

# Nieskończony potencjał jednej substancji: Historia tamoksyfenu jako przykład repozycjonowania leków

## STRESZCZENIE

Znane od dawna, dobrze przebadane substancje wciąż znajdują nowe zastosowania w nauce, medycynie i przemyśle. Jest to popularna i opłacalna strategia, ponieważ podczas poszukiwania nowych zastosowań zazwyczaj dysponuje się już informacjami na temat skutecznych metod produkcji związku na dużą skalę i jego aktywności farmakologicznej oraz wynikami badań farmakokinetycznych i toksykologicznych. Przykładem takiego związku jest tamoksyfen – znany głównie jako lek stosowany w terapii nowotworów piersi zależnych od receptorów estrogenowych. Pomimo odkrycia tej skutecznej i dochodowej właściwości wiele lat temu oraz stałego rozbudowywania pokrewnych jej zastosowań i bezpośrednio wynikających z nich patentów, nadal pojawiają się całkiem nowe sposoby wykorzystania tamoksyfenu i jego pochodnych w różnych dziedzinach, a liczba patentów dotyczących nowatorskich zastosowań, niezwiązanych z nowotworem piersi utrzymuje się na wysokim poziomie. Celem niniejszego artykułu jest zobrazowanie repozycjonowania leków na przykładzie rosnącej liczby zastosowań tamoksyfenu oraz przybliżenie nadal rozwijającej się historii związków z nim odkryć szerszemu gronu odbiorców.

## WPROWADZENIE

Tamoksyfen jest antyestrogenem należącym do grupy związków zwanych selektywnymi modulatorami receptorów estrogenowych. Nie jest to pierwszy odkryty związek tego rodzaju. Jego znaczenie i wyjątkowość biorą się z faktu, że jako pierwszy nie wykazywał on nieakceptowalnych skutków ubocznych przy długotrwałej terapii i tym samym pozwolił zrealizować ogromne nadzieje, jakie żywiono wobec antyestrogenów, a które zostały niemal porzucone po wykryciu toksyczności poprzedników tamoksyfenu. Stał się on lekiem uzupełniającym oraz chemoprewencyjnym, jako pierwszy specyficzny środek stosowany w tym celu w historii leczenia nowotworów. Już sam początek dziejów tej substancji pokazuje jak płynnie można zmieniać koncepcję wykorzystania leku i jak duże znaczenie ma wytrwałość w poszukiwaniach, nawet jeżeli wykazuje ją zaledwie jedna osoba. Dzisiaj repozycjonowanie leków nie tylko jest zjawiskiem znanym – stało się ono wręcz regularnie stosowaną strategią, nieraz z premedytacją zastępującą projektowanie leków *de novo*.

W następnych rozdziałach zostaną zaprezentowane fascynujące i nieraz burzliwe dzieje wprowadzenia tamoksyfenu do użycia w medycynie, który w przeciągu kilkudziesięciu lat urósł od niepewnej nowinki do złotego standardu w terapii raka piersi zależnego od receptorów estrogenowych. Nie bez znaczenia będzie tu tło historyczne, podejście społeczne do pewnych tematów oraz zmiana postawy pacjentek wobec własnego stanu zdrowia, a nawet wydarzenia w osobistym życiu badaczy i podjęte przez nich na tej podstawie decyzje. Przedstawiony zostanie mechanizm działania tamoksyfenu na receptory estrogenowe i jego wpływ na nowotwory piersi. Zostanie poruszony temat repozycjonowania leków sam w sobie, ponieważ przypadek tamoksyfenu świetnie ilustruje go zarówno w „epoce szczęśliwego trafu” (ang. *serendipity*) jak i w czasach świadomego, systematycznego podejścia do tego narzędzia. Ostatni rozdział zostanie poświęcony omówieniu wybranych patentów na istniejące i potencjalne zastosowania tamoksyfenu niezwiązane z terapią nowotworów piersi.

