

Sorafenib i srodni spojevi - inhibitori kinaza u liječenju karcinoma

Vidović, Josipa; Ubrekić, Tomislav; Lović, Diana; Beus, Maja; Rajić Džolić, Zrinka

Source / Izvornik: **Farmaceutski glasnik, 2014, 70, 577 - 586**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:956425>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-18**



Repository / Repozitorij:

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



Sorafenib i srodni spojevi – inhibitori kinaza u liječenju karcinoma

JOSIPA VIDOVIĆ, TOMISLAV UBREKIĆ, DIANA LOVIĆ, MAJA BEUS,
ZRINKA RAJIĆ DŽOLIĆ

Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet,
Zavod za farmaceutsku kemiju, 10000 Zagreb

UVOD

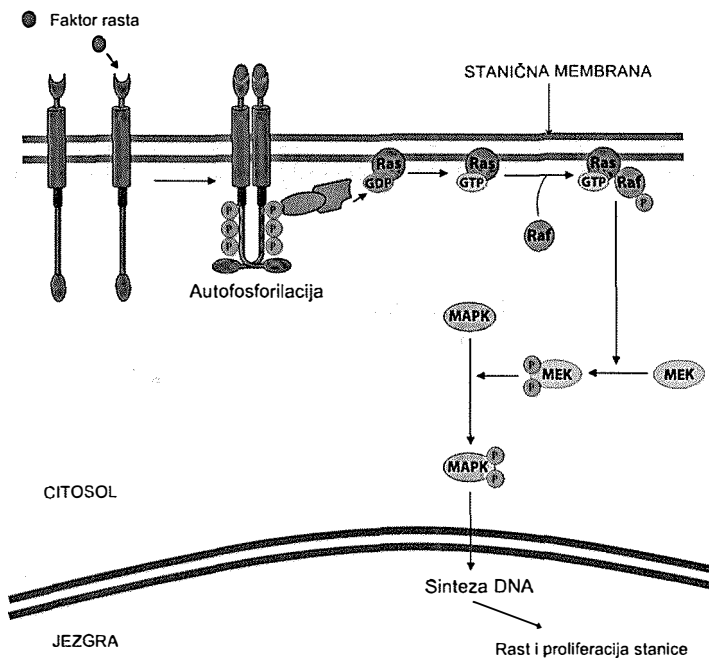
Sorafenib je noviji protutumorski lijek, odobren 2005. godine pod zaštićenim imenom Nexavar® (1), koji se koristi za liječenje uznapredovalog hepatocelularnog karcinoma i uznapredovalog metastatskog karcinoma bubrežnih stanica. Zbog širokog spektra djelovanja, niske toksičnosti i novog mehanizma djelovanja, koji uključuje inhibiciju više kinaza uključenih u staničnu proliferaciju i preživljavanje, predmet je brojnih znanstvenih istraživanja. U ovom je radu detaljno opisan sorafenib, njegovo dizajniranje i mehanizam djelovanja te analizi.

Signalni put map kinaze i njegova uloga u nastanku karcinoma

Signalni put MAP kinaze (MAPK signalni put, odnosno Ras-Raf-Mek-Erk signalni put) predstavlja kaskadnu reakciju koja ima važnu ulogu u prijenosu izvanstaničnih signala kroz citosol sve do jezgre (slika 1.). Sudjeluje u modulaciji staničnih funkcija kao što su rast stanice, proliferacija, pokretljivost i preživljavanje. Ta je kaskada evolucijski očuvana sve do sada što upućuje na njezinu važnost. Potrebno je napomenuti da put kroz koji signal prolazi nije uvijek linearan, već postoji mnoštvo proteina koji također ulaze u interakcije s proteinima toga signalnog puta (2).

Središnju ulogu u tom prijenosu signala imaju Raf proteini koje ubrajamo u obitelj serin/treoninskih kinaza. Raf postoji u tri izoforme: A-Raf, B-Raf i C-Raf, koji se još naziva i Raf-1 (3). Potječu iz nezavisnih gena nađenih u sisavaca, te sve mogu aktivirati MAPK put. Raf na regulatornom *N*-terminalnom kraju sadrži domenu koja veže Ras, dok se na katalitičkom *C*-terminalnom kraju nalazi kinazna domena čija je fosforilacija nužna za aktivnost (2).

