

ПЕРЕПРОФИЛИРОВАНИЕ ЛЕКАРСТВ ДЛЯ ОНКОЛОГИИ

Докладчик:

Савченко Олег Геннадьевич

Субординатор-хирург

«Стоимость новых препаратов для лечения рака растёт с космической скоростью» (Cancer World 2016, №3-4.)

- В 2013г. на приобретение противоопухолевых препаратов в мире потрачено **91 млрд.долларов**
- Для выпуска на рынок нового противоопухолевого препарата необходимо затратить **2-4,5 млрд.долларов** ((с учетом затрат на неудавшиеся разработки)
- В 2014 г не было одобрено ни одного противоопухолевого препарата стоимостью **менее 100 тыс.долларов** за курс лечения
- В ЕС стоимость II фазы клинических испытаний — **23-35 млн.евро**, III фазы — **58-81 млн.евро**.

Перепрофилирование (репозиционирование) лекарств для онкологии – это поиск препаратов, обладающих противоопухолевой активностью среди известных и широко применяемых лекарственных средств для лечения разных (неопухолевых) заболеваний



Может быть здесь уже есть лекарство от рака?

- Бельгийским противораковым фондом совместно с американской организацией “Global Cures” организован **международный проект «Перепрофилирование лекарств в онкологии» («Repurposing drugs in oncology”, ReDO)**
- В рамках этого проекта среди лекарств, используемых для лечения других заболеваний, проводится поиск препаратов, которые могут быть использованы в практической онкологии («репозиционирование»), хотя бы как дополнение к стандартному лечению злокачественных опухолей

В списке проекта ReDO фигурирует более 70 лекарственных средств разного назначения, для которых, по мнению организаторов проекта, имеются доказательные экспериментальные и клинические данные, демонстрирующие их противоопухолевую эффективность

Кандидаты для включения в проект должны соответствовать нескольким критериям :

- включаются хорошо известные лекарственные средства с многолетним опытом широкого клинического применения;
- препараты должны быть малотоксичными при длительном хроническом использовании;
- для кандидатов должны быть установлены механизмы действия, при этом не обязательно они должны обладать прямым цитотоксическим эффектом, но и антиангиогенным, ингибировать определенные сигнальные пути, воздействовать на микроокружение опухолей и др.;
- иметь убедительные доказательства противоопухолевой активности, полученные в экспериментах in vitro и in vivo и клинически (эпидемиологические исследования, клинические испытания, описания отдельных случаев):
- выбранные препараты должны обладать противоопухолевой активностью в физиологически приемлемых, не токсических дозах и способах применения.

Лекарственные средства, перспективные для
перепрофилирования для онкологии из списка ReDO

<u>Препарат</u>	<u>Тип действия</u>	<u>Показания к применению</u>
<u>Нитроглицерин</u>	Вазодилататор	Стенокардия
<u>Диклофенак</u>	Нестероидный противовоспалительный препарат	Противовоспалительное, анальгезирующее, жаропонижающее действие
<u>Метформин</u>	Гипогликемическое	Сахарный диабет 2 типа
<u>Циметидин</u>	Антагонист H ₂ - рецепторов	Язвенная болезнь, гастрит, дуоденит, синдром Золлингера-Эллисона
<u>Мебендозол</u>	Антигельминтный препарат	Глистная инвазия

Нитроглицерин

Основным фармакологическим эффектом нитроглицерина считается вазодилатация, обусловленная генерацией оксида азота (NO) (нитроглицерин - донор NO), который является важной регуляторной молекулой, участвующей в регуляции многих биохимических процессов, помимо вазодилатации, в том числе пролиферации и дифференцировки, клеточной гибели.

Некоторые из этих процессов могут рассматриваться, как мишени для воздействия на опухоль.

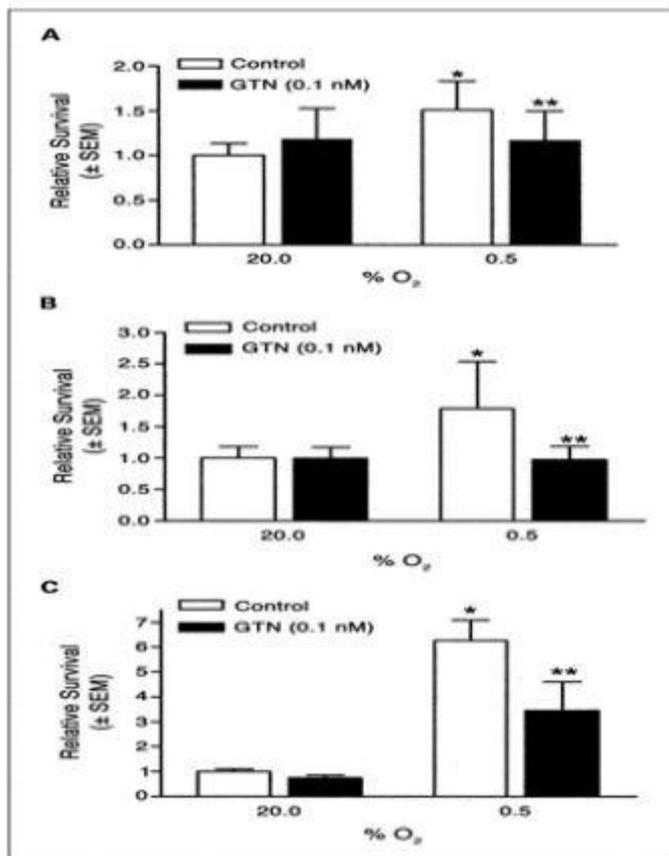
Основные мишени и механизмы противоопухолевого действия нитроглицерина, установленные в экспериментальных исследованиях in vitro и in vivo

