



Ингибиторы тирозинкиназ

Смирнова А.С., 5 курс

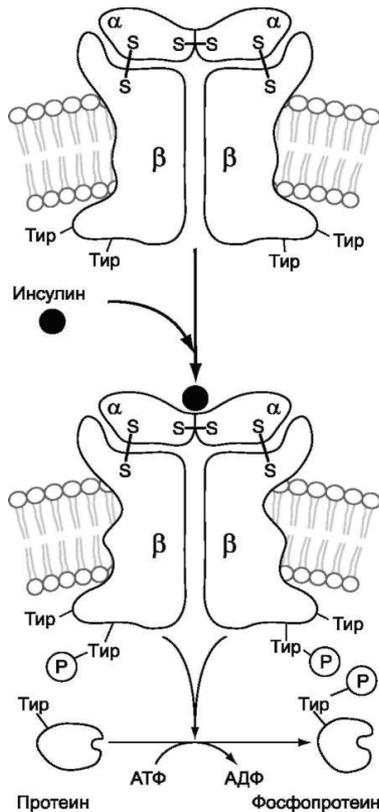
Руководитель: к.м.н., доцент

Морозова Е.В.

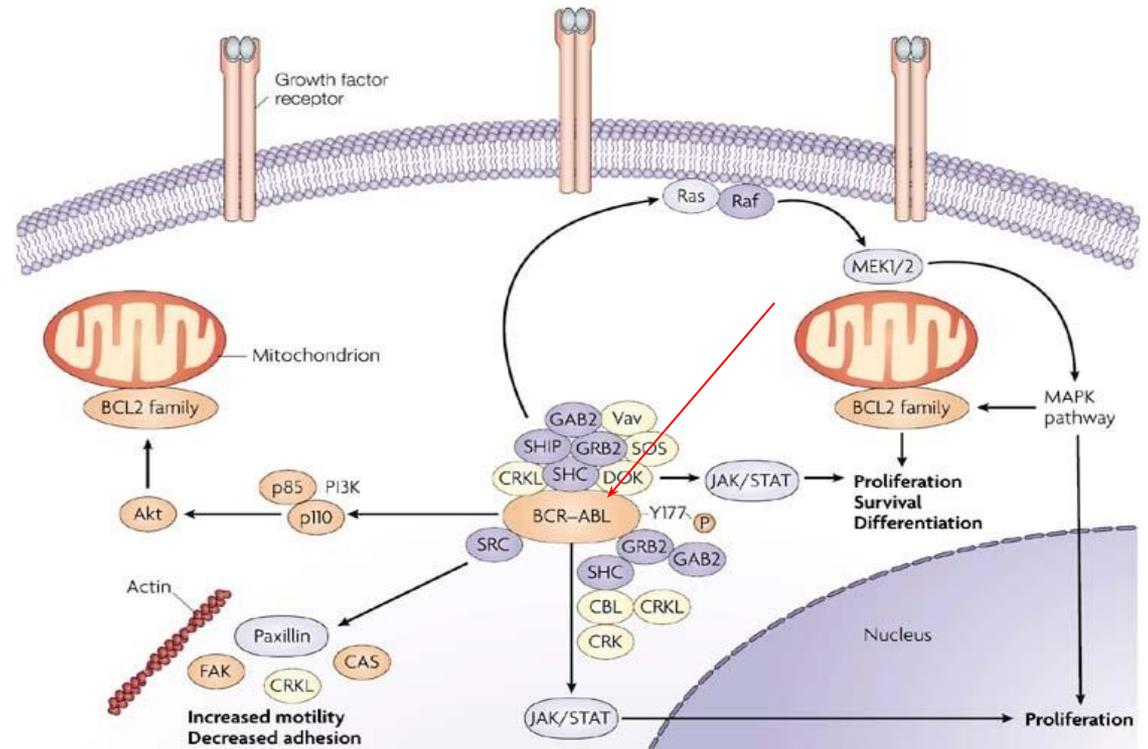
Тирозинкиназы

ферменты подкласса протеинкиназ; группы киназ

- катализируют перенос фосфатного остатка от АТФ на тирозиновый остаток специфических клеточных белков-мишеней.
- одно из важнейших звеньев в системе передачи сигналов в клетке
- 2 вида: мембранная и цитоплазматическая



мембранная



цитоплазматическая

Функции тирозинкиназ

- Передача сигнала извне вовнутрь клетки
- Инициация внутриклеточного ответа
- Изменение экспрессии генов
- Изменение активности белков
- Включение функции белка

Таблица 15.4. Некоторые сигнальные белки, действующие посредством RTK

Сигнальный белок	Рецепторы	Некоторые характерные ответы
Эпидермальный фактор роста (EGF)	рецепторы EGF	стимулирует выживание, рост, пролиферацию или дифференциацию различных типов клеток; служит индуктивными сигналами при развитии
Инсулин	инсулиновый рецептор	стимулирует расщепление углеводов и синтез белков
Инсулиноподобные факторы роста (IGF1 и IGF2)	IGF-рецептор-1	стимулируют выживание и рост многих типов клеток
Фактор роста нервов (NGF)	Trk A	стимулирует выживание и рост некоторых нейронов
Тромбоцитарные факторы роста (PDGF AA, BB, AB)	рецепторы PDGF (α и β)	стимулируют выживание, рост, пролиферацию и миграцию различных типов клеток
Колонiestимулирующий фактор макрофагов (MCSF)	рецептор MCSF	стимулирует пролиферацию и дифференциацию моноцитов/макрофагов
Факторы роста фибробластов (от FGF1 до FGF24)	рецепторы FGF (FGFR1–FGFR4 и их многочисленные изоформы)	стимулируют пролиферацию различных типов клеток; ингибируют дифференциацию некоторых клеток-предшественников; служат индуктивными сигналами при развитии
Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF)	рецепторы VEGF	стимулируют ангиогенез
Эфрины (A и B типов)	Eph-рецепторы (A и B типов)	стимулируют ангиогенез; направляют миграцию клеток и аксонов

