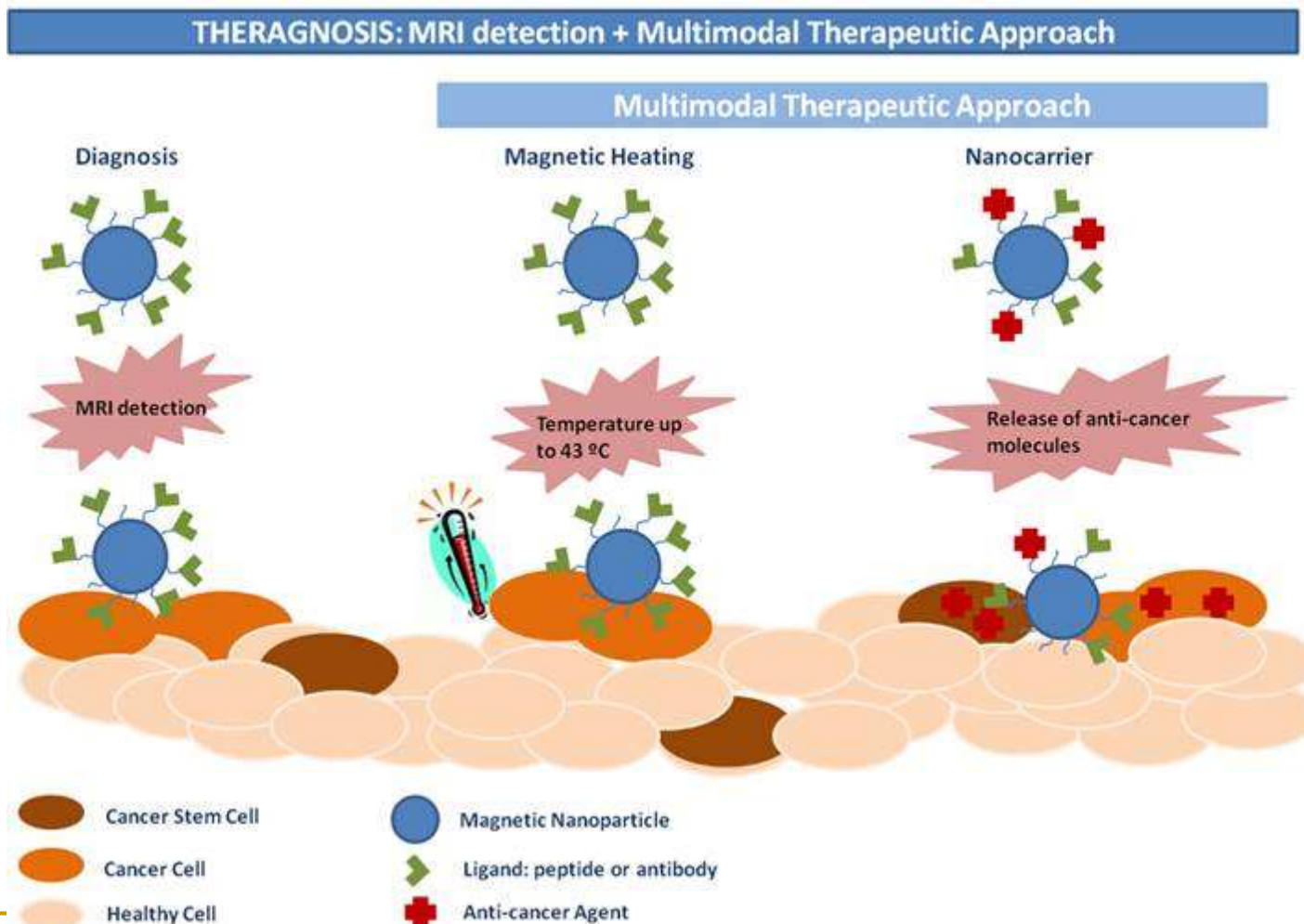


Cross section



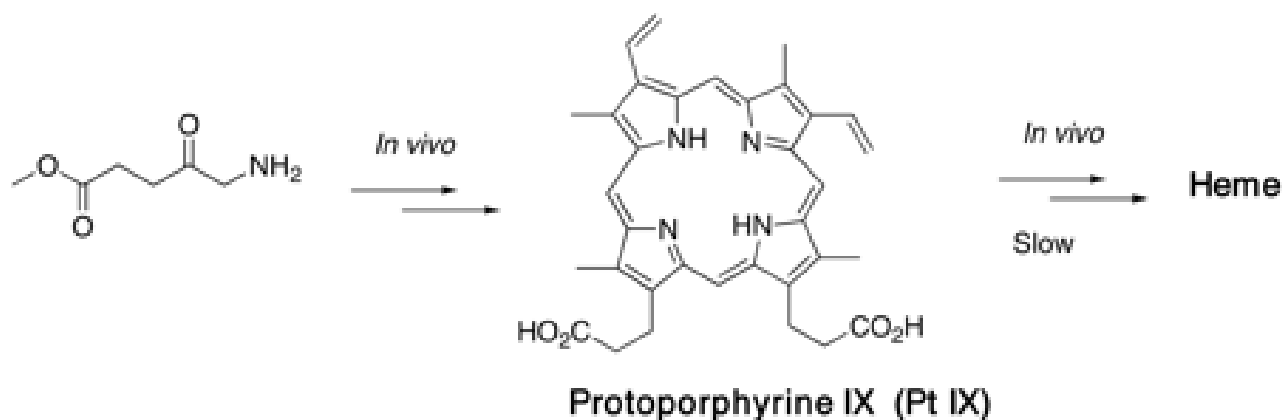
Новые подходы в антибластомной терапии

- Специальные лекарственные формы и системы доставки
 - Магнитные наночастицы



Новые подходы в антибластомной терапии

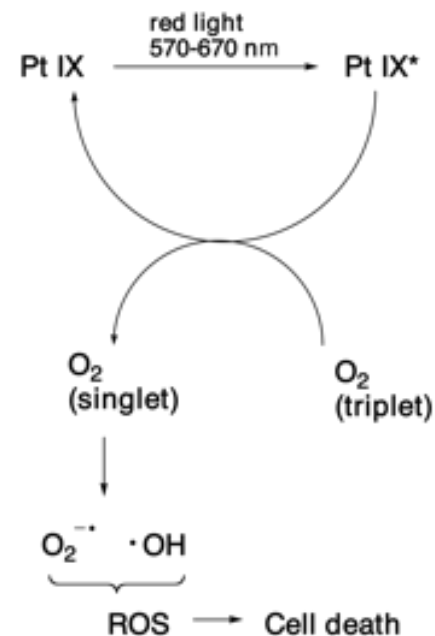
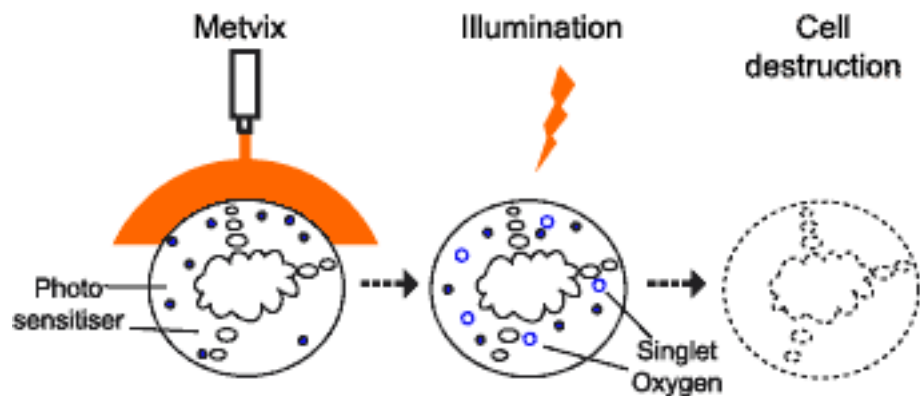
- Средства, увеличивающие хемо- и радиочувствительность опухолевых клеток