- **Снижение уровня гипоксического фактора 1 α (HIF-1 α)** в гипоксических опухолевых тканях и связанное с этим **антиангиогенное и проапоптотическое действие.**
- **Подавление экспрессии лиганда программируемой гибели (PD-L1), индуцированной HIF-1 α , и вызванная этим регуляция популяции Т-лимфоцитов и усиление литического эффекта макрофагов .**
- **Прямое проапоптотическое действие на опухолевые клетки** (выход из митохондрий цитохрома c, активация каспаз, усиление экспрессии Fas-рецептора, снижение уровня эндогенных ингибиторов апоптоза).
- **Индукция вазодилатации в опухоли**, что ведет к лучшему проникновению противоопухолевых препаратов в опухоль

**Комбинация нитроглицерина с
противоопухолевыми препаратами может
усилить их эффективность (эксперименты in
vitro и in vivo)**

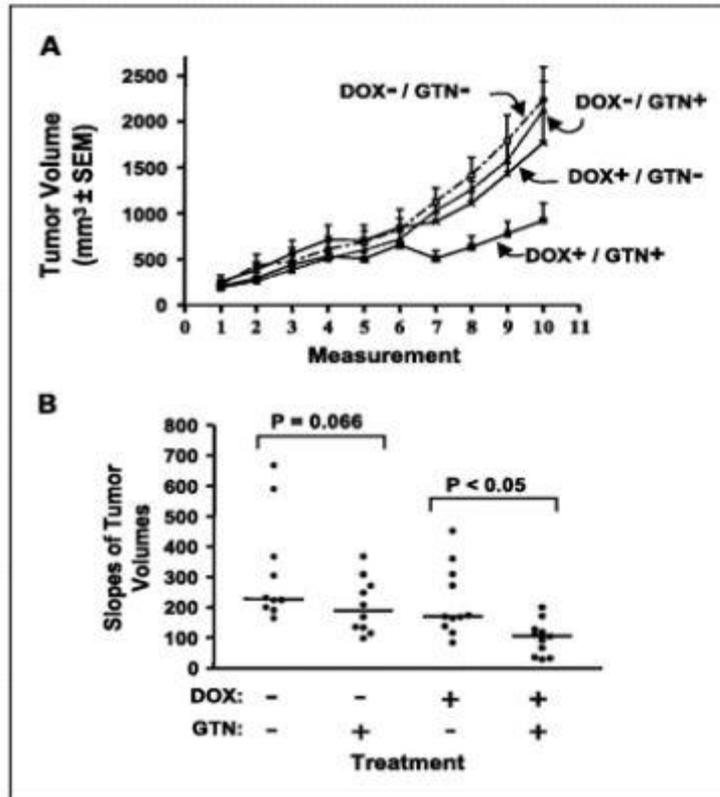
- Усиление антипролиферативного эффекта **доксорубина и паклитакселя** (клеточные линии рака предстательной железы и рака молочной железы)
- Усиление торможение роста ксенографтов рака предстательной железы при **комбинации с доксорубицином**
- Усиление эффективности **пеметрексата** (перевиваемая карцинома Льюис)

Нитроглицерин in vitro уменьшает резистентность к паклитакселю, индуцированную гипоксией



Клеточные линии рака предстательной железы человека DU-145 (A), PC-3 (B) и рака молочной железы человека MDA-MB-231 (C), растущие в условиях нормоксии (20% O₂) и гипоксии (0,5% O₂). Инкубация клеток, растущих в условиях гипоксии, с паклитакселем и нитроглицерином достоверно увеличивает эффект паклитакселя.

