Гематологический научный центр РАМН

Московский физико-технический институт

Евгений Александрович Катруха

Классификация цитостатических препаратов на основе диаграммы состояния микротрубочек

Лаборатория криобиофизики клеток крови

Г.Т.Гурия

E-mail: katpyxa@blood.ru

Москва-2008

Классификация :

– система группировки объектов исследования или наблюдения в соответствии с их общими признаками

//wikipedia

– процесс организации эмирических данных и приведения их к обобщенным понятиям (классы, категории, субкатегории) для последующего выявления формальных связей между ними

//энциклопедический словарь

Классификация противоопухолевых препаратов согласно ВОЗ

- **Алкилирующие препараты**

  (хлорэтиламины, этиленимины, производные нитрозомочевины)

- **Антиметаболиты**

  (антагонисты пурина, пиримидина, фолиевой кислоты)

- **Препараты растительного происхождения**

  (алкалоиды, таксаны)

- **Цитотоксичные антибиотики**

  (антрациклины, актиномицины, флеомицины)

- **Другие противоопухолевые препараты**

  (ингибиторы топоизомераз и киназ, антитела, гормоны и т.д.)

Классификация противоопухолевых препаратов по типам биологических мишеней

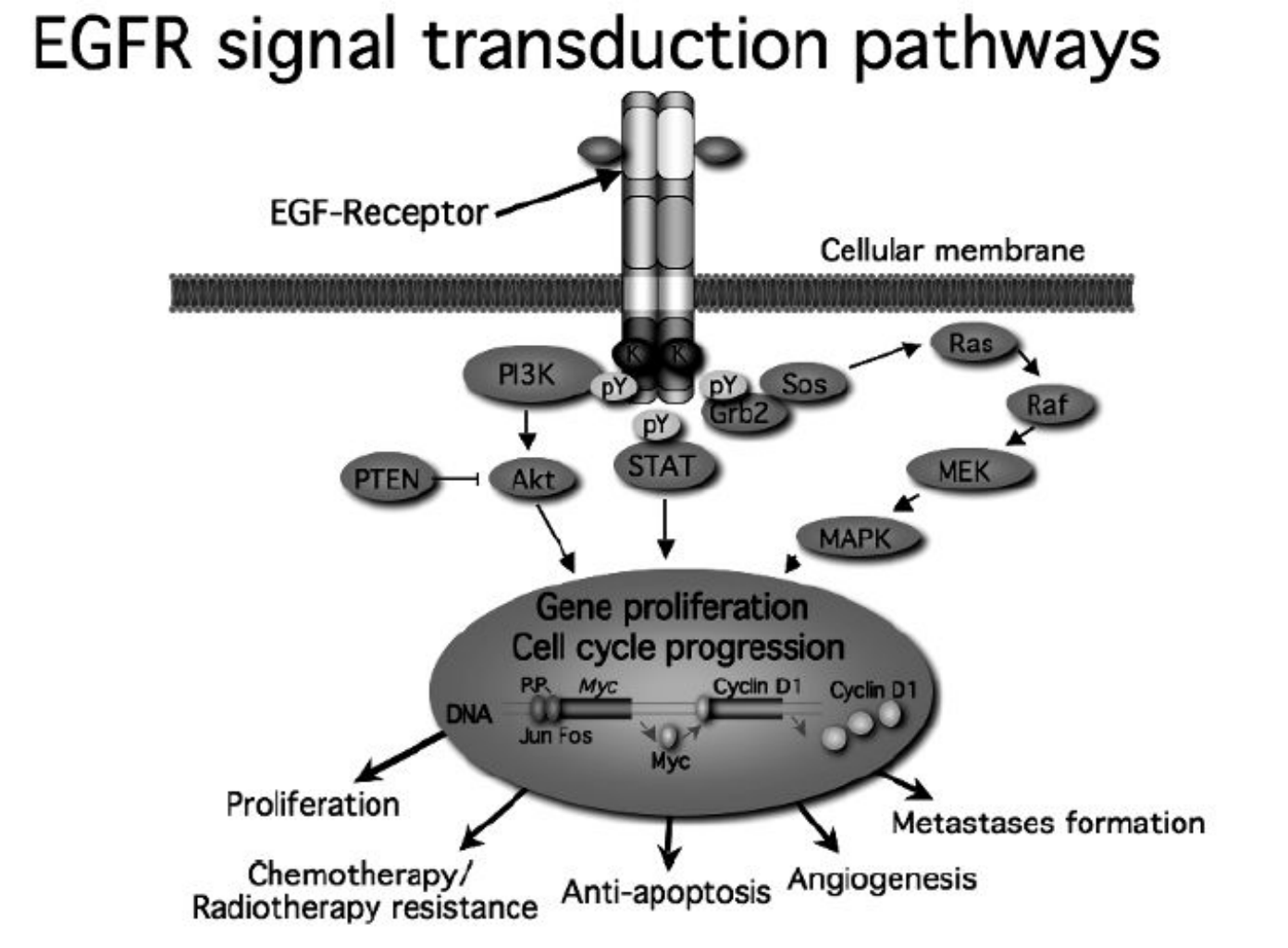
- **Подавление синтеза нуклеиновых кислот**
  - **Алкилирующие препараты**
  - **Ингибиторы топоизомераз**
  - **Интеркалирующие препараты**
- **Остановка митоза**
  - **Растительные алкалоиды**
- **Регуляторные и сигнальные каскады**
  - **Ингибиторы тирозиновых киназ, моноклональные антитела**

