

Inhibitory proteazomu/historie

Úspěšná aplikace inhibitoru proteazomu **bortezomibu** (podává se jako lék pod názvem VELCADE®) proti mnohočetnému myelomu je považována, např. na stránkách amerického National Cancer Institute (<https://www.nci.nih.gov/>) (NCI), za exemplární „příběh úspěchu“, dodnes neuvěřitelný. Žádný jiný zásah do Ubikvitin-proteazomového systému (UPS), kromě využití bortezomibu, nebyl zatím schválen jako terapeutický přístup, aplikovatelný na lidských pacientech v běžné klinické praxi. O detailech objevu a vývoje bortezomibu se zmíníme níže, přičemž budeme vycházet ze tří hlavních zdrojů (kde není uvedeno jinak): z *rozhovoru s Julianem Adamsem* pro časopis Myeloma Today (<https://www.myeloma.org/?articleId=1029>) (6.5.2003), z článku *The Velcade Story* v Boston Globe (<http://www.bostonglobe.com>) (6.5.2007) a z článku *Velcade: First in a New Class of Cancer Drug* na stránkách Science Progress (Harvard Medical School) (<http://scienceprogress.hms.harvard.edu/index.html>).

Na Harvardu

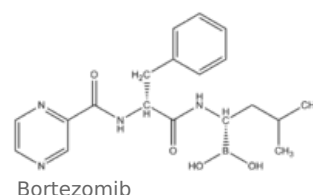
Jak už bylo zmíněno výše, Hershko a jeho skupina navazovali na práci skupiny prof. Goldberga z Harvardu, který také vymyslel název „26S proteazom“ pro entitu degradující v savcích buňkách proteiny nelyzozomální cestou. Goldbergova skupina postupně zjistila, že tyto proteazomy jsou ve všech eukaryotních buňkách a že v každé buňce jsou jich desítky tisíc. Goldberg si velice brzy uvědomil, že tyto objevy by mohly mít terapeutickou hodnotu, např. v léčení svalové atrofie, která mívá různé příčiny – hladovění, rakovinu, AIDS, TBC – a ústí do **nadbytečné degradace proteinů** proteazomy ve svalů.

Založení MyoGenics

S dalšími třemi harvardskými profesory, kteří báдали v této oblasti, konkrétně s T. Maniatisem, M. Rosenblattem a K. Rockem, založil v roce 1993 Goldberg společnost **MyoGenics**, jež měla dosažené poznání komercializovat v podobě nových léčiv. Zde byl také připraven první známý inhibitor proteazomu, nazvaný podle jména společnosti MG132. Ve spolupráci s K. Rockem se Goldbergovi podařilo prokázat roli, jakou hrají proteazomy v imunitním systému, a spolu s Maniatisovou laboratoří objevili význam proteazomu pro aktivaci NF-κB.

Syntéza bortezomibu

Na základě Maniatisova směru výzkumu se společnost MyoGenics přejmenovala na **ProScript** se zaměřením nyní už ne na svalovou atrofii, nýbrž na vztah mezi proteazomy (Pro) a regulací transkripce (Script). V té době Goldberg a jeho společníci zaměstnali chemika J. Adamse, který měl už zkušenosti s prací na vývoji nových léků ve velkých farmaceutických firmách. Adams na podzim 1994 vyvinul specifický a velmi silný inhibitor proteazomu pod názvem PS-341, pro nějž se později vžilo jméno **bortezomib**. V té době již Adams po konzultaci s A. Hershkem a za podpory T. Maniatisa věřil, že se ProScript musí zaměřit na aplikaci bortezomibu v léčbě rakoviny. A rok poté se poprvé podařilo ukázat, že bortezomib in vivo (v myších) potlačuje rakovinné bujení. Goldberg, většina zaměstnanců ProScriptu a také lidé zvenčí však byli přesvědčeni, že masivní aplikace bortezomibu u lidských pacientů bude mít fatální vedlejší účinky a **Adamsovo směřování nepodpořili**.



Cesta k LeukoSite

Klíčovým bodem obratu byl příchod D. Livingstona do vědecké rady ProScriptu, a také Adamsovo navázání spolupráce s E. Sausvillem z NCI. První klinický test bortezomibu, podávaného intravenózně jako lék VELCADE®, byl tak zahájen v říjnu 1998 pod vedením R. Orlowského na University of North Carolina, která celý test také financovala. V té době totiž ProScript už neměl peníze. Co se stalo dál?

V roce 1997 umřel bohatý filantrop W. Steinberg, jehož společnost Health Care Ventures vlastnila všechny akcie ProScriptu. Steinbergovi nástupci Adamsovu směru nevěřili a nakonec v červnu 1999 **prodali ProScript** za 2,7 milionů USD firmě **LeukoSite**, jež byla o tři měsíce později koupena firmou Millenium Pharmaceuticals za 635 milionů USD. Všechny tyto obchody se děly v rámci Cambridge v Massachusetts (<https://www.google.com/maps/search/cambridge/data=!4m2!2m1!4b1?sa=X&dg=dbrw&newdg=1>), kde sídlí také Harvardova univerzita (a za Charles River v Bostonu je zase Harvard Medical School a k ní přidružené kliniky jako např. Dana-Farber Cancer Institute).

Millenium Pharmaceuticals nekupovala LeukoSites kvůli VELCADE®, nýbrž jako konkurenta, jenž se podílel na vývoji protizánětlivých léčiv. Adams a jeho směr byli zcela bezvýznamnou součástí firmy LeukoSite.

Na půdě University of North Carolina

Mezitím klinický výzkum v Severní Karolíně ukázal, že bortezomib **nemá vážné vedlejší účinky** a může mít veliký potenciál pro léčbu některých rakovin. V roce 2000 tým R. Orlowského při aplikaci nízkých dávek bortezomibu, které bývají používány pouze pro ověření bezpečnosti léku, pozoroval naprosté vymizení mnohočetného myelomu u 47-leté pacientky. Za těchto okolností šéf onkologického oddělení v Millenium Pharmaceuticals, J. Bolen, již pochopil důležitost dalšího vývoje léku VELCADE® a stejně pozitivně byl Adamsovým snahám nakloněn také management, vedený M. Levinem.

Cesta k prosazení bortezomibu

Adams se spojil s K. Andersonem, odborníkem na mnohočetný myelom z Dana-Farber Cancer Institute (<https://www.dana-farber.org/>), a spolu přesvědčili Levina, aby Millenium zaplatilo náklady spojené s dalšími klinickými testy léku. Zásadní důležitost pro prosazení bortezomibu měly dvě další okolnosti:

1. Jednak se Adams a Anderson spojili s organizacemi pacientů, trpících mnohočetným myelomem. Pro tento druh rakoviny tehdy nebyla prakticky žádná fungující terapie, a proto zájem na povolení bortezomibu k běžnému klinickému použití byl obrovský.
2. Druhou zásadní okolností byla úzká spolupráce lidí z Millenium Pharmaceuticals s americkým úřadem pro povolování léčiv FDA (<https://www.fda.gov/>) (Food and Drug Administration).



Sídlo Dana-Farber Cancer Institute

Výsledky dalších klinických testů byly tak úžasné, že dne 13. května 2003 FDA povolil bortezomib pro léčbu pacientů s relapsujícím mnohočetným myelomem, a to ještě předtím, než byla dokončena 3. fáze klinických testů, která je obvykle pro takové povolení nezbytná. V roce 2008 byl bortezomib v USA povolen jako lék první volby proti mnohočetnému myelomu a dnes se používá zejména v kombinaci s jinými léčivy^[1]. Bortezomib je indikován k léčbě mnohočetného myelomu běžně i v Evropě, v Japonsku a jinde na světě. Pro Millenium Pharmaceuticals se tento lék stal velmi významným zdrojem příjmů (podle zmíněného článku v Boston Globe jde asi o třetinu všech zisků firmy). Ve mnoha případech bortezomib ovšem nepředstavuje úplnou léčbu nemoci, nýbrž „jen“ prodloužení života v řádu měsíců.

Účinnost bortezomibu

Podle jedné z nedávných studií ^[2] ze 64 pacientů s mnohočetným myelomem, kteří brali bortezomib, 9 % bylo vyléčeno a 41 % dosáhlo aspoň částečného potlačení nemoci. Medián trvání citlivosti nemoci na lék byl 8,4 měsíců a medián doby, než došlo k další progresi nemoci, byl 17,3 měsíců. V současné době existují stovky klinických testů bortezomibu proti mnohočetnému myelomu i dalším typům rakoviny. V zásadě se ukazuje, že **bortezomib selhává v případech pevných nádorů**, zatímco některé krevní nádory (lymfomy) jsou na něj citlivé (podrobnosti jsou v tabulce, více informací k jednotlivým klinickým testům lze najít na PubMedu (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>)).

Výsledky klinických testů bortezomibu (bez kombinace s jinými léčivy)
do roku 2010.

typ onemocnění	výsledky klinických testů
mnohočetný myelom	v klinické léčbě
lymfom plášťových buněk	v klinické léčbě
lymfom kožních T-buněk	signifikantní aktivita ve 2. fázi testů
MALT lymfom	signifikantní aktivita ve 2. fázi testů
Waldenströмова makroglobulinemie	signifikantní aktivita ve 2. fázi testů
chronická lymfocytární leukemie	biologická aktivita ve 2. fázi testů
dětská leukemie	nízká aktivita v 1. fázi testů
sarkomy měkkých tkání	nízká aktivita ve 2. fázi testů
malobuněčný karcinom plic	nízká aktivita ve 2. fázi testů
kolorektální karcinom	žádná aktivita ve 2. fázi testů
melanom	žádná aktivita ve 2. fázi testů
neuroendokrinní nádory	žádná aktivita ve 2. fázi testů
rakovina prsu	žádná aktivita ve 2. fázi testů
nemalobuněčný karcinom plic	žádná aktivita ve 2. fázi testů
karcinom žaludku a jícnu	žádná aktivita ve 2. fázi testů

Odkazy

Související články

- Degradační systém buňky
- Ubikvitinace
- Deubikvitinace
- Proteazom a jeho inhibitory
- Studie zaměřené na Inhibitory proteazomu
- Inhibitory proteazomu 2. generace
- 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. SAN MIGUEL, Jesús F, Rudolf SCHLAG a Nuriet K KHUAGEVA, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* [online]. 2008, vol. 359, no. 9, s. 906-17, dostupné také z <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18753647>>. ISSN 0028-4793 (print), 1533-4406.
2. RICHARDSON, Paul G, Wanling XIE a Constantine MITSIADES, et al. Single-agent bortezomib in previously untreated multiple myeloma: efficacy, characterization of peripheral neuropathy, and molecular correlations with response and neuropathy. *J Clin Oncol* [online]. 2009, vol. 27, no. 21, s. 3518-25, dostupné také z <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2717758/?tool=pubmed>>. ISSN 0732-183X (print), 1527-7755.