

W poszukiwaniu nowych leków przeciwnowotworowych medycyna wykorzystuje wszystkie możliwości. Obejmują one obecnie badanie wszystkich nowo odkrytych lub zsyntetyzowanych związków pod kątem ich aktywności przeciwnowotworowej, zwracanie uwagi na niedoceniane lub nieznanie wcześniej działania znanych leków, konstruowanie nowych związków w oparciu o wiedzę o mechanizmach nowotworzenia, wykorzystanie przeciwciał rozpoznających powierzchniowe struktury komórek nowotworowych oraz wytwarzanie lepszych form recepturowych leków o uznanej aktywności. Wszystko to powoduje, że w leczeniu nowotworów krwi mamy obecnie coraz więcej nowych możliwości za coraz większą cenę.

Słowa kluczowe: białaczka, inhibitory onkogenów, przeciwciała monoklonalne.

In a search for drugs active against cancer, medicine is exploring all possibilities. Currently they include: testing all newly discovered or synthesized compounds for their activity against neoplasia, reevaluation of known drugs for unknown or underestimated activities, selection and design of novel compounds utilising knowledge concerning mechanisms of carcinogenesis, utilisation of antibodies recognising surface structures of neoplastic cells and elaboration of new, better forms of already acknowledged drugs. All this creates the situation in which in the treatment of blood neoplasia we have more and more therapeutic options for steadily increasing price.

Key words: leukaemia, oncogene inhibitors, monoclonal antibodies.

Strategie wykorzystywane w poszukiwaniu nowych leków skutecznych w leczeniu nowotworów krwi

Strategies utilized in a search for new drugs active against blood neoplasia

Wiesław Wiktor Jędrzejczak

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

W bieżącym numerze *Współczesnej Onkologii* przedstawiono Czytelnikom dane o nowych lekach, które są przedmiotem zaawansowanych badań w leczeniu nowotworów układu krwiotwórczego. Wprowadzając to ograniczenie tematyczne trzeba jednak zaznaczyć, że wbrew zapisom *Ustawy o powszechnym ubezpieczeniu zdrowotnym*, nowotwory układu krwiotwórczego są jednak nowotworami i zarówno strategie wypracowane dla ich zwalczania, jak i konkretne leki mogą znaleźć zastosowanie w leczeniu nowotworów wielu innych układów. Kontynuując ten ogólny wstęp należy też zaznaczyć, że ewentualne wprowadzenie do lecznictwa przedstawianych tu leków zwiększy koszty leczenia poszczególnych chorób niekiedy nawet 1000-krotnie. Nawet bardzo poważani dziennikarze twierdzą [1], że jest to wbrew interesom chorych. Choćby obecny artykuł nie dotyczy farmakoekonomiki, to jednak trzeba stwierdzić, że optyka dziennikarska zmienia się wtedy, kiedy zamiast zalecać tanie leczenie innym trzeba mu się poddać samemu. Inaczej mówiąc, jest to praktyka zalecania innym czegoś, z czego nie ma się zamiaru samemu skorzystać. Kiedy się samemu zostaje chorym, wtedy skuteczność przesuwają się przed koszt. Obowiązkiem lekarza jest przedstawić takie możliwości jakie są. Nawet więcej, jeśli lekarz próbowałby zataić postęp dokonany w leczeniu śmiertelnych chorób przed chorymi to postępowałby niezgodnie z etyką. Jest sprawa polityków i dziennikarzy, żeby wytłumaczyli społeczeństwu, dlaczego nie stać go na pewne terapie.

Sama strategia poszukiwania nowych leków skierowanych przeciwko nowotworom krwi jest prosta: trzeba próbować wszystkiego, co jest dostępne. Amerykańskie narodowe instytuty zdrowia mają specjalny

program badawczy: *Drug Development Program of the National Cancer Institute* [2], którego przedmiotem jest sprawdzanie każdego nowo odkrytego lub zsyntetyzowanego związku pod kątem aktywności przeciwnowotworowej. Każdego roku identyfikowane i kierowane do dalszych badań są substancje o takich właściwościach.

