



Działanie przeciwnowotworowe taksanów ze szczególnym uwzględnieniem wykorzystania ich w terapii czerniaka

Antitumour effects of taxanes with particular emphasis on their use in the treatment of melanoma

Weronika Bąk^{1,A–D}, Justyna Cabaj^{1,A–D}, Paula Wróblewska-Łuczka^{1,A,C,E–F}

¹ Katedra i Zakład Patofizjologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Polska

A – Koncepcja i projekt badania, B – Gromadzenie i/lub zestawianie danych, C – Analiza i interpretacja danych, D – Napisanie artykułu, E – Krytyczne recenzowanie artykułu, F – Zatwierdzenie ostatecznej wersji artykułu

Bąk W, Cabaj J, Wróblewska-Łuczka P. Działanie przeciwnowotworowe taksanów ze szczególnym uwzględnieniem wykorzystania ich w terapii czerniaka. Med Srod. 2020; 23(1–4): 9–17.. doi: 10.26444/ms/138611

■ Streszczenie:

Wprowadzenie i cel pracy. Diagnozę nowotworu dostają miliony ludzi na świecie, a ich liczba nieustannie rośnie. Aby pomóc w zwalczeniu tej śmiertelnej choroby, naukowcy od lat pracują nad znalezieniem coraz to lepszych leków. Źródłem wielu z nich jest natura. Do takich związków należą taksany – substancje pochodzące z wyciągu z cisu, które wykazują działanie przeciwnowotworowe.

Opis stanu wiedzy. Do grupy taksanów należą: paklitaksel, docetaksel i kabazytaksel. Są to leki cytostatyczne, działające poprzez stabilizację tubuliny. Istnieją dwie teorie wyjaśniające śmierć komórek po stosowaniu taksanów: jedna z nich to zatrzymanie komórek w mitozie, a druga to śmierć w wyniku aktywacji punktów kontrolnych w odpowiedzi na nieprawidłową segregację chromosomów wśród komórek, które przeszły nieprawidłową mitozę bądź uległy poślizgowi mitotycznemu. Śmierć następuje w mechanizmie apoptozy.

Naukowcy opracowują różne sposoby zwiększenia biodostępności leków, by uzyskać lepsze efekty terapeutyczne oraz stosować lek w jak najniższej możliwej dawce, tak aby zminimalizować ryzyko efektów ubocznych. Taksany są powszechnie stosowane w terapii wielu nowotworów. Leczy się nimi np. pacjentów z rakiem piersi, jajnika, prostaty, żołądka, niedrobnokomórkowym rakiem płuc. W pracy omówione zostały te terapie z uwzględnieniem najnowszych doniesień naukowych. Dodatkowo szczególnie dokładnie opisana została możliwość leczenia taksanami najgroźniejszego nowotworu skóry – czerniaka, w terapii którego dotychczas leki te nie były rutynowo stosowane.

Podsumowanie. Badania naukowe rozwijają wiedzę o działaniu taksanów i potwierdzają ich właściwości antynowotworowe ratujące życie coraz to większej grupy pacjentów onkologicznych.

Słowa kluczowe

terapia celowana, paklitaksel, czerniak, docetaksel, taksany, kabazytaksel

■ Abstract

Introduction and objective. Cancer is diagnosed in millions of people worldwide, and their number is constantly growing. For many years researchers have made efforts to find more effective drugs in order to control this deadly disease. These compounds include taxanes – substances derived from yew extract which exhibit anti-cancer properties.

Brief description of the state of knowledge. Taxanes include paclitaxel, docetaxel, and cabazitaxel. These are cytostatic drugs that act by stabilizing tubulin. There are two theories to explain cell death after the application of taxanes: one of which is cell arrest in mitosis, and the other is death by activation of checkpoints in response to abnormal chromosome segregation among cells that have undergone abnormal mitosis or mitotic slippage. Death occurs through the mechanism of apoptosis.

Scientists are developing various ways to increase the bioavailability of drugs to achieve better therapeutic effects, and to use the drug in the lowest possible dose to minimize the risk of side effects. Taxanes are commonly used in the treatment of many types of cancer, for example, in the treatment of patients with breast cancer, ovarian cancer, prostate or stomach cancer and non-small cell lung cancer. The article discusses these therapies, taking into account the latest scientific reports. In addition, the possibility of treating the most dangerous skin cancer – melanoma has been described in detail, in which these drugs have not yet been routinely used.

Summary. Scientific studies develop knowledge concerning the effect of taxanes and confirm their anti-cancer properties, which save the lives of an increasingly larger group of cancer patients.

Key words

targeted therapy, melanoma, docetaxel, taxanes, paclitaxel, cabazitaxel

WPROWADZENIE

A. Epidemiologia i znaczenie społeczne nowotworów

Nowotwory to nieustannie szerzący się problem globalny. Dotyka wielu ludzi na całym świecie i stanowi ogromny problem społeczny, kliniczny i ekonomiczny. Oszacowano, że w 2018 roku diagnozę nowotworu otrzymało ok. 18,08 mln ludzi, a zmarło 9,6 mln [1]. Szacuje się, że w roku 2020 zachorowalność wynosiła już 19,3 mln, a śmiertelność 10 mln [2]. Są to zatrważające liczby. Co gorzej, prognozy nie są dobre. Obecnie nowotwory są drugą przyczyną zgonów na świecie, a zgodnie z szacunkami w 2060 roku po wyprzedzeniu choroby niedokrwiennej serca mają zdobyć niechlubne pierwsze miejsce. Ryzyko zachorowania na nowotwór do 74. roku życia dotyczy 20,2% ludzi, a zgon z jego powodu jest możliwy u 10,6%, przy czym bardziej narażeni na chorobę nowotworową są mężczyźni [1].

A.1. Epidemiologia nowotworów skóry

Zgodnie z rosnącą ogólną liczbą zachorowań na nowotwory wzrasta także liczba zachorowań na nowotwory skóry. W ostatnich latach skala tego problemu była oceniana na ok. 10 tys. nowych przypadków rocznie. Ryzyko zachorowania wzrasta z wiekiem. Najczęściej choroby te rozpoznawane są u pacjentów po 80. roku życia. Nie obserwuje się różnicy w liczbie zachorowań pomiędzy płciami. Grupą podwyższonego ryzyka są pacjenci długotrwale narażeni na wysokie dawki promieniowania UV, z predyspozycjami genetycznymi i osoby w przewlekłej immunosupresji. Najczęściej rozpoznawanym nowotworem złośliwym skóry jest rak podstawnokomórkowy, następnie rak kolczystokomórkowy i czerniak [1, 2].

A.1.1. Czerniak skóry jako problem epidemiologiczny i społeczny

Czerniak to nowotwór złośliwy wywodzący się z neuroektodermalnych komórek melanocytarnych. Zmiany nowotworowe na skórze występują głównie w miejscach wystawionych na działanie promieniowania słonecznego. Prócz skóry czerniak potrafi zajmować inne miejsca, takie jak: błona śluzowa jamy ustnej, odbytu, przełyk oraz gałka oczna. Skala problemu w Polsce to ponad 4 tys. nowych rozpoznań rocznie. Choroba dotyczy w równym stopniu kobiet i mężczyzn. W patogenie czerniaka ważną rolę odgrywają predyspozycje genetyczne. Na przykład mutacja CDKN2A jest mutacją powszechnie występującą w rodzinie dziedziczonym czerniaku. Inne mutacje dotyczą błędów w genach kierujących m.in. proliferacją (BRAF, NRAS, NFI), wzrostem i metabolizmem (PTEN i KIT), odpornością na apoptozę (TP53) [3]. Za przerzutowanie odpowiedzialne są głównie mutacje w genach PTEN i TP53 [4].

Czerniak jest najbardziej śmiertelnościami nowotworem skóry. O ile wczesne jego stadia można leczyć z bardzo wysoką skutecznością operacyjnie, o tyle od momentu pojawiania się przerzutów wskaźnik 5-letniego przeżycia i szanse pacjenta maleją. Właśnie dlatego bardzo ważna jest szybka diagnoza oraz rozpoczęcie leczenia.

B. Leczenie chorób rozrostowych

W związku z tak wielką skalą problemu od lat nieustannie trwają prace nad lekami, które okażą się pomocne w walce z rakiem. Naukowcy do opracowywania takich leków wykorzystują znajomość właściwości komórek nowotworowych.

