Inhibitori tirozin kinaza u terapiji raka

Đomlija, Nataly

Undergraduate thesis / Završni rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka / Sveučilište u Rijeci**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:193:081016

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-26**

Repository / Repozitorij:

Repository of the University of Rijeka, Faculty of Biotechnology and Drug Development - BIOTECHRI Repository

SVEUČILIŠTE U RIJECI

ODJEL ZA BIOTEHNOLOGIJU

Preddiplomski sveučilišni studij

"Biotehnologija i istraživanje lijekova"

Nataly Đomlija

Inhibitori tirozin kinaza u terapiji raka

Završni rad

Rijeka, 2019.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

ODJEL ZA BIOTEHNOLOGIJU

Preddiplomski sveučilišni studij

"Biotehnologija i istraživanje lijekova"

Nataly Đomlija

Inhibitori tirozin kinaza u terapiji raka

Završni rad

Rijeka, 2019.

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Mirela Sedić

UNIVERSITY OF RIJEKA

DEPARTMENT OF BIOTECHNOLOGY

Undergraduate programme

"Biotechnology and drug research"

Nataly Đomlija

Tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy

Bachelor thesis

Rijeka, 2019.

Završni rad obranjen je dana: 18.07.2019.

pred povjerenstvom:

1. Izv. prof. dr. sc. Elitza Markova-Car (predsjednik)

2. Doc. dr. sc. Karlo Wittine (član)

3. Izv. prof. dr. sc. Mirela Sedić (mentor)

Rad ima 39 stranica, 20 slika, 1 tablica i 20 literaturni navod.

Sažetak

Tirozin kinaze su vrlo važna skupina enzima koji sudjeluju u procesu prijenosa signala u stanici, reguliraju rast stanica, diferencijaciju apoptozu te niz drugih biokemijskih procesa. Pretjerana ekspresija tirozin kinaza dovodi do poremećaja stanične proliferacije, te je povezana s invazijom tumora, metastazama i angiogenezom. Do danas je istražen veći broj kinaza kao meta u probiru anti-tumorskih lijekova. Inhibitori ovih enzima se natječu sa ATP za ATP vezno mjesto, čime je značajno smanjena fosforilacija tirozin kinaza, što u konačnici rezultira inhibicijom proliferacije stanica raka. Veliki je napredak u liječenju raka postignut upravo primjenom inhibitora tirozin kinaza. U ovome je radu opisana uloga tirozin kinaza u biologiji tumora, zatim navedeni su primjeri klinički odobrenih inhibitora tirozin kinaza u liječenju raka, te su predstavljeni izazovi i ograničenja u razvoju i primjeni inhibitora tirozin kinaza.

Ključne riječi

Tirozin kinaze

Inhibitori tirozin kinaza

Rak

Abstract

Tyrosine kinases are very important group of enzymes which regulate signalling pathways in the cell that control, cell growth, differentiation, apoptosis and large number of other biochemical processes. Overexpression of tyrosine kinases leads to abnormal cell proliferation and is associated with tumour invasion, metastasis and angiogenesis. A lot of tyrosine kinases have been used as targets in the screening for anti-tumour drugs. The inhibitors of these enzymes compete with ATP for the ATP-binding site, thereby significantly reducing phosphorylation of tyrosine kinases resulting in inhibition of, cancer cell proliferation. Great progress has been made recently in cancer treatment with tyrosine kinase inhibitors. This thesis describes the role of tyrosine kinases in cancer biology, gives examples of clinically approved, tyrosine kinase inhibitors as anti-cancer drugs and discusses, challenges and limitations of tyrosine kinase inhibitors in cancer treatment.

Key words

Tyrosine kinase

Tyrosine kinase inhibitors

Cancer

Sadržaj:

1. Uvod 1

2. Svrha rada 3

3. Literaturni pregled 4

3.1. Tirozin kinaze 4

3.1.1. Biokemijski mehanizmi tirozin kinaza 4

3.2. Receptorske tirozin kinaze (RTK) 6

3.2.1. Receptor epidermalnog faktora rasta (EGFR) 7

3.2.2. Receptor za vaskularno endotelni faktor rasta (VEGFR) 9

3.2.3. Receptor faktora rasta izvedenih iz trombocita (PDGFR) 11

3.2.4. Inzulinski receptor (InsR) 13

3.3. Ne-receptorske tirozin kinaze (NRTK) 15

3.3.1. Src kinaze 16

3.3.2. Abl kinaze 18

3.4. Inhibitori tirozin kinaza u terapiji raka 20

3.4.1. EGFR inhibitori 22

3.4.2. VEGFR inhibitori 25

3.4.3. ALK inhibitori 27

3.4.4. Bcr-Abl kinazni inhibitori 29

3.5. Izazovi i ograničenja u razvoju inhibitora tirozin kinaza u terapiji raka 32

4. Zaključak 34

5. Literatura 35

1. Uvod

Opstanak višestaničnih organizama reguliran je signalnim putevima koji kontroliraju i koordiniraju rast i preživljenje stanica. Postoje brojni signalni putevi koji pomoću ključnih proteina reguliraju, primjerice, urođeni imuni sustav, proliferaciju, i diferencijaciju stanica, te brojne druge biološke procese. Poremećaji u ključnim proteinima signalnih puteva mogu dovesti do promjene u regulaciji stanične signalizacije, a u konačnici mogu rezultirati i nastankom tumora. Maligni tumori oduvijek su predstavljali ozbiljan medicinski problem. Iako je medicina napredovala, a uz nju i dijagnostika, stope preživljavanja oboljelih ododređenih vrsta tumora su i dalje vrlo niske.

U terapiji raka najčešće se upotrebljavaju citotoksični lijekovi koji ispoljavaju svojstvo visoke akutne toksičnosti, ali nedostatak ove terapije je slaba selektivnost, brojne nuspojave te se može razviti otpornost na lijek. Novije studije su otkrile da su proteini ključni za prijenos signala u stanicama, to jest njihova abnormalna ekspresija, povezana i sa diferencijacijom i proliferacijom tumora. Nova saznanja otvorila su i nove smjernice u istraživanju i razvoju antitumorskih lijekova. Znanstvenici su stavili naglasak na grupu tirozin kinaza, odnosno na tirozin kinazne inhibitore, što je pobudilo interes i kod velikih farmaceutskih kompanija.

Tirozin kinaze jedne su od važnijih medijatora u signalnim putevima. Kataliziraju prijenos ATP-γ-fosfata na tirozinske ostatke ili supstrate proteina te dovode do fosforilacije, reguliraju stanični rast, diferencijaciju, metabolizam, programiranu staničnu smrt (apoptozu), te brojne druge fiziološke i biokemijske procese. Poremećaji aktivnosti tirozin kinaza mogu biti uzrok raznih bolesti.

Primjerice, abnormalna ekspresija PTK (protein tirozin kinaze) dovodi do poremećaja stanične proliferacije, te je usko povezana sa metastazama, invazijom tumora i angiogenezom.

S obzirom na strukturu, tirozin kinaze su podijeljene u dvije skupine: receptorske (RTK) i ne-receptorske tirozin kinaze (NRTK). Receptorske tirozin kinaze uključuju receptor epidermalnog faktorarasta (engl. *Epidermal growth factor receptor,* EGFR), receptor faktora rasta porijeklom iz trombocita (engl. *Platelet-derived growth factor receptor*, PDGFR), receptor vaskularno endotelnog faktora rasta (engl. *Vascular endothelial growth factor receptor*, VGFR) i inzulinski receptor (engl. *Insulin receptor,* InsR).

Novija istraživanja su pokazala da većina tumora ima abnormalnu ekspresiju ovih receptora, čime može doći do pretjerane fosforilacije unutar stanica. Skupini ne-receptorskih tirozin kinaza pripadaju SRC (engl.*Proto-oncogene c-Src*), ABL (engl. *Abelson murine leukemia*), FAK (engl. *Focal adhesion kinase*) i JAK (engl. *Janus kinase*). Premda to nije jedina podjela postojećih istraživanja, ova dva razreda dalje se granaju prema strukturi enzima (1).

2. Svrha rada

Svrha ovog završnog rada je kroz literaturni pregled opisati pojedine tirozin kinaze koje imaju važnu ulogu u modulaciji signaliziranja u tumorskim stanicama, te istražiti djelovanje različitih inhibitora tirozin kinaza koji su klinički odobreni u liječenju raka, te opisati njihov utjecaj na promjenu staničnog fenotipa tumorskih stanica.

3. Literaturni pregled

3.1. Tirozin kinaze

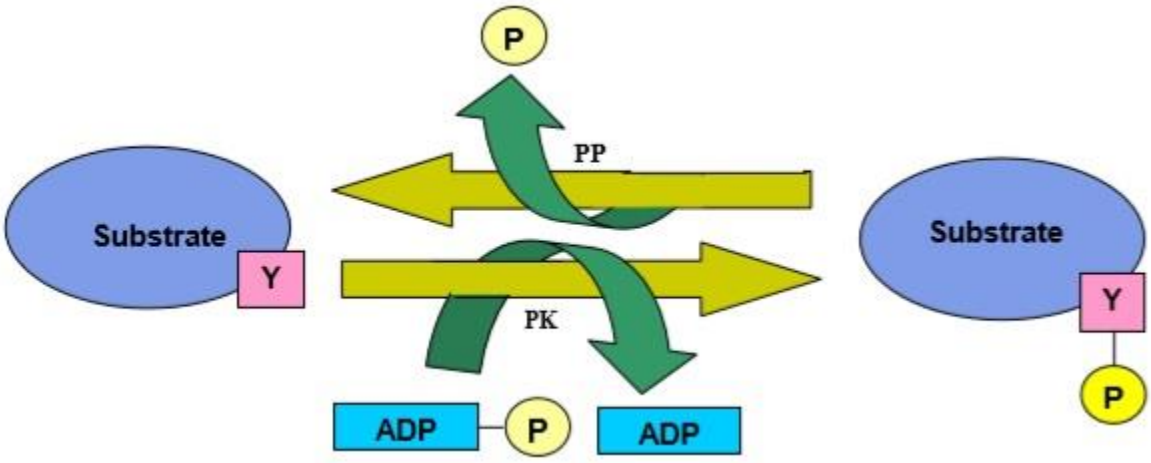
Tirozin kinaze su važni posrednici u signalnim kaskadama, imaju ključnu ulogu u brojnim biološkim procesima poput rasta, diferencijacije, metabolizma, apoptoze te odgovora na unutarstanične i izvanstanične stimulanse. Iako je u normalnim stanicama njihova aktivnost strogo regulirana, tirozin kinaze mogu biti mutirane, imati prekomjernu ekspresiju, te mogu biti regulirane autokrino-parakrinim mehanizmima, što u konačnici rezultira malignim promjenama. Stoga, onkogene promjene u stanicama mogu biti blokirane pomoću selektivnih inhibitora tirozin kinaza. Prva receptorska tirozin kinaza koja je otvorila put razumijevanju uloge i značaja tirozin kinaza u terapiji raka je receptor epidermalnog faktora rasta (engl. *Epidermal growth factor receptor,* EGFR). Do danas je otkriveno više od 90 različitih tirozin kinaza koje predstavljaju glavni dio svih onkoproteina koji imaju transformirajuću ulogu u karcinomima (2).

