Nowoczesna farmakoterapia w walce z opornością wielolekową nowotworów

Ewa Żurawska-Płaksej¹, Joanna Górka-Dynysiewicz¹, Adriana Pęcherz¹, Dominik Marciniak²

¹ Katedra Biochemii Farmaceutycznej, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Wrocław

² Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Wrocław

Adres do korespondencji: Joanna Górka-Dynysiewicz, Katedra Biochemii Farmaceutycznej, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, ul. Borowska 211A, 50-556 Wrocław, e-mail: joanna.gorka-dynysiewicz@umed.wroc.pl

Wstęp

Zjawisko oporności wielolekowej (*multidrug resistance*, MDR) komórek nowotworowych na leki cytostatyczne jest uważane obecnie za główną przyczynę niepowodzeń chemioterapii. Lekooporność próbuje się częściowo pokonać poprzez zastosowanie terapii skojarzonych, z wykorzystaniem połączenia „starych” cytostatyków, a także wprowadzanie zupełnie nowych preparatów, na które nowotwory nie zdążyły jeszcze wykształcić oporności wtórnej [1–3]. Jednak bez wątpienia czas wprowadzenia skutecznej terapii decyduje o szansach wyleczenia pacjenta, a poszukiwanie alternatywnych metod znacząco je zmniejsza. Dopiero dokładniejsze poznanie mechanizmów, dzięki którym komórki nowotworowe stają się niewrażliwe na leki onkologiczne, stworzyło nowe możliwości walki z MDR.

Obecnie wiadomo, że wystąpienie zjawiska lekooporności zależy od co najmniej kilku molekularnych mechanizmów metabolicznych, prowadzących do szybkiej utraty aktywności chemioterapeutyku [3, 4]. Najważniejsze z nich przedstawia **rycina 1**. Szczególnie znaczący postęp w zrozumieniu MDR nastąpił po identyfikacji białkowych transporterów błonowych z rodziny ABC, takich jak P-glikoproteiny (P-gp, MDR1 lub ABCB1), MRP1 (ABCC1), BCRP (ABCG2) i innych, których nadekspresję zauważono w niektórych typach komórek nowotworowych. Ich zadaniem jest m.in. usuwanie z komórki szkodliwych dla niej substancji, w tym również leków stosowanych w terapii onkologicznej [1, 6].

Modern pharmacotherapy in the fight against multidrug resistance in cancers

The phenomenon of multidrug resistance (MDR) of cancer cells is currently considered the main cause of failure of pharmacological oncological treatment. Researches focused on developing effective anticancer therapies are a real challenge for scientists all over the world and they are diversified. Special interest arouses the searching for new drugs among multidrug resistance protein inhibitors, the use of targeted therapy, including tyrosine kinase inhibitors and inducers of apoptosis, as well as immunotherapy. The development of modern drug forms is of great importance for the creation of new preparations.

Keywords: multidrug resistance modulators, targeted therapy, apoptosis inducers, immunotherapy tyrosine kinase inhibitors, monoclonal antibodies).

© Farm Pol, 2018, 74(1): 3–9

Nowe leki przeciwnowotworowe

Badania nad poszukiwaniem nowych leków przeciwnowotworowych stanowią prawdziwe wyzwanie dla naukowców na całym świecie. Często ich sukces kliniczny pozostaje ograniczony, głównie ze względu na kwestie dotyczące braku wysokiej skuteczności i/lub bezpieczeństwa. Ważnym elementem prowadzonych badań jest synteza nowych struktur chemicznych z wykorzystaniem metody racjonalnego projektowania leków, wspomaganej modelem komputerowym (*computer-aided drug design*, CADD). Inną metodą jest synteza analogów już istniejących leków, zwykle przez modyfikację cząsteczki, o większej skuteczności i mniejszej toksyczności. Co roku kilkanaście tysięcy związków

Rysunek 1.

Główne mechanizmy rozwoju oporności wielolekowej. PARP – polimeraza poli(ADP-rybozy)

syntetycznych o działaniu potencjalnie przeciwnowotworowym poddawanych jest testom przedklinicznym, w formie badań na komórkach *in vitro*. Należy jednak pamiętać, że według statystyk zaledwie jedna na tysiąc (0,1%) z potencjalnych substancji leczniczych przejdzie pomyślnie testy i zostanie skierowana na dalszy etap badań klinicznych na człowieku. Co prawda złagodzenie kryteriów przy zatwierdzaniu i dopuszczaniu preparatów przeciwnowotworowych do obrotu spowodowało zwiększenie liczby rejestracji w ostatnich latach, ale z drugiej strony pojawiają się doniesienia o braku ich wpływu na przeżywalność lub jakość życia pacjentów [5]. W tabeli 1 przedstawiono wybrane leki zatwierdzone w ostatnich dziesięciu latach przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (*Food and Drug Administration*, FDA) do stosowania w leczeniu różnych postaci nowotworów [6–8].

