

Asya Fellow Fikir- Farkındalık Toplantısı-2

DR. ABDİLKERİM OYMAN



Abirateron Asetat – Bir Keşif Hikayesi

Charles Huggins ve Androjen Bağımlılığı



0022-5347/02/1672-0948/0
THE JOURNAL OF UROLOGY®
Copyright © 2002 by AMERICAN UROLOGICAL ASSOCIATION, INC.®

Vol. 167, 948-951, February 2002
Printed in U.S.A.

Studies on Prostatic Cancer

I. The Effect of Castration, of Estrogen and of Androgen Injection on Serum Phosphatases in Metastatic Carcinoma of the Prostate*

Charles Huggins, M.D., and Clarence V. Hodges, M.D.

(From the Department of Surgery, the University of Chicago, Chicago, Illinois)

(Received for publication March 22, 1941)

(Reprinted with permission from Cancer Res, 1: 293-297, 1941)

Signaling Effects of Hormones on CA Nobel Prize, Physiol/Med, 1966



Charles B. Huggins
(1901-1997)



"...a completely new type of cancer therapy
...and with few side effects."



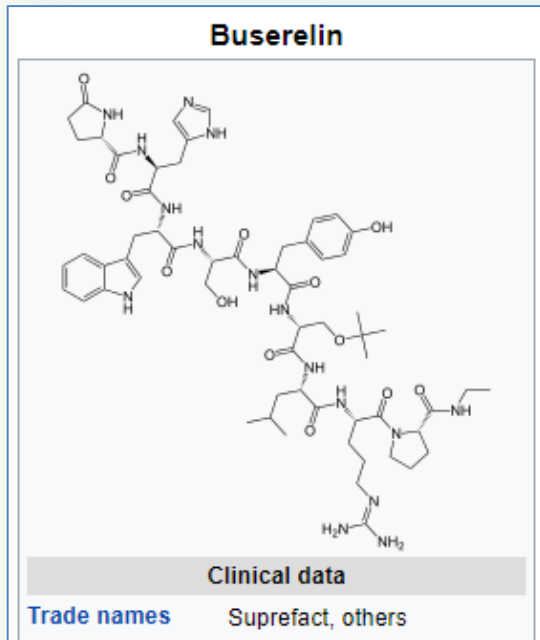
1- Androjen Bağımlı Olduğu Keşfedildi - 1941



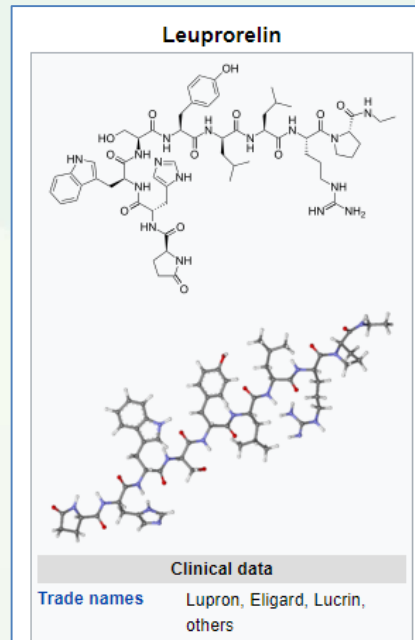
Hormon tedavisinin prostat kanserine iyi geldiğinin ortaya çıkmasından sonra baskılayıcı ajanlar araştırılmaya başlandı



