

Received: 2006.06.05
Accepted: 2006.10.23
Published: 2006.11.14

Deksrazoksan (ICRF-187) – czynnik kardioochronny i modulator działania niektórych leków przeciwnowotworowych

Dexrazoxane (ICRF-187) – a cardioprotectant and modulator of action of some anticancer drugs

Krzysztof Kik, Leszek Szmigiero

Zakład Farmakologii Molekularnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Streszczenie

Antybiotyki antracyklinowe należą do najczęściej stosowanych i najbardziej skutecznych leków przeciwnowotworowych. Terapeutyczna skuteczność tej klasy leków jest ograniczona przez ich kumulatywną kardiotoxycność. Deksrazoksan jest obecnie jedynym związkiem kardioprotekcyjnym zatwierdzonym do klinicznego stosowania w terapii wykorzystującej antracykliny. Jego działanie kardioochronne pozwala na użycie większych dawek kumulacyjnych antracyklin oraz zwiększenie skuteczności leczenia. Unikalne właściwości deksrazoksanu są związane z jego zdolnością do chelatacji jonów metali oraz do interakcji z kompleksem Fe(III)-antracyklina, co zapobiega generowaniu przez antracykliny wolnych rodników odpowiedzialnych za uszkodzanie kardiomiocytów. Poza działaniem kardioochronnym, związek ten wykazuje również właściwości przeciwnowotworowe. Podobnie jak inne pochodne bisdioksopiperazyny, deksrazoksan jest silnym inhibitorem topoizomerazy II – jednego z głównych enzymów kontrolujących funkcje DNA i biorącego udział w procesach replikacji i transkrypcji. Zdolność deksrazoksanu do tworzenia z topoizomerazą II struktury „zamkniętej klamry” i uniemożliwianie odłączenia się enzymu od przyłączonej nici polinukleotydowej, stanowi przyczynę generowania dwuniciowych pęknięć DNA i główny powód aktywności cytotoksycznej wobec szybko proliferujących komórek nowotworowych. Innymi skutkami katalitycznej inhibicji wspomnianego enzymu są indukcja procesu apoptozy oraz różnicowania. Deksrazoksan może być stosowany nie tylko jako czynnik kardioochronny, lecz również jako modulator działania niektórych leków przeciwnowotworowych przez zwiększenie ich selektywności lub opóźnienie rozwoju oporności wielolekowej.

Słowa kluczowe:

deksrazoksan • ICRF-187 • antracykliny • kardiotoxycność • topoizomeraza II • apoptoza • uszkodzenia DNA

Summary

The anthracycline antibiotics are among the most widely used and effective anticancer drugs. The therapeutic efficacy of this class of drugs is limited by cumulative cardiac toxicity. Dexrazoxane is the only clinically approved cardioprotective agent used in anthracycline-containing anticancer therapy. Its cardioprotective action allows the use of a much higher cumulative dose of anthracyclines and improvement in the effectiveness of treatment. Anthracyclines form complexes with iron ions, which are very active in the production of reactive oxygen species responsible for the lipid peroxidation of mitochondrial and endoplasmatic reticulum membranes. This process seems to

* Praca sfinansowana przez Uniwersytet Medyczny w Łodzi, temat nr 503-2099-1.

be the major cause of anthracycline-induced cardiotoxicity. Dexrazoxane exerts its protective effects by rapid and complete binding of ferric and ferrous ions, even by displacing the metal ions from complexes with anthracyclines. Besides its cardioprotective effect, dexrazoxane also exhibits anticancer properties. Like other derivatives of bisdioxopiperazine, dexrazoxane is a catalytic inhibitor of eukaryotic DNA topoisomerase II, the key enzyme controlling DNA topology and contributing to the replication and transcription processes. Dexrazoxane is able to lock topoisomerase II at the stage of the enzyme reaction cycle where the enzyme forms a closed clamp around the DNA. This phenomenon seems to be the main reason for the generation of DNA double-strand breaks by dexrazoxane as well as its cytotoxicity against quickly proliferating cancer cells. Other effects of its topoisomerase II catalytic inhibition is the induction of cell differentiation and apoptosis. Dexrazoxane may be used not only as a cardioprotective agent, but also as a modulator of action of some anticancer drugs by enhancing their selectivity or by delaying the development of multidrug resistance.

Key words: dexrazoxane • ICRF-187 • anthracycline • cardiac toxicity • topoisomerase II • apoptosis

Full-text PDF: http://www.phmd.pl/pub/phmd/vol_60/9831.pdf

Word count: 2198

Tables: –

Figures: 3

References: 45

Adres autora: dr hab. Leszek Szmigiero, Zakład Farmakologii Molekularnej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Mazowiecka 6/8, 92-215 Łódź; e-mail: chemgen@csk.am.lodz.pl

Wykaz skrótów: **ADR-925** – metabolit ICRF-187; **DHO-aza** – dihydroortaza; **DHP-aza** – amidohydrolaza dihydropyrimidyny; **DOX** – doksorubicyna (adriamycyna); **DRB** – daunorubicyna; **DSB** – dwuniciowe pęknięcia DNA; **EDOX** – epidokсорubicyna; **EDTA** – kwas etylenodiaminotetraoctowy; **HR4** – rekombinacja homologiczna; **ICRF-187** – deksrazoksan, Cardioxane, Zinecard; **ICRF-159** – razoksan; **ICRF-198** – produkt hydrolizy razoksanu; **irs1SF CHO** – komórki jajnika chomika chińskiego pozbawione systemu HR; **JNK1** – N-terminalna kinaza białka c-Jun; **K562** – komórki ludzkiej białaczki szpikowej; **m-AMSA** – amsakryna; **NHEJ** – rekombinacja niehomologiczna; **RFT** – reaktywne formy tlenu; **SPD8** – fibroblasty płuc chomika chińskiego; **STI-571** – inhibitor kinazy tyrozynowej Bcr-Abl; **VM-26** – tenipozyd; **VP-16** – etopozyd; **V3-3 CHO** – komórki jajnika chomika chińskiego pozbawione systemu NHEJ