3.1.1. Biokemijski mehanizmi tirozin kinaza

Tirozin kinaze su enzimi čija je uloga selektivna fosforilacija ostatka tirozina u različitim supstratima. Receptorske tirozin kinaze se aktiviraju vezanjem liganda nanjihovu izvanstaničnu domenu. Ligandi su najčešće signalne izvanstanične molekule poput EGF (engl. *Epidermal growth factor*) ili PGF (engl. *Platelet growth factor*). Postoji više mehanizama vezanja liganda; primjerice jedan ligand se može vezati na dvije receptorske molekule i na taj način formira 1:2 ligand:receptorski kompleks. Na ovaj način djeluju hormon rasta te receptor hormona rasta (2).

Drugi mehanizam vezanja liganda je kada se dva liganda istovremeno vežu na dva receptora (tzv. 2:2 ligand receptorski kompleks); ovaj način je ujedno i najjednostavniji mehanizam receptorske dimerizacije (2).

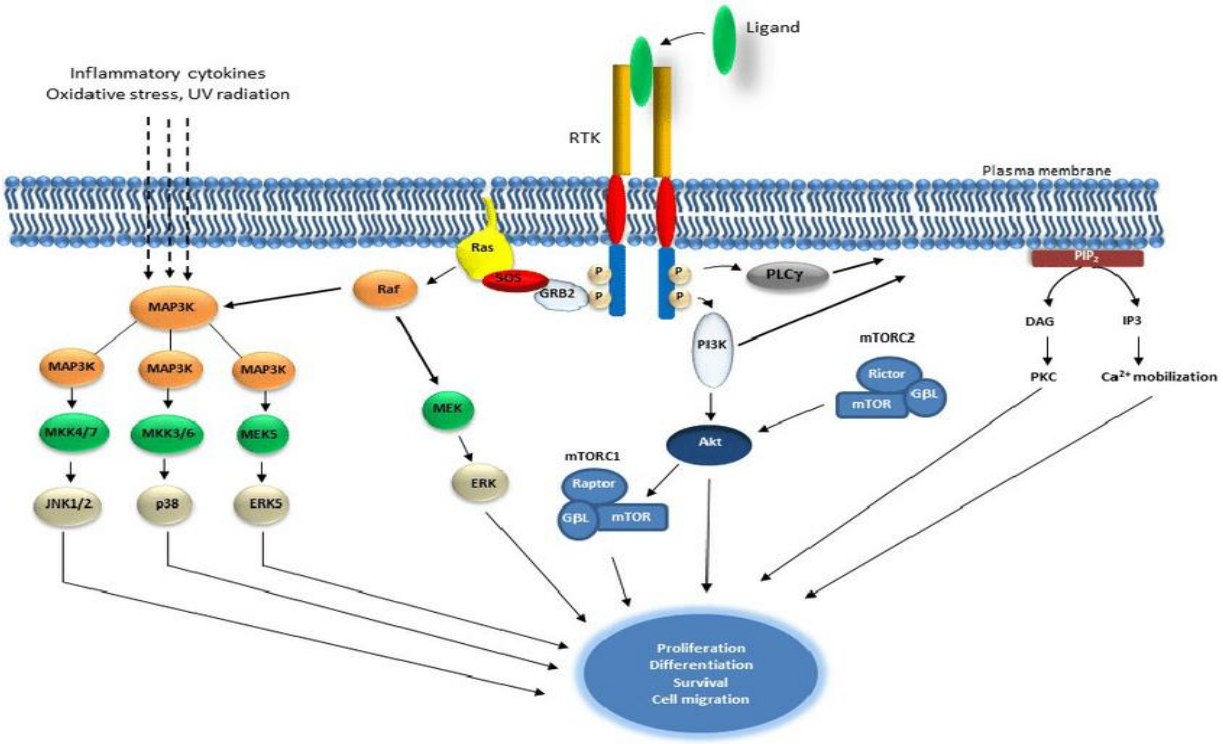
Nakon fosforilacije tirozina, aktivacijska petlja postiže otvorenu konformaciju te time daje pristup ATP i supstratima i potiče prijenos ATP iz Mg-ATPna tirozinski ostatak na samom receptoru te na stanične proteine uključene u prijenos signala. ATP-vezno mjesto služi kao „sidro" za specifično vezanje citoplazmatskih signalnih proteina koji sadrže Src homologiju-2 (SH2) i fosfotirozin-vezivne (PTB) domene. U nekim slučajevima, receptori se recikliraju. Tirozin kinaze prenose fosfatnu skupinu od ATP do proteina u stanici **(slika 1)**. Tijekom procesa internalizacije receptora, kompleks ligand-receptor disocira te rezultira prekidom signalne transdukcije (2).



Slika 1. Shematski prikaz načina djelovanja tirozin kinaza (2)

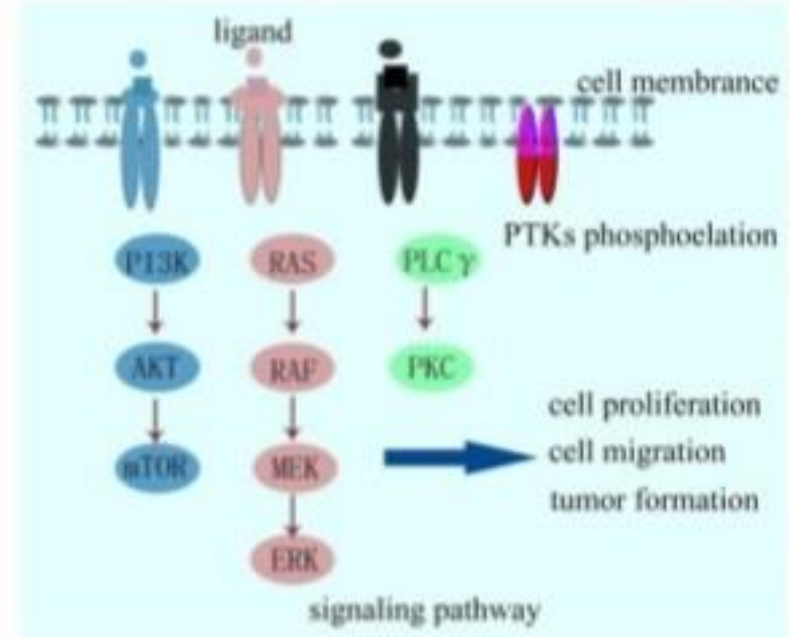
3.2. Receptorske tirozin kinaze (RTK)

Receptorske tirozin kinaze nisu isključivo transmembranski receptori, već su to i enzimi koji imaju kinaznu aktivnost. Što se tiče strukturne organizacije, RTK sadrže ekstracelularnu domenu koja veže specifični ligand, posjeduju transmembransku regiju, te unutarstaničnu kinaznu domenu koja selektivno veže supstrate, a ujedno ih i fosforilira **(slika 2)** (2).



Slika 2. Shematski prikaz RTKsa nizvodno signalnim putevima *(3)*

RTK prenose signale u stanicu preko signalnih puteva PI3K / AKT / mTOR; Ras / Raf / MEK / ERK, PLCy / PKC i drugih signalnih puteva tako što se vežu za ligande te fosforiliraju tirozinske ostatke ciljnih proteina. Rezultat aktivacije navedenih signalnih puteva je pojačana stanična proliferacija, migracija i formiranjem tumora **(slika 3)** (1).



Slika 3. Putevi staničnog signaliziranja regulirani pomoću RTK(1)

3.2.1. Receptor epidermalnog faktora rasta (EGFR)

Regulacija stanične proliferacije, preživljavanja, diferencijacije i migracije su procesi regulirani receptorom epidermalnog faktora rasta. ErbB ili HER (engl. *Human epidermal growth factor receptor*) receptori su jedni od najviše proučavanih zbog njihove povezanosti s nastankom karcinoma. Humani EGFR gen je lokaliziran na kratkom kraku kromosoma 7 (7p12.3-pl2.1), koji kodira produkt koji se sastoji od 1210 aminokiselina molekulske težine od oko 170 kb (1). Istraživanja su pokazala da je EGFR eksprimiran u 60-80% oboljelih od kolorektalnog karcinoma.

Povećane razine ove skupine tirozin kinaza ujedno su povezane s povećanom proliferacijom, te angiogenezom (1).

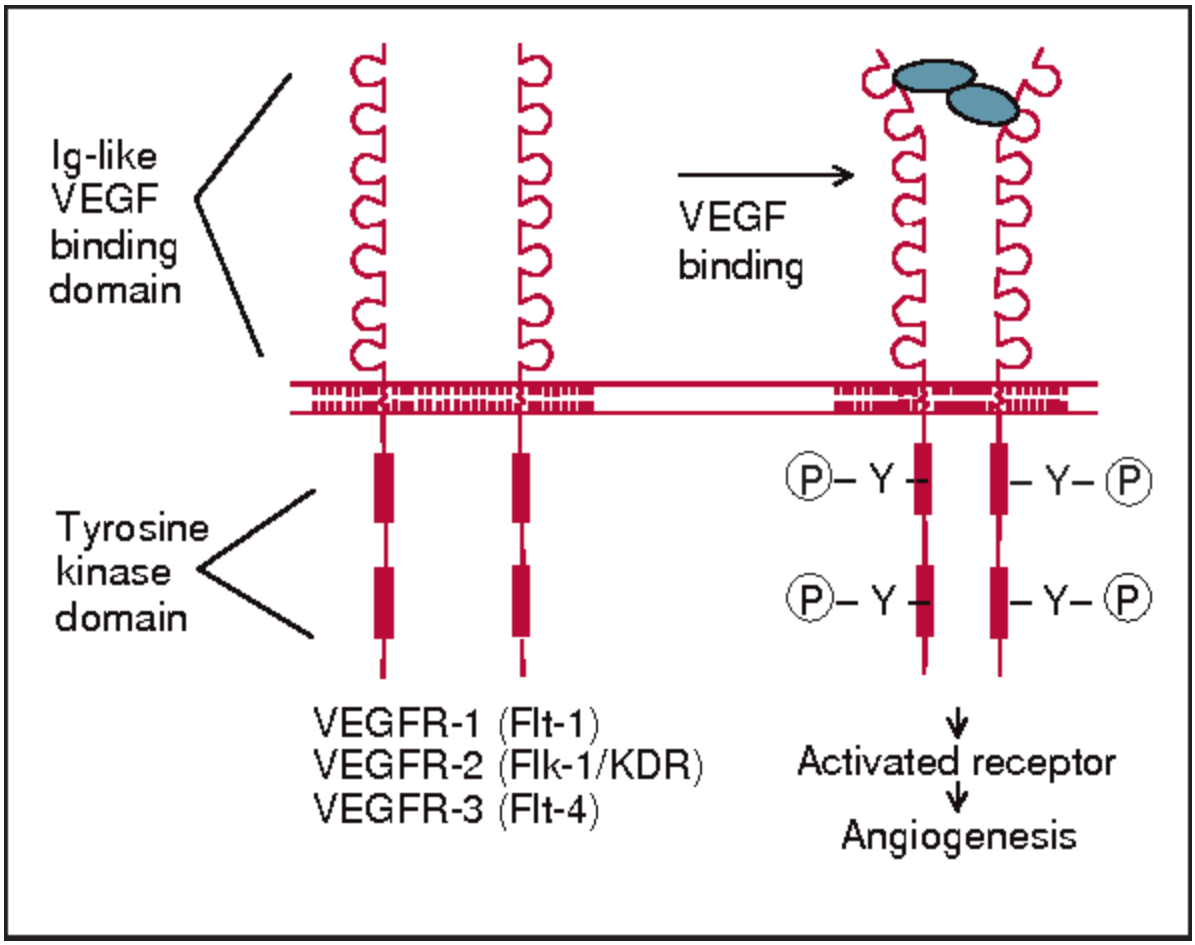
Skupina epidermalnog faktora rasta RTK se sastoji od nekoliko podskupina: EGFR koji se sastoji od ErbB1 i HER1; ErbB2 se sastoji od HER2 koji ima ključnu ulogu u razvoju karcinoma dojke; ErbB3 se sastoji od HER3; te posljednja skupina ErbB4 u koju se ubraja HER4. Navedeni receptori su vrlo slični što se tiče strukture; jednolančani su transmembranski glikoproteini koji se sastoje od izvanstanične ligand-vezujuće ektodomene, transmembranske domene, tirozin-kinazne domene te C-terminalnog kraja koji sadrži tirozin. Za aktivaciju unutarstanične tirozin kinazne domene i fosforilaciju C-terminalnog kraja esencijalna je dimerizacija receptora. Nastali fosfotirozinski ostaci zatim aktiviraju izravno ili preko adapterskih proteina nizvodne komponente signalnih puteva uključujući Ras / MAPK, PLCy1 / PKC, PI3 kinazu / Akt i STAT puteve. Fosforilacijom tirozina EGFR, nastaju vezna mjesta za Grb2 i *Src homology 2* (Shc2), koji aktiviraju put Ras / Raf / MAPK (3).