Нитроглицерин уменьшает резистентность к доксорубицину in vivo



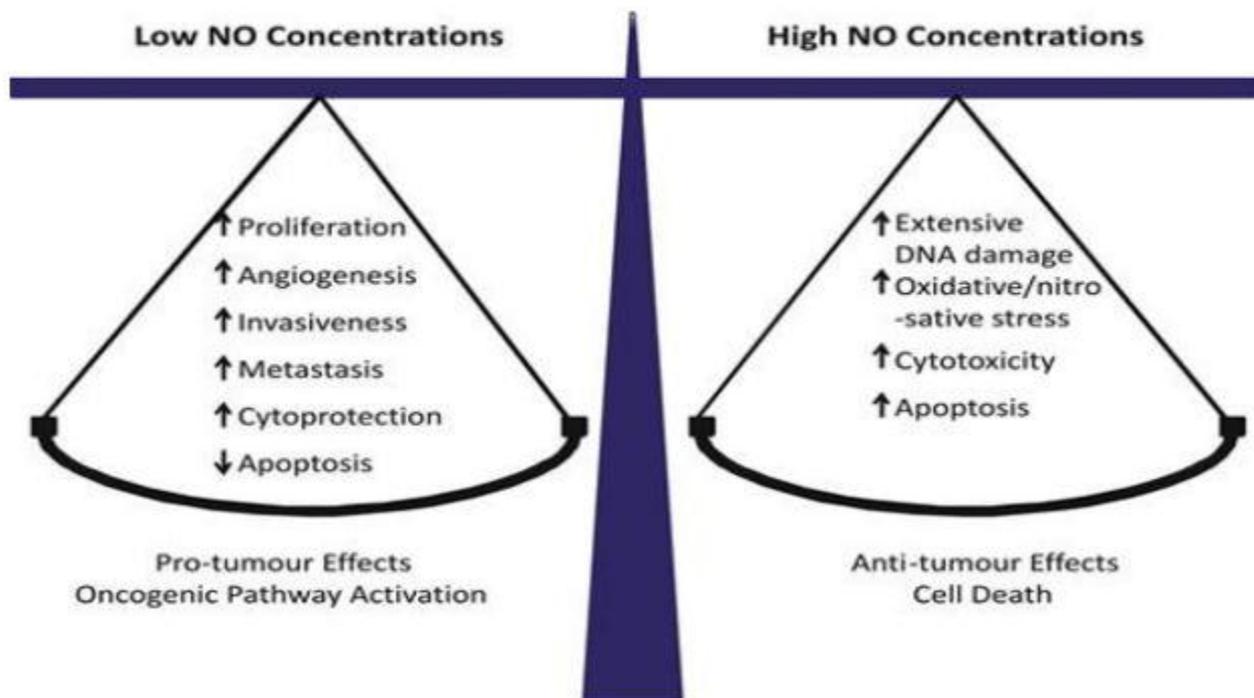
- Ксенографты рака предстательной железы человека РС-3, резистентные к доксорубицину.
- Доксорубицин и нитроглицерин по отдельности не влияют на рост опухоли.
- В/б введение доксорубицина и трансдермальное введение нитроглицерина на 55% тормозит рост опухоли (p<0,01)

Одним из указаний на эффективность применения нитроглицерина у онкологических больных считают результаты нескольких **ретроспективных** клинических исследований, в которых обнаружено, что **эффективность химиотерапии обычно была выше у больных, которым химиотерапия проводилась на фоне приема нитроглицерина в связи со стенокардией по сравнению с больными, которые нитроглицерин не получали.**

Проведено несколько **проспективных** исследований возможности повышения эффективности химиотерапии при добавлении к ней нитроглицерина. Большая часть этих исследований выполнена при **немелкоклеточном раке легкого (НМКРЛ). НГ применялся в виде пластыря, обеспечивающего постоянное регулируемое поступление препарата в кровь.**

Результаты этих исследований противоречивы.

Сложности использования нитроглицерина в качестве противоопухолевого средства связаны с тем, что **NO может воздействовать на опухоль как ингибитор, так и промотор опухолевого роста в зависимости от концентрации, микроокружения и типа клеток.** (Burke A. et al. Carcinogenesis, 2013, 34,503-512)



Диклофенак

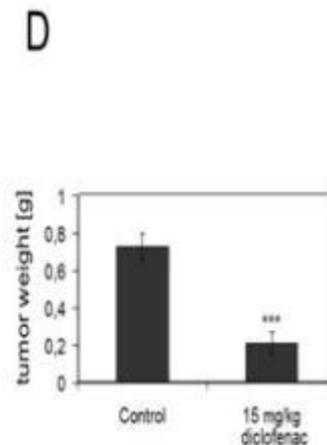
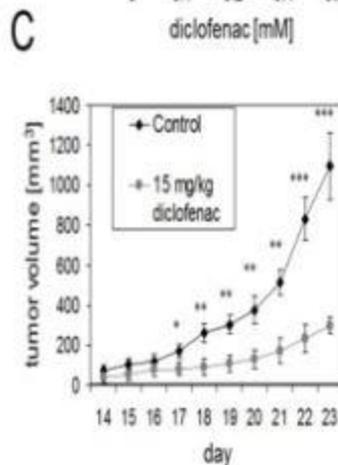
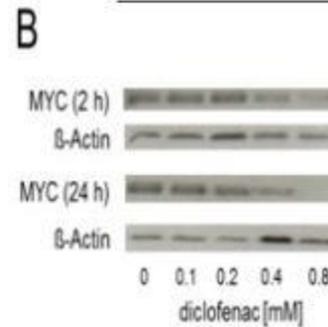
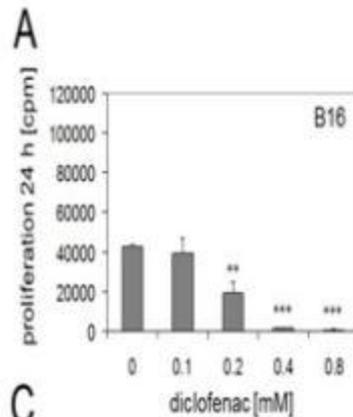
Решение включить диклофенак в список ReDO аргументировалось:

- результатами ретроспективных клинических наблюдений, указывающих на более благоприятное течение опухолевого процесса у онкологических больных, регулярно получающих этот препарат по поводу различных заболеваний,
- накопленными данными экспериментальных исследований *in vitro* и *in vivo*, указывающих на наличие у диклофенака **антипролиферативной и противоопухолевой активности**

Экспериментальное изучение противоопухолевых свойств диклофенака

- **Антипролиферативное действие** диклофенака показано на клеточных линиях колоректального рака, рака яичников, нейробластомы, глиобластомы
- **Противоопухолевое действие** показано на разных перевиваемых опухолях — меланоме В-16, глиоме CL261, рак толстой кишки С-26, нейробластома, рак поджелудочной железы РАНС02
- На клеточных линиях меланомы DM331 и гепатоцеллюлярного рака HepG2 обнаружен синергетический эффект сочетания **сорафениба** с диклофенаком

Диклофенак дозо-зависимо подавляет рост меланомы В-16



Диклофенак вводили в/бр. в дозе 15 мг/кг/ч/день через 14 дней после трансплантации опухоли, когда её объем достигал 50-80 мм³.

С - Торможение роста опухоли начало проявляться через 3 дня после начала лечения.

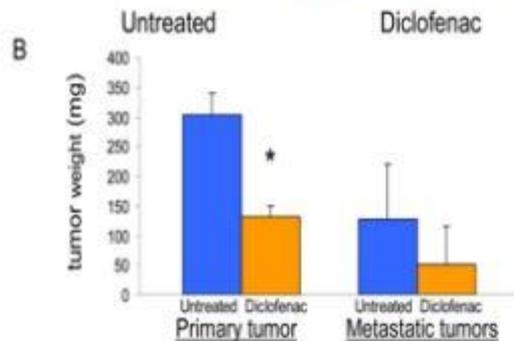
Д - К 23-му дню эксперимента вес опухоли у животных в контроле более чем в 3 раза превышал вес опухоли у мышей, получавших диклофенак

Ингибирование диклофенаком роста рака поджелудочной железы PANC02 (ортотопическая модель)

Диклофенак вводили р/о по 30 мг/кг/день, начиная с 3-го дня после трансплантации.



А- уменьшение размеров первичной опухоли поджелудочной железы и в/б метастазов на 11-й день лечения



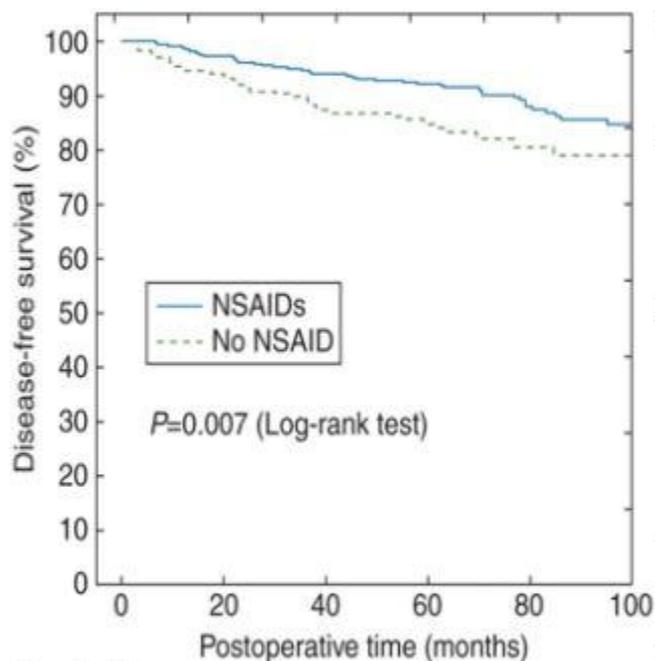
В — уменьшение веса опухоли и метастазов
N.Mayorek et al. PloS One , 2010, 5(9):e12715

Предполагаемые механизмы действия диклофенака

Ингибирование активности циклооксигеназы-2 (COX-2) и обусловленное этим подавление продукции простагландина E2, подавление трансдукции митогенных сигналов и неоангиогенеза

- индукция каспазо-зависимого апоптоза по митохондриальному пути
- ингибирование экспрессии транскрипционного фактора MYC, играющего важную роль в регуляции роста, дифференцировки и апоптоза клеток

Влияние НПВС (диклофенак и кеторолак) на длительность безрецидивного периода у больных раком молочной железы.



Number at risk							
NSAIDs	510	462	405	287	160	64	
No NSAID	210	174	148	113	53	8	

- Ретроспективное исследование (Бельгия)
- 720 больным ранним раком молочной железы выполнены сберегательные операции.
- 510 больным во время операции ввели диклофенак (75 мг, 177 пациенток) или кеторолак (20-30 мг, 363 пациентки).
- Медиана прослеживания за больными 69,8 мес.
- Достоверное увеличение безрецидивной выживаемости.

