

# Kanptotezina eta haren deribatuak minbiziaren aurkako borrokan: Topoisomerasa I inhibitzaileak

(Camptothecin and its derivatives in the fight against cancer: Topoisomerase I inhibitors)

Leyre Lopez-Aguileta, Concepción Alonso, Francisco Palacios, Asier Selas\*, Endika Martin-Encinas\*

Kimika Organikoa I Saila, Farmazia Fakultatea (EHU)

**LABURPENA:** Minbizia heriotza-eragile nagusien artean azaltzen da mundu mailan; 2020an, esaterako, 10 milioi heriotza inguru eragin zituen, WHO (*World Health Organization*) erakundearen arabera. Minbiziaren aurkako tratamendu farmakologikoari dagokionez, agente kimioterapiko eraginkorren artean balidatuta dago topoisomerasa I (TOP1), DNAREN metabolismoan era zuzenean parte hartzen duen entzima) aparteko iturri terapeutiko gisa. Era honetan, molekula antiproliferatibo berrien garapenerako interes handiko ikerketa arloa bilakatu da TOP1 inhibitzeko gai diren konposatu kimiko berrien sintesia. Historiari begiraturaz, kanptotezina (KPT) izan zen aurkitu zen lehen giza topoisomerasa I (TOP1)-en inhibitzailea, 70eko hamarkadan. Harrezkero, KPTren eratorri sintetiko seguruagoak garatu dira (*irinotekan*, *topotekan* eta *belotekan* besteak beste), gaur egun erabilera klinikorako onarpena jaso duten TOP1 inhibitzaile bakarrak, alegia. Hala eta guztiz ere, bigarren belaunaldiko KPTren eratorri sintetiko hauek eragozpen kimiko anitz erakusten dituzte, haien erabilera klinikoa erabat mugatzen dutenak. Gaur egungo erreferentziazko ikerketen norabidea da, molekula aktibo berrien sintesiaz gain, KPTren eratorrien eta bestelako hautagai terapeutiko potentzialen eraginkortasuna eta aktibitate biologikoa hobetzea, hala nola farmako konbinazio sinergikoak bilatuz eta konposatu kimikoen farmakozinetika modulaturaz.

**HITZ GAKOAK:** minbizia, topoisomerasa I, inhibitzaileak, kimioterapia, kanptotezina.

**ABSTRACT:** Cancer has been identified as one of the leading causes of death worldwide, claiming almost 10 million lives by 2020, according to the WHO. The biological target of some anticancer agents is topoisomerase I, an enzyme involved in the relaxation of supercoiled DNA. The synthesis of new compounds that may behave as topoisomerase I inhibitors with antiproliferative effect has become an active field of research. Investigation related to topoisomerase I inhibitors in cancer therapy started with camptothecin (CPT). This compound was first selected as a good anticancer agent and then topoisomerase I was identified as its therapeutic target. CPT and its derivatives (irinotecan, topotecan and belotecan) are the only clinically approved inhibitors. Currently, their limitations are being addressed by means of the use of combination therapies with different drugs, drugs combined with antibodies, adoption of protocols to increase the bioavailability, such as administration of nanoparticles, emulsions, liposomes. Future studies should focus not only on developing other active molecules, but also on improving the bioavailability and pharmacokinetics of potent synthetic derivatives.

**KEYWORDS:** cancer, topoisomerase I, inhibitors, chemotherapy, camptothecin.

\* **Harremanetan jartzeko / Corresponding author:** Asier Selas. Kimika Organikoa I Saila, Farmazia Fakultatea, Euskal Herriko Unibertsitatea UPV/EHU. Unibertsitate etorbidea, 7 (Vitoria-Gasteiz). – asier.selas@ehu.eus – https://orcid.org/0000-0001-7327-668X

**Nola aipatu / How to cite:** Lopez-Aguileta, Leyre; Alonso, Concepción; Palacios, Francisco; Selas, Asier; Martin-Encinas, Endika (2023). «Kanptotezina eta haren deribatuak minbiziaren aurkako borrokan: Topoisomerasa I inhibitzaileak». *Ekaia*, 44, 2023, 127-136. (https://doi.org/10.1387/ekaia.23970).