Jedną z nich jest zdolność do intensywnych, niekontrolowanych podziałów komórkowych. W komórkach zdrowych mitozą jest cyklem niezwykle ściśle regulowanym. W regulacji tego procesu biorą udział m.in.: cykliny i kinazy od nich zależne – CDK, łączące się w aktywny kompleks, odpowiedzialny za przechodzenie komórek do dalszych etapów [5], który i tak dalej może być regulowany przez fosforylację, regulatory wzrostu, inhibitory CDK i aktywatory niecyklinowe. Dodatkowo komórki podczas podziału muszą przejść przez punkty kontrolne, które monitorują, czy proces zachodzi prawidłowo, a jeśli nie – zatrzymują go. Pierwszy punkt między fazą G1 kontroluje, czy nie doszło do uszkodzeń DNA, takich jak pęknięcia pojedynczej nici – najczęściej występujące zmiany, które wyjątkowo zagrażają replikacji DNA [6]. Kolejny punkt występuje pomiędzy fazą G2 a M i on również sprawdza integralność DNA. Trzecim punktem kontrolnym (najbardziej istotnym w kontekście terapii taksanami) jest punkt kontrolny montażu wrzeciona (SAC) – główny punkt kontrolny w mitozie, którego funkcją jest opóźnianie anafazy do momentu dokładnego przyłączenia się kinetochoru do mikrotubuli każdego chromosomu na płycie metafazowej [7]. Jest on aktywny i działa do momentu prawidłowego przyłączenia każdego chromosomu do wrzeciona mitotycznego, zapewniając wierną segregację chromosomów [8].

Komórki nowotworowe utraciły zdolność regulacji cyklu komórkowego. Uważa się, że na rozwój raka mają wpływ wrodzone i konstytucjonalne predyspozycje, patogeny onkogenne i mutacje rozwojowe [9]. Błędy w protokoonekogenach zmieniają je w onkogeny, a ich produkty – aktywne czynniki transkrypcyjne – prowadzą do niekontrolowanych podziałów komórki. Natomiast mutacje w genach supresorowych prowadzą do zniesienia działania hamującego cykl komórkowy. W efekcie komórki dzielą się szybko i cechuje je niestabilność genetyczna.

B.1. Chemioterapia jako metoda leczenia nowotworów

Intensywne podziały stały się punktem uchwytu dla produkcji leków cytostatycznych. Obecnie od kilkudziesięciu lat leki te uważane są za podstawę leczenia przeciwnowotworowego pacjentów z guzami litymi i chorobą przerzutową (ogólnoustrojową) [10]. Dzielą się one na cztery główne podgrupy: 1) trucizny mitotyczne, 2) leki alkilujące, 3) inhibitory replikacji, antymetabolity, 4) inhibitory topoizomerazy I i II oraz antybiotyki cytotoksyczne.

B.1.1. Taksany jako chemioterapeutyki

Taksany, na których skupia się niniejsza praca, należą do grupy trucizn mitotycznych. Do grupy taksanów zaliczamy: paklitaksel, docetaksel i kabazytaksel. Leki wymienione zostały zgodnie z chronologią ich odkrywania. Pierwszy – paklitaksel o wzorze chemicznym $C_{47}H_{51}NO_{14}$ odkryty został w wyciągu z cisu krótkolistnego *Taxus brachyfolia*. W 1967 roku przyjął nazwę Taxol, a w 1978 roku dzięki pracom na mysich modelach nowotworów potwierdzone zostały jego właściwości przeciwnowotworowe [11]. Niedługo później odkryto drugi z taksanów – docetaksel. Docetaksel jest silniejszą pochodną paklitakselu, poza tym jest lepiej rozpuszczalny w wodzie [12]. Rozpuszczalność związku nie jest jednak zadowalająca. Dawniej taksany jako związki lipofilne, słabo rozpuszczalne musiały być stosowane w połączeniu np. z olejem rycynowym, co prowadziło do licznych działań nieporządanych i reakcji alergicznych [13, 14]. Mając to na

uwadze, naukowcy wciąż opracowują coraz to doskonalsze nanosystemy dostarczania leków do organizmu, które ograniczają problem słabej rozpuszczalności, jak również poprawiają efekty terapeutyczne. Najnowszym z taksanów jest kabazytaksel. On i docetaksel to półsyntetyczne pochodne 10-DAB (10-deacetylobakatyiny III) – substancji pochodzącej z cisu pospolitego. Taksany należą do terpenów, a konkretniej do grupy alkaloidów diterpenowych zawierających azot poza układem cyklicznym. Każdy z nich w swej strukturze zawiera pierścień taksanowy, niezwykle istotną część, gdyż to ona bierze udział w stabilizacji tubuliny, natomiast różnią się podstawnikami, np.: paklitaksel posiada w pozycji C10 i C5 grupę acetylową i podstawnik fenylowy, a docetaksel grupę hydroksyloową i grupę alkoksylową, co ma wpływ na różnice właściwości fizykochemicznych tych związków.

Taksany należą do klasy leków stabilizujących mikrotubule. Z trwających wciąż badań naukowych wiemy, że mają one także wiele innych, obiecujących właściwości, takich jak: działanie immunomodulujące [13], zdolność do regeneracji aksonów w OUN (ośrodkowym układzie nerwowym), możliwość zapobiegania restenozom tętnic wieńcowych (przy stosowaniu stentów uwalniających paklitaksel) [14].

C. Przesłanki do omówienia znaczenia taksanów w leczeniu czerniaków

Taksany są lekami, które od lat są stosowane w terapii wielu nowotworów. Co więcej, nieustannie rozwija się technologia, która umożliwia podanie leku umożliwiające osiągnięcie jeszcze lepszych efektów terapeutycznych. Natomiast czerniak jest coraz powszechniej występującym nowotworem skóry, nowotworem niosącym śmierć, często rozpoznawanym w stadium na tyle zaawansowanym, że sam zabieg chirurgiczny nie jest w stanie wyleczyć pacjenta. W związku z tym w ostatnim czasie wielu naukowców podjęło próby zastosowania taksanów, leków stabilizujących mikrotubule, aby zatrzymać intensywnie dzielące się komórki czerniaka. W pracy przedstawione będą najnowsze badania naukowe, wykazujące, że leki te faktycznie są skuteczne wobec omawianego nowotworu. Niesie to nadzieję na nowe opcje terapeutyczne dla pacjentów z czerniakiem.

CEL PRACY

W przeglądzie tym przedstawiono aktualną wiedzę o mechanizmach działania paklitakselu, docetakselu i kabazytakselu oraz opisano ich możliwości terapeutyczne, obejmujące leczenie kilku nowotworów ze szczególnym uwzględnieniem czerniaka.

METODYKA

Praca ta jest przeglądem literatury dotyczącej najnowszych badań naukowych (opublikowanych głównie w ciągu ostatnich 5 lat). Przeprowadzono przeszukiwania baz danych takich jak: PubMed, Scopus oraz Web of Science w celu znalezienia najbardziej wartościowych prac, zawężając wyszukiwanie wg daty publikacji. Słowa kluczowe użyte do wyszukiwania były zgodne z bazą MeSH (Medical Subject Headings). Analiza zgromadzonych danych pozwoliła zrozumieć istotę działania taksanów oraz ich wpływu na czerniaka.

OPIS STANU WIEDZY

D. Źródła leku

Współcześnie wraz ze wzrostem zapotrzebowania na lek obserwujemy rozwój metod pozyskiwania paklitakselu. Niemożliwe jest, aby otrzymywać tak duże ilości taksanu jedynie z cisu *Taxus brevifolia*, gdyż jego zawartość w roślinie nie jest wysoka, poza tym byłoby to ogromnym zakłóceniem równowagi ekologicznej. Alternatywną metodą otrzymywania taksanów mogą być sztuczne uprawy cisów. Metoda ta ma jednak ograniczenie w postaci długiego czasu wzrostu roślin. Szybszą, przyjazną dla środowiska i wydajną opcją jest hodowla tkanek cisa. Można w ten sposób pozyskać nawet 264 mg paklitaksel z 1 kg komórek [13]. Naukowcy wypracowali także metodę chemicznej półsyntezy taksanów z 10-deacetylobakatyiny III – prekursora pochodzącego z *Taxus*. Nową metodą otrzymywania paklitakselu jest wykorzystanie grzybów endofitycznych wyizolowanych z cisu. Wydajność tego procesu jest zadowalająca [15].