Альберте Б. и др. «Молекулярная биология» 2013, с.418

Большинство протеинкиназ (в их числе тирозинкиназы) способствуют пролиферации, миграции и выживанию клеток

Ингибиторы тирозинкиназ

препараты, обладающие селективностью по отношению к тирозинкиназам

Такой специфический подход к лечению онкологии называют таргетной терапией

Назначение ИТК должно происходить с учетом фазы по заболеванию, сопутствующей патологии, мутационного статуса

Ученые из Dana Farber Cancer Institute в Бостоне,
создавшие иматиниб



Alex Matter



Nicholas Lydon



Brian Druker



Jürg Zimmerman

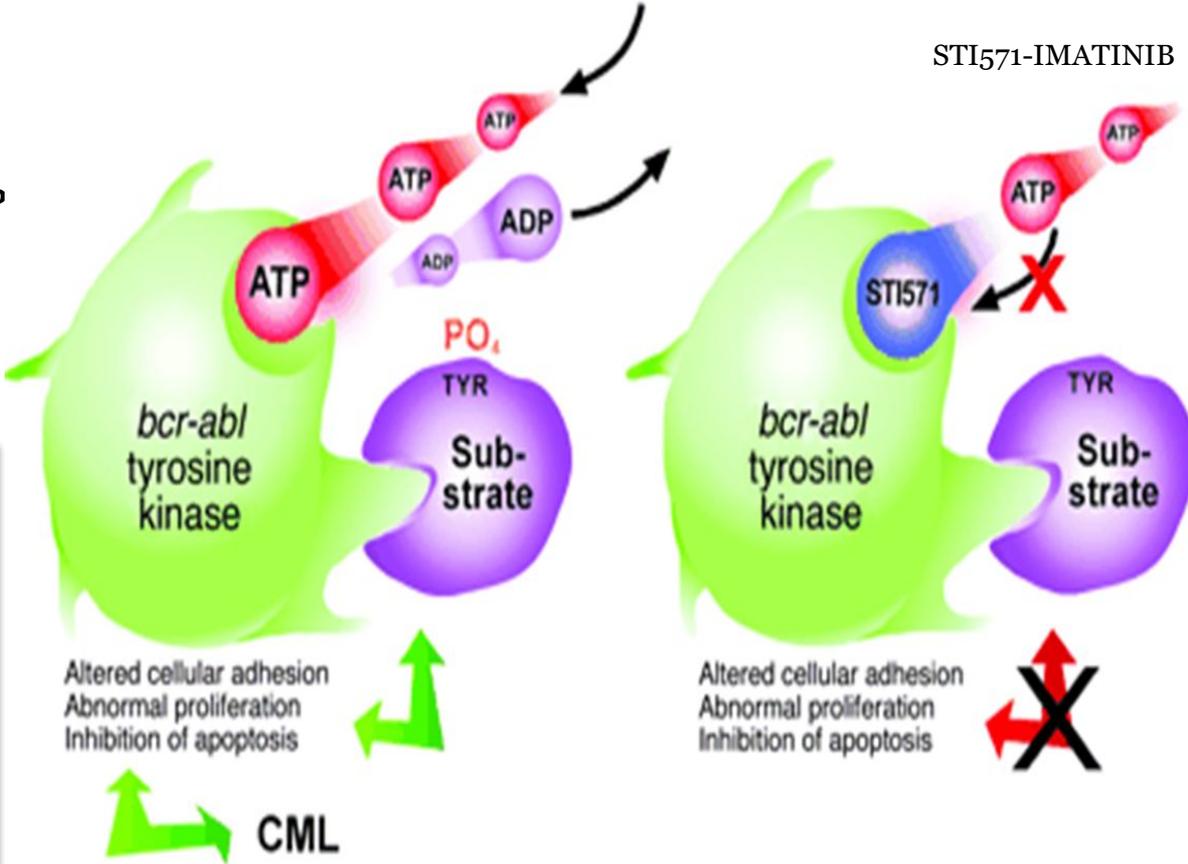


Elisabeth Buchdunger

Иматиниба мезилат - первое поколение

Швейцария

- Ингибирует пролиферацию, индуцирует апоптоз, индуцирует клеточную адгезию
- наибольший опыт применения, доступность (входит в программу 7 нозологий)