Drugim źródłem nowych leków przeciwnowotworowych jest pula leków już znanych (czasem znanych od dawna), które zastosowane w innym celu w określonej sytuacji klinicznej u chorego z nowotworem hamują jego rozwój. Takim przykładem jest tutaj zastosowanie talidomidu w szpiczaku czy anagrelidu w nadpłytkowości samoistnej, ale w podobnie przypadkowy sposób zwrócono uwagę na skuteczność interferonu α w przewlekłej białaczce szpikowej czy analogów puryn w białaczce włosatokomórkowej. Szokującym może wydać się lecznicze zastosowanie znanej trucizny – arseniku w leczeniu ostrej białaczki promielocytowej.

Trzecim kierunkiem poszukiwania nowych leków przeciwnowotworowych jest wyjście z wiedzy o patomechanizmie powstania danej choroby i poszukiwanie swoistych inhibitorów tego mechanizmu. Odkrycie, że wszystkie onkogeny są zmutowanymi formami genów regulujących rozmnażanie się komórek i to genów, których produkty mogą znajdować się na wszystkich etapach regulacji tego procesu spowodowało, że coraz częściej poszukuje się ich swoistych inhibitorów. Chodzi tu o inhibitory czynników wzrostu, ich receptorów, białek przekazu sygnału od receptorów do jądra i czynników transkrypcyjnych [3]. Liczne przykłady wykorzystania tej strategii zostały przedstawione w tym numerze *Współczesnej Onkologii*, na czele

KOMUNIKAT ● KOMUNIKAT

**Polskie Towarzystwo
Wakcynologii oraz
Klinika Immunologii
Instytutu „Pomnik
– Centrum Zdrowia
Dziecka”**

zaprasza na Sympozjum:

**Szczepienia
ochronne
w stanach
zaburzonej
odporności**

które odbędzie się
w dniu 9 listopada 2001 r.

Wykładowcami będą uznani specjaliści z różnych dyscyplin medycznych.

Prezentowane będą standardy szczepień ochronnych w:

- pierwotnych i wtórnych zaburzeniach odporności,
- po auto- i alloprzeszczepach,
- po terapii immunosupresyjnej białaczek i innych nowotworów,
- po przeszczepach narządów,
- i w innych jednostkach chorobowych przebiegających z zaburzeniami odporności.

Uczestnicy Sympozjum otrzymują pełny zestaw materiałów naukowych. Opłatę w wysokości 100,00 zł za udział w Sympozjum należy wpłacić na konto Kliniki Immunologii Instytutu „Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka”

**PBK II Oddz. Warszawa
11101138-401130005673**

z dopiskiem *Szczepienia Ochronne*.

Organizator:

Klinika Immunologii IP CZD
Al. Dzieci Polskich 20
04-730 Warszawa
tel. (022) 815 73 84, 815 73 85
e-mail: immuno@czd.waw.pl

z inhibitorami kinaz tyrozynowych i inhibitorami transferazy farnezylowej. Bardzo interesujące technologicznie jest tu wykorzystanie uzyskanej ze zdjęć krystalograficznych wiedzy o strukturze przestrzennej miejsc czynnych onkogenów. W oparciu o tę wiedzę modeluje się za pomocą grafiki komputerowej kształt cząsteczki, która może takie miejsce zablokować. Następnie poszukuje się związków o takim kształcie i je testuje, w razie potrzeby dodatkowo modyfikując ich budowę.