P. Forget et al. Br. J. Anaesth.
2014;113:182-187

Влияние НСПВС (диклофенак и кетеролак) на результаты хирургического лечения больных НМКРЛ (Forget et al. Ann.Surgery Oncol. 2013.20.suppl.3,650-660)

Ретроспективное исследование

255 больных операбельным НМКРЛ.

Диклофенак или кетеролак вводили в/м в начале операции

Снижение риска метастазирования на 84% (p=0,009)

Увеличение выживаемости на 45% (p=0,03)

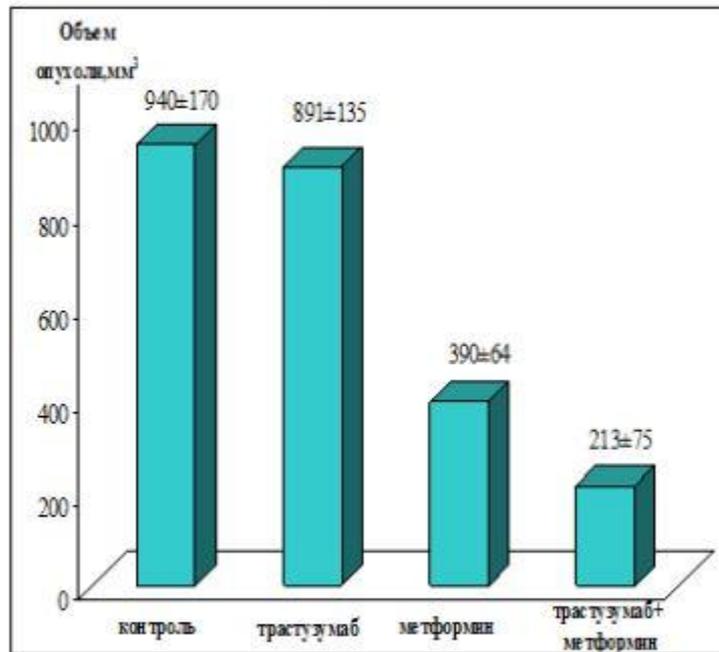
Положительный эффект от предоперационного введения НСПВП связывают с их противовоспалительным действием. Показано, что воспаление, сопровождающее хирургическое вмешательство, ведет к усилению ангиогенеза и подавлению апоптоза.

Метформин

- Первоначальный интерес к метформину со стороны онкологов базировался на результатах более 3 десятков ретроспективных эпидемиологических исследований и исследований типа «случай-контроль», показавших способность метформина предупреждать развитие злокачественных опухолей вследствие коррекции метаболического синдрома.
- Характерные для метаболического синдрома гиперинсулинемия и инсулинорезистентность способствуют не только возникновению опухоли, но и ухудшают течение опухолевого процесса и прогноз больных злокачественными опухолями.

Метформин эффективен при раке молочной железы, резистентном к трастузумабу (C.Cufi et. Oncotarget, 2012, 3, 395-398)

Средний объем опухоли к концу эксперимента



Эффект метформина связывают с селективной гибелью стволовых клеток рака молочной железы, резистентных к трастузумабу

Ксенографты рака молочной железы человека линии JMT-1, полученной из метастатического плеврита больной раком молочной железы, резистентной к трастузумабу.

Метформин вводили в дозе 200 мг/кг/день в течение 7 недель.

На основании результатов этого исследования в Испании организовано исследование II фазы эффективности сочетания трастузумаба с метформинном в неoadъювантной терапии больных HER+ раком молочной железы.

Усиление метформином противоопухолевого эффекта цисплатины (Qi X. et al. Sci.Rep. 2016, 6, 35788)

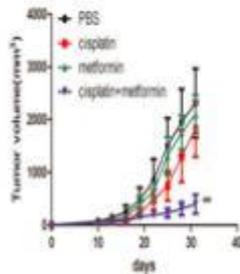
A



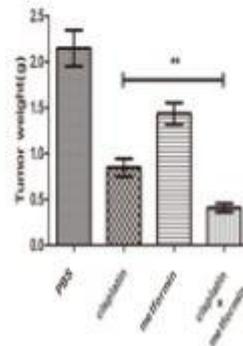
B



C



D



•Ксенографты плоскоклеточно-го рака полости рта человека

•Препараты вводили с 10-го дня после трансплантации опухоли в течение 21 дня.