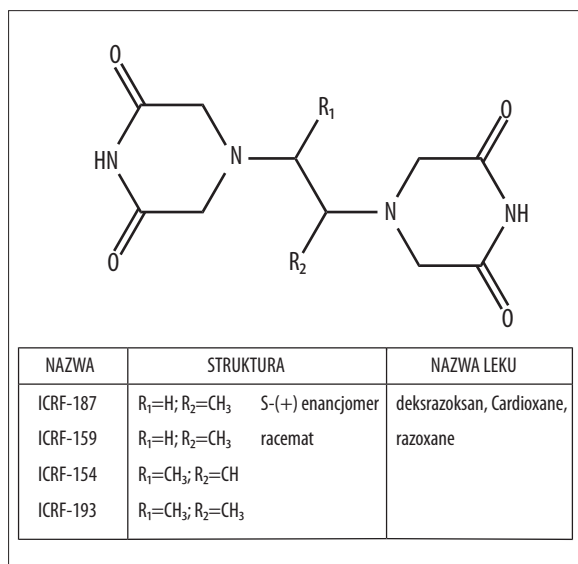
WPROWADZENIE

Antracykliny, ze względu na swoją aktywność przeciwnowotworową, a także szeroki zakres działania należą do jednych z najczęściej stosowanych leków przeciwnowotworowych. Stanowią najbardziej skuteczną grupę chemioterapeutyków wykorzystywanych w leczeniu ostrych białaczek, chłoniaków, raka piersi, płuc oraz mięsaków tkanek miękkich [39]. Podstawowym czynnikiem ograniczającym skuteczniejsze wykorzystanie tej klasy leków jest ich toksyczne działanie na mięsień sercowy [9]. Długotrwała terapia antracyklinami oraz przekroczenie dopuszczalnej dawki kumulatywnej odpowiedniej dla danego leku prowadzi do nieodwracalnego uszkodzenia serca, a dokładniej do kardiomiopatii poantracyklinowej [10]. Pierwszym i dotąd jedynym związkiem o udowodnionym działaniu kardio-protেকcyjnym jest deksrazoksan – ICRF-187 (Cardioxane, Zinecard). ICRF-187 dzięki zmniejszeniu kardiotoxyczności umożliwia zastosowanie większych dawek kumulatywnych antracyklin, poprawiając tym samym efektywność leczenia i chroniąc kardiomiocyty przed szkodliwym działaniem reaktywnych form tlenu (RFT). Dekszazosan jest

stosowany głównie jako lek kardioochronny, ma także aktywność przeciwnowotworową związaną z jego inhibitorym działaniem na topoizomerazę II.

1. BUDOWA CHEMICZNA I METABOLIZM

Dekszazosan (ICRF-187) [1,2-bis(3,5-dioksopiperazynyl-1-yl)propan] należy do klasy pochodnych bisdioksopiperazyny (ryc. 1) i jest cyklicznym analogiem kwasu etylenodiaminotetraoctowego (EDTA), jest to S-(+)-enancjomer racemicznego razoksanu (ICRF-159), będącego przeciwnowotworowym blokerem podziałów komórkowych [26]. Produktem hydrolizy ICRF-187 jest stanowiący jego aktywną postać ADR-925, będący S-(+)-enancjomerem ICRF-198 [12]. Hydrolityczna przemiana ICRF-187 jest katalizowana przez dwa enzymy: amidohydrolazę dihydropyrimidyny – DHP-aza (dihydropyrimidine amidohydrolase – DHPase) oraz dihydroortazę – DHO-azę (dihydroortase – DHOase). Wyniki najnowszych badań wskazują, iż enzymatyczna hydroliza ICRF-187 zależna jest od obu tych enzymów i przeprowadzana jest z ich współdziałem [32]. Metaboliczna aktywacja deksrazoksanu przedstawiona jest na ryc. 2.



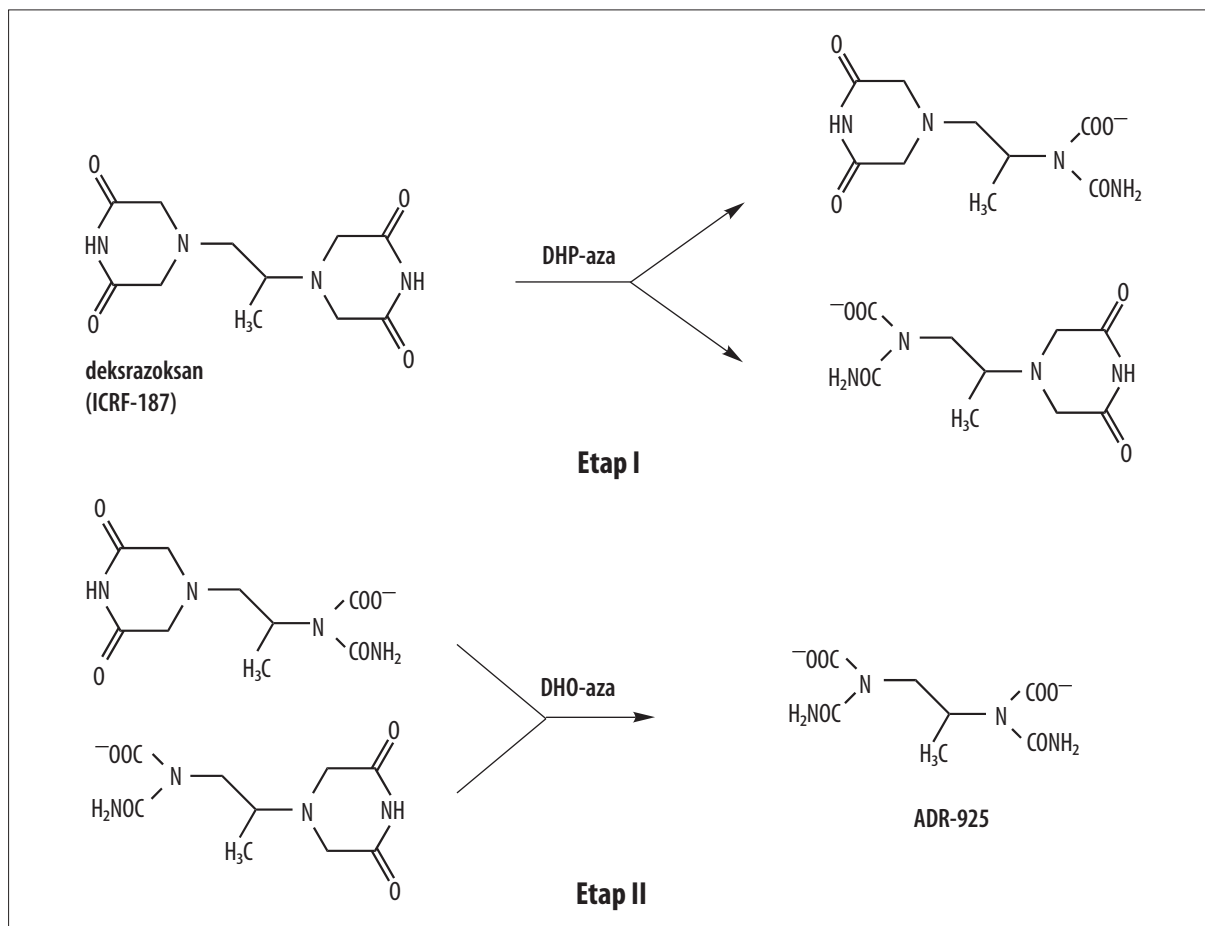
Ryc. 1. Struktura ważnych klinicznie pochodnych bisdoksopiperazyny