E. Działania biologiczne taksanów

Rola taksanów jako cytostatyków jest niezaprzeczalna. Naukowcy poszukują kolejnych właściwości i zastosowań, które mogą w przyszłości znaleźć powszechne zastosowanie w medycynie. Jedną z takich właściwości jest immunomodulacja. Paklitaksel wpływa na odpowiedź immunologiczną pacjentów. Dowiedziono, że stymuluje on makrofagi do wydzielania cytokin, w tym TNF- α (czynnik martwicy nowotworów), interleukin, tj. IL-10 i IL-12, które aktywują komórki dendrytyczne, komórki NK i limfocyty cytotoksyczne [13, 16]. Dodatkowo paklitaksel wzmacnia cytotoksyczność komórek NK m.in. poprzez zwiększony poziom perforyny [16]. Stymuluje także prezentację antygeny, zwłaszcza za pośrednictwem komórek dendrytycznych. Paklitaksel zwiększa skuteczność chemioterapii również poprzez blokowanie potencjału immunosupresyjnego komórek supresorowych. Inną obiecującą właściwością leków pochodzących z cisu jest możliwość regeneracji aksonów. Przy połączeniu małych dawek paklitakselu z mikrowłóknami PLA (mikrowłóknami kwasu polimlekowego) w mechanizmie stabilizacji mikrotubul – integralnej części polaryzacji aksonu, osiągnęto wydłużenie aksonów. Dawka jednak nie może być zbyt wysoka, gdyż nadmierna stabilizacja doprowadzi do zhamowania wzrostu włókna i toksyczności neuronalnej [14, 17]. Właściwość ta jest nadzieją dla pacjentów po urazach rdzenia kręgowego bądź z uszkodzonymi nerwami obwodowymi. Małe dawki taksanów okazały się także skuteczne w terapii chorób zwłóknieniowych, takich jak zwłóknienie płuc, wątroby czy nerek oraz choroby skóry, np. twardzina układowa. Kolejnym obiecującym rozwiązaniem związanym z stosowaniem taksanów jest używanie stentów z małą dawką paklitakselu podczas przezskórnej interwencji wieńcowej. Dzięki temu możliwe jest uniknięcie restenozy tętnicy wieńcowej, która ponownie doprowadziłaby do zwięzienia światła [14].

F. Mechanizm działania

Mikrotubule – cel leków taksanowych – to włókniste struktury, które powstały wskutek polimeryzacji tubuliny. Pełnią one w komórce wiele istotnych funkcji. Wraz z aktyną i filamentami pośrednimi tworzą cytoskielet, który odpowiada za kształt komórki i położenie jej struktur [18]. Dzięki niemu mikrotubule biorą udział w transporcie wewnątrzkomórkowym organelli i pęcherzyków transportujących, a także

budują wrzeciono kariokinetyczne. Do wrzeciona podczas podziału, w prometafazie, przyłączają się w chromosomy za pomocą kinetochorów, które zawierają potrzebne do tego przyłączenia związki, tj. kompleks KNL1 (rusztowanie kinetochorowe 1) i Ndc80 oraz białka CLASP1 (białko związane z łącznikiem cytoplazmatycznym) i CENP-F (białko centromerowe F) [19]. Wskutek skracania się wrzeciona w anafazie następuje symetryczny podział materiału genetycznego pomiędzy komórkami potomnymi. Mikrotubule zbudowane są z podjednostek tubuliny, z których każda jest dimerem dwóch białek: α - i β -tubuliny. Dimery tworzą profilamenty, a te w liczbie trzynastu, połączone bok do boku wiązaniami niekowalencyjnymi (w ten sposób, że α -tubulina przylega do α -tubuliny, a β do β) [18], układają się w zamkniętą strukturę – rurkę z pustą przestrzenią w środku.

Taksany to leki stabilizujące mikrotubule. Proces ten dokonuje się głównie za sprawą mechanizmu zapobiegania depolimeryzacji. Leki promują polimeryzację tubuliny i stabilizują polimer [20], który potem nie będzie w stanie się skrócić, a w efekcie komórka nie będzie w stanie podzielić się, zachowując wierność chromosomów. Taksany docierają do wnętrza mikrorurek poprzez otwory w ścianie [18]. Częścią leku, która bierze udział w integracji lek–mikrotubula, jest pierścień taksanowy. Naturalne związki pochodzące z cisu wiążą się z mikrotubulą w konkretnym miejscu. Nazwane jest ono miejscem taksoidu i znajduje się w hydrofobowej kieszeni β -tubuliny. Tworzą go: części helis H1, H6, H7, które tworzą rdzeń podjednostki β , oraz pętle S7, S9–S10 [20]. Bardzo ważnym elementem, do którego także przyłącza się pierścień taksanowy, jest pętla M (łącznik między S7, a H9), która stanowi miejsce kontaktu pomiędzy dwoma protofilamentami. Przyłączenie leku do tej struktury ma duży wpływ na stabilizację mikrotubuli. Potwierdzają to badania, których wyniki wskazują, że stabilizacja mikrotubuli przez Taxol jest spowodowana zdolnością leku do wzmocnienia kontaktu właśnie pomiędzy sąsiednimi profilamentami [21]. Innym miejscem interakcji mogą być pory typu 1 [20]. Zastosowanie taksanów sprawia, że mikrotubule stają się odporne na depolimeryzację pod wpływem wapnia i niskich temperatur [21]. Włókna agregują się w komórce i nie jest ona w stanie prawidłowo się podzielić.

Zatrzymanie progresji procesu podziału po zastosowaniu paklitakselu, docetakselu bądź kabazytakselu dzieje się na skutek aktywacji wspomnianego wcześniej punktu kontrolnego wrzeciona SAC, który nie pozwala na przejście do kolejnego etapu – anafazy – nieprawidłowo uformowanego wrzeciona, które niezatrzymane doprowadziłoby do nieprawidłowej segregacji chromosomów [11]. To, co z komórkami dzieje się później, wciąż jest analizowane przez naukowców. Istnieją trzy możliwe drogi – śmierć komórek w mitozie, nieprawidłowa mitozę oraz poślizg mitotyczny [22].

F.1. Śmierć mitotyczna

Naukowcy badający antynowotworowe działanie taksanów obserwują, że część komórek poddanych działaniu tych leków zatrzymuje się w metafazie i nie przechodzi do dalszych etapów. Przedłużenie się tej fazy prowadzi do katastrofy mitotycznej. Pojęcie to oznacza najczęściej aktywację wewnątrzpochoźnego szlaku programowanej śmierci komórki w odpowiedzi na zatrzymanie mitozy. Dzieje się tak na skutek aktywacji SAC, która prowadzi do hamowania aktywności APC/C (kompleksu promującego anafazę) i utrzymania wysokiego poziomu cykliny B1 i Cdk1 [23]. Kinaza ta

fosforyluje białka ważne w regulacji apoptozy. W efekcie równowaga przesuwana się ku apoptozie. Fosforylowane białka antyapoptotyczne, takie jak Bcl-2, Bcl-X, ulegają inaktywacji, co znosi hamowanie apoptozy. Jeszcze jednym ważnym białkiem antyapoptotycznym, do którego fosforylacji może dochodzić po stosowaniu taksanów, jest Mcl-1 [24]. Jednocześnie aktywowane są białka proapoptyczne Bax, Bak, Bid i Bad [22]. Prowadzi to do mitochondrialnej przepuszczalności błony zewnętrznej (MOMP), a tym samym do uwolnienia z przestrzeni międzybłonowej cytochromu c. Łączy się on z apoptotycznym czynnikiem aktywującym proteazę-1 (Apaf-1) i ATP, tworząc apoptosom, który uaktywnia pro-kaspazę-9, która jako aktywna kaspaza-9 aktywuje kaspazę-3 i -7. Są to kaspazy wykonawcze, które niszczą białka strukturalne i enzymatyczne. Poza wpływem na fosforylację ww. białek taksany wywołują inne efekty, które doprowadzają do śmierci mitotycznej. Badania wskazują, że, paklitaksel wpływa również na sygnalizację wapniową – otwarcie nieselektywnego kanału MPTP powoduje wypływ jonów wapnia z rezerwy mitochondrialnej. Opuszczający mitochondrium wapń indukuje uwolnienie cytochromu c do cytozolu [16]. Inną zdolnością tych związkw jest zmiana wewnątrzkomórkowej transdukcji sygnału przez fosforylację kinaz aktywowanych mitogenami (MAP), aktywacja kinazy Raf-1 i p66Shc [21]. Dodatkowo po stosowaniu paklitakselu wzrasta wytwarzanie reaktywnych form tlenu poprzez indukcję zwiększenia aktywności oksydazy NADPH [14]. ROS (reaktywne formy tlenu) aktywują szlaki apoptozy i przyczyniają się do śmierci komórek.