Метиламинолевулинат

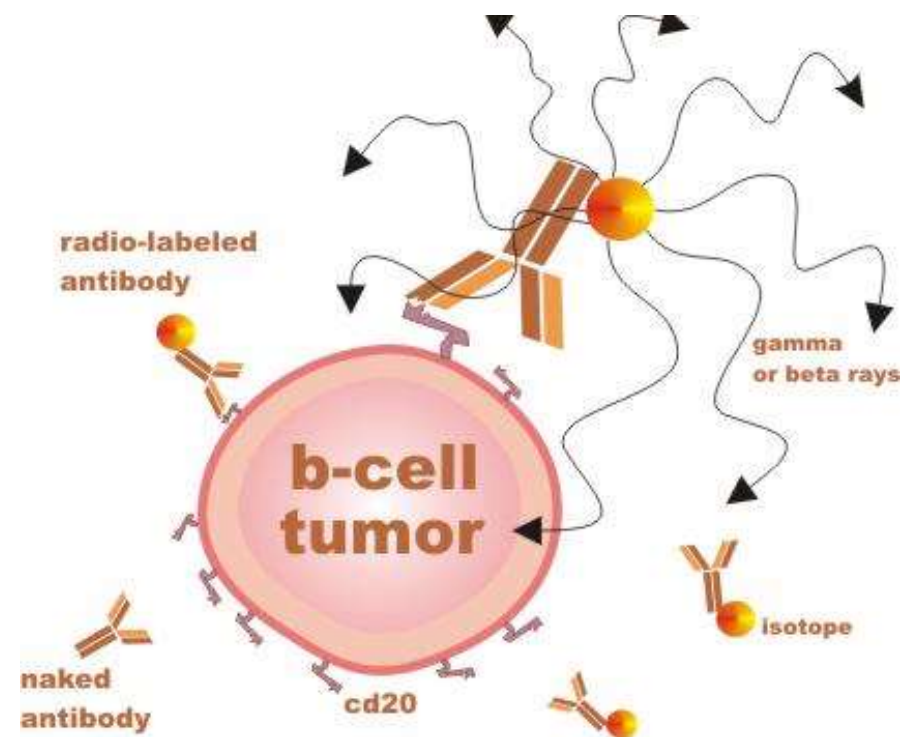
Метвикс®

Фотосенсибилизирующее действие



Новые подходы в антибластомной терапии

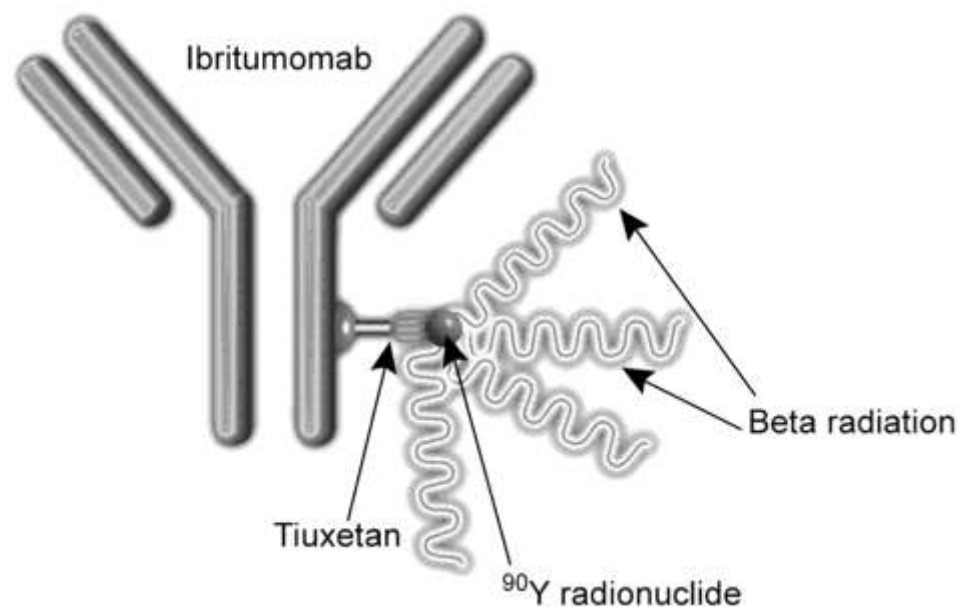
- Средства, увеличивающие хемо- и радиочувствительность опухолевых клеток