## POCZĄTKI TAMOKSYFENU

W drugiej połowie lat 50. XX wieku amerykańska firma Merrell pracowała nad etamoksytrifetolem (MER25) w ramach programu związanego z poszukiwaniem leków na choroby sercowo-naczyniowe. Związek ten był strukturalnie podobny do trianozochloroetyleny (ang. *trianisylchloroethylene*) – znanego środka estrogenowego. Z tego powodu skierowano prośbę o umożliwienie przebadania tej substancji pod kątem endokrynologicznym, w celu oceny jej właściwości estrogenowych. W 1958 r. Leonard Lerner ogłosił wyniki badań – MER25 nie

lic. Kalina Spławska,

dr hab. Tomasz Wilanowski✉

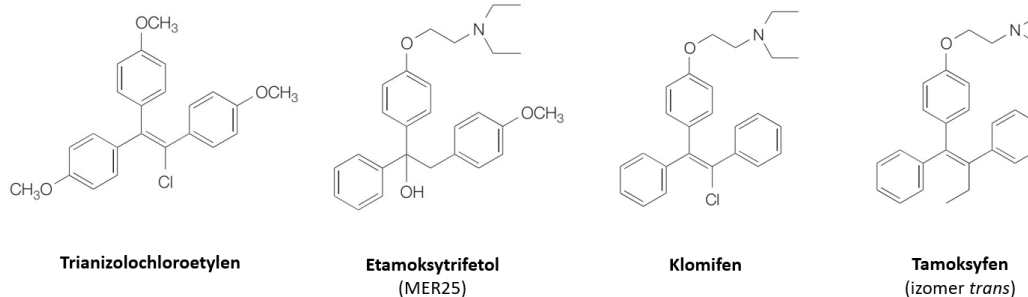
Wydział Biologii, Uniwersytet Warszawski

[https://doi.org/10.18388/pb.2021\\_496](https://doi.org/10.18388/pb.2021_496)

✉ autor korespondujący: t.wilanowski@uw.edu.pl

**Słowa kluczowe:** estrogen, rak piersi, repozycjonowanie leków, tamoksyfen

**Stosowane skróty:** ER $\alpha$  oraz ER $\beta$  – receptor estrogenu  $\alpha$  oraz  $\beta$ ; ICI – Imperial Chemical Industries



**Rycina 1.** Struktury omawianych w tekście pochodnych trifeniloetyleny. Na rysunku widać podobieństwo struktur: syntetycznego estrogenu – trianizolochloroetyleny, pierwszego antyestrogeny – MER25 oraz dwóch innych pochodnych trifeniloetyleny – kłomifenu i tamoksyfeny (opracowano na podstawie [1]).

miał właściwości estrogenowych, a wręcz przeciwnie, był antagonistą estrogeny. W dodatku był on pierwszym syntetycznym związkiem o takim działaniu. Na jego podstawie dość szybko zsyntezowano kolejny antyestrogen – kłomifen. Obydwa te związki okazały się skuteczne jako antykoncepcja postkoitalna u szczurów. Była to bardzo opłacalna perspektywa, ponieważ w tych latach antykoncepcja hormonalna była już akceptowana i dość powszechna. Niestety, okazało się, że MER25 jest zbyt toksyczny, a kłomifen u ludzi wywoływał skutek odwrotny, niż u szczurów – stymulował owulację. Ostatecznie Merrell nie opatentowało zastosowania antyestrogenów jako środków antykoncepcyjnych. Struktury tych związków są przedstawione na rycinie 1.

Fakt ten zwrócił uwagę Arthura Walpole’a oraz dwójga jego współpracowników, Dory Richardson i Michaela JK Harpera (Ryc. 2). Razem stanowili oni zespół w ICI (ang. *Imperial Chemical Industries*) Pharmaceuticals, który dostrzegł niewykorzystaną szansę. Używając szczurów jako modeli zwierzęcych zidentyfikowano inną pochodną trifeniloetyleny, a konkretnie jej izomer *trans*, jako potencjalnie bardziej bezpieczną i skuteczną w zastosowaniach klinicznych. Pochodna ta została zsyntezowana przez Dorę Richardson w 1962 r. i początkowo nadano jej numer identyfikacyjny ICI 46,474. Później zaś stała się ona znana jako tamoksyfen [1].

Niestety pod względem wykorzystania jako środek antykoncepcyjny, tamoksyfen podzielił los kłomifenu. U ludzi również stymulował owulację zamiast ją powstrzymywać albo uniemożliwiać implantację zarodka. I tak jak w przypadku kłomifenu, rozważano wykorzystanie go w leczeniu niepłodności anowulacyjnej. To alternatywne zastosowanie

niestety rokowało dużo gorzej pod względem finansowym i ICI było na skraju decyzji o porzuceniu dalszych badań nad tamoksyfenem.

