

Prenamjena lijekova kao strategija u razvoju novih lijekova

Kozlina, Filip; Mlinarić, Zvonimir; Rajić Džolić, Zrinka

Source / Izvornik: **Farmaceutski glasnik, 2018, 74, 201 - 207**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:637270>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-03**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



Prenamjena lijekova kao strategija u razvoju novih lijekova

FILIP KOZLINA¹, ZVONIMIR MLINARIĆ¹, ZRINKA RAJIĆ DŽOLIĆ²

¹Studenti Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta, Ante Kovačića 1, 10 000 Zagreb

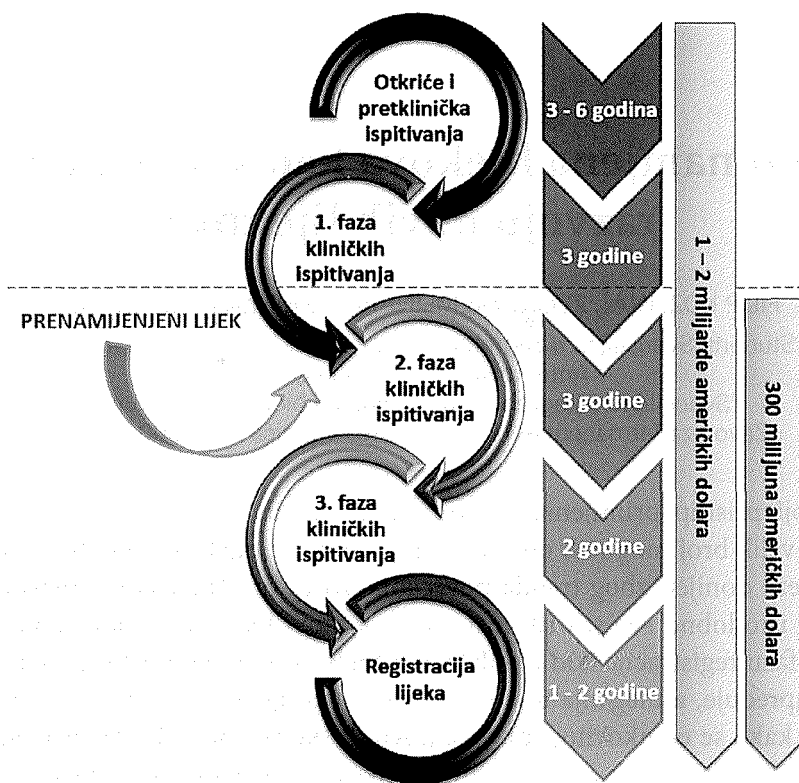
²Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Zavod za farmaceutsku kemiju, Ante Kovačića 1, 10 000 Zagreb

Koji pristup primijeniti u istraživanju novih lijekova? Na ovo pitanje postoji velik broj mogućih odgovora, no odluku o odabiru najboljeg pristupa sve je teže donijeti zbog trenda povećanja troškova istraživanja i razvoja lijekova, a istodobno sve strožih kriterija koje novi lijek mora zadovoljiti da bi prošao fazu registracije kod regulatornih tijela i došao na tržište (1). Iako znanost napreduje, a ulaganja u istraživanja novih lijekova su sve veća, primijećeno je kako se učinkovitost razvoja novih lijekova smanjuje. Znanstvenici su procijenili da se svakih devet godina učinkovitost razvoja novih lijekova smanjuje (2, 3).

Prenamjena lijekova zadnjih godina je postala sve češće primijenjena strategija u istraživanju lijekova. Smatra se da je otprilike 3000 kemijskih spojeva u nekom trenutku bilo registrirano kao lijek u nekoj zemlji, dok se od razvoja velikog broja potencijalnih lijekova odustalo u zadnjim fazama razvoja. Svi su ti spojevi posebno zanimljivi kao novi vodeći spojevi u terapiji bolesti za koje prvotno nisu ni bili dizajnirani, jer su već prošli prvu fazu kliničkih istraživanja u kojoj se na zdravim dobrovoljcima ispituje sigurnost primjene lijeka. Spojevi koji su tu fazu uspješno prebrodili mogu u novom ciklusu istraživanja odmah ući u drugu fazu kliničkih ispitivanja, gdje se ispituje učinkovitost lijeka na bolesnicima, što bitno skraćuje trajanje (s uobičajenih 12–15 na prosječno 6,5 godina), ali i troškove razvoja lijeka (s 1–2 milijarde na približno 300 milijuna USD) (slika 1.) (4, 5).