Jasotze-data: 2022, urriak 11; Onartze-data: 2022, azaroak 24.

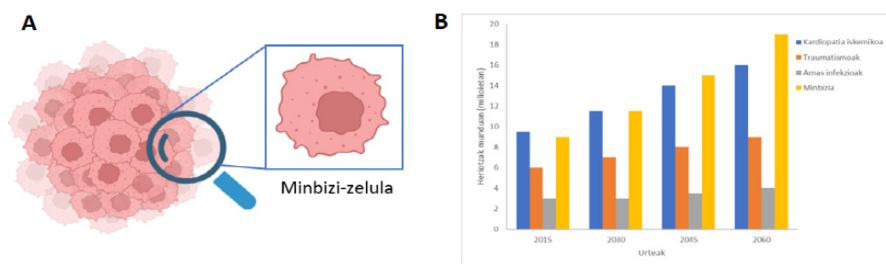
ISSN 0214-9001 - eISSN 2444-3255 / © 2023 UPV/EHU



Lan hau Creative Commons Aitortu-EzKomertziala-LanEratorririkGabe 4.0 Nazioartekoa lizentzia baten mende dago

## 1. SARRERA

Minbizia gaixotasun multifaktorialen multzo bat da, ehunetako zelulek hazkuntzaren kontrola eta diferentziazio-gradua galtzen dutenean agertzen dena. Herrialde garatuaren heriotz-kausa nagusien artean aurkitzen da (ia 10 milioi heriotza eragiten ditu urtero). Era horretan, 2018an 18 milioi minbizi kasu berri diagnostikatu ziren, ohikoenak biriketako (2,09 milioi kasu), bularrekoa (2,09 milioi kasu) eta prostatakoa (1,28 milioi kasu) izanik [1]. Gainera, garapen-bidean dauden herrialdeetan espero daitekeen garapen sozioekonomikoa kontuan hartuz, mundu mailako bizi-itzaroparen luzatzeak eta hazkuntza demografikoak pentsarazi egiten dute minbizi-kasuen igoera nabarmena datorrela epe-laburrean. Iragarpenen arabera, 2060rako kasu berriak 18,6 milioiraino iritsi daitezke (1. irudia esk.).



**1. irudia.** Tumore baten eraketa eta hazkundera (1A irudia), eta laugarren heriotza-kausaren joera epidemiologiko zenbatetsia, 2016 eta 2060 bitartean (1B irudia [1]).

Gaur egun ikuspegi multimodala aplikatzen da minbiziaren aurkako tratamenduan, gaixoaren egoera partikularrari egokitzen zaion sendabidea indibidualizatuta, alegia [2]. Aukeratzen diren tratamendu pertsonalizatuaren artean, kirurgia (tumorearen tamaina murrizteko, hura erazteko edota minbiziaren sintomak arintzeko erabiltzen da), erradioterapia (erradiazio-dosi handiak erabiltzen ditu minbizi-zelulak suntsitzeko eta tumorearen tamaina murrizteko) eta kimioterapia (zelula tumoralak suntsitzen ditu molekula zitotoxikoak baliatuz) aurkitzen dira, besteak beste [3].

Zelula eukariotoetan DNA superkiribilduta aurkitzen da kromosometan, informazio genetikoa forma konprimatuan gordetzeko. Hortaz, DNAREN helize bikoitzaren baitan gordeta dagoen informazio genetikoa atzipena bere egoera superkiribilduak mugatzen du eta topoisomerasak dira, hain zuzen ere, arazo topologiko hori konpontzeaz arduratzen diren entzimak [4]. Hau da, DNAREN erlaxazioan inplikaturako entzima bat da TOP1. Bestalde, ikusi da topoisomerasen adierazpen genetikoa gainadierazita dagoela zelula tumoraletan eta haien aktibitate-tasa ere handituta aurkitzen dela, eta, ondo-