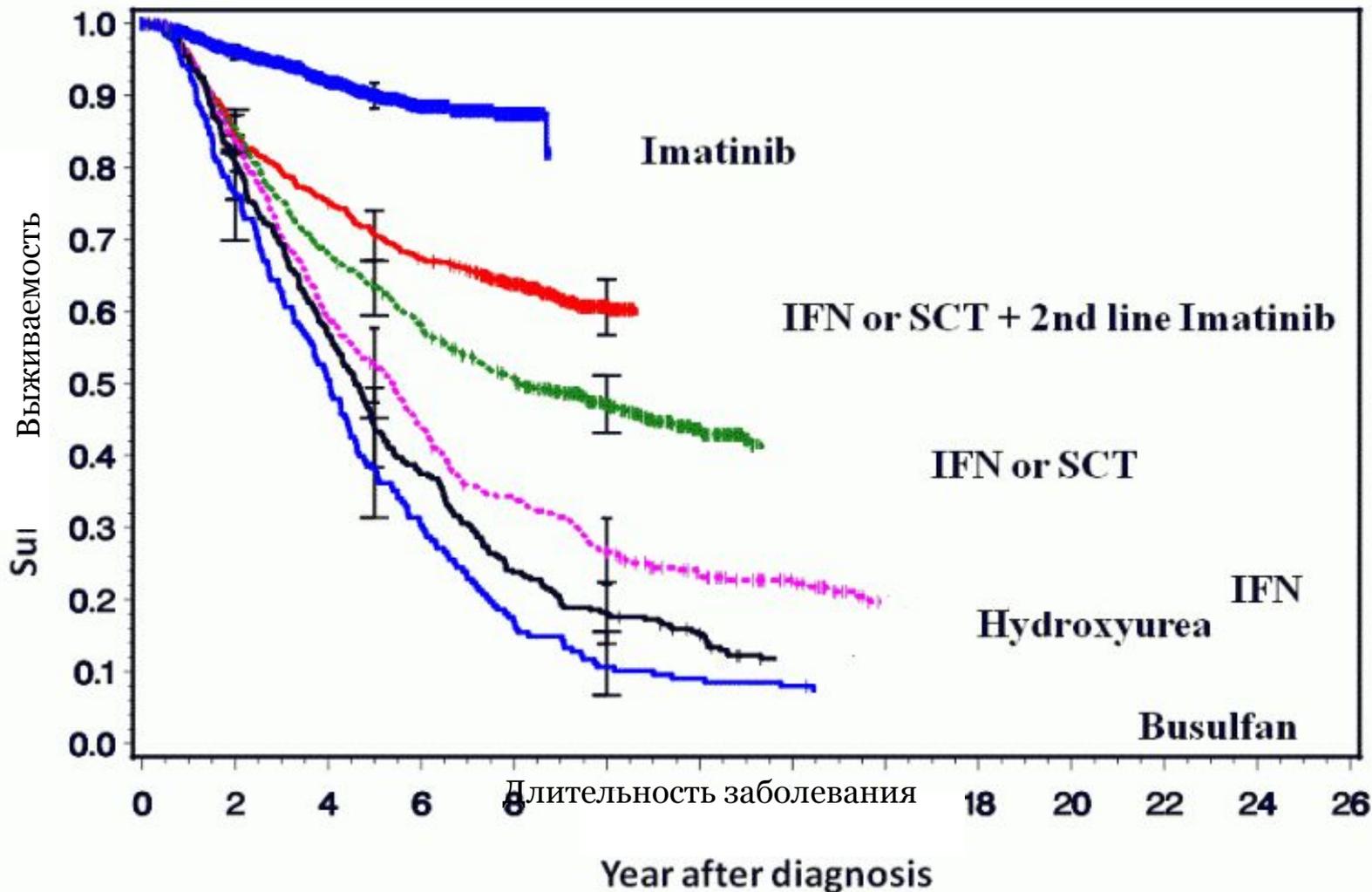
Показания

- (Ph+) ХМЛ: первая линия терапии, отсутствие мутаций в BCR-ABL гене
- (Ph+) ОЛЛ: в комбинации с химиотерапией
- гиперэозинофильный синдром
- эозинофильная лейкемия
- метастатические стромальные опухоли ЖКТ

Торговые названия

- Гливек® № ЛСР №13241/01, Novartis Pharma, Швейцария;
- Генфатиниб® № ЛСР-008978/10, Laboratory Tuteur S.A.S.I.F.I.A., Аргентина;
- Филахромин® ФС ЛП 001694-030512, ЗАО Ф—Синтез, Россия;
- Имаглив®; № ЛС-001574, 2012-11-19, Sandoz d.d., Словения;
- Иматиб®; № ЛП-002040, 2013-04-10, ДЕКО компания, Россия
- Иматиниб-Тева®; № ЛП-001862, 2012-09-28, Тева, Израиль;
- Неопакс®; № ЛП-002019, 2013-03-01, КРКА-Рус, Россия.

Выживаемость больных ХМЛ в зависимости от используемых методов лечения n=3615

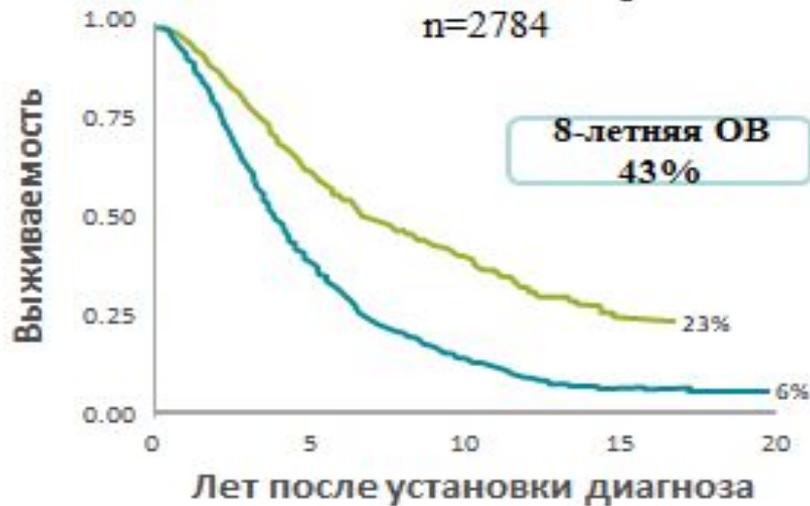


Что изменилось за 15 лет!

Общая выживаемость при ХМЛ (до и после иматиниба)