Primjeri prenamjene poznatih lijekova

Knjižnice spojeva u industriji i akademskoj zajednici mogu poslužiti kao izvori spojeva koji će se prenamijeniti za neku drugu indikaciju. Primjerice, u potrazi za novim lijekom za liječenje bipolarnog poremećaja, istraživačka

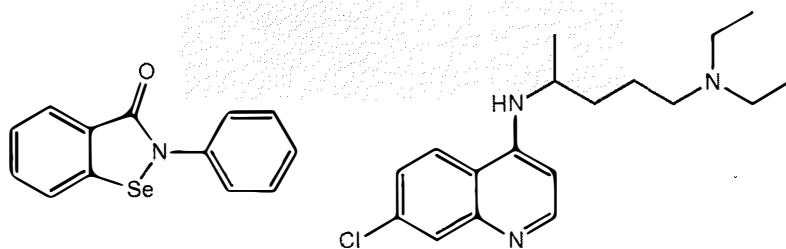


Slika 1. Usporedba tijeka razvoja novog lijeka i prenamijenjenog lijeka

skupina sa Sveučilišta u Oxfordu 2010. testirala je otprilike 450 spojeva iz zbirke Nacionalnog instituta za zdravlje SAD-a (*National Institute of Health, NIH*) koji su prošli ispitivanja sigurnosti primjene u ljudi, ali nisu dospjeli na tržište. Jedna od terapijskih opcija za liječenje bipolarnog poremećaja su litijeve soli. Točan mehanizam terapijskog djelovanja je nepoznat, ali je poznato da, osim ostalog, inhibiraju enzim inozitol monofosfatazu, zbog čega je u ovom istraživanju ispitana inhibicija toga enzima. Ebselen (slika 2.), spoj koji je izvorno bio razvijan za prevenciju moždanog udara, pokazao je snažno inhibitorno djelovanje prema navedenom enzimu (7). Nakon dodatnih istraživanja, koja su potkrijepila učinkovitost i sigurnost primjene (8, 9), Sveučilište u Oxfordu je počelo suradnju sa Sound Pharmaceuticals i ebselen je unutar jedne godine ušao u drugu fazu kliničkih ispitivanja za liječenje bipolarnog poremećaja (10).

Zanimljivu skupinu potencijalnih citostatika čine antimalarici, te se neki od njih kao što su artemisinin, artemeter, klorokin, kinin, tetraciklin i doksiciklin, sada nalaze u kliničkim ispitivanjima za liječenje karcinoma (11). Iako

njihov mehanizam citostatskog djelovanja i dalje nije u potpunosti razjašnjen, uočeno je da antimalarici povećavaju osjetljivost i inhibiraju razvoj rezistencije stanica karcinoma, te pojačavaju djelovanje citostatika. Jedan od mogućih razloga je inhibicija autofagije, što je pokazano na primjerima klorokina i artemisininina (12, 13). Primjena klorokina (slika 2.) se danas intenzivno istražuje kao dodatna terapija u različitim režimima kemoterapije tumora (14). Primjerice, dokazano je da klorokin potencira antiproliferativni učinak 5-fluorouracila na staničnu liniju humanog kolorektalnog adenokarcinoma (HT-29), koja je rezistentna na 5-fluorouracil (15). No, zbog neselektivne inhibicije makroautofagije, klorokin šteti i netumorskim stanicama što dovodi do toksičnosti lijeka (16). Već je dugi niz godina poznat i imunosupresivni potencijal klorokina i njegovog derivata hidroksiklorokina, te su provedena brojna ispitivanja kojima su opisani i mehanizmi imunosupresivnih učinaka klorokina, a posebice smanjenje ekspresije proupalnih citokina (16–20). Zahvaljujući tome, s vremenom su ovi lijekovi, osim u terapiji malarije, postali indicirani i u terapiji reumatoidnih bolesti i sistemskog eritemskog lupusa, što pokazuje kako se istraživanjem dobro poznatih lijekova može doći do novih terapijskih opcija za bolesti u čijoj ih terapiji na prvi pogled ne bi bilo lako zamisliti (21).