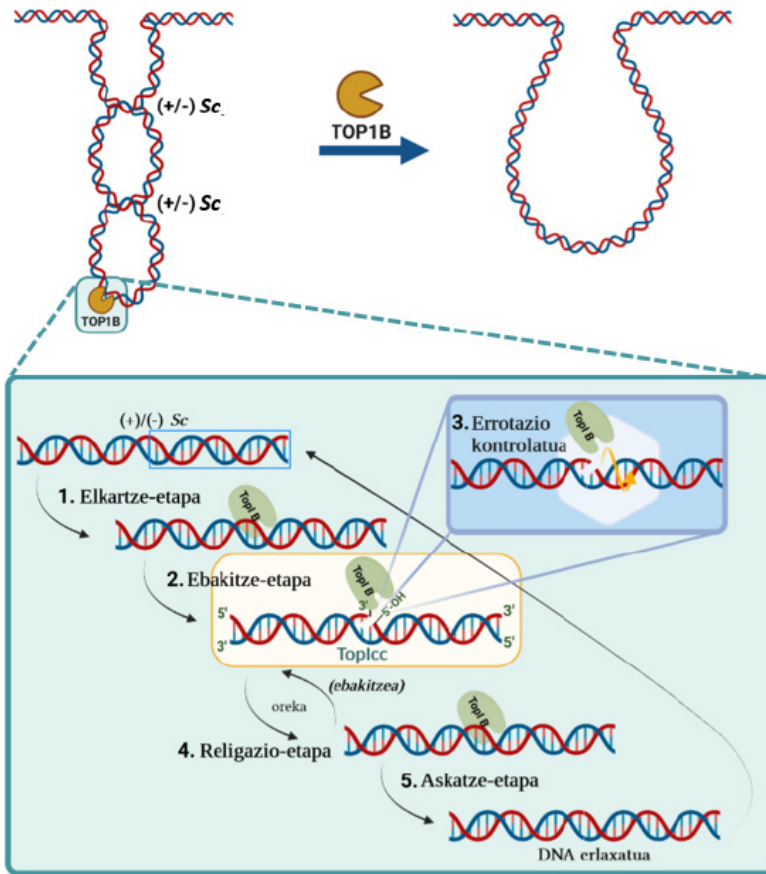
rioz, topoisomerasak (I eta II) itu farmakologiko esanguratsuak bilakatu dira minbiziaren aurkako estrategia kimioterapikoaren baitan [5].

## 2. TOPOISOMERASA I

DNA topoisomerasak DNAREN topologia-aldaketak katalizatzen dituzten entzimak dira. Hainbat oinarriko prozesu zelularretan hartzen dute parte (erreplikazioan, transkripzioan, birkonbinazioan, DNAREN konponketan edo kondentsazio kromosomikoan). Hain zuzen ere, lehen aipatutako prozesuetan sortutako tentsio suprahelikoidala murrizten dute, eta, horregatik, baieztatu daiteke funtsezkotzat hartzen direla zelulen bideragarritasuna mantentzeko [6].

Funtzio biologikoaren aldetik, topoisomerasa guztiek mekanismo katalitiko orokor bat partekatzen dute, non DNAREN tentsio helikoidala arintzen duten DNAREN beraren fosfato-katean ebakidurak gauzatu (hau beharrezkoa da DNAREN biraketarako) eta sortutako hutsuneak berriro lotuz. Bi topoisomerasa mota daude: I motakoak (TOP1) eta II motakoak (TOP2). I motako entzimek DNA-helizearen kate bakar bat ebakitzen dute, eta ez dute ATPrik behar beren ziklo katalitiko burutzeko; II motako entzimek, berriz, bi kateetan sartzen dituzte ebakidura-puntuak eta ATPa behar dute beren funtzioa betetzeko [6].