Proces aktywacji przebiega dwuetapowo. W pierwszym etapie działa DHP-aza, która przekształca lek do produktów pośrednich z otwartym jednym pierścieniem piperazynowym. Kolejny etap katalizowany jest przez DHO-azę, która otwiera drugi pierścień piperazynowy, dając całko-

wicie acykliczny ADR-925 [14,34]. DHP-aza obecna jest głównie w wątrobie oraz nerkach i w przeciwieństwie do DHO-azy nie występuje w sercu [19]. DHO-aza jest bardziej rozpowszechniona. Enzym ten obecny jest w wielu tkankach: sercu, wątrobie, nerkach, krwi. Aktywność DHO-azy w homogenatach pochodzących z tkanki sercowej kształtuje się na poziomie 23% aktywności enzymu umiejscowionego w wątrobie. Obecność DHO-azy w sercu może sugerować, iż deksrazoksan w pewnej mierze ulega enzymatycznej hydrolizie do swojej aktywnej postaci (ADR-925) właśnie w sercu. Hydroliza może również przebiegać w innych tkankach, takich jak krew, aczkolwiek obecność w sercu zdaje się pełnić główną rolę w kardioochronnym działaniu leku [33].

2. FARMAKOKINETYKA

Dystrybucja ICRF-187 w obrębie tkanek następuje bardzo szybko. Okres półtrwania leku w osoczu u człowieka wynosi $3,2 \pm 0,9$ godziny, przy czym najwyższy poziom zarówno substancji wyjściowej jak i produktów hydrolizy stwierdza się w wątrobie i w nerkach. ICRF-187 nie przechodzi w istotnych klinicznie ilościach do płynu mózgowo-rdzeniowego. Wydalany jest głównie w postaci niezmienionej (40%). Dawkowanie tego cytoprotektora, jest uzależnione od ilości podawanej antracykliny i jest na ogół 20-krotnie wyższe od dawki chemioterapeutyka. ICRF-187 podaje się w 15-minutowym wlewie dożylnym na około 30–45



Ryc. 2. Metaboliczna aktywacji deksrazoksanu. Produkt enzymatycznej hydrolizy leku (ADR-925) jest jego aktywną postacią chelatującą jony metali

min przed podaniem doksorubicyny – DOX (doxorubicin). Przy dawce DOX równej 50 mg/m² zaleca się podanie 1000 mg/m² ICRF-187 [42].

3. DZIAŁANIE KARDIOOCHRONNE

3.1. Chelatowanie jonów metali

Produkt hydrolitycznego rozpadu ICRF-187, ADR-925 w układach *in vitro* ma zdolność silnej chelatacji jonów metali. W pH niższym od wartości fizjologicznych produkt ten może usuwać jony Fe(III) z transferyny (w pH 7,4 produkt jest nieaktywny) oraz z ferrytyny – białek odpowiadających za transport i kompleksowanie jonów żelaza. ADR-925 wykazuje znacznie silniejsze działanie w stosunku do ceruloplazminy, pozbawiając ją dużej części jonów miedzi. Przy fizjologicznych wartościach pH usunięcie 68% tych jonów przez ADR-925 zajmuje 4,8 dnia, natomiast w przypadku ferrytyny, usunięcie 18% jonów żelaza wymaga upływu aż 7 dni [18]. Ciekawe wydaje się to, iż obecność zarówno jonów Fe(II), jak i Fe(III) promuje hydrolizę ICRF-187 do jego jednopięścieniowych intermediatów będących produktami przejściowymi całkowitej hydrolizy deksrazoksanu. Jednocześnie należy podkreślić, że hydrolizę zainicjować może tylko obecność obu tych jonów, a nie jak można by przypuszczać któregośkolwiek z nich [2].

Spokrewniony strukturalnie z deksrazoksaniem ICRF-159 biernie dyfunduje do komórek, podczas gdy produkt jego hydrolizy ICRF-198 jest zbyt polarny, aby przedostać się przez błonę komórkową [20]. Taką samą sytuację obserwujemy w przypadku deksrazoksanu i jego aktywnego metabolitu – ADR-925. W zrozumieniu mechanizmu działania tego kardioprotektora istotnym wydaje się to, iż związek przenika do komórki w pierwotnej postaci pokonując barierę, jaką jest błona komórkowa. Po wniesieniu do komórki ulega stopniowej hydrolizie do aktywnej postaci chelatującej jony metali. Powszechnie uważa się, że wychwytywanie, a następnie hydroliza ICRF-187 do czynnika chelatującego ADR-925 przez komórki mięśnia sercowego, chroni je przed kardiotoxycznym działaniem DOX. Mechanizm ochronnego działania na serce polega, w głównej mierze, na niszczeniu szkodliwych kompleksów, tworzonych przez DOX z jonami żelaza oraz na uniemożliwieniu wchodzenia kompleksów DOX-jony żelaza w cykl przemian oksydoredukcyjnych, prowadzących do powstania RFT.