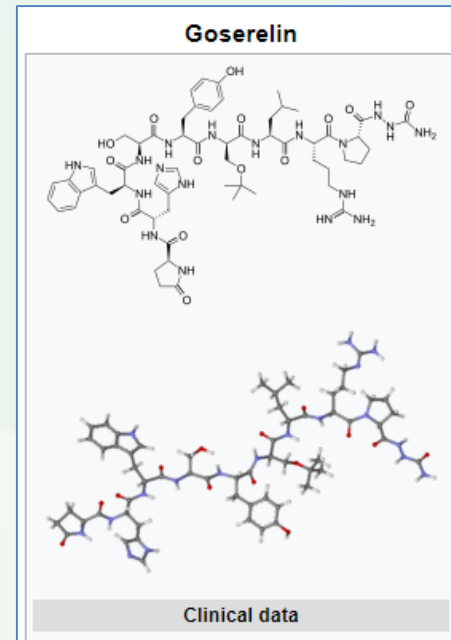
1984 – ilk LHRH
Sanofi Aventis¹



1985 – Eligard²



1989 – Zoladex³



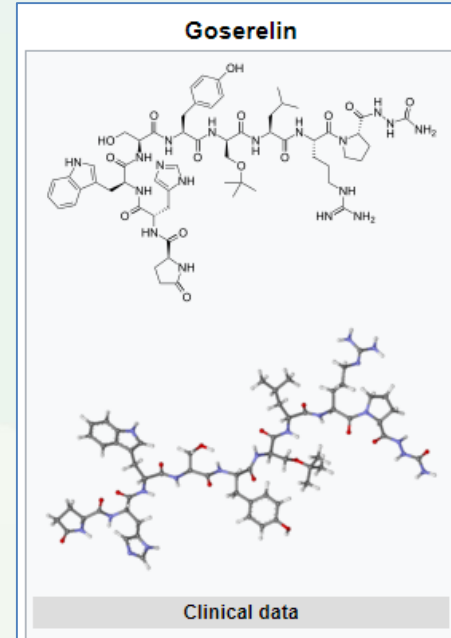
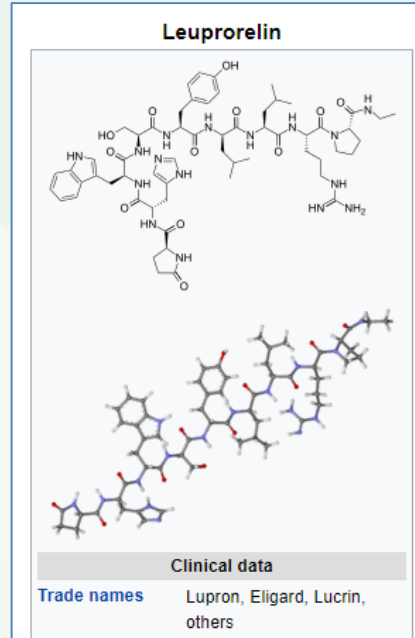
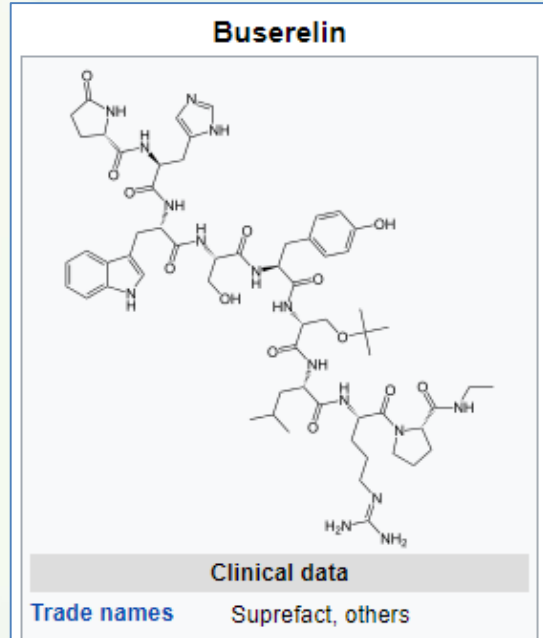
Hormon tedavisinin prostat kanserine iyi geldiğinin ortaya çıkmasından sonra baskılayıcı ajanlar araştırılmaya başlandı



1984 – ilk LHRH
Sanofi Aventis¹

1985 – Eligard²

1989 – Zoladex³



?

