

Cemtirestat disulfid - nový prekurzor inhibítora aldoketoreduktáz

Aldoketoreduktázy a rakovina

Aldoketoreduktázy sú enzýmy, ktoré sú najlepšie charakterizované ako činidlá redukujúce glukózu. Podieľajú sa na patofyziológii diabetických komplikácií a taktiež metabolizujú produkty lipidovej peroxidácie, čím prispievajú za určitých okolností k vzniku zápalovej odozvy. Je veľmi dobre zdokumentované, že chronický zápal je spojený s progresiou rakoviny. Epidemiologické štúdie naznačujú, že viac ako 25 % všetkých prípadov rakoviny má úzky vzťah k chronickej infekcii a chronickému zápalu. Bola zaznamenaná zvýšená expresia aldoketoreduktáz v tumoroch pľúc, prsníka, prostaty, krčka maternice, testes a hrubého čreva a potvrdená ich úloha v etiológii kolorektálneho karcinómu.

Nevýhody súčasných riešení

Hoci sa extenzívne študoval rad inhibítorov aldoketoreduktáz, žiaden z nich neprekázal dostatočnú účinnosť v humánných klinických skúškach bez nežiaducich vedľajších účinkov. Stále teda existuje požiadavka na vývoj nových, účinných a bezpečných inhibítorov aldoketoreduktáz AKR1B1 a AKR1B10 ako potenciálnych liečiv diabetických komplikácií, zápalových ochorení a rakoviny. Cemtirestat (kyselina 3-merkpto-5H-1,2,4-triazino[5,6-b]indol-5-octová) bol navrhnutý a patentovaný ako vysoko účinný a selektívny inhibítor aldózareduktázy s antioxidantnými vlastnosťami. Nedávno bola opísaná schopnosť cemtirestatu zmiernovať symptómy periférnej neuropatie u ZDF a STZ-indukovaných diabetických potkanov. Ďalej bola preukázaná mimoriadne nízka cytotoxicita cemtirestatu in vitro a navyše neboli zaznamenané žiadne významné zmeny u potkanov Wistar v 120-dňovom toxikologickom teste.

Hoci cemtirestat vykazuje účinnú inhibíciu aldoketoreduktáz AKR1B1 a AKR1B10, bolo by výhodné zlepšiť jeho farmakokinetické vlastnosti ako pri orálnom, tak aj pri parenterálnom podaní, pričom takéto žiaduce zlepšenia zahŕňajú predovšetkým zlepšenie absorpciu z gastrointestinálneho traktu, predĺženie trvania účinku aktívnej zlúčeniny a najmä cieľnú distribúciu do rakovinových buniek. Orálne a parenterálne podávanie aktívnych inhibítorov aldoketoreduktáz môže viesť k neželaným účinkom v dôsledku vy-



Ilustračný obrázok
(Zdroj: unsplash.com/Yassine Khalfalli)

sokej lokálnej koncentrácie v zdravých tkanivách, ako je hepatotoxicita, poruchy trávenia, poruchy funkcie obličiek a iné.

Nové riešenie z UK a SAV

Tím pôvodcov z Centra experimentálnej medicíny SAV (Ing. Milan Štefek, CSc., RNDr. Lucia Kováčiková, PhD. a Ing. Marta Šoltésiová-Prnová, PhD.) a Univerzity Komenského v Bratislave (RNDr. Gabriela Addová, PhD. a doc. RNDr. Andrej Boháč, PhD.) navrhol inovatívne riešenie vyššie uvedených nedostatkov pomocou terapeutickéj stratégie založenej na podaní prekurzora (cemtirestat disulfid) aktívneho liečiva (cemtirestat).

Pri tejto stratégii (tzv. prodrug strategy) dochádza k uvoľneniu aktívneho liečiva po chemickej alebo metabolickej aktivácii neaktívneho prekurzora v mieste požadovaného účinku. Týmto prístupom sa môže výrazne zvýšiť dostupnosť liečiva v mieste účinku a znížiť toxicita v porovnaní s priamym podaním liečiva.

Cemtirestat disulfid bol syntetizovaný a testovaný s cieľom získať prekurzor účinného inhibítora aldózareduktázy. Samotný disulfid je ako inhibítor aldoketoreduktáz AKR1B1 a AKR1B10 neaktívny, ale po orálnom alebo parentálnom podaní je v tele metabolizovaný, a to prednostne v rakovinových bunkách

charakterizovaných vysokým redukčným potenciálom spôsobeným zvýšeným obsahom GSH v porovnaní so zdravými bunkami, za tvorby aktívneho inhibítora aldoketoreduktáz cemtirestatu. S ohľadom na kľúčovú úlohu aldoketoreduktáz AKR1B1 a AKR1B10 v etiológii viacerých typov rakoviny súvisiacich s chronickým zápalom sa predpokladá, že uvoľnenie cemtirestatu vo vnútri nádorových buniek redukciami jeho prekurzora by zvýšilo účinnosť a hlavne selektivitu pôsobenia liečiva.

Výhody nového riešenia

Predstavené inovatívne riešenie sa vyznačuje predovšetkým nasledujúcimi konkurenčnými výhodami:

- cieľná distribúcia účinného liečiva do rakovinových buniek, čím sa môže dosiahnuť vyššia účinnosť a menšie vedľajšie účinky (v porovnaní s cemtirestatom),
- predpokladaná vyššia účinnosť aj vzhľadom na symetriu cemtirestat disulfidu a poskytnutie naraz dvoch molekúl účinného inhibítora (cemtirestatu),
- efektívna premena prekurzora liečiva na liečivo viazaná na prirodzene zvýšené redukčné prostredie tumorov zabezpečí zvýšenú selektivitu pôsobenia,
- vďaka vyššej lipofilicite disulfidu sa očakáva jeho lepšia absorbovateľnosť v kyslom prostredí tumorov (v porovnaní s cemtirestatom).

Hľadá sa partner

Využitie predstaveného riešenia je možné v oblasti liečenia rakoviny, ktorá má pôvod v chronickom zápale, menovite rakoviny hrubého čreva, pľúc, prsníka, pečene, prostaty, pankreasu, endometria a krčka maternice. Predmetné riešenie je tiež použiteľné na liečenie rakoviny ako adjuvantné terapeutikum v kombinácii s klinicky používanými chemoterapeutikami, ktoré sú substrátom aldoketoreduktáz, ako sú napríklad doxorubicín a daunorubicín.

Cemtirestat disulfid, spôsob jeho prípravy, farmaceutický prostriedok s jeho obsahom a jeho použitie sú predmetom národnej (SK) patentovej prihlášky PP 50074-2020.

Pôvodcovia hľadajú priemyselných partnerov pre licencovanie daného riešenia.

KTT SAV a tím pôvodcov

www.ktt.sav.sk ●