

# Zielgerichtete Therapien

Niedermolekulare Hemmstoffe von Kinasen  
„Inibe“ - **Inhibitor**En



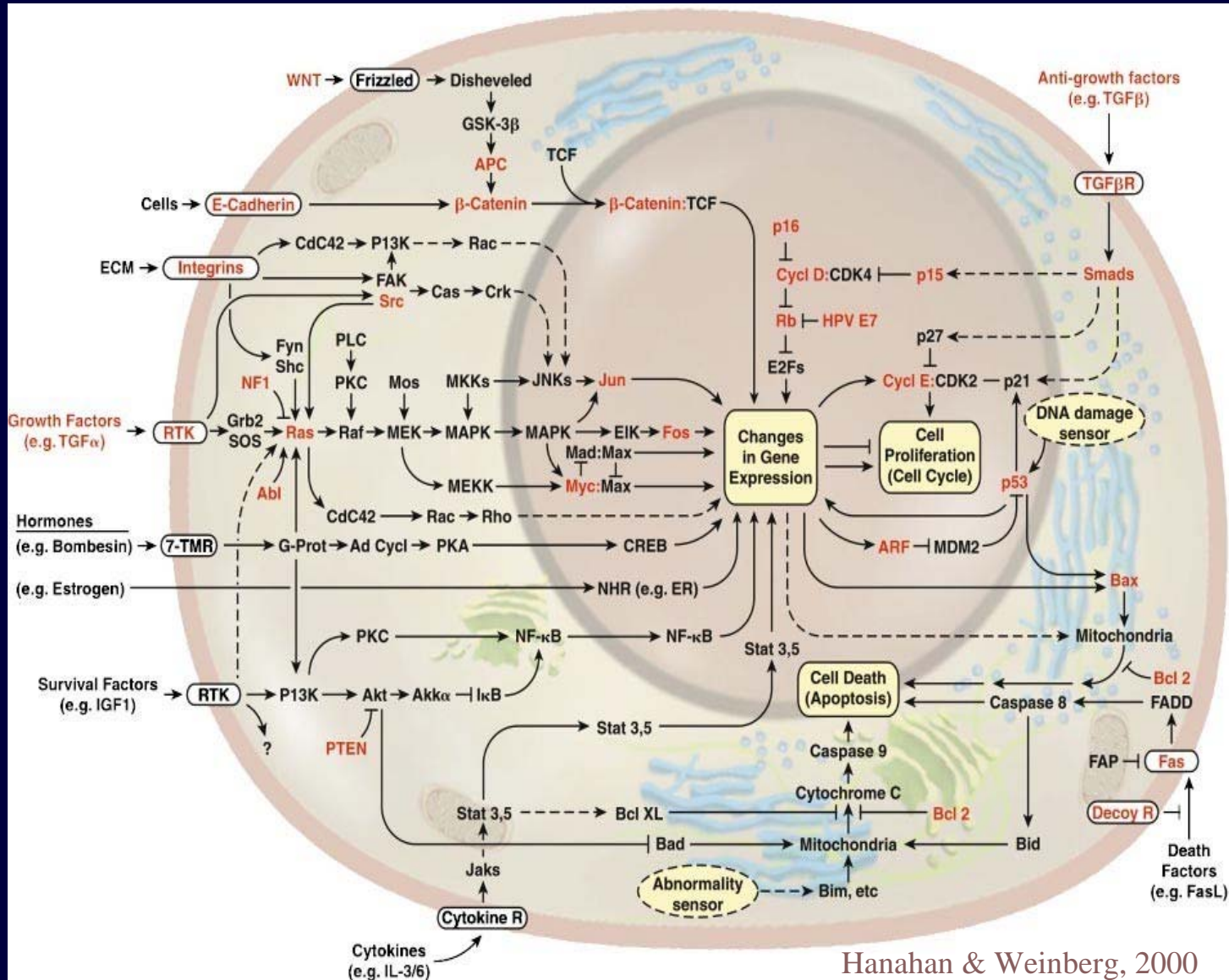
# Conflict of interest - Interessenskonflikt