Kastrasyona Direnç
Gelişiyor

1- Androjen
Bağımlı Olduğu
Keşfedildi - 1941

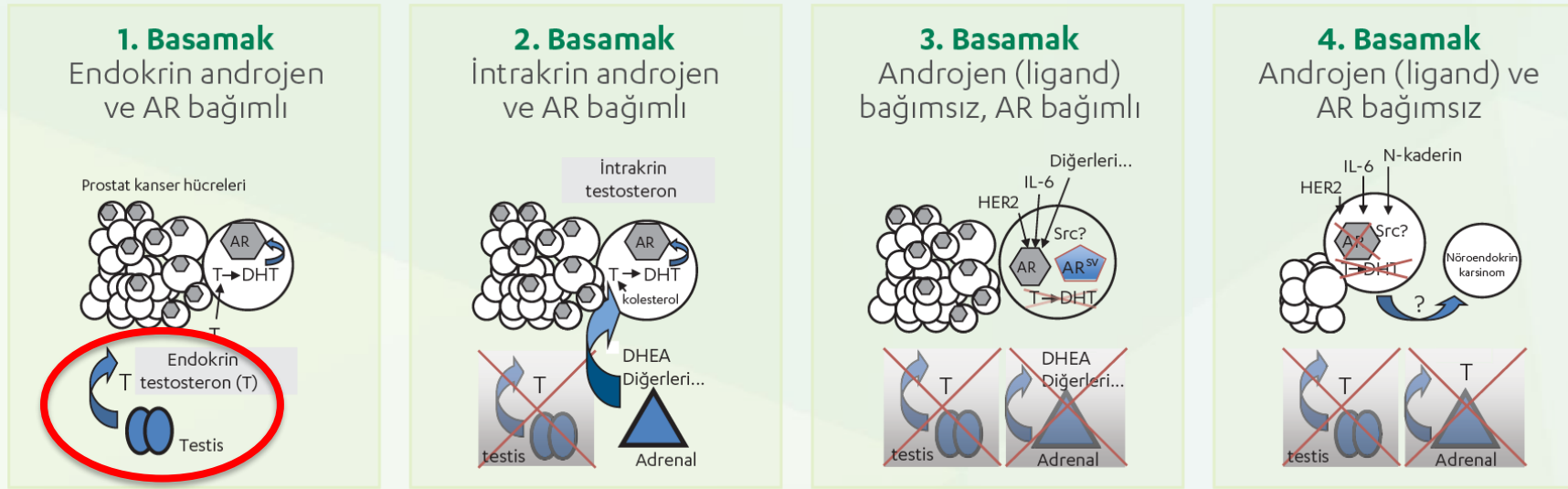
2- LHRH 'lar
geldi



Araştırmacılar testislerden, testosteron gelmediğini biliyorlar ama direnç geliyor ve kanda testosteron seviyesi artıyor!



Nelson & Logothetis

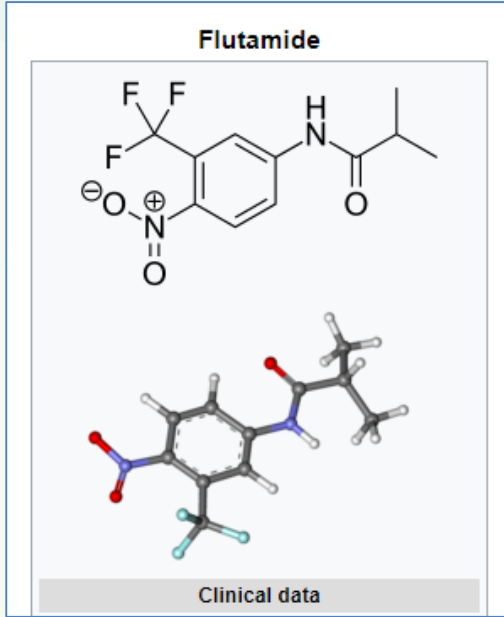


Tümör 2.Basamak Progresyona geçiyor ve Androjen salgılanması Adrenal bez ve Tümörün Kendisi ile Devam ediyor!

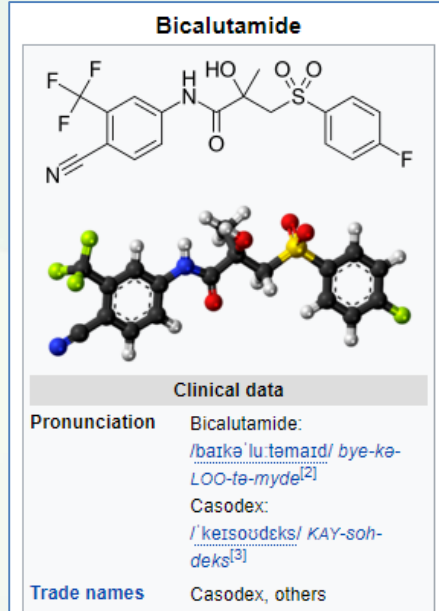
LHRH'lar gelmesine rağmen hastalığın ilerlemesi durmuyor AR Geni üzerinde ilk molekül çalışmaları sonuç veriyor.



1989 – Eulexin¹



1995 – Casodex²



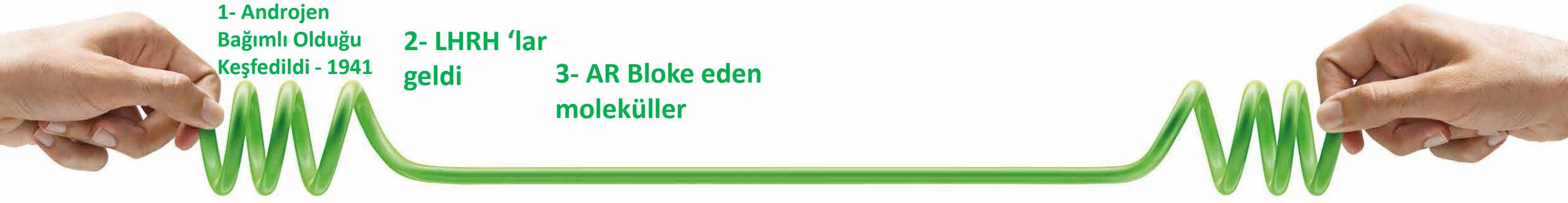
?