Terapia celowana

Wąski współczynnik terapeutyczny klasycznych leków cytostatycznych oraz brak swoistości

ich działania na komórki nowotworowe sprawiają, że skuteczność standardowej chemioterapii jest ograniczona i często trudna do przewidzenia. Rozwój wiedzy na temat molekularnych podstaw funkcjonowania komórek nowotworowych oraz mechanizmów transformacji nowotworowej przyczynił się do powstania nowego podejścia terapeutycznego zwanego terapią celowaną. Terapia celowana polega na zastosowaniu leków specyficznie modulujących określone szlaki sygnałowe zaangażowane w onkogenezę. Szczególnym zainteresowaniem w terapii celowanej cieszą się inhibitory kinaz tyrozynowych (*tyrosine kinase inhibitors*, TKI), czasem również nazywane tyrfostinami. Kinazy tyrozynowe są enzymami katalizującymi fosforylację reszty tyrozynowej białek docelowych (donorem grupy fosforanowej jest cząsteczka ATP), uczestniczącymi w przesyłaniu różnorodnych sygnałów związanych z podstawowymi funkcjami komórki, w tym: ze wzrostem (również patologicznym), podziałem, migracją, syntezą i apoptozą. Inhibitory kinaz tyrozynowych działają poprzez wiązanie i blokowanie domeny odpowiedzialnej za przyłączenie ATP,

znajdującej się w centrum katalitycznym enzymu. Połączenie to zapobiega aktywacji danej kinazy, a w efekcie zablokowanie kaskady białek przekazyjących sygnał proliferacyjny do jądra komórkowego. Pierwszym lekiem z tej grupy był imatynib, dopuszczony do obrotu w 2001 r. do leczenia przewlekłej białaczki szpikowej, kompetycyjnie blokujący kinazę c-Abl (*cytoplasmic Abelson tyrosine kinase*, białko powstające w wyniku ekspresji protoonkogenu *ABL1*) i Bcr-Abl (*breakpoint cluster region – Abelson*, białko fuzyjne charakterystyczne dla przewlekłej białaczki szpikowej), a w rezultacie zatrzymujący proliferację komórek i nasilający ich apoptozę. Innymi przykładami TKI tzw. pierwszej generacji są: dasatynib, erlotynib czy gefitynib. Należy zwrócić uwagę, iż mimo stosunkowo krótkiej obecności tych leków w onkologii, już obserwuje się rozwój oporności komórek nowotworowych, głównie na drodze mutacji punktowych w obrębie domeny kinazy tyrozynowej, amplifikacji i nadekspresji genu *BCR-ABL*, jak również zaburzeń w transporcie leku do komórek (zwiększona aktywność białek transportowych ABC) [9]. Obecnie największe nadzieje związane są z TKI drugiej i trzeciej generacji, takimi jak: lapatynib, afatynib, neratynib czy osimertynib, które wykazują się większą selektywnością i najczęściej hamują działanie kinaz w sposób nieodwracalny [10, 11]. Rozwój molekularnej terapii celowanej skupia się na dalszym poszukiwaniu związków regulujących procesy proliferacyjne. Nowe grupy związków o działaniu potencjalnie przeciwnowotworowym obejmują m.in.: inhibitory proteasomów (czyli kompleksów enzymatycznych odpowiedzialnych za degradację białek w komórce), inhibitory kinazy Ras (czyli enzymu o aktywności GTPazy uczestniczącego w przekazywaniu sygnałów wewnątrzkomórkowych), inhibitory kinazy m-TOR (czyli enzymu regulującego m.in. wzrost i proliferację komórek), inhibitory chaperonów (czyli tzw. białek opiekuńczych, odpowiedzialnych za prawidłowe sfaldowanie i strukturę przestrzenną innych białek) [12].