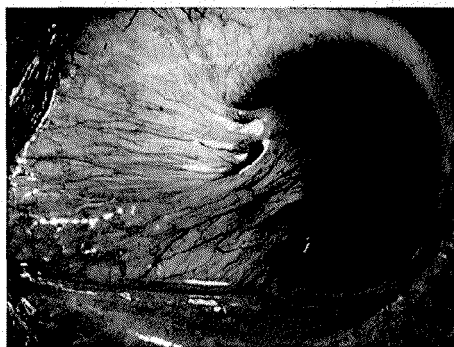


Slika 2. Ebselen i klorokin

Potreba za novim citostaticima sve je veća, dok su istodobno blaži kriteriji regulatornih tijela prema štetnim učincima i opsežnosti provedenih studija prilikom registracije novih antitumorskih lijekova. Zbog toga većina studija prenamjene lijekova za cilj ima razvoj novih citostatika. Valja napomenuti i da se za testiranja prenamjene lijekova najčešće biraju lijekovi koji su već dugo u primjeni i dobrog profila nuspojava, poput oralnog antidijabetika metformina (22–24). Primjerice, metformin se nalazi u drugoj fazi kliničkih ispitivanja za terapiju tumora mokraćnog mjehura u kombinaciji sa simvastatinom, još jednim lijekom koji je već dugo u primjeni te mu je profil nuspojava poznat (25).

Zdravstveni djelatnici, kako liječnici tako i ljekarnici, mogu zahvaljujući svom kliničkom iskustvu, pridonijeti istraživanju lijekova strategijom prenamjene.

Dobar je primjer dipiridamol – neselektivni inhibitor fosfodiesteraza, u primjeni već gotovo 60 godina. Sada se koristi kao antiagregacijski lijek u kombinaciji s acetilsalicilatnom kiselinom u sekundarnoj prevenciji moždanog udara (26). Ovaj bi vrlo stari lijek mogao pronaći novu indikaciju u terapiji pterigija, dobroćudne izrasline spojnice oka (slika 3.). Do tog neočekivanog otkrića došla je istraživačka grupa sa Sveučilišta u Arielu kroz razgovor i suradnju s onkolozima, koji su primijetili da je sindrom suhog oka smanjen kod pacijenta koji su primili kapi s dipiridamolom (27). Kako je taj lijek poznat već pola stoljeća, pokazao se sigurnim kod brojnih puteva primjene (28) i zahvaljujući tome, u obliku očnih kapi nalazi se u drugoj fazi kliničkih ispitivanja u terapiji pterigija (29).



Slika 3. Pterigij

Prenamjena starih lijekova mogla bi dati nadu i pacijentima u siromašnim tropskim zemljama, koji se bore s parazitarnim infekcijama, poput malarije, leishmanijaze i tripanosomijaze (30, 31). Nekoliko različitih istraživanja pokazalo je da inhibitori humane histonske deacetilaze, poput citostatika vorinostata, inhibiraju taj enzim i u plazmodija, posebice *P. falciparum*. Zbog toga vorinostat osim citostatskog pokazuje i antimalarijsko djelovanje (32, 33), a njegovi se derivati istražuju kao potencijalni novi antimalarici (34).

Nedostaci pristupa prenamjene lijekova

Kao i svaki drugi pristup u istraživanju, prenamjena postojećih lijekova ima svoje nedostatke. Ona se može s relativnom sigurnošću provesti samo ako bi doza i put primjene za novu indikaciju bili vrlo slični staroj. Mijenjaju li se ti parametri značajno, lijek će morati ponovno proći prvu fazu kliničkih ispitivanja. Uz to, brojne molekule koje bi se mogle prenamijeniti mogu ostati zapostavljene u bankama spojeva različitih farmaceutskih kompanija (4).

Zaključak

Jedna od mogućih strategija u razvoju novih lijekova može biti ispitivanje djelovanja već poznatih lijekova u novim indikacijama, Prenamjena lijekova mogla bi omogućiti značajne uštede industriji uz istodobno brži dolazak novih farmakoterapijskih opcija u zdravstvene sustave, osobito kada je moguće preskočiti prvu fazu kliničkih ispitivanja. Dodatno je intrigantna mogućnost otkrića lijekova učinkovitih protiv rezistentnih bakterija ili tumora.