Ибритумомаб тиуксетан

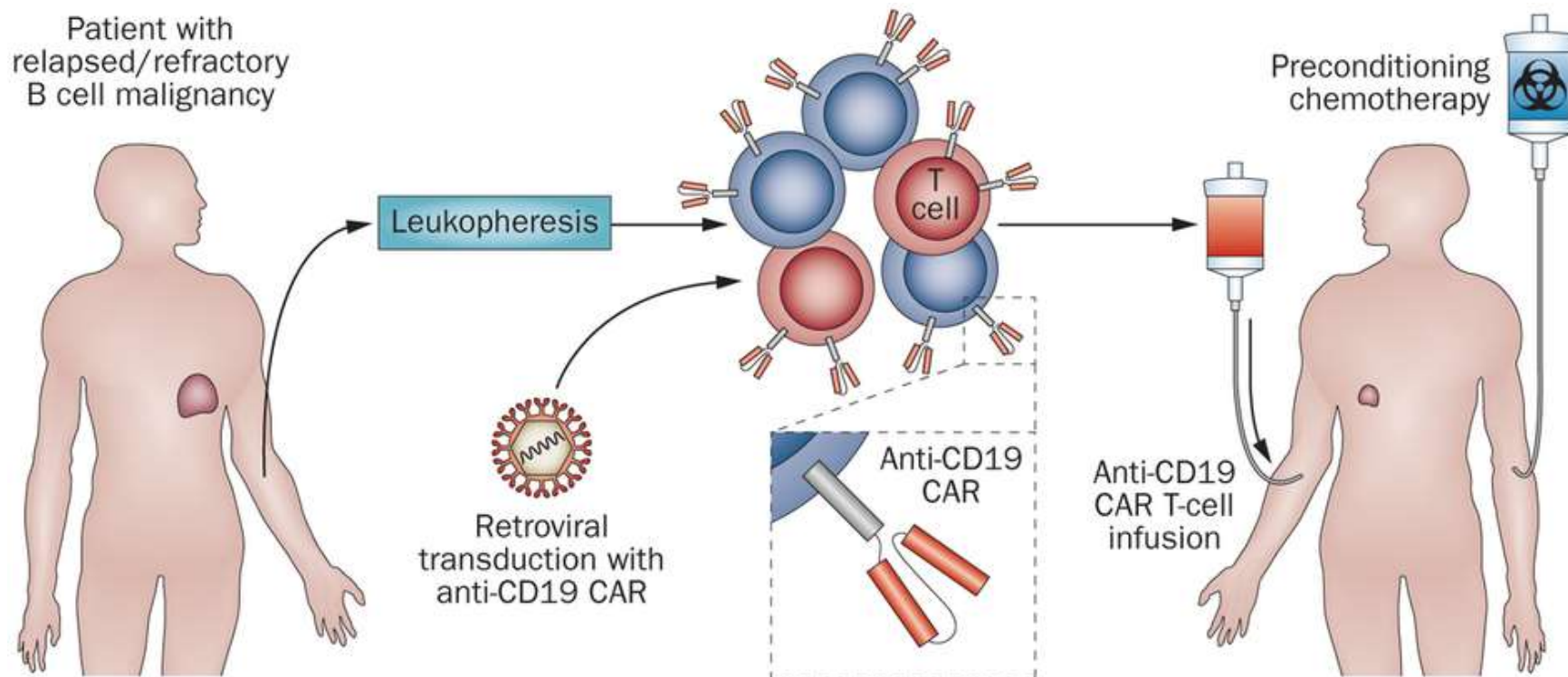
Зевалин®

Радиосенсибилизирующее действие

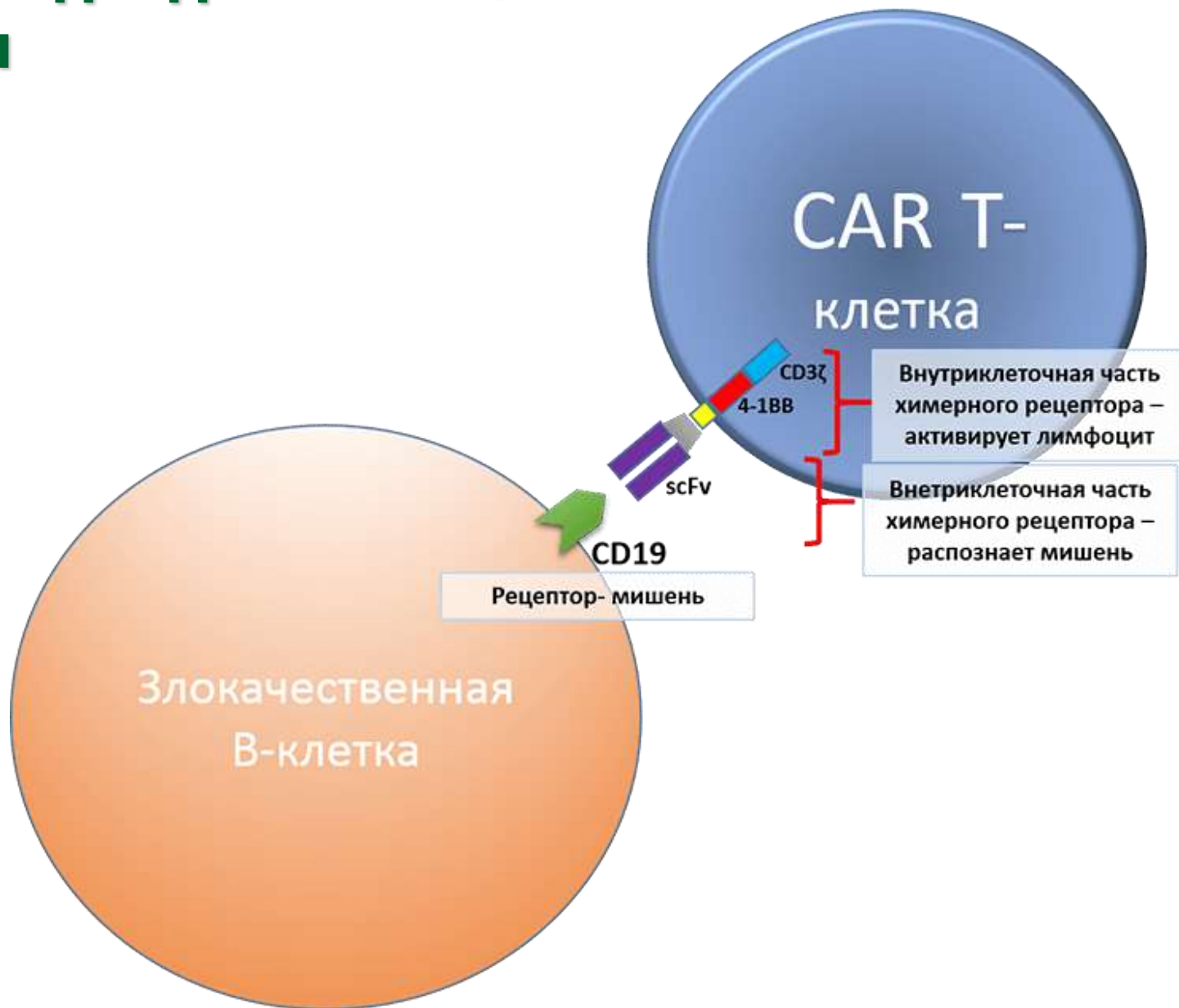


Новые подходы в антибластной терапии

CAR (*Chimeric antigen receptor*) Т-клеточная терапия



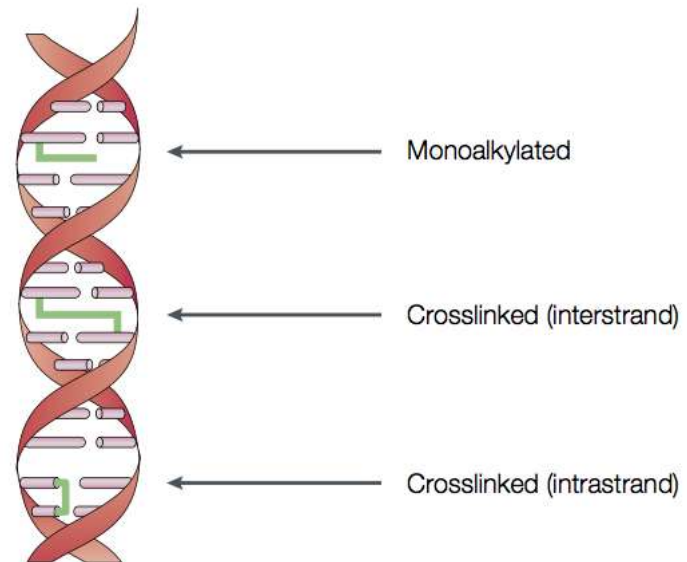
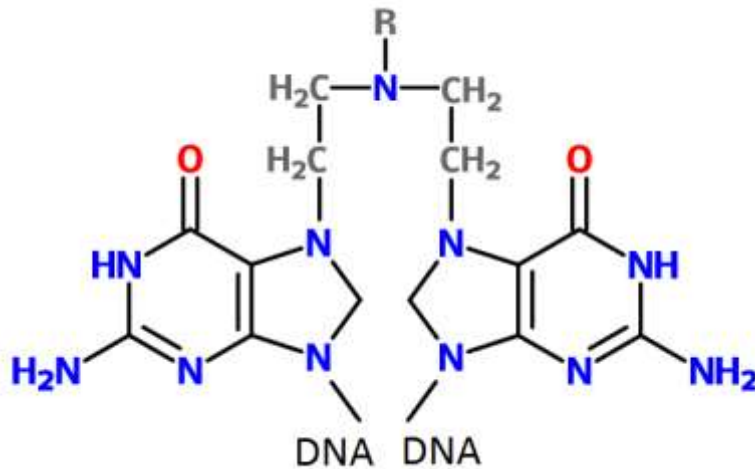
Новые подходы в антибластомной терапии



ЦИТОСТАТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

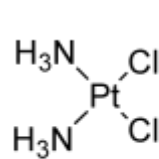
Алкилирующие средства: механизм действия

- Содержат высокоэлектрофильные группы
- Образуют ковалентные связи с нуклеофильными группами ДНК
- Предотвращают репликацию и транскрипцию ДНК

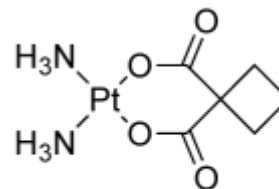


Алкилирующие средства: цисплатин, карбоплатин

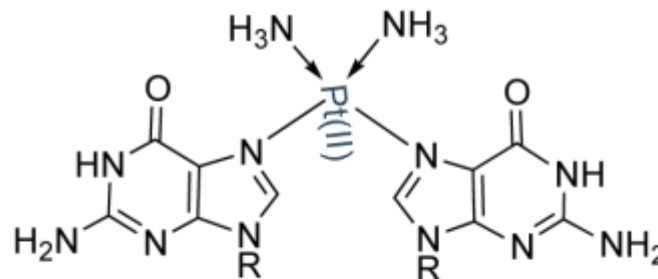
- Связываются с богатыми гуанином и аденином ДНК-областями
- Более характерны внутринитевые сшивки (цис-изомер)
- Ингибируют транскрипцию
- Транс-изомер, транс-платин, образует межнитевые сшивки



