



TERAPEUTICKÝ POTENCIÁL DERIVÁTOV KAMPTOTECÍNU

Onkologické ochorenia sú aj v dnešnej dobe stále ťažko liečiteľné. Neexistuje spoľahlivá metóda, ktorá by s určitosťou v akomkoľvek štádiu toto ochorenie vedela poraziť. Popri chirurgickej liečbe a rádioterapii sa v praxi používajú aj chemoterapeutiká (antineoplastiká) s rôznym mechanizmom účinku a s neustále sa zvyšujúcou potrebou nových, účinnejších a k organizmu šetrnejších derivátov.

■ Jedným z mechanizmov účinku anti-neoplastík je inhibícia topoizomerázy (Topo I), kde základnou materskou molekulou bol **pentacyklický chinolínový alkaloid kamptotecín (CPT)** izolovaný v roku 1966 z kôry stromu *Camptotheca acuminata* rastúceho v oblasti Číny a Tibetu (inak nazývaného „šťastný strom“). Samotný CPT má však niekoľko problémov. Prvým je to, že je to podstatne lipofilná molekula, ktorá sa musí hydrolyzovať po intravenóznom podaní, aby sa mohla naviazať na albumín v krvi. Hydrolyzuje však laktónový kruh, ktorý je nevyhnutný pre aktivitu, pretože tvorí až 3 prítlačivé interakcie, a to s komplexom DNA-Topo I, čím sa DNA znehodnotí a nie je možná jej ďalšia replikácia. Bunka následne prechádza do apoptózy. Laktónový kruh môže byť stabilizovaný v kyslom prostredí, čo však nie je prípad prostredia krvi. Na to, aby sa po intravenóznom podaní tento kruh ireverzibilne nerozpadol a nenarušila sa dôležitá planarita molekuly, bolo potrebné vytvoriť

deriváty, ktoré by mali vyššiu hydrofilitu, a teda rozpustnosť v krvi. Niektoré deriváty však zároveň prinášajú aj ďalšie interakcie s biologickými cieľmi, čím sa aktivita ďalej zvyšuje. Druhým problémom je relatívne vysoká hematotoxicita kamptotecínu, ktorá pri nových derivátoch je už len dávkovo závislá.

hydrolyzuje karbamátová skupina a vzniká aktívny metabolit označovaný ako SN-38, ktorý má OH skupinu v polohe 10 zachovanú. Irinotekán sa naďalej skúma a modifikuje. Topotekán neprechádza bioaktíváciou, a zároveň bol prvým liečivom z tejto skupiny, ktoré sa mohlo podávať aj perorálne vo forme kapsúl a bolo

„Po izolácii a objavení účinkov kamptotecínu v minulom storočí sa začali v deväťdesiatych rokoch synteticky pripravovať jeho analógy.“

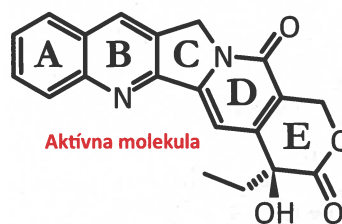
Po izolácii a objavení účinkov kamptotecínu v minulom storočí sa začali v deväťdesiatych rokoch synteticky pripravovať jeho analógy. Medzi prvými boli **topotekán** (obchodný názov *Hycamtin*) a **irinotekán** (obchodný názov *Camptosar*). Obe tieto deriváty majú v polohe 10 OH skupinu, ktorá zvýšila interakcie s Topo I. Na kolorektálny karcinóm je schválený irinotekán fungujúci ako pro-liečivo, v ktorom sa karboxylesterázou

schválené na liečbu malých mnohopočetných pľúcnych karcinómov a na karcinóm vajec.

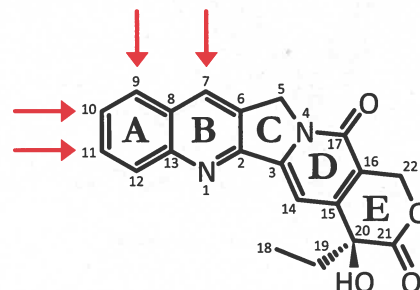
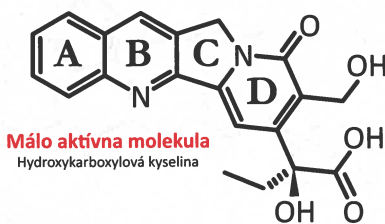
Po syntéze prvých derivátov sa začali študovať vzťahy štruktúry – aktivity, v ktorých sa polohy 7, 9, 10 a 11 preukázali ako vhodné na tvorbu potentnejších derivátov, hlavne kvôli vzniku nových interakcií alebo zvýšeniu hydrofility molekuly. Problémom nie je ani samotné

Hydrolyza laktónového kruhu

Vhodné polohy na vznik derivátov



Hydrolyza



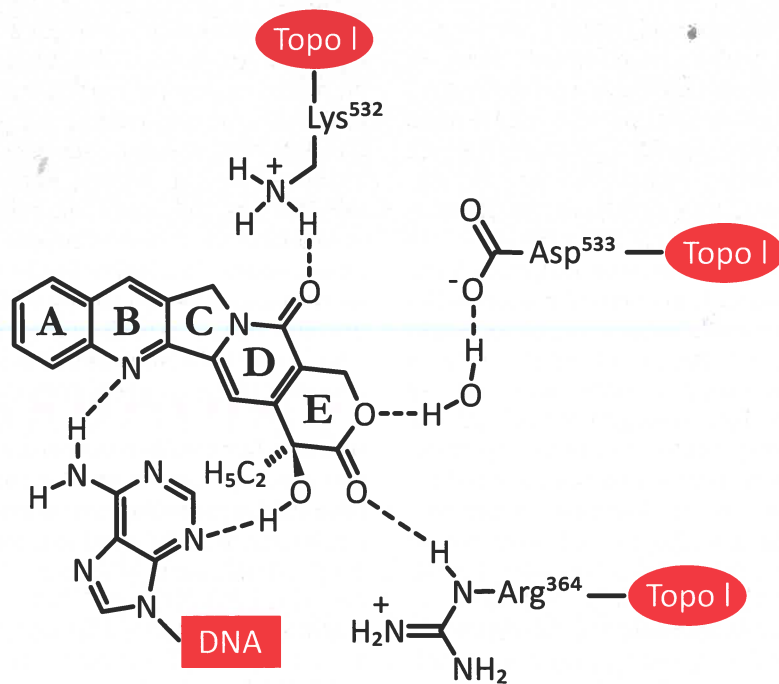
zvýšenie lipofility molekuly, napríklad pridávaním alifatických uhlíkovodíkov, pretože sa zlepšuje permeácia do bunky, ale musí byť v týchto polohách solitvorná skupina alebo iná, ktorá zlepší rozpustnosť v krvi. Medzi hlavné nové semi-syntetické deriváty patrí **exatekán** a **belotekán**. Pri syntéze belotekánu sa cielene introdukovala v polohe 7 izopropylaminoetylová skupina, ktorá obsahuje uhlíky na zvýšenie lipofility, a zároveň aminogrupinu schopnú tvoriť hydrochloridovú soľ a zvýšiť tak rozpustnosť v krvi spolu so zlepšením toxikologického profilu základného skeletu.

■ **Belotekán** (obchodný názov *Camtobel*) sa nedávno biologicky skúmal v Južnej Kórei, kde sa klinické skúšky začali v roku 2009. Od roku 2016 je schválený len v Južnej Kórei a prakticky sa využíva zatiaľ iba tam. Kombinoval sa v klinických skúškach taktiež s *cis*-platinou, kde pri paliatívnej chemoterapii sa predlžoval život pacientov o 7,5 až 15 mesiacov. Podobne ako jeho predchodcovia, aj belotekán sa využíva pri malých pľúcnych karcinómoch a karcinóme vaječníkov, avšak môže sa využívať aj na iné typy nádorov.

■ **Exatekán** je nový už hexacyklický derivát, ktorý je až 28-krát účinnejší ako materská molekula s 10-násobne lepším terapeutickým indexom. Využíval sa v klinických štúdiách predovšetkým na multi-rezistentné nádory voči štandardnej liečbe. Medzi ďalšie skúmané deriváty patria **rubitekán**, **sinotekán**, **gimatekán** či **diflomotekán** a **elomotekán**, nazývané tiež ako homokamptotecíny, ktoré majú homologickú $-CH_2-$ skupinu v laktónovom kruhu navyše, čo predlžuje čas hydrolyzy tohto kruhu.

■ Problém rozpustnosti kamptotecínu v krvi vyriešila aj farmaceutická technológia. Veľmi dôležité technologické formy sú lipozomy. Tie enkapsulujú liečivo, čím nemusí byť priamo rozpustné v krvi a dochádza k lepšiemu prenosu liečiva cez

Interakcie základného skeletu molekuly s topozomerázou a DNA

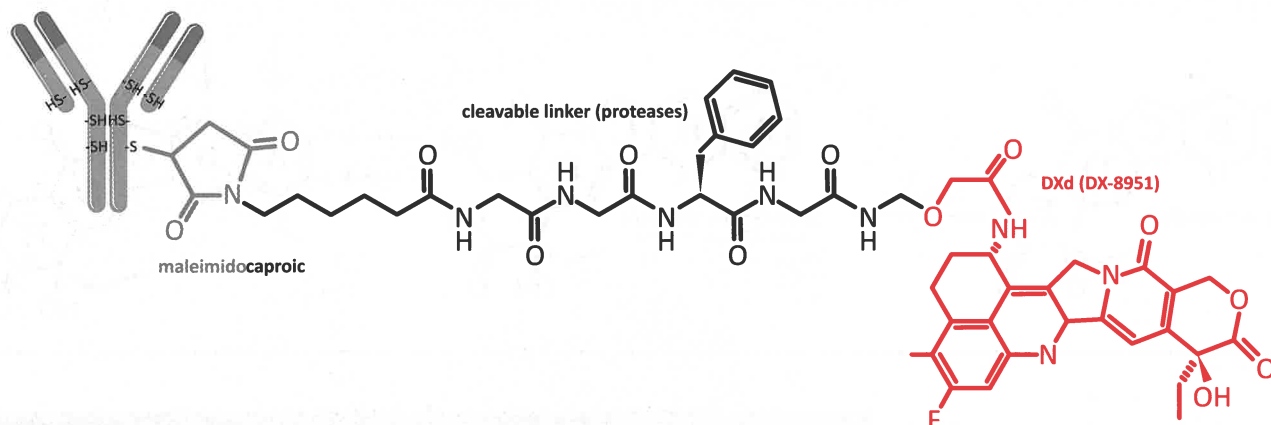


membránu do bunky. Tieto lipozomy boli skúmané aj v pegylovanej forme, čo znamená, že na ich povrch bol kovalentnou väzbou introdukovaný polyetylén glykol, ktorý modifikuje farmakokinetiku a predlžuje polčas účinku. Najčastejším derivátom skúmaným vo forme lipozomu je **lurtotekán**.

Lipozomy však predstavujú tzv. pasívny targeting, čo znamená, že liečivo či jeho forma nemá presnú lokalizáciu účinku v tele. Práve preto sa nedávno začal výskum aktívneho targetingu pod skratkou ADC (*Antibody Drug Conjugates*) alebo inak nazývaného imunokonjugácia. Predstavuje to konjugáciu účinného liečiva s ľudskou monoklonálnou protilátkou. Liečivo zabezpečuje účinok a protilátka zabezpečuje vysokú selektivitú a afinitu nielen čisto k nádorovej bunke, ale aj k typu nádorovej bunky. Protilátky fun-

gujú na princípe špecifickej väzby proti-látka-antigén, ktorý je exprimovaný na povrchu karcinómu, čím sa zároveň obchádza účinok na zdravé bunky a opäť sa zlepšuje toxikologický profil liečiva. V októbri 2022 boli publikované nové články, v ktorých sa deriváty kamptotecínu skúmali s týmito protilátkami, pričom jedna protilátka je schopná viazať aj 7-8 molekúl liečiva, ktoré potom v prostredí nádoru uvoľní.

■ Jedným z derivátov je **govitekán** (modifikovaný SN-38), ktorý sa spájal s protilátkou zvanou sacituzumab (obchodný názov *Trodelvy*). Je to protilátka proti TROP-2 (*Trophoblast Cell Surface Antigen 2*), čo je glykoproteín na povrchu epitelových buniek zabezpečujúci rast tkaniva, orgánov a ciev v týchto orgánoch. V zdravých bunkách je jeho expresia nízka, v nádorových podstatne vyššia, kde urýchľuje



proliferatívne cykly nádoru. Táto kombinácia prešla rýchlejšim schvaľovaním FDA na závažné stavy a od apríla 2020 sa v USA využíva pri trojitom negatívnom karcinóme prsníka a pri urogenitálnych karcinómoch a ich rozšírených metastázach. V Európe sa schválila táto kombinácia v novembri 2021 (EMA), avšak liečba týmto liekom sa ďalej monitoruje. Podáva sa 1. a 8. deň v 21-dňovom liečebnom cykle vo forme infúzie podávanej počas 3 hodín, pričom tento čas sa pri dobrej tolerancii môže skrátiť na 1–2 hodiny. Tento konjugát priniesol pozitívne výsledky v štúdiách – predlžuje prežívanie pacientov o 4,9 mesiaca oproti štandardnej terapii. Govitekán sa tiež momentálne nachádza v 1. fáze klinického hodnotenia s protilátkou labetuzumab, ktorá targetuje CAECAM5 (*Carcinoembryonic Antigen-related Cell Adhesion Molecule 5*), čo je opäť glykoproteín na povrchu kolorektálnych karcinómov.

„Hypoxia je jednou z hlavných charakteristík malígneho nádoru a nitrobenzylvé deriváty kamptotecínu tu našli využitie ako proliečivá.“

■ **Belotekán** bol taktiež podrobený viacerým klinickým hodnoteniam, v ktorých bola jeho molekula konjugovaná s monoklonálnou protilátkou na presnejšie zacielenie nádorov a minimalizáciu toxicity chemoterapie. V roku 2022 prebehla ďalšia štúdia na rakovinových bunkových líniiach *in vitro*. Cieľom tejto štúdie bolo zlepšiť intratumorálnu akumuláciu kon-

jugátu protilátka-liečivo (ADC) a minimalizovať jeho toxicitu. SKB264 je ďalšia humanizovaná monoklonálna protilátka proti anti-trofoblastovému antigénu 2 (TROP2), ktorý je koncentrovaný na povrchu nádorových buniek. Konjugácia SKB264 s belotekánom bola zabezpečená použitím 2-metylsulfonylpyrimidínu ako linkera. Z výsledkov štúdie vyplýva, že belotekán konjugovaný s SKB264 má dlhší polčas, silnejší cielený účinok a lepšiu protinádorovú aktivitu, čo naznačuje lepšiu terapeutickú potenciál.

■ Ďalším takto skúmaným derivátom je **deruxtekán** (štruktúra odvodená od exatekán), ktorý s protilátkou trastuzumab (obchodný názov *Enhertu*) tiež prešiel rýchlym schvaľovaním FDA a podmieneným schválením v Európe (EMA), a preto je naďalej predmetom ďalšieho skúmania a monitorovania. Trastuzumab účinkuje na HER2 (*Human Epidermal-growth-factor*

Receptor 2), čo je transmembránový proteín nachádzajúci sa predovšetkým v tkanive prsníka, ktorý spúšťa sériu kaskád v bunke, pričom jednou z nich je aj aktívacia proliferácie a bunkového delenia. V tomto prípade tak protilátka neslúži len ako donášač, ale aj samotná má protinádorovú aktivitu. Podáva sa každých 21 dní vo forme 90-minútovej infúzie,

prícom v neskorších cykloch sa táto doba môže skrátiť na 30 minút, ak to pacient toleruje. Okrem toho sa využíva aj pri karcinóme žalúdka, kde sa podáva vo vyššej dávke. V štúdiách preukázala táto konjugácia zmenšenie nádoru u 61 % pacientov a predĺžila prežívanie pacientov o 12,9 mesiaca oproti štandardnej terapii. Patritumab je ďalšou protilátkou proti HER3 konjugovanou s deruxtekánom. Táto kombinácia prechádza momentálne do 2. fázy klinického skúšania.

■ **Hypoxia** je jednou z hlavných charakteristík malígneho nádoru a nitrobenzylvé deriváty kamptotecínu tu našli využitie ako proliečivá. Princípom je to, že nitroskupina sa redukuje v hypoxickom prostredí nádoru na aminoskupinu, čím dochádza k zmene elektrónovej hustoty v molekule, a to umožní odštiepenie základného skeletu molekuly. Táto premena neprebíha v zdravých bunkách, kde nie je deplécia kyslíka, a to znižuje extranádorovú toxicitu.

Deriváty kamptotecínu sú aj naďalej predmetom skúmania a môžeme očakávať, že v tejto oblasti dôjde k vývoju nových protinádorových liečiv, prípadne ich liekových foriem.

Jakub Krivý, študent 5. roč. FaF UK v BA
Michaela Schvarcová, študentka 5. roč. FaF UK v BA
Ing. Stanislava Šoralová, PhD., odborný asistent FaF UK v BA

Zdroje:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enhertu-epar-product-information_sk.pdf
https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/trodelvy-epar-medicine-overview_sk.pdf
https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/enhertu-epar-medicine-overview_sk.pdf
<https://www.biochempeg.com/article/310.html>
<https://www.mdpi.com/1420-3049/23/8/2041>
<https://en.wikipedia.org/wiki/HER2>
https://en.wikipedia.org/wiki/Sacituzumab_govitecan

CHENG Y, et al.: Preclinical profiles of SKB264, a novel anti-TROP2 antibody conjugated to topoisomerase inhibitor, demonstrated promising antitumor efficacy compared to IMMU-132. *Front Oncol.* 2022 Dec 23;12:951589. doi: 10.3389/fonc.2022.951589. PMID: 36620535; PMCID: PMC9817100. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36620535/>