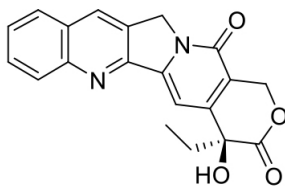
Giza TOP1en (TOP1B) ziklo katalitiko entzimak DNARI elkartzten zaizkionean hasten da (2. irudia [1]). Segidan, ebakitze-etapan entzimaren Tyr723 hondarrak DNA katearen fosfato-talde bati egindako eraso nukleozalea gertatzen da (2). Era horretan, TOP1 entzimak DNAREN kate bakar bat ebakitzen du eta DNARI kobalenteki lotuta geratzen zaio, konplexu iragankor bat eratuz (TOP1-DNA konplexua, TOP1cc), aldi berean beste kate osagarriak osorik irauten duen bitartean [7]. Ondoren, osorik dagoen katearen errotazio kontrolatua gertatzen da sortu berri den ebakiduraren inguruan (3); tentsio topologikoa murrizten da horrela. Azkenik, TOP1ek katean sortu den hutsunea ixten du ebakitako katearen zatiak berriro lotuz (4) eta DNAtik askatzen da (5), hura osorik eta erlaxatuta utzita [8].



**2. irudia.** Giza TOP1Bren ziklo katalitikoa.

### 3. KPT DERIBATUAK TOP1 INHIBITZAILE GISA

1960ko hamarkadan, M. E. Wall-ek eta taldekideek kanptotezina alkaloidea (KPT, 3. irudia) aurkitu eta isolatu zuten *Camphotheca acuminata* zuhaitz txinatarretik [9]. KPTk aktibitate antiproliferatibo esanguratsua erakutsi zuen *in vitro* eta *in vivo* ereduetan, eta bi hamarkada geroago haren mekanismo molekularra argitu zen eta ezagutzera eman zen, horrela, ordura arte aurkitutako TOP1en lehenengo inhibitzaile gisa [10]. Horrez geroztik, kanptotezina TOP1en erreferentziazko inhibitzailetzat hartu da. Konposatu natural horrek interes handia piztu zuen minbizirako agente kimioterapiko gisa, leuzemiaren eta zenbait tumore solidoren kontra aparteko potentziala erakustegatik.

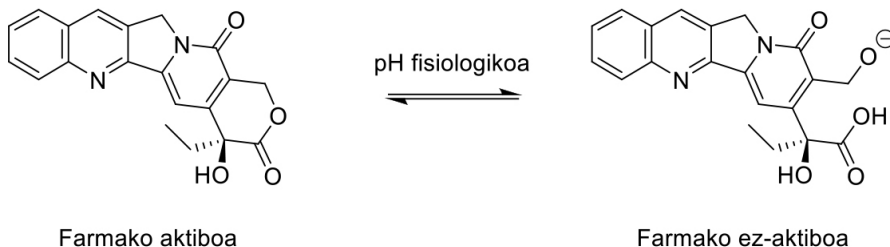


kanptotezina (KPT)

**3. irudia.** Kanptotezinaren (KPT) egitura kimikoa.

Ekintza farmakologikoaren mekanismo molekularren aldetik, KPT pozoiz gisa sailkatuta dagoen TOP1-inhibitzailea da [11, 12]. Hortaz, KPT modu itzulgarrian lotzen zaio TOP1cc-ri; horrela, egonkortu egiten du konplexua eta, ondorioz, entzimaren religazio-etapa eragozten du. Era horretan, transkripzio-makineriak edota erreplikazio-urkilak, egonkortutako TOP1cc-ra iristerakoan, talka egiten dute harekin, kaltea eragiten dute DNAn eta, azkenik, zelularen apoptosia gertatzen da (zelula «pozoitzen» dela esaten da). Lehen aipatu den bezala, minbizi-zeluletan TOP1en adierazpen genetikoa gainadierazita dagoela edota entzimaren aktibitate-tasa handituta dagoela aurkitu da, eta TOP1en «pozoitzetik» sortzen den DNA-kalteak zelula tumoralen bideragarritasuna nabarmen gutxitzea eragiten duenez, KPT bezalako TOP1-inhibitzaileek minbiziaren kontrako agente kimioterapiko gisa duten potentziala azpimarratu da [13].