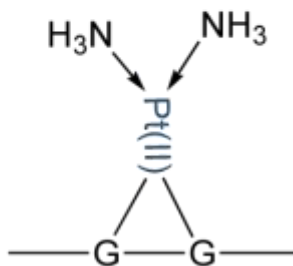
cisplatin



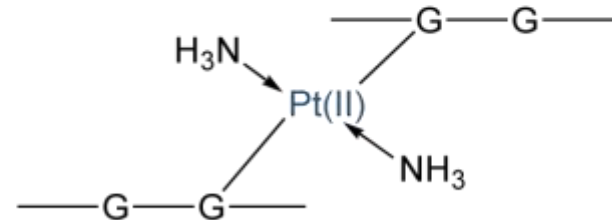
carboplatin



cisplatin reacts with *N*(7) of guanine

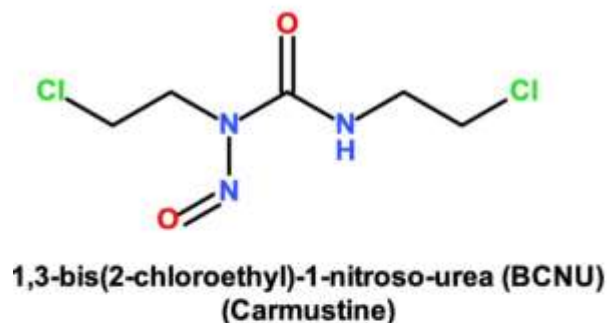


cisplatin forms intra-strand crosslinks:
poorly repaired



trans-platin forms inter-strand crosslinks:
repaired more efficiently

Алкилирующие средства: производные нитрозомочевины (кармустин, ломустин)

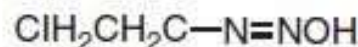
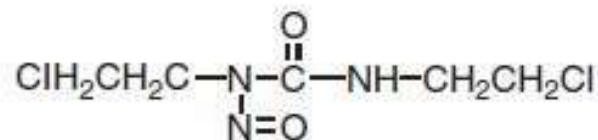


**Spontaneous
Degradation**

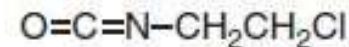


active compound
which alkylates DNA forming cross-links

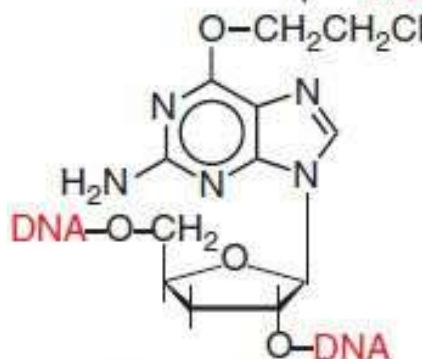
Carmustine (BCNU)



+

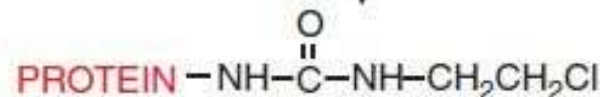


Alkylation of
Guanine
of DNA



Alkylated DNA

ε-NH₂-Lysine
of Protein



Carbamoylated Protein

Алкилирующие средства: показания к применению

■ Хлорэтиламины

- ❑ злокачественные опухоли крови (лимфо- и миелолейкозы, ретикулосаркомы, лимфогранулематоз, эритремия)
- ❑ кроме того:
- ❑ циклофосфан — рак яичника, молочной железы, мелкоклеточный рак легкого

■ Этиленимины

- ❑ рак яичников и молочной железы, гемобластозы

■ Производные нитрозомочевины

- ❑ опухоли толстого кишечника, в том числе и прямой кишки, Ходжкинские и неходжкинские лимфомы, опухоли мозга.

■ Производные метансульфоновой кислоты

- ❑ хронический миелолейкоз

■ Соединения платины

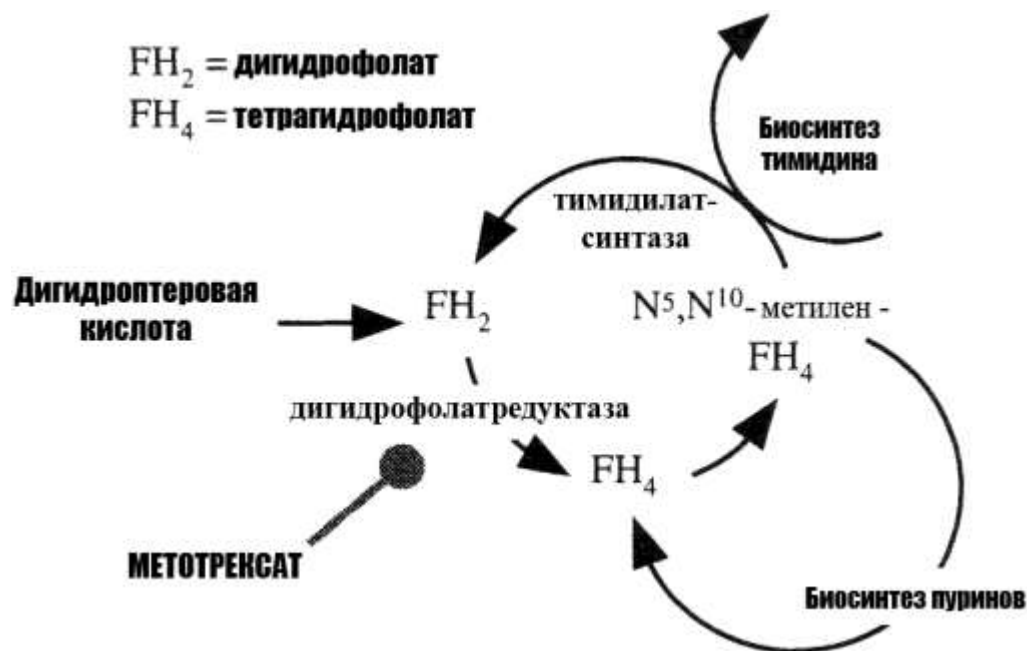
- ❑ рак мочевого пузыря, яичников, яичек, плоскоклеточный рак головы, шеи, рак эндометрия, лимфомы

Антиметаболиты

Механизм действия:

являясь антагонистами
естественных
метаболитов, вызывают
нарушение синтеза
нуклеиновых кислот

- Структурно сходны с естественными метаболитами (аминокислотами, ДНК, РНК и др.)
- Повреждают ДНК за счет: конкурирования за сайты связывания ферментов; прямого включения в состав ДНК или РНК
- S-фазоспецифичные препараты



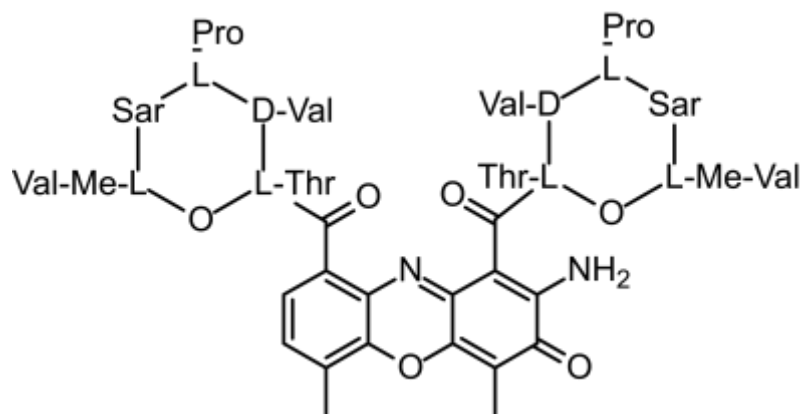
Антиметаболиты: показания к применению

- **Метотрексат – при острых лейкозах, лимфомах, раке молочной железы и бронхов, хорионэпителиоме**
- **Меркаптопурин – при острых и хронических лейкозах, хорионэпителиоме**
- **Фторурацил – при раке желудка, поджелудочной железы, толстого кишечника, молочной железы**