Kastrasyona Direnç
Gelişmeye Devam ediyor.

1- Androjen
Bağımlı Olduğu
Keşfedildi - 1941

2- LHRH 'lar
geldi

3- AR Bloke eden
moleküller



Sene 1990, the Insitute of Cancer Research, Sutton - İngiltere



Professor Mike Jarman

- Hipotez, vücutta başka bir yerde testosteron salınımı var ve hücreler kullanıyor.¹
- Ketaconazole ile testler yapılıyor ve prostat kanseri hücre gelişimini durdurduğu görülüyor.¹
- Ketaconazole'ün CYP17'i inhibe ettiğini biliyorlar.¹
- Bunu geliştirerek; CYP17'yi kalıcı olarak bloke eden CB7598'i yapıyorlar. (abiraterone -1992)¹



Abirateron'un ticarileşmesi kolay olmuyor..¹

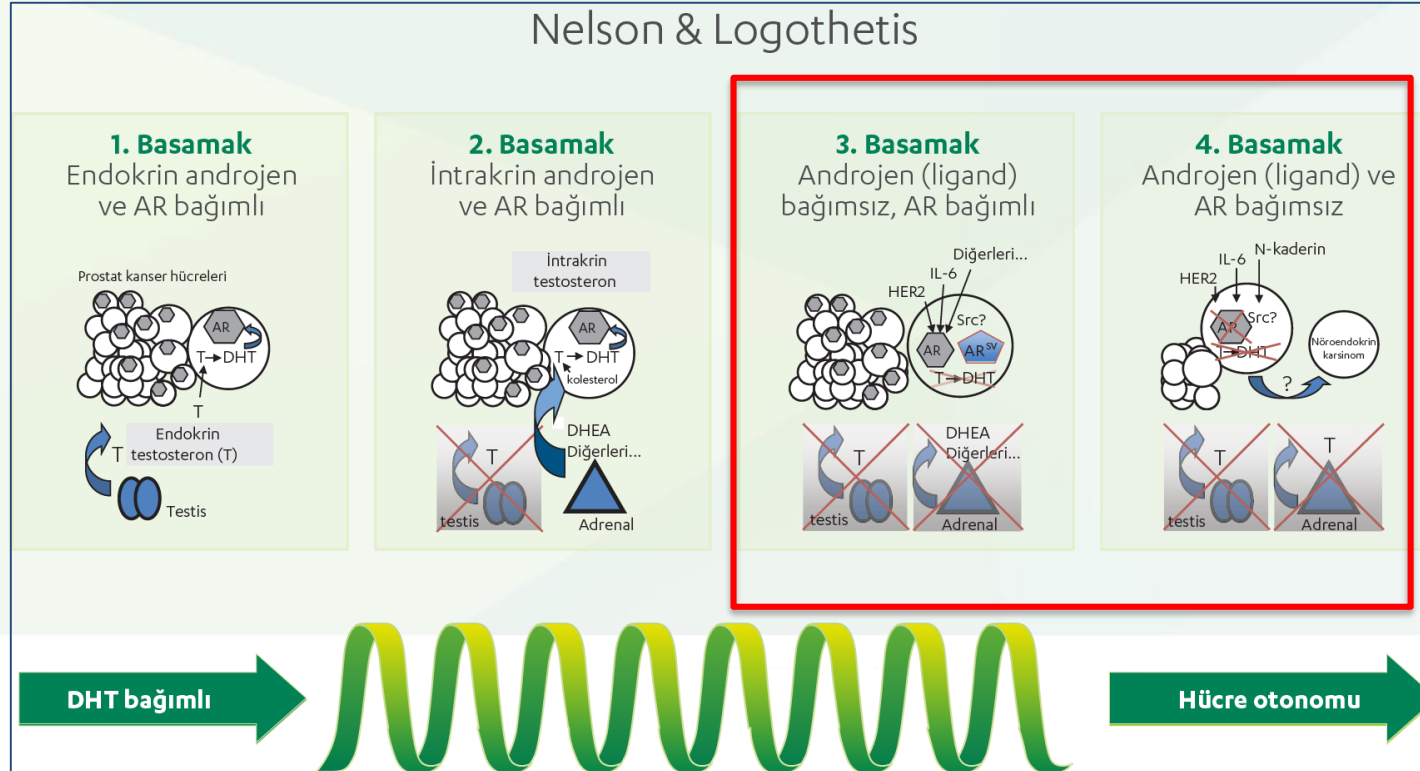
1996 yılında Boehringer
Ingelheim Lisansı satın alıyor.
Faz 1 çalışmaları



- Fakat, çalışmalar hızlıca askıya alınıyor; çünkü;
- **Herkes hücrelerin Androjen resistans olduğuna inanıyor.¹**
 - **Bu kadar geç aşamada Androjen Blokajı işe yaramaz ve bu maddeden ilaç yapılamaz deniyor.¹**



Lisans İngilizlere Dönüyor!