Induktory apoptozy

Głównym celem leczenia cytostatycznego pozostaje wywołanie programowanej śmierci komórek nowotworowych poprzez uruchomienie procesu apoptozy, co przy lekooporności może być utrudnione. Wiele leków z grupy tzw. promotorów indukcji apoptozy wpływa bezpośrednio na białka antyapoptotyczne rodziny Bcl-2, hamując ich czynność, dzięki czemu zostaje przywrócona wrażliwość guza na leczenie przeciwnowotworowe [13]. W ciągu ostatnich lat wprowadzono do obrotu lub zakwalifikowano do badań klinicznych wiele związków regulujących proces apoptozy o potencjalnym działaniu

Tabela 1. Wybrane leki zatwierdzone przez FDA do stosowania w leczeniu różnych postaci nowotworów [6–8]

Grupa	Lek	Rejestracja produktu leczniczego
Inhibitory kinaz tyrozynowych	I generacji	imatynib
		gefitynib
		erlotynib
		dasatynib,
	II generacji	lapatynib
		afatynib
		neratynib
	III generacji	osimertynib
		alektynib
Inhibitor kinazy m-TOR	ewerolimus	2009
Inhibitory proteasomów	bortezomib	2003
	karfilzomib	2012
Epitilony – cytostatyczne makrolidy	iksabepilon	2007
Przeciwciała monoklonalne	trastuzumab	1998
	alemtuzumab	2001
	ibrytumomab tiuksetanu	2002
	bewacyzumab	2004
	cetuksymab	2004
	ipilimumab	2011
	brentuksymab vedotin	2011
	pertuzumab	2012
	niwolumab	2014
	pembrolizumab	2014
	atezolizumab	2017
	awelumab	2017
	adalimumab	2017
	avelumab	2017
Szczepionka przeciwnowotworowa	Provenge® (sipuleucel T)	2010
Antymetabolit kwasu foliowego	pemetrexed	2017
Inhibitor PARP	niraparib	2017
Inhibitor cyklin D1/CDK4 i CDK6	ribociclib	2017
Inhibitor hydrolazy tryptofanu	tetostat	2017

przeciwnowotworowym. Są to na przykład: antysensowne nukleotydy powodujące zmniejszenie translacji dla białka Bcl-2 (np. oblimersen sodu, który ze względu na brak poprawy wskaźników przeżycia nie przeszedł ostatecznie III fazy badań klinicznych), związki niskocząsteczkowe aktywujące kaspazy, czyli kluczowe enzymy degradujące białka w procesie apoptozy [np. PETCM, czyli α -(trichloromethyl)-4-pyridineethanol] oraz inhibitory szlaków sygnałowych indukowanych przez kinazę 3-fosfatydilinozitolu (np. deguelina, trycyrybina) i czynnik transkrypcyjny NF- κ B (np. wspomniane wyżej inhibitory proteasomów, jak:

bortezomib, wprowadzony w 2003 r. do leczenia szpiczaka mnogiego, karfilzomib, wprowadzony w 2012 r. do leczenia szpiczaka plazmocytowego, czy znajdujący się w I fazie badań klinicznych marizomib, z grupy salinosporamidów, wyizolowany z morskiego promieniowca (*Salinispora tropica*). Proponowane są dwie strategie leczenia: w oparciu o monoterapię oraz w skojarzeniu induktora apoptozy z lekiem cytostatycznym [14, 15]. Do modulatorów apoptozy można pośrednio zaliczyć także wspomniane wcześniej tyrfostyny.

Substancje pochodzenia naturalnego

Okolo 30% stosowanych obecnie leków przeciwnowotworowych jest pochodzenia naturalnego. Ważnym źródłem nowych leków są mikroorganizmy (bakterie i grzyby), organizmy morskie (głównie algi i bezkręgowce, np. cytarabina została odkryta w gąbce z gatunku *Tethya crypta*) oraz rośliny wyższe.

Przypuszcza się, że nawet ponad tysiąc związków roślinnych może wykazywać działanie przeciwnowotworowe, co świadczy o olbrzymim potencjale tej grupy substancji. Obecnie w lecznictwie wykorzystywanych jest zaledwie kilka z nich, głównie z grupy alkaloidów, tj: winblastyna, winkrystyna, taksany (np. paklitaksel), pochodne podofilotoksyny (np. etopozyd) i kampotecyny (np. topotekan). Wielu badaczy wskazuje na możliwość wyizolowania z roślin innych związków przeciwnowotworowych, na które nie zdążyła się jeszcze wytworzyć lekooporność [16, 17]. Przykłady takich substancji roślinnych wraz z udokumentowanym eksperymentalnie działaniem przeciwnowotworowym można znaleźć w bazie NPACT (*Natural-Occurring Plant-Based Anti-Cancer Compound-Activity Database*). Należy zwrócić jednak uwagę, że znaczna ich część hamuje aktywność P-glikoproteiny (P-gp, najlepiej poznanego białka transportowego ABC) oraz zmniejsza ekspresję genu *MDR1* (gen kodujący P-glikoproteinę), co daje szansę zwiększenia skuteczności chemioterapii w wielolekoopornych nowotworach. Ostatnio szczególnym zainteresowaniem cieszy się np. tetrandryna, występująca w korzeniu azjatyckiej rośliny *Stephania tetrandra* [18].

W związku z tym, iż większość stosowanych obecnie leków przeciwnowotworowych to substraty białek transportowych ABC, zatem stosowanie nowych środków, które nie mają powinowactwa do tych białek, przynosi duże korzyści w przełamaniu wielolekooporności, przyczyniając się do poprawy odpowiedzi na terapię. Do tej klasy związków należą epotilony, czyli cytostatyczne makrolidy, syntetyzowane przez bakterie śluzowe ze szczepu *Sorangium cellulosum*. Hamują one depolimeryzację mikrotubul podobnie jak taksany, ale wykazują

niższą wrażliwość na mechanizmy oporności wielolekowej [2]. Pierwszy epotilon – iksabepilon został zatwierdzony przez FDA w 2007 r. do leczenia raka piersi w monoterapii lub w skojarzeniu z kapecytabiną u chorych leczonych uprzednio antracyklinami i taksanami.

Modulatory odporności wielolekowej

Ważną grupą nowych leków przeciwnowotworowych są inhibitory transporterów ABC, nazywane modulatorami oporności wielolekowej. Pierwsze inhibitory zostały odkryte przypadkowo, kiedy zauważono, że niektóre leki stosowane w terapii zupełnie innych chorób, np. werapamil (lek kardiologiczny) czy cyklosporyna (lek immunosupresyjny), nasilały kumulację leków przeciwnowotworowych w tkankach (rodzaj interakcji międzylekowej). Obecnie największą skutecznością terapeutyczną charakteryzują się inhibitory trzeciej generacji, które wykazują wysokie powinowactwo do transportera i nie wywołują interakcji farmakokinetycznych z równocześnie przyjmowanymi chemioterapeutykami [2]. Przykładami takich substancji są znajdujące się na różnych etapach badań klinicznych: tariquidar, elacridar czy laniquidar. Cechują je zdolność do zmniejszania aktywności transportowej P-gp, zaś różnią się wpływem na inne transportery, jak również stopniem toksyczności, która wciąż jest główną przeszkodą wprowadzenia ich do obrotu [19]. Jednym ze sposobów zmniejszania toksyczności inhibitorów P-gp są nowoczesne technologie enkapsulacji liposomalnej, jednak wydaje się, że rutynowe zastosowanie tych leków w terapii jest wciąż odległą perspektywą [20]. Opracowane zostały modulatory innych białek transportowych, np. reversan, hamujący aktywność białek MRP1, czy Ko-143 – BCRP, ale jak dotąd nie były one testowane w warunkach klinicznych [21, 22].

Narzędzia inżynierii genetycznej

Mechanizmy ekspresji transporterów błonowych są inne w tkankach zdrowych niż nowotworowych, co stwarza możliwość selektywnego blokowania ekspresji genów oporności wielolekowej (*MDR1*, *MRP1*, *ABCG2*), uniemożliwiając powstanie kodowanych przez nie białek (tzw. wyciszenie genów). Przedmiotem intensywnych badań, głównie na liniach komórkowych i modelach zwierzęcych, jest zastosowanie zdobyczy inżynierii genetycznej, takich jak:

- represory transkrypcyjne (białka zdolne do wiązania DNA lub RNA, spowalniające wydajność wytwarzania mRNA);
- krótkie, interferencyjne RNA (siRNA, czyli cząsteczki RNA, która wiąże się z rybonukleazą

RISC, zyskując tym samym zdolność do rozcinania mRNA);

- antysensowne oligonukleotydy (ASO, 20–30 nukleotydowe analogi DNA lub RNA zdolne do łączenia się komplementarną nicią mRNA, przez co blokują dalsze etapy syntezy białka);
- rybozomy (cząsteczki RNA o właściwościach katalitycznych, np. mogą usuwać introny z mRNA);
- edycja genów, m.in. metodą CRISPR/Cas 9 (CRISPR to nietypowe sekwencje palindromowe pochodzące z organizmów prokariotycznych, a Cas 9 to nukleaza, rozcinająca DNA w dokładnie wskazanym miejscu, razem tworzą system zwany „molekularnymi nożycami”, który umożliwia precyzyjne manipulowanie genomem).