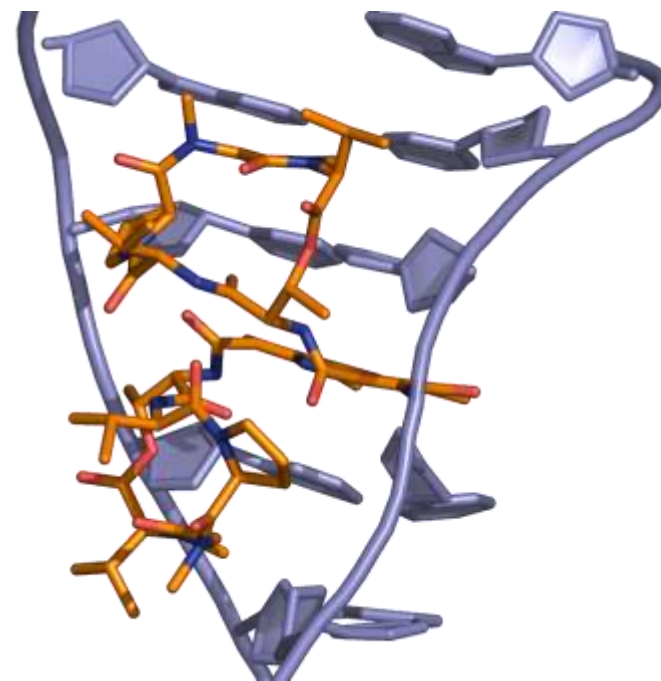
Цитотоксические антибиотики

Механизм действия:

нарушение структуры и функции ДНК, в частности ДНК-зависимого синтеза РНК



Дактиномицин (Актиномицин D),
полипептидный антибиотик



Связывание Дактиномицина с ДНК

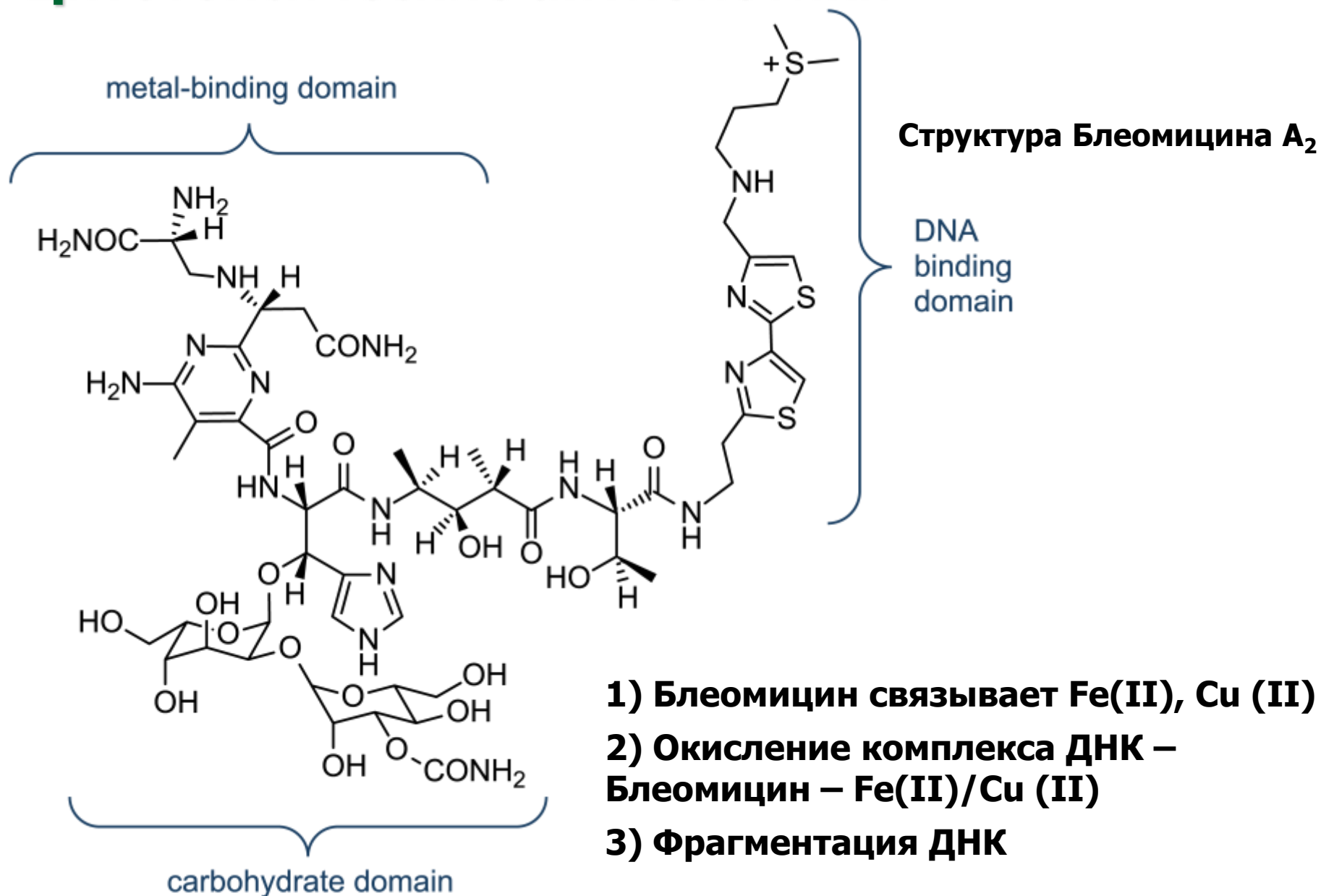
Интеркалирует между парами оснований G-C ДНК



Препятствует движению РНК-полимеразы => нарушает транскрипцию

Ингибирует ДНК топоизомеразу II

Цитотоксические антибиотики



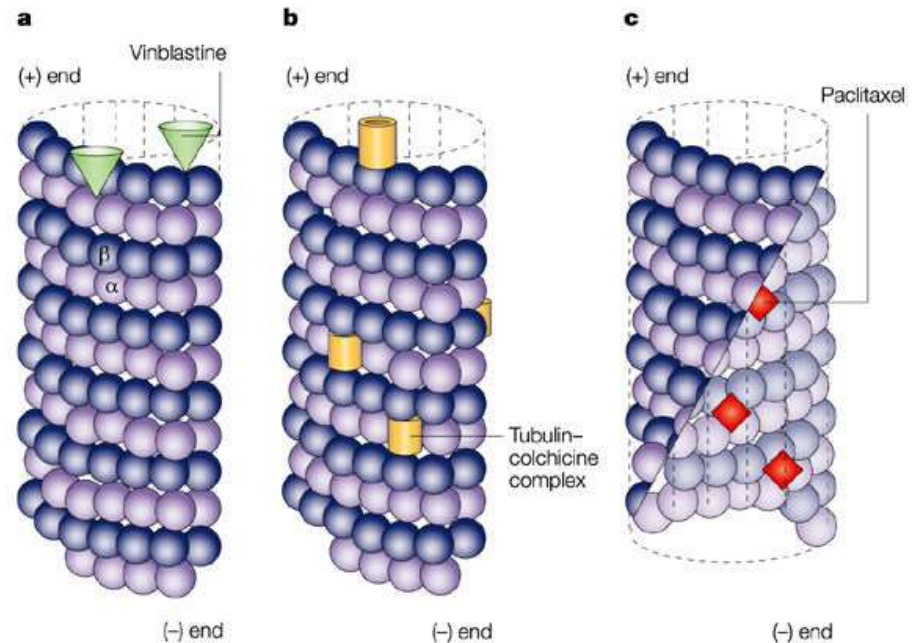
Цитотоксические антибиотики

- **Дактиномицин (актиномицин D) - вводится в/в,**
- **Применяется - при хорионэпителиоме, опухоли Вильмса, саркоме Юинга, рабдомиосаркоме.**
- **Кроме того, при солидных опухолях применяются Доксорубицин, Идарубицин, Даунорубицин, Блеомицин, Митомицин, Эпирубицин.**
- **Все препараты вводятся в/в.**