1) <https://www.icr.ac.uk/news-features/latest-features/abiraterone-a-story-of-scientific-innovation-and-commercial-partnership>

Sene 2003, Texas, Prof. De Bono abirateron'un progresyon modeline göre daha erken safhalarda işe yarayacağına inanıyor¹.



Professor Johann de Bono

- **Abirateron'un işe yarayağını anlamasına sebep olan olay;**

Doğuştan CYP17 eksikliği olanlarda seksüel gelişim olmuyor demekki CYP17'nin testosteron ile bağlantısını düşünüyor!



Faz 1 & 2 çalışmaları



COU-AA-301 Çalışması

J&J buys Cougar Biotech for \$1B

May 22, 2009 7:09am

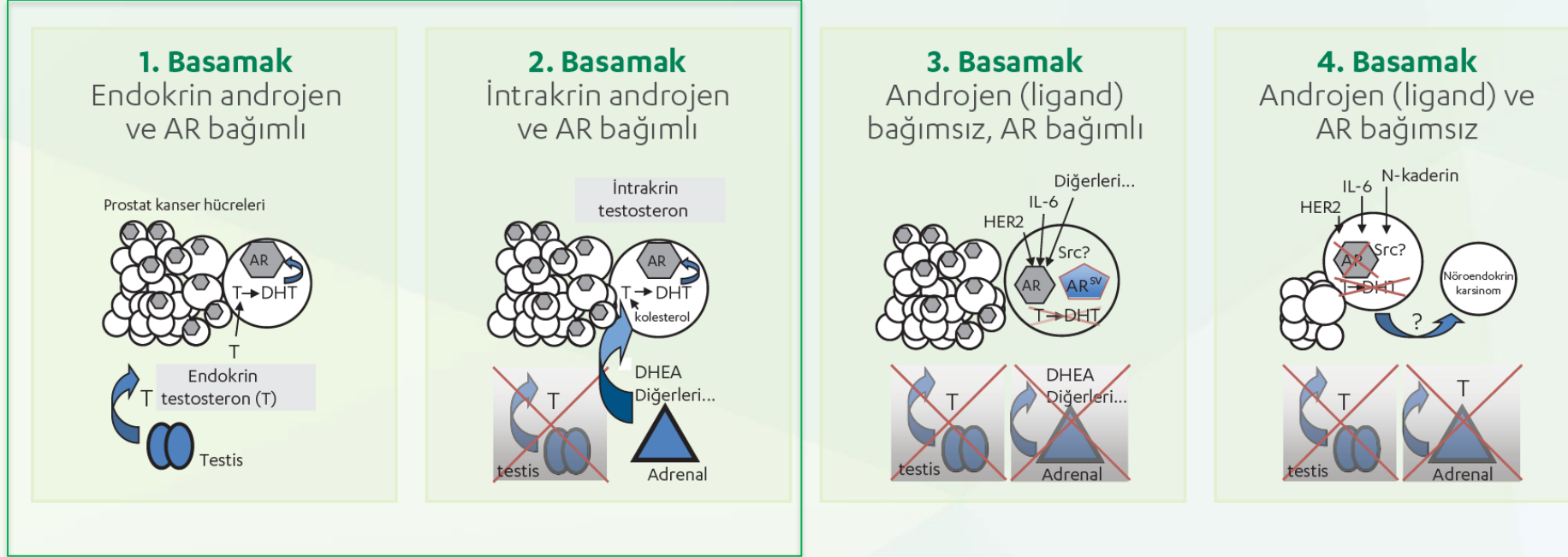


The Abiraterone team

1. Basamak Androjen Deprivasyon LHRH tedavisinden sonra 2.cil Androjen Deprivasyon tedavisi olarak Abirateron güçlü bir seçenek olarak hayatımıza giriyor..