Классификация противоопухолевых препаратов (исторический ракурс)

Назначение ПП: ОСТАНОВКА ДЕЛЕНИЯ КЛЕТОК

- **Антиметаболиты** (метотрексат, гемцитабин, цитозар)
- **Ингибиторы топоизомераз** (топотекан, этопозид)
- **Алкилирующие препараты** (циклофосфамид, цисплатин)
- **ДНК-интеркаляторы** (антрациклины: доксорубуцин, эпирубицин)
- **Ингибиторы тирозиновых киназ** (иматиниб, гефитиниб)
- **Ингибиторы динамики микротрубочек** (паклитаксел, винбластин)

Действие ингибиторов тирозиновых киназ



Цитостатические препараты, ингибирующие сигнальные каскады

Название	Стадия	Мишень
Imatinib (Гливек)	Используется с 2001 года	bcr-abl kinase
Gefitinib (Иресса)	Используется с 2004 года	EGFR
Sorafenib (Нексавар)	Используется с 2005 года	Raf kinase, PDGF
Erlotinib (Тарцева)	Используется с 2005 года	EGFR
Nilotinib (Тасигна)	Используется с 2006 года	bcr-abl kinase
Dasatinib	Используется с 2006 года	bcr-abl kinase
Lapatinib	Используется с 2007 года	EGFR, HER2/neu

Drugs affecting growth of tumors (eds. Pinedo, Smorenburg), 2007, Birkhauser Verlag

Цитостатические препараты, ингибирующие сигнальные каскады

Название	Стадия	Мишень
ABX-EGF	Фаза II	EGFR
h-R3	Фаза II	EGFR
MDX-447	Фаза II	EGFR
EMD 72000	Фаза II	EGFR
Axitinib	Фаза III	VEGFR, cKIT
GW2016	Фаза III	EGFR
BIBW 2992	Фаза III	EGFR
EKB569	Фаза III	EGFR
CI-1003	Фаза III	EGFR
Cediranib	Фаза I	VEGF

Drugs affecting growth of tumors (eds. Pinedo, Smorenburg), 2007, Birkhauser Verlag

Цитостатические препараты, влияющие на динамику микротрубочек (МТ)

Название препарата	Стадия разработки	Тип воздействия
Vinblastine (Velban ®)	Используется с 1963 года	Ингибитор полимеризации МТ
Vincristine (Oncovin ®, Vincasar ®, Vincrex ®)	Используется с 1963 года	Ингибитор полимеризации МТ
Vinorelbine (Navelbine™)	Используется с 1989 года	Ингибитор полимеризации МТ
Paclitaxel (Taxol™)	Используется с 1993 года	Стабилизирует динамику МТ
Docetaxel (Taxotere™)	Используется с 1995 года	Стабилизирует динамику МТ

Kiselyov et al., Anti-Cancer Agents in Medical Chemistry, 2007, V.7, P.189-208

Цитостатические препараты, влияющие на динамику МТ

Название препарата	Стадия разработки	Тип воздействия
Vinflunine	Фаза III	Ингибитор полимеризации МТ
Ixabepilone (16-Aza-epothilone B)	Фаза III	Стабилизирует динамику МТ
RPR-109881A	Фаза III	Стабилизирует динамику МТ
Epothilone D	Фаза II	Стабилизирует динамику МТ
BMS-184476	Фаза II	Стабилизирует динамику МТ
Ortataxel	Фаза II	Стабилизирует динамику МТ
Rhizoxin	Фаза II	Ингибитор полимеризации МТ
Cemadotin	Фаза II	Ингибитор полимеризации МТ
Cryptophycin 52	Фаза II	Ингибитор полимеризации МТ
Mivobulin	Фаза II	Ингибитор полимеризации МТ
Batabulin	Фаза III	Ингибитор полимеризации МТ

Kiselyov et al., Anti-Cancer Agents in Medical Chemistry, 2007, V.7, P.189-208

Химиотерапия

Блочная система

- **Блок А (5-6 препаратов, 2-5 дней)**
- **Перерыв**
- **Блок Б (5-6 других препаратов, 2-5 дней)**
- **Перерыв**
- **Блок В (5-6 препаратов, 2-5 дней)**

Сочетаемость и токсичность препаратов в блоках? Существуют ли общие подходы?