- Keine

# Vorabbemerkung

- In den menschlichen Zellen wird alles über Signaltransduktion geregelt
- Signalübermittlung durch
  - Rezeptoren
    - Aufnahme und Weiterleitung
  - Enzyme
    - Kinasen
    - Übertragen Phosphatgruppen
    - Bedeutet meistens eine Aktivierung
      - Tyrosinkinassen
      - Serin/Threoninkinassen
        - RAF-Kinasen
        - Aurora-Kinasen
        - Polo-like....
  - Hoch komplexer Prozess

# Phosphoregulation der Signaltransduktion



# Kinasen

- Kinasen sind **Enzyme** (Transferasen)
  - **Enzyme** sind Proteine und bestehen aus Aminosäuren (AS).
- Transferasen übertragen „Gruppen“ von einem Protein auf ein anderes.
- Kinasen übertragen eine Phosphatgruppe (reversibel).
- Die Übertragung einer Phosphatgruppe von Nukleosidtriphosphaten [v.a. ATP] auf ein Protein bedeutet eine Aktivierung
  - **ATP** = „das Kleingeld des Energiehaushaltes“

# Arten von Kinasen

- Es gibt Kinasen, die frei im Zytoplasma „schwimmen“
  - *Zytosolische Kinasen*
- und Kinasen, die Teil transmembranöser Rezeptoren sind
  - *Rezeptorkinasen*
- Der intrazelluläre Teil des *Rezeptors* hat *Kinaseaktivität*.
  - Stimulation über (äußere) Wachstumsfaktoren
  - Meistens Tyrosinkinase

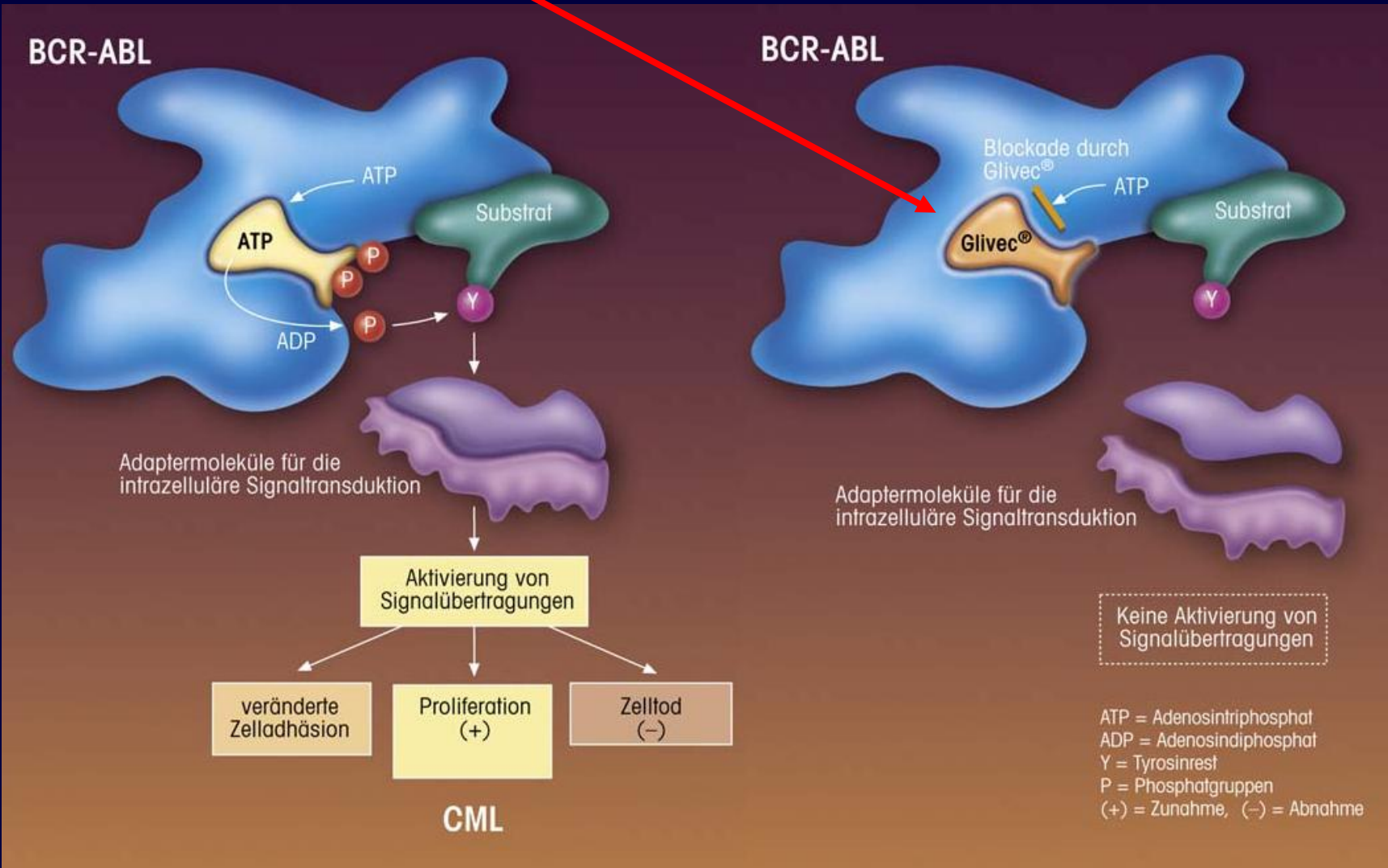
# Erkrankungen durch Störungen der Kinasefunktion(en)

- Störungen der Kinasefunktion (oft Überfunktion) sind mit verursachend für div. Erkrankungen
  - Diabetes mellitus (Retina)
  - Arteriosklerose
- Auch bei der Entstehung und Aufrechterhaltung von Krebs.
  - Übermittlung einer malignen, in Ihrem Wachstum nicht mehr vollständig vom gesunden Organismus kontrollierbaren Zellveränderung.
- Außerdem schützen (über-)aktivierte Tyrosinkinase die Tumorzelle vor dem programmierten Zelltod (Apoptose)
  - Antiapoptotische Wirkung

# Hemmstoffe von Kinasen („Nibe“)

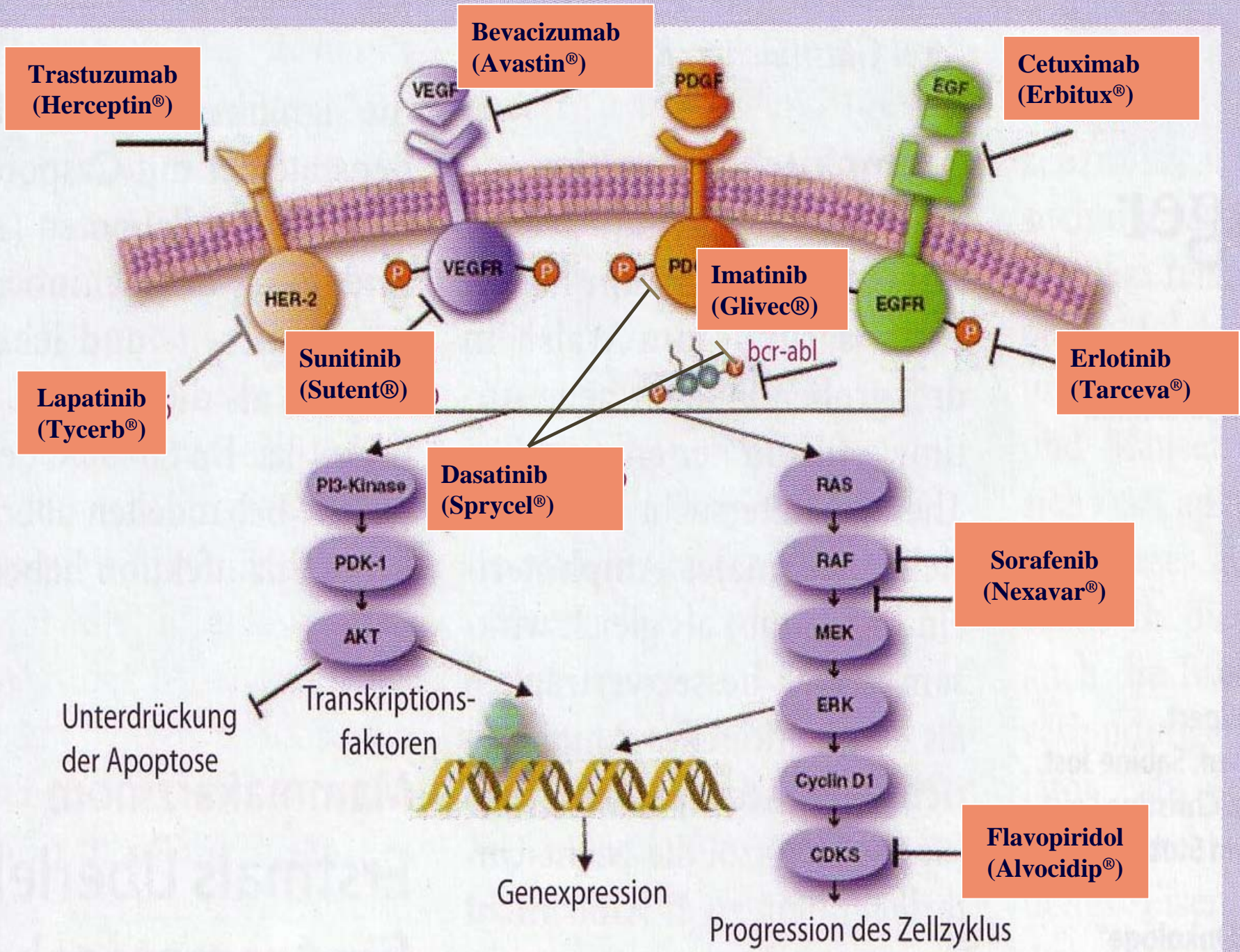
- **Wirkung:** Blockade der ATP-Bindungsstelle der Kinasen durch niedermolekulare Verbindungen
- Daher Bezeichnung ATP-Mimetika
  - *ATP-Mimetics* oder
  - *Small molecular kinase inhibitor* (smKI) genannt
- Die ATP-Bindungsstelle ist in der Natur weit verbreitet
  - Glykolyse, Zitratzyklus
- Daher hochgradig konserviert
- Ähnlichkeiten in der Struktur der Untergruppen der Kinasedomäne
  - Ggf. Nebenwirkungen

# Signaltransduktionsinhibition/-modulation am Beispiel von Imatinib(mesylat) – STI 571



# Kinaseinhibitoren

Dasatinib	CML	100 mg/d + X
Erlotinib	NSCLC, Pankreas	100 mg
Imatinib	CML, GIST	400-800 mg/d
Lapatinib	Mamma-CA	1250 mg/d
Nilotinib	CML	800 mg/d
SoRAFinib	RCC, Leber-CA	2 x 400 mg/d
Sunitinib	mRCC, GIST	50 mg/d > 37,5 und < 87,5 mg/d



197960 257920

# Ein Wort zur Namensgebung

- The use of stems in the selection of International Nonproprietary Names (INN) for pharmaceutical substances



L000		<i>-tinib</i>	tyrosine kinase inhibitors
L000	ANTINEOPLASTICS	<i>-anib</i>	angiogenesis inhibitors