Nelson & Logothetis



DHT bağımlı



Hücre otonomu

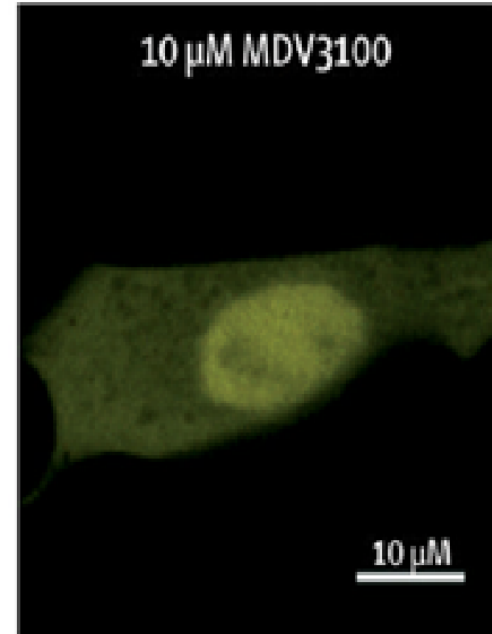
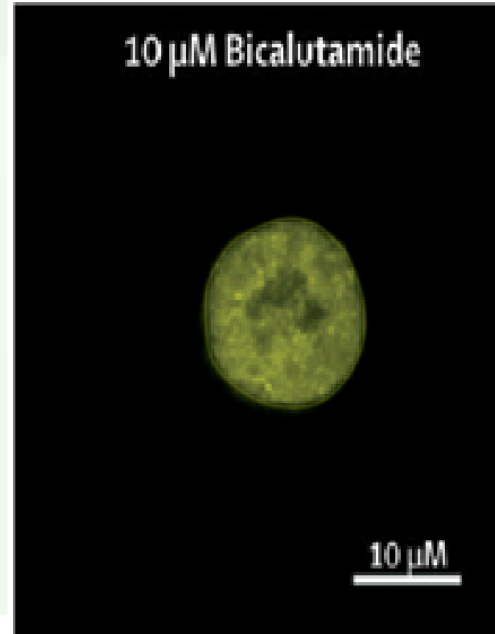
LHRH ve Androjen Deprivasyon tedavisinden sonra ise yine de hastalığın ilerlemesi durmuyor..



- AR Reseptörü çalışmaya (AR signalling) devam ediyor... (*Serum testosterone seviyesi (<50 ng/dl) olmasına rağmen*)
- Artık tümör androjenden (ligand) bağımsız AR bağımlı olarak büyümeye devam ediyor.
- 200 Farklı AR agonisti testi içerisinde etkili olan R162 numaralı molekül MDV3100 (enzalutamide) oluyor.¹

Bikalutamid ile AR'nün nükleusa translokasyonunu engellememiştir.²

Bikalutamid AR DNA'ya bağlanma ve PSA mRNA üretimi bloke edilememiştir.²



Enzalutamid ile AR'ne Bikalutamide'e kıyasla 5-8 kat daha yüksek afinite²

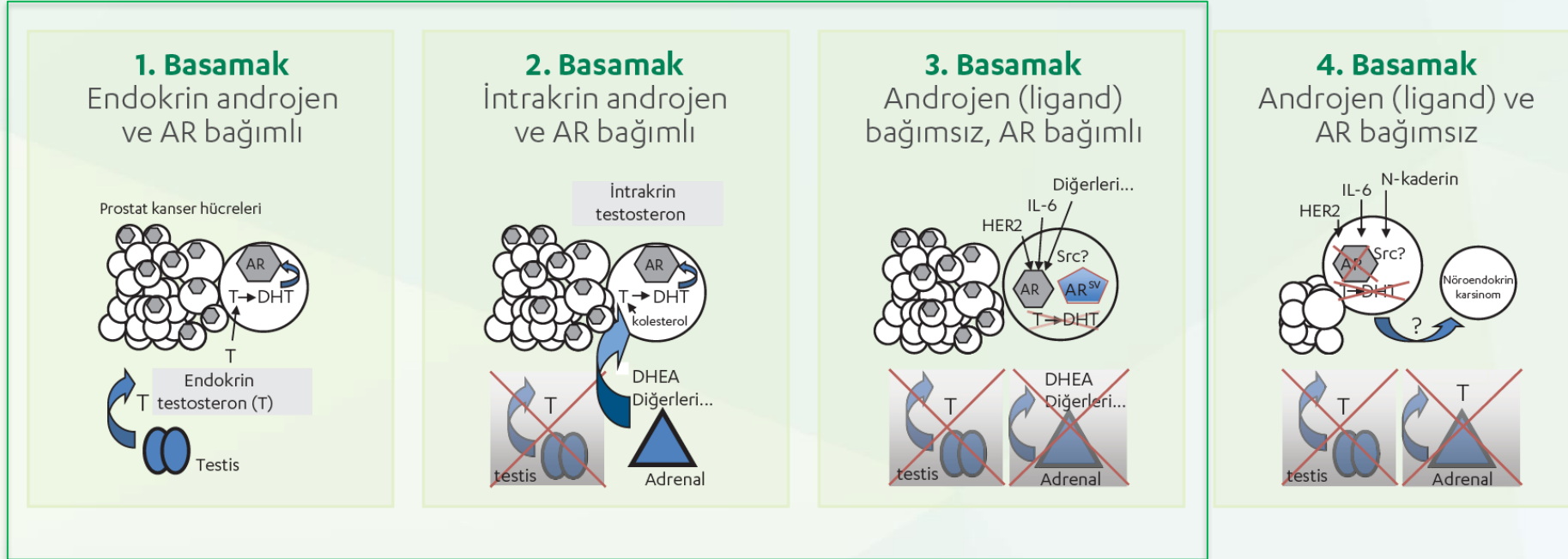
Enzalutamide AR'nün nükleusa translokasyonunu inhibe etmiştir.²