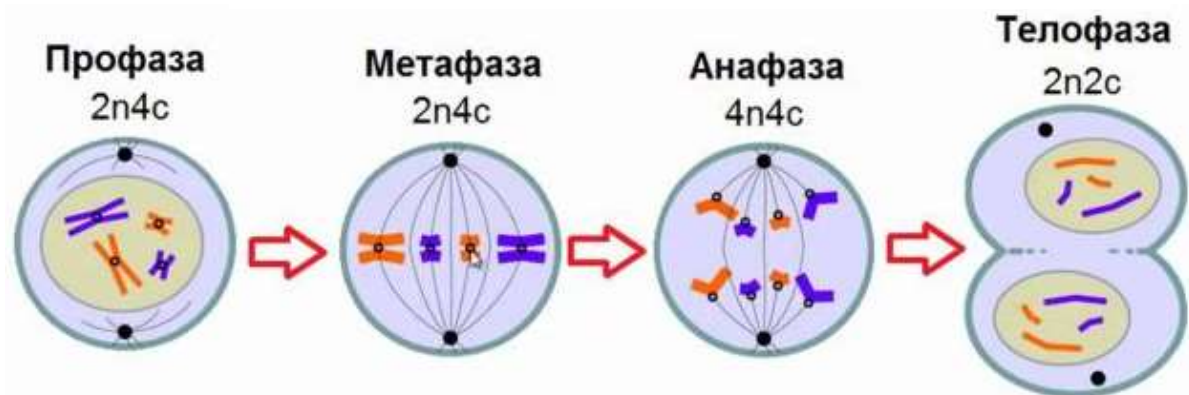
Растительные алкалоиды

Механизм действия:

- 1) алкалоиды барвинка, безвременника и таксаны блокируют митоз в стадии метафазы, связываясь с белком веретена деления – тубулином
- 2) подофиллотоксины ингибируют топоизомеразу II и ДНК-зависимый синтез РНК и ДНК



Nature Reviews | Cancer



Растительные алкалоиды

- **Винбластин и винкристин - применяют в/в при лимфогранулематозе, гемобластозах, хорионэпителиоме и др.**
- **Подофиллотоксины**
 - **Этопозид – гемобластозы, рак легкого, саркома Капоши, саркома Юинга, герминогенные опухоли яичка и яичников**
- **Таксаны**
 - **Паклитаксел – рак молочной железы, рак яичников, немелкоклеточный рак легкого, саркома Капоши**

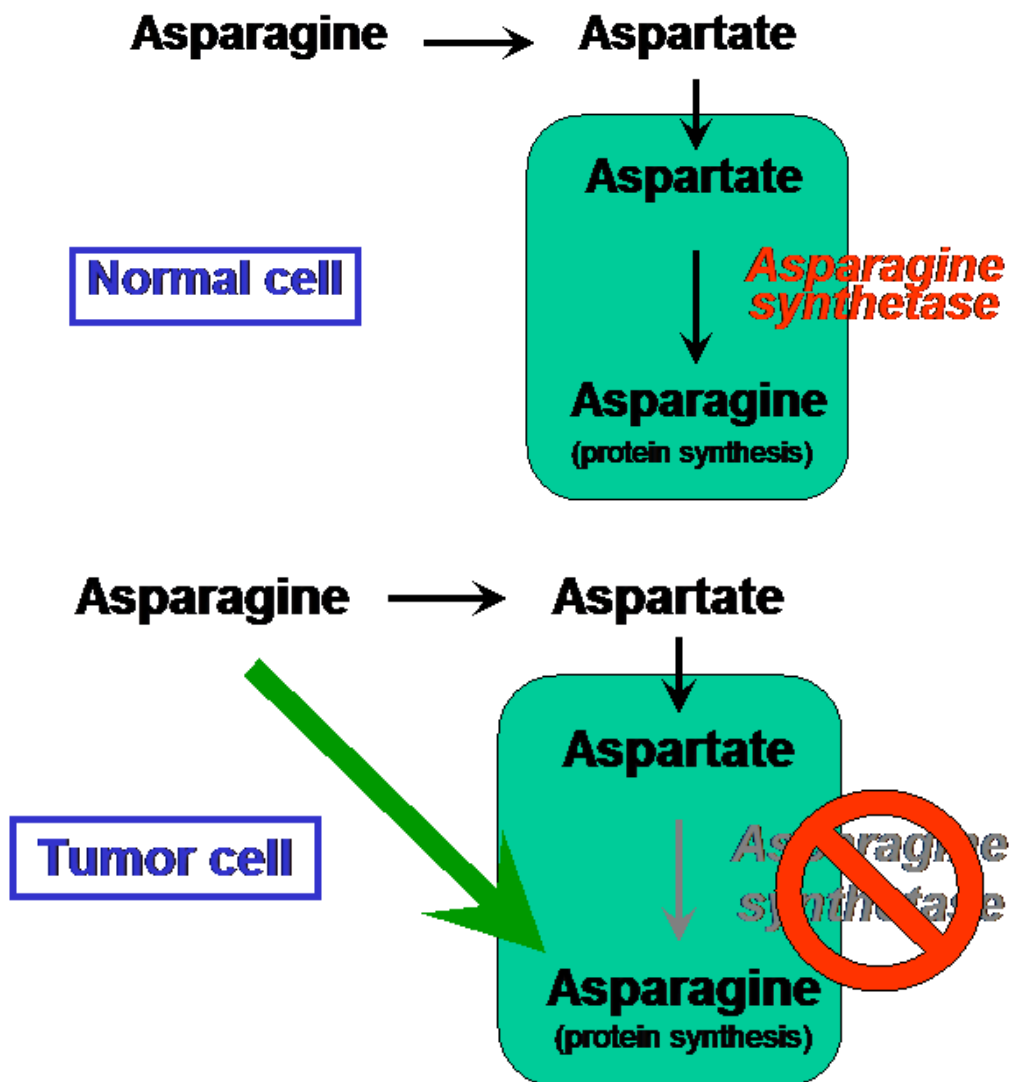
Ферментные препараты

Механизм действия:

L-аспарагиназа - разрушает аспарагин, который необходим для синтеза РНК и ДНК клеткам некоторых опухолей (сами они неспособны его синтезировать)

Применяют при остром лимфобластном лейкозе, лимфосаркоме, Т-клеточной лимфоме, миелолейкозе

L-asparaginase



Побочные эффекты цитостатических средств

- Угнетение кроветворения: лейко-, тромбоцитопении и анемия
- Подавление иммунитета: возникновение инфекционных осложнений
- Симптомы со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, понос, эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки
- Нефротоксичность, геморрагический цистит
- Влияние на репродуктивную сферу: у женщин - аменорея, у мужчин - нарушение сперматогенеза и снижение потенции
- Нейротоксичность
- Гепатотоксичность
- Тромбофлебиты при в/в введении (вследствие раздражающего действия)
- Выпадение волос (аллопеция), поражение ногтей
- Аллергические реакции