3.2. Interakcja z kompleksem Fe(III)-antracyklina

Poza zdolnością do interkalacji DNA, antracykliny np.: DOX, epidoksorubicyna (EDOX), czy daunorubicyna (DRB) są również silnymi induktorami RFT. Kardiotoxyczność antracyklin oparta jest głównie na mechanizmach przebiegających z udziałem RFT, których wytwarzanie ulega dużej intensyfikacji w obecności kompleksów jony żelaza-antracyklina [9,21]. Kompleksy te są silnymi reduktorami stanowiącymi podłoże dla transferu elektronów na tlen i mogą prowadzić do wytwarzania anionów nadtlennych oraz wysoce reaktywnych metabolitów rodników hydroksylowych i nadtlenu wodoru [9,21]. Powstałe wolne rodniki powodują peroksydację błon w komórce, zarówno mitochondrialnych, jak i błon retikulum endoplazmatycznego.

W rezultacie powstaje wiele uszkodzeń w tkance sercowej, mającej mały potencjał antyoksydacyjny ze względu na małe stężenie enzymów ochronnych: katalazy oraz dysmutazy ponadtlenkowej [8].

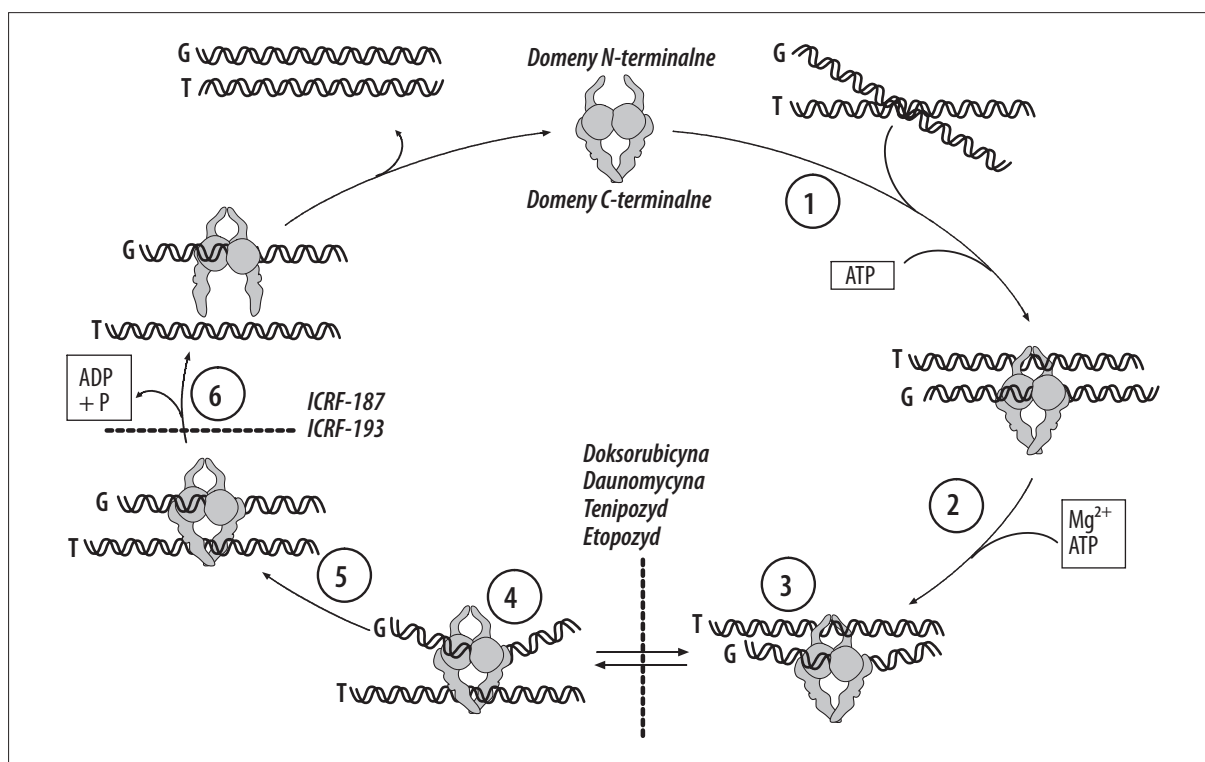
Działanie ochronne ICRF-187 polega na natychmiastowym wiązaniu jonów żelazowych i żelazawych, oraz na usuwaniu ich z kompleksu z antracykliną. ICRF-187 oddziałuje bezpośrednio z konglomeratami żelazo-antracyklina zapobiegając tym samym tworzeniu się RFT oraz późniejszej inaktywacji oksydazy cytochromowej, katalizującej przeniesienie elektronów z cytochromu c na O₂ [15,17,36].

4. AKTYWNOŚĆ PRZECIWNOWOTWOROWA

4.1. Hamowanie działania topoizomerazy II

Pochodne bisdioksopiperazyny wykazują aktywność przeciwnowotworową, która w głównej mierze wydaje się wynikać z hamującego działania tej klasy związków na topoizomerazę II DNA. DNA topoizomeraza II jest jednym z najważniejszych enzymów odpowiedzialnych za zmiany w topologii DNA, odgrywającym główną rolę w procesach replikacji, transkrypcji oraz kondensacji chromaty. U ssaków występują dwie izoformy tego enzymu: topoizomeraza II α (Mr 170,000) oraz topoizomeraza II β (Mr 180,000) [44]. To, że enzym ten odgrywa najważniejszą rolę w nieodwracalnych dla funkcjonowania szybko proliferujących komórek procesach sprawia, że jest on ważnym celem chemioterapii. Zależnie od mechanizmu działania, inhibitory topoizomerazy II są klasyfikowane na „blokery” oraz inhibitory katalityczne. Związki zwane blokerami zatrzymują działanie enzymu na etapie kompleksu enzym-DNA w chwili, gdy enzym związany jest kowalencyjnie z DNA, a jedna z nici polinukleotydowych jest przecięta (ryc. 3, etapy 3 i 4). Powstaje wówczas tzw. kompleks „rozszczepialny”, a wynikiem działania takich inhibitorów jest kumulacja w komórce pęknięć DNA [3,4,30]. Kilka ważnych leków przeciwnowotworowych: etopozyd (VP-16), tenipozyd (VM-26), amsakryna (m-AMSA) oraz wspomniane wcześniej antracykliny (DOX, DRB czy EDOX), opierają swoje terapeutyczne działanie na blokowaniu „rozszczepialnego” kompleksu topoizomeraza II – DNA [3,4,30].

