



Противоопухолевые лекарственные препараты

Павлова Светлана Ивановна

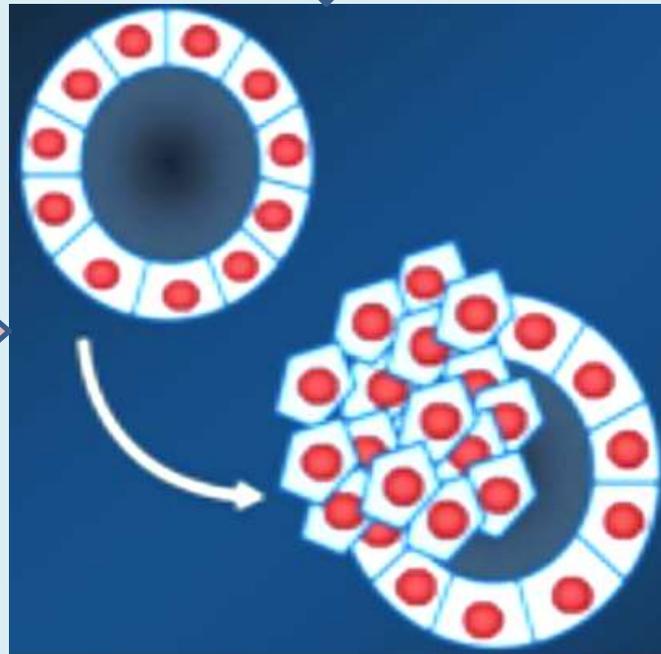
Кафедра фармакологии, клинической фармакологии и биохимии

Чувашский госуниверситет им. И.Н. Ульянова, Чебоксары

Численность опухолевых клеток **не** контролируется

Постоянный
ангиогенез, рост и
метастазирование

Нечувстви-
тельность к
стоп-
сигналам и
апоптозу



Самодоста-
точность в
ростовых
сигналах

**«От этой болезни нет лечения;
она всегда приводит к смерти...»»**

Папирус Эдвина Смита, Древний Египет, 1600 г. до н.э.



1950-1990 гг.

Химиотерапия

**Клиническая
ОНКОЛОГИЯ**

**Хирургические
методы**

**Лучевая
терапия**

Молекулярная
биология и
генетика

Эмбихин – первый отечественный цитостатик

1943 г – первые клинические испытания азотистого иприта у пациентов с лимфосаркомой (*Йельский университет, США*)

1949 г – клинические испытания эмбихина в СССР

МИНИСТР ЗДРАВООХРАНЕНИЯ СССР ПРИКАЗ N 675

9 августа 1950 г.

Клинические испытания, произведенные в соответствии с приказом N 566 от 1/VIII-1949 г. по лечению белокровия и лимфогранулематоза препаратом "Эмбихин" по способу проф. Л.Ф.ЛАРИОНОВА, дали положительный результат.

ПРИКАЗЫВАЮ:

1. Внедрить в практику здравоохранения лечение белокровия и лимфогранулематоза препаратом "Эмбихин" ...

ДИБАЗОЛ, ЭМБИХИН, ТИБОН

С. В. АНИЧКОВ,
действительный член Академии медицинских наук СССР, лауреат Сталинской премии

ЕЖЕГОДНО сотни новых медицинских препаратов поступают на службу советского здравоохранения. Новые лекарства, внедряемые в медицинскую практику, являются плодом совместного труда больших коллективов советских ученых самых различных специальностей: фармакологов, химиков, ботаников, микробиологов и клиницистов.

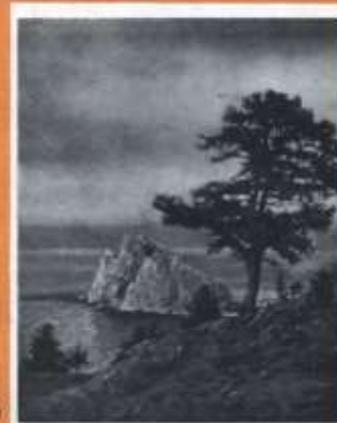
Замечательными препаратами обогатилась наша медицина за последнее время. Большой интерес представляют разработка и получение многих из этих лекарств. Подобным примером мо-

жет служить новый советский препарат — дибазол, который с конца 1950 года выпускается нашей промышленностью. Дибазол получил широкое применение в медицине как средство при лечении гипертонии и некоторых форм вялых параличей.

Синтез дибазола был осуществлен при творческом участии фармакологов ленинградскими химиками-синтетиками под руководством профессора Шинца. После этого препарат вступил в испытания.