F.2. Mitoza nieprawidłowa lub poślizg mitotyczny

Coraz więcej wyników badań wskazuje, że śmierć mitotyczna nie jest najczęstszą drogą niszczenia komórek po zastosowaniu taksanów [25, 26]. Komórki mogą mieć różny los. Jednym z czynników wpływających na to, co stanie się z komórkami, jest stężenie taksanu. Badania pokazują, że przy niższych stężeniach leku częściej zachodzi nieprawidłowa mitozę, a przy stężeniach wyższych częściej obserwowany jest poślizg mitotyczny [21]. Nieprawidłowa mitozę polega na asymetrycznym lub wielobiegunowym podziale, w efekcie czego powstają komórki aneuploidalne, o nieprawidłowej liczbie chromosomów. Inną drogą jest zjawisko poślizgu mitotycznego, czyli wyjście komórek z mitozy, zanim nastąpi segregacja chromosomów i cytokineza, czego efektem jest tetraploidia. Do poślizgu dochodzi, gdy poziom cykliny B1 spada. Dzieje się tak, gdy obniża się aktywność SAC i degradacja tej cykliny przekroczy określony poziom [24]. Na poślizg mitotyczny ma też wpływ aktywacja mediatora rozszczepienia mitochondrialnego Drp1, ponieważ rozszczepienie mitochondriów utrudnia interakcję mitochondrium-Bax, potrzebną do rozpoczęcia apoptozy, a poza tym Drp1 antagonizuje Cdk1-cyklina B1 [23]. Badania przeprowadzone w 2017 roku przy użyciu testu ilościowego FastFUCI wykazały następujące losy komórek linii MIA PaCa-2, traktowanych paklitakselem w dawce 30nM: jedynie 2% zostało wyeliminowane podczas mitozy, 57% uległo poślizgowi, nieudanej mitozie, 32% komórek przeszło mitozę dwubiegunową (z 1 komórki powstały 2 komórki potomne), a 9% prawidłowy podział wielobiegunowy (powstało więcej niż 2 komórki potomne) [26]. Komórki, które uległy nieprawidłowej mitozie bądź poślizgowi mitotycznemu, ulegają w większości niszczeniu w wyniku aktywacji dalszych punktów kontrolnych, które zatrzymują podział komórek ze względu

na nieprawidłową ilość materiału genetycznego w komórce. Jest to głównie punkt G1/S zależny od p53; gdy funkcja p53 jest upośledzona, wówczas kolejnym punktem kontroli jest punkt G2/M [27]. Jeśli nie dojdzie do niszczenia komórek, komórki albo pozostaną w spoczynku, w fazie G0, i tam ulegną starzeniu, albo będą ulegać kolejnym podziałom, co będzie sprzyjać rozwojowi oporności na taksany i wzmocnieniu złośliwości nowotworu [21, 24]. Według badania testem ilościowym FUCCI dalsze losy komórek linii MIA PaCa-2 traktowane paklitakselem w dawce 30nM wyglądały następująco: w fazie G1 obumarło 73–75% komórek, w fazie G2 było to 10–15% komórek, a 12–16% komórek wydawało się pozostać żywe [26].

G. Sposoby na zwiększenie dostępności

Taksany to bardzo dobre i skuteczne leki, jakimi obdarzyła nas natura. Naukowcy są w stanie zmodyfikować je tak, by poprawić ich ewentualne wady, aby były jeszcze lepsze. Jedną z wad taksanów utrudniających ich stosowanie jest ich słaba rozpuszczalność. Aby zastosować lek, konieczne jest łączenie go ze środkiem powierzchniowo czynnym: docetakselu z polisorbatem 80 (PS80), a paklitakselu z polietoksylovanym olejem rycynowym (CrEL). Stosowanie tych związków wiąże się jednak z licznymi zdarzeniami niepożądanymi, takimi jak ciężkie reakcje nadwrażliwości, neuropatie obwodowe, zatrzymanie płynów. Premedykacja w postaci kortykosteroidów lub histaminy również może powodować skutki uboczne, takie jak hiperglikemia czy wrzody trawienne [28]. Rozpuszczalniki mogą także negatywnie wpływać na właściwości farmakokinetyczne związków. Inną wadą systemowego podawania leków w tradycyjny sposób jest silne działanie toksyczne taksanów na zdrowe narządy i tkanki, przejawiająca się jako: neutropenia, niedokrwistość, neuropatia czuciowa, łysienie, osłabienie. Silne wiązanie z białkami osocza i szybka eliminacja taksanów z organizmu wpływa na to, że do samego guza dociera niewiele leku.

Dlatego też z pomocą przychodzi nowa technologia – terapia celowana. Dzięki wykorzystaniu specyficznych markerów znajdujących się na powierzchni guza i połączeniu leku z małą cząsteczką – przeciwciałem/ligandem – możliwe jest opracowanie systemu selektywnego atakowania guza. Cechuje się on zwiększoną skutecznością leków, selektywnością, lepszym profilem bezpieczeństwa, wyższą wewnątrznowotworową ekspozycją na taksany [29]. Do terapii celowanej stosowane są liposomy, micelle i nanocząsteczki polimerowe w zależności od leku i rodzaju nowotworu. Liposomy to kuliste pęcherzyki, do których dodaje się leki. Zbudowane są one z błon fosfolipidowych i bazują na efekcie EPR (efekt zwiększonej przepuszczalności, bierne celowanie w guz wykorzystujące charakter mikrośrodowiska guza) [28]. Jest to obiecujący sposób dostarczania leków. Badania wykazują, że liposomy z kabazytaksem wywołują mniejsze działania niepożądane – mniejszą neutropenię w porównaniu z kabazytaksem w formie z nanocząsteczkami, a także że potencjał przeciwnowotworowy liposomów z kabazytaksem był większy w porównaniu z roztworem micelarnym [30]. Liposomy mogą być pokryte przeciwciałami monoklonalnymi, które pozwalają na aktywne celowanie w guz. Micelle zbudowane są z hydrofobowego rdzenia i hydrofilowej powłoki. Są one dobrze rozpuszczalne i skutecznie chronią ładunek. Również wykorzystują one efekt EPR i możliwe jest stosowanie ich bez premedykacji. Najszerzej rozpowszechnione, już stosowane klinicznie, są nanocząstki polimerowe. Najczęściej stosowane polimery to PLGA, polimery naturalne (albumina, chitozan), syntetyczne (PEG, PLA, PGA).

Nab-paklitaksel, czyli połączenie paklitakselu z albuminami, o nazwie handlowej Abraxane, zatwierdzony jest przez amerykańską Agencję Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA) jako monoterapia stosowana w przypadku raka piersi, w skojarzeniu z gemcytabiną w terapii raka trzustki i z karboplatiną w przypadku NSCLC (ang. *non-small-cell lung carcinoma* – niedrobnokomórkowy rak płuc) [29]. Bada się także zastosowanie tego leku w leczeniu

