

Wszystkie teoretycznie możliwe pomysły są weryfikowane w poszukiwaniu nowych leków przeciwnowotworowych. Doświadczenia ostatnich kilkudziesięciu lat dowiodły bowiem, że każdego rodzaju pomysł na badanie może zaowocować odkryciem skutecznej substancji, ale jednocześnie żaden rodzaj pomysłu nie gwarantuje powodzenia. Skuteczność jest ostatecznie określona przez kontrolowane badania kliniczne i do tej fazy przechodzi tylko niewiele spośród tysięcy substancji podlegających analizie. Obejmuje to poszukiwanie nowych, nieznanych działań leków znanych i stosowanych (ale z innego powodu) od lat, testowanie wszystkich nowo odkrytych związków chemicznych, ulepszanie już znanych leków przeciwnowotworowych, wykorzystanie układu odpornościowego do generowania przeciwciał przeciwnowotworowych, a także poszukiwanie tzw. leków celowanych, czyli swoistych inhibitorów białek odgrywających rolę w procesie nowotworzenia, czyli białek regulujących na różnym poziomie życie i rozrodczość komórek. Z tej ostatniej grupy kilka leków jest już w końcowej fazie badań przedrejestracyjnych, a jeden lek – imatinib, jest zarejestrowany. Są to inhibitory cytokin, receptorów cytokin lub białek przekazu sygnału. Następnym celem, przeciwko któremu będzie się poszukiwać inhibitorów są czynniki transkrypcyjne. Wreszcie, wprowadzane są inhibitory mechanizmów oczyszczających komórkę, czyli proteasomów. Razem zaowocuje to wieloma nowymi substancjami, z których, jeśli tylko część wejdzie do praktyki, to ją zasadniczo zmieni. Tym, co jest najbardziej poszukiwane jest połączenie skuteczności z niewielką toksycznością. Przyszłość pokaże, czy uda się ten cel osiągnąć.

Słowa kluczowe: inhibitory onkogenów, przeciwciała monoklonalne, oligonukleotydy antysens.

Poszukiwanie postępu w chemioterapii nowotworów

Search for the progress in cancer chemotherapy

Wiesław Wiktor Jędrzejczak

Katedra i Klinika Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Warszawie

Jednym z największych paradoksów współczesnej medycyny jest fakt, że jej sukcesy w rozwijaniu chemioterapii przeciwnowotworowej są niemal odwrotnie proporcjonalne, i to w sensie ujemnym, do sukcesów w rozwijaniu chemioterapii przeciwinfekcyjnej. W chemioterapii przeciwinfekcyjnej od dawna dysponuje się lekami zabijającymi najgroźniejsze patogeny, które kiedyś dziesiątkowały ludzkość, a kłopoty sprawiają drobnoustroje rzadkie lub groźne wyłącznie dla ludzi pozbawionych odporności. W chemioterapii przeciwnowotworowej sukcesy dotyczą nowotworów rzadkich (ziarnica złośliwa, ostre białaczki, przewlekła białaczka szpikowa) lub bardzo rzadkich (ostra białaczka promielocytowa, białaczka włochatomórkowa), a największy zabójca, których w skrócie określam jako 5 P (raki: płuc, piersi, prostaty i przewodu pokarmowego) ciągle pozostają stosunkowo oporni na obecnie dostępne leki.

Oczywiście, stanowi to jedno z największych wyzwań i wykorzystuje się wszystkie możliwości [1], jakie tylko można sobie wyobrazić, aby znaleźć tu postęp, a które można pogrupować następująco:

- poszukiwanie nowych działań i zastosowań znanych leków, w tym nie tylko leków przeciwnowotworowych;

- sprawdzanie, czy nowo odkryte związki chemiczne mają działanie przeciwnowotworowe;
- wykorzystanie możliwości układu odpornościowego do generowania przeciwciał przeciwnowotworowych;
- poszukiwanie ulepszonych form i analogów uznanych leków przeciwnowotworowych;
- poszukiwanie związków, które będą swoistymi inhibitorami komórkowych mechanizmów patogenetycznych nowotworów.