Drugi receptori iz skupine ErbB također aktiviraju Ras/MAPK signalni put. Jedan od važnijih signalnih puteva za preživljavanje stanice je PI3K/Akt. Unakrsna interakcija između ErbB RTK i ErbB neovisnih signalnih puteva se odvija se kroz višestruke različite mehanizme (3).

Unakrsna interakcija između receptora skupine ErbB jedan je od mehanizama kojim se tumorske stanice pokušavaju oduprijeti inhibitornom učinku tirozin kinaznih inhibitora.

3.2.2. Receptor za vaskularno endotelni faktor rasta (VEGFR)

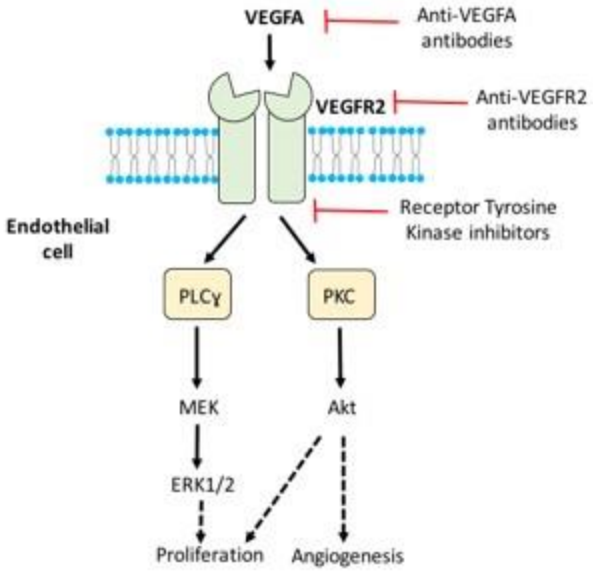
Receptor za vaskularno endotelni faktor rasta (VEGFR) igra važnu ulogu ne samo u fiziološkim već i u većini patoloških angiogeneza, koje se javljaju kod tumora. Kao što je i kod EGFR bila izvršena podjela u skupine, tako je izvršena podjela i kod VEGFR na VGFR1, VGFR2 i VGFR3. Porodica VGFR receptora čine tipični tirozin-kinazni receptori koji sadrže izvanstaničnu ligand-vezujuću domenu, transmembransku domenu, citoplazmatsku domenu uključujući i tirozin-kinaznu domenu. VEGFR sadrži sedam imunoglobulinskih domena u kinaznoj regiji **(slika 4)**. Navedene tirozin-kinazne domene sadrže duge kinazne isječke od 60 do 70 aminokiselina (4).



Slika 4. Shematski prikaz VEGFR (4)

Angiogeneza ima vrlo važnu ulogu kod tumora jer se na taj način osiguravaju potrebne hranjive tvari i kisik za rast tumora. VEGF ima važnu ulogu u proliferaciji, migraciji i vaskularizaciji endotelnih stanica. U signalizaciji važnoj za angiogenezu ključnu ulogu imaju VEGFR1 i VEGFR2. VEGFR1 ima visoki afinitet za VEGF-A. Glavni signal koji je potreban za angiogenezu se generira preko ligand-aktiviranog VEGFR2 (5).

Kod većine tirozin kinaznih receptora dolazi do aktivacije Ras ili PI3K signalnih puteva **(slika 5)**. Aktivacijom ovog puta osigurava se ključni signal za endotelnu proliferaciju (4).

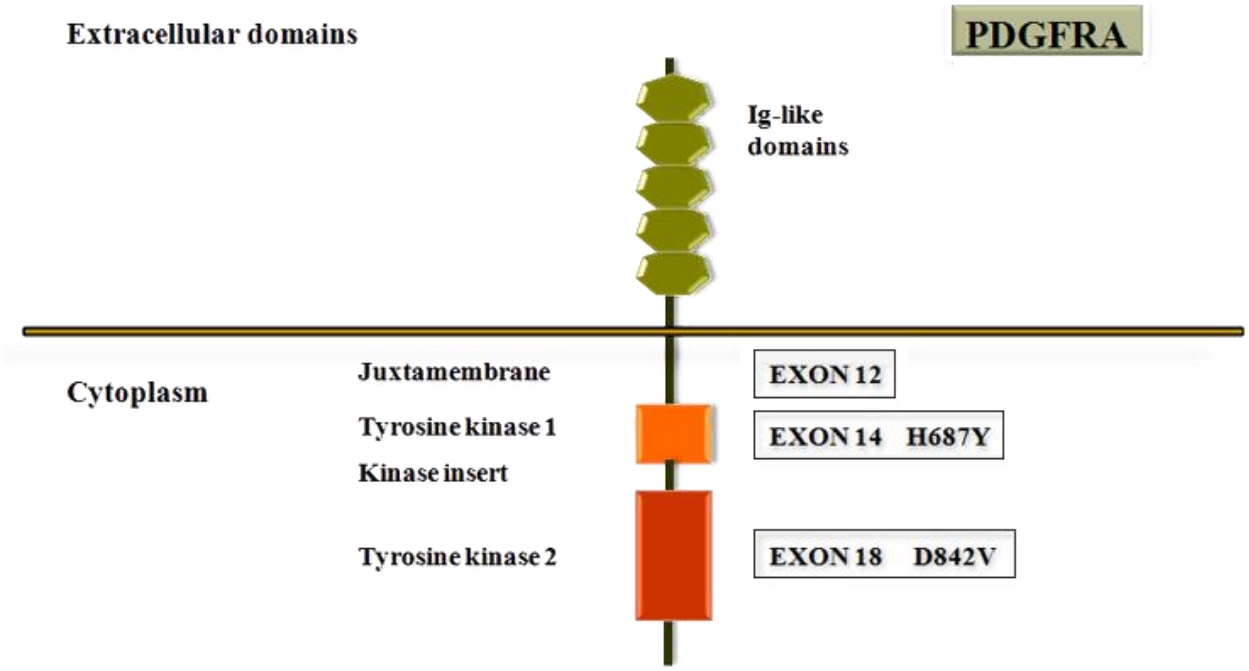


Slika 5. Shematski prikaz VEGFR signalnih puteva. Vezanjem liganda VEGFA za izvanstaničnu ligand vezujuću domenu. Siganl se prenosi kroz transmembransku domenu do unutarstanične kinazne domene. Pokreće se signalna kaskada MEK, ERK1/2 što dovodi do proliferacije; dok PKC aktivira Akt i dolazi do angiogeneze. (6)

VEGFR3 je visoko eksprimiran u embrionalnim krvnim žilama, venama i limfnim žilama, ali nakon razvoja fetusa, VEGFR3 je prisutan samo u limfoidnim endotelnim stanicama. U istraživanjima je dokazano kako je u raznim tumorima VEGFR3 inducirao tumorsku limfnu angiogenezu, čime je potaknuta invazija u limfnim čvorovima kao i metastaziranje (1).

3.2.3. Receptor faktora rasta izvedenih iz trombocita (PDGFR)

PDGFRα i PDGFRβ pripadaju trećem razredu receptorskih tirozin-kinaza. PDGFR skupina koristi izvanstaničnu domenu za prepoznavanje liganda, te jednu transmembransku uzvojnicu koja služi za prijenos informacija iz izvanstaničnog u unutarstanični prostor **(slika 6)**. PDGFR sadrži efektorsku tirozin-kinaznu domenu koja odgovara na izvanstanične signale te se fosforilira kako bi se potaknula nizvodna signalna kaskada (6).



Slika 6. Shematski prikaz PDGFR (8)

PDGFR sadrži pet imunoglobulinskih domena za razliku od VEGFR koji ih sadrži sedam. Imunoglobulinske domene se nalaze u izvanstaničnoj domeni, hidrofilna sekvenca je smještena u unutarstaničnoj tirozin-kinaznoj regiji.

Kada govorimo o lokalizaciji PDGFR, najčešće se nalazi u fibroblastima, stanicama glatkih mišića, ali je eksprimiran također i u bubrezima, testisima i mozgu. PDGFR je usko povezan sa tumorigenezom. Sam mehanizam aktivacije ove skupine receptora još se u potpunosti ne zna, ali pretpostavlja se kako zahtijeva konformacijske promjene u nekoliko koraka. Druga pretpostavka vezana za aktivaciju je potreban kontakt proksimalnih regija receptorske membrane kako bi se unutarstanične kinazne domene mogle spojiti za transfosforilaciju (6).

Aktivnost signalne okosnice PDGF-PDGFR igra važnu ulogu u razvoju, međutim u odrasloj dobi, može biti štetna. Iznimka je u popravljanju tkiva i zacjeljivanju rana. Novija otkrića su pokazala da je PDGFRβ uključen u formiranje novih krvnih žila te stvaranje kolagena. PDGF i PDGFR su validirane terapeutske mete u brojnim bolestima, posebice u tumorima kao što su melanomi, neuroendokrini tumori, karcinom jajnika, karcinom prostate, karcinom pluća te karcinom gušterače (1).