Наглядность представления одновременного воздействия препаратов

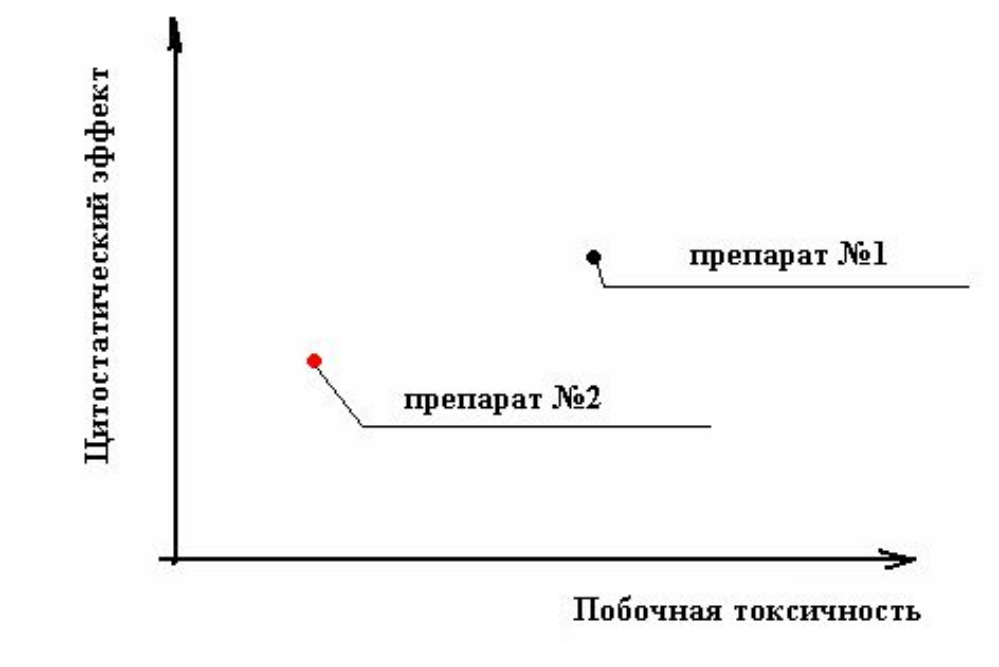


Диаграмма состояния

Графическое изображение всех возможных состояний системы в пространстве основных параметров