Poszukiwanie nowych działań i zastosowań znanych leków jest właściwie sprawą wszystkich [1], którzy je stosują, gdyż nieoczekiwane interakcje lekowe, nieoczekiwane działania uboczne mogą okazać się przydatne w innych sytuacjach. Zaobserwowanie i zraportowanie takiego zjawiska może więc umożliwić innym przetworzenie go w nowe zastosowanie lecznicze. Jest to więc apel do wszystkich klinicystów: *Mieście otwarte oczy! I przekażcie innym informację o swojej obserwacji!*

Każdy nowo odkryty związek chemiczny jest też poddawany procedurze badań przeglądowych pod kątem posiadania własności hamowania wzrostu komórek nowotworowych. Zajmuje się tym *Drug Development Program of the National Cancer Institute*. Jest to pro-

All theoretically possible ideas are verified in a search for new anti-cancer drugs. Experience of the several last decades of research have proven that the idea belonging to any category may result in a discovery of the new active compound but simultaneously, none of them guarantees success. The usefulness is finally established using controlled clinical studies and only some of many thousands of substances evaluated reach that stage. This includes the search for new, previously unknown actions of drugs already known and utilized (albeit for different reasons) for years, testing all newly discovered chemical compounds, improving already known anticancer drugs, utilization of the immune system for the generation of anticancer antibodies and search for so called targeted drugs, that is specific inhibitors of proteins playing a role in the neoplastic process i.e. proteins regulating the cellular life and proliferation on various levels. This includes inhibitors of cytokines, cytokine receptors, and signal transduction proteins. The next target for search of inhibitors is transcription factors. Finally, inhibitors of the mechanisms „cleaning” cells i.e. proteasomes are reaching the clinic stage. Collectively, it should provide many new compounds, and if only some of them would make it to the practice, this will make a significant change. The main goal is to combine effectiveness with low toxicity. The future will tell, whether it is possible to achieve such a target.

Key words: oncogene inhibitors, monoclonal antibodies, antisense oligonucleotides.

gram, który wykorzystuje panel ustalonych linii komórek nowotworowych do wstępnego badania wrażliwości tych komórek na różne substancje. Po stwierdzeniu takiego działania substancja jest kierowana do dalszych badań, które ostatecznie (w razie jego potwierdzenia) mogą zaowocować wprowadzeniem substancji do kliniki.

Próby wykorzystania układu odpornościowego do wytwarzania leków przeciwnowotworowych trwają już od kilkudziesięciu lat z dość miernymi skutkami. Mimo ogromu zgromadzonej wiedzy jej wpływ na praktykę kliniczną jest ciągle niewielki. Zastosowanie praktyczne znalazło (i to w dość ograniczonym zakresie) kilka cytokin (interferony, interleukina-2, krwiotwórcze czynniki wzrostu) oraz przeciwciała przeciwko niektórym antygenom. W tym ostatnim zastosowaniu próbuje się przeciwciała przeciwko dwóm rodzajom antygenów znajdujących się na komórkach nowotworowych. Pierwszy rodzaj stanowią przeciwciała przeciwko cząsteczkom powstałym w wyniku mutacji związanej z nowotworzeniem i żadne takie przeciwciała nie znalazło do tej pory zastosowania klinicznego. Drugi rodzaj stanowią przeciwciała przeciwko antygenom obecnym na komórkach linii komórkowej, z której wodzi się dany nowotwór. Warunki wykorzystania tych przeciwciał są dwa: po pierwsze – dany antygen musi być na komórkach nowotworowych obecny w ilościach umożliwiających ich skuteczną eliminację; i po drugie – skutki równoległego zniszczenia normalnych komórek posiadających ten antygen muszą być stosunkowo niewielkie i niegroźne.

Podstawowym osiągnięciem ostatnich lat, które umożliwiło praktyczne wykorzystanie przeciwciał było opanowanie technologii ich *humanizacji*. Otóż uwieńczone Nagrodą Nobla opracowanie technologii wytwarzania przeciwciał monoklonalnych nie było w stanie po-