Wiąże się wielkie nadzieje, że narzędzia te okażą się w przyszłości przełomem w walce z MDR, jak również ogólnie z nowotworami [23, 24].

Nowoczesne postacie leku

Zaobserwowano, że zjawisku lekooporności można częściowo zapobiegać poprzez zwiększenie hydrofobowości leku, co warunkuje łatwiejsze przenikanie do wnętrza komórki, lub modyfikację jego struktury, aby nie była rozpoznawana przez transporter [25]. W tym celu stosuje się nowoczesne postaci leku: nanocząstki, micelle, koniugaty z białkami, polimery, czy liposomy, co pozwala uzyskać lepszy profil farmakologiczny, a także umożliwia

celowane dostarczanie leku (*targeted drug delivery*, TDD). Ze względu na specyficzne mikrośrodowisko guzów litych (obniżone pH, hipoksja, nieprawidłowe unaczynienie) większość nanocząsteczek jest zdolna do transportu leków do komórek nowotworowych w sposób bierny. Odbyna się to na drodze selektywnego wykorzystania zwiększonej przepuszczalności i retencji naczyń guza (*enhanced permeability and retention effect*, EPR). Możliwy jest również transport aktywny na drodze endocytozy. Obecnie głównym nurtem badań w technologiach postaci leku jest poszukiwanie nanocząsteczkowych nośników dla leków przeciwnowotworowych. Projektowane są struktury zbudowane z różnych materiałów (np. złota, węgla, krzemionki) o precyzyjnie kontrolowanym kształcie, z wysokim stosunkiem powierzchni do objętości. Wyróżnia się kilka typów nanocząstek: nieorganiczne (np. wspomniane wyżej nanocząstki złota), polimerowe (np. polietylenoglikolowe, PEG), liposomalne, micelarne i nanorurki węglowe [26] (rycina 2).

Te ostatnie to zdobycz minionej dekady – są to cylindryczne struktury zbudowane z grafenu, zdolne do przenoszenia małych cząstek, takich jak plazmidy czy siRNA, a transport leków z ich użyciem w warunkach *in vivo* został po raz pierwszy opisany w 2008 r. [27]. Zastosowanie nośników nanocząsteczkowych ma wiele zalet: umożliwia dostarczenie dużej ilości cytostatyku do komórek nowotworowych, pozwala na poprawę rozpuszczalności,

lek	czynnik obrazowy	czynnik kierunkowy	łącznik

Rycina 2.
Nanocząsteczki stosowane w medycynie.
(1) nieorganiczne nanocząsteczki,
(2) polimery,
(3) liposomy,
(4) micelle,
(5) nanorurki węglowe

selektywności transportu, biodostępności czy jednocześnie inkorporowanie różnych substancji leczniczych. Należy jednak pamiętać, że ich stosowanie nie jest pozbawione działań niepożądanych, np. niektóre substancje mogą działać alergizująco [28]. Pomocniczą rolę w dostarczaniu leków do komórek docelowych (tu: nowotworowych) odgrywają także kosolwenty oraz substancje powierzchniowo czynne (np. spany, tweeny, cremofory), które wpływają na zmianę struktury lipidowej błony komórkowej (upłynniają ją), a ponadto hamują aktywność transporterów błonowych. Proponowane mechanizmy tego działania to: obniżenie aktywności ATPazy (w domenie NBD), hamowanie fosforylacji białek ABC, interakcje z ich miejscami wiążącymi czy zmniejszenie ekspresji genu *MDR1* [29].