Kaskadna reakcija uključuje niz fosforilacija, a započinje vezanjem faktora rasta (kao što su VEGF, PDGF, IGF-1), raznih citokina i hormona na receptor, odnosno na receptorsku protein tirozinsku kinazu. Vezanjem na izvanstaničnu domenu receptora



Slika 1. MAPK signalni put

oni potiču konformacijske promjene koje dovode do interakcija između receptora i njihove dimerizacije. Takvo udruživanje receptora ima za posljedicu autofosforilaciju, odnosno unakrsnu fosforilaciju dvaju polipeptidnih lanaca receptora, što dovodi do vezanja GTP-a za Ras i aktivacije Ras-a, koji je inače vezan za staničnu membranu u inaktivnom obliku s GDP-om. Aktivni Ras protein veže se u kompleks s Raf proteinom, koji se zatim fosforilira i aktivira MEK fosforilacijom. Idući korak je aktivacija Erk-a fosforilacijom te je on ključan u prijenosu signala. Fosforilacija Erk-a uzrokuje daljnju fosforilaciju proteina u jezgri i citoplazmi, te transkripcijskih faktora koji odlaze u jezgru i na taj se način kontrolira ekspresija gena (4).

Budući da MAPK signalni put ima važnu ulogu u prijenosu izvanstaničnih signala kroz citosol sve do jezgre, promjene u aktivaciji signalizacije MAPK signalnog puta imaju važnu ulogu u nastanku karcinoma, uključujući nekoliko vrsta dobro prokrvljenih solidnih tumora i hematoloških malignih bolesti. Izoforme Raf-a su prve kinaze u MAPK kaskadi, što ih čini glavnim regulatorima stanične proliferacije i preživljavanja.

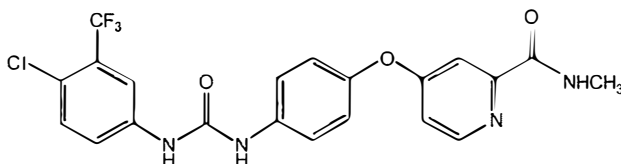
Divlji tip Raf-1 može produljiti život stanice direktnom interakcijom s anti-apoptotičkim i apoptotičkim proteinima neovisno o MAPK signalizaciji (5). Hiperaktivacija Raf-1 u odsutnosti onkogenih mutacija uobičajena je u karcinomu bubrenih (50 %) i jetrenih stanica (100 %) (6, 7). Kasid i suradnici su 1989. godine pomoću specifičnog *antisense* oligonukleotida promijenili *raf1* gen u stanicama karcinoma

pluća, dojke i jajnika te dokazali da ova promjena inhibira rast tih tumora u atimičnim miševima, što je bio prvi dokaz da je *raf1* gen dobra meta za liječenje karcinoma (8).

Tijekom osamdesetih godina prošlog stoljeća došlo je do velikih otkrića u razumijevanju nastanka karcinoma, što je dovelo i do napretka u dizajniranju novih citostatika. Umjesto dizajniranja nespecifičnih citostatika koji su djelovali štetno na sve stanice, fokus se prebacio na racionalno dizajniranje lijekova čije je djelovanje usmjereno na signalne putove specifične za nastanak karcinoma.

Sorafenib

Sorafenib (Nexavar®) inhibira više tirozin-kinaza, posebno tirozin-kinazne domene dvaju podtipova receptora za VEGF (VEGFR2 i VEGFR3), receptora za trombocitni faktor rasta- β (PDGFR- β), a inhibira i Raf (slika 2.) (9). Jedini je lijek odobren za liječenje uznapredovalog hepatocelularnog karcinoma, a koristi se i za liječenje uznapredovalog metastatskog karcinoma bubrežnih stanica.