Navedeni pristupi u istraživanju lijekova mogli bi biti interesantni fakultetima i manjim farmaceutskim tvrtkama, koje nemaju financijska sredstva s kakvima raspolažu velike farmaceutske kompanije, a mogu efikasno proučavati mogućnosti prenamjene lijekova. Prenamjena lijekova već je prihvaćena kao zaseban pristup u istraživanju lijekova, te će potaknuti farmaceutsku industriju i akademske institucije da problem nedostatka novih lijekova sagledaju iz nove perspektive.

Repurposing as a strategy for drug discovery

F. Kozlina, Z. Mlinarić, Z. Rajić Džolić

Abstract

As costs for the drug discovery and development rise, alternative paths to new drugs are being investigated. Drug recycling and repurposing present useful approach in getting the drug to the market. Drugs which are recycled for new indications have already gone through the 1st phase of clinical trials, which significantly reduces time and money needed for the development, as they can go to the 2nd phase of clinical trials directly. Here we describe examples depicting drug recycling in the drug development process.

1. Paul SM, Mytelka DS, Dunwiddie CT, Persinger CC, Munos BH, Lindborg SR, Schacht AL. How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge. *Nat Rev Drug Discov.* 2010; 9:203–214.
2. Schumacher A, Gassmann O, Hinder M. Changing R&D models in research-based pharmaceutical companies. *J Transl Med.* 2016; 14:105.
3. Scannell JW, Blanckley A, Boldon H, Warrington B. Diagnosing the decline in pharmaceutical R&D efficiency. *Nature Rev. Drug Discov.* 2012; 11:191–200.
4. Nosengo N. Can you teach old drugs new tricks? *Nature.* 2015; 534:314–316.
5. Chong CR, Sullivan DJ Jr. New uses for old drugs. *Nature.* 2007; 448:645–646.
6. Giordanetto F, Boström J, Tyrchan C. Follow-on drugs: How far should chemists look? *Drug Disc Today.* 2011; 16(15):722–732.

7. Singh N, Halliday AC, Thomas JM, Kuznetsova OV, Baldwin R, Woon EC, Aley PK, Antoniadou I, Sharp T, Vasudevan SR, Churchill GC. A safe lithium mimetic for bipolar disorder. *Nat Commun.* 2013; 4:1332.
8. Singh N, Sharpley AL, Emir UE, Masaki C, Herzallah MM, Gluck MA, Sharp T, Harmer CJ, Vasudevan SR, Cowen PJ, Churchill GC. Effect of the Putative Lithium Mimetic Ebselen on Brain Myo-Inositol, Sleep, and Emotional Processing in Humans. *Neuropsychopharmacology.* 2016; 41(7):1768–1778.
9. Masaki C, Sharpley AL, Cooper CM, Godlewska BR, Singh N, Vasudevan SR, Harmer CJ, Churchill GC, Sharp T, Rogers RD, Cowen PJ. Effects of the potential lithium-mimetic, ebselen, on impulsivity and emotional processing. *Psychopharmacology.* 2016; 233:2655–2661.
10. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03013400>, datum pristupa: 30.11.2017.
11. Duffy R, Wade C. Discovery of anticancer drugs from antimalarial natural products: a MEDLINE literature review. *Drug Discov. Today* 2012; 17:942–953.
12. Cheng C, Wang T, Song Z, Peng L, Gao M, Hermine O, Rousseaux S, Khochbin S, Mi JQ, Wang J. Induction of autophagy and autophagy-dependent apoptosis in diffuse large B-cell lymphoma by a new antimalarial artemisinin derivative, SM1044. *Cancer Med.* 2017; 26: 1–17.
13. Kimura T, Takabatake Y, Takahashi A, Isaka Y. Chloroquine in cancer therapy: a double-edged sword of autophagy. *Cancer Res.* 2013; 73:3–7.
14. Pascolo S. Time to use a dose of Chloroquine as an adjuvant to anti-cancer chemotherapies. *Eur J Pharmacol.* 2016; 771:139–44.
15. Sasaki K, Tsuno NH, Sunami E, Tsurita G, Kawai K, Okaji Y, Nishikawa T, Shuno Y, Hongo K, Hiyoshi M, Kaneko M, Kitayama J, Takahashi K, Nagawa H. Chloroquine potentiates the anti-cancer effect of 5-fluorouracil on colon cancer cells. *BMC Cancer.* 2010; 10:370–380.
16. Manic G, Obrist F, Kroemer G, Vitale I, Galluzzi L. Chloroquine and hydroxychloroquine for cancer therapy. *Mol Cell Oncol.* 2014; 1(1):e29911.
17. Jeong JY, Jue DM. Chloroquine inhibits processing of tumor necrosis factor in lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 macrophages. *J Immunol.* 1997; 158: 4901–7.
18. Bondeson J, Sundler R. Antimalarial drugs inhibit phospholipase A2 activation and induction of interleukin 1beta and tumor necrosis factor alpha in macrophages: implications for their mode of action in rheumatoid arthritis. *Gen Pharmacol.* 1998; 30:357–66.
19. Karres I. Chloroquine inhibits proinflammatory cytokine release into human whole blood. *Am J Physiol.* 1998; 274:R1058–64.
20. Weber SM, Levitz SM. Chloroquine interferes with lipopolysaccharide-induced TNF-alpha gene expression by a non lysosomotropic mechanism. *J Immunol.* 2000; 165:1534–40.
21. Bezerra EL, Vilar MJ, da Trindade Neto PB, Sato EL. Double-blind, randomized, controlled clinical trial of clofazimine compared with chloroquine in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2005; 52:3073–8.
22. Chae YK, Arya A, Malecek MK, Shin DS, Carneiro B, Chandra S, Kaplan J, Kalyan A, Altman JK, Plataniias L, Giles F. Repurposing metformin for cancer treatment: current clinical studies. *Oncotarget.* 2016; 7(26):40767–40780.