Гормоны и их антагонисты

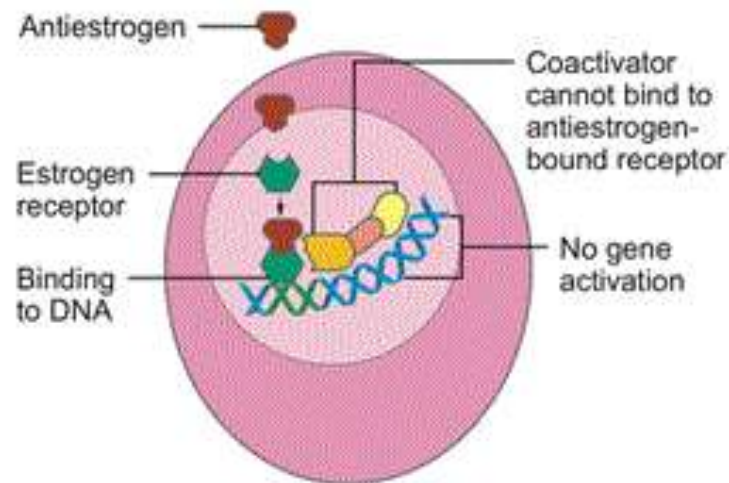
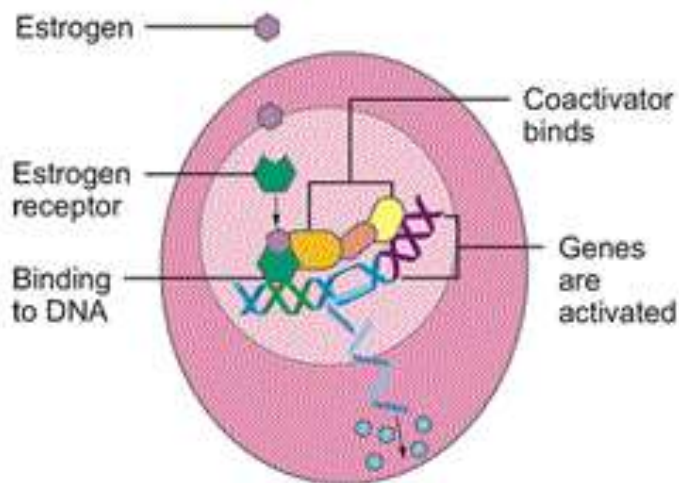
- Применяются при гормонально-зависимых опухолях
- Механизм действия гормонов заключается в торможении деления клеток опухоли и усилении их дифференцировки
- Механизм действия антагонистов гормонов заключается в подавлении синтеза гормонов либо в предупреждении их взаимодействия с соответствующими рецепторами, что позволяет устранить стимулирующее действие гормонов на некоторые виды опухолей

Гормональные средства

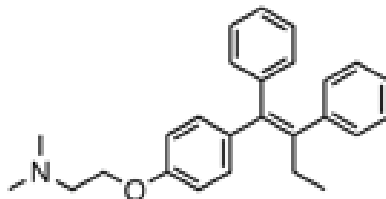
- Андрогены – у женщин подавляют продукцию эстрогенов при раке молочной железы в случае сохраненного менструального цикла или менопаузы не превышающей 5 лет
- Эстрогены – у женщин подавляют продукцию гонадотропных гормонов гипофиза при раке молочной железы в случае менопаузы превышающей 5 лет; у мужчин подавляют продукцию андрогенов в случае рака предстательной железы
- Гестагены – подавляют пролиферацию опухолевых клеток при раке эндометрия
- Агонисты гормона, высвобождающего гонадотропные гормоны – подавляют секрецию гонадотропных гормонов передней доли гипофиза при раке предстательной железы
- Глюкокортикоиды – тормозят пролиферацию опухолевых клеток при гемобластозах

Антагонисты гормонов

- **Антиэстрогены** блокируют эстрогенные рецепторы, устраняют стимулирующее действие эстрогенов на рост опухолевых клеток молочной железы



Тамоксифен®



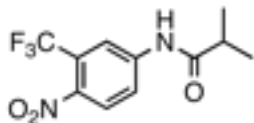
Эстрогенозависимый рак
молочной железы

Антагонисты гормонов

- **Антиандрогены** блокируют андрогенные рецепторы, устраняют стимулирующее действие андрогенов на рост опухолевых клеток предстательной железы

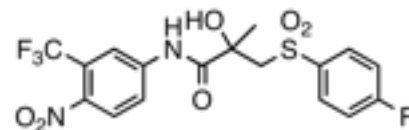
Флутамид

Рак предстательной железы



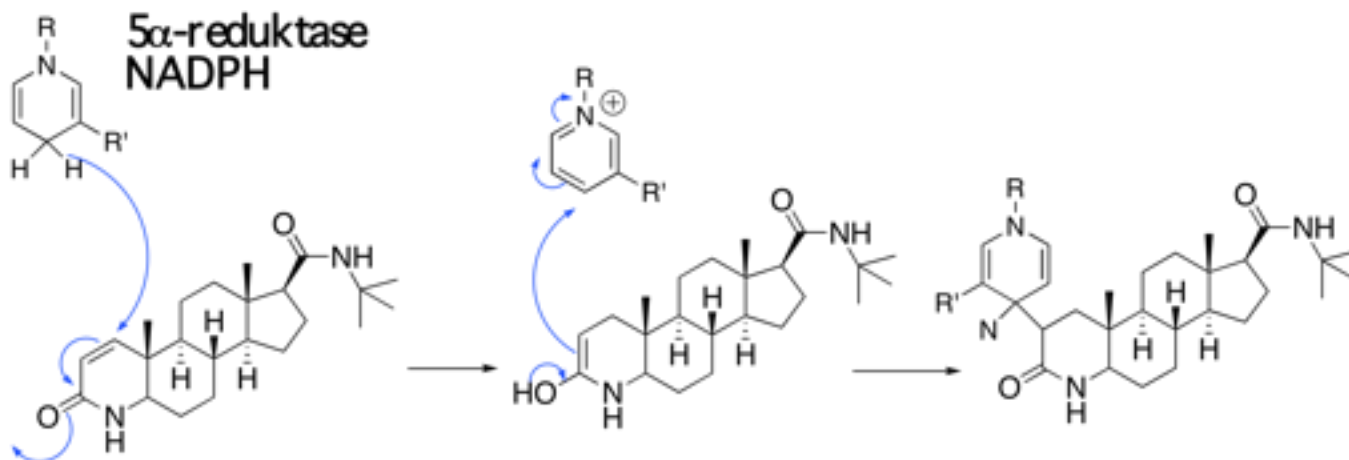
Бикалутамид

Рак предстательной железы (менее токсичен)



Финастерид

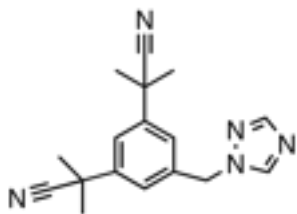
Гиперплазия предстательной железы



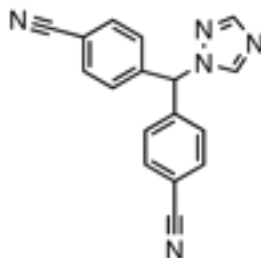
Антагонисты гормонов

- **Ингибиторы ароматаз** подавляют фермент ароматазу, участвующую в синтезе половых гормонов, в частности в процессе конвертации андрогенов в эстрогены в постменопаузальном периоде

Анастрозол



Летрозол



Эксеместан

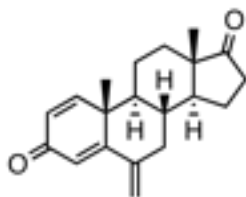
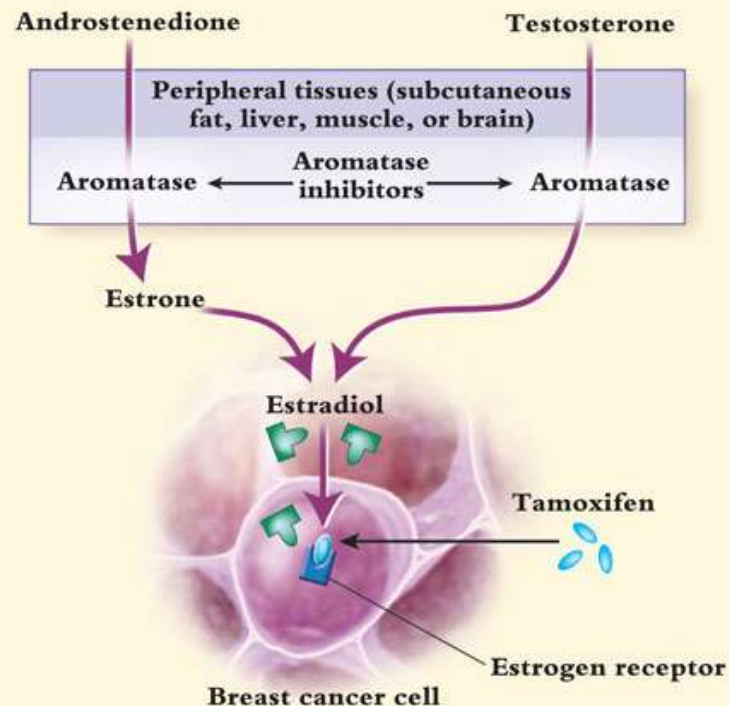