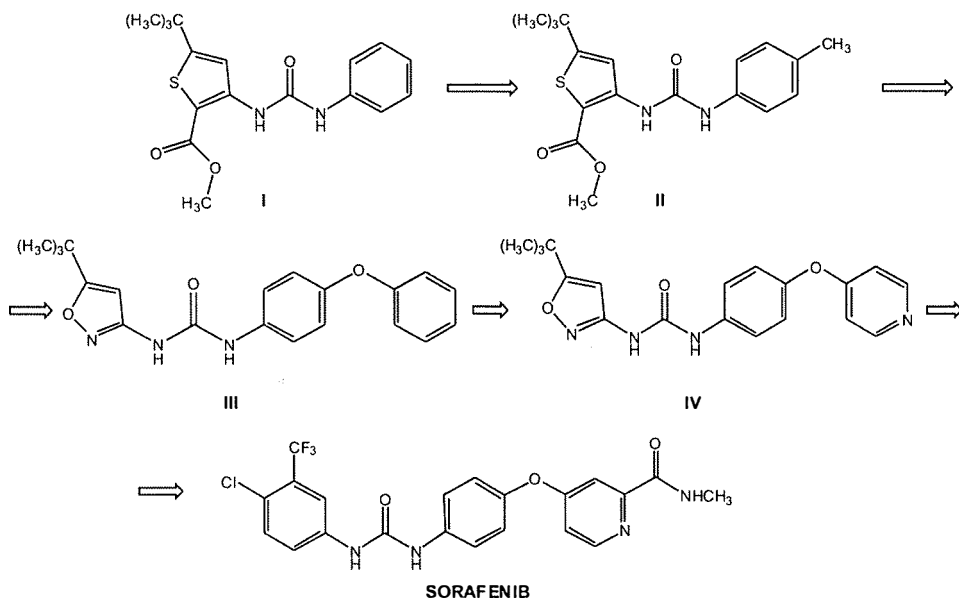
Slika 2. Sorafenib

Učinkovitost sorafeniba potvrđena je u SHARP studiji (*The Sorafenib Hepatocellular Carcinoma Assessment Randomized Protocol*), u kojoj je 602 pacijenta s uznapredovalim hepatocelularnim karcinomom dobivalo sorafenib ili placebo. U sorafenibskoj skupini srednje vrijeme preživljavanja bilo je 10,7 mjeseci, dok je u placebo skupini bilo 7,9 mjeseci. Također se produljilo vrijeme progresije tumora (5,5 mjeseci prema 2,8 mjeseci) (10).

Najčešće nuspojave sorafeniba su umor, mučnina, dijareja, anoreksija i osip. Rjeđe nuspojave su supresija koštane srži i gastrointestinalne perforacije (11).

Dizajniranje sorafeniba

Devedesetih godina prošlog stoljeća tvrtke Bayer i Onyx započele su istraživanja novih lijekova čije bi djelovanje bilo usmjereno na Ras-Raf-MEK-Erk signalni put. Pretraživanjem visokog kapaciteta testirano je inhibitorno djelovanje 200.000 spojeva na Raf. To je istraživanje dovelo do otkrića 3-tienil uree (spoj I), obećavajućeg spoja s inhibitornim djelovanjem na Raf-1 u mikromolarnim koncentracijama (slika 3.). Djelovanje spoja I se udeseterostručilo uvođenjem metilne supstitucije na benzenski prsten (spoj II) (12).



Slika 3. Ključne strukture u razvoju sorafeniba

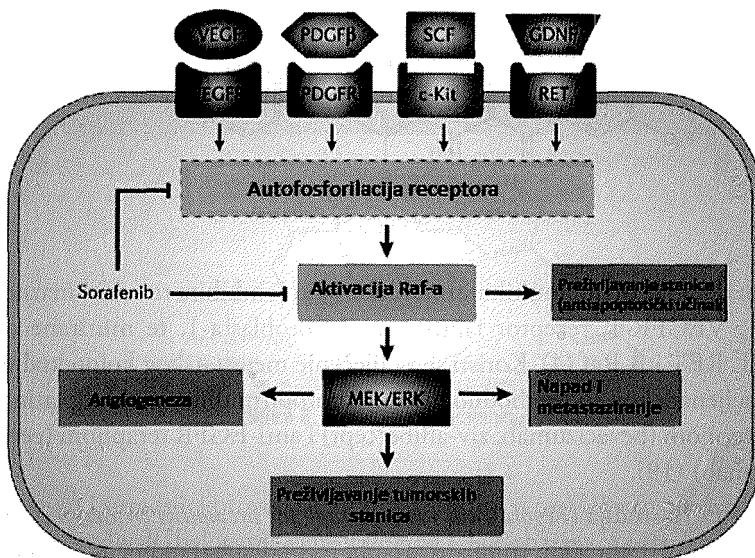
Da bi se dodatno poboljšalo inhibitorno djelovanje na Raf-1, sintetizirano je približno 1000 analoga bis-arilnih urea te im je ispitana aktivnost. Na taj je način otkriven spoj III, čije je djelovanje bilo nešto snažnije od djelovanja spoja II. Zamjenom distalnog benzenskog prstena piridinom, dobiven je spoj IV koji je imao značajno snažnije inhibitorno djelovanje, smanjenu lipofilnost i povećanu topljivost u vodi (12).

Daljnim proučavanjem odnosa strukture i djelovanja primijećeno je da je za inhibitorno djelovanje važna urea, dok je prstenove moguće zamijeniti. Zadržavanjem difeniluree i modifikacijom piridinskog prstena dizajniran je sorafenib, koji je djelotvoran u nanomolarnim koncentracijama (12).

Mehanizam djelovanja sorafeniba

Do sada su poznata tri mehanizma djelovanja sorafeniba: inhibicija MAPK signalnog puta, inhibicija angiogeneze i indukcija apoptoze (slika 4.) (13).

Zbog inhibicije MAPK signalnog puta, sorafenib ima široki spektar djelovanja na tumorske stanice (2). Izdravno blokira autofosforilaciju nekoliko tirozin-kinaznih receptora (VEGFR1, 2 i 3, PDGFR β , c-Kit i RET) i inhibira izoforme Raf-a (divlji tip Raf-1, B-Raf i mutirani *b-raf* V600E) u staničnim linijama. Snažno inhibira i VEGF- i PDGFR β -stimuliranu fosforilaciju VEGFR2 i PDGFR β receptorskih tirozin-kinaza. U potpunosti zaustavlja rast sljedećih tumorskih staničnih linija: kolona (HT-29 i Colo-205), dojke (MDA-MB-231 s G463 *b-raf* i *k-ras* onkogenima), jajnika (SK-OV-3), gušterače (*k-ras* pozitivne MIA PaCa2 stanice), melanoma (LOX, UACC903, 1205 Lu s *b-raf* V600E) i štitnjače (12–15).



Slika 4. Mehanizam djelovanja sorafeniba

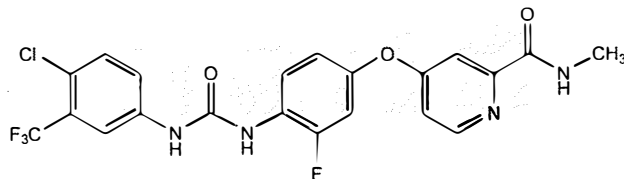
Antikancerogeno djelovanje sorafeniba na stanice makrocelularnog karcinoma pluća (A549 i NCI-H460) te na stanice karcinoma kolona (Colo-205) neovisno je o inhibiciji MAPK signalnog puta i bez vidljivog je smanjenja fosforilacije Erk-a. Inhibicija rasta tumora postignuta je inhibicijom tumorske angiogeneze. Nadalje, na modelu tumora bubrega dokazano je da sorafenib, inhibicijom receptora endotelnog (VEGFR2) i pericitnog (PDGFR β) faktora rasta, inhibira angiogenezu, dok je na modelima karcinoma dojke (MDA-MB-231) i kolona (HT-29) dokazano da sorafenib ispoljava antikancerogeno djelovanje inhibicijom MAPK signalnog puta i inhibicijom angiogeneze (12).

Smanjenjem razine antiapoptotičkog proteina MCL1, sorafenib inducira apoptozu sljedećih tumorskih stanica: bubrega (ACHN), kolona (HT-29), dojke (MDA-MB-231), bilijarnog trakta (KMCH), te stanica leukemije (Jurkat, K562, MEC-2) (16). U stanicama melanoma također inducira apoptozu neovisno o MEK/Erk signalnom putu, ali u tim stanicama do apoptoze dolazi zbog translokacije nuklearnog faktora apoptoze (12, 17).