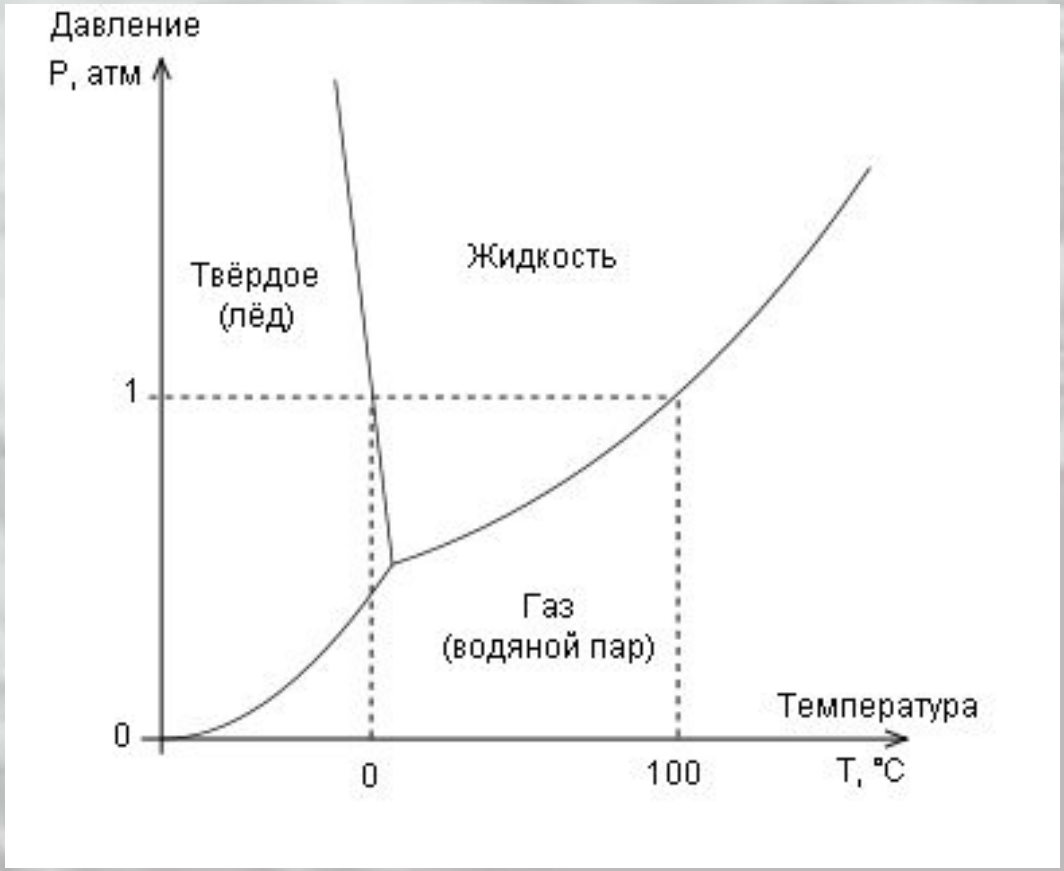


Диаграмма состояния воды

Диаграмма состояния

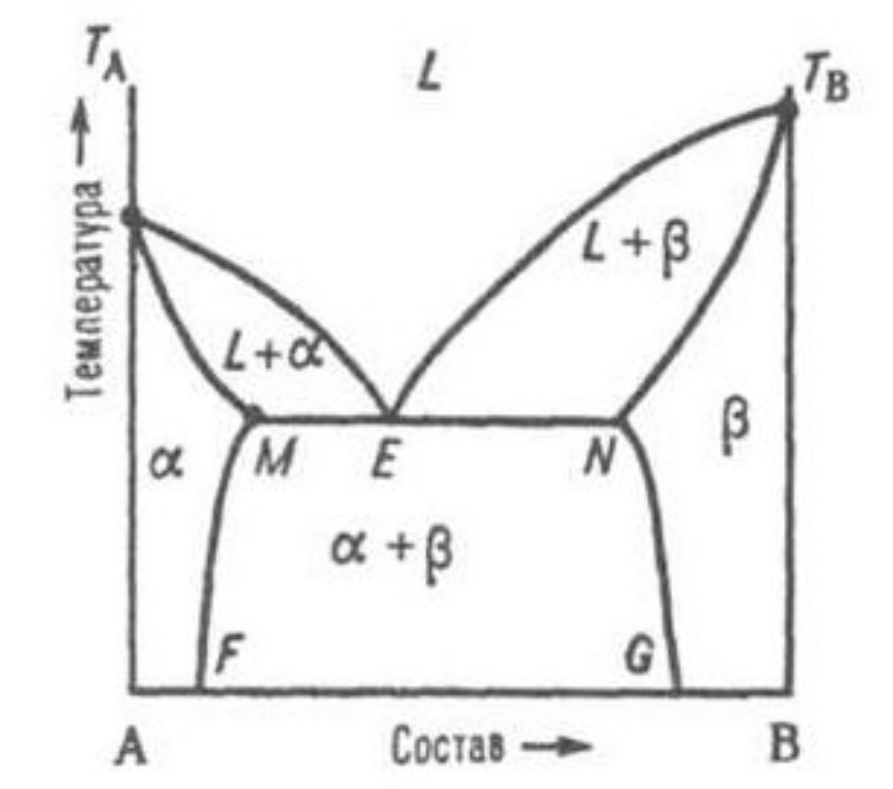


Диаграмма состояния двухкомпонентной системы

Наглядность представления одновременного воздействия препаратов

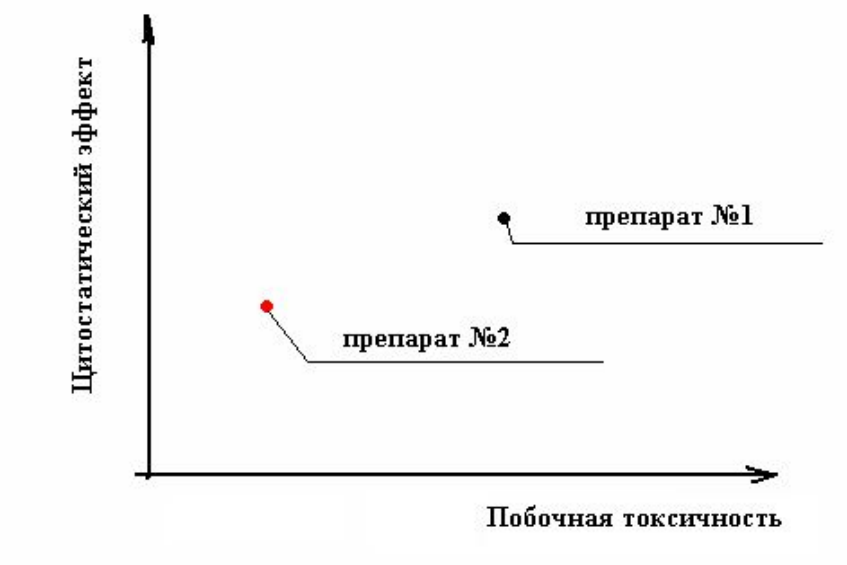