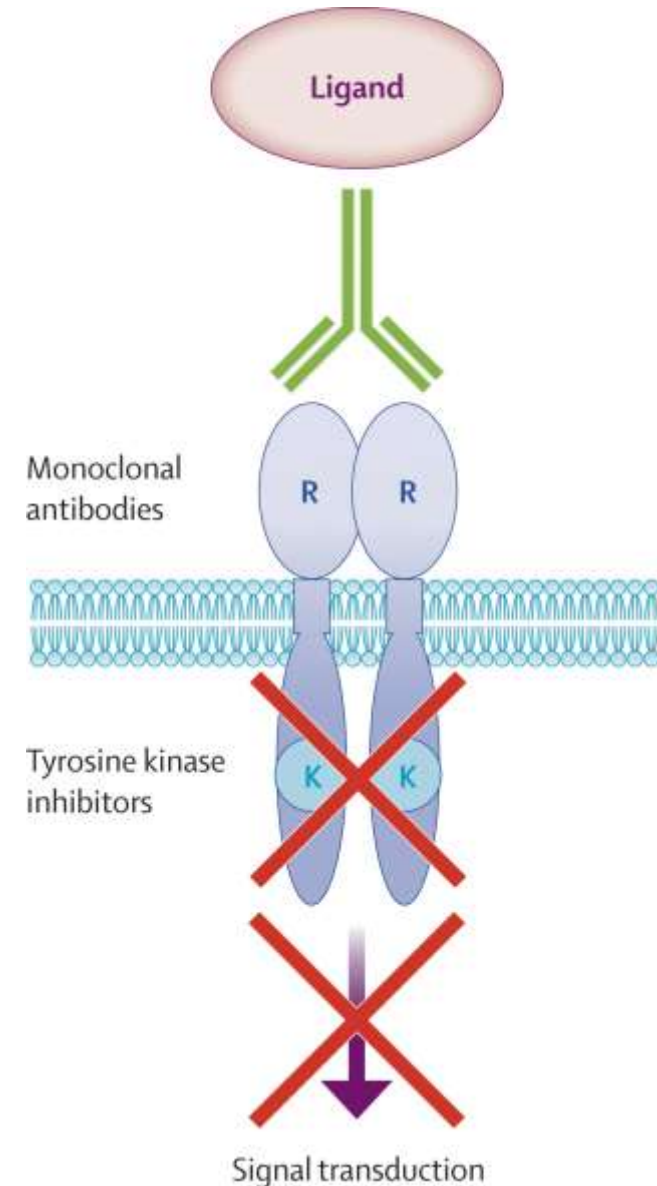
Figure 2. Mechanism of action of the aromatase inhibitors.



Source: Smith IE, Dowsett M. Aromatase inhibitors in breast cancer. N Engl J Med. 2003;348:2431-2442. Copyright © 2003 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

Цитокины и моноклональные антитела

- **Интерфероны** активируют макрофаги, Т-лимфоциты и NK-клетки (иммуностимулирующее, противоопухолевое, антипролиферативное и противовирусное действие).
- **Интерлейкины** (ИЛ-2, алдеслейкин) - стимулируют пролиферацию и дифференцировку Т-хелперов, Т-киллеров и В-лимфоцитов, активируют макрофаги.
- **Моноклональные антитела:**
 - **Трастузумаб** — связывается с HER₂ рецепторами клеток рака молочной железы;
 - **Ритуксимаб** — связывается с антигеном CD20 В-лимфоцитов при В-клеточных неходжкинских лимфомах.

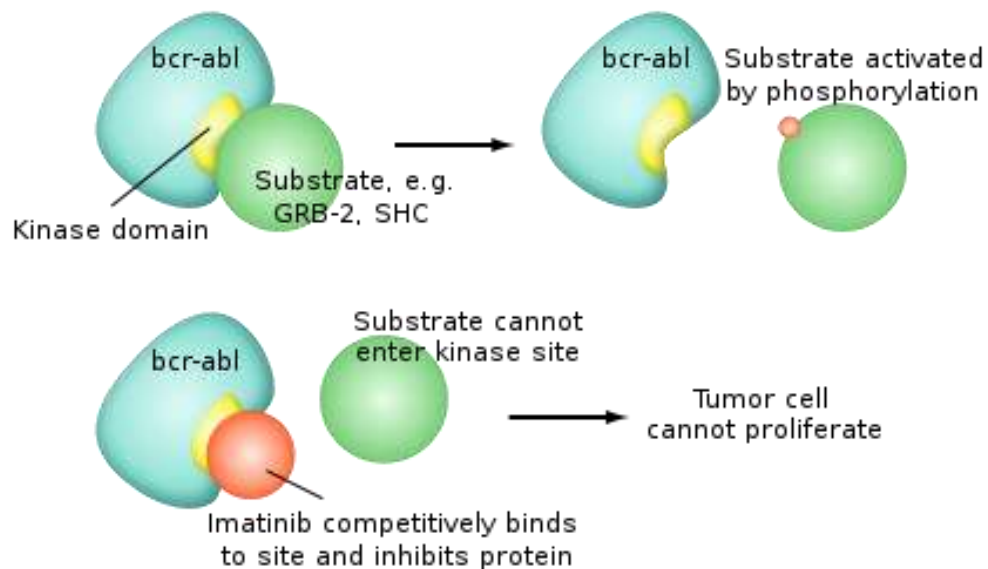


Ингибиторы протеинкиназ

Иматиниб

Гливек®

Хронический миелолейкоз



Гефитиниб

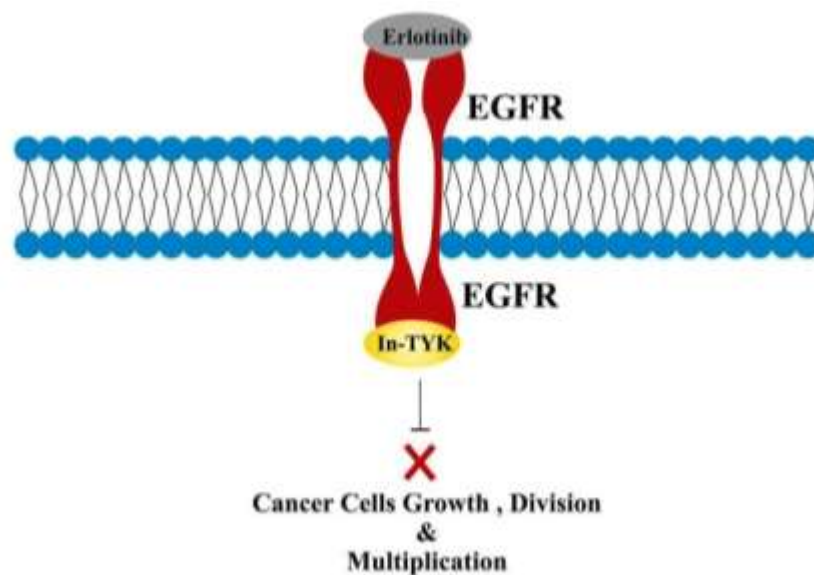
Иресса®

Немелкоклеточный рак легкого

Эрлотиниб

Тарцева®

Немелкоклеточный рак легкого



Ингибиторы тирозинкиназ

■ Иматиниб

- ❑ **BCR-ABL** – конститутивно активная тирозинкиназа, ответственная за онкогенную трансформацию клеток (онкобелок).
- ❑ Иматиниб ингибирует аутофосфорилирование BCR-ABL.
- ❑ Подавляет рост опухолевых клеток, экспрессирующих BCR-ABL, не влияя на функции здоровых клеток.
- ❑ Применяют при хроническом миелолейкозе.
- ❑ Побочные эффекты: отеки, тошнота и рвота, миалгия и мышечный спазм, диарея, сыпь и др.