Analozi sorafeniba

Regorafenib

Regorafenib (Stivarga[®]) je međunarodno nezaštićeno ime (INN) 4-[4-({[4-kloro-3-(trifluormetil)fenil]karbamoil}amino)-3-fluorfenoksi]-N-metilpiridin-2-karboxamid hidrata (slika 5.). FDA je odobrila stavljanje regorafeniba u promet 27. 9. 2012. godine. Taj je lijek odobren kao *orphan* lijek, budući da se koristi za liječenje rijetkih i teških bolesti (18).



Slika 5. Struktura regorafeniba

Regorafenib je oralni multikinazni inhibitor koji inhibira tirozin-kinazne domene VEGFR-1, VEGFR-1, receptor faktora rasta fibroblasta-1, te mutirane onkogene kinaze KIT, RET i B-Raf (4). Koristi se za liječenje metastatskog kolorektalnog karcinoma u pacijenata koji su prethodno liječeni fluoropirimidinom, oksaliplatinom, anti-VEGF terapijom (bevacizumab, ziv-aflibercept) i anti-EGFR terapijom (cetuksimab, panitumumab) (19).

CORRECT studija (*Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer*, faza III kliničkih studija u razvoju regorafeniba) uključila je 753 pacijenta s uznapredovalim kolorektalnim karcinomom, koji su ranije primili standardnu terapiju. Pacijenti su podijeljeni u dvije skupine u omjeru 2:1 (regorafenib : placebo). Srednje vrijeme preživljavanja u regorafenibskoj skupini bilo je 6,4 mjeseci u usporedbi s 5,0 mjeseci u skupini koja je dobivala placebo. Slični rezultati dobiveni su u pacijenata s karcinomom debelog crijeva i rektalnim karcinomom (20).

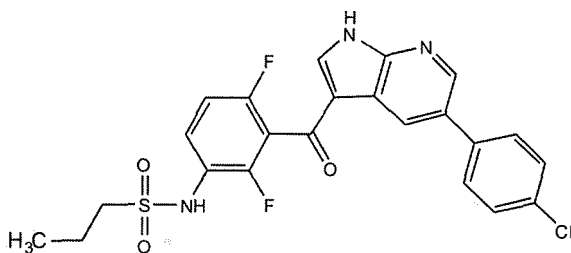
Regorafenib se također koristi za liječenje neoperabilnih gastrointestinalnih stromalnih tumora koji više ne reagiraju na drugu terapiju (imatinib, sunitinib) (19). Nuspojave su česte pri liječenju regorafenibom, a uključuju: anemiju (79 %), povišene koncentracije aspartat-aminotransferaze u plazmi (65 %), gubitak snage (64 %), proteinuriju (60 %), hipokalcemiju (59 %), hipofosfatemiju (57 %), limfopeniju (54 %), smanjeni apetit i unos hrane (47 %), povišenje koncentracije lipaza (46 %), *hand-foot* kožni osip (45 %), hiperbilirubinemiju (45 %), povišenje koncentracije alanin-aminotransferaze u plazmi (45 %), te dijareu (43 %) (19).

Vemurafenib

Vemurafenib (Zelboraf®) međunarodno je nezaštićeno ime *N*-(3-([5-(4-klorofenil)-1*H*-pirolo-[2,3-*b*]piridin-3-il]karbonil)-2,4-difluorofenil)propan-1-sulfonamida (slika 6.). FDA je odobrila njegovo stavljanje u promet 17.08.2011. kao oralnog inhibitora B-Raf-a, pozitivnog na V600E mutaciju (zamjena valina glutaminskom kiselinom na položaju 600 B-Raf-a), po čemu je i dobio ime (V600E mutirani *b-raf* gen) (21). B-Raf normalno je uključen u regulaciju staničnog rasta, no mutiran je kod približno 50 % pacijenata s terminalnim stadijem melanoma.