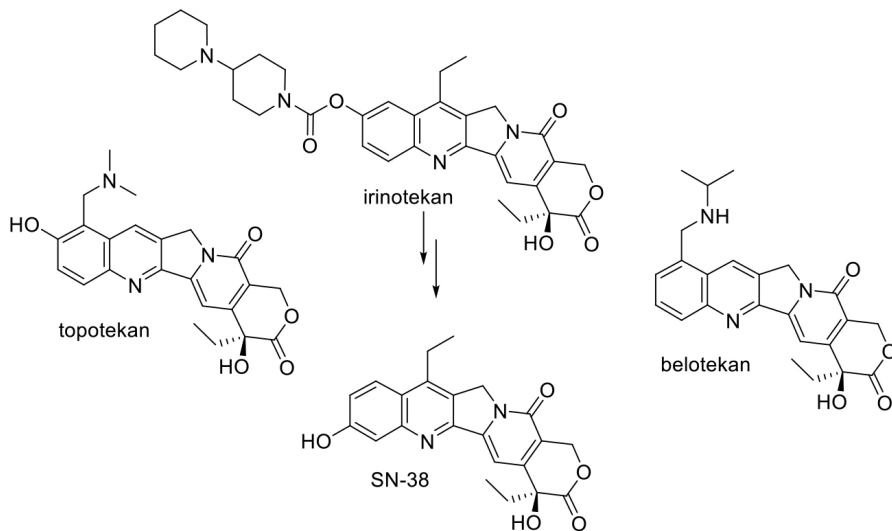
KPTk profil farmakozinetiko desegokia erakusten du, gehienbat hidrosolugarritasun apala eta ezegonkortasun kimikoa dituelako [14]. Era horretan, KPTren laktona-eraztuna hidrolisirako sentikorra denez, baldintza fisiologikoan (pH 7,4, 37 °C) karboxilato era ez-aktibora irekitzen da (4. irudia), farmakoaren bioerabilgarritasuna oztopatzen du eta zaildu egiten du dosi terapeutikoaren doiketa. Muga horiek direla eta, KPT eta haren deribatuak zain-barneko etengabeko perfusioen bidez eman behar dira. Ondorioz, KPTk toxikotasun iragarrezina eta albo-ondorio larrien agerpena dakartza, hala nola beherako larria eta neutropenia [15].



**4. irudia.** KPT laktona-eraztunaren hidrolisia.

#### 4. EGUNGO KPT DERIBATUEN GARRANTZIA MINBIZIAREN AURKAKO KIMIOTERAPIAN

Lehen esan bezala, KPTren erabilera farmakologikoa mugatzen duen eragozpen nagusienetariko bat uretan disolbatzeko ezintasuna da. Hori dela eta, zenbait azterlanek eraginda, uretan disolbagarriak diren KPTren eratorri sintetikoak garatu ziren, besteak beste topotekan eta irinotekan (5. irudia), biak ere klinikoki erabiltzeko onartuak 1990eko hamarkadan, Elikagaien eta Sendagaien Administrazioaren (FDA) [16] eta Sendagaien Europako Agentziaren (EMA) erabakiz [17]. Bestalde, belotekan (5. irudia) 2003an onartu zen, Hego Korean, zelula ez-txikien biriketako eta obulutegiko minbizia tratatzeko [18,19]. Klinikari erabiltzen diren TOP1-inhibitzaile hauek bide parenteralez aplikatzen dira eta, era horretako tratamendua erraza ez denez, ahozko formulazioen garapena ere ikertzen ari da, hala nola irinotekan pro-farmakoaren konprimatu estaliak, eguneroko administrazioarako [20].



**5. irudia.** Topotekan, irinotekan (eta SN-38 metabolitua) eta belotekan eratorrien egitura kimikoak.

##### 4.1. Farmako-konbinazioak eta ikuspegi multidiana

Hainbat farmako-konbinaziok TOP1-inhibitzaileekin eragin antitumorigen sinergikoa dutela erakutsi dute. Hori da, hain zuzen ere, TOP1-inhibitzaileen eta PARP (Poli-ADP-ribosa-polimerasa) inhibitzaileen konbinazioaren kasua: batera administratzean, TOP1 inhibitzaileak DNAn sortu den kaltea desegitea galarazten baita eta, ondorioz, ahalmen zitotoxikoa area-

gotzen da [21]. Bestetik, TOP1-inhibitzeaz gain aparteko beste ekintza farmakologikoa duten farmako multidianen garapena ere aztertu da farmakourkikuntzaren ikerketaren urrats goiztiarretan, hala nola TOP1 eta TOP2 entzimen inhibitzaile dualak: farmako-konbinazioaren ordezkoko aukera bezala agertu diren hauei molekula bakarretik datorkie eragin sinergikoa [22].

#### **4.2. Farmakoen banaketarako sistemak**

Kimioterapia tradizionalerako erabilgarriak izan daitezkeen molekula berrien sintesia ikertzeaz gain, TOP1-inhibitzaileen propietate farmakologikoak hobetzen dituzten farmakoen banaketarako sistemak ere garatu dira. Alde batetik, garraiatzaile pasiboez osatutako banaketa-sistemak agertu dira, farmakoari euskarri solidoa emateaz gain tumore-gunean lehentasunezko pilaketa faboratzen dutenak, hala nola nano/liposomak, nanopartikulak edo konjugatu PEGilatuak [23]. Sistema hauetatik, erabilera klinikorako onespina jaso dute TOP1-inhibitzaileen hainbat prestakin farmakologikok. Adibidez, FDAk 2015ean irinotekanaren formulazio nanoliposomal (NaI, Onivyde®) onartu zuen pankrea-minbizirako, lehen aukerako tratamendu kimioterapikoak huts egiten duenean [24].

Bestetik, garraiatzaile aktiboak dituzten TOP1-inhibitzaileen formulazio farmazeutikoen artean antigorputz eta farmakoen konjugatuak (ADCak, *antibody-drug conjugates*) nabarmentzen dira. ADCak farmako zیتotoxiko karga batez (TOP1-inhibitzailea kasu honetan) eta farmakoa zelula tumoralera aktiboki bideratzen dituzten antigorputz monoklonalez (zelula tumoraletan adierazten diren antigenoekin seletibo diren antigorputzak) osatuta daude, eta 2022an 10 ADCk onespina klinikoa jaso dute jada minbiziaren kontrako tratamendu kimioterapikorako [25]. Haien artean agertzen dira trazituzumab-deruxtecan (ENHERTU®, Astrazeneca-k garatutakoa [26]) eta sacituzumab-deruxtecan (Trodelvy™, Immunomedics-ek garatutakoa [27]), biak ere TOP1-inhibitzailez osatutako etorkizun handiko ADCak, eraginkortasun- eta segurtasun-tarte hobeagoak erakutsi baitituzte, proba aurrekliniko zein klinikoetan, orain arte erabili izan diren TOP1-inhibitzaileek baino.

### **5. ONDORIOAK**

Laburbilduz, TOP1-inhibitzaileen agerpenetik hainbat KTPren eratorri agertu dira kimioterapiko potente gisa minbiziaren tratamendurako, duten erabilera terapeutikoa mugatua bada ere (erresistentziak, administrazio inbasiboa eta albo-ondorio larriak direla medio). Urteak pasa ahala, TOP1-inhibitzaileak galduz joan dira klinikan zuten garrantzia, gaur egun bigarren lerroko farmakoak bilakatu arte. Hala ere, bitartean, molekula organiko eta konplexu metaliko berrien prestakuntzan aurrerapauso aipagarriak egin

dira alde batetik, eta, bestetik, gehiago garatu dira TOP1-inhibitzaileen farmakoen askapenerako sistemak, haien profil farmakozinetikoa, segurtasun-tartea eta eraginkortasuna hobetuta. Horri esker, TOP1-inhibitzaileek berreskuratu egin dute erreferentziazko agente kimioterapikoak izateko potentziala. Hortaz, etorkizuneko erronkei begira, TOP1-inhibitzaile eraginkorra bilatzeko ikertzeaz gain, arreta eman beharko litzaieke haien aplikazio terapeutikoa ezartzeko beharrezkoak diren faktore mugatzaileei ere. Halakoen artean, garrantzi berezia dute tumoreen barne-bide molekularrak argitzeak eta biomarkatzaile fidagarri eta sentikorrek garatzeak; izan ere, halako ezagutza eta baliabideek farmakoen doiketa zuzena bermatzen dute eta, ondorioz, tratamenduaren jarraipena ahalbidetzen dute.