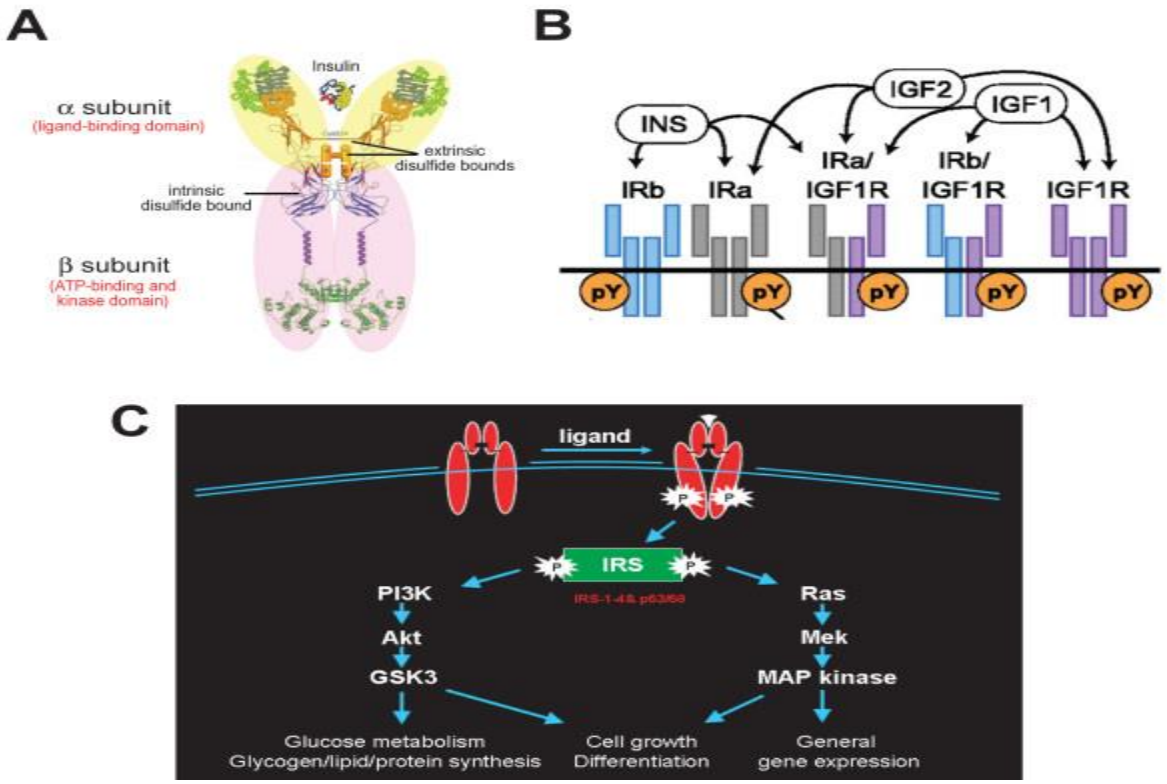
3.2.4. Inzulinski receptor (InsR)

Inzulin je anabolički peptidni hormon kojeg luče β-stanice gušterače koje djeluju preko receptora koji se nalazi u membrani ciljnih stanica. Njegova najvažnija karakteristika je poticanje anaboličkih, no kočenje kataboličkih procesa koji su vezani za mišiće, jetru i masno tkivo (6).

Razlikujemo IGF-I receptor koji na sebe veže faktore rasta slične inzulinu tipa I i tipa II (1). Osim IGF-I postoji i srodni receptor inzulina (engl. Insulin receptor-related receptor, IRRR); ova vrsta receptora smatra se iznimkom unutar RTK skupine. Razlog tome je što ovaj receptor postoji kao kovalentni disulfid-vezani dimer u odsutnosti liganda, a uz to ima nisku aktivnost kinaze. U trenutku aktivacije ligandom dimerizirane RTK, kinazne domene stupaju u kontakt te dolazi do transfosforilacije. Rezultat cijelog procesa je fosforilacija tirozinskih ostataka, koji postaju vezna mjesta za za proteine koji sadrže SH2 domenu (6).

SH2 domene mogu se aktivirati konformacijskim promjenama i time započinje signalna kaskada **(slika 7)**. Inzulinski receptori su sintetizirani kao jednostruki lanac, dolazi do glikozilacije, smatanja te naposljetku dimerizacije kako bi nastao zreli receptor (6).

Mehanizam aktivacije jednak je za sve dimerne transmembranske receptore. Vezanjem liganda za izvanstaničnu domenu receptora, dolazi do rotacije transmembranskih domena, nakon čega se unutarstanične domene mogu aktivirati. Dva su glavna signalna puta koje aktivira inzulinski receptor, PI3K/AKT te Raf/Ras/MEK/MAPK. PI3K signalni put smatra se odgovornim za metaboličke učinke inzulina **(slika 7)** (7).



Slika 7. Shematski prikaz inzulinskog receptora i mehanizam djelovanja. Na slici A prikazan je monomer koji se sastoji od α i β podjedinice, vezanih disulfidnom vezom. Dolazi do dimerizacije sa drugim inzulinskim monomerom, te nastaje funkcionalni receptor. Na slici B prikazana je selektivnost inzulinskog receptora. Na posljednjoj slici C, prikazani su signalni putevi pokrenuti vezanjem liganda. Dvije glavne signalne kaskade su: PI3K/Akt/GSK3 i Ras/Mek/MAPK. (10)

Međutim, osim što inzulin ima učinak na metaboličke procese, sve veći broj istraživanja ukazuje da inzulinska rezistencija uvelike utječe na nastanak malignih bolesti. Primjerice, dokazana je kod žena oboljelih od karcinoma dojke povećana razina C-peptida i inzulina.
Osim što je povećana razina ovog hormona vezana za karcinom dojke, veže se još za kolorektalni karcinom, karcinom prostate te jetre (1).

3.3. Ne-receptorske tirozin kinaze (NRTK)

Druga skupina tirozin kinaza su ne-receptorske tirozin kinaze (NRTK) koje su citoplazmatski proteini. Ova skupina ne sadrži izvanstaničnu domenu. Najčešće su vezani za staničnu membranu ili su prisutni u citoplazmi od kojih su napoznatije NRTK Abl i Src kinaze (1).

NRTK sadrže kinaznu domenu, a vrlo često posjeduju dodatne signalne ili protein-protein interakcijske domene poput SH2 (engl. *Src Homology 2*), SH3 (engl. *Src homology 3*) i PH (engl. *Pleckstrin homology*) domene (2).

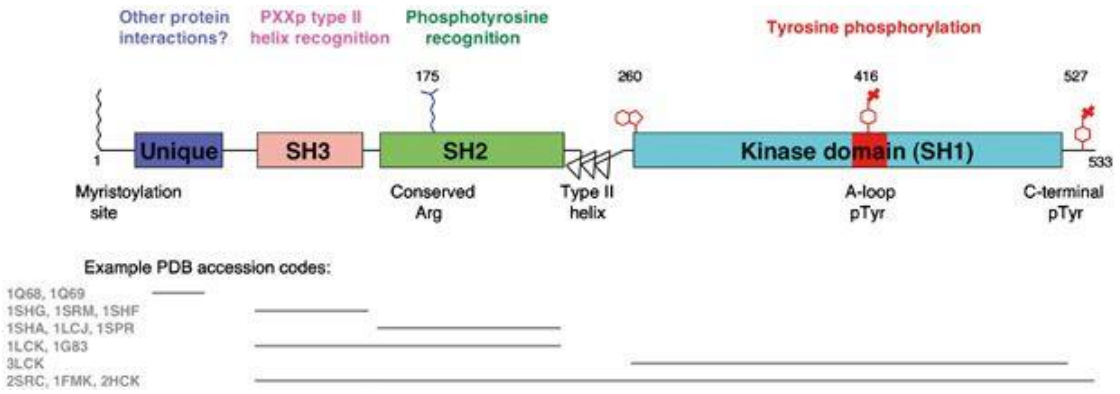
Tirozin kinazna domena sadrži otprilike 300 ostataka, a sastoji se od N-terminalnog kraja koji je građen od 5 β-ploča te jedne α-uzvojnice. Za razliku od N-terminalnog kraja, C-terminalni kraj je citoplazmatska domena te je većim djelom α-uzvojnica (2).

3.3.1. Src kinaze

Jedne od važnijih kinaza iz NRTK skupine su Src (engl. *Proto-oncogenec-Src*) kinaze. Ove kinaze sudjeluju u mnogim staničnim procesima uključujući apoptozu, staničnu proliferaciju, migraciju, reorganizaciju citoskeleta, diferencijaciju, imuni odgovor, te reguliraju transkripciju i funkciju živčanog sustava (7).

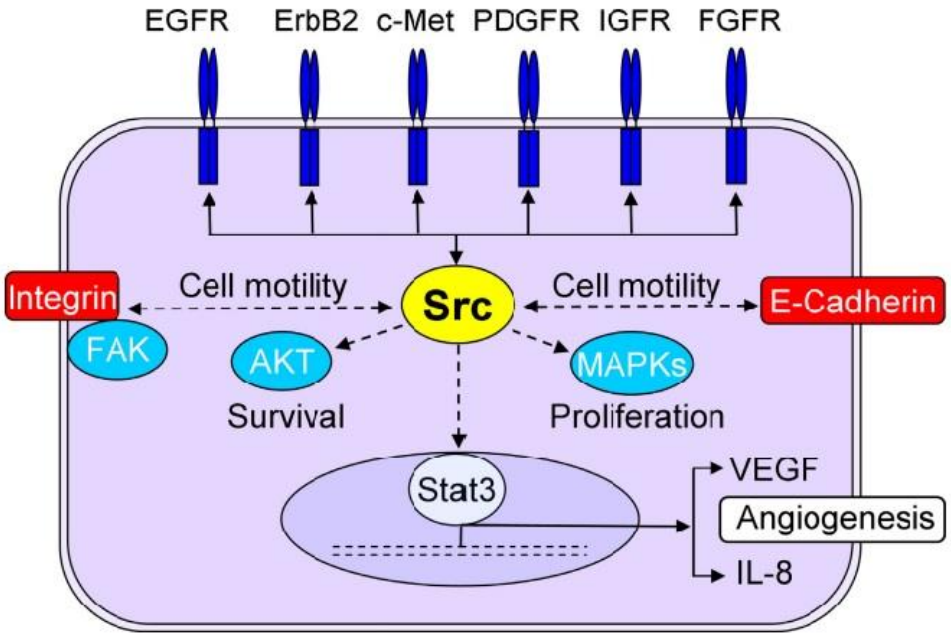
Ova skupina kinaza počela se više istraživati kad je uočeno da je njihova disregulacija povezana sa nastankom karcinoma. Tada je otkriveno i više detalja o samoj strukturi Src kinaza, primjerice Src gen kodira 536 aminokiselina. Na amino kraju sadrže N-mirstoil-glicin, a upravo ta posttranslacijska modifikacija je potrebna za pravilan rad ovih proteina u stanicama. Vezanje izvanstaničnog liganda za receptor dovodi do aktivacije specifične faze staničnog ciklusa, što je samo jedna od ključnih uloga Src kinaza (7).

Skupina Src kinaza je jedna od ključnih komponenti staničnog odgovora na unutarstanične i izvanstanične signale. Međutim, Src je unutarstanična protein-tirozin kinaza kojoj nedostaje izravan kontakt s izvanstaničnim signalnim molekulama. Stoga ne čudi što se regulacija njene aktivnosti temelji na interakcijama protein-protein koji uključuju domene SH3, SH2, SH1, N-terminalnu domenu te C-terminalni regulatorni kraj **(slika 8)** (7).



Slika 8. Struktura Src kinaza (11)

Aktivacijom Src kinaza aktiviraju se i signalni putevi poput RAS / RAF / MEK / ERK, put PI3K / AKT / mTOR, i STAT3 put koji regulira ekspresiju c-Myc i ciklina D1. Pod utjecajem egzogenih ili endogenih kancerogenih čimbenika, kinaza postaje hiperaktivirana,čime stanična proliferacija i diferencijacija postaju nekontrolirane te dovode do tumorigeneze **(slika 9)** (1).