Katalityczne inhibitory topoizomerazy II zaburzają czynności enzymu na innych niż kompleks „rozszczepialny” etapach jego działania. Jednym z najlepiej poznanych katalitycznych inhibitorów topoizomerazy II jest opisywany ICRF-187. Dotychczasowe badania sugerują, iż inhibitoryrowe działanie ICRF-187 oparte jest na wiązaniu się tego związku z ATP-azowym regionem enzymu. Reakcja zachodzi w chwili przyłączenia enzymu do DNA, po przejściu jednego segmentu DNA (segment T) przez lukę w segmencie przeciętym (segment G) i religacji tego ostatniego (ryc. 3, etap 6). Przyłączony do miejsc wiązania ATP inhibitor uniemożliwia rozszczępienie się podjednostek enzymu i uwolnienie zarówno jednej cząsteczki ATP jak i oddysocjowanie enzymu od DNA. Unieruchomione podjednostki enzymu tworzą strukturę „zamkniętej klamry” z zatrzymanym w niej DNA (ryc. 3). Sytuacja ta uniemożliwia odłączenie się topoizomerazy II od DNA i wejście enzymu w nowy cykl katalityczny [5].



Ryc. 3. Schemat działania topoiizomazy II [5]. Etap 1 – wiązanie enzymu z DNA. T – transportowany segment DNA; G – bramkowy segment DNA (gate). Segment T przechodzi przez lukę (bramkę) w przeciętym przez topoiizomerazę II segmencie G. Etap 2 – związanie dwóch cząsteczek ATP, co prowadzi do przemian konformacyjnych domen N-terminalnych, które zamykają DNA w kłamrze. Etapy 3 i 4 – przecięcie segmentu G i utworzenie w nim bramki, przez którą przechodzi segment T, reakcja odbywa się kosztem hydrolizy jednej cząsteczki ATP. Etap 5 – religacja pęknięcia w segmencie G z wykorzystaniem drugiej cząsteczki ATP. Etap 6 – oddysocjowanie dwóch cząsteczek ADP i wyjście segmentu T przez lukę między rozsuniętymi domenami C-terminalnymi. Ten etap jest hamowany przez wiążący się z domenami ATP-azowymi ICRF-187, co utrzuca zamkniętą kłamrę enzymu wokół DNA. Etap 7 – rozsuniecie domen N-terminalnych i uwolnienie segmentu G

4.2. Biologiczne następstwa hamowania topoiizomazy II przez ICRF-187

Inaktywacja topoiizomazy II przez ICRF-187 jest związana z zaburzeniami kondensacji chromatyny oraz segregacją siostrzanych chromatyd w czasie mitozy, czego następstwem jest zwiększona liczba pęknięć chromosomowych oraz śmierć komórki [40]. Jest to zgodne z założeniem, iż topoiizomaza II odgrywa istotną rolę w tworzeniu się kinetochorów będących częścią składową centromeru i stanowiących miejsce przyczepu mikrotubul podczas podziału komórkowego [43].

Jednym ze skutków katalitycznej inhibicji topoiizomazy II przez ICRF-187 jest indukcja procesu apoptozy. Proces ten zaobserwowano i zbadano w komórkach białaczki ludzkiej linii CEM oraz K562. W komórkach K562 fragmentacji DNA towarzyszyły zmiany morfologiczne związane z kondensacją chromatyny oraz fragmentacją jądra komórkowego. Przeprowadzone badania wykazały, iż deksrazoksan indukuje również erytroidalne różnicowanie komórek K562, powodując tym samym zahamowanie ich wzrostu oraz skierowanie na drogę programowanej śmierci – apoptozy. Wykorzystanie STI-571 – inhibitora kinazy tyrozynowej Bcr-Abl – w komórkach poddanych działaniu ICRF-187 pozwoliło ustalić, iż mechanizm apoptozy wywołanej przez ICRF-187 zależny jest od aktywności proteolitycznej kaspazy 3 [16].

Oporne na VM-26 komórki linii CEM oraz CEM/VM-1 pod wpływem działania ICRF-187 wykazały zgodną z K562 wrażliwość na indukcję procesu apoptozy. Inkubacja CEM z ICRF-187 skutkowała wzmoczoną fragmentacją jądrowego DNA oraz indukcją aktywności proteolitycznej kaspazy 3 i 7. W komórkach linii CEM/VM-1 zaobserwowano również korelację między indukcją c-Jun oraz aktywacją kinazy JNK1. Mimo to komórki linii CEM/VM-1, cechujące się 3-krotnie większą wrażliwością na ICRF-187, wynikającą z obniżonej aktywności topoiizomazy II w zestawieniu z linią CEM, okazały się bardziej podatne na apoptozę indukowaną przez ICRF-187 przy jednoczesnym braku ekspresji c-jun oraz aktywacji białka JNK1. Powyższe dane pozwalają przypuszczać, iż ICRF-187-zależna inhibicja topoiizomazy II w komórkach CEM prowadzi do apoptozy poprzez szlak zależny od kaspazy 3 i 7 oraz nie wymaga obecności białka c-Jun oraz aktywności kinazy JNK1 [25].

4.3. Indukcja uszkodzeń DNA

Działanie wielu związków hamujących topoiizomerazę II za pośrednictwem katalizy np. ICRF-187 [10] i VM-26 indukuje powstawanie dwuniciowych pęknięć DNA – DSB (double strand breaks) [23]. Unikalna zdolność tych związków do tworzenia struktury „zamkniętej kłamry” z topoiizomerazą II i uniemożliwianie odłączenia się enzymu od przyłączonej nici, stanowi najprawdopodobniej główną przyczynę generowania DSB [23,29].