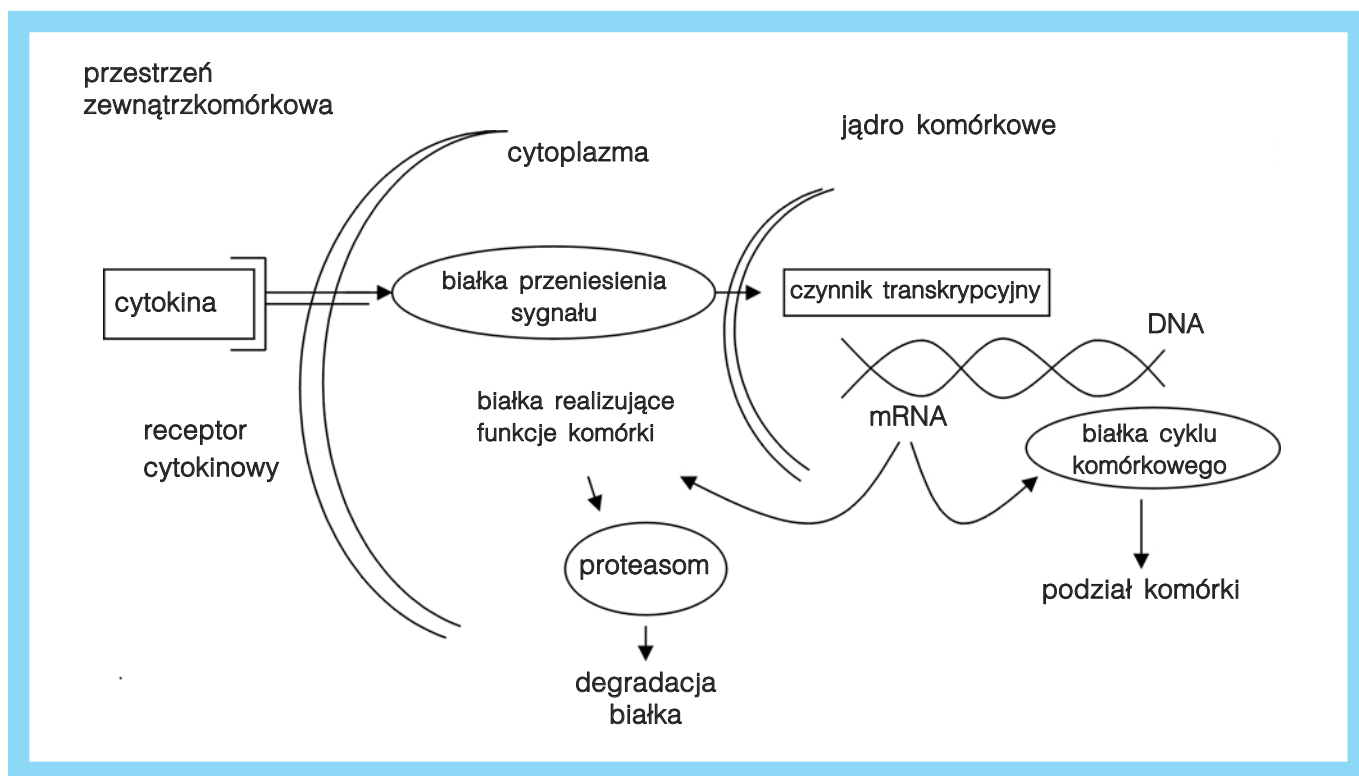
konać jednej zasadniczej bariery technologicznej. Nie udało się opatnować technologii skutecznego wytwarzania ludzkich przeciwciał monoklonalnych. Z kolei przeciwciała mysie lub szurcze w trakcie podawania człowiekowi wzbudzały jako białko obcogatunkowe odpowiedź odpornościową, która je szybko eliminowała. Z pomocą przyszła chemia białek, która umożliwiła podmianę w przeciwciałach mysich lub szurczych części niezwiązanych z rozpoznawaniem antygenów na części ludzkich przeciwciał. W ten sposób powstałe *humanizowane* przeciwciała łączą zdolność do rozpoznawania antygenów uzyskaną od wyjściowych przeciwciał mysich lub szurczych z niezdolnością do wzbudzania odpowiedzi odpornościowej przeciwko swoim pozostałym częściom, typową dla przeciwciał ludzkich.

Kolejnym sposobem medycyny na poszukiwanie nowych leków przeciwnowotworowych jest ulepszenie już znanych i cenionych leków. Można to osiągnąć w dwojaki sposób: z jednej strony poszukując nowych pochodnych o lepszym współczynniku terapeutycznym i bardziej dogodnej drodze podawania, czyli ulepszając cząsteczkę znanego leku. Z drugiej strony można poszukiwać nowych lepszych form recepturowych – zmieniając, np. rozpuszczalnik, pegylując cząsteczkę lub umieszczając ją w liposomie.

Kierunkiem, który w ostatnich latach powoli staje się dominujący jest poszukiwanie związków, które będą swoistymi inhibitorami komórkowych mechanizmów patogenetycznych nowotworów. Tutaj w grę wchodzi inhibitory dwóch rodzajów mechanizmów:

- działających w związku z komórką nowotworową;
- działających poza komórką/ami nowotworową/yami.

To ostatnie może się wydawać zagadkowe, więc wyjaśnię to zanim



Ryc. Schemat kierowania rozrodczością (i innymi czynnościami) komórki. Wszystkie składowe drogi regulacyjnej mogą być celami terapii przeciwnowotworowej

przejdę do klasyfikowania poszukiwań związków działających w związku z komórką nowotworową.

Obecnie coraz więcej wyników badań wskazuje, że istotne skutki lecznicze można uzyskać nie tylko niszcząc bezpośrednio komórki nowotworowe, ale także wpływając na otoczenie nowotworu lub zmniejszając skutki metaboliczne obecności nowotworu w organizmie. Jest to strategia, którą najkrócej określa się jako: *tumor is not the target, czyli nie nowotwór jest celem*. Jakie cele można atakować w ramach tej strategii? Oto one:

- unaczynienie guza;
- podścielisko guza;
- substraty niezbędne nowotworowi do wzrostu;
- neutralizacja skutków metabolicznych choroby nowotworowej.

Nie będę rozwijał tych zagadnień, gdyż w obecnym opracowaniu nie ma praktycznych przykładów realizacji tej strategii, ale niewątpliwie stanowi ona cały zespół możliwości wartych wykorzystania.

Wracając zaś do poszukiwania swoistych inhibitorów mechani-

zmów patogenetycznych działających w związku z komórką nowotworową można tu wyróżnić związki o następującym potencjalnym działaniu:

- inhibitory cytokin;
- inhibitory receptorów cytokin;
- inhibitory cząsteczek przekazu sygnału (od wewnątrzkomórkowej domeny receptora do jądra komórkowego);
- inhibitory czynników transkrypcyjnych;
- inhibitory białek cyklu komórkowego;
- inhibitory cząsteczek adhezyjnych
- inhibitory proteasomów.

Taki zakres zainteresowań wynika z tego, że najkrócej choroby nowotworowe polegają na utracie kontroli organizmu na rozrodczością określonej komórki. Taka utrata może nastąpić w wyniku zaburzenia któregoś ze składników łańcucha regulacyjnego tej rozrodczości. Na ten łańcuch składają się zaś ww. rodzaje cząsteczek (ryc.). Łącznie, biorąc pod uwagę liczbę zwykle co najmniej kilkudziesięciu różnych

białek w każdej z tych kategorii, daje to dużą liczbę potencjalnych celów cząsteczkowych, dla których warto poszukiwać inhibitorów.

Poszukiwanie ww. inhibitorów obejmuje analizę różnych związków na podstawie komputerowej analizy ich obrazu przestrzennego i jego dopasowywanie do aktywnych miejsc poszczególnych cząsteczek oraz bardziej celowane wytwarzanie takich związków albo poprzez strategię antysens albo poprzez technologię przeciwciał monoklonalnych. W tym ostatnim przypadku dwie wspomniane strategie, tj. wykorzystanie możliwości układu odpornościowego i poszukiwanie swoistych inhibitorów są kojarzone. Strategia antysens opiera się na wykorzystaniu zjawiska komplementarności kwasów nukleinowych i polega na tym, że chorobowy zapis genetyczny może być zneutralizowany oligonukleotydem o komplementarnej sekwencji, tj. sekwencji antysens. W badaniu tej strategii jest wiele osiągnięć naukowców z Polski [2–5]. Fazę zaawansowanych badań klinicznych osiągnęły

antysensy bcl-2 (Genasense) (w czerniaku złośliwym i przewlekłej białaczkę limfocytowej).