Многочисленные и разнообразные опыты на животных, поставленные моим сотрудником — молодым болгарским ученым Д. С. Пасковым, приехавшим к нам для усовершенствования, — с полной убедительностью показали, что дибазол действительно обладает мощным сосудорасширяющим действием. Одновременно было установлено, что препарат мало токсичен и не оказывает никакого

НАУКА и ЖИЗНЬ



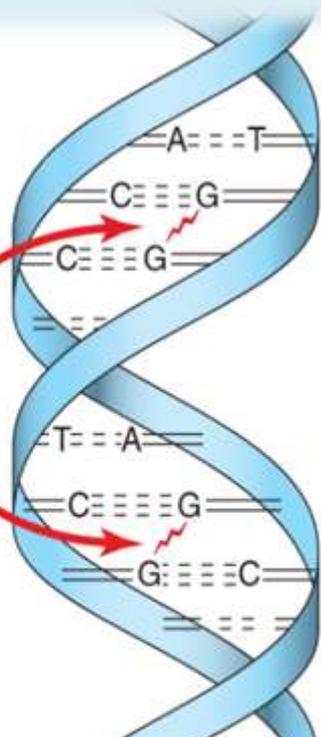
№ 8
1951

Основные классы цитостатиков

- ✓ **Алкилирующие цитостатики**
- ✓ **Антиметаболиты**
- ✓ **Противоопухолевые антибиотики**
- ✓ **«Метафазные яды»**

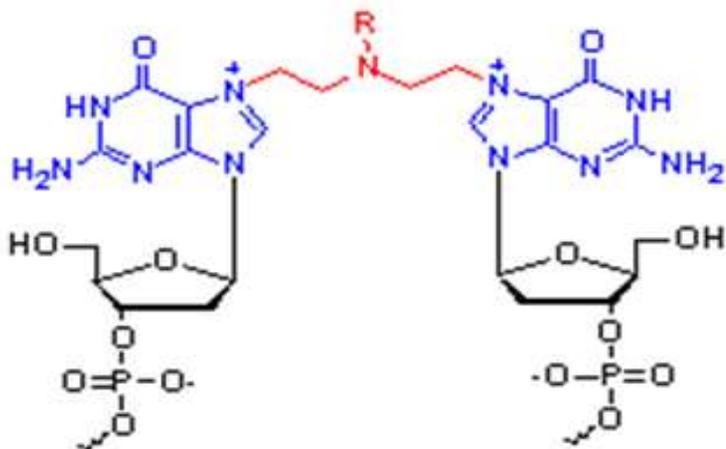
Алкилирующие цитостатики

Ковалентные
сшивки
нитей ДНК



Циклофосфамид
Тиотепа
Бусульфан
Кармустин
Оксалиплатин

...



Антиметаболиты

*Антагонисты
фолиевой
кислоты*

- **Метотрексат**

*Антагонисты
пиримидинов*

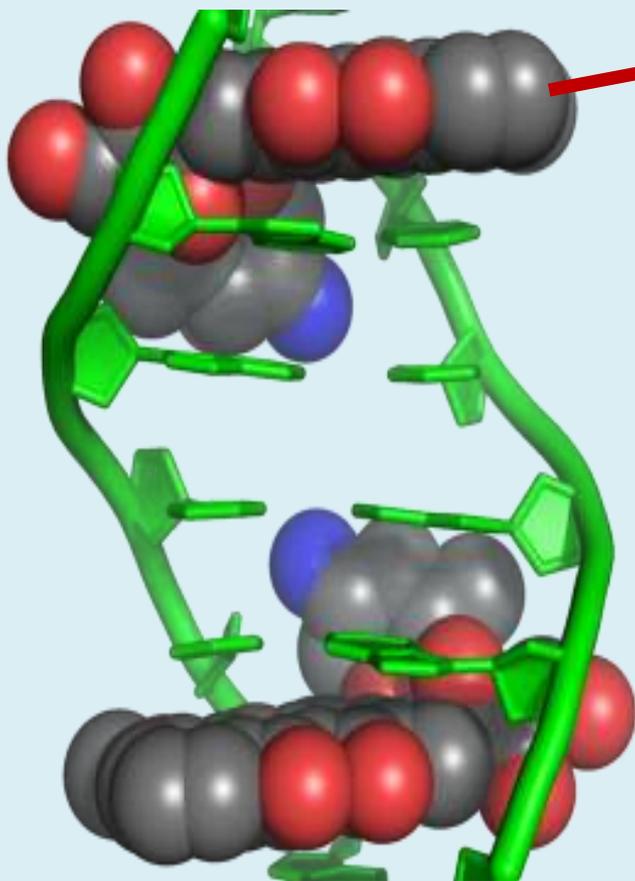
- **Фторурацил**

*Антагонисты
пуринов*

- **Меркаптопурин**

**Аналоги естественных метаболитов,
участвующих в синтезе нуклеиновых кислот**

Противоопухолевые антибиотики



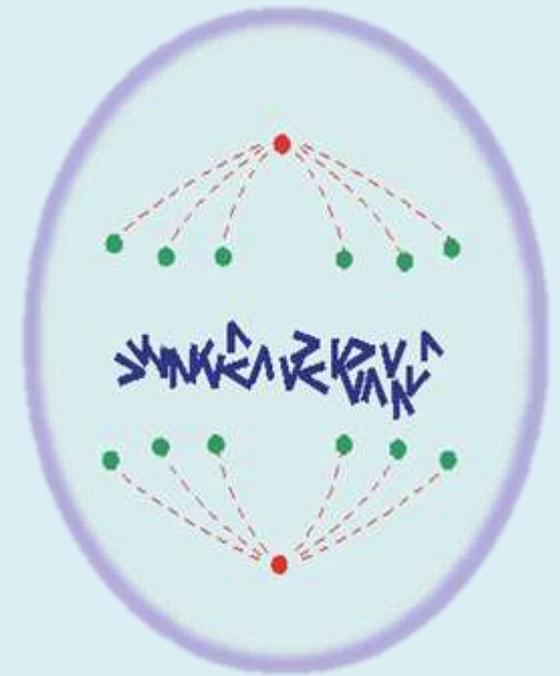
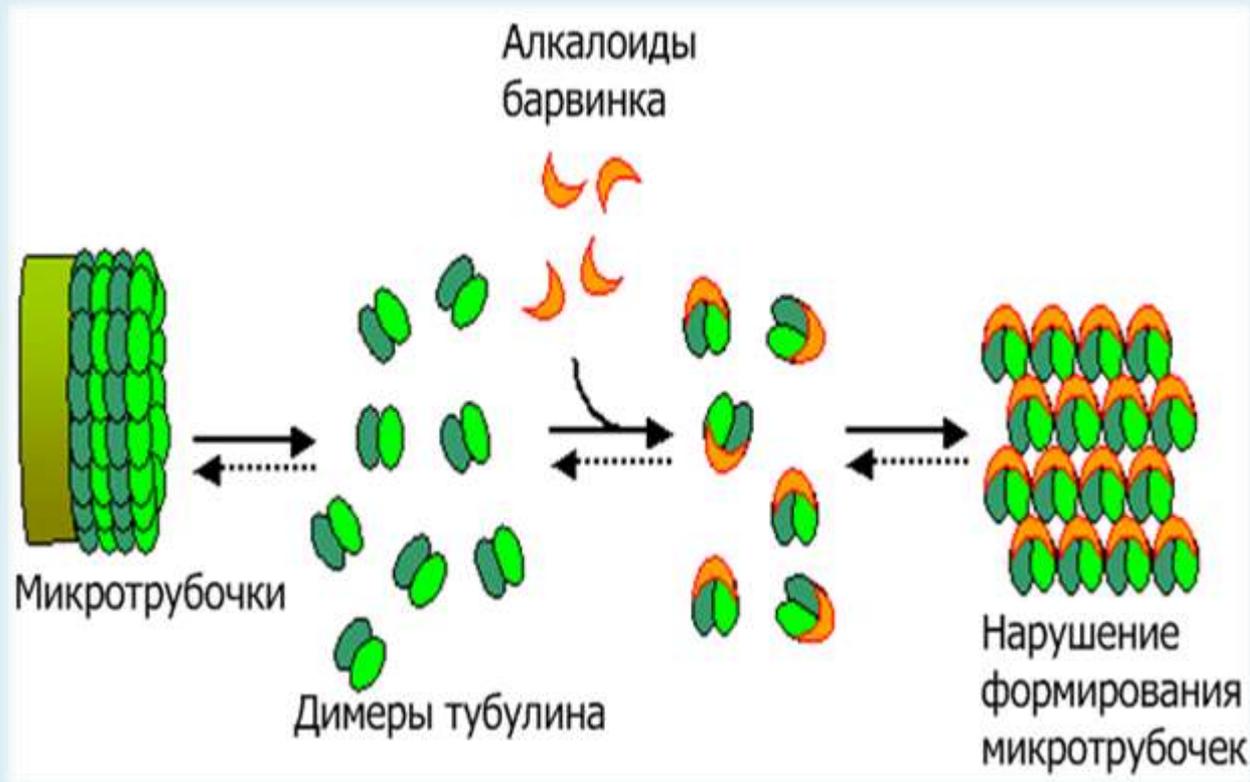
**Интеркаляция в
молекулу ДНК**

Доксорубицин

«Метафазные яды»

Винбластин

Винкристин

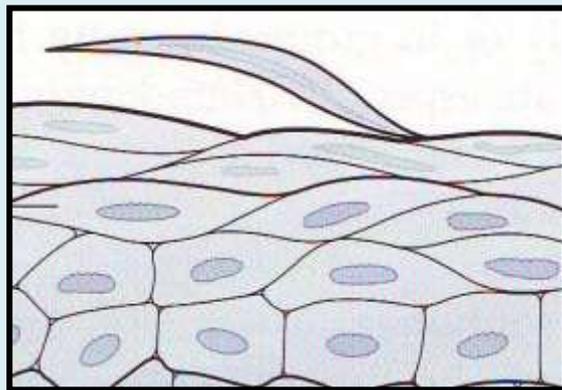


Цитостатики. Побочные эффекты



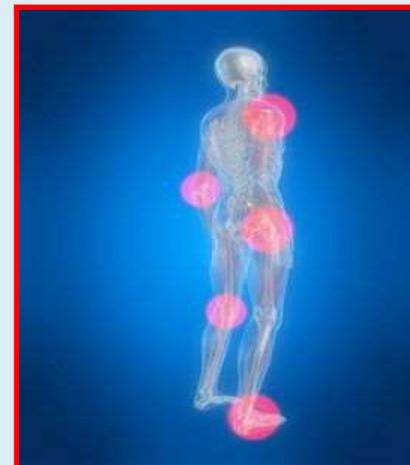
**Угнетение
кровообразования**

**Вторичный
иммунодефицит**



**Поражение
эпителиальных
тканей**

Гиперурикемия



Цитостатики. Побочные эффекты

Мутагенность



Тератогенность



Канцерогенность



1990 г – настоящее время

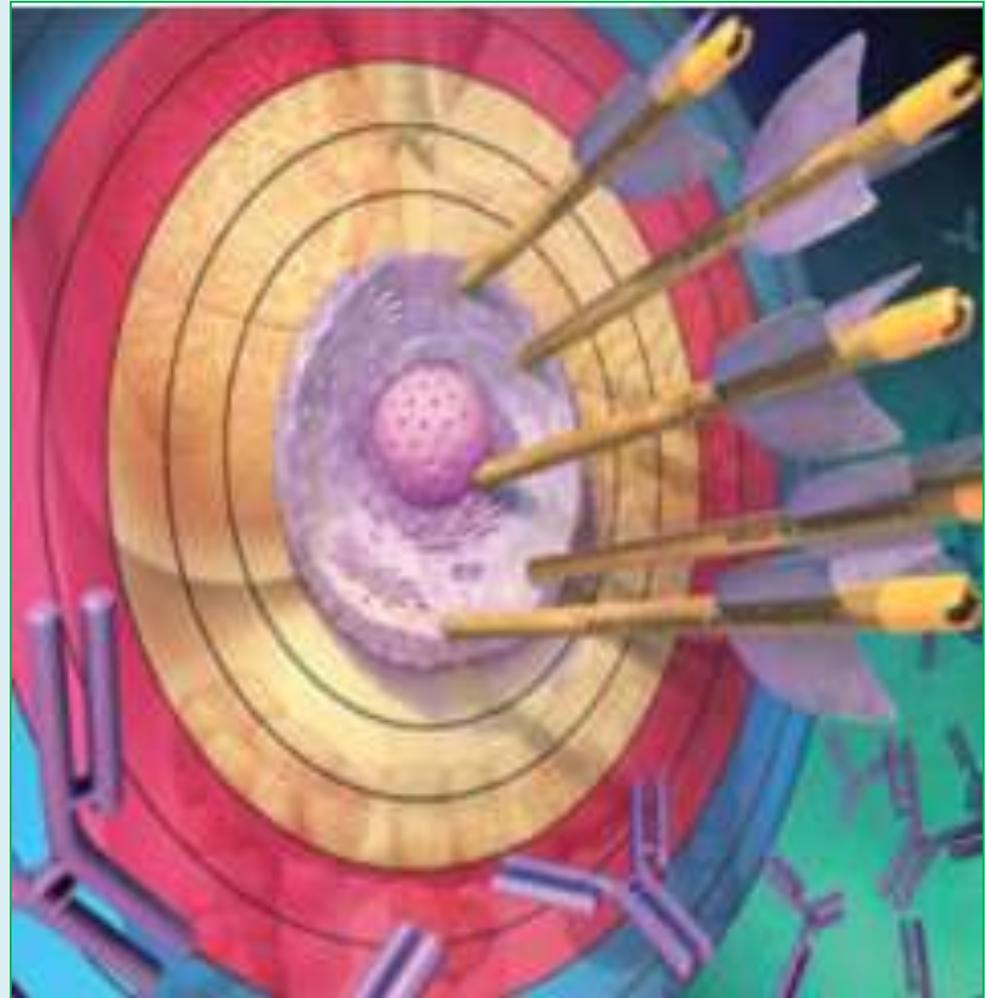
**Клиническая
ОНКОЛОГИЯ**

**Молекулярная
биология и
генетика**

- ✓ Опухоль – результат множественных мутаций онкогенов и опухоль-супрессорных генов
- ✓ Белки-продукты этих генов – мишени для новых противо-опухолевых препаратов

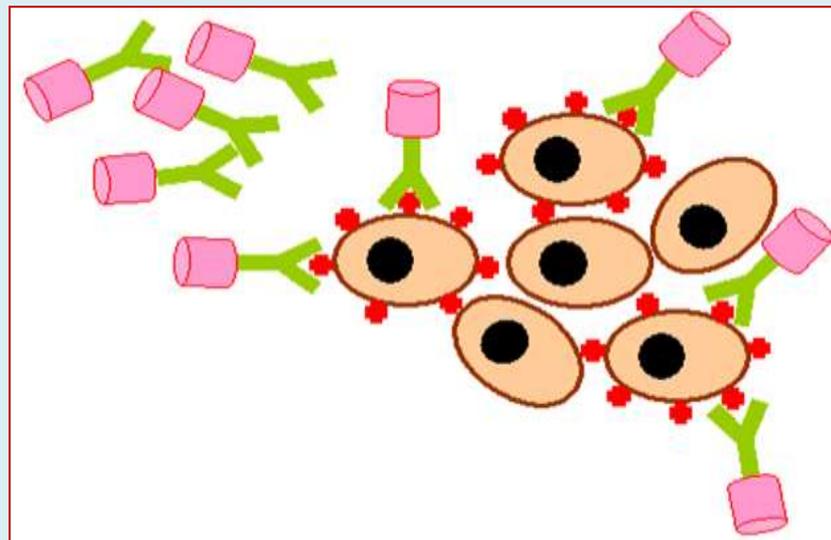
«Таргетная» терапия – возможные мишени

- **Рецепторы для факторов роста**
- **Внутриклеточные сигнальные молекулы**
- **Транскрипционные факторы**
- **Белки-регуляторы клеточного цикла**
- **Белки, участвующие в репарации ДНК**
- **Белки, контролирующие апоптоз**

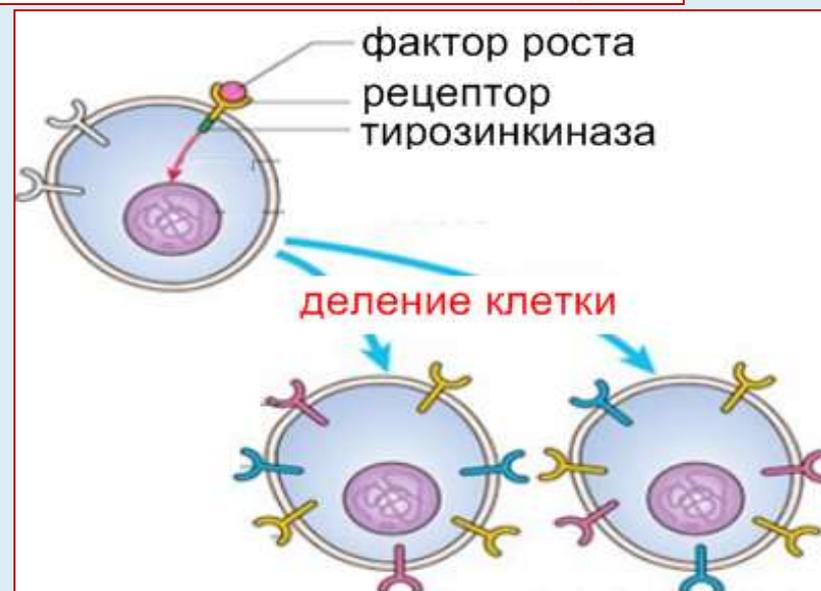


Современные «таргетные» препараты

❖ Моноклональные антитела



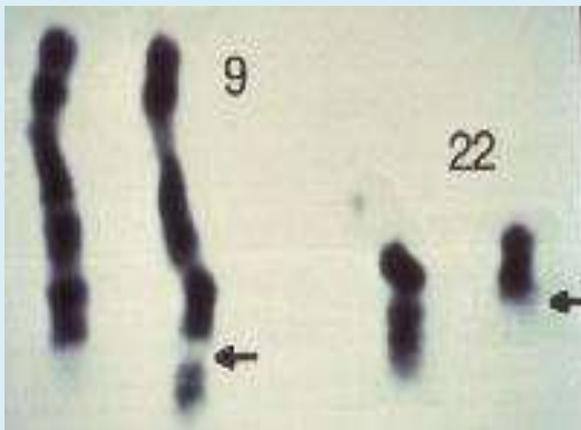
❖ Низкомолекулярные ингибиторы тирозинкиназ («тинибы»)



Открытие «Филадельфийской хромосомы»



Peter Nowell и David Hungerford
Пенсильванский ун-т, Филадельфия



A Minute Chromosome in Human Chronic Granulocytic Leukemia

In seven cases thus far investigated (five males, two females), a minute chromosome has been observed replacing one of the four smallest autosomes in the chromosome complement of cells of chronic granulocytic leukemia cultured from peripheral blood. No abnormality was observed in the cells of four cases of acute granulocytic leukemia in adults or of six cases of acute leukemia in children. There have been several recent reports of chromosome abnormalities in a number of cases of human leukemia [including two of the seven cases reported here: Nowell and Hungerford, *J. Natl. Cancer Inst.* 25, 85 (1960)], but no series has appeared in which there was a consistent change typical of a particular type of leukemia.

Cells of the five new cases were obtained from peripheral blood (and bone marrow in one instance), grown in culture for 24-72 hours, and processed for cytological examination by a recently developed air-drying technique (Moorhead, *et al.*, *Exptl. Cell Research*, in press). The patients varied from asymptomatic untreated cases to extensively treated

cases of several years duration in terminal myeloblastic crisis. All seven individuals showed a similar minute chromosome, and none showed any other frequent or regular chromosome change. In most of the cases, cells with normal chromosomes were also observed. Thus, the minute is not a part of the normal chromosome constitution of such individuals.

The findings suggest a causal relationship between the chromosome abnormality observed and chronic granulocytic leukemia.

PETER C. NOWELL

*School of Medicine,
University of Pennsylvania*

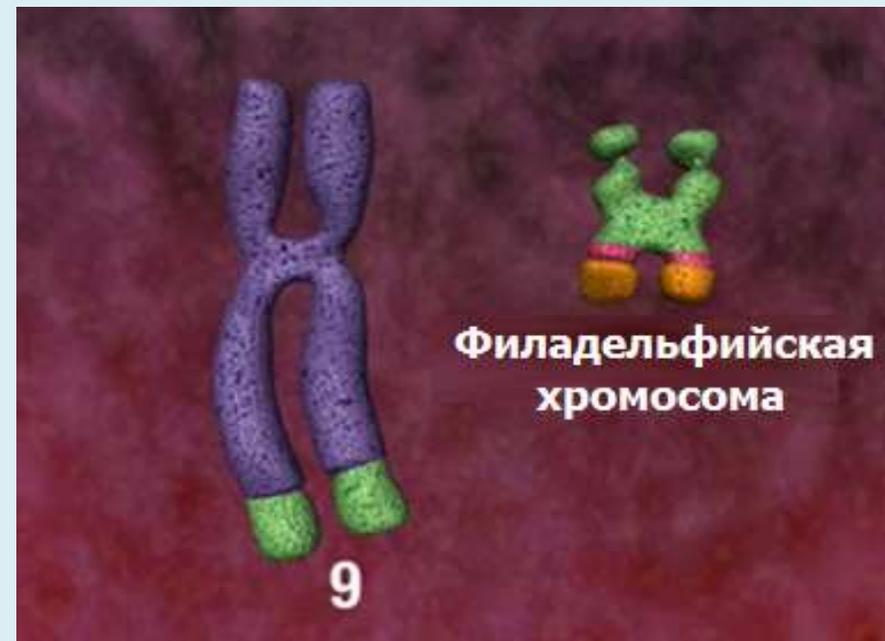
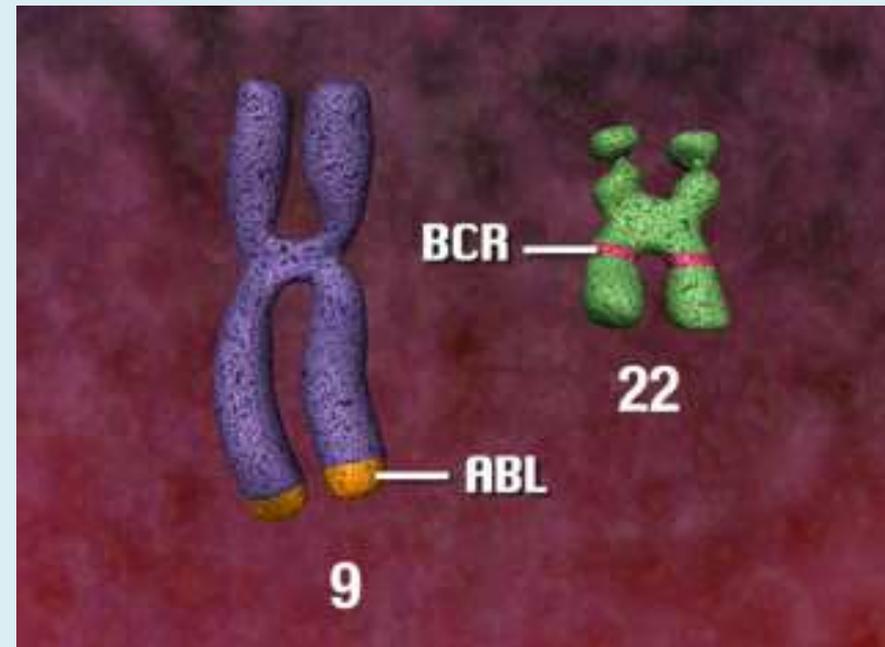
DAVID A. HUNGERFORD
Institute for Cancer Research

Nowell & Hungerford, 1960 *Science* 132.1497

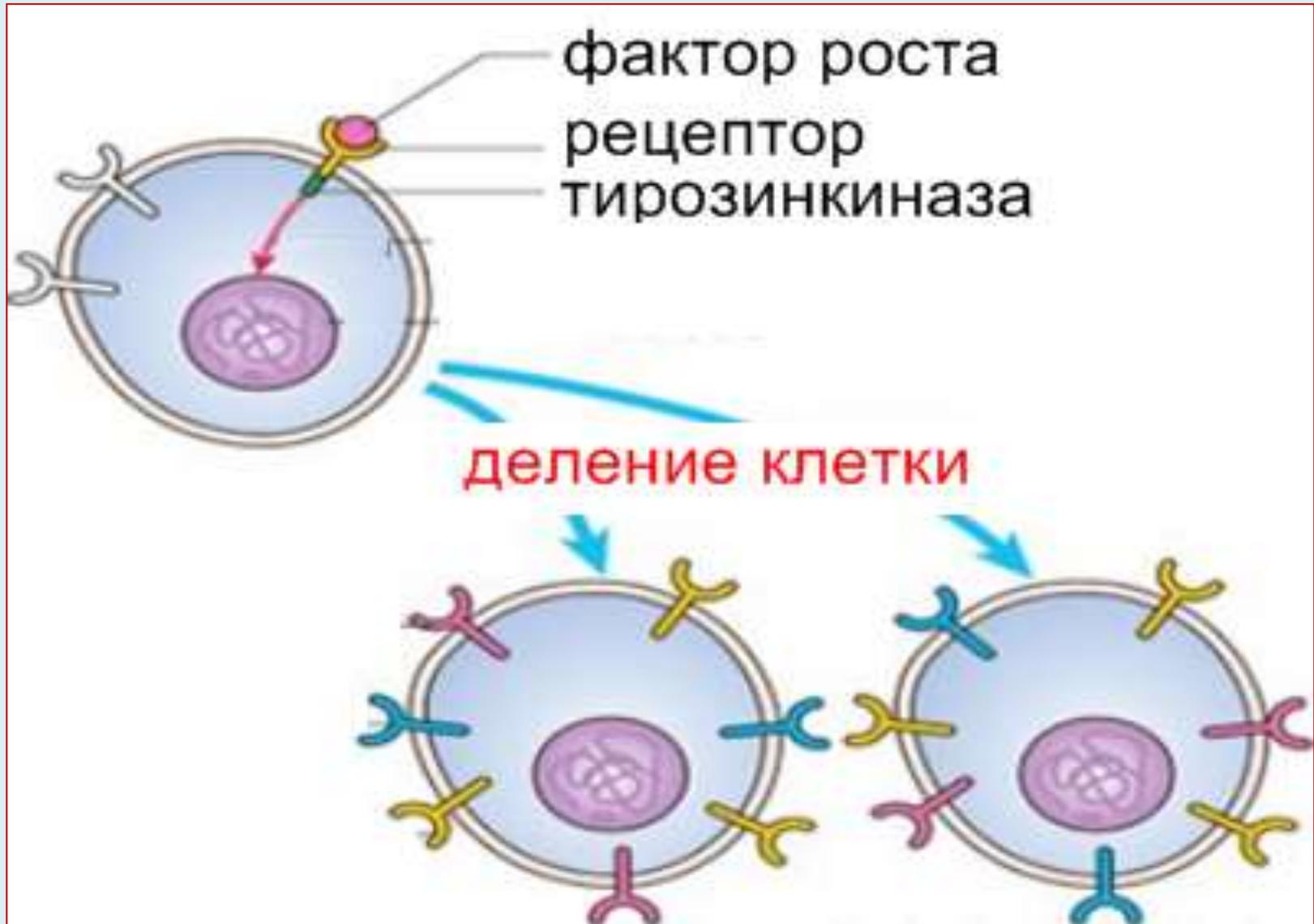
«Филадельфийская хромосома»
возникает в результате обмена
между 9 и 22 хромосомами.

На 22 хромосоме образуется
новый ген BCR-ABL.

Продукт гена BCR-ABL является
тирозинкиназой с повышенной
активностью.



Тирозинкиназа – звено в передаче ростового сигнала в клетке



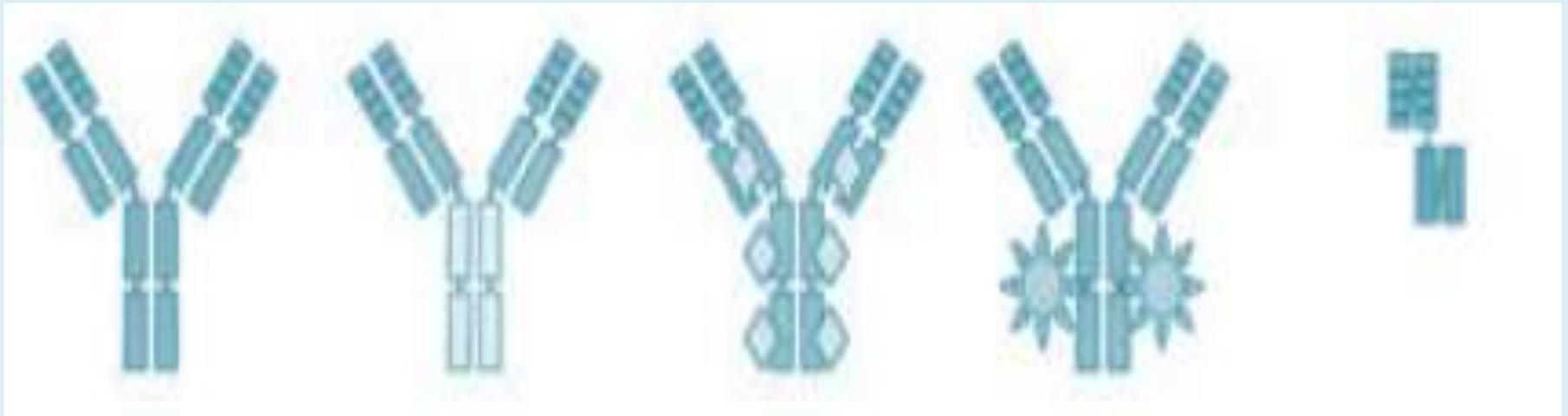
«Тинибы» ингибируют тирозинкиназы

| Препарат | Мишень | Показания к применению |
|-------------------------------|---|--|
| Иматиниб (гливек) | BCR-ABL тирозинкиназа | Хронический миелолейкоз |
| Эрлотиниб (тарцева) | тирозинкиназа рецептора эпидермального фактора роста | Немелкоклеточный рак легкого Рак поджелудочной железы |
| Гефитиниб (иресса) | | Немелкоклеточный рак легкого |
| Лапатиниб (тайверб) | | Рак молочной железы |

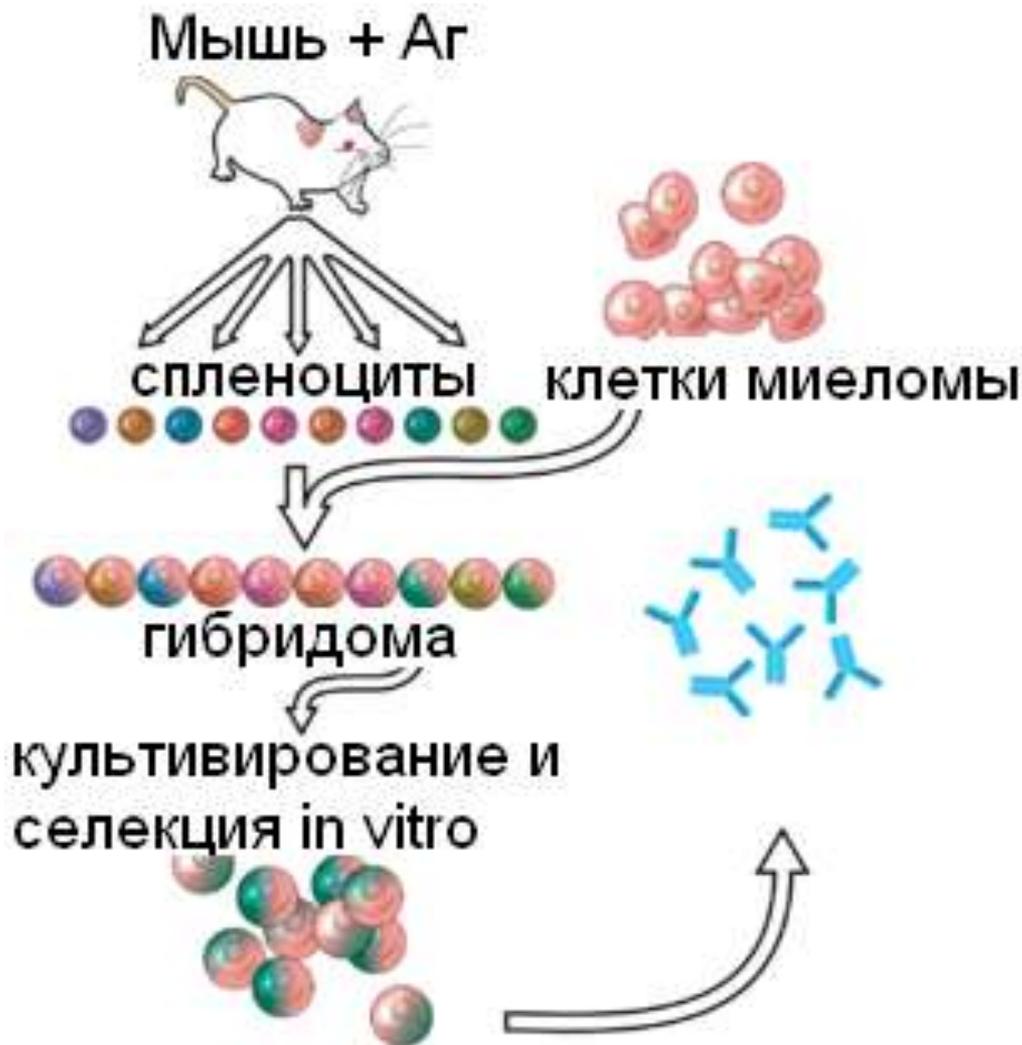
Ингибиторы тирозинкиназ: особенности

- ❑ Дешевый синтез
- ❑ Необходимость верификации мутаций
- ❑ Достаточная биодоступность при пероральном приеме
- ❑ Высокий процент связывания с белком
- ❑ Микросомальный метаболизм (CYP3A4)
- ❑ Удлинение интервала QT на ЭКГ
- ❑ Возможность развития нейтропении

Противоопухолевые моноклональные антитела



Разработка технологии получения антител в достаточных количествах (1975)



Георг Келер
(1946 – 1995)
Немецкий ученый



Сезар Мильштейн
(1927 – 2002)
Британский ученый

Нобелевская премия (1984)

Эволюция моноклональных антител



Мышиные

100%



Химерные

70%



Гуманизированные

90%



Человеческие

100%



Моноклональные антитела: механизмы действия

- **Блокада рецептора фактора роста →
ингибирование пролиферативного сигнала
и индукция апоптоза**
- **Комплемент-зависимая цитотоксичность**
- **Антитело-опосредованная клеточная
цитотоксичность**

Противоопухолевые моноклональные антитела

| Препарат | Мишень | Показания к применению |
|--|---|---|
| Ритуксимаб (мабтера) | CD20 | В-клеточная неходжкинская лимфома |
| Ибритумомаб (зевалин) <i>(+ изотоп иттрия-90)</i> | CD20 | В-клеточная неходжкинская лимфома, хронический лимфолейкоз |
| Трасттумаб (герцептин) | Рецептор эпидермального ростового фактора | Рак молочной железы |
| Бевацизумаб (авастин) | Сосудисто-эндотелиальный фактор роста | Колоректальный рак, рак молочной железы, немелкоклеточный рак легкого |

Моноклональные антитела: особенности

- Высокая специфичность
- Недешевый способ получения
- Парентеральные лекарственные формы
- Немикросомальный метаболизм (минимальный риск лекарственных взаимодействий)
- Иммуногенность: образование блокирующих Ат

Спасибо за внимание!