

# Tamoxifen, Tamoksyfen, Nolvadex

## Pomysł:

Do dziś zostało opisanych wiele związków chemicznych. Spora część z nich znalazła zastosowanie w medycynie. Pomimo lat stosowania niektórych z nich, wciąż może być korzystne prowadzenie badań nad ich nowymi zastosowaniami. Przykładem takiego leku jest Tamoxifen. Specyfik ten jest dobrze znany w terapii nowotworów, przede wszystkim raka piersi<sup>1</sup>. Jednak kolejne badania nad tym związkiem chemicznym sugerowały, że może on również pomóc pacjentom chorującym na inne schorzenia, min. SLA (stwardnienie zanikowe boczne - sclerosis lateralis amyotrophica).

## Mechanizm działania:

W przypadku nowotworów Tamoxifen przede wszystkim hamuje wiązanie estrogenów z ich receptorami, co powoduje ograniczenie podziałów komórkowych w tkankach zależnych od estrogenów<sup>1</sup>. Nowsze badania wskazują jednak, że lek ten może redukować powstawanie reaktywnych form tlenu (które są podejrzewane o współdziałanie w rozwoju SLA)<sup>2,15</sup>. Opiszano, iż podawanie tego leku gryzoniom z uszkodzeniem rdzenia kręgowego, powodowało wspomaganie regeneracji funkcji lokomotorycznych, przyspieszało wzrostu istoty białej i stymulowało wzrost aksonów<sup>2</sup>. Wiadomo również, że w niektórych tkankach Tamoxifen, zamiast działać jak antagonist receptorów estrogenowych (czyli je hamować), może działać jako ich agonista (czyli je stymulować): wszystko zależy od tkanki i/lub innych receptorów czy cząsteczek modulujących znajdujących się w pobliżu głównego receptora<sup>2,3</sup>. Użycie estradiolu (który jest naturalnym agonistą receptorów estrogenowych) jako cząsteczki neuroochronnej jest dobrze opisane w literaturze. Prawdopodobny mechanizm działania, odpowiedzialnym za ten efekt jest aktywacja genów przeciwdziałających apoptozie oraz zahamowanie działania genów jej sprzyjających<sup>4-14</sup>. Inne badanie wiązało Tamoxifen z białkiem TDP-43 (jest ono powiązane z SLA), ale dokładna relacja tych dwóch cząsteczek jest wciąż przedmiotem badań<sup>16,17</sup>. Dodatkowo w 2013 roku opisano badanie, w którym wykryto iż Tamoxifen zwiększa ilość transporterów kwasu glutaminowego, co może pozytywnie wpływać na stres powodowany nadmiernym pobudzeniem komórek przez ten neurotransmitter (ekscytotoksyczność)<sup>18</sup>.

Metabolity Tamoxifenu, podobnie jak sam lek, mają właściwości antyestrogenowe i gromadzą się w wielu narządach (wątrobie, płucach, mózgu, trzustce, skórze i kościach). Metabolity leku są wydalane razem z kałem<sup>1</sup>.

## Próby kliniczne:

Od czasu, gdy zaczęto stosować Tamoxifen, zaobserwowano szereg niepożądanych efektów ubocznych. Ich lista jest dość długa i na potrzeby tego artykułu zamieścimy jedynie najczęściej występujące, a osoby zainteresowane stosowaniem terapii Tamoxifenem powinny zapoznać się z ulotką lub pełnym opisem leku w materiałach źródłowych<sup>1</sup>. Do bardzo częstych (częściej niż 1/10 pacjentów) efektów ubocznych stosowania Tamoxifenu należą zatrzymywanie płynów, nudności, wysypka skórna, uderzenia gorąca, a u kobiet upławy, nieregularne cykle miesięczne i krwawienie z dróg rodnych. Do częstych (od 1/10 do 1/100 pacjentów) reakcji ubocznych na ten lek należały przemijająca niedokrwistość, hiperkalcemia, zwiększenie stężenia trójglicerydów w surowicy, oszołomienie, bóle głowy, zaburzenia widzenia, incydenty niedokrwienia mózgu, kurcze nóg, incydenty zakrzepowo-zatorowe (np. zakrzepice kończyn, zatorowość płucna), biegunka, zaparcia, zmiany aktywności enzymów wątrobowych, stłuszczenie wątroby, łysienie, nadwrażliwość skóry i tkanek podskórnych (na przykład obrzęki naczynioruchowe), bóle mięśni i kości, mięśniaki macicy, proliferacyjne zmiany endometrium (np. neoplazje, hiperplazje, polipy endometrium), leukopenia, małopłytkowość, osłabienie. Bardzo istotnym faktem jest obserwacja, że u pacjentek przyjmujących Tamoxifen zaobserwowano zwiększone ryzyko pojawienia się zmian nowotworowych (np. rak endometrium, mięsaki macicy)<sup>1</sup>.

Przeprowadzono dwie próby z Tamoxifenem na pacjentach z SLA (jedną z samym lekiem, drugą w połączeniu z kreatyną)<sup>19</sup>. Niestety nie ma materiałów dyskutujących bezpośrednio o wynikach tych

badań. Istnieje jednak wzmianka o jednej z nich w innym artykule. Mówi ona, że przeprowadzona próba, choć mała, sugerowała spowolnienie choroby dzięki terapii Tamoxifenem<sup>20</sup>.