Slika 9. Shematski prikaz mehanizma djelovanja Src kinaza. Src kinaze sudjeluju u staničnoj migraciji stupajući u interakciju s integrinima, E-kadherinima, te FAK kinazom. Dva signalna puta se aktiviraju AKT i MAPK, vode ka preživljavanju stanica i proliferaciji. (11)

Uloga Src kinaza u staničnoj signalizaciji je poprilično složena. Src kinaze su kontrolirane G-protein združenim receptorima (GPCR), antigen i Fc-združenim receptorima, te steroidnim hormonskim receptorima. Ova skupina kinaza sudjeluje u staničnoj migraciji stupajući u interakciju s integrinima, E-kadherinima, te FAK kinazom. Src kinaze imaju značajnu ulogu u nastanku raka dojke, prostate i pluća (7).

3.3.2. Abl kinaze

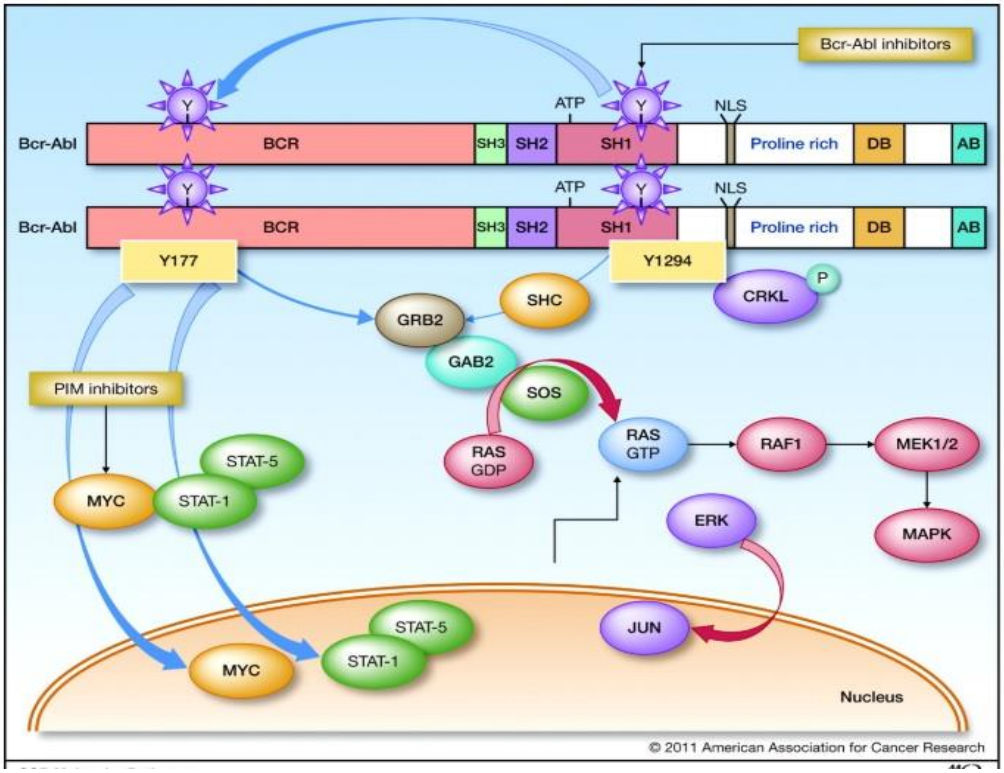
Abelson, odnosno Abl skupina ne-receptorskih tirozin kinaza uključuje ABL1 ili (c-Abl) te ABL2 ili Arg kinaze. Zadaća ovih dviju kinaza je prijenos različitih izvanstaničnih signala na mreže proteina koji reguliraju proliferaciju, migraciju, invaziju te preživljavanje stanica (1).

Abl skupina najčešće se veže za kroničnu mijeloičnu leukemiju (engl. *Chronic Myeloid Leukemia*) te je ABL1 prvi identificiran kao onkogen potreban da bi došlo do razvoja leukemije. C-Abl formira onkogeni fuzijski protein zajedno sa BCR, nakon translokacije dijela 9. kromosoma na kromosom 22. t(9;22)(q34;q11) (6).

Za održavanje leukemijskog fenotipa krucijalna je disregulacija tirozin kinazne aktivnosti BCR-ABL. Nastanak CML zahtijeva aktivaciju ABL tirozin kinaze, kao što je pokazano posredovanom retroviralnom insercijom humanog BCR-ABL gena u mišje hematopoetske matične stanice (8). ABL protein prelazi iz jezgre u citoplazmu, no kada se fuzionira sa BCR, onkoprotein gubi tu sposobnost prelaska iz jezgre u citoplazmu. Zarobljen u

citoplazmi stupa u interakciju s većinom proteina koji su uključeni u onkogeni signalni put **(slika 10)** (9).

ABL tirozin kinazna aktivacija određena je dimerizacijom ili tetramerizacijom i autofosforilacijom. Posljedično se povećava broj fosfotirozinskih ostataka na BCR-ABL, kao i povećanje veznih mjesta za SH2 domenu drugih proteina. BCR-ABL onkoprotein stupa u interakciju s drugim citoplazmatskim molekulama što dovodi do poremećaja u staničnim procesima (9).



Slika 10. Shematski prikaz signalnog puta aktiviranog BCR-ABL (9). Kompleks BCR-ABL/GRB2/SOS podrazumijeva pretvorbu iz inaktivne forme GDP u aktivnu GTP formu, te aktivaciju GAB2 adaptera. Posljedično, GRB2/GAB2/SOS kompleks posljedično aktivira RAS signalni put, čime se aktiviraju MEK1/2 i MAPK proteini. Rezultat ove signalne kaskade je abnormalna stanična proliferacija.

Fosforilacija BCR Tyr177 potrebna je za nastanak BCR-ABL posredovane leukemogeneze. Kompleks BCR-ABL/GRB2/SOS podrazumijeva pretvorbu iz inaktivne forme GDP u aktivnu GTP formu, te aktivaciju GAB2 adaptera. Posljedično, GRB2/GAB2/SOS kompleks aktivira RAS signalni put, čime se aktiviraju MEK1/2 i MAPK proteini. Rezultat ove signalne kaskade je abnormalna stanična proliferacija (9).

3.4. Inhibitori tirozin kinaza u terapiji raka

Sve veći broj istraživanja ukazuje na važnost tirozin kinaza u molekularnoj patogenezi raka, te već danas postoji nekoliko klinički odobrenih lijekova – inhibitora tirozin kinaza koji se koriste u terapiji raka (Tablica 1).

Tablica 1. Popis klinički odobrenih tirozin kinaznih inhibitora (*Abelson,* Abl; *Receptor faktora rasta izvedenih iz trombocita,* PDGFR; *Receptor epidermalnog faktora rasta,* EGFR; *Receptor vaskularno endotelnog faktora rasta,* VEGFR; *Kronična mijeloična leukemija,* CML; *Non small cell lung cancer,* NSCLC; *Karcinom bubrežnih stanica,* RCC; *Anaplastična limfomska kinaza,* ALK; *Colorectal cancer,* CRC; *Hepatocellular carcinoma*, HCC)

TKI	Godina lansiranja na tržište	Razvojna tvrtka	Meta djelovanja	Primjena
Imatinib	2001	Novartis	Abl,PDGFR,SCFR	CML, GIST
Gefitinib	2003	AstraZeneca	EGFR	NSCLC
Nilotinib	2004	Novartis	Bcr-Abl, PDGFR	CML
Sorafenib	2005	Bayer	Raf,VEGFR,PDGER	Napredna RCC
Sunitinb	2006	Pfizer	PDGFR VEGFR	GIST,Napredna RCC
Dasatinib	2006	Bristol-Myers	Bcr-Abl,SRC, PDGFR	CML

		Squibb		
Lapatinib	2007	GlaxoSmithKline	EGFR	Rak dojke
Pazopanib	2009	GlaxoSmithKline	VEGFR,PDGFR,FGFR	Napredna RCC, STS, NSCLC
Crizotinib	2011	Pfizer	ALK	NSCLC
Ruxolitinib	2011	Novartis	JAK1, JAK2	Mijelofibroza
Vandetanib	2011	AstraZeneca	VEGFR, EGFR	Uznapredovali rak štitnjače
Axitinib	2012	Pfizer	VEGFR	Napredna RCC
Bosutinib	2012	Wyeth	Abl, SRC	CML
Afatinib	2013	Boehringer Ingelheim	EGFR	NSCLC
Erlotinib	2013	Roche	EGFR	NSCLC
Ceritinib	2014	Novartis	ALK	NSCLC
Osimertinib	2015	AstraZeneca	EGFR	NSCLC
Lenvatinib	2015	Eisai	VEGFR	DTC
Alectinib	2015	Roche	ALK	NSCLC
Regorafenib	2017	Bayer	VEGFR, EGFR	HCC, CRC, GIST
Neratinib	2017	Puma	HER2	Rak dojke
Brigatinib	2017	Ariad	ALK	NSCLC

Izvor: (1)

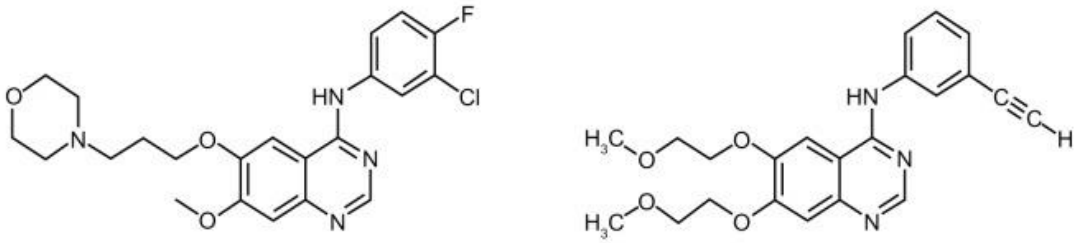
Inhibitori su naziv dobili ovisno na koji receptor odnosno tirozin kinazu djeluju, tako postoje EGFR inhibitori, VEGFR inhibitori, ALK inhibitori (engl. *Anaplastic lymphoma kinase, ALK*) i Bcr-Abl inhibitori.

Pitanje koje se postavlja je kako djeluju navedeni inhibitori; postoji nekoliko mehanizama djelovanja poput inhibicije popravka tumorskih stanica, blokiranje stanične diobe u G1 fazi, induciranje i održavanje apoptoze, antiangiogeneza te brojni drugi mehanizmi (1).

Složenost i broj tirozin kinaza uvelike su se povećali s Projektom ljudskog genoma. Analizom ljudskog genoma dokazano je da postoji 518 gena koji kodiraju kinaze u ljudskom organizmu, od kojih 90 čine tirozin kinaze koje obuhvaćaju čak 58 RTK te 32 NRTK. Široki spektar tirozin kinaza pruža više mogućnosti za otkrivanje protutumorskih lijekova (1).