23. Pryor R, Cabreiro F. Repurposing metformin: an old drug with new tricks in its binding pockets. *Biochem J.* 2015; 471(3):307–22.
24. Ishida J, Konishi M, Ebner N, Springer J. Repurposing of approved cardiovascular drugs. *J Transl Med.* 2016; 14:269.
25. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02360618>, datum pristupa 30.11.2017.
26. http://www.cochrane.org/CD001820/STROKE_dipyridamole-for-preventing-stroke-and-other-vascular-events-in-patients-with-vascular-disease, datum pristupa: 30.11.2017.
27. Carlock BH, Bienstock CA, Rogosnitzky M. Pterygium: Nonsurgical Treatment Using Topical Dipyridamole – A Case Report. *Case Rep Ophthalmol.* 2014; 5:98–103.
28. Rogosnitzky M, Isakov I, Wlassoff W, Ingram A, Barishak YR. Ocular Applications of Dipyridamole: A Review of Indications and Routes of Administration. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2016; 32:83–89.
29. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02782260>, datum pristupa: 30.11.2017.
30. Ferreira LG, Andricopulo AD. Drug repositioning approaches to parasitic diseases: a medicinal chemistry perspective. *Drug Discov Today.* 2016; 21(10):1699–1710.
31. Andrews KT, Fisher G, Skinner-Adams TS. Drug repurposing and human parasitic protozoan diseases. *Int J Parasitol Drugs Drug Resist.* 2014; 4(2):95–111.
32. Ontoria JM, Paonessa G, Ponzi S, Ferrigno F, Nizi E, Biancofiore I, Malancona S, Graziani R, Roberts D, Willis P, Bresciani A, Gennari N, Cecchetti O, Montegudo E, Orsale MV, Veneziano M, Di Marco A, Cellucci A, Laufer R, Altamura S. Discovery of a Selective Series of Inhibitors of Plasmodium falciparum HDACs. *ACS Med Chem Lett.* 2016; 7:454–459.
33. Hansen FK, Sumanadasa SDM, Stenzel K, Duffy S, Meister S, Marek L, Schmetter R, Kuna K, Hamacher A, Mordmuller B, Kassak MU, Winzeler EA, Avery VM, Andrews KT, Kurz T. Discovery of HDAC inhibitors with potent activity against multiple malaria parasite life cycle stages. *Eur J Med Chem.* 2014; 82:204–213.
34. Rajčić Džolić Z, Beus M, Mlinarić Z, Zorc B. Design and synthesis of sahaquines, potential dual-acting antimalarials. 7th EFMC International Symposium on Advances in Synthetic and Medicinal Chemistry (knjiga sažetaka) 2017.

Primljeno 28. prosinca 2018.