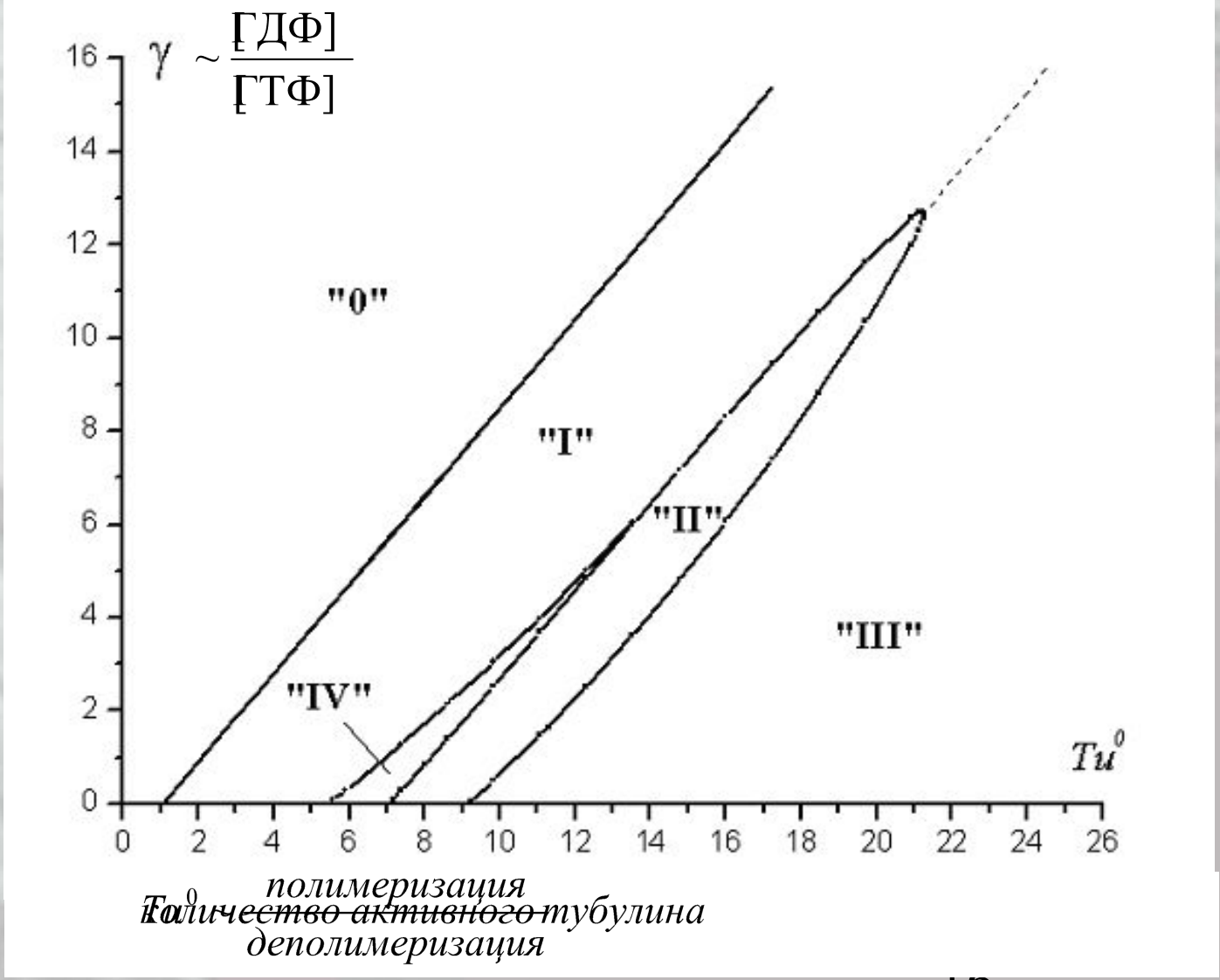


Диаграмма состояния тубулина



~~Количество активного~~ тубулина

Е.А. Катруха, Г.Т. Гурия, Динамические нестабильности тубулинового цитоскелета. Диаграмма состояния. // Биофизика, 2006, Т.51, вып.6, с.885-893.

Диаграмма состояния тубулина

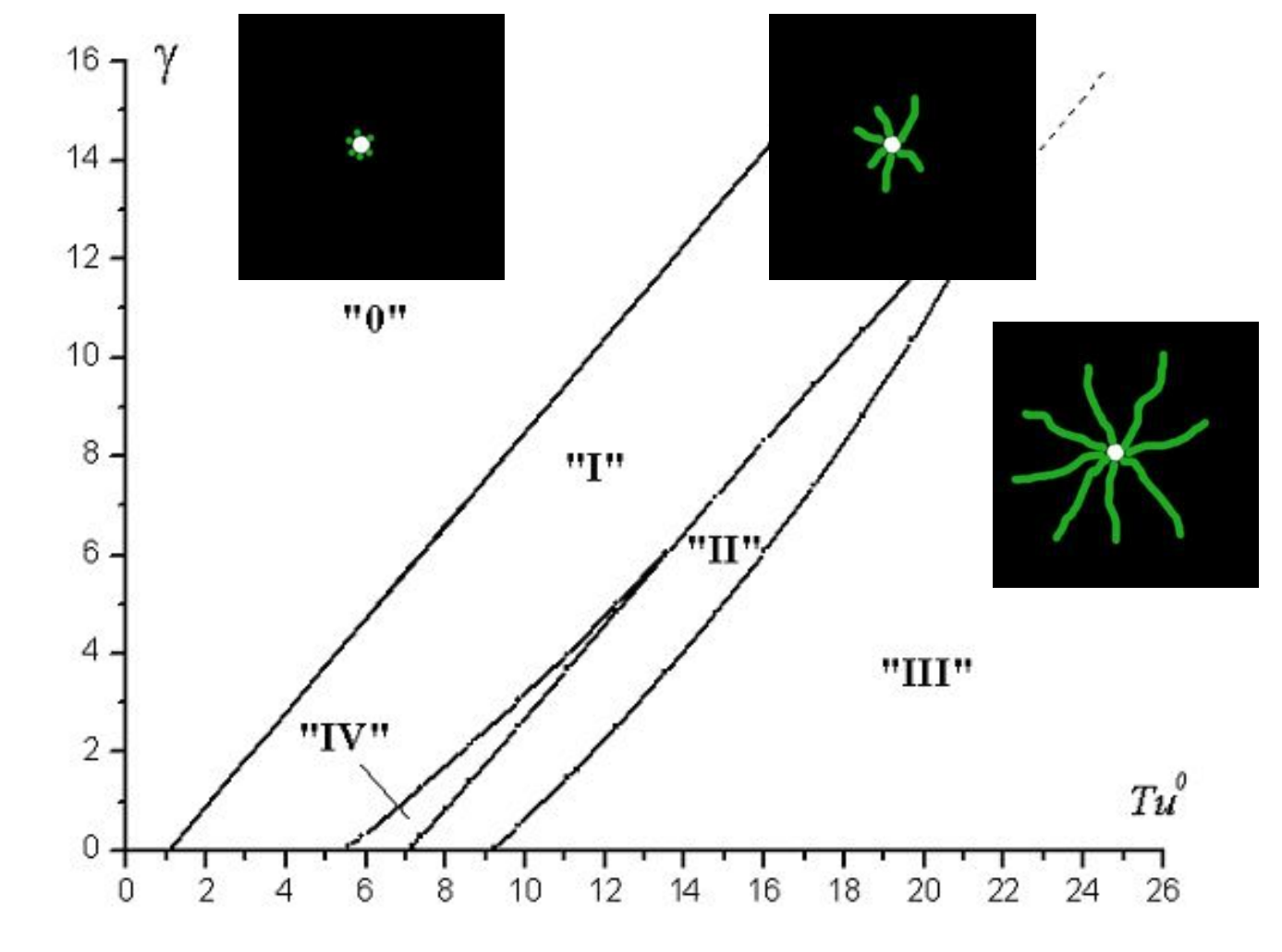


Диаграмма состояния тубулина

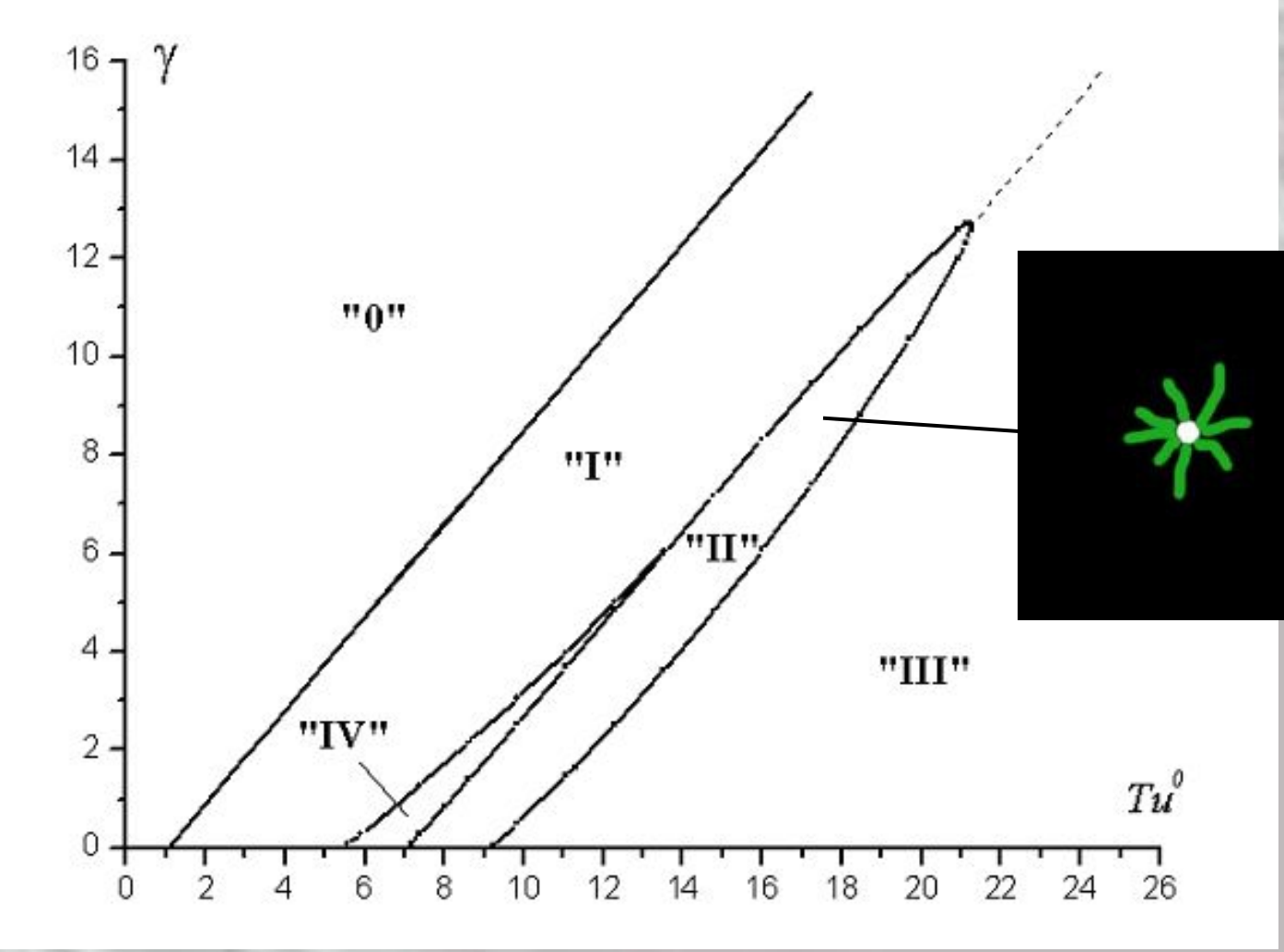
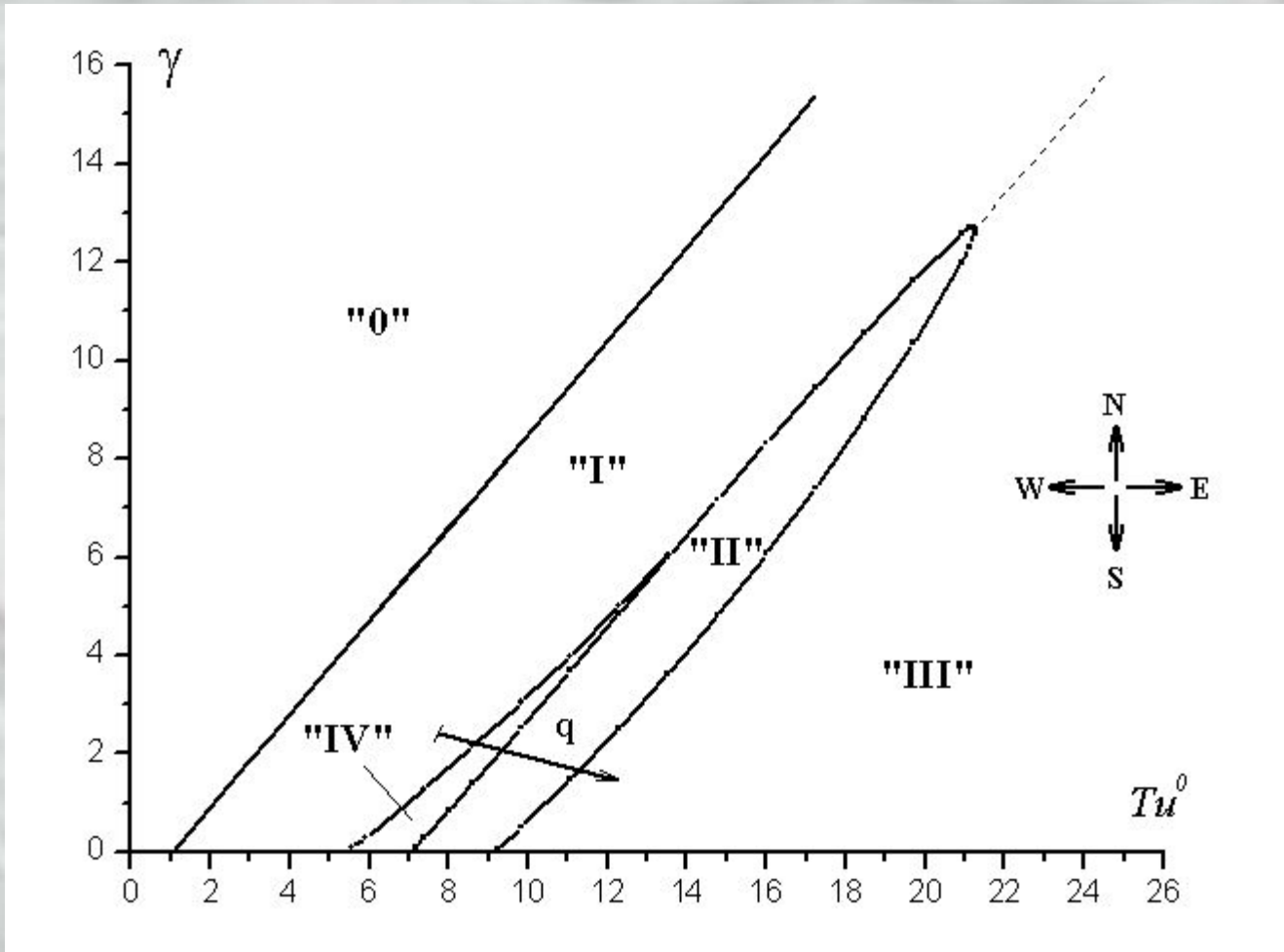


Диаграмма состояния тубулина



- несочетаемость препаратов (**W** + **S**) & (**N** + **E**) & (**N** + **S**) & (**W** + **E**)
- умеренная сочетаемость (**N** + **N**) & (**S** + **S**) & (**W** + **W**) & (**E** + **E**)
- эффект усиления (**N** + **W**) & (**S** + **E**)

=> уменьшение побочной токсичности

Классификация цитостатиков в свете полученных результатов

Название фактора	k_1[ГТФ]	k_2	k_3	k_{-1}[ГДФ]	Tu^0	$\frac{[ГТФ]}{[ГДФ]}$	Tu^0	γ	Класс
Доцетаксел, паклитаксел	—	↑	↓	—	—	—	↑	—	E
Винфлюнин, винорелбин	—	↑	↓	—	—	—	↑	—	E
Винбластин, винкристин	—	↓	↑	—	—	—	↓	—	W
Колхицин	—	—	↑	—	↓	—	↓	—	W
Гефитиниб, эрлотиниб	↑	—	—	↓	—	↑	—	↓	S
Сорафениб, лапаниниб	↑	—	—	↓	—	↑	—	↓	S
Иматиниб, нилотиниб	↓	—	—	↑	—	↓	—	↑	N
Дасатиниб	↓	—	—	↑	—	↓	—	↑	N

$$\gamma = \frac{k_{-1}[ГДФ]}{k_1[ГТФ]} \qquad Tu^0 = \frac{k_2}{k_3}\frac{N_{tot}}{N_A V}$$

Сочетаемость препаратов разных классов

	N	S	E	W
N	+	—	—	+
S	—	+	+	—
E	—	+	+	—
W	+	—	—	+

Литература

Е.А. Катруха, Г.Т. Гурия, Динамические нестабильности тубулинового цитоскелета. Диаграмма состояния. // Биофизика, 2006, Т.51, вып.6, с.885-893.

Е.А. Катруха, Г.Т. Гурия, Роль неустойчивостей, нелинейных колебаний и волн в регуляции тубулинового цитоскелета. // в сб. «Нелинейные волны-2006», отв. ред. А.В. Гапонов-Грехов, В.И. Некоркин, Нижний Новгород: ИПФ РАН, 2007. с.509-534.

Ряд текущих экспериментальных работ в этом направлении

• Choe MS, Chen Z, Klass CM, Zhang X, Shin DM. (2007) Enhancement of docetaxel-induced cytotoxicity by blocking epidermal growth factor receptor and cyclooxygenase-2 pathways in squamous cell carcinoma of the head and neck. //Clin Cancer Res. 2007 May 15;13(10):3015-23.

• Mimeault M, Johansson SL, Vankatraman G, Moore E, Henichart JP, Depreux P, Lin MF, Batra SK. (2007) Combined targeting of epidermal growth factor receptor and hedgehog signaling by gefitinib and cyclopamine cooperatively improves the cytotoxic effects of docetaxel on metastatic prostate cancer cells.// Mol Cancer Ther. 2007 Mar;6(3):967-78.

• Mimeault M, Venkatraman G, Johansson SL, Moore E, Henichart JP, Depreux P, Lin MF, Batra SK. (2007) Novel combination therapy against metastatic and androgen-independent prostate cancer by using gefitinib, tamoxifen and etoposide.//Int J Cancer. 2007 Jan 1;120(1):160-9.

• Popat S, Barbachano Y, Ashley S, Norton A, O'Brien M. (2008) Erlotinib, docetaxel, and gefitinib in sequential cohorts with relapsed non-small cell lung cancer. //Lung Cancer. 2008 Feb;59(2):227-31.

•http://clinicaltrials.gov/

Благодарности

Авторы благодарят профессора И.А. Воробьева
за ценные замечания

Гематологический научный центр РАМН

Московский физико-технический институт

Евгений Александрович Катруха

Классификация цитостатических препаратов на основе диаграммы состояния микротрубочек

Лаборатория криобиофизики клеток крови

Г.Т.Гурия

E-mail: katpyxa@blood.ru

Москва-2008