

# Inhibitory proteazomu/2. generace

## Současnost

V současnosti jsou v klinických testech následující látky<sup>[1]</sup>: **MLN9708** (Millenimu Pharmaceuticals), **CEP-18770** (Cephalon & Cell Therapeutics Europe), **Carfilzomib** (Proteolix) a **NPI-0052** (Nereus Pharmaceuticals).

### MLN9708

Je chemicky podobný bortezomibu a podobně jako bortezomib inhibuje 20S proteazom reverzibilně (po nějaké době se uvolní z místa navázání na 20S proteazom). Oproti bortezomibu je účinný také při perorálním podání. Na stránkách NCI (<https://www.cancer.gov/>) lze najít čtyři právě probíhající klinické testy (fáze 1-2) této látky (mnohočetný myelom, pevné nádory, lymfomy).

### CEP-18770

Také reverzibilní inhibitor 20S proteazomu (opět chemicky podobný bortezomibu), podává se však intravenózně. V současné době probíhá pouze jeden klinický test této látky (fáze 2, mnohočetný myelom).

Obě další látky jsou ireverzibilní inhibitory 20S proteazomu a patří do zcela jiných chemických skupin: na rozdíl od bortezomibu, který je odvozen od kombinace monoalkylborité kyseliny a dipeptidu, carfilzomib je kombinací epoxyketonu a tetrapeptidu a NPI-0052 je bicyklický  $\gamma$ -laktam- $\beta$ -lakton.

### NPI-0052

Je znám také jako salinosporamid A a byl původně izolován z jedné mořské bakterie. Pro tuto látku lze najít na stránkách NCI čtyři probíhající klinické testy (intravenózně, fáze 1, mnohočetný myelom, pevné nádory, lymfomy).

### Carfilzomib

Je testován v osmi klinických testech (intravenózně, fáze 1-2, lymfomy, leukemie, pevné nádory), v kombinaci s jinými léky dokonce už ve fázi 3 u pacientů s mnohočetným myelomem. VELCADE (bortezomib) však zatím zůstává stále jediným klinicky používaným inhibitorem proteazomu.

## Budoucnost

Původní Hershkova idea při jeho rozhovoru s Adamsem však nespočívala v tom zastavit degradaci proteinů jako takovou. **Inhibitory 20S proteazomu** zasahují příliš mnoho buněčných dějů najednou. Hershko uvažoval spíše o tom, jak ovlivnit degradaci konkrétních vybraných proteinů, o nichž se ví, že hrají významnou roli ve vzniku a progresi rakoviny. Pro takový přístup je nutné inhibovat konkrétní **E3 ligázy**, jež rozhodují o ubikvitinaci a degradaci těchto proteinů.

### MLN4924

Jde o první takovýto inhibitor, vstoupil do klinických testů zcela nedávno a pochází z produkce Millenium Pharmaceuticals<sup>[2]</sup>. Ve skutečnosti nejde o inhibitor přímo nějaké E3 ligázy, nýbrž o **inhibitor enzymu NAE** (NEDD8-activating enzyme), který reguluje jednu skupinu E3 ligáz. V tom smyslu MLN4924 představuje zcela unikátní přístup k léčbě rakoviny, jenž dosud nebyl vůbec vyzkoušen. Na stránkách NCI lze najít čtyři klinické testy této látky (intravenózně, fáze 1, melanom, leukemie, lymfomy, mnohočetný myelom a také pevné nádory).

## Odkazy

### Související články

- Degradací systém buňky
- Ubikvitinace
- Deubikvitinace
- Proteazom a jeho inhibitory
- Studie zaměřené na Inhibitory proteazomu
- Historie inhibitorů proteazomu
- Antabus

### Zdroj

- CVEK, Boris. Od ubikvitinu k antabusu. *Britské listy : deník o všem, o čem se v České republice příliš nemluví* [online]. 2011, roč. -, s. -, dostupné také z <<https://blisty.cz/legacy.blisty.cz/art/56680.html>>. ISSN 1213-1792.

## Reference

1. DICK, Lawrence R a Paul E FLEMING. Building on bortezomib: second-generation proteasome inhibitors as anti-cancer therapy. *Drug Discov Today* [online]. 2010, vol. 15, no. 5-6, s. 243-9, dostupné také z <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20116451>>. ISSN 1359-6446 (print), 1878-5832.
2. SOUCY, Teresa A, Peter G SMITH a Michael A MILHOLLEN, et al. An inhibitor of NEDD8-activating enzyme as a new approach to treat cancer. *Nature* [online]. 2009, vol. 458, no. 7239, s. 732-6, dostupné také z <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19360080>>. ISSN 0028-0836 (print), 1476-4687.