Immunoterapia onkologiczna

Duże nadzieje na skuteczniejsze leczenie przeciwnowotworowe wiąże się z zastosowaniem nowatorskich metod terapeutycznych, np. immunoterapii onkologicznej. Pierwsze próby wdrożenia tej metody polegały na nieswoistej stymulacji układu immunologicznego przez adiuwanty odpowiedzi immunologicznej oraz cytokiny (takie jak np. interleukina 2, interferon-alfa, czynnik martwicy guza alfa), dopiero później zaczęto wykorzystywać swoiste antygeny nowotworowe lub ich syntetyczne odpowiedniki, które miały stymulować endogenną odpowiedź obronną, głównie na drodze pobudzenia cytotoksycznych limfocytów T [30]. Preparaty zawierające te substancje są najczęściej podawane miejscowo, jako szczepionki doguzowe. Warunkiem skuteczności szczepionki jest obecność na powierzchni komórek nowotworowych odpowiednich antygenów, wykorzystanych do produkcji preparatu. Niestety, dotychczas prowadzone badania kliniczne z użyciem antygenowych szczepionek przeciwnowotworowych zakończyły się niepowodzeniem (np. Stimuvax® ostatecznie w 2014 r. nie przeszedł III etapu badań klinicznych). Składnikami szczepionek mogą też być odpowiednio przygotowane komórki nowotworowe. Obecnie na kanadyjskim rynku farmaceutycznym dostępny jest preparat Melacine®, zarejestrowany do leczenia czerniaka, zawierający zlizowane komórki pochodzące z linii komórkowej czerniaka. Przygotowuje się także preparaty z wykorzystaniem komórek autologicznych, wyizolowanych bezpośrednio z tkanki nowotworowej chorego. Przykładami takich preparatów jest sipuleucel T (nazwa handlowa Provenge®), w 2010 r. dopuszczony przez FDA do leczenia pacjentów z bezobjawowym lub skąpoobjawowym przerzutowym rakiem stercza, oraz OncoVax, będący obecnie w fazie potwierdzającej III etapu badania klinicznego ACTIVE

(www.clinicaltrials.gov) na pacjentach z rakiem okrężnicy [31].

W ostatnich latach obserwuje się ponadto wzrost zainteresowania koncepcją biernej immunoterapii przeciwnowotworowej, w której stosuje się przeciwciała skierowane na zmienione chorobowo komórki. Wykorzystywane są głównie przeciwciała monoklonalne, pochodzące z jednego klonu limfocytów B i wykazujące jednakową swoistość wobec danego antygenu. Ich rola w terapii nowotworów jest bardzo różnorodna: mogą „znakować” komórki nowotworowe (które przez to stają się bardziej podatne na terapię), blokować ich wzrost, indukować destrukcję błony komórkowej, zapobiegać wzrostowi naczyń krwionośnych w obrębie guza, hamować inhibitory układu odpornościowego, bezpośrednio atakować komórki rakowe lub być nośnikami dla cząstek radioaktywnych (radioimmunoterapia) oraz cytostatyków (chemioimmunoterapia) [32]. Zarejestrowanych jest już kilkanaście preparatów leczniczych, np. trastuzumab (Herceptin®), pertuzumab (Parjeta®), bewacyzumab (Avastin®), alemtuzumab (Campath®), cetuksymab (Erbix®), znakowany izotopowo ibrytumomab tiuksetanu (Zevalin®) czy koniugat przeciwciała z cytostatykiem brentuksymab vedotin (Adcetris®). Przełomowe znaczenie wydają się mieć również przeciwciała blokujące tzw. punkty kontrolne układu odpornościowego (*immune checkpoints*). Ipilimumab jest pierwszym środkiem terapeutycznym, który w 2011 r. został zatwierdzony przez FDA do leczenia pacjentów z czerniakiem (pod nazwą komercyjną Yervoy®). Jest to ludzkie rekombinowane przeciwciało anty-CTLA-4, skierowane przeciw cytotoksycznemu antygenowi-4 limfocytów T, będącemu negatywnym regulatorem aktywacji limfocytów T. Inne preparaty mogą być skierowane przeciw receptorowi programowanej śmierci 1 (PD-1), występującemu na powierzchni aktywowanych limfocytów (zarówno T, jak B), komórek NK i monocytów. Niwolumab (nazwa handlowa Opdivo®), stosowany w leczeniu czerniaka, niedrobnokomórkowego raka płuc i nerek, poprzez wiązanie się z receptorem uniemożliwia jego aktywację przez endogenne ligandy PD-L1 i PD-L2 i w ten sposób zapobiega inaktywacji limfocytów. Podobnie działa pembrolizumab (nazwa handlowa Keytruda®), zarejestrowany w 2014 r. przez FDA do leczenia zaawansowanego czerniaka. Obecnie trwają badania nad przeciwciałami przeciwko ligandom PD-L1 i PDL-2, w 2016 r. FDA zatwierdziło atezolizumab do leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc oraz durwalumab do leczenia raka pęcherza, a w 2017 r. awelumab – do leczenia raka z komórek Merkla [8].