Enzalutamid, DNA'ya bağlanmayı ve koaktivatör birikimini bozmuştur.²

Gelişmiş AR blokajı ajanları da 3 basamakta da etkinlik gösteriyorlar.



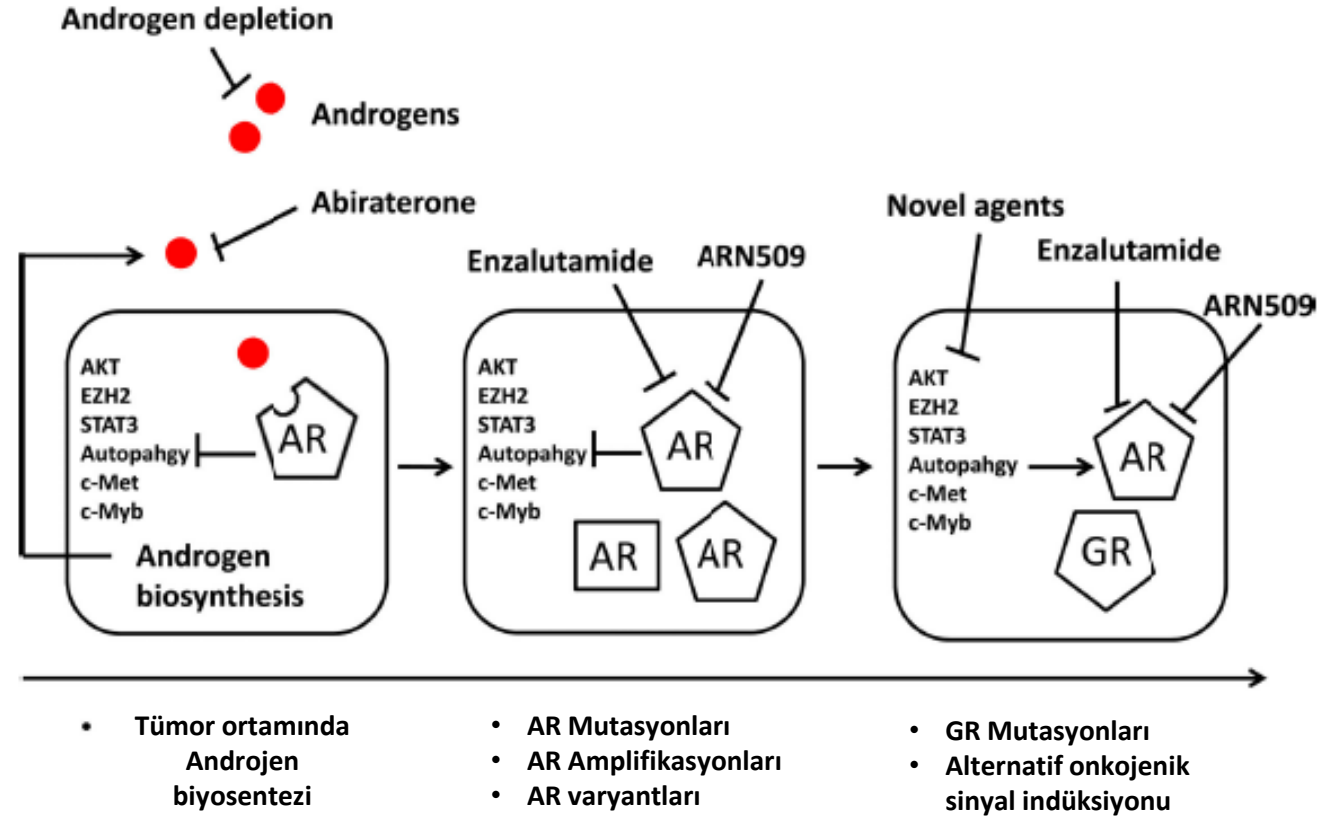
Nelson & Logothetis



DHT bağımlı

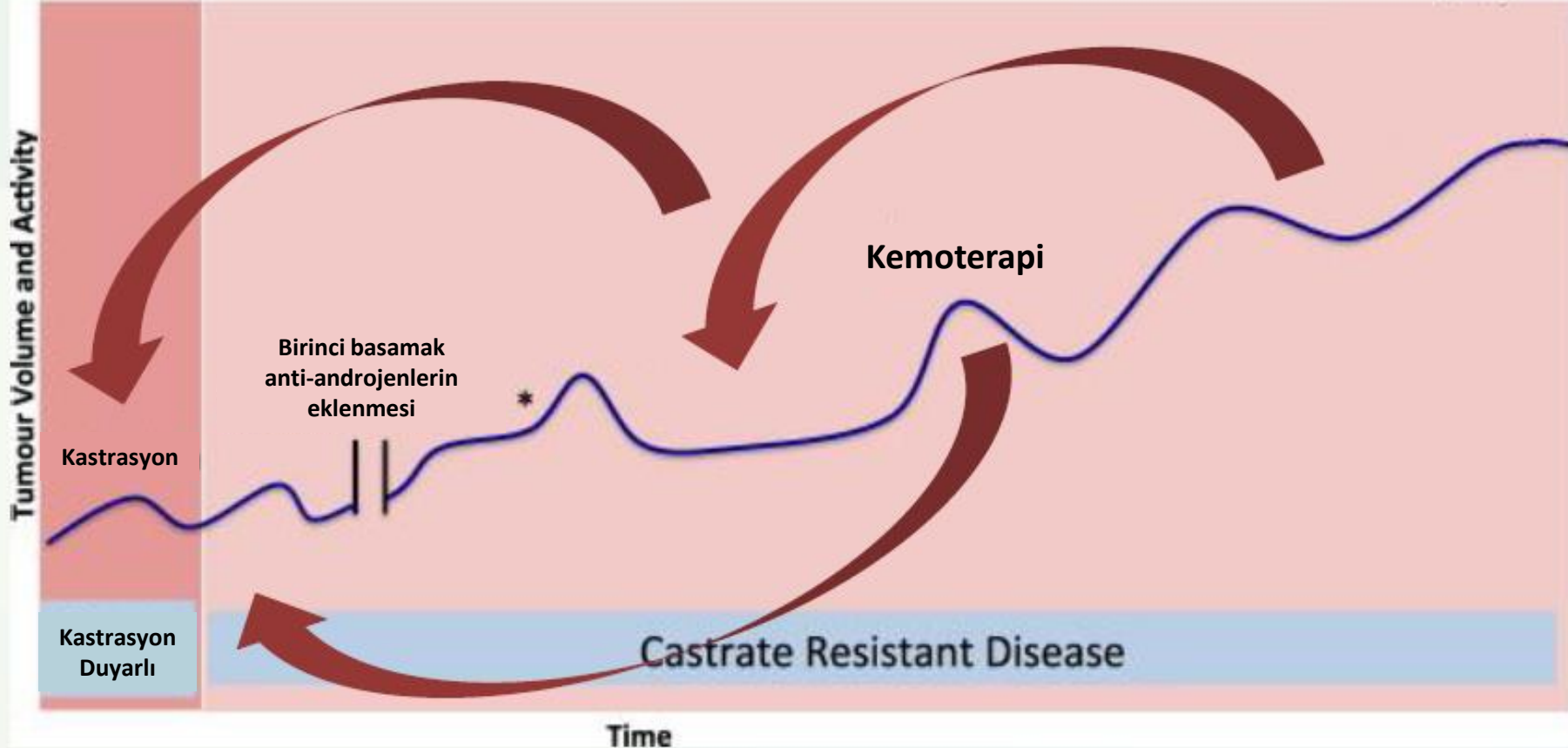
Hücre otonomu

Androjen deprivasyon ve AR inhibe edilmesi sürecinde prostat kanseri hücreleri progresyonu..



Görsel Karantanos çalışmasındaki Figure 3 kullanılmıştır.

Metastatik Prostat Kanseri tedavisi yeni ajanların bulunması ve çalışmaların yapılması ile erken evlere kaymaktadır.



Görsel Karantanos çalışmasından adapte edilmiştir.

The background is an abstract composition of various-sized triangles in shades of green and blue. The green triangles are concentrated on the left side, while the blue triangles are on the right. The triangles overlap and create a dynamic, geometric pattern. The word 'TEŞEKKÜRLER' is centered over this pattern.

TEŞEKKÜRLER