Czwartym kierunkiem jest próba ingerencji w swoiste struktury powierzchniowe komórek nowotworowych, za pomocą mechanizmów odpornościowych, w tym przeciwciał [4]. Kierunek ten pojawił się wraz z odkryciem przez Milsteina i Kohlera technologii przeciwciał monoklonalnych i wtedy zaczęto z nim wiązać wielkie nadzieje. Początkowo technologia nie spełniała pokładanych w niej nadziei, gdyż nie udało się na istotną skalę wytwarzać ludzkich przeciwciał monoklonalnych. Z kolei myślenie skierowane przeciwko antygenom ludzkich nowotworów wyśmienicie działały u myszy z ksenoprzeszczepami tych nowotworów, a u ludzi były eliminowane przez reakcję odpornościową na białko obcogatunkowe. Czego nie była w stanie zrobić biologia komórkowa zrobiła chemia. Okazało się, że za pomocą chemii białek można modyfikować przeciwciała w ten sposób, aby miejsce wiążące antygen nowotworowy pochodzące z mysiego przeciwciała monoklonalnego wkomponować w ludzkie przeciwciała. Zabieg ten nazywa się *humanizacją* przeciwciała i uzyskany w jego wyniku produkt łączy aktywność przeciwnowotworową przeciwciała mysiego i nieobecność immunogenności dla ludzkiego układu odpornościowego typową dla ludzkich przeciwciał. Lista leków wytworzonych tą technologią stale się zwiększa, a pierwsze (rituximab) uzyskały już status zarejestrowanych leków ze wskazań w leczeniu nowotworów krwi.

Piątym kierunkiem jest wykorzystanie znanych leków, ale w nowych ulepszonych formach recepturowych, pozwalających zwiększyć dawkę, zmniejszyć toksyczność, wydłużyć czas krążenia, zwiększyć przyswajalność itp. Ze względu na różnorodność celów wykorzystywane są tu różne technologie. Zmniejszenie toksyczności oferuje technologia liposomów. W tej technologii substancja czynna umieszczana jest wewnątrz lipidowej mikrokulki, co powoduje, że zmienia się jej profil penetracji tkankowej i pojawia się ograniczenie we wnikiwaniu do wielu normalnych komórek, np. nerek, mięśnia sercowego itp., co ogranicza niepożądane działanie uszkadzające takie komórki. Sposobem na wydłużenie czasu krążenia rekombinowanych cytokin jest z kolei ich pegylacja, czyli pokrycie cząsteczki cytokiny (z wyłączeniem miej-

sca wiążącego receptor) polimerem glikolu etylenowego. Znacznie zwiększa to cząsteczkę cytokiny, dzięki czemu nie może być ona eliminowana przez nerki, co wydłuża jej czas krążenia nawet do kilku dni. Umożliwia to zmniejszenie częstości parenteralnego podawania cytokiny nawet do jednego razu na tydzień, co może znacząco poprawić komfort życia chorych poddawanych leczeniu, którzy obecnie bývają klucy nawet 2 razy dziennie. Co więcej, taka cząsteczka może być mniej toksyczna niż cząsteczka oryginalna i mniej immunogenna (gdyż polimer glikolu zakrywa miejsca antygenowe). Spośród różnych pegylowanych cytokin interferony α są w najbardziej zaawansowanych fazach prób klinicznych.

Nie omawiano jeszcze jednego kierunku poszukiwań, jakim jest zwiększenie tolerancji chorego na stosowane leczenie, co obejmuje czynniki wzrostu komórek, środki ochraniające zdrowe komórki itp. Tym niemniej zaprezentowane czytelnikom opracowania dowodzą, że właściwie w leczeniu każdego nowotworu układu krwiotwórczego dokonuje się postęp, pojawiają się nowe możliwości lecznicze i zwiększają się szanse chorych na wyleczenie oraz dłuższe i bardziej komfortowe przeżycie.

PIŚMIENNICTWO

1. Michalak J, Romanowska D. *Chorzy lekarze*. Wprost 2001; 23: 88-90.
2. DeVita VT, Oivera UT, Muggia FM, et al. *The drug development and clinical trials program of the division of cancer treatment, National Cancer Institute*. Cancer Clin Trials 1979; 2: 195-217.
3. Gibbs JB. *Anticancer drug targets: growth factors and growth factor signalling*. J Clin Invest 2000; 105: 9-13.
4. Frankel AE, Schuster MW, Jurcic JG. *Novel therapeutics for chemotherapy-resistant acute myeloid leukaemia*. Biodrugs 2001; 15: 55-71.

ADRES DO KORESPONDENCJI

prof. dr hab. n. med. **Wiesław W. Jędrzejczak**
Katedra i Klinika Hematologii,
Onkologii i Chorób Wewnętrznych
Akademii Medycznej w Warszawie
SP CSK
ul. Banacha 1a
02-097 Warszawa