Aby zobrazować te wszystkie możliwości rozwinę nieco zagadnienia mniej znane, jakimi są białka transdukcji sygnału i czynniki transkrypcyjne oraz proteasomy. Białka transdukcji sygnału to zwykle kinazy, czyli białka pobudzające inne białka dzięki przyłączeniu do nich aktywnego fosforu. W zależności od aminokwasu w białku docelowym, do którego przyłączają fosfor, nazywa się je kinazami tyrozynowymi, serynowymi lub treoninowymi. Największy dotychczasowy sukces tej strategii dotyczy znalezienia prostego związku: imatinibu [6], który jest inhibitorem trzech kinaz tyrozynowych: kinazy ABL, kinazy KIT i kinazy PDGFR. Nadprodukcja pierwszej z tych kinaz jest przyczyną przewlekłej białaczki szpikowej, nadprodukcja drugiej odgrywa zasadniczą rolę w rozwoju 85 proc. stromalnych nowotworów przewodu pokarmowego, czyli GIST, a stan stałego pobudzenia PDGFR odgrywa rolę w rzadkim wariantcie przewlekłej białaczki mielomonocytovej [7]. Ale jest jeszcze wiele innych kinaz, które mają znaczenie w rozwoju innych nowotworów i są jeszcze inne białka biorące udział w transdukcji sygnału, tj. fosfatazy, fosfolipazy, białka dokujące i białka dopasowujące. Te dwie ostatnie grupy białek odpowiedzialne są za ułatwienie połączenia się ww. enzymów z ich substratami.

Leki atakujące cele zaliczane do tej grupy mogą wreszcie znaleźć zastosowanie również w części występujących nowotworach, takich, jak raki płuc oraz raki przewodu pokarmowego [8]. Mowa tu o kilku preparatach, których celem jest receptor czynnika wzrostu naskórka, czyli EGFR. Spośród nich ZD1839 (Iressa) opracowana przez Astra-Zeneca jest w trakcie rejestracji w Stanach Zjednoczonych

w raku płuc. Jest to oparte na wynikach badania fazy II, w którym 10 proc. spośród 216 chorych z zaawansowanym rakiem płuc uzyskało remisję całkowitą, a dalsze 40 proc. częściową. Erbitux opracowany przez firmę Imclone wprowadzicie nie uzyskał na razie rejestracji FDA, ale niewątpliwie wykazuje aktywność u niektórych chorych na raka jelita grubego. Z kolei erlotinib (Tarceva), produkt firmy Genentech, wykazuje pewną aktywność u chorych na raka jajnika. Wreszcie inny produkt Genentech: bevacizumab (Avastin), który jest antagonistą czynnika wzrostu śródbłonna (VEGF) jest badany w raku jelita grubego, natomiast jego badania w raku piersi nie dały zadowalających wyników. Genentech planuje zbadać te dwa leki w skojarzeniu: erlotinib i bevacizumab w raku płuc [8]. Czy zmieni to terapię tych nowotworów – pokażą badania. Nie można przewidzieć ich wyników.

Czynniki transkrypcyjne są to białka mające zdolność do wiązania do DNA w sposób swoisty do jego sekwencji i następnie rozdzielania w tym miejscu nici DNA tak, żeby umożliwić transkrypcję. Z reguły składają się one z dwóch części: odpowiedzialnej za swoiste wiązanie do DNA i umożliwiającej transkrypcję. Znamy obecnie bardzo wiele czynników transkrypcyjnych i ze względu na budowę miejsc służących im do wiązania DNA są one zaliczone do kilku grup: białek z tzw. homeodomeną; białek z tzw. palcem cynkowym; białek z tzw. suwakiem leucynowym; białek helisowo-pętlowych i mieszanych. To daje łącznie kilkadziesiąt nowych celów dla terapii przeciwnowotworowych.

Proteasomy są to zespoły enzymów odpowiedzialne za degradację białek, które przestały już być komórce potrzebne. Takie białka ulegają najpierw oznakowaniu za pomocą ubikwityn, a następnie

rozkładowi. Zahamowanie proteasomów powoduje, że komórka *dławi się* nadmiarem niepotrzebnych białek. Zahamowanie proteasomów jest znacznie groźniejsze dla komórek nowotworowych niż dla komórek zdrowych, gdyż te pierwsze z powodu transformacji wytwarzają wiele niepotrzebnych białek i często wytwarzają je w zbyt dużych ilościach. Nagromadzenie tych białek wymusza w następstwie apoptozę komórek nowotworowych. Pierwszy z inhibitorów proteasomów: bortezomib (Velcade) określony też kryptonimem PS-341 jest już w zaawansowanych fazach badań klinicznych [9]. Uważa się jednak, że będą to bardziej leki pomocnicze, *uwrażliwiające* komórki nowotworowe na działanie innych leków niż leki o samodzielnym znaczeniu leczniczym [10].