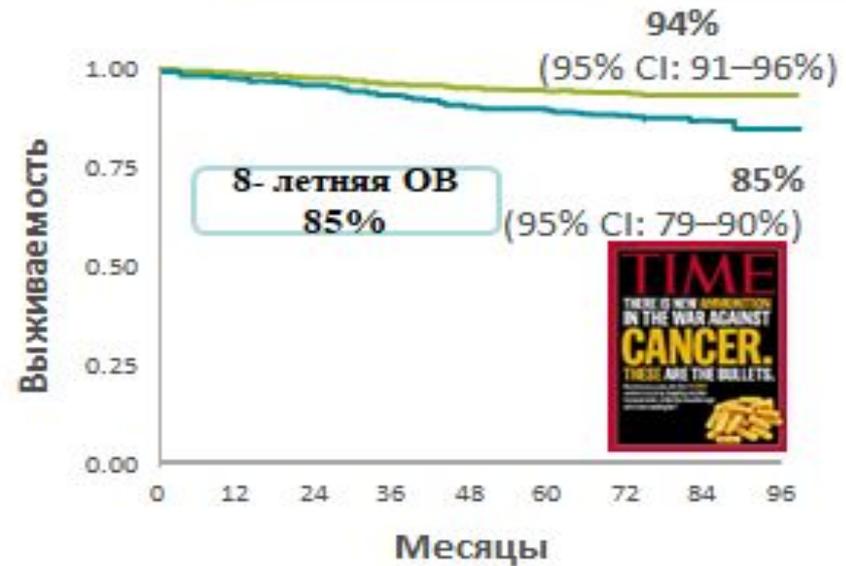
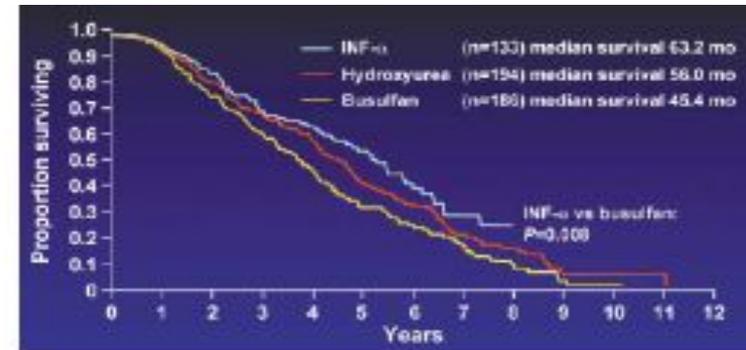
Выживаемость при ХМЛ в зависимости от терапии

n=2784



IFN ПХТ

	ПХТ (1970-88)	ИН± (1986-99)	ИТК (2003-10)
Всего, n	948	1062	774
Смерти, n	876	572	76

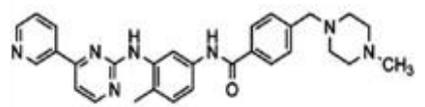


Только смерти, ассоциированные с ХМЛ
 Все смерти: смерть от любой причины в любое время

**Главная проблема в лечении
ХМЛ: резистентность стволовых
лейкозных клеток к Иматинибу
и другим ИТК**

В настоящее время для лечения ХМЛ существует пять ИТК

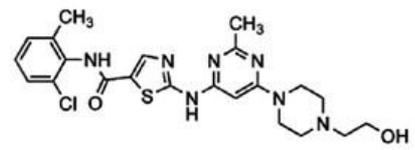
1st Gen. TKI



Imatinib (STI571)

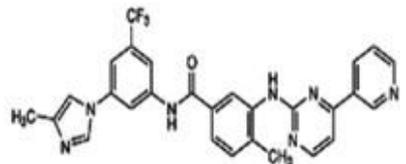
2001
Novartis
1st line

2nd Gen. TKIs



Dasatinib (BMS354825)

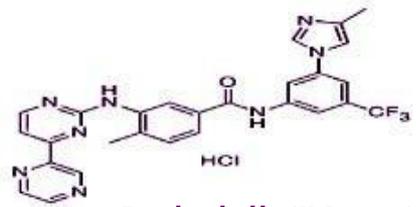
2007/2010
BMS
(1st, 2nd
line)



Nilotinib (AMN107)

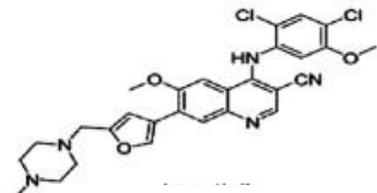
2007/2010
Novartis
(1st, 2nd
line)

South Korea only



Radotinib (IY5511)
(SKJ606)
Ponatinib

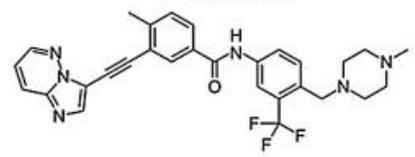
2012/2015
IL-YANG:
(1st, 2nd
line)



Bosutinib

2012
Pfizer
(2nd/3rd
line)

3rd Gen. TKI



Ponatinib (AP24534)

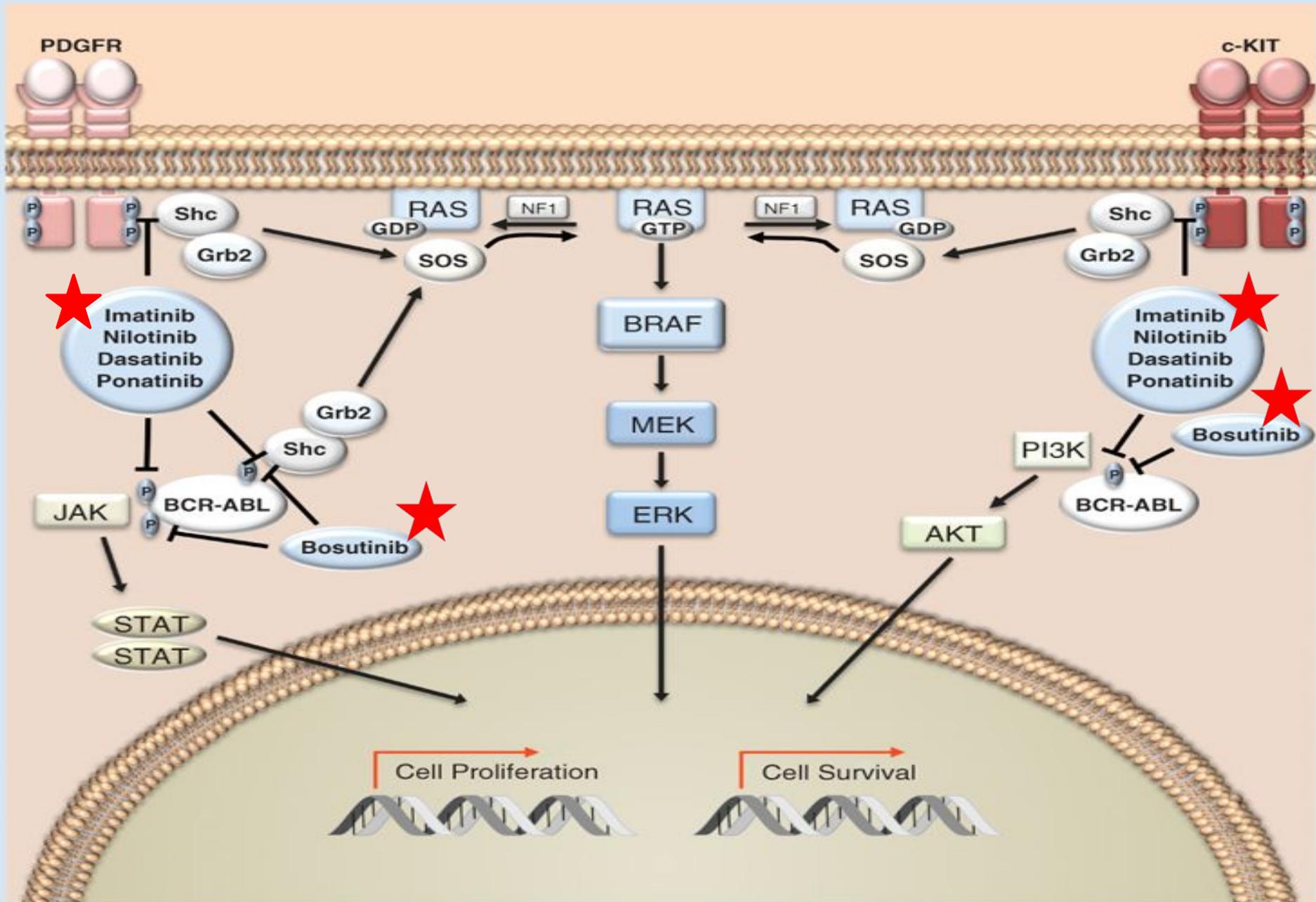
2012
Ariad
(2nd?/3rd
line)