Tabela 1. Podsumowanie wpływu taksanów na różne typy nowotworów

| Rodzaj nowotworu | Obserwowane działanie taksanów w terapii | Piśmiennictwo |
|----------------------------------|---|---------------|
| Nowotwór piersi | – u pacjentek z operacyjnym, wczesnym rakiem piersi uzupełnienie terapii o taksany zwiększa przeżycie całkowite i przeżycie wolne od choroby – stosowanie leku nie wpływa na zmniejszenie płodności pacjentki – terapia z zastosowaniem taksanów jest skuteczniejsza w terapii raków piersi z przerzutami do węzłów chłonnych, aniżeli terapia bez nich | 33, 34 |
| Nowotwór gruczołu krokowego | – docetaksel jest lekiem pierwszego wyboru w terapii raka gruczołu krokowego opornego na kastrację – kabazytaksel dzięki niskiemu powinowactwu do glikoproteiny jest lekiem drugiego wyboru u pacjentów z rakiem opornym na inne leki | 20, 35 |
| Nowotwór żołądka | – włączenie taksanu do terapii cisplatiną i 5FU bądź ramucyrumabem poprawia jej efekty terapeutyczne – taksany są skuteczne w terapii raka żołądka typu dystalnego | 32, 36 |
| Nowotwór trzustki | – dodanie inhibitorów CDK4/6 do gemcytabiny i docetakselu wzmacnia efekt cytostatyczny chemioterapeutyków i ogranicza ponowne wejście komórek w mitozę | 37 |
| Nowotwór jajnika | – połączenie paklitakselu z bewacyzumabem daje korzystny czas przeżycia bez progresji choroby | 38 |
| Nowotwór niedrobnokomórkowy płuc | – zastosowanie karboplatyny i nab-paklitakselu pozwala uzyskać wyższy poziom jakości życia pacjentów – połączenie paklitakselu z ozymertynibem umieszczonych w micelach dało bardzo dobre wyniki, zwłaszcza u chorych z mutacją T790M EGFR | 39, 40 |
| Czerniak | – obserwuje się bardzo dobre efekty paklitakselu w połączeniu z werurafenibem i karboplatiną u pacjentów z mutacją BRAFV600 | 45 |
| | – połączenie nab-paklitakselu z pembrolizumabem okazało się dobrą terapią u pacjentów z czerniakiem odbytu i odbytnicy | 46 |
| | – paklitaksel w połączeniu z karboplatiną i ipilimumabem spowodował wzrost przeżycia całkowitego i dobrą tolerancję terapii | 47 |
| | – znaczną skuteczność i wysoki odsetek objektywnych odpowiedzi w leczeniu czerniaka przerzutowego wykazało połączenie paklitakselu z pazopanibem | 49 |
| | – połączenie metforminy i paklitakselu wykazuje działanie synergistyczne w hamowaniu czerniaka – u pacjentów z przerzutami do mózgu pomocne okazuje się połączenie pochodnej taksanu z temozolomidem | 51 53 |

raka żołądka [32]. Badania potwierdzają, że nab-paklitaksel był mniej toksyczny *in vivo*, a mimo to jego skuteczność jest lepsza w porównaniu z konwencjonalnym paklitaksellem. Wyniki wskazują również, że nab-paklitaksel prowadzi do zwiększonej wewnątrznowotworowej ekspozycji na taksan [28]. Jeszcze inne badania wskazują, że nab-paklitaksel był lepszy od tradycyjnego leku pod względem ORR (ogólny odsetek odpowiedzi), DCR (odsetek kontroli choroby) i PFS (przeżycie wolne od progresji). Był również lepszy od docetakselu w OS (przeżycie całkowite) [31]. Kolejnym lekiem opartym na technologii nanopolimerów, znajdującym się jeszcze na etapie II fazy badań klinicznych, jest lek BIND-014. Jest to połączenie polimerowej nanocząsteczki z docetaksellem, który działa na PSMA (antygen błonowy specyficzny dla prostaty), dzięki czemu stosowany jest w leczeniu przerzutowego raka prostaty [28].

H. Taksany w terapii przeciwnowotworowej

Ze względu na dobre działanie, ciekawy mechanizm i dużą skuteczność leki pochodzące z wyciągu z cisu od lat stosowane są w terapii wielu nowotworów, co podsumowuje tab. 1. Obecnie lista guzów, w których taksany mogą być stosowane, jest imponująca i wciąż się wydłuża. Znajdują się na niej: rak piersi, jajnika, szyjki macicy, prostaty, pęcherza moczowego, przełyku, żołądka, głowy i szyi, rak niedrobnokomórkowy płuc i mięsak Kaposiego [22]. Taksany najczęściej stosowane są w terapiach skojarzonych, zależnie od rodzaju nowotworu, mutacji, która doprowadziła do jego powstania, i tolerancji pacjenta na dany lek. Terapie różnią się także dawką taksanu i formą leku (tym, czy jest konwencjonalna czy w postaci terapii celowanej). Najnowsze badania naukowe dotyczące raka piersi sugerują, że leki te są skuteczniejsze u pacjentek z rakiem, u których obserwuje się przerzuty do węzłów chłonnych, niż u tych, które nie mają przerzutów. Poza tym leczenie taksanami stosowane jako terapia uzupełniająca wiąże się z poprawą przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od choroby u kobiet z operacyjnym wczesnym rakiem piersi [33]. Co więcej, odkryto, że włącznie taksanów do terapii adriamycyną i cyklofosfamidem nie zwiększa ryzyka (które jest na poziomie 20%) trwałej niewydolności jajników, wywołanej chemioterapią, co jest istotną kwestią, ponieważ wiele kobiet chorujących na raka piersi chciałoby w przyszłości mieć dzieci. Taksany co prawda powodują zubożenie puli pęcherzykowej, ale nie wywołują bezpośredniego uszkodzenia naczyń, w przeciwieństwie do np. adriamycyny. Mogą mieć jednak wpływ na wcześniejszą menopauzę [34].

W terapii raka gruczołu krokowego opornego na kastrację docetaksel jest lekiem pierwszego rzutu, a kabazytaksel – drugiego. W przypadku tego nowotworu docetaksel – oprócz hamowania mitozy i indukcji apoptozy – działa poprzez hamowanie transportu substancji zależnego od mikrotubul – taksany hamują translokację do jądra AR-FL (ang. *full-length androgen receptor*) i aktywność receptora androgenowego. Kabazytaksel działa głównie za sprawą mechanizmów niezależnych od AR (ang. *androgen receptor*) [35]. Ma on za to słabe powinowactwo do glikoproteiny P, która bierze udział w oporności wielolekowej i dzięki temu kabazytaksel może być stosowany w leczeniu raka opornego na inne leki [20].

Trwają również badania dotyczące leczenia taksanami raka żołądka. Odkryto, że leki te mogą dołączyć do cisplasty i fluorouracylu (5FU) i stanowić rozsądny wybór terapeutyczny. Szczególnie przydatny może być paklitaksel z ramucyrumabem w leczeniu drugiej linii [32]. Inne badania

wykazały natomiast, że dodanie taksanu jako trzeciego leku może znacząco zwiększyć czas wolny od progresji i przeżycie całkowite w przypadku raka żołądka typu dystalnego, bez efektów u pacjentów z typem proksymalnym raka [36].

Pewną nowością w terapii przewodowego raka trzustki jest dodanie do gemcytabiny i docetakselu inhibitorów CDK4/6. Dzięki dodaniu tych leków efekt cytostatyczny chemioterapeutyków jest znacznie lepszy oraz mniejsza jest szansa na ponowne wejście w mitozę komórek nieprawidłowych, np. tych, które uległy poślizgowi mitotycznemu [37].

Co do terapii raka jajnika – lepsze wyniki przeżycia obserwuje się przy podawaniu leku co 4 tygodnie, aniżeli w schemacie tygodniowym. Połączenie paklitakselu z bewacyzumabem dało korzystny czas przeżycia bez progresji choroby PFS = 6,7 miesięcy [38].

W badaniu III fazy wykazano, że u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuc zastosowanie nab-paklitakselu w połączeniu z karboplatiną, zamiast wolnego paklitakselu z karboplatiną, spowodowało podniesienie albo przynajmniej utrzymanie jakości życia pacjentów [39]. Również połączenie paklitakselu z ozymertynibem (AZD9291) w micelach dało efekt lepszy niż jakikolwiek lek przyjmowany pojedynczo. Połączenie to ma wysoki potencjał, co sprawia, że mogłoby zostać włączone do leczenia pacjentów, co byłoby korzystne zwłaszcza u chorych z mutacją T790M EGFR [40].

H. 1. Wykorzystanie taksanów w leczeniu czerniaka

Ponieważ wciąż brakuje skutecznych, a zarazem bezpiecznych opcji terapeutycznych leczenia czerniaka, istnieje duże zapotrzebowanie na alternatywne opcje leczenia [41]. Czerniak to wysoce złośliwy nowotwór, a taksany to bardzo dobre i skuteczne cytostatyki, więc naukowcy podejmują liczne próby użycia tych leków do jego terapii. Aby jej skuteczność była możliwie wysoka, stosuje się taksany w terapii celowanej. Dodatkowo leki te stosowane są w połączeniu z innymi, aby dzięki synergii pokonały niezwykle złośliwe komórki nowotworowe. Lekami stosowanymi w połączeniu z taksanami są: przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko cząsteczce PD-1, inhibitory BRAF, inhibitory MEK, leki alkilujące, inhibitory kinaz serotoninowo-treoninowych, a nawet metformina – lek przeciwcukrzycowy.