Obecnie na świecie prowadzonych jest ponad 800 badań klinicznych z wykorzystaniem leków immunologicznych i szacuje się, że w najbliższych

latach należy oczekiwać zwiększenia liczby ich rejestracji. Niewątpliwą przeszkodą do stosowania immunoterapii na większą skalę, zwłaszcza w Polsce, jest jej cena, która w przypadku niektórych preparatów może wynosić nawet kilkaset tysięcy złotych. Pewną szansą na jej obniżenie jest wprowadzenie biosymularów po wygaśnięciu patentów oryginalnych preparatów biologicznych.

Podsumowanie

Postęp medycyny, jaki dokonał się w walce z chorobami nowotworowymi jest ogromny, ale wciąż niewystarczający w przypadku nowotworów, które słabo poddają się leczeniu, dając nawet przy wczesnym wykryciu szanse przeżycia na poziomie zaledwie 10–20%. Najczęstszą przyczyną niepowodzeń farmakoterapii jest oporność wielolekowa komórek nowotworowych, które są zdolne do modyfikacji aktywności białek transportujących czy zaangażowanych w apoptozę, a także do zmiany metabolizmu leków i procesów naprawy materiału genetycznego. Niewątpliwym utrudnieniem jest szybka ewolucja zmian ekspresji białek oporności wielolekowej, co zmusza naukowców do dalszych badań nad nowymi strategiami przeciwnowotworowymi. Każda pojawiająca się technologia stanowi kolejną cegiełkę, przyczyniającą się do poprawy jakości i wydłużenia życia pacjentów, jednak prawdziwy przełom w walce z nowotworami jeszcze nie nastąpił.