Koristi se za liječenje pacijenata s metastatskim ili neoperabilnim melanomom kod kojih postoji mutacija gena *b-raf* V600E. Kod pacijenata bez te mutacije nije

primjenjivan. Nacionalni institut za tumore u SAD-u procjenjuje da je u 2010. dijagnosticirano 68.130 novih slučajeva melanoma, te je približno 8.700 pacijenata preminulo od te bolesti u SAD-u (21).



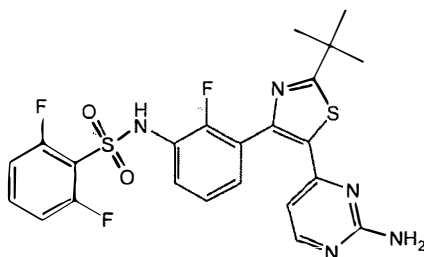
Slika 6. Struktura vemurafeniba

Chapman i suradnici proveli su kliničku studiju u fazi III razvoja vemurafeniba, u kojoj su uspoređivali djelovanja vemurafeniba i dakarbazina u pacijenata s metastatskim melanomom. Utvrdili su da je terapija vemurafenibom superiorna terapiji dakarbazinom i da je poboljšano preživljavanje pacijenata (22).

Neke od češćih nuspojava su artralgija (53–67 %), umor (38–54 %), osip (37–52 %), fotosenzitivnost (33–49 %), alopecija (36–45 %), mučnina (35–37 %), svrbež (23–30 %), dijareja (28–29 %), hiperkeratoza (24–28 %), glavobolja (23–27 %), povraćanje (18–26 %), te mijalgija (13–24 %) (23).

Dabrafenib

Dabrafenib (Tafinlar®) međunarodno je nezaštićeno ime *N*-{3-[5-(2-aminopirimidin-4-il)-2-*tert*-butil-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzensulfonamida (slika 7.). Stavljanje dabrafeniba u promet FDA je odobrila 29.3.2013. godine (24).



Slika 7. Dabrafenib

Dabrafenib se koristi za liječenje pacijenata s neoperabilnim ili metastatskim melanomom kod kojeg je došlo do V600E mutacije *b-raf* gena. Nije indiciran za liječenje pacijenata s divljim tipom B-Raf melanoma, budući da postoji potencijalni

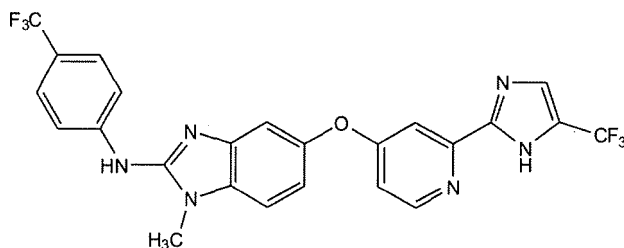
rizik od promocije tumora. Istodobno s odobrenjem dabrafeniba, FDA je odobrila i THxID BRAF test za otkrivanje navedene mutacije (21).

Hauschild i suradnici u kliničkoj studiji faze III razvoja dabrafeniba uspoređivali su djelovanje dabrafeniba i dakarbazina u pacijenata s metastatskim melanomom, pozitivnim na V600E mutacije *b-raf* gena. Studija je pokazala da dabrafenib značajno poboljšava preživljavanje u odnosu na dakarbazin (5,1 mjesec u odnosu na 2,7 mjeseci) (25).

Neke od češćih nuspojava pri liječenju dabrafenibom: hiperglicemija (50 %), hipofosfatemija (37 %), hiperkeratoza (37 %), glavobolja (28 %), artralgijska (27 %), alopecija (22 %), povišenje koncentracije alanin-aminotransferaze u plazmi (19 %), osip (17 %), bol u leđima (12 %), mijalgija (11 %), te konstipacija (11 %) (26).

RAF265

RAF265 je oralni lijek, koji je trenutno u fazi 1b kliničkih ispitivanja u odraslih pacijenata s uznapredovalim karcinomima s mutacijama na Ras-u ili B-Raf-u (V600E mutacija) (slika 8.). RAF265 je pokazao selektivnu inhibitornu aktivnost u *in vitro* i *in vivo* modelima na Raf-u, uključujući B-Raf (divlji tip), Raf-1 (C-Raf), te mutirani B-Raf V600E. *In vitro*, RAF265 pokazuje antiangiogenu aktivnost kroz inhibiciju fosforilacije VEGFR-2 (27, 28). U *in vivo* istraživanjima na imunodeficientnim atimničnim miševima, RAF265 je uzrokovao značajnu regresiju tumora (29).