Istotny jest także fakt, że chemioterapia nowotworów, która do tej pory rozwijała się jako metoda leczenia intensywnego i agresywnego zaczyna się również kierować w stronę *krainy łagodności*. Coraz większą uwagę przywiązuje się do tego, aby leki mogły być przyjmowane poza szpitalem, w domu, żeby miały korzystne doustne formy recepturowe i jako punkt docelowy w badaniach klinicznych przyjmuje się nie tylko odsetek remisji i czas przeżycia, ale także jakość życia. Stanowi to istotną zmianę filozofii postępowania, gdyż do tej pory wręcz lekceważono fakt, że podstawowe leki, takie jak cyklofosfamid czy metotreksat mogą być przyjmowane doustnie i są wtedy podobnie skuteczne.

W ten sposób właśnie, gdy wielu uczonych zaczęło obwieszczać koniec rozwoju chemioterapii nowotworów nastąpiła eksplozja nowych koncepcji, nowych związków, nowych rozwiązań, które już podważyły ustabilizowane od kilku lub kilkunastu lat standardy leczenia i których wprowadzenie może te

standardy całkowicie zmienić. Jest ciekawe, że w większości nowe leki przeciwnowotworowe nie są cytostatykami (rozumianymi jako nieswoiste inhibitory proliferacji komórek), a uderzają bardziej precyzyjnie w cząsteczki, których zaburzenie leży u podłoża zmiany nowotworowej.

PIŚMIENNICTWO

1. Jędrzejczak WW. *Strategie wykorzystywane w poszukiwaniu nowych leków skutecznych w leczeniu nowotworów krwi*. Wsp Onkol 2001; 5: 129-39.
2. Jaskulski D, deRiel JK, Mercer WE, Calabretta B, Baserga R. *Inhibition of cellular proliferation by antisense oligodeoxynucleotides to PCNA cyclin*. Science 1988; 240: 1544-6.
3. Stein A, Iversen PL, Subasinghe C, Cohen JS, Stec WJ, Zon G. *Preparation of 35S-labeled polyphosphorothioate oligodeoxyribonucleotides by use of hydrogen phosphonate chemistry*. Anal Biochem 1990; 188: 11-6.
4. Szczylik C, Skorski T, Nicolaides NC, Malaguarnera L, Venturelli D, Gewirtz AM, Calabretta B. *Selective inhibition of leukemia cell proliferation by BCR-ABL antisense oligonucleotides*. Science 1991; 253: 562-5.
5. Gewirtz AM, Sokol DL, Ratajczak MZ. *Nucleic acid therapeutics: state of the art. and future prospects*. Blood 1998; 92: 712-36.
6. Jędrzejczak WW. *Inhibitor kinazy tyrozynowej (STI-571) w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej i ostrej białaczki limfoblastycznej Ph dodatniej*. Wsp Onkol 2001; 5: 140-4.
7. Apperley JF, Gardembas M, Melo JV, et al. *Response to imatinib mesylate in patients with chronic myeloproliferative diseases with rearrangements of platelet-derived growth factor receptor beta*. N Engl J Med 2002; 347: 481-7.
8. Couzin J. *Smart weapons prove tough to design*. Science 2002; 298: 522-25.
9. Adams J, Palombella VJ, Elliott PJ. *Proteasome inhibition: a new strategy in cancer treatment*. Invest New Drugs 2000; 18: 109-21.
10. Anderson KC, Shaughnessy JD, Barlogie B, Harousseau J-L, Roodman GD. *Multiple myeloma*. W Hematology 2002, ASH, Filadelfia 2002; 214-0.

ADRES DO KORESPONDENCJI

prof. dr hab. med.

Wiesław W. Jędrzejczak

Katedra i Klinika Hematologii,
Onkologii i Chorób Wewnętrznych
Akademia Medyczna SP CSK
ul. Banacha 1a
02-097 Warszawa
e-mail: wiktoria@amwaw.edu.pl