3.4.1. EGFR inhibitori

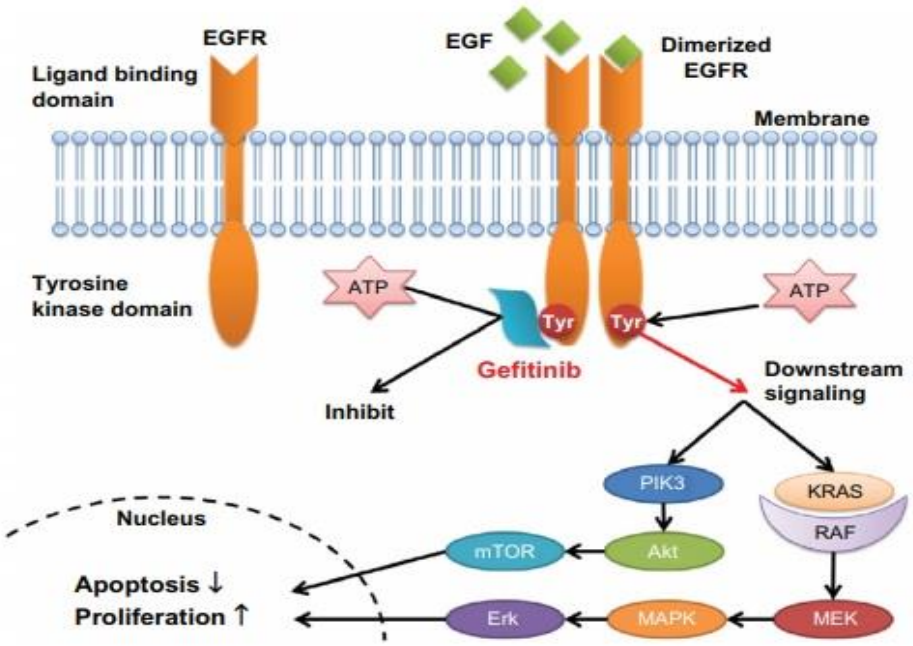
Jedan od važnijih EGFR inhibitora je gefitinib, lijek koji se primjenjuje najčešće kod karcinoma pluća i dojki. Gefitinib je pokazao veću učinkovitost od kemoterapije kod liječenja NSCLC (engl. *Non-small cell lung cancer*). Gefitinib i erlotinib pripadaju prvoj generaciji EGFR inhibitora, dok afatinib te dacomitinib čine drugu generaciju **(slika 11)**. U jednoj od studija gdje su primjenjene prva i druga generacija inhibitora, stopa preživljavanja bez progresije bolesti bila je 60-70% (10).



Slika 11. Kemijska struktura gefitiniba (lijevo) i erlotiniba (desno)

Gefitinib je selektivni EGFR inhibitor koji se obično primjenjuje kod pacijenata sa solidnim tumorima nastalim iz epitela. Korištenjem gefitiniba, ali i drugih EGFR inhibitora, dolazi do inhibicije EGFR tirozin kinazne aktivnosti, čime se blokira rast tumora, metastaziranje, angiogeneza te inducira apoptoza tumorskih stanica **(slika 12)** (1).

U *in vivo* eksperimentima gefitinib je inhibirao rast humanih tumorskih stanica implantiranih u „*nude*" miševe, no osim toga, djelovao je i sinergistički u kombinaciji sa kemoterapijom, radio-terapijom te hormonskom terapijom kod NSCLC (1).



Slika 12. Mehanizam djelovanja gefitiniba (11)

Oralno primjenjen gefitinib se veže na stanice raka, time lijek reverzibilno i kompetitivno inhibira vezanje ATP u unutarstaničnoj domeni EGFR.

S obzirom da gefitinib inhibira vezanje ATP za EGFR, paralelno inhibira autofosforilaciju i aktivaciju nizvodnih signalnih puteva **(slika 12)**. Rezultat je inhibicija stanične proliferacije, te indukcija apoptoze u stanicama raka (11).

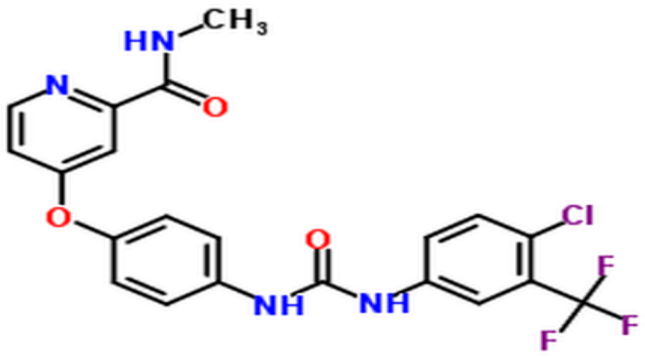
Idući vrlo važan inhibitor koji je odobren od strane FDA (engl. *Food and drug administration, FDA*) 2007. godine je lapatinib. Lapatinib je prvi dvostruki inhibitor, dvostruki je zato što inhibira EGFR te tirozin kinaze humanog epidermalnog faktora rasta 2 (HER2). Ovaj lijek je našao svoju primjenu kod liječenja karcinoma dojke, NSCLC, karcinoma glave i vrata te želuca. Sve navedene vrste karcinoma imaju prekomjernu ekspresiju HER2. Lapatinib prvenstveno djeluje na inhibiciju fosforilacije HER2, RAF, AKT i ERK (1).

Zajedno s gefitinibom u prvoj generaciji inhibitora je također i erlotinib. Erlotinib djeluje na način da inhibira fosforilaciju unutarstaničnih tirozin kinaza koje su povezane s EGFR, kao posljedica te inhibicije je zaustavljanje rasta stanica, a može dovesti i do apoptoze. Ukoliko dođe do neuspjeha liječenja metastatskog NSCLC kemoterapijom, primjenjuje se erlotinib. No, spektar liječenja ovim lijekom je vrlo uzak. Razlog tome su brojne teške nuspojave koje uključuju poteškoće s disanjem, osip, kašalj, dijareju te niz drugih potencijalnih komplikacija (1).

3.4.2. VEGFR inhibitori

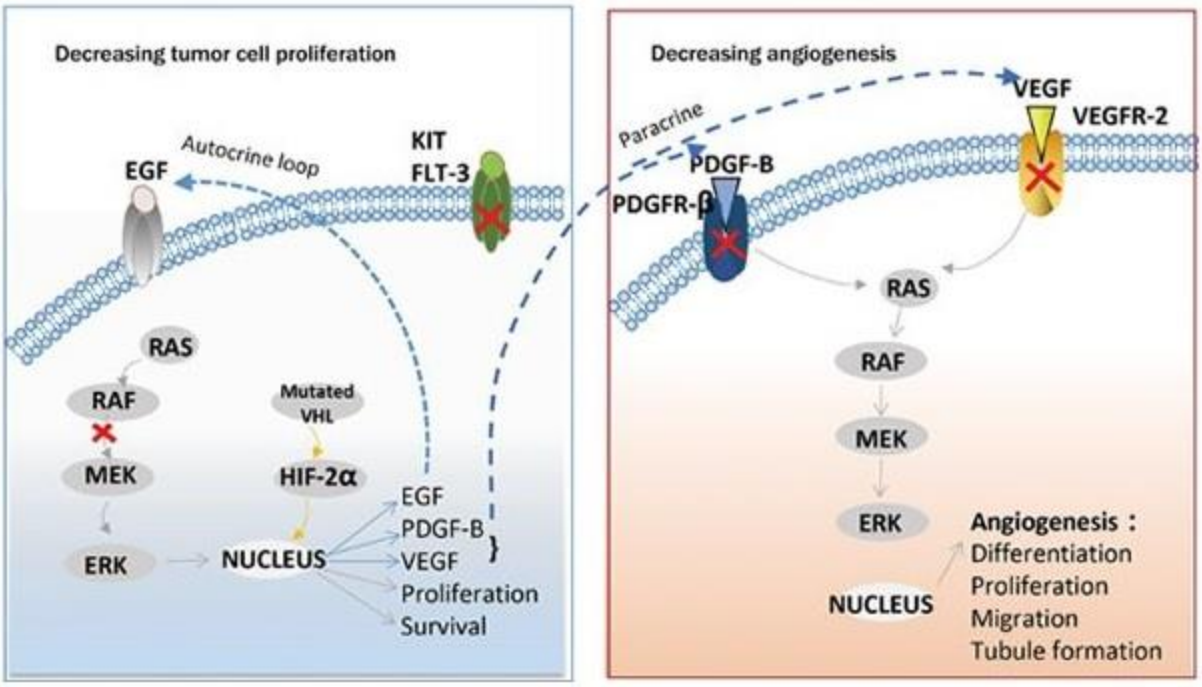
VEGFR kao što je već bilo rečeno, ima ulogu u angiogenezi kojom tumori osiguravaju hranjive tvari i kisik koji im je potreban za njihov daljnji rast i proliferaciju. VEGFR inhibitori blokiraju upravo navedeni proces.

Sorafenib **(slika 13)**, kinazni inhibitor koji djeluje na više meta, može blokirati proliferaciju tumorskih stanica inhibirajući aktivnost Raf-1, B-Raf te ostalih kinaza u Ras/Raf/MEK/ERK signalnom putu (1).



Slika 13. Struktura sorafeniba

Sorafenib inhibira angiogenezu putem receptora za faktor hepatocita (c-Kit), FLT-3 (engl. *Fms-like tyrosine kinase*), VEGFR-2 (engl. *Vascular endothelial growth factor receptor*), VEGFR-3, te PDGFR-β (engl. *Platelet derived growth factor receptor*) **(slika 14)** (12).



Slika 14. Stanične mete sorafeniba (11)

Sorafenib blokira signalizaciju receptorskih tirozin kinaza (VEGFR, PDGFR, c-Kit i RET), te inhibira Raf serin/treonin kinaznu aktivnost. Posljedica djelovanja ovog lijeka je prevencija tumorskog rasta pomoću anti-angiogenetskih, antiproliferativnih i pro-apoptotičkih učinaka. Upotrebljava se najčešće za liječenje karcinoma bubrega te hepatocelularnog karcinoma (1). Nažalost, sorafenib nije samo lijek koji ima pozitivne karakteristike već ima i neželjenih učinaka poput dijareje, povraćanja, kožnih osipa te dovodi do povećanja krvnog tlaka (11).

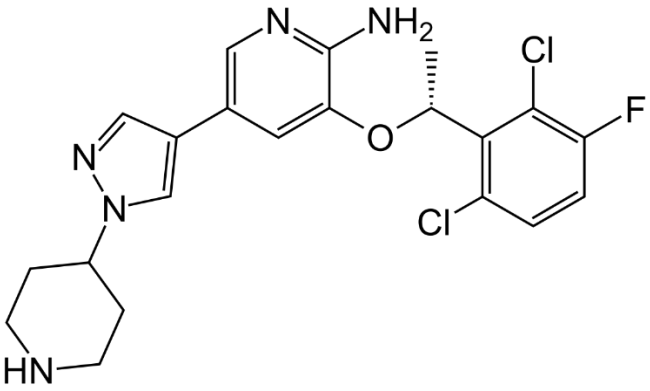
Sunitinib se primjenjuje u liječenju neoperabilnih ili metastatskih malignih gastrointestinalnih stromalnih tumora (GIST), karcinoma bubrežnih stanica, te dobro diferenciranih neuroendokrinih tumora gušterače. Koristi se i nakon liječenja imatinibom zbog rezistencije ili nepodnošenja terapije (1).

Sunitinib je višestruki kinazni inhibitor koji osim što djeluje na VEGFR djeluje i na PDGFR-α, PDGFR-β te CSF-1R. Za sada je zabilježeno kako ga dobro podnose djeca sa refraktornim gliomima. Međutim, potrebno je još istraživanja kako bi se utvrdilo da li se lijek može primjenjivati samostalno te u kombinacijama s radioterapijom ili kemoterapijom (1).

3.4.3. ALK inhibitori

Anaplastična limfomska kinaza (ALK) također pripada skupini RTK to jest skupini inzulinskih receptora. ALK je prvi puta otkriven kao dio onkogenog fuzijskog proteina NPM-ALK koji je rezultat translokacije kromosoma 2 i 5 (t [2; 5] [p23; q35]) te je povezan s anaplastičnim limfomom velikih stanica. Osim što se povezuje s ovom vrstom limfoma, ALK se povezuje i sa NSCLC i češće se javlja kod osoba koje nikada ili su rijetko kozumirale cigarete (13).