Otrzymano: 2018.01.10 · Zaakceptowano: 2018.01.25

Piśmiennictwo

- Popęda M., Pluciennik E., Bednarek A.K.: Białka w oporności wielolekowej nowotworów. *Postępy Hig Med Dosw.* 2014, 68: 614–630.
- Szakacs G., Paterson J.K., Ludwig J.A., Booth-Genthe C., Gottesman M.M.: Targeting multidrug resistance in cancer. *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2006, 5(3): 219–234.
- Gillet J.P., Gottesman M.M.: Mechanisms of multidrug resistance in cancer. *Methods Mol Biol.* 2010, 596: 47–76.
- Bamburowicz-Klimkowska M., Bogucka U., Szutowski M.M.: Funkcje transporterów typu ABC. *Biuletyn Wydziału Farmaceutycznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego* 2011, 3: 34–40.
- Davis C., Naci H., Gursipinar E., Poplavskaya E., Pinto A., Aggarwal A.: Availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life of cancer drugs approved by European Medicines Agency. *L retrospective cohort study of drug approvals 2009–13.* *BMJ* 2017, 359: 1–13.
- Sun J., Wei Q., Zhou Y., Wang J., Liu Q., Xu H.: A systematic analysis of FDA-approved anticancer drugs. *BMC Syst Biol.* 2017, 11(5): 87.
- http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (stan z 01.01.2018).
- <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm279174.htm> (stan z 01.01.2018).
- Sobańska K., Szalek E., Kamińska A., Grześkowiak E.: Inhibitory kinaz tyrozynowych w terapii przeciwnowotworowej. *Farmacja Współczesna* 2011, 4: 185–190.
- Fabbro D.: 25 years of small molecular weight kinase inhibitors: potentials and limitations. *Mol Pharm.* 2015, 87(5): 766–775.
- Barnes T.A., O’Kane G.M., Vincent M.D., Leigh N.B.: Third-generation tyrosine kinase inhibitors targeting epidermal growth factor receptor mutations in non-small cell lung cancer. *Front Oncol.* 2017, 7: 113.
- Giaccone G., Soria J.C.: Targeted therapies in oncology, second edition. CRC Press. 2013: 1–498.
- Malinowska I.: Rola apoptozy w patogenezie i leczeniu nowotworów układu hematopoetycznego. *Postępy Hig Med. Dosw.* 2004, 58: 548–559.
- Serra V., Markman B., Scaltriti M., Eichhorn P.J., Valero V., Guzman M., Botero ML., Llouch E., Atzori F., Di Cosimo S., Maira M., Garcia-Echeverria C., Parra JL., Arribas J., Baselga J.: NVP-BEZ235, a dual PI3K/mTOR inhibitor, prevents PI3K signaling and inhibits the growth of cancer cells with activating PI3K mutations. *Cancer Res.* 2008, 68(19): 8022–8030.
- Pistritto G., Triscuoglio D., Ceci C., Garufi A., D’Orazi G.: Apoptosis as anticancer mechanism: function and dysfunction of its modulators and targeted therapeutic strategies. *Aging (Albany NY)* 2016, 8(4): 603–619.
- Joshi P., Vishwakarma R.A., Bharate S.B.: Natural alkaloids as P-gp inhibitors for multidrug resistance reversal in cancer. *Eur J Med Chem.* 2017, 138: 273–292.
- Syed S.B., Coumar M.S.: P-Glycoprotein Mediated Multidrug Resistance Reversal by Phytochemicals: A Review of SAR & Future Perspective for Drug Design. *Curr Top Med Chem.* 2016, 16(22): 2484–2508.
- Bhagya N., Chandrashekar K.R.: Tetrandrine – a molecule of wide bioactivity. *Phytochemistry* 2016, 125: 5–13.
- Chung F.S., Santiago J.S., De Jesus M.F.M., Trinidad C.V., See M.F.E.: Disrupting P-glycoprotein function in clinical settings: What can we learn from the fundamental aspects of this transporter? *Am. J. Cancer Res.* 2016, 6(8): 1583–1598.
- Zhang Y., Sriraman S.K., Kenny H.A., Luther E., Torchilin V., Lengyel E.: Reversal of Chemoresistance in Ovarian Cancer by Co-Delivery of a P-glycoprotein Inhibitor and Paclitaxel in a Liposomal Platform. *Mol. Cancer Ther.* 2016, 15(10): 2282–2293.
- Burkhardt C.A., Watt F., Murray J., Pajic M. et al.: Small-molecule multidrug resistance-associated protein 1 inhibitor reverses increases the therapeutic index of chemotherapy in mouse models of neuroblastoma. *Cancer Res.* 2009, 69(16): 6573–6580.
- Pick A., Klinkhammer W., Wiese M.: Specific inhibitors of the breast cancer resistance protein (BCRP). *Chem Med Chem.* 2010, 5(9): 1498–1505.
- Lage H.: Gene Therapeutic Approaches to Overcome ABCB1-Mediated Drug Resistance. *Recent Results Cancer Res.* 2016, 209: 87–94.
- Gottesman M.M., Fojo T., Bates S.E.: Multidrug resistance in cancer: role of ATP-dependent. *Nat Rev Cancer* 2002, 2: 48–58.
- Borowski E., Bontemps-Gracis M.M., Piwkowska A.: Strategies for overcoming ABC-transporters-mediated multidrug resistance (MDR) of tumor cells. *Acta Biochim. Pol.* 2005, 52(3): 609–627.
- Zhu Y., Liao L.J.: Applications of Nanoparticles for Anticancer Drug Delivery: A Review. *J Nanosci Nanotechnol.* 2015, 15(7): 4753–4753.
- Liu Z., Chen K., Davis C., Sherlock S., Cao Q., Chen X., Dai H.: Drug delivery with carbon nanotubes for in vivo cancer treatment. *Cancer Res.* 2008, 68(16): 6652–6660.
- Dong X., Mumper R.J.: Nanomedicinal strategies to treat multidrug-resistant tumors: current progress. *Nanomedicine (Lond)* 2010, 5(4): 597–615.
- Zurwska-Plaksej E., Górka-Dynysiewicz J., Pęcherz A., Bielawska-Pohl A.: Białkowe transportery błonowe jako przyczyna oporności wielolekowej w chorobach nowotworowych. *Farmacja Polska* 2017, 73(12): 722–726.
- Camisacchi C., Vallacchi V., Vergani E., Tazzari M., Ferro S., Tuccitto A., Kuchuk O., Shahaj E., Sulsenti R., Castelli C., Rodolfo M., Rivoltini L., Huber V.: Targeting Immune Regulatory Networks to Counteract Immune Suppression in Cancer. *Vaccines (Basel)* 2016, 4(4): 38.
- Le D.T., Pardoll D.M., Jaffee E.M.: Cellular Vaccine Approaches. *Cancer J.* 2010, 16(4): 304–310.
- Scott A.M., Allison J.P., Wolchok J.D.: Monoclonal antibodies in cancer therapy. *Cancer Immun.* 2012, 12(14): 1–8.