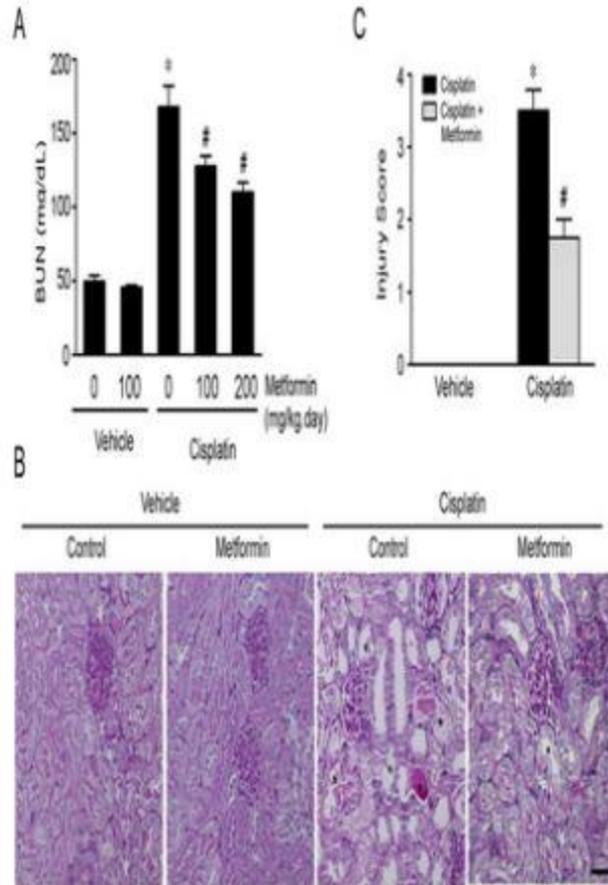
•А- фотографии мышей с опухолями, В - фотографии выделенных опухолей

•С – кривые роста опухолей

•Д – средний вес опухолей в каждой группе

(** $p \leq 0.01$)

Метформин предупреждает поражение почек, индуцированное цисплатиной (J.Li et al. Sci Rep. 2016, 6, 23975)



- У мышей –самцов CD1 индуцировали **острое поражение функции почек в/бр** введением цисплатины в дозе 20 мг/кг.
- **A – повышение уровня мочевины крови** через 2 дня после введения цисплатины и эффект предварительного введения метформина в дозе 100-200 мг/кг за 3 дня до введения цисплатины ($P<0.05$)
- **B – морфологические изменения канальцев почек** при введении цисплатины (апоптоз клеток) и предварительном введении метформина.
- **C – степень морфологических изменений канальцев почек** при введении цисплатины и предварительном введении метформина ($P<0.05$)

Метформин не влиял на отдаленные результаты лечения больных раком толстой кишки

Ретроспективное исследование (США)

1958 больных раком толстой кишки III ст., получавших после радикальной операции адьювантную химиотерапию (FOLFOX±цетуксимаб).

Сопутствующий диабет был у 267 больных, из них 115 лечились метформином, 152- другими антидиабетическими препаратами.

Не выявлено различий в безрецидивной выживаемости и в общей выживаемости между больными без диабета, леченых метформином и без метформина

Циметидин

Представление о возможной противоопухолевой активности циметидина основывалось на экспериментальных данных, которые указывали на повышенный уровень гистамина в различных опухолевых клетках и на его участие в клеточной пролиферации и ангиогенезе.

Показано, что в индуцированных диметилгидразином опухолях толстой кишки крыс агонист гистаминовых H₂-рецепторов стимулирует клеточную пролиферацию, а антагонисты рецепторов предупреждают этот эффект. В связи с этим предполагалось, что циметидин, как антагонист гистаминовых H₂-рецепторов, может влиять на течение опухолевого процесса.

Возможные механизмы противоопухолевого действия циметидина, установленные в экспериментах *in vitro* и *in vivo*

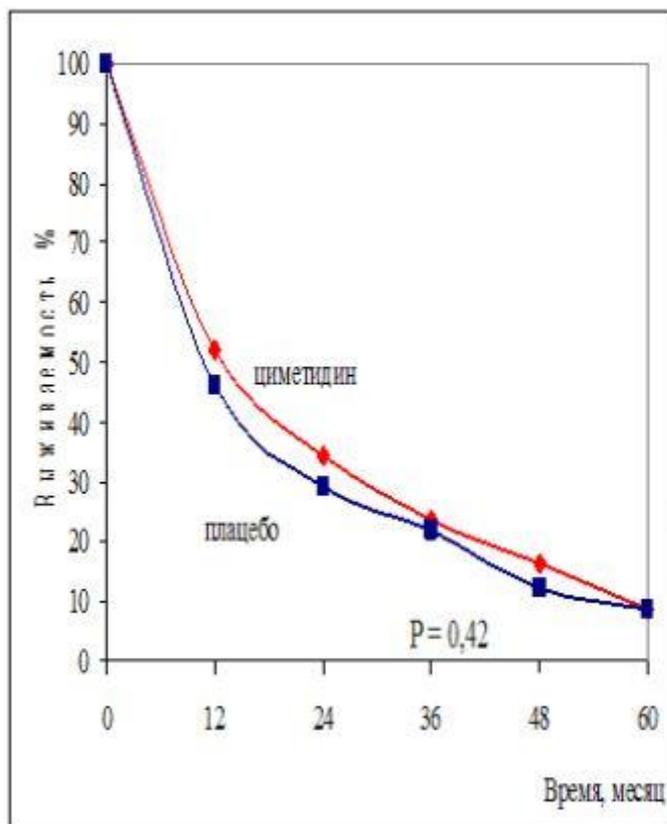
- Ингибирование фармакологической активности гистамина - промотора опухолевого роста.
- Блокирование адгезии опухолевых клеток к эндотелию сосудов, в результате ингибирования в эндотелиальных клетках экспрессии молекулы клеточной адгезии — E-селектина (антиметастатический эффект)
- Индукция апоптоза опухолевых клеток (активация каспаз и Araf-1, подавление экспрессии Bcl-2 и увеличение экспрессии Bax).
- Антиангиогенный эффект в результате подавления уровня VEGF.
- Ингибирование противоопухолевой иммуносупрессии в результате блокады гистаминовых H₂-рецепторов супрессорных Т-лимфоцитов.
- Увеличение продукции ряда цитокинов, в том числе ФНО- α , IL-10, IL-15 и интерферона- γ .