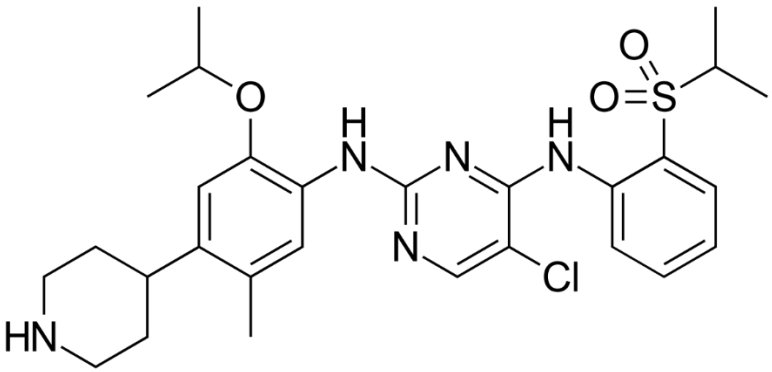
Krizotinib **(slika 15)** je inhibitor receptorskih tirozin kinaza uključujući ALK, HGFR (engl. *Hepatocyte Growth Factor Receptor*), te RON (fra. *Recepteur d´Origine Nantais*). Translokacije se mogu dogoditi na ALK genu, a rezultat je ekspresija onkogenih fuzijskih proteina. ALK fuzijski proteini rezultat su aktivacije i disregulacije genske ekspresije i signalizacije, što može doprinijeti povećanoj staničnoj proliferaciji i preživljavanju onih tumora koji eksprimiraju ovakav tip proteina. Primjerice, pacijenti oboljeli od NSCLC sa EML4-ALK fuzijskim genom, imaju stalnu ALK signalizaciju bez normalne stimulacije (ligand neovisna dimerizacija koja rezultira kinaznom aktivnošću). Ispostavilo se kako je tumorski rast ovisan o stimulaciji fuzijskog gena (1).



Slika 15. Struktura Krizotiniba

Krizotinib se koristi u liječenju ALK pozitivnih pacijenata sa lokaliziranim ili metastatskim NSCLC. Studija je pokazala vrlo dobar anti-tumorski učinak krizotiniba na pacijente sa NSCLC koji imaju modificirani gen koji kodira za protoonkogeni receptor (ROS1) (1). U ožujku 2016. godine FDA je odobrila krizotinib za liječenje ROS1-pozitivnih NSCLC pacijenata (1).

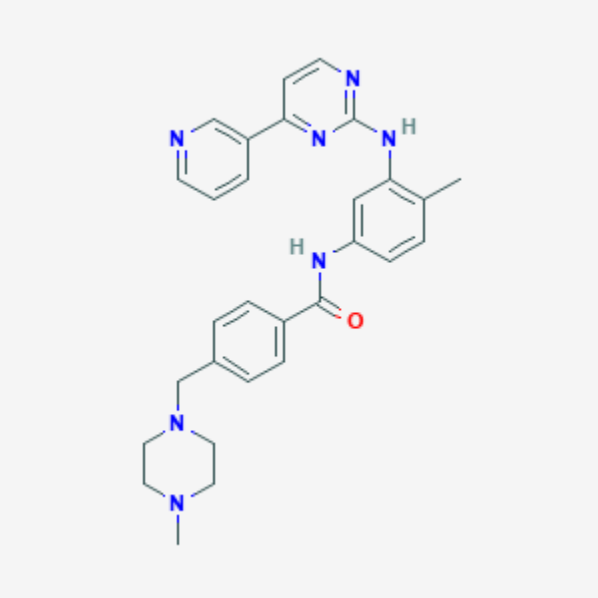
Ceritinib **(slika 16)** pripada skupini malih molekula tirozin kinaznih inhibitora čija je meta ALK, IGF-1R, InsR i ROS1, s time da ima visoki selektivni učinak na ALK. Mehanizam djelovanja ceritiniba se temelji na inhibiciji fosforilacije ALK i signalnih proteina, čime dolazi do inhibicije proliferacije ALK-pozitivnih tumorskih stanica. Ceritinib se koristi za liječenje ALK metastatskih NSCLC ili u slučaju netolerancije na krizotinib (1).



Slika 16. Struktura ceritiniba

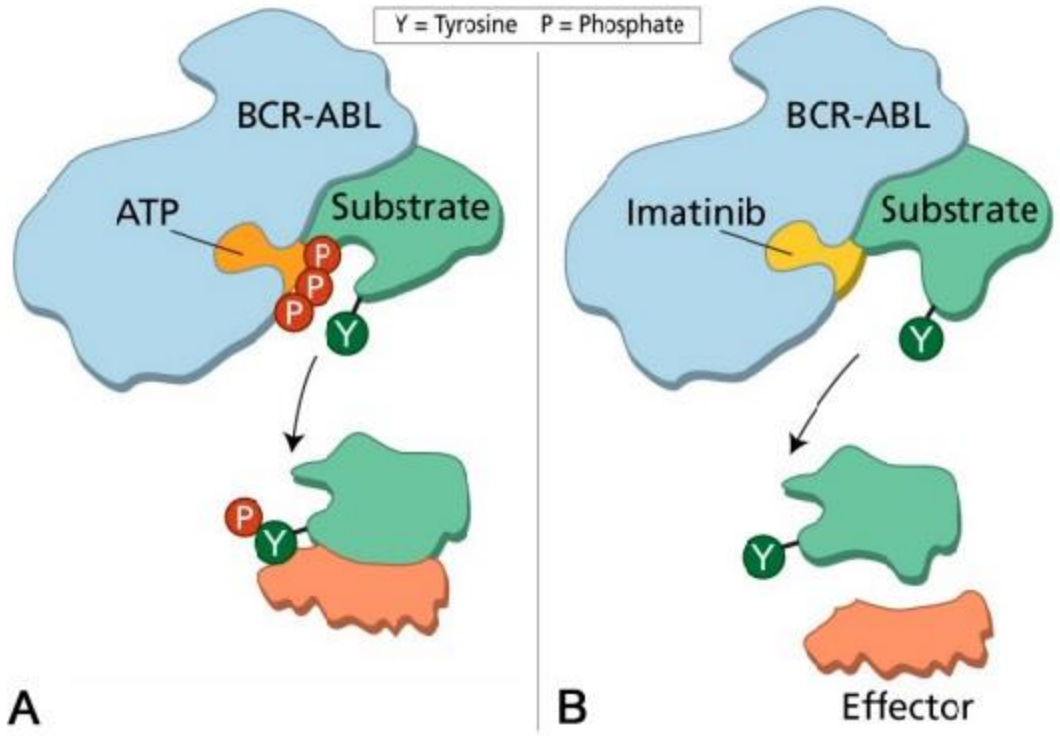
3.4.4. Bcr-Abl kinazni inhibitori

Bcr-Abl kinazni inhibitori su prva terapija u liječenju kronične mijeloične leukemije. Kronična mijeloična leukemija (engl. *Chronic Myeloid Leukemia, CML)* je karakteristična zbog prisutnosti kromosomske anomalije poznate kao Philadelphia kromosom te njegovog onkogenog produkta, Bcr-Abl tirozin kinaze. Bcr-Abl tirozin kinazni inhibitori djeluju na Bcr-Abl signalni put i dovode do značajnog smanjenja proliferacije Bcr-Abl-pozitivnih CML stanica. Najpoznatiji inhibitor ove skupine je imatinib, 2-fenilamino piridinski ATP-kompetitivni inhibitor **(slika 17)** (14).



Slika 17. Struktura imatiniba

Imatinib djeluje na način da se veže za inaktivnu konformaciju Abl proteinske tirozin-kinaze, blokira ATP vezno mjesto i time sprječava promjenu konformacije u aktivni oblik **(slika 18)** (14).

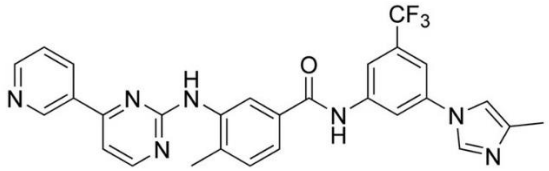


Slika 18. Mehanizam djelovanja imatiniba. Shematski je prikazana fosforilacija supstrata. ATP zauzima mjesto kod ABL u BCR-ABL onkoproteinu. Supstrat se odvaja od BCR-ABL onkoproteina te stupa u kontakt s efektorskom molekulom. Imatinib zauzima ATP vezujuće mjesto, čime je spriječena fosforilacija supstrata. Molekula ne stupa u kontakt s efektorskim proteinom čime se ometa daljnje provođenje signala (15).

Imatinib inhibira daljnju staničnu proliferaciju i stvaranje tumora, ali ne inducira apoptozu. Imatinib ima sposobnost djelovanja na PDGFR, ali ne djeluje na Src kinaze (15).

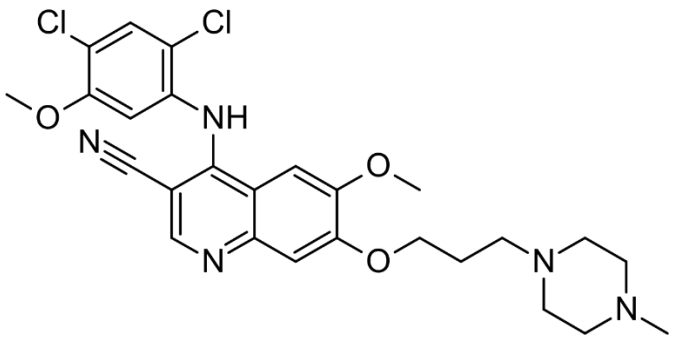
Novija istraživanja pokazuju snažne imunomodulatorne učinke imatiniba na T stanice i na dendritičke stanice. Međutim, ostaje nepoznato da li djeluje na stanice imunološkog sustava aktivacijski ili inhibitorno.

Osim imatiniba, postoje noviji Bcr-Abl inhibitori poput nilotiniba (**slika 19**). Mehanizam djelovanja je sličan imatinibu; nilotinib se veže za inaktivnu konformaciju Abl kinaze, vezno mjesto supstrata je blokirano, a rezultat je inhibicija katalitičke aktivnosti ATPaze ometanjem mjesta vezanja ATP-fosfata. Studije su pokazale kako nilotinib ima veći afinitet za domenu Abl kinase, što ga u konačnici čini potentnijim i selektivnijim lijekom.



Slika 19. Struktura nilotiniba

Bosutinib pripada skupini dualnih inhibitora, djeluje na Abl i Src kinaze **(slika 20)**. Ovaj lijek ima visoku anti-proliferativnu aktivnost i, može blokirati proliferaciju i preživljavanje CML stanica. Inhibitorni učinak na Abl kinazu smatra se glavnim razlogom njegova anti-proliferativnog djelovanja na stanice kronične mijeloične leukemije (1).



Slika 20. Struktura bosutinib

3.5. Izazovi i ograničenja u razvoju inhibitora tirozin kinaza u terapiji raka

Unatoč brojnim prednostima, znanstvenici još uvijek pokušavaju razumijeti način djelovanja kinaznih inhibitora koji će imati terapijsku korist u kliničkoj onkologiji. Patologija raka je kompliciranа zbog raznih mutacija koje se pojavljuju u genima koji kodiraju različite kinaze.

Jedan od problema u primjeni inhibitora tirozin kinaza je kemorezistencija. Postoje dva tipa kemorezistencije: *de novo* rezistencija koja se javlja dugotrajnom primjenom lijeka i stečene rezistencije. Stečena rezistencija odnosi se na progresiju tumora koji u početku liječenja odgovara na terapiju, no s vremenom tumor postaje otporan na lijek usprkos na kontinuiranu primjenu inhibitora. Većina kinaznih rezistencija pripada stečenim rezistencijama.

Mutacije vode zamijeni jedne aminokiseline drugom u proteinu, te dolazi do rezistencije na lijekove. Klasični primjer je rezistencija na imatinib zbog mutacije na Thr315 u Bcr-Abl onkoproteinu. Drugi primjeri za onkogene mutacije su T790 (EGFR), T674I (PDGFRα) i Bcr-Abl1 (T315I).

EGFR receptori se najčešće povezuju sa mutacijom T790M koja inducira rezistenciju na quinazolin inhibitore, što dovodi do povećanog afiniteta za supstrat ATP. Mutacija T790M podrazumijeva zamijenu treonina metioninom na amino poziciji 790. Osim T790M mutacije, značajna je amplifikacija MET gena koja se događa u čak 20% slučajeva TKI rezistencije.

Ras/Raf/MAPK signalni putevi također mogu biti podvrgnuti određenim mutacijama.

Zanimljivost je da mutacije koje zahvaćaju ove signalne puteve ne mijenjaju kinaznu aktivnost ili u slučaju promjene ona je gotovo nezamjetna. Primjer za ovaj slučaj je mutacija T790M u EGFR koja uzrokuje rezistenciju na gefitinib i erlotinib.

Klinički izazov povezan s inhibitorima tirozin kinaza je varijacija u kliničkim rezultatima prilikom kombinacije kinaznih inhibitora. Primjeri za klinički neuspjeh uključuju kombinaciju gefitiniba i trastuzumaba u liječenju raka dojke, erlotinib i bevacizumab u liječenju karcinoma bubrežnih stanica, te cetuksimaba i bevacizumaba koji se koriste za liječenje raka dojke ili kolorektalnog karcinoma. (16)

Mnogi kinazni inhibitori imaju određenu razinu toksičnosti te mogu imati neželjene učinke. Primjerice, inhibicijom EGFR dolazi do dermatoloških problema, VEGFR inhibicija je povezana sa kardiotoksičnošću, dok HER-2 i ALK inhibicija su povezane sa želučanim i dermatološkim problemima.

Razvijaju se određene strategije kako bi se savladale prepreke. Prvi korak je razvoj inhibitora koji će moći tolerirati različiti redoslijed aminokiselina. Idući korak je djelovanje na kinaze s inhibitorima koji će se moći vezati na alternativna vezna mjesta. U konačnici, željeli bi se proizvesti inhibitori koji će djelovati na druge signalne puteve koji mogu biti potrebni za transformaciju kinaza (14).

4. Zaključak

U posljednjem desetljeću značajno je napredovalo otkriće tirozin kinaznih inhibitora. Brojne kliničke studije pokazuju da odgovori na terapiju variraju među pacijentima, te ovise o različitim faktorima. Upravo zbog toga uvode se nove molekule koje su trenutno u fazi kliničkih ispitivanja.

Važna strategija potrebna za budući razvoj je razumjeti osnovu neočekivanih toksičnosti povezanih s inhibitorima tirozin kinaza. S toga, potrebno je dokumentirati toksičnosti pojedinih inhibitora čime bismo dobili vrijednu bazu podataka za razumijevanje postoje li određene kinaze čiju inhibiciju treba izbjegavati ili specifične podstrukture koje rezultiraju toksičnim metabolitima. Ovom strategijom moći će se razviti inhibitori s boljom selektivnosti kao i oni koji će pogodovati širokoj populaciji pacijenata.

Osim ispitivanja toksičnosti, postoji potreba i za boljim načinima praćenja učinka inhibicije ciljne kinaze te uz minimalno korištenje invazivnih tehnika. Primjerice, praćenje tumorskih biomarkera može poslužiti kao mjerilo za klinički razvoj kinaznih inhibitora. Razvoj takvih tehnologija pomoći će u otkrivanju i liječenju raka pomoću ciljane inhibicije kinaza uz minimalnu toksičnost.

5. Literatura

1. Advances in studies of tyrosine kinase inhibitors and their acquired resistence. Molecular Cancer. 2018.

2. Manash PK, Mukhopadhyay AK. Tyrosin kinase role and significance in Cancer. International Journal of Medical Sciences. 2004. : p. 102.

3. Regad T. Targeted RTK signalling pathways in cancer. Cancers. 2015.: p. 1759-1760.

4. McMahon G. The oncologist. [Online].; 2000. [cited 2019. ožujak. Available from: http://www.theoncologist.com.

5. Shibuya M. Vascular endothelial growth factor and its receptor signaling in angiogenesing. A crucial target for anti and pro angiogenic therapies. Genes and Cancer. 2011.

6. Jiao Q, Bi L, Ren Y, Song S, Wang Q, Wang Ys. Advances in studies of tzrosine kinase inhibitors and their acquired resistance. Molecular Cancer. 2018: p. 12.

7. De Meyts P. The insulin receptor and its signal transduction network. In Feingold K, Anawalt B. Endocrinology book.; 2000.

8. Hantschel O, Superti Furga G. Bioscience Database. [Online].; 2013 [cited 2019. Veljača.

9. Cilloni D, Saglio G. Molecular pathways:BCR-ABL. Clinical Cancer Research. 2011.

10. Tan CS, Kumarakulasinghe NB, Huang YQ, En Ang YL, Choo JRE, Goh BC, et al. Third generation EGFR TKIs current data and future directions. Molecular Cancer. 2018.: p. 1.

11. Araki T, Yashima H, Shimizu K, Aomori T, Hashita T, Nakamura T, et al. Review of the treatment of non-small cell lung cancer with gefitinib. 2012.

12. Zhu Yj, Zheng B, Wang HY, Chen L. New knowledge of the mechanisms of sorafenib resistence in liver cancer. 2017.

13. Sullivan I, Planchard D. ALK inhibitors in non small cell lung cancerthe latest evidence and developements. Therapeutic advances in medical oncology. 2016.

14. An X, Tiwari AK, Sun Y, Ding PR, Ashby Jr. CR, Chen ZS. BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors in the treatment of Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia. 2010..

15. Mughal T, Goldman J. Molecularly targeted treatment of chronic myeloid leukemia:Beyond the imatinib era. 2006.

16. Bhullar K, Orrego Lagaron N, McGowan E, Parmar I, Jha A, Hubbard B, et al. Kinase-targeted cancer therapies: progress, challenges and future directions. 2018.

17. Chen PH, Chen X, He X. Platelet derived growth factors and their receptors structural and functional perspectives. Biochim Biophys Acta. 2013 October: p. 25.

18. Wieduwilt MJ, Moasser MM. The epidermal growth factor receptor family, biology driving targeted therapeutics. Cell Mol Life Sci. 2008. Svibanj: p. 1.

19. Frame M, Roskoski Jr. R. Src family tyrosin kinases. 2017. : p. 1.

20. Regad T. Targeting RTK signaling pathways in cancer. Cancers. 2015;: p. 1759.

POPIS TABLICA:

Tablica 1. Popis klinički odobrenih tirozin kinaznih inhibitora (Abelson, Abl; Receptor faktora rasta izvedenih iz trombocita, PDGFR; Receptor epidermalnog faktora rasta, EGFR; Receptor vaskularno endotelnog faktora rasta, VEGFR; Kronična mijeloična leukemija, CML; Non small cell lung cancer, NSCLC; Karcinom bubrežnih stanica, RCC; Anaplastična limfomska kinaza, ALK; Colorectal cancer, CRC; Hepatocellular carcinoma, HCC) 20

POPIS SLIKA:

Slika 1. Shematski prikaz načina djelovanja tirozin kinaza 5
Slika 2. Shematski prikaz RTK sa nizvodno signalnim putevima 6
Slika 3. Putevi staničnog signaliziranja regulirani pomoću RTK 7
Slika 4. Shematski prikaz VEGFR 10
Slika 5. Shematski prikaz VEGFR signalnih puteva 11
Slika 6. Shematski prikaz PDGFR 12
Slika 7. Shematski prikaz inzulinskog receptora i mehanizam djelovanja ... 14
Slika 8. Struktura Src kinaza 17
Slika 9. Shematski prikaz mehanizma Src kinaza 17
Slika 10. Shematski prikaz signalnog puta aktiviranog BCR-ABL 19
Slika 11. Kemijska struktura gefitiniba (lijevo) i erlotiniba (desno) 22
Slika 12. Mehanizam djelovanja gefitiniba 23
Slika 13. Struktura sorafeniba 25
Slika 14. Stanične mete sorafeniba 26
Slika 15. Struktura crizotiniba 28
Slika 16. Struktura ceritiniba 28
Slika 17. Struktura imatiniba 29
Slika 18. Mehanizam djelovanja imatiniba 30
Slika 19. Struktura nilotiniba 31
Slika 20. Struktura bosutiniba 31

Životopis

OSOBNE INFORMACIJE **Đomlija Nataly**

Buonarrotijeva 5, 52100 Pula(Hrvatska)

+385989409522

nataly.domlija@gmail.com

Spol Žensko | Datum rođenja 05/10/1996 | Državljanstvo hrvatsko

RADNO ISKUSTVO

01/07/2018–danas

Promotor u ljekarnama

Milsing d.o.o.
Velika cesta 99, 10020 Zagreb (Hrvatska)
www.milsing.hr

08/2018–01/2019

Promotor u ljekarnama

Silverex d.o.o.
Ul. 22. lipnja 3, 51000 Rijeka (Hrvatska)

OBRAZOVANJE I OSPOSOBLJAVANJE

05/10/2015–danas

Studentica

Odjel za biotehnologiju, Rijeka (Hrvatska)

2011–2015

Maturant Opće Gimnazije

Opća Gimnazija, Pula (Hrvatska)

2004–2011

Osnovna škola Vidikovac Pula

Pula (Hrvatska)

OSOBNE VJEŠTINE

Materinski jezik hrvatski

Strani jezici

	RAZUMIJEVANJE		GO		
	Slušanje	Čitanje	Govorna interakcija	Govorna produkcija	
engleski	C2	C2	C1	B2	B2
talijanski	C2	C2	C2	C2	C2

Stupnjevi:A1iA2:Početnik-B1iB2:Samostalnikorisnik-C1iC2:Iskusnikorisnik
Zajedničkieuropskireferentniokvirzajezike

Komunikacijske vještine Timski rad

Digitalne vještine

SAMOPROCJENA				
Obrada informacija	Komunikacija	Stvaranje sadržaja	Sigurnost	Rješavanje problema
Samostalni korisnik	Iskusni korisnik		Samostalni korisnik	Samostalni korisnik

Digitalne vještine - Tablica za samoprocjenu

Rad na računalu te dobro poznavanje rada u MS Office-u

Vozačka dozvola B

DODATNE INFORMACIJE

Konferencije 2.studentski kongres okolišnog zdravlja s međunarodnim sudjelovanjem

Članstva Udruga studenata biotehnologije

Volontiranje Program student mentori