4th Gen. TKI (allosteric):
ABL001

2017:
1st/2nd/3rd
line?



Inhibitors of KIT/BCR-ABL/PDGFR



Типы ингибиторов тирозинкиназ

Классификация основана на типе механизма дезактивации тирозинкиназы

I тип: связывание активной конформации киназы в АТР-кармане (бозутиниб, дазатиниб)

II тип: связывание с неактивной формой киназы в АТР-кармане (иматиниб, нилотиниб, дазатиниб, понатиниб)

III тип: аллостерические ингибиторы (GNF-2)

IV тип: сайт связывания вне АТР-кармана

V тип: ковалентно (необратимо) связываются с киназой

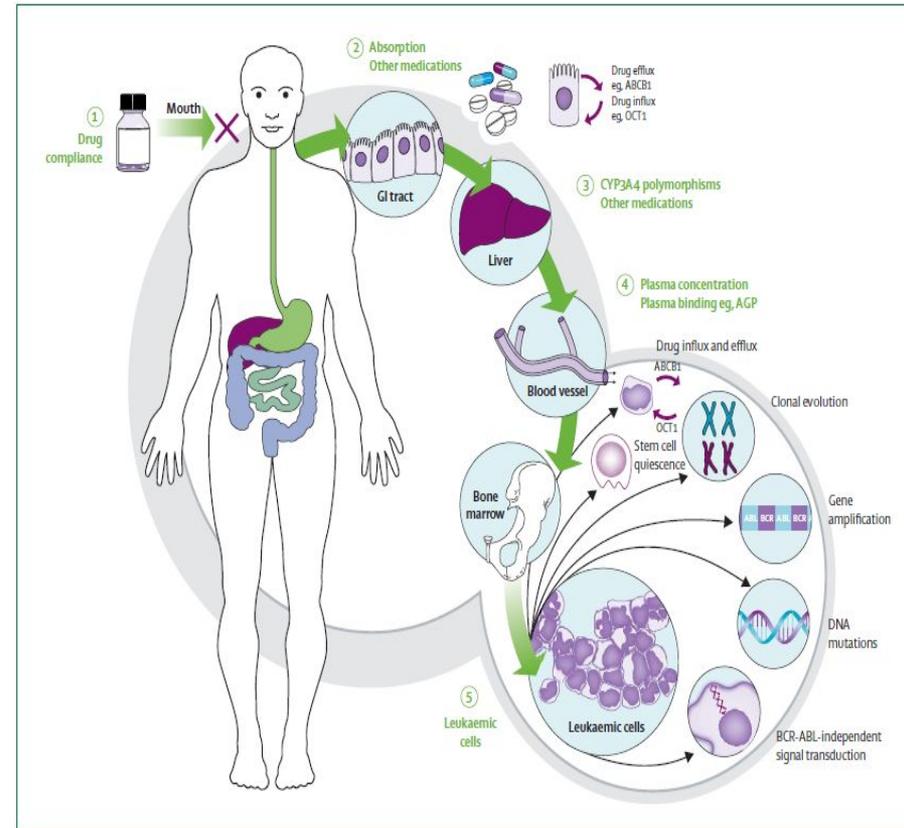
Причины резистентности к терапии ИТК

BCR/ABL-зависимые:

- Гиперэкспрессия и амплификация BCR/ABL
- Мутации BCR/ABL: первичная резистентность – 34%, вторичная – 53%

BCR/ABL-независимые:

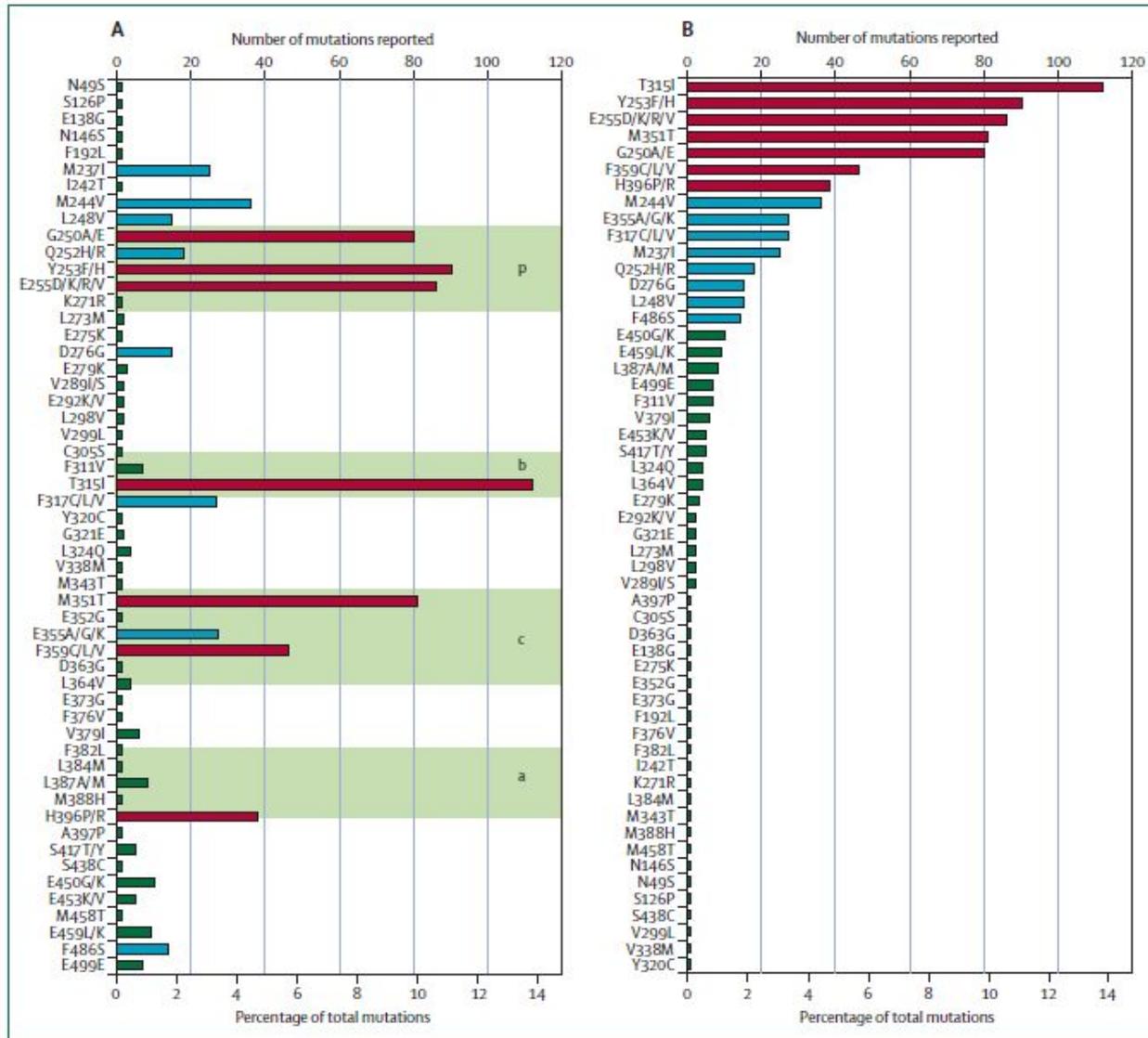
- Активизация “покоящихся” Ph+ клеток-предшественниц
- Реактивация BCR/ABL- независимых путей (активация генов семейства SRC)
- Появление дополнительных хромосомных аномалий и соматических мутаций
- Фармакокинетические факторы, снижающие внутриклеточное содержание иматиниба
 - Р-гликопротеин (выкачивание из клетки)
 - P450-нарушение метаболизма
 - hOCT (↓ вхождение в клетку)
 - Нарушение комплаентности пациентов



Преодоление резистентности ЛСК ХМЛ

- Новые поколения ИТК ++ / -
Дазатиниб, нилотиниб, бозутиниб, понатиниб
- Терапия высокими дозами ИТК + / -
- Иммунотерапия + + + / -
- Терапия препаратами Интерферона + / -
- Ингибирование других сигнальных путей (JAK2, Wnt/катенин, Hedgehog, BCL, PML, гистон-деацетилаза, ALOX5, FOXO, ингибиторы трансляции, ингибиторы mTOR) – перспективные исследования

Мутационный профиль BCR/ABL



>90 мутаций BCR/ABL в >50 точках

ХФ ХМЛ: 27%

ФА ХМЛ: 52%

БКмиел: 75%, БКлимф: 85%

Резистентность к терапии определяется спектром мутаций

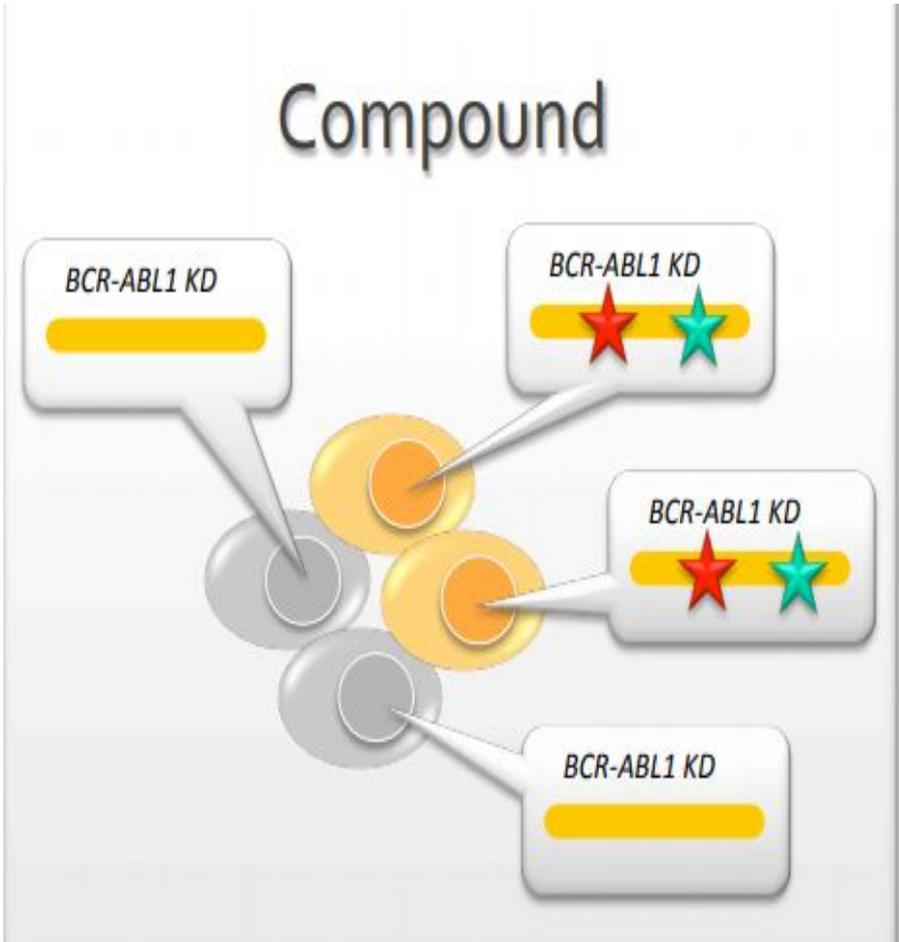
У 12-63% пациентов развиваются мутации, обуславливающие резистентность к иматинибу, у 13-33% - ко 2 линии (дазатиниб, нилотиниб)
(START-C, START-R trials, MD Anderson Cancer Center)