## ESKER ONA

Egileek Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades-i eskerak eman nahi dizkiote (PID2021-122558OB-I00, UE), eta, orobat, Eusko Jaurlaritzari (IT1701-22) eta Vital Fundazioari (VITAL21/01), Ikerketa Taldea sustatzeagatik.

## BIBLIOGRAFIA

- [1] MATTIUZZI, C., LIPPI, G. 2019. «Current Cancer Epidemiology». *J Epidemiol. Global H.* **9**, 217-222. doi: 10.2991/jegh.k.191008.001.
- [2] MOLLAEI, M., HASSAN, Z. M., KHORSHIDI, F., LANGROUDI, L. 2021. «Chemotherapeutic drugs: Cell death- and resistance-related signalling pathways. Are they really as smart as the tumour cells?». *Transl Oncol.* **14**, 101056. doi:10.1016/j.tranon.2021.101056.
- [3] Tratamiento del cáncer (s. f.). Instituto Nacional del Cáncer [2022ko urtarriaren 23an kontsultatua]. Eskuragarri: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento>.
- [4] LEPPARD, J. B., CHAMPOUX, J. J. 2005. «Human DNA topoisomerase I: relaxation, roles, and damage control». *Chromosoma* **114**, 75-85. doi: 10.1007/s00412-005-0345-5.
- [5] TESAURO, C., SIMONSEN, A. K., ANDERSEN, M. B., PETERSEN, K. W., KRISTOFFERSEN, E. L., ALGREEN, L., HANSEN, N. Y., ANDERSEN, A. B., JAKOBSEN, A. K., STOUGAARD, M., GROMOV, P., KNUDSEN, B. R., GROMOVA, I. 2019. «Topoisomerase I activity and sensitivity to camptothecin in breast cancer-derived cells: a comparative study». *BMC Cancer* **19**, 1158. doi: 10.1186/s12885-019-6371-0.
- [6] GILBERT, D. C., CHALMERS, A. J., EL-KHAMISY, S. F. 2012. «Topoisomerase I inhibition in colorectal cancer: biomarkers and therapeutic targets». *Brit. J. Cancer* **106**, 18-24. doi: 10.1038/bjc.2011.498.



- [7] POMMIER, Y., NUSSENZWEIG, A., TAKEDA, S., AUSTIN, C. 2022. «Human topoisomerases and their roles in genome stability and organization». *Nat Rev Mol Cell Biol.* **23**, 407-427. doi:10.1038/s41580-022-00452-3.
- [8] KELLER, J. G., STOUGAARD, M., KNUDSEN, B. R. 2019. «Enzymatic activity in single cells». *Methods Enzymol.* **628**, 43-57. doi:10.1016/bs.mie.2019.07.003.
- [9] WALL, M. E., WANI, M. C., COOK, C. E., PALMER, K. H., MCPHAIL, A. T. and SIM, G. A. 1966. «Plant antitumor agents. I. Isolation and structure of camptothecin, a novel alkaloidal leukemia and tumor inhibitor from *Camptotheca acuminata*». *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 3888-3890. doi: 10.1021/ja00968a057.
- [10] HSIANG, Y. H., HERTZBERG, R., HECHT, S., LIU, L. F. 1985. «Camptothecin induces protein-linked DNA breaks via mammalian DNA topoisomerase I». *J. Biol. Chem.* **260**, 14873-14878.
- [11] LIU, L. F., DESAI, S. D., LI, T. K., MAO, Y., SUN, M., SIM, S. P. 2000. «Mechanism of action of camptothecin». *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **922**, 1-10. doi: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb07020.x.
- [12] HSIANG, Y. H., LIHOU, M. G., LIU, L. F. 1989. «Arrest of replication forks by drug-stabilized topoisomerase I-DNA cleavable complexes as a mechanism of cell killing by camptothecin». *Cancer Res.* **49**, 5077-5082.
- [13] TEICHER, B. A. 2008. «Next generation topoisomerase I inhibitors: Rationale and biomarker strategies». *Biochem. Pharmacol.* **75**, 1262-1271. doi: 10.1016/j.bcp.2007.10.016.
- [14] HATEFI, A., AMSDEN, B. 2002. «Camptothecin delivery methods». *Pharm Res.* **19**, 1389-99. doi: 10.1023/a:1020427227285.
- [15] PIZZOLATO, J. F., SALTZ, L. B. 2003. «The camptothecins». *Lancet* **361**, 2235-2242.
- [16] FDA. Drugs@FDA: FDA approved drug products [2021ko irailaren 20an kontsultatua]. Eskuragarri (<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>).
- [17] European Medicines Agency. Medicines [2021ko irailaren 20an kontsultatua]. Eskuragarri ([http:// https://www.ema.europa.eu/en](http://https://www.ema.europa.eu/en)).
- [18] CRUL, M. 2003. «CKD-602. Chong kun dang». *Curr Opin Investig Drugs* **4**, 1455-9.
- [19] JELOVAC, D., ARMSTRONG, D. K. 2011. «Recent progress in the diagnosis and treatment of ovarian cancer». *Cancer J Clin.* **61**, 183-203. doi: 10.3322/caac.20113.
- [20] PITOT, H. C., ADJEI, A. A., REID, J. M., SLOAN, J. A., ATHERTON, P. J., RUBIN, J., ALBERTS, S. R., DUNCAN, B. A., DENIS, L., SCHAAF, L. J., YIN, D., SHARMA, A., MCGOVREN, P., MILLER, L. L., ERLICHMAN, C. 2006. «A phase I and pharmacokinetic study of a powder-filled capsule formulation of oral irinotecan (CPT-11) given daily for 5 days every 3 weeks in patients with advanced solid tumors». *Cancer Chemother. Pharmacol.* **58**, 165-172. doi: 10.1007/s00280-005-0138-9.

- [21] ZNOJEK, P., WILLMORE, E., CURTIN, N. J. 2014. «Preferential potentiation of topoisomerase I poison cytotoxicity by PARP inhibition in S phase». *Br. J. Cancer* **111**, 1319–1326. doi: 10.1038/bjc.2014.378.
- [22] SKOK, Z., ZIDAR, N., KIKELJ, D., ILAŠZ, J. 2020. «Dual Inhibitors of Human DNA Topoisomerase II and Other Cancer-Related Targets». *J. Med. Chem.* **63**, 884-904. doi: 10.1021/acs.jmedchem.9b00726.
- [23] MARTÍN-ENCINAS, E., SELAS, A., PALACIOS, F., ALONSO, C. 2022. «The design and discovery of topoisomerase I inhibitors as anticancer therapies». *Expert Opin Drug Discov.* **17**, 581-601. doi:10.1080/17460441.2022.2055545.
- [24] LAMB, Y. N., SCOTT, L. J. 2017. «Liposomal Irinotecan: A Review in Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma». *Drugs* **77**, 785-792. doi: 10.1007/s40265-017-0741-1.
- [25] DEAN, A. Q., LUO, S., TWOMEY, J. D., ZHANG, B. 2021. «Targeting cancer with antibody-drug conjugates: Promises and challenges». *MABS* **13**, 1951427. doi: 10.1080/19420862.2021.1951427.
- [26] KEAM, S. J. 2020. «Trastuzumab Deruxtecan: First Approval». *Drugs* **80**, 501-508. doi:10.1007/s40265-020-01281-4.
- [27] SYED, Y. Y. 2020. «Sacituzumab Govitecan: First Approval». *Drugs* **80**, 1019-1025. doi:10.1007/s40265-020-01337-5.