Противоопухолевое и антиметастатическое действие циметидина показано в экспериментах с ксенографтами разных опухолей человека:

- Рак желудка
- Колоректальный рак
- Рак легкого
- Рак яичников
- Гепатоцеллюлярный рак
- Меланома
- Мультиформная глиобластома, в том числе усиление эффекта телозамида
- Рак слюнной железы

Циметидин при раке желудка

M.Langman et al. Br.J.Cancer, 1999, 81,1356-1362



- Рандомизированное, двойное-слепое, плацебо- контролируемое исследование, (Англия)
- 435 больных раком желудка I- IV стадии.
- Циметидин по 400-800 мг/день до прогрессирования или смерти,
- Медианы выживаемости **радикально оперированных больных** 26 (циметидин) : 20 (плацебо) месяцев ($p=0,44$).
- Медианы выживаемости больных после паллиативных операций (7 мес) и **иноперабельных** больных (3мес) в сравниваемых группах одинаковы.

Проведено несколько сравнительно небольших клинических исследований эффективности циметидина при меланоме и почечно-клеточном раке.

Достоверных данных об эффективности циметидина при этих опухолях, в том числе при сочетании с цитокинами, не получено.

По данным ReDO в разных странах ведется несколько исследований эффективности циметидина при раке поджелудочной и предстательной железы, колоректальном раке.

Мебендазол -антигельминтный препарат широкого спектра действия

Один из механизмов антигельминтного действия мебендазола обусловлен влиянием на микротубулярный аппарат клеток глистов - ингибирование образования митотического веретена в результате подавления полимеризации и усиления деполимеризации тубулина

Мебендазол отличается от классических ингибиторов митотического аппарата (винбластин, паклитаксел) по сайтам взаимодействия с тубулином .

В отличие от других ингибиторов микротубулярного аппарата, мебендазол не обладает нейротоксичностью, что объясняют его взаимодействием с колхицин-связывающим сайтом тубулина

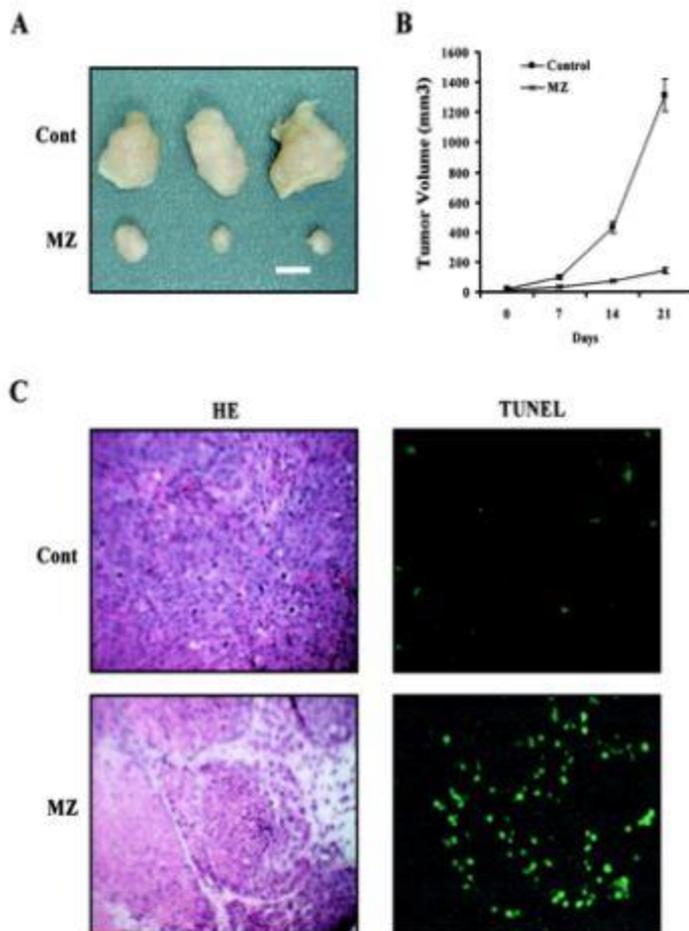
Антипролиферативный эффект мебендазола показан in vitro на клеточных линиях:

- немелкоклеточный рак легкого
- плоскоклеточный рак головы-шеи
- рак коры надпочечников
- мультиформная глиобластома
- рак толстой кишки
- химиорезистентный рак молочной железы
- холангиокарцинома
- рак желудка

Противоопухолевая активность мебендазола показана in vivo на ксенографтах опухолей человека:

- немелкоклеточный рак легкого
- рак коры надпочечников
- химиорезистентная меланома
- мультиформная глиобластома

Мебендазол ингибирует рост опухоли и индуцирует апоптоз



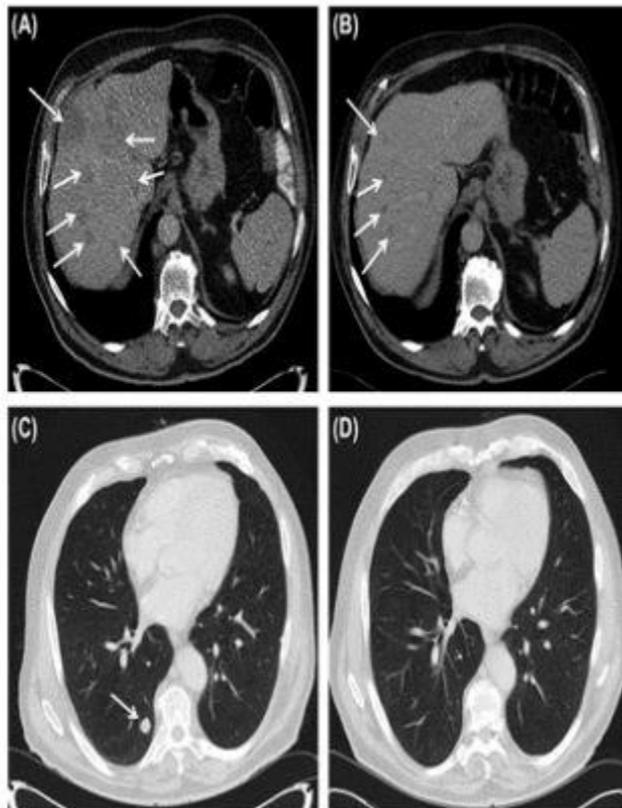
- Ксенографты НМКРЛ человека H460
- Мебендазол вводили р.о.по 1 мг/мышь через день в течение 3 недель
- А,В – торможение роста опухоли
- С – увеличение количества апоптотических клеток в опухолях после применения мебендазола

J. Sasaki et al. Mol Cancer Ther
2002;1:1201-1209

Возможные механизмы противоопухолевого действия мебендазола, установленные в экспериментах *in vitro* и *in vivo*

- **разрушение микротрубочек** в результате подавления полимеризации и усиления деполимеризации тубулина,
- **блок клеточного цикла в фазе G2/M,**
- **индукция апоптоза,**
- **подавление неоангиогенеза,**
- **ингибирование активности матриксной металлопротеазы-2 (антиметастатический эффект)**

КТ печени и легких до (А,С) и после (В,Д) лечения
мебендазолом



Negren P. et al. Acta oncologica, 2014, 53, 427-428 (Швеция)

Больной 72 лет, **метастатический рак толстой кишки** прогрессирование после лечения капецитабином, оксалиплатином, бевацизумабом, иринотеканом.

Мебендазол по 100мг 2 раза в день

Через 6 недель после начала лечения при контрольном КТ-обследовании зарегистрирована почти полная регрессия метастазов в легкие и лимфоузлы и значительная частичная регрессия метастазов в печень.

Через 8 месяцев после начала лечения мебендазолом обнаружены метастазы в мозг, прием МБ был прекращен.

- Больной 48 лет с **карциномой коры надпочечника** с прогрессированием после многократных курсов химиотерапии (митотан, 5-фторурацил, стрептозотоцин, бевацизумаб) и лучевой терапии. (Мичиганский университет)
- *Лечение мебендазолом проведено по требованию пациента, который из Интернета узнал о результатах экспериментального исследования мебендазола при адренокортикальных карциномах.*
- **Мебендазол по 100 мг 2 раза в день (стандартная доза при лечении гельминтозов)** в течение 19 месяцев, в течение которых сохранялась зарегистрированная после начала лечения **частичная ремиссия**. Все это время качество жизни пациента было удовлетворительным, побочных явлений не отмечали.
- Через 5 месяцев после прекращения лечения - прогрессирование (**длительность ремиссии 24 месяца**).

Заключение

- Для всех представленных лекарственных средств имеется большой массив информации, полученной в исследованиях in vitro и in vivo, который достаточно убедительно свидетельствует о наличии у них более или менее значительной противоопухолевой активности. Имеются также сведения об их эффективности у больных злокачественными опухолями, хотя и весьма противоречивые.
- Ответ на вопрос, достаточно ли этой информации для включения этих лекарств в стандарты лечения онкологических больных, пока не может быть утвердительным. В истории противоопухолевой химиотерапии достаточно много примеров, когда соединения с высокой противоопухолевой активностью по данным экспериментальных исследований, оказываются в клинике неэффективными.
- В соответствии с современными тенденциями только результаты специальных клинических испытаний, организованных в соответствии с принципами доказательной медицины, могут ответить на этот вопрос.
- Подобные исследования ведутся в разных странах. Возможно, через какое-то время мы узнаем о полученных в них результатах и, следовательно, о возможности официального перепрофилирования этих лекарств для применения в онкологии.

Благодарю за внимание!