Slika 8. Struktura RAF265

ZAKLJUČAK

Sorafenib je noviji protutumorski lijek, koji se koristi za liječenje uznapredovalog hepatocelularnog karcinoma i za liječenje uznapredovalog metastatskog karcinoma bubrenih stanica. Zbog novog, kompleksnog mehanizma djelovanja, koji uključuje inhibiciju MAPK signalnog puta (odnosno Raf-a), inhibiciju angiogeneze i indukciju apoptoze, smatra se da bi mogao naći primjenu i u liječenju drugih tipova karcinoma. Na temelju sorafeniba razvijena su tri nova lijeka, regorafenib, vemurafenib i dabrafenib. Vemurafenib i dabrafenib, za razliku od sorafeniba, inhibiraju i B-Raf, koji je pozitivan na V600E mutaciju, prisutnu kod približno 50 % pacijenata s terminalnim stadijem melanoma.

Sorafenib and related drugs – kinase inhibitors as antitumour agents

by J. Vidović, T. Ubrenkić, D. Lović, M. Beus, Z. Rajić Džolić

Abstract

Sorafenib is a relatively new antitumour drug, approved in 2005. It exerts its antiproliferative action through inhibition of MAPK signalling pathway, inhibition of angiogenesis and induction of apoptosis. Rationale design of sorafenib started at the end of the last century, by testing more than 200.000 compounds. Structural modifications of the found lead compound resulted in the synthesis of sorafenib. Registered analogues of sorafenib are also described – regorafenib, vemurafenib and dabrafenib, as well as RAF265, which is still in clinical trials.

Literatura – References

1. <http://www.drugs.com/history/nexavar.html>, datum pristupa: 25. travnja 2014.
2. Matallanas D, Birtwistle M, Romano D, Zebisch A, Rauch J, von Kriegshheim A, Kolch W. Raf family kinases: old dogs have learned new tricks. *Genes & Cancer* 2011; 2: 232–295.
3. Wan PTC, Garentt MJ, Roe SM, Lee S, Niculescu-Duvaz D, Good VM, Jones CM, Marshall CJ, Springer CJ, Bradford D, Marais R. Mechanism of activation of the Raf-Erk signaling pathway by oncogenic mutations of B-Raf. *Cell* 2004; 855–867.
4. Cooper GM, Hausman RE. Stanica. 5. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada, 2010.
5. Kolch W, Kotwailale A, Vass K, Janosch P. The role of Raf kinases in malignant transformation. *Expert. Rev. Mol. Med.* 2002; 2002:1–18.
6. Hwang YH, Choi JY, Kim S, Chung ES, Kim T, Koh SS, Lee B, Bae SH, Kim J, Park YM. Over-expression of c-raf-1 protooncogene in liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2004; 29:113–121.
7. Oka H, Chatani Y, Hoshino R, Ogawa O, Kakehi Y, Terachi T, Okada Y, Kawaichi M, Kohno M, Yoshida O. Constitutive activation of mitogen-activated protein (MAP) kinases in human renal cell carcinoma. *Cancer Res.* 1995; 55:4182–4187.
8. Kasid U, Dritschilo A. Raf antisense oligonucleotide as a tumor radiosensitizer. *Oncogene* 2003; 22:5876–5884.
9. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Temeljna i klinička farmakologija. 11. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada 2011.
10. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, de Oliveira AC, Santoro A, Raoul JL, Forner A, Schwartz M, Porta C, Zeuzem S, Bolondi L, Greten TF, Galle PR, Seitz JF, Borbath I, Häussinger D, Giannaris T, Shan M, Moscovici M, Voliotis D, Bruix J; SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359:378–390.
11. Goodman and Gilman's *The Pharmacological basis of therapeutics*, 12. izdanje. SAD: The McGraw-Hill Companies, 2011.
12. Wilhelm S, Carter C, Lynch M, Lowinger T, Dumas J, Smith RA, Schwartz B, Simantov, Kelley S. Discovery and development of sorafenib: a multikinase inhibitor for treating cancer. *Nature Rev. Drug Discov.* 2006; 5:835–844.
13. Wilhelm S, Carter C, Lynch M, Lowinger T, Dumas J, Smith RA, Schwartz B, Simantov R, Kelley S. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral anti-tumor activity and targets the Raf/MEK/Erk pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. *Cancer Res.* 2004; 64:7099–7109.