Na stronie internetowej zawierającej bazę danych prób klinicznych widnieje obecnie informacja o rekrutacji do przeprowadzanej kolejnej próby z Tamoxifenem na Tajwanie. Należy brać pod uwagę, że informacja była ostatnio weryfikowana w czerwcu 2014 roku<sup>19</sup>. Link do informacji i kontaktów osób odpowiedzialnych za rekrutację jest zamieszczony poniżej (strona w języku angielskim).

#### **Próba kliniczna z Tamoxifenem:**

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02166944?term=Tamoxifen+als&rank=2>

#### **Bibliografia:**

1. <http://leki.urpl.gov.pl/>.
2. Salgado, I. K., Torrado, A. I., Santiago, J. M. & Miranda, J. D. Tamoxifen and Src kinase inhibitors as neuroprotective/neuroregenerative drugs after spinal cord injury. *Neural Regen. Res.* **10**, 385–390 (2015).
3. McDonnell, D. P. & Wardell, S. E. The molecular mechanisms underlying the pharmacological actions of ER modulators: Implications for new drug discovery in breast cancer. *Curr. Opin. Pharmacol.* **10**, 620–628 (2010).
4. Arevalo, M. A., Diz-Chaves, Y., Santos-Galindo, M., Bellini, M. J. & Garcia-Segura, L. M. Selective oestrogen receptor modulators decrease the inflammatory response of glial cells. *J. Neuroendocrinol.* **24**, 183–190 (2012).
5. Chaovipoch, P. *et al.* 17beta-estradiol is protective in spinal cord injury in post- and premenopausal rats. *J. Neurotrauma* **23**, 830–852 (2006).
6. Dhandapani, K. M. & Brann, D. W. Protective effects of estrogen and selective estrogen receptor modulators in the brain. *Biol. Reprod.* **67**, 1379–1385 (2002).
7. Etgen, A. M., Jover-Mengual, T. & Zukin, R. S. Neuroprotective actions of estradiol and novel estrogen analogs in ischemia: translational implications. *Front. Neuroendocrinol.* **32**, 336–352 (2011).
8. Garcia-Segura, L. M. & Balthazart, J. Steroids and neuroprotection: New advances. *Front. Neuroendocrinol.* **30**, v–ix (2009).
9. Scott, E., Zhang, Q., Wang, R., Vadlamudi, R. & Brann, D. Estrogen neuroprotection and the critical period hypothesis. *Front. Neuroendocrinol.* **33**, 85–104 (2012).
10. Siriphorn, A., Dunham, K. A., Chompoonpong, S. & Floyd, C. L. Postinjury administration of 17β-estradiol induces protection in the gray and white matter with associated functional recovery after cervical spinal cord injury in male rats. *J. Comp. Neurol.* **520**, 2630–2646 (2012).

11. Sribnick, E. A. *et al.* Post-Injury Estrogen Treatment of Chronic Spinal Cord Injury Improves Locomotor Function in Rats. *J. Neurosci. Res.* **88**, 1738–1750 (2010).
12. Sribnick, E. A., Matzelle, D. D., Ray, S. K. & Banik, N. L. Estrogen treatment of spinal cord injury attenuates calpain activation and apoptosis. *J. Neurosci. Res.* **84**, 1064–1075 (2006).
13. Sribnick, E. A. *et al.* Estrogen attenuated markers of inflammation and decreased lesion volume in acute spinal cord injury in rats. *J. Neurosci. Res.* **82**, 283–293 (2005).
14. Yune, T. Y. *et al.* Systemic administration of 17beta-estradiol reduces apoptotic cell death and improves functional recovery following traumatic spinal cord injury in rats. *J. Neurotrauma* **21**, 293–306 (2004).
15. Mosquera, L. *et al.* Tamoxifen and estradiol improved locomotor function and increased spared tissue in rats after spinal cord injury: their antioxidant effect and role of estrogen receptor alpha. *Brain Res.* **1561**, 11–22 (2014).
16. Limpert, A. S., Mattmann, M. E. & Cosford, N. D. P. Recent progress in the discovery of small molecules for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Beilstein J. Org. Chem.* **9**, 717–732 (2013).
17. Wegorzewska, I. & Baloh, R. H. TDP-43-Based Animal Models of Neurodegeneration: New Insights into ALS Pathology and Pathophysiology. *Neurodegener. Dis.* **8**, 262–274 (2011).
18. Karki, P. *et al.* cAMP Response Element-binding Protein (CREB) and Nuclear Factor  $\kappa$ B Mediate the Tamoxifen-induced Up-regulation of Glutamate Transporter 1 (GLT-1) in Rat Astrocytes. *J. Biol. Chem.* **288**, 28975–28986 (2013).
19. <https://clinicaltrials.gov/>.
20. Berry, J. D. & Cudkowicz, M. E. New considerations in the design of clinical trials for amyotrophic lateral sclerosis. *Clin. Investig.* **1**, 1375–1389 (2011).