Tworzenie dwuniciowych pęknięć DNA przez ICRF-187 potwierdzono i udowodniono, stosując komórki z delecją pojedynczego genu odpowiedzialnego za proces naprawy DSB, wykazując tym samym ich wzmoczoną wrażliwość na działanie tego leku. Zwiększoną wrażliwość na ICRF-187 obserwowano także w komórkach niezdolnych do prowadzenia rekombinacji homologicznej (HR), takich jak linia irs1SF CHO lub linia *Saccharomyces cerevisiae* (pMJ1), a także w komórkach, w których nie zachodzi rekombinacja niehomologiczna (NHEJ) takich jak linia V3-3 CHO. Wrażliwość wszystkich wspomnianych typów komórek na działanie ICRF-187 okazała się znacznie mniejsza niż w przypadku blokera topoizomerazy II – *m*-AMSA.

Porównanie mechanizmów cytotoksyczności indukowanej przez klasyczny inhibitor topoizomerazy II, jakim jest *m*-AMSA oraz ICRF-187 pozwoliło odkryć, iż bisdioksopiperazyny wykazują również inny niezależny od pęknięć DNA mechanizm cytotoksyczności. Stymulacja procesów rekombinacji homologicznej przez ICRF-187 w fibroblastycznej linii komórek chomika – SPD8 – okazała się znacznie niższa niż w przypadku *m*-AMSA, pomimo jednoczesnej większej cytotoksyczności wykazywanej przez ICRF-187. Pozwala to tym samym przypuszczać, że wzmoczona toksyczność ICRF-187 oparta jest nie tylko na interakcji związku z topoizomerazą II, ale również na odrębnym, jeszcze niewyjaśnionym, niezależnym od topoizomerazy II mechanizmie [24].

4.4. Zastosowanie kliniczne

Podstawowym celem klinicznego stosowania ICRF-187 jest obniżenie kardiotoksyczności podczas chemioterapii nowotworów prowadzonej z użyciem antracyklin. Kardioochronne działanie deksrazoksanu opisane zostało w licznych publikacjach, których wyniki są podsumowane w kilku opublikowanych niedawno artykułach przeglądowych [7,11,13,28,45]. Nie ma wątpliwości, że deksrazoksan obniża częstość występowania kardiomiopatii poantracyklinowej i pozwala na użycie wyższych dawek antracyklin. Nie jest jednak pewne czy deksrazoksan nie obniża aktywności przeciwnowotworowej antracyklin. Taka możliwość musi być brana pod uwagę, gdyż zaobserwowano mniejszą skuteczność leczenia zaawansowanego raka piersi prowadzonego za pomocą doksorubicyny i deksrazoksanu w porównaniu z leczeniem bez użycia deksrazoksanu [38]. Nie stwierdzono również przedłużenia życia pacjentów leczonych antracyklinami i deksrazoksanem w porównaniu z terapią prowadzoną bez udziału tego kardioprotektora [41]. Ponieważ korzyści wynikające ze stosowania deksrazoksanu w trakcie terapii antracyklinowej nowotworów nie są bezspornie udowodnione, a w niektórych opiniach nawet kontrowersyjne, używanie tego leku zaleca się obecnie tylko dla tych pacjentów, u których istnieje duże ryzyko wystąpienia powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego [27,35,41].

Warto dodać, że kliniczne stosowanie deksrazoksanu nie jest ograniczone wyłącznie do leczenia nowotworów. Wykazano również, że może być przydatny w leczeniu stwardnienia rozsianego za pomocą mitoxantronu [1].

Wielość biologicznych skutków działania ICRF-187 stawia jednak pytanie, czy lek ten poza działaniem kardioochronnym, nie powoduje także innych, istotnych z punktu widzenia leczenia nowotworów efektów terapeutycznych. Obecnie istnieją dane, że takie działanie ICRF-187 rzeczywiście występuje. Wykazano, że ICRF-187 stosowany łącznie z etopozydem i tenipozydem umożliwia zastosowanie podwyższonej dawki tych leków w leczeniu guzów mózgu [22]. Wydaje się, że jest to związane z antagonizującym działaniem ICRF-187 w stosunku do etopozydu i tenipozydu, które są blokerami topoizomerazy II. ICRF-187 jako katalityczny inhibitor topoizomerazy II wyłącza enzym z uczestnictwa w kontroli superhelikalności DNA i zapobiega tworzeniu się cytotoksycznych kompleksów „rozszczepialnych” bloker-enzym-DNA. Ponieważ w odróżnieniu od etopozydu i tenipozydu, ICRF-187 nie przenika bariery krew-mózg, jego działanie obniżające toksyczność tych leków działanie jest ograniczone do tkanek znajdujących się poza ośrodkowym układem nerwowym.

Innym interesującym przykładem korzystnego wpływu ICRF-187 na skuteczność przeciwnowotworową innych leków, jest wzmocnienie terapeutycznego działania: doksorubicyna + 5-fluorouracyl + cyklofosfamid w leczeniu zaawansowanego raka piersi [37]. W tym wypadku ważniejszym od kardioochronnego skutkiem użycia ICRF-187 wydaje się wywołane przez ten lek opóźnienie rozwoju oporności wielolekowej [31]. Interesującym jest, że takie działanie ICRF-187 wykazuje tylko w stosunku do leków, które są blokerami topoizomerazy II [6].

5. PODSUMOWANIE

W ciągu ostatniego dziesięciolecia ICRF-187 stał się obiektem badań wielu ośrodków naukowych na całym świecie. Poznanie zarówno metabolizmu, jak i mechanizmów jego działania zaowocowało istotnym postępem w zrozumieniu patomechanizmu kardiotoksyczności, wywołanej podawaniem antracyklin, a wprowadzony do praktyki klinicznej ICRF-187, stał się obok amifostyny oraz mesny jednym z podstawowych leków cytoprotekcyjnych, stosowanych w chemioterapii nowotworów. Dzięki swojemu unikalnemu działaniu przyczynił się również do zwiększenia skuteczności leczenia, umożliwiając podawanie zwiększonych dawek kumulacyjnych antracyklin. Ponadto, wielorakość mechanizmu działania ICRF-187 stwarza możliwość jego użycia jako modulatora działania nie tylko antracyklin, lecz także innych leków przeciwnowotworowych.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Bernitsas E., Wei W., Mikol D.D.: Suppression of mitoxantrone cardiotoxicity in multiple sclerosis patients by dexrazoxane. *Ann. Neurol.*, 2006; 59: 206–209
- [2] Buss J.L., Hasinoff B.B.: Ferrous ion strongly promotes the ring opening of the hydrolysis intermediates of the antioxidant cardioprotective agent dexrazoxane (ICRF-187). *Arch. Biochem. Biophys.*, 1995; 317: 121–127
- [3] Chen A.Y., Liu L.F.: DNA topoisomerases: essential enzymes and lethal targets. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 1994; 34: 191–218
- [4] Ciesielska E., Studzian K., Wąsowska M., Oszczałowicz I., Szmigiero L.: Cytotoxicity, cellular uptake and DNA damage by daunorubicin and its new analogues with modified daunosamine moiety. *Cell Biol. Toxicol.*, 2005; 21: 139–147

- [5] Classen S., Olland S., Berger J.M.: Structure of the topoisomerase II ATPase region and its mechanism of inhibition by the chemotherapeutic agent ICRF-187. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2003; 100: 10629–10634
- [6] Cocker H.A., Tiffin N., Pritchard-Jones, K., Pinkerton C.R., Kelland L.R. *In vitro* prevention of the emergence of multidrug resistance in a pediatric rhabdomyosarcoma cell line. *Clin. Cancer Res.*, 2001; 7: 3193–3198
- [7] Cvetkovic R.S., Scott L.J.: Dexrazoxane: a review of its use for cardioprotection during anthracycline chemotherapy. *Drugs*, 2005; 65: 1005–1024
- [8] Doroshow J.H., Locker G.Y., Myers C.E.: Enzymatic defenses of the mouse heart against reactive oxygen metabolites: alterations produced by doxorubicin. *J. Clin. Invest.*, 1980; 65: 128–135
- [9] Dudka J.: Rola reaktywnych form tlenu I azotu w zaburzeniach komórkowej homeostazy wapnia I żelaza w kardiotoxyczności antracyklinowej. *Post. Hig. Med. Dośw.*, 2006; 60: 241–247
- [10] Elliott P.: Pathogenesis of cardiotoxicity induced by anthracyclines. *Semin. Oncol.*, 2006; 33: 2–7
- [11] Erlaky H., Toth K., Szabolcs J., Horvath E., Kemeny V., Muller J., Csoka M., Jokuti L., Erdelyi D., Kovacs G.: Subacute cardiotoxicity caused by anthracycline therapy in children: can dexrazoxane prevent this effect? *Magy. Onkol.*, 2006; 50: 25–32
- [12] Hasinoff B.B.: An HPLC and spectrometric study of the hydrolysis of ICRF-187 ((+)-1,2-bis(3,5-dioxopiperazin-1-yl)propane) and its opening hydrolysis intermediates. *Int. J. Pharmacol.*, 1994; 107: 67–76
- [13] Hasinoff B.B.: Dexrazoxane use in the prevention of anthracycline extravasation injury. *Future Oncol.*, 2006; 2: 15–20
- [14] Hasinoff B.B.: Enzymatic ring-opening reactions of the chiral cardioprotective agent (+) (S)-ICRF-187 and its (–) (R)-enantiomer ICRF-186 by dihydropyrimidine amidohydrolase. *Drug Metab. Dispos.*, 1993; 21: 883–888
- [15] Hasinoff B.B.: The interaction of the cardioprotective agent ICRF-187 [(+)-1,2-bis(3,5-dioxopiperazinyl-1-yl)propane]; its hydrolysis product (ICRF-198); and other chelating agents with the Fe(III) and Cu(II) complexes of adriamycin. *Agents Actions*, 1989; 26: 378–385
- [16] Hasinoff B.B., Abram M.E., Barnabe N., Khelifa T., Allan W.P., Yalovich J.C.: The catalytic DNA topoisomerase II inhibitor dexrazoxane (ICRF-187) induces differentiation and apoptosis in human leukemia K562 cells. *Mol. Pharmacol.*, 2001; 59: 453–461
- [17] Hasinoff B.B., Davey J.P., O'Brien P.J.: The Adriamycin (doxorubicin)-induced inactivation of cytochrome c oxidase depends on the presence of iron or copper. *Xenobiotica*, 1989; 19: 231–241
- [18] Hasinoff B.B., Kala S.V.: The removal of metal ions from transferrin, ferritin and ceruloplasmin by the cardioprotective agent ICRF-187 [(+)-1,2-bis(3,5-dioxopiperazinyl-1-yl)propane] and its hydrolysis product ADR-925. *Agents Actions*, 1993; 39: 72–81
- [19] Hasinoff B.B., Reinders F.X., Clark V.: The enzymatic hydrolysis-activation of the adriamycin cardioprotective agent (+)-1,2-bis(3,5-dioxopiperazinyl-1-yl)propane. *Drug Metab. Dispos.*, 1991; 19: 74–80
- [20] Hasinoff B.B., Schnabl K.L., Marusak R.A., Patel D., Huebner E.: Dexrazoxane (ICRF-187) protects cardiac myocytes against doxorubicin by preventing damage to mitochondria. *Cardiovasc. Toxicol.*, 2003; 3: 89–99
- [21] Hasinoff B.B., Schroeder P.E., Patel D.: The metabolites of the cardioprotective drug dexrazoxane do not protect myocytes from doxorubicin-induced cytotoxicity. *Mol. Pharmacol.*, 2003; 64: 670–678
- [22] Holm B., Sehested M., Jensen P.B.: Improved targeting of brain tumors using dexrazoxane rescue of topoisomerase II combined with supralethal doses of etoposide and teniposide. *Clin. Cancer Res.*, 1998; 4: 1367–1373
- [23] Hsiang Y.H., Liu L.F.: Evidence for the reversibility of cellular DNA lesion induced by mammalian topoisomerase II poisons. *J. Biol. Chem.*, 1989; 264: 9713–9715
- [24] Jensen L.H., Dejligbjerg M., Hansen L.T., Grauslund M., Jensen P.B., Sehested M.: Characterisation of cytotoxicity and DNA damage induced by the topoisomerase II-directed bisdioxopiperazine anti-cancer agent ICRF-187 (dexrazoxane) in yeast and mammalian cells. *BMC Pharmacol.*, 2004; 4: 31
- [25] Khelifa T., Beck W.T.: Induction of apoptosis by dexrazoxane (ICRF-187) through caspases in the absence of c-jun expression and c-Jun NH2-terminal Kinase 1 (JNK1) activation in VM-26 resistant CEM cells. *Biochem. Pharmacol.*, 1999; 58: 1247–1257
- [26] Larsen A.K., Escargueil A.E., Składanowski A.: Catalytic topoisomerase II inhibitors in cancer therapy. *Pharmacol. Ther.*, 2003; 99: 167–181
- [27] Łącka A., Włodarska I., Zymiński R., Mazur G., Wróbel T., Gisterek I.: Kardiotoxyczność leczenia przeciwnowotworowego. *Pol. Merkuriusz Lek.*, 2002; 13: 79–85
- [28] Marty M., Espie M., Lombart A., Monnier A., Rapoport B.L., Stahelova V.: Dexrazoxane Study Group. Multicenter randomized phase III study of the cardioprotective effect of dexrazoxane (Cardioxane) in advanced/metastatic breast cancer patients treated with anthracycline-based chemotherapy. *Ann. Oncol.*, 2006; 17: 614–622
- [29] Nitiss J.L., Beck W.T.: Antitopoisomerase drug action and resistance. *Eur. J. Cancer*, 1996; 32A: 958–966
- [30] Pastwa E., Ciesielska E., Pięstrzeniewicz M.K., Denny W.A., Gniazdowski M., Szmigiero L.: Cytotoxic and DNA-damaging properties of N-[2-(dimethylamino)ethyl]acridine-4-carboxamide (DACA) and its analogues. *Biochem. Pharmacol.*, 1998; 56: 351–359
- [31] Sargent J.M., Williamson C.J., Yardley C., Taylor C.G., Hellmann K.: Dexrazoxane significantly impairs the induction of doxorubicin resistance in the human leukemia line, K562. *Br. J. Cancer*, 2001; 84: 959–964
- [32] Schroeder P.E., Wang G.Q., Burczynski F.J., Hasinoff B.B.: Metabolism of the cardioprotective drug and one of its metabolites by isolated rat myocytes, hepatocytes, and blood. *Drug Metab. Dispos.*, 2005; 33: 719–725
- [33] Schroeder P.E., Davidson J.N., Hasinoff B.B.: Dihydroortase catalyzes the ring opening of the hydrolysis intermediates of the cardioprotective drug dexrazoxane (ICRF-187). *Drug Metab. Dispos.*, 2002; 30: 1431–1435
- [34] Schroeder P.E., Hasinoff B.B.: Metabolism of the one-ring open metabolites of the cardioprotective drug dexrazoxane to its active metal-chelating form in the rat. *Drug Metab. Dispos.*, 2005; 33: 1367–1372
- [35] Schuchter L.M., Hensley M.L., Meropol N.J., Winer E.P.: American Society of Clinical Oncology Chemotherapy and Radiotherapy Expert Panel. 2002 update of recommendations for the use of chemotherapy and radiotherapy protectants: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J. Clin. Oncol.*, 2002; 20: 2895–2903
- [36] Stryer L.: Fosforylacja oksydacyjna. W: *Biochemia*, PWN Warszawa 2000: 564–592
- [37] Swain S.M., Whaley F.S., Gerber M.C., Ewer M.S., Bianchini J.R., Gams R.A.: Delayed administration of dexrazoxane provides cardioprotection for patients with advanced breast cancer treated with doxorubicin-containing therapy. *J. Clin. Oncol.*, 1997; 15: 1333–1340
- [38] Swain S.M., Whaley F.S., Gerber M.C., Weisberg S., York M., Spicer D., Jones S.E., Wadler S., Desai A., Vogel C., Speyer J., Mittelman R., Reddy S., Pendergrass K., Velez-Garcia E., Ewer M.S., Bianchini J.R., Gams R.A.: Cardioprotection with dexrazoxane for doxorubicin-containing therapy in advanced breast cancer. *J. Clin. Oncol.*, 1997; 15: 1318–1332
- [39] Szulawska A., Czyż M.: Molekularne mechanizmy działania antracyklin. *Post. Hig. Med. Dośw.*, 2006; 60: 78–100
- [40] Uemura T., Ohkura H., Adachi Y., Morino K., Shiozaki K., Yanagida M.: DNA topoisomerase II is required for condensation and separation of mitotic chromosomes in *S. pombe*. *Cell*, 1987; 50: 917–925
- [41] Van Dalen E.C., Caron H.N., Dickinson H.O., Kremer L.C.: Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2005; 25: CD003917
- [42] Venturini M., Michelotti A., Del Mastro L., Gallo L., Carnino F., Garrone O., Tibaldi C., Molea N., Bellina R.C., Pronzato P., Cyrus P., Vinke J., Testore F., Gueffi M., Lionetto R., Bruzzi P., Conte P.F., Rosso R.: Multicenter randomized controlled clinical trials to evaluate cardioprotection of dexrazoxane versus no cardioprotection in women receiving epirubicin chemotherapy for advanced breast cancer. *J. Clin. Oncol.*, 1996; 14: 3112–3120
- [43] Warburton P.E., Cooke C.A., Bourassa S., Vafa O., Sullivan B.A., Stetten G., Gimelli G., Warburton D., Tyler-Smith C., Sullivan K.F., Poirier G.G., Earnshaw W.C.: Immunolocalization of CENP-A suggests a distinct nucleosome structure at the inner kinetochore plate of active centromeres. *Curr. Biol.*, 1997; 7: 901–904
- [44] Wessel I., Jensen L.H., Jensen P.B., Falck J., Rose A., Roerth M., Nitiss J.L., Sehested M.: Human small cell lung cancer NYH cells selected for resistance to the bisdioxopiperazine topoisomerase II catalytic inhibitor ICRF-187 demonstrate a functional R162Q mutation in the Walker consensus ATP binding domain of the α isoform. *Cancer Res.*, 1999; 59: 3442–3450
- [45] Wouters K.A., Kremer L.C., Miller T.L., Herman E.H., Lipshultz S.E.: Protecting against anthracycline-induced myocardial damage: a review of the most promising strategies. *Br. J. Haematol.*, 2005; 131: 561–578