14. Carlomagno F, Anaganti S, Guida T, Salvatore G, Troncone G, Wilhelm SM, Santoro M. BAY 43-9006 inhibition of oncogenic RET mutants. *J. Natl. Cancer Inst.* 2006; 98:326–334.
15. Sharma A, Trivedi NR, Zimmerman MA, Tuveson DA, Smith CD, Robertson GP. Mutant V599E B-Raf regulates growth and vascular development of malignant melanoma tumors. *Cancer Res.* 2005; 65:2412–2421.
16. Yu C, Bruzek LM, Meng XW, Gores GJ, Carter CA, Kaufmann SH, Adjei AA. The role of Mcl-1 downregulation in the proapoptotic activity of the multikinase inhibitor BAY 43-9006. *Oncogene* 2005; 24:6861–6869.
17. Panka DJ, Wang W, Atkins MB, Mier JW. The Raf inhibitor BAY 43-9006 (sorafenib) induces caspase-independent apoptosis in melanoma cells. *Cancer Res.* 2006; 66:1611–1619.
18. <http://www.cancer.gov/cancertopics/druginfo/fda-regorafenib>, datum pristupa: 18. travnja 2014.
19. <http://reference.medscape.com/drug/stivarga-regorafenib-999774>, datum pristupa: 19. travnja 2014.
20. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, Humblet Y, Bouché O, Mineur L, Barone C, Adenis A, Tabernero J, Yoshino T, Lenz HJ, Goldberg RM, Sargent DJ, Cihon F, Cupit L, Wagner A, Laurent D; CORRECT Study Group. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2013; 26:381:303–312.
21. <http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm268241.htm>, datum pristupa: 16. travnja 2014.
22. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, Dummer R, Garbe C, Testori A, Maio M, Hogg D, Lorigan P, Lebbe C, Jouary T, Schadendorf D, Ribas A, O'Day SJ, Sosman JA, Kirkwood JM, Eggermont AM, Dreno B, Nolop K, Li J, Nelson B, Hou J, Lee RJ, Flaherty KT, McArthur GA; BRIM-3 Study Group. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364:2507–2516.
23. <http://reference.medscape.com/drug/zelboraf-vemurafenib-999679#4>, datum pristupa: 16. travnja 2014.
24. <http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm354477.htm>, datum pristupa: 16. travnja 2014.
25. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, Rutkowski P, Blank CU, Miller WH Jr, Kaempgen E, Martín-Algarra S, Karaszewska B, Mauch C, Chiarion-Sileni V, Martin AM, Swann S, Haney P, Mirakhur B, Guckert ME, Goodman V, Chapman PB. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet.* 2012; 380:358–365.
26. <http://reference.medscape.com/drug/dabrafenib-999853#4>; datum pristupa: 16. travnja 2014.
27. García-Echeverría C. Protein and lipid kinase inhibitors as targeted anticancer agents of the RAS/Raf/MEK and PI3K/PKB pathways. *Purinergic Signal.* 2009; 5:117–125.
28. Amiri P, Aikawa ME, Dove J. CHIR-265 is a potent selective inhibitor of C-Raf/B-Raf/mutB-Raf that effectively inhibits proliferation and survival of cancer cell lines with Ras/Raf pathway mutations. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* 2006; 47:Abstract 4855.
29. http://www.novartis oncology.com/us/research-innovation/oncology-pipeline/raf-265.jsp?disease_type_hidden=null&accordionID1=1&accordionID2=-1&compound=RAF265, datum pristupa: 27. travnja 2014.

Primljeno 12. svibnja 2014.