Naukowcy prowadzą liczne badania, aby osiągnąć jak najlepsze wyniki terapii. Niezwykle istotny w postępie leczenia jest stały rozwój terapii celowanej. Wyniki jednego z badań wykazały, że paklitaksel umieszczony w nanoprzENOŚNIKACH – piromelitycznych nanogąbkach (PTX-PNS) jest skutecznym cytostatykiem, hamującym wzrost komórek we wszystkich liniach czerniaka używanych w badaniu, to jest: A375, M14, JR8, RPMI7932, PCF-2 i LM [42]. Dzięki badaniom *in vivo* wiemy, że nanogąbki obciążone paklitaksellem redukują masę, objętość i zdolność do podziału komórek czerniaka, co możemy obserwować po obniżeniu poziomu Ki-67. Hamują one również migrację komórek śródbłonna, co prowadzi do zmniejszenia angiogenezy – w efekcie w guzie obserwujemy zmniejszoną gęstość naczyń. Zmniejszenie procesu powstawania nowych naczyń w nowotworze ogranicza przerzutowanie czerniaka. Podczas badań potwierdzono, że PTX-PNS jest skuteczniejszy niż wolny paklitaksel – aby osiągnąć cytotoxyczność, potrzebne są nawet 1 tys. razy niższe dawki leku w nanoprzENOŚNIKACH, aniżeli wolnego taksanu [42]. Wyższość terapii celowanej potwierdzają również kolejne badania, tym razem oparte na komórkach B16F10

mysiego czerniaka z wykorzystaniem nanocząsteczek pokrytych dodatkowo błonami plazmatycznymi makrofagów. Pokrycie błonami zapewnia jeszcze większe powinowactwo nanosystemu do błony komórkowej guza, co przekłada się na większy wychwyty komórkowy i jeszcze lepsze efekty terapeutyczne (większą cytotoksyczność i hamowanie guza) niż w przypadku nab-paklitakselu bądź wolnego leku [41]. Innymi obiecującymi przenośnikami w terapii celowanej taksanami są nanocząsteczki CA-PLGA-TPGS w kształcie gwiazdy [43].

W środowisku naukowym coraz więcej mówi się o podwójnej mocy taksanów. Leki te prócz oddziaływania na hamowanie podziałów walczą z czerniakiem również poprzez modyfikowanie odpowiedzi immunologicznej w środowisku guza. Dzieje się to dzięki propagowaniu przemiany makrofagów TAM (makrofagów w środowisku guza) i M2 na takie, których profil jest zbliżony do makrofagów M1. Taksany dokonują tego poprzez szlak zależny od TLR4. Po leczeniu paklitaksem następuje wzrost prozapalnych markerów M1 – TNF- α , IL-12. Wedle badań zmiana polaryzacji makrofagów ma duże znaczenie w kontroli progresji guza [44].

Pomimo tego, że leki wywodzące się z cisu są bardzo dobre i skuteczne, dowiedziono, że aby podnieść przeżycie całkowite i komfort życia pacjentów, należy łączyć taksany z lekami, które dotychczas były stosowane w terapii czerniaka, albo z takimi, które dopiero są nadzieją dla pacjentów z zaawansowaną chorobą. Takim połączeniem może być m.in.: wemurafenib (inhibitor BRAF), karboplatyna i paklitaksel. Badanie wykazało, że synergistyczne działanie tych leków jest jedną z najbardziej obiecujących opcji leczenia dla pacjentów z czerniakiem z mutacją BRAF^{V600} [45]. W badaniu dotyczącym czerniaka odbytu i odbytnicy (ARMM) wykorzystano przeciwciało przeciw Pd-1 – pembrolizumab, które podawane było z nab-paklitaksem bądź lekiem alkilującym – temozolomidem. Dzięki połączeniu tych leków uzyskano większą skuteczność przy niewielkiej liczbie działań niepożądanych stopnia 3–4. Ponadto badanie udowodniło, że podanie tych leków do tętnicy docelowej jest bezpieczną i skuteczną terapią neoadiuwantową, gdyż u pacjenta po takiej terapii i leczeniu chirurgicznym nie obserwowano nawrotu choroby [46]. Przeprowadzono także badania III fazy dla połączenia karboplatyny z paklitaksem, które wykazało korzystne wyniki – czas bez progresji wynosił 4,1 miesiąca, zaś mediana przeżycia całkowitego – 11,3 miesiąca [47]. W innym badaniu do karboplatyny i paklitakselu (i jego premedykacji – kortykosteroidów) dodano jeszcze ipilimumab (przeciwciało monoklonalne blokujące antygen CTLA-4). Przyniosło to korzystne wyniki. Pacjenci stosunkowo dobrze tolerowali terapię, mogli otrzymać wszystkie 5 cykli chemioterapii. Mediana całkowitego przeżycia wyniosła 16,2 miesiąca. Podczas badania z użyciem tych trzech ww. leków odkryto także, że na gorsze przeżycie wśród pacjentów z czerniakiem mają wpływ: podniesione poziomy chemokiny (CCL3, CCL4 i CXCL8) oraz podwyższony odsetek krążących limfocytów T CD8⁺ / PD-1⁺ [48]. Jeszcze inną możliwością leczenia przerzutowego czerniaka jest połączenie tyrozynogenego pazopanibu [silnego inhibitora kinazy tyrozynowej receptorów naczyńowego śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGFRs) -1, -2 i -3, receptora płytkowego czynnika wzrostu (PDGFR)] z paklitaksem. Wskaźnik korzyści klinicznej tej kombinacji leków był bardzo wysoki, bo wynosił aż 93%. W badaniu brało udział 60 pacjentów. Odsetek obiektywnych odpowiedzi wyniósł 37%, w tym

jedna odpowiedź była pełna, zaś 20 to odpowiedzi częściowe. U 32 osób obserwowano stabilizację choroby. Leczenie było dobrze tolerowane i wykazywało znaczną skuteczność [49].

Niezwykle obiecującym rozwiązaniem okazało się połączenie paklitakselu i Bcl-2 siRNA (małego interferującego RNA) dostarczane przy pomocy wrażliwego na pH nanonośnika liposomalnego. Bcl-2 siRNA ma zdolność wyciszania ekspresji genu kodującego antyapoptyczne białko Bcl-2. Jak wiemy, paklitaksel również reguluje poziom tego białka, obniżając go. Synergistyczne działanie tych dwóch substancji daje bardzo dobre wyniki. Komórki linii czerniaka B16F10 po stosowaniu samego paklitakselu zostały zatrzymane w 50%, samego siRNA – w 20%, a dzięki połączeniu tych dwóch leków zatrzymało się aż 20% komórek w fazie G1 i 66% w fazie G2. Sukcesem było także znaczące zmniejszenie guza ksenoprzeszczepu C57BL/ 6JB16F10 [50].

Zauważono, że wpływ na czerniaka ma także metformina – lek powszechnie stosowany u pacjentów z cukrzycą. W monoterapii hamuje ona wzrost i proliferację komórek czerniaka *in vitro* oraz w modelach heteroprzeszczepu. Połączenie metforminy i paklitakselu wzmocniło hamujący wpływ obu tych leków i osłabiło przeżycie komórek linii SK-MEL-28 w porównaniu z działaniem każdego środka oddzielnie. Przy mutacji BRAF, cechującej się zwiększoną aktywacją szlaku MAPK (czyli szlaku sygnalizacji komórkowej zaangażowanej w przeżycie i proliferację komórek), paklitaksel ma ograniczone zastosowanie, ponieważ sam może dodatkowo indukować aktywację szlaku MAPK/ERK. Metformina ma zdolność do hamowania indukowanej przez taksan bądź konstytutywnej aktywacji ERK, 4E-BP1 i p38, dzięki czemu paklitaksel będzie mógł być bezpiecznie i skutecznie stosowany również w tej mutacji czerniaka [51].

Szczególnie trudne w terapii czerniaka są jego przerzuty. Najczęściej obejmują one wątrobę, kości i mózg. Średni czas przeżycia pacjentów, u których zdiagnozowano przerzuty do tych narządów, to 3–4 miesiące. Badacze przeprowadzili badanie, w którym podali nab-paklitaksel w infuzji do tętnicy wątrobowej, aby zbadać działanie taksanu w przypadku nieoperacyjnych przerzutów do wątroby. Maksymalna tolerowana dawka leku została ustalona jako 220 mg/m² i to dla tej dawki stwierdzono najlepsze wyniki – 42% pacjentów było w stadium stabilnej choroby, a 5% wykazało częściową poprawę. Uznano, że leczenie to przyniosłoby jeszcze większe korzyści, gdyby połączyło się je z blokadą punktów kontrolnych [52]. Przerzuty do mózgu występują u 75% pacjentów w IV stadium czerniaka i wiążą się z wysoką śmiertelnością. Trudno je leczyć, gdyż niewiele leków przenika barierę krew-mózg. Z pomocą przychodzi połączenie TPI 287 (półsyntetyczna pochodna taksanu) w połączeniu z temozolomidem. Ponieważ oba leki mają zdolność penetracji OUN, stają się one nadzieją na leczenie pacjentów z przerzutami do mózgu. U części pacjentów leczonych tą kombinacją leków wpłynęło to na stabilizację choroby, a u niektórych uzyskano częściową odpowiedź. Terapia ta została uznana za bezpieczną i dobrze tolerowaną [53].

Taksany już teraz przynoszą sukcesy w terapii czerniaka. Mimo to wciąż możliwe jest doskonalenie tego sposobu leczenia, aby dawało ono jeszcze lepsze efekty terapeutyczne – dłuższy czas przeżycia i jednocześnie mniej działań niepożądanych u pacjentów. Istnieje możliwość przeprowadzenia badań mających na celu m.in.: dalsze zwiększenie biodostępności leku poprzez zmianę jego formy bądź przenośnika, zwiększenie wrażliwości komórek czerniaka na taksan, jak

również zastosowanie taksanów w nowych kombinacjach z innymi lekami przeciwnowotworowymi.

PODSUMOWANIE

Taksany to substancje pochodzenia naturalnego, otrzymywane z wciągu z cisu. Pełnią one rolę niezwykle rozpowszechnionych w onkologii cytostatyków. Poprzez stabilizację mikrotubuli hamują proliferację komórek nowotworowych. Prace nad udoskonalaniem tych leków trwają od lat. Dzięki rozwojowi terapii celowanej możliwe stało się selektywne dostarczanie leku do guza, zmniejszono przy tym działania niepożądane oraz rozwiązano problem słabej rozpuszczalności związków. Badania nad taksanami wciąż dostarczają nam doniesień o nowych właściwościach leku, które w przyszłości mogą okazać się niezwykle ważne i znaleźć powszechne zastosowanie w praktyce lekarskiej.

Przytoczone w pracy wyniki badań wyjaśniają mechanizmy działania paklitakselu, docetakselu i kabazitakselu oraz potwierdzają ich działania przeciwnowotworowe. Pokazują one również, że dzięki połączeniu z innymi lekami taksany potrafią zapewniać jeszcze lepsze wyniki terapeutyczne.

Taksany są lekami, które mogą być stosowane w terapii przeciwnowotworowej czerniaka. Ich wykorzystanie wymaga wprawdzie przeprowadzenia dalszych badań, jednak już na podstawie obecnych można powiedzieć, że są to leki skuteczne i bezpieczne w terapii czerniaka, zwłaszcza jeśli stosowane są w formie terapii celowanej.

PIŚMIENICTWO

- Mattiuzzi C, Lippi G. Current Cancer Epidemiology. *J Epidemiol Glob Health*. 2019; 9(4): 217–222. doi: 10.2991/jegh.k.191008.001
- <https://www.iarc.who.int/news-events/latest-global-cancer-data-cancer-burden-rises-to-19-3-million-new-cases-and-10-0-million-cancer-deaths-in-2020/> dostęp z dnia 04.03.2021.
- Wang XS, Zhang L, Li X, et al. Nanoformulated paclitaxel and AZD9291 synergistically eradicate non-small-cell lung cancers in vivo. *Nanomedicine (Lond)*. 2018; 13(10): 1107–1120. doi: 10.2217/nnm-2017-0355
- Schadendorf D, van Akkooi ACJ, Berking C, et al. Melanoma. *Lancet*. 2018; 392(10151): 971–984. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31559-9
- Ovejero S, Bueno A, Sacristán MP. Working on Genomic Stability: From the S-Phase to Mitosis. *Genes (Basel)*. 2020; 11(2): 225. doi: 10.3390/genes11020225
- Hume S, Dianov GL, Ramadan K. A unified model for the G1/S cell cycle transition. *Nucleic Acids Res*. 2020; 48(22): 12483–12501. doi: 10.1093/nar/gkaa1002
- Sinha D, Duijff PHG, Khanna KK. Mitotic slippage: an old tale with a new twist. *Cell Cycle*. 2019; 18(1): 7–15. doi: 10.1080/15384101.2018.1559557
- Glover TW, Wilson TE, Arlt MF. Fragile sites in cancer: more than meets the eye. *Nat Rev Cancer*. 2017; 17(8): 489–501. doi: 10.1038/nrc.2017.52
- Kentsis A. Why do young people get cancer?. *Pediatr Blood Cancer*. 2020; 67(7): e28335. doi: 10.1002/pbc.28335
- Serkova NJ, Eckhardt SG. Metabolic Imaging to Assess Treatment Response to Cytotoxic and Cytostatic Agents. *Front Oncol*. 2016; 6: 152. doi: 10.3389/fonc.2016.00152
- Weaver BA. How Taxol/paclitaxel kills cancer cells. *Mol Biol Cell*. 2014; 25(18): 2677–2681. doi: 10.1091/mbc.E14-04-0916
- Ibrahim EY, Ehrlich BE. Prevention of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A review of recent findings. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2020; 145: 102831. doi: 10.1016/j.critrevonc.2019.102831
- Zhu L, Chen L. Progress in research on paclitaxel and tumor immunotherapy. *Cell Mol Biol Lett*. 2019; 24: 40. doi: 10.1186/s11658-019-0164-y
- Zhang D, Yang R, Wang S, Dong Z. Paclitaxel: new uses for an old drug. *Drug Des Devel Ther*. 2014; 8: 279–284. doi: 10.2147/DDDT.S56801
- Zaiyou J, Li M, Xiqiao H. An endophytic fungus efficiently producing paclitaxel isolated from *Taxus wallichiana* var. *mairei*. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96(27): e7406. doi: 10.1097/MD.00000000000007406
- Abu Samaan TM, Samec M, Liskova A, Kubatka P, Büsselberg D. Paclitaxel's Mechanistic and Clinical Effects on Breast Cancer. *Biomolecules*. 2019; 9(12): 789. doi: 10.3390/biom9120789
- Roman JA, Reucroft I, Martin RA, Hurtado A, Mao HQ. Local Release of Paclitaxel from Aligned, Electrospun Microfibers Promotes Axonal Extension. *Adv Healthc Mater*. 2016; 5(20): 2628–2635. doi: 10.1002/adhm.201600415
- Goodson HV, Jonasson EM. Microtubules and Microtubule-Associated Proteins. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2018; 10(6): a022608. doi: 10.1101/cshperspect.a022608
- McIntosh JR. Mitosis. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2016; 8(9): a023218. doi: 10.1101/cshperspect.a023218
- Field JJ, Diaz JF, Miller JH. The binding sites of microtubule-stabilizing agents. *Chem Biol*. 2013; 20(3): 301–15. doi: 10.1016/j.chembiol.2013.01.014
- Yang CH, Horwitz SB. Taxol®: The First Microtubule Stabilizing Agent. *Int J Mol Sci*. 2017; 18(8): 1733. doi: 10.3390/ijms18081733
- Mikula-Pietrasik J, Witucka A, Pakula M, et al. Comprehensive review on how platinum- and taxane-based chemotherapy of ovarian cancer affects biology of normal cells. *Cell Mol Life Sci*. 2019; 76(4): 681–697. doi: 10.1007/s00018-018-2954-1
- Ruan W, Lim HH, Surana U. Mapping Mitotic Death: Functional Integration of Mitochondria, Spindle Assembly Checkpoint and Apoptosis. *Front Cell Dev Biol*. 2019; 6: 177. doi: 10.3389/fcell.2018.00177
- Nakayama Y, Inoue T. Antiproliferative Fate of the Tetraploid Formed after Mitotic Slippage and Its Promotion; A Novel Target for Cancer Therapy Based on Microtubule Poisons. *Molecules*. 2016; 21(5): 663. doi: 10.3390/molecules21050663
- Bates D, Eastman A. Microtubule destabilising agents: far more than just antimitotic anticancer drugs. *Br J Clin Pharmacol*. 2017; 83(2): 255–268. doi: 10.1111/bcp.13126
- Koh SB, Mascali P, Rodriguez E, Lin Y, Jodrell DI, Richards FM, Lyons SK. A quantitative FastFUCCI assay defines cell cycle dynamics at a single-cell level. *J Cell Sci*. 2017; 130(2): 512–520. doi: 10.1242/jcs.195164
- Yasuhira S, Shibasaki M, Nishiya M, Maesawa C. Paclitaxel-induced aberrant mitosis and mitotic slippage efficiently lead to proliferative death irrespective of canonical apoptosis and p53. *Cell Cycle*. 2016; 15(23): 3268–3277. doi: 10.1080/15384101.2016.1242537
- van Eerden RAG, Mathijssen RHJ, Koolen SLW. Recent Clinical Developments of Nanomediated Drug Delivery Systems of Taxanes for the Treatment of Cancer. *Int J Nanomedicine*. 2020; 15: 8151–8166. doi: 10.2147/IJN.S272529
- Kopeckova K, Eckschlager T, Sirc J, Hobzova R, Plch J, Hrabeta J, Michalek J. Nanodrugs used in cancer therapy. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2019; 163(2): 122–131. doi: 10.5507/bp.2019.010
- Komminen N, Mahira S, Domb AJ, Khan W. Cabazitaxel-Loaded Nanocarriers for Cancer Therapy with Reduced Side Effects. *Pharmaceutics*. 2019; 11(3): 141. doi: 10.3390/pharmaceutics11030141
- Lee H, Park S, Kang JE, Lee HM, Kim SA, Rhie SJ. Efficacy and safety of nanoparticle-albumin-bound paclitaxel compared with solvent-based taxanes for metastatic breast cancer: A meta-analysis. *Sci Rep*. 2020; 10(1): 530. doi: 10.1038/s41598-019-57380-0
- Kang BW, Kwon OK, Chung HY, Yu W, Kim JG. Taxanes in the Treatment of Advanced Gastric Cancer. *Molecules*. 2016; 21(5): 651. doi: 10.3390/molecules21050651
- Willson ML, Burke L, Ferguson T, Ghersi D, Nowak AK, Wilcken N. Taxanes for adjuvant treatment of early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019; 9(9): CD004421. doi: 10.1002/14651858.CD004421.pub3
- Ter Welle-Butalid MEE, Vriens IJHI, Derhaag JGJ, Leter EME, de Die-Smulders CEC, Smidt MM, van Golde RJTR, Tjan-Heijnen VCGV. Counseling young women with early breast cancer on fertility preservation. *J Assist Reprod Genet*. 2019; 36(12): 2593–2604. doi: 10.1007/s10815-019-01615-6
- Bai S, Zhang BY, Dong Y. Impact of taxanes on androgen receptor signaling. *Asian J Androl*. 2019; 21(3): 249–252. doi: 10.4103/aja.aja_37_18
- Murat Sedef A, Taner Sumbul FKA, Ayberk Besen A, Hacıoğlu B, Gunalı M, Nayir E, Tanrıverdi O, Arpacı E, Abalı H, Ozyılkan O. Addition of taxanes to combination chemotherapy in distal intestinal gastric cancer is more beneficial than proximal ones: A multicenter retrospective study of Turkish Oncology Group. *J BUON*. 2019; 24(2): 650–655.
- Kumarasamy V, Ruiz A, Nambiar R, Witkiewicz AK, Knudsen ES. Chemotherapy impacts on the cellular response to CDK4/6 inhibition:

- distinct mechanisms of interaction and efficacy in models of pancreatic cancer. *Oncogene*. 2020; 39(9): 1831–1845. doi: 10.1038/s41388-019-1102-1
38. Pignata S, Pisano C, Di Napoli M, Cecere SC, Tambaro R, Attademo L. Treatment of recurrent epithelial ovarian cancer. *Cancer*. 2019; 125(24): 4609–4615. doi: 10.1002/encr.32500. Erratum in: *Cancer*. 2020; 126(7): 1588.
 39. Thomas M, Spigel DR, Jotte RM, et al. nab-paclitaxel/carboplatin induction in squamous NSCLC: longitudinal quality of life while on chemotherapy. *Lung Cancer (Auckl)*. 2017; 8: 207–216. doi: 10.2147/LCTT.S138570
 40. Thomas M, Spigel DR, Jotte RM, et al. nab-paclitaxel/carboplatin induction in squamous NSCLC: longitudinal quality of life while on chemotherapy. *Lung Cancer (Auckl)*. 2017; 8: 207–216. doi: 10.2147/LCTT.S138570
 41. Cao X, Tan T, Zhu D, et al. Paclitaxel-Loaded Macrophage Membrane Camouflaged Albumin Nanoparticles for Targeted Cancer Therapy. *Int J Nanomedicine*. 2020; 15: 1915–1928. doi: 10.2147/IJN.S244849
 42. Clemente N, Argenziano M, Gigliotti CL, et al. Paclitaxel-Loaded Nanosponges Inhibit Growth and Angiogenesis in Melanoma Cell Models. *Front Pharmacol*. 2019; 10: 776. doi: 10.3389/fphar.2019.00776
 43. Su Y, Hu J, Huang Z, et al. Paclitaxel-loaded star-shaped copolymer nanoparticles for enhanced malignant melanoma chemotherapy against multidrug resistance. *Drug Des Devel Ther*. 2017; 11: 659–668. doi: 10.2147/DDDT.S127328
 44. Wanderley CW, Colón DF, Luiz JPM, Oliveira FF, Viacava PR, Leite CA, Pereira JA, Silva CM, Silva CR, Silva RL, Speck-Hernandez CA, Mota JM, Alves-Filho JC, Lima-Junior RC, Cunha TM, Cunha FQ. Paclitaxel Reduces Tumor Growth by Reprogramming Tumor-Associated Macrophages to an M1 Profile in a TLR4-Dependent Manner. *Cancer Res*. 2018; 78(20): 5891–5900. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-17-3480
 45. Bhatti M, Kato S, Piha-Paul SA, et al. Phase 1 study of the combination of vemurafenib, carboplatin, and paclitaxel in patients with BRAF-mutated melanoma and other advanced malignancies. *Cancer*. 2019; 125(3): 463–472. doi: 10.1002/encr.31812
 46. Chen S, Zhang X, Shen L, Qi H, Ma W, Cao F, Xie L, Song Z, Wu Y, Li D, Wen X, Fan W. Transcatheter arterial infusion of anti-programmed cell death 1 antibody pembrolizumab combined with temozolomide or nab-paclitaxel in patient with primary anorectal malignant melanoma: Four case reports. *J Cancer Res Ther*. 2020; 16(2): 387–392. doi: 10.4103/jcrt.JCRT_75_20
 47. Flaherty KT, Lee SJ, Zhao F, et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel with or without sorafenib in metastatic melanoma. *J Clin Oncol*. 2013; 31(3): 373–379. doi: 10.1200/JCO.2012.42.1529
 48. Jamal R, Lapointe R, Cocolakis E, et al. Peripheral and local predictive immune signatures identified in a phase II trial of ipilimumab with carboplatin/paclitaxel in unresectable stage III or stage IV melanoma. *J Immunother Cancer*. 2017; 5(1): 83. doi: 10.1186/s40425-017-0290-x
 49. Fruehauf JP, El-Masry M, Osann K, Parmakhtiar B, Yamamoto M, Jakowatz JG. Phase II study of pazopanib in combination with paclitaxel in patients with metastatic melanoma. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2018; 82(2): 353–360. doi: 10.1007/s00280-018-3624-6
 50. Reddy TL, Garikapati KR, Reddy SG, et al. Simultaneous delivery of Paclitaxel and Bcl-2 siRNA via pH-Sensitive liposomal nanocarrier for the synergistic treatment of melanoma. *Sci Rep*. 2016; 6: 35223. doi: 10.1038/srep35223
 51. Ko G, Kim T, Ko E, Park D, Lee Y. Synergistic Enhancement of Paclitaxel-induced Inhibition of Cell Growth by Metformin in Melanoma Cells. *Dev Reprod*. 2019; 23(2): 119–128. doi: 10.12717/DR.2019.23.2.119
 52. Vera-Aguilera J, Bedikian AY, Bassett RL, et al. Phase I/II Study of Hepatic Arterial Infusion of Nab-paclitaxel in Patients With Metastatic Melanoma to the Liver. *Am J Clin Oncol*. 2018; 41(11): 1132–1136. doi: 10.1097/COC.0000000000000436
 53. McQuade JL, Posada LP, Lecagoonporn S, et al. A phase I study of TPI 287 in combination with temozolomide for patients with metastatic melanoma. *Melanoma Res*. 2016; 26(6): 604–608. doi: 10.1097/CMR.0000000000000296