imatinib						nilotinib	dasatinib	bosutinib	ponatinib
M237V	L273M	F311L	E355D/G	V379I	A397P	Y253F/H	V299L	V299L	T315M
M244V	E275K/Q	<u>T315I</u>	F359V/I/C	A380T	S417F/Y	E255K/V	<u>T315I</u>	<u>T315I</u>	T315L
L248R	D276G	F317L/V/I/C	D363Y	F382L	I418S/V	<u>T315I</u>	F317L/V/I/C	?	
G250E/R	T277A	F359V/I/C	L364I	L384M	S438C	F359V/I/C			
Q252R/H	E279K	Y342H	A365V	L387M/F	E453G/K				
Y253F/H	V280A/I	M343T	L370P	M388L	E459K/V				
E255K/V	V289A	A344V	V371A	Y393C	P480L				
E258D	V299L	M351T	E373K	H396R/P	F486S				

The T315I is highlighted in bold and underlined. The question mark indicates that finding novel resistant mutations in the near future cannot be excluded

Характер мутаций определяет препарат выбора

Mutations	2011 ELN recommendations [22]	2013 NCCN recommendations [3]
T315I	<ul style="list-style-type: none"> Ponatinib [10] Hematopoietic stem cell transplantation Clinical trials 	<ul style="list-style-type: none"> Ponatinib (preferred) Omacetaxine^a Hematopoietic stem cell transplantation Clinical trial
V299L	<ul style="list-style-type: none"> Nilotinib 	<ul style="list-style-type: none"> Ponatinib Nilotinib Omacetaxine^a
T315A		<ul style="list-style-type: none"> Ponatinib Nilotinib Imatinib^b Bosutinib Omacetaxine^a
F317L/V/I/C		<ul style="list-style-type: none"> Ponatinib Nilotinib Bosutinib Omacetaxine^a
Y253H, E255K/V, or F359V/C/I	<ul style="list-style-type: none"> Dasatinib 	<ul style="list-style-type: none"> Ponatinib Dasatinib Bosutinib Omacetaxine^a
Any other mutation	<ul style="list-style-type: none"> High-dose imatinib Dasatinib Nilotinib 	<ul style="list-style-type: none"> Ponatinib High-dose imatinib^c Dasatinib Nilotinib Bosutinib Omacetaxine^a



Soverini et al. Chronic myeloid leukemia: the paradigm of targeting oncogenic tyrosine kinase signaling and counteracting resistance for successful cancer therapy. Molecular Cancer 2018

Soverini et al. Implications of BCR-ABL1 kinase domain-mediated resistance in chronic myeloid leukemia. Leukemia Research 2014

4 основных домена, содержащие мутации BCR/ABL



Спектр мутационной активности ИТК является критерием для выбора препарата при смене терапии

Мутация	IC ₅₀ -кратное увеличение по сравнению с WT (W =1)			
	Иматиниб	Бозутиниб	Дазатиниб	Нилотиниб
M244V	0.9	0.9	2.0	1.2
L248R	14.6	22.9	12.5	30.2
L248V	3.5	3.5	5.1	2.8
G250E	6.9	4.3	4.4	4.6
Q252H	1.4	0.8	3.1	2.6
Y253F	3.6	1.0	1.6	3.2
Y253H	8.7	0.6	2.6	36.8
E255K	6.0	9.5	5.6	6.7
E255V	17.0	5.5	3.4	10.3
D276G	2.2	0.6	1.4	2.0
E279K	3.6	1.0	1.6	2.0
E292L	0.7	1.1	1.3	1.8
V299L	1.5	26.1	8.7	1.3
T315A	1.7	6.0	58.9	2.7
T315I	17.5	45.4	75.0	39.4
T315V	12.2	29.3	738.8	57.0
F317L	2.6	2.4	4.5	2.2
F317R	2.3	33.5	114.8	2.3
F317V	0.4	11.5	21.3	0.5
M343T	1.2	1.1	0.9	0.8
M351T	1.8	0.7	0.9	0.4
F359I	6.0	2.9	3.0	16.3
F359V	2.9	0.9	1.5	5.2
L384M	1.3	0.5	2.2	2.3
H396P	2.4	0.4	1.1	2.4
H396R	3.9	0.8	1.6	3.1
F486S	8.1	2.3	3.0	1.9
L248R + F359I	11.7	39.3	13.7	96.2

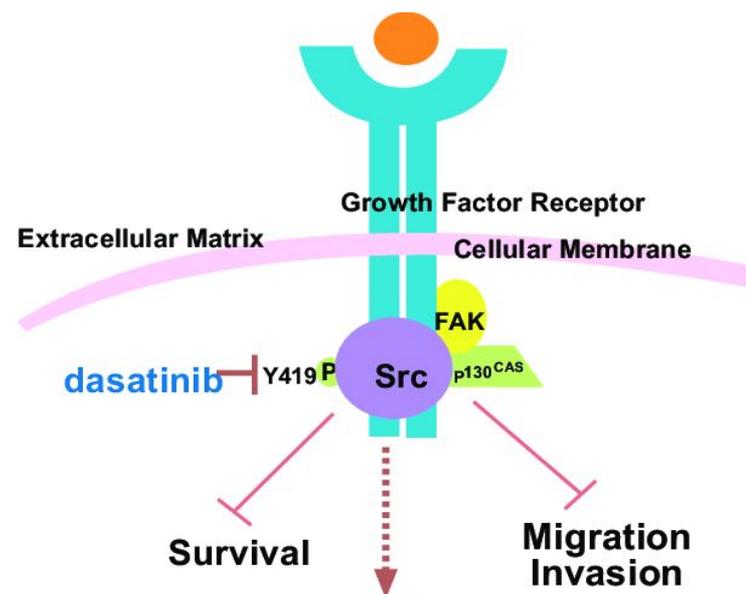
Чувствительные	<2-кратное
Умеренно чувствительные	2.1- 4-кратное
Резистентные	4.1- 10-кратное
Высоко резистентные	>10-кратное

Redaelli S, *et al.* A new *BCR-ABL1* mutation (L248R) is highly resistant to imatinib, bosutinib, nilotinib and dasatinib, but can be inhibited by HP-24534 and DCC-2036. (ASH Annual Meeting Abstracts). 2010 116: 3398.

Дазатиниб - второе поколение

США

- Больше сродство к ABL-киназе по сравнению с иматинибом
- Активен в отношении мутантных форм ABL-киназы
- Ингибирующий потенциал дазатиниба против членов киназы семейства Src больше, чем его ингибирующая активность против ABL
- Единственный ИТК, проникающий через ГЭБ



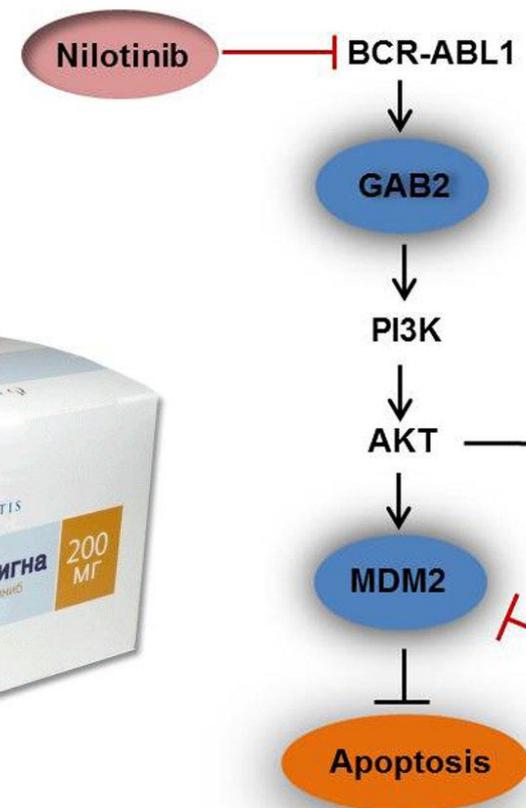
Показания к дазатинибу

- В первой линии терапии ХМЛ у взрослых при неэффективности предыдущей терапии, наличие мутаций
- ОЛЛ (Ph+) : при неэффективности предыдущей терапии

Нилотиниб - второе поколение

Швейцария

- является более селективным ингибитором BCR-ABL-тирозинкиназы по сравнению с иматинибом
- эффективен в случае резистентности к иматинибу
- индукция апоптоза, клеточной адгезии; ингибирование пролиферации
- низкая токсичность, обеспечивает достижение ПЦО, БМО



Показания к нилотинибу

- (Ph+) ХМЛ в хронической фазе и фазе акселерации у взрослых пациентов при непереносимости или резистентности к предшествующей терапии, включая иматиниб

Бозутиниб - второе поколение

США

- Активен в отношении ABL и Src киназ
- В первой линии терапии ХМЛ у взрослых при неэффективности предыдущей терапии, наличии мутаций
- (Ph+) ОЛЛ



Понатиниб - третье поколение

Германия

- Ингибирование BCR-ABL
- ХМЛ: при наличии мутации T315I; при резистентности к дазатинибу, нилотинибу, бозутинибу
- ОЛЛ (Ph+) при наличии мутации T315I
- **Потенциальное лекарство при медуллярной карциноме щитовидной железы, гастроинтестинальной опухоли**



ELN 2013

Последовательность

Заболевание

Возможности терапии

1 ^я линия	Все пациенты	<ul style="list-style-type: none">Иматиниб 400мг x 1, Нилотиниб 300мг x 2, Дазатиниб 100мг x 1, Бозутиниб 500 мг 1 раз в день
2 ^я линия	Непереносимость иматиниба Неудача на иматинибе	<ul style="list-style-type: none">Выбор ИТК в зависимости от сопутствующих заболеваний и побочных эффектовПереключение с Иматиниба на другие ИТК, с учетом мутаций, сопутствующих заболеваний и побочных эффектовПереключение с Нилотиниба на Дазатиниб, Бозутиниб или ПонатинибПереключение с Дазатиниба на Нилотиниб, Бозутиниб или ПонатинибАллогенная ТСК
3 ^я линия		<ul style="list-style-type: none">Переключение на другой ИТК (Понатиниб)Аллогенная ТСКЭкспериментальное лечение (клинические исследования)
Любая линия	T315l	<ul style="list-style-type: none">Понатиниб, Аллогенная ТКС

Благодарю за внимание