Arthur Walpole widział drzemający w tamoksyfenie potencjał na innym polu. Był przekonany, że może się on okazać skutecznym w leczeniu nowotworów piersi. I niemal od początku projektu, równoległe do rozwoju środka antykoncepcyjnego, prowadził badania laboratoryjne również pod tym kątem. Walpole postawił na szali swoją karierę, by wywrzeć nacisk na koncern. Oświadczył, że jeżeli badania nad zastosowaniem tamoksyfeny w terapii raka piersi nie będą kontynuowane, odejdzie z firmy. ICI Pharmaceuticals nie podzielało entuzjazmu Walpole’a. Nie tyle z powodu obawy o skuteczność, co z powodu „małego rynku” [3].

#### KONTEKST SPOŁECZNY

W 1971 r. w Wielkiej Brytanii, rodzimym kraju ICI, wykryto 85 nowych przypadków zachorowań na nowotwór piersi na 100.000 mieszkańców [4,5]. Według spisu ludności z 1971 r. populacja tego państwa wynosiła wówczas 55.573.956 osób. Daje to około 47 tysięcy nowych przypadków tamtego roku, bez uwzględniania wcześniej zdiagnozowanych, nadal żyjących pacjentek. Gdyby tamoksyfen okazał się skutecznym i wszedł na rynek, potencjalnie mógłby go zmonopolizować, gdyż jego jedyną konkurencją byłyby radykalna mastektomia oraz chemo- lub radioterapia. Wszystkie te metody są niezwykle nieprecyzyjne, bolesne w skutkach i bardzo mało efektywne. Skąd więc określenie „mały rynek”? Aby to zrozumieć, należy przyjrzeć się bliżej kontekstom społecznym i kulturowym tamtych czasów.

Na wstępie należy zaznaczyć, że nowotwór piersi jest problemem, który może dotyczyć każdej osoby posiadającej ten element anatomii, bez względu na płeć. Przypadki zachorowań u mężczyzn występują jednak o wiele rzadziej niż u kobiet, co sprawia, że często bywają one pomijane w literaturze oraz w praktyce medycznej i badawczej. Tragicznym skutkiem tego podejścia jest mniejsza przeżywalność w tej grupie pacjentów, zarówno dawniej, jak i obecnie. Podobnie było w przypadku tamoksyfeny, który został dopuszczony do leczenia męskiego raka piersi z aż dwudziestoletnim opóźnieniem w porównaniu z rozpoczęciem stosowania go u kobiet [6]. Jest to jeden z powodów, dla których przez większość artykułu stosowany będzie termin „pacjentka”, zamiast bardziej ogólnej formy „pacjent”.



**Rycina 2.** Od lewej: Arthur Walpole – kierownik programu rozwoju antykoncepcji, Dora Richardson – chemiczka, która jako pierwsza zsyntezowała tamoksyfen, Michael JK Harper – biolog reprodukcyjny odpowiadający za testy na modelach zwierzęcych [2].

Współczesna pacjentka, otrzymując diagnozę nowotworu, wraz z lekarzem ustala plan terapii, rozważając różne możliwości i uwzględniając jej osobiste potrzeby i opinie. Dopytuje o znaczenie diagnozy oraz otrzymuje prognozę i zostaje powiadomiona o możliwych skutkach każdej opcji. Sama również ma dostęp do ogromnej ilości informacji na temat swojej choroby, w tym literatury specjalistycznej, choćby w Internecie czy za pośrednictwem różnych stowarzyszeń.

W latach 60., 70. XX wieku i wcześniej, domyślną postawą w leczeniu był paternalizm medyczny [7,8]. Pacjentka, poza ogólną nazwą schorzenia i ewentualnymi zaleceniami lekarza, nie wiedziała praktycznie nic. Nie wszystkie procedury medyczne wymagały jej bezpośredniej zgody. Mimo, że paternalistyczne podejście obecne było w stosunku do każdego pacjenta, w interakcji z kobietą – pacjentką – było ono szczególnie uwydatnione przez tradycyjnie niższą pozycję społeczną kobiet oraz mniej poważne traktowanie ich potrzeb i opinii również poza kontekstem medycznym. Dopytywanie o znaczenie diagnozy, a zwłaszcza jakakolwiek próba przejęcia kontroli na procesem decyzyjnym w sprawie leczenia, albo chociaż współudział w nim, traktowane były jako rażący nietakt, łamanie konwenansów i potwarz dla lekarza. Podobne sytuacje, zamiast na wprowadzeniu chorej w temat, nieraz kończyły się nawet na wyzwiskach. Wiedza na temat nowotworów nie była ogólnodostępna, a inicjatywy jej popularyzacji szybko rozбивały się o rzeczywistość. Ogromnym problemem był brak dofinansowania, współpracy między frakcjami próbującymi osiągnąć ten sam cel oraz wewnętrzna cenzura środków masowego przekazu – na antenie radiowej nie wolno było np. używać słowa „nowotwór”. Diagnoza choroby nowotworowej była równoznaczna z wyrokiem śmierci lub kalectwa w wyniku najczęściej stosowanych metod terapeutycznych, które niestety były toporne. Nawet gdyby na rynku pojawił się nowy, skuteczniejszy lek, bez nacisku pacjentek trudno byłoby przekonać lekarzy do stosowania go zamiast starych, rutynowych środków, jakkolwiek byłyby one nieefektywne. A przynajmniej nie byłoby to możliwe w wystarczająco krótkim czasie, by zdążyć na tym zarobić przed wygaśnięciem patentu. Niestety pacjentki nie miały wystarczającego systemu wsparcia, by wyrwać się z narzuconej im bierności



**Rycina 3.** Zdjęcie torsu pacjentki, która przeszła operację radykalnej mastektomii metodą Halsteda lewej piersi (doszło do otwarcia blizny 25 lat po operacji i widoczne są żebra po usunięciu mięśni piersiowych), oraz zmodyfikowanej mastektomii prawej piersi z zachowaniem mięśni piersiowych, okolicznych węzłów chłonnych oraz części skóry. Strzałka wskazuje wznowę miejscową blizny po mastektomii, 25 lat po zabiegu. (opracowano na podstawie [9]).

i marazmu. A bez świadomości na temat swojej sytuacji i pozbawione poczucia sprawczości nie mogły stawiać wymagań dotyczących sposobu leczenia i wpływać na swój los [7].

Opisana poniżej sytuacja spotykała do 90% pacjentek nowotworowych w USA oraz podobny odsetek w innych krajach do wczesnych lat 70. XX wieku: Do lekarza przychodzi pacjentka, która wyczuła guzek w piersi. Po badaniu palpacyjnym, czyli sprawdzeniu twardości, rozmiaru, kształtu, położenia i bolesności struktury dotykiem palców, słyszy, że na wszelki wypadek należy wykonać biopsję. Zabieg ten jest krótki i choć bardziej inwazyjny niż dzisiaj, wykonywany jest w znieczuleniu ogólnym. Po wybudzeniu, pacjentka natychmiast przykładą rękę do piersi. Jeżeli ona nadal tam jest to oznacza, że nie miała nowotworu [8]. Jeżeli jednak guz miał podłoże onkologiczne, bez konsultacji czy choćby powiadomienia, podczas tego samego zabiegu wykonywano radykalną mastektomię metodą Halsteda – usuwano pierś, okoliczne węzły chłonne i mięśnie piersiowe z jednej lub obydwu stron (Ryc. 3). Za idealne rozwiązanie uznawano wycięcie wszystkiego w postaci jednego dużego fragmentu [10]. Metoda ta była okaleczająca, a wykonywanie jej bez poinformowania pacjentki naruszało jej autonomię cielesną. Do najczęstszych skutków ubocznych należały problemy motoryczne, obrzęk limfatyczny i parestezja – nieprawidłowe odczuwanie bodźców w wyniku uszkodzenia nerwów obwodowych, najczęściej objawiające się nieprzyjemnymi wrażeniami, takimi jak mrowienie, klucie, drętwienie, zmiany odczuwanej temperatury, a w niektórych przypadkach, ból. Czasem dochodziło do poważnych uszkodzeń miejscowej tkanki chrzęstnej, a nawet przekłucia przestrzeni międzyżebrowej powodującego odmę płucną. Była to procedura nieadekwatna do zagrożenia niemal w każdym stadium nowotworu. Na wczesnych etapach była zbyt radykalna, ponieważ usuwano zbyt dużo zdrowej tkanki. Bardziej precyzyjna operacja, uwzględniająca realny stan pacjentki osiągnęłaby te same wyniki mniejszym kosztem dla jej stanu zdrowia. Zaś w najbardziej zaawansowanym stadium i tak zazwyczaj nie spełniała swojej roli, ponieważ doszło już do nieuleczalnych przerzutów [10].

Dopiero w 1972 r. John Madden wprowadził modyfikację tej metody, która umożliwiała zachowanie mięśni piersiowych [10]. W następnych latach nastąpiły jeszcze większe zmiany, których siłą sprawczą był w szczególności nacisk pacjentek. Zaczynały one otwarcie mówić o swoich doświadczeniach, sprzeciwiać się wykluczeniu z procesu decyzyjnego i zrzesać się.

Między innymi dzięki tej rewolucji obyczajowej udało się ostatecznie wprowadzić tamoksyfen na rynek, nie tylko jako środek indukujący owulację, ale również jako chemioterapeutyk, pod nazwą handlową „Nolvadex” w 1973 r. [1].

## PRZECZUCIE WALPOLE’A

Dlaczego Arthur Walpole podejrzewał, że tamoksyfen może mieć zastosowanie w terapii raka piersi i należał na badania pod tym kątem?

Już 20 lat przed rozpoczęciem badań nad tamoksyfenem zbudował on swoją ekspercką reputację na wynajdywaniu i badaniu przeciwnowotworowych chemioterapeutyków. Przed powstaniem ICI Pharmaceuticals (1957 r.), spędził późne lata 40-te jako członek Laboratorium Biologicznego Działu Barwników ICI. Zajmował się tam oceną zagrożeń zdrowotnych, na które narażeni byli pracownicy Działu Barwników oraz badaniem karcynogennego wpływu czynników alkilujących na pęcherz moczowy. Odkrył, że dwa takie czynniki – trisetylenoimino-5-triazyna oraz heksametylomelamina – mają działanie przeciwnowotworowe i opracował dokładne modele zależności między strukturą tych związków a ich wspomnianą aktywnością. W 1949 r. Walpole współpracował z Edith Paterson przy badaniach klinicznych dotyczących zastosowania wysokich dawek syntetycznych estrogenów w terapii zaawansowanego nowotworu piersi u kobiet po menopauzie. Badanie te potwierdziły wcześniejsze eksperymenty Paterson i Alexandra Haddowa, które wskazywały na dobroczynny wpływ tych związków na stan zdrowia pacjentek [11].

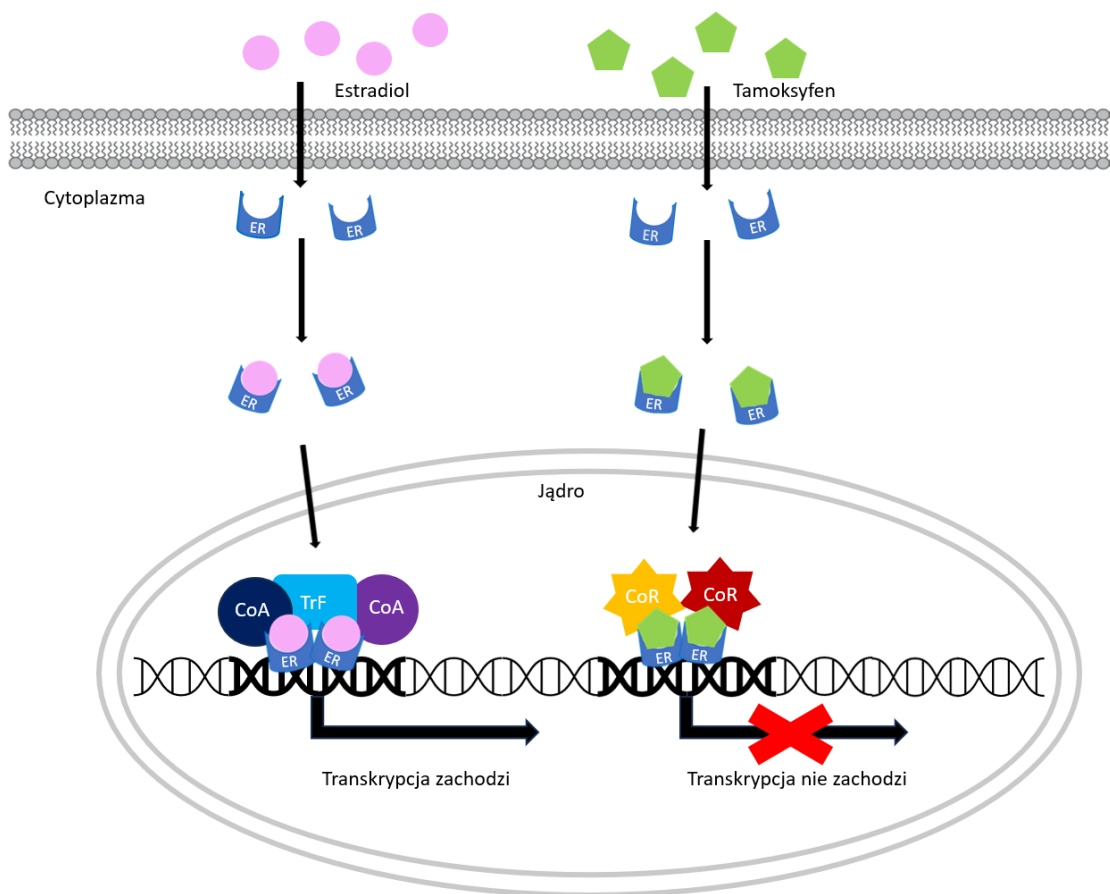
Przebieg wcześniejszej ścieżki naukowej Walpole’a dowodzi, że był on świadomy potencjału antyestrogenów w leczeniu nowotworów piersi. Pomysł, by skierować badania

nad tamoksyfenem na te tory nie był ludem szczęścia, mimo, że czasami to wydarzenie jest w ten sposób przedstawiane.

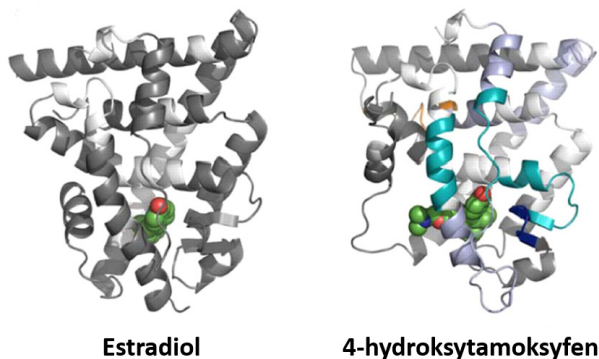
#### MECHANIZM DZIAŁANIA TAMOKSYFENU W TERAPII NOWOTWORÓW PIERSI

Okolo 75% przypadków raka piersi to nowotwory o pozytywnym statusie receptora estrogenowego [12]. Oznacza to, że ich rozwój jest silnie zależny od wiązania hormonu z grupy estrogenów – estradiolu – z licznymi receptorami estrogenowymi znajdującymi się w komórce.

Receptory te mają dwie dominujące postaci – ER $\alpha$  oraz ER $\beta$  i występują w różnych tkankach organizmu ludzkiego. Po związaniu się z ligandem (w tym przypadku estradiolem) dimeryzują i przedostają się do wnętrza jądra komórkowego, gdzie wykazują działanie czynników transkrypcyjnych – aktywują lub hamują transkrypcję genów docelowych [13]. W ten sposób odpowiadają za regulację wielu procesów fizjologicznych, takich jak dojrzewanie żeńskiego układu rozrodczego, ochrona układu sercowo-naczyniowego i ośrodkowego układu nerwowego oraz utrzymywanie stałej masy tkanki kostnej [12]. Kompleks receptora ER $\alpha$  z estradiolem (Ryc. 4) stymuluje proliferację komórki, zaś analogiczny kompleks z ER $\beta$  hamuje ten proces. Między innymi z tego powodu ER $\beta$  jest naturalnym, wewnątrz-

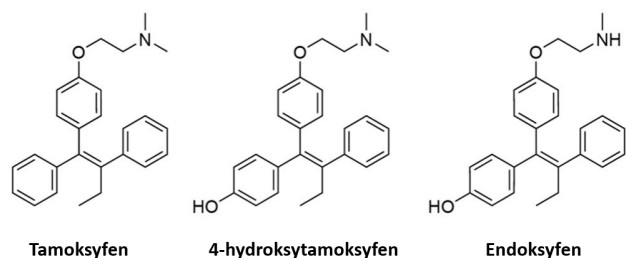


**Rycina 4.** Molekularny mechanizm działania tamoksyfenu. Na schemacie pokazano jak po wejściu do wnętrza komórki nowotworowej zarówno estradiol jak i tamoksyfen wiążą się z receptorami estrogenowymi, oznaczonymi „ER”, obecnymi w cytoplazmie. Kompleksy te następnie przedostają się do wnętrza jądra komórkowego, gdzie w postaci dimerów wiążą się do rozpoznawanych sekwencji DNA i rekrutują dodatkowe czynniki. Dla dimerów kompleksów z estradiolem są to koaktywatory transkrypcji, oznaczone jako „CoA” oraz czynniki transkrypcyjne oznaczone jako „TrF”, których połączenie prowadzi do inicjacji transkrypcji. Dimery kompleksów z tamoksyfenem rekrutują korepresory transkrypcji oznaczone jako „CoR” i wspólnie prowadzą do zablokowania transkrypcji genów docelowych.



**Rycina 5.** Wiązanie estradiolu i 4-hydroksytamoksyfenu do receptora estrogenowego. Na rysunku widać różnicę konformacji domeny wiążącej liganda receptora estrogenowego, po stworzeniu kompleksu odpowiednio: z estradiolem (PDB ID: 1ERE) i 4-hydroksytamoksyfenem (PDB ID: 3ERT). Opracowano na podstawie [15].

nym czynnikiem chroniącym przed onkogenezą. Komórki nowotworów piersi posiadające receptory estrogenowe zazwyczaj mają mniej receptorów ER $\beta$  w porównaniu ze



**Rycina 6.** Wzór strukturalny tamoksyfenu oraz jego głównych metabolitów: 4-hydroksytamoksyfenu i endoksyfenu (opracowano na podstawie [12]).

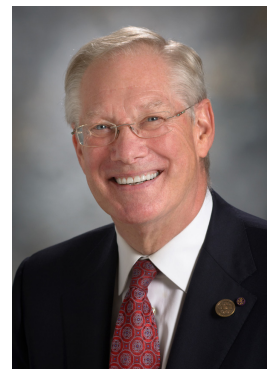
zdrowymi komórkami [13] oraz więcej ER $\alpha$  – zwłaszcza jeżeli nowotwór jest złośliwy [14].

Tamoksyfen jest w stanie związać się z obydwojma receptorami, natomiast jego przeciwnowotworowe działanie opiera się przede wszystkim na konkurowaniu z estradiolem o receptor ER $\alpha$  w komórkach nowotworowych, by po związaniu z nim doprowadzić do jego inaktywacji i zapobiec proliferacji komórki (Ryc. 4). Z jednej strony nie dopuszcza on estradiolu do receptora, a z drugiej, tworząc kompleks z receptorem (Ryc. 5), rekrutuje dodatkowe czynniki hamujące transkrypcję genów [12].

Początkowo nie udawało się odtworzyć w warunkach *in vitro* przeciwnowotworowego działania, które tamoksyfen wykazywał u pacjentek. Okazało się, że tamoksyfen jest jedynie prekursorem, który jest metabolizowany przez enzymy z grupy cytochromu P450, głównie do 4-hydroksytamoksyfenu i endoksyfenu (Ryc. 6), które stanowią aktywne metabolity tamoksyfenu [12].

#### PIERWSZY SPECYFICZNY ŚRODEK POMOCNICZY I CHEMOPREWENCYJNY

W drugiej połowie lat 70. XX wieku, zaczęły się pojawiać doniesienia o skutecznym zastosowaniu chemioterapii w terapii pomocniczej, nazywanej również terapią adiuwantową [16]. Jej celem było zwiększenie przeżywalności pa-



**Rycina 7.** Craig V. Jordan, pomysłodawca zastosowania tamoksyfenu w terapii pomocniczej nowotworu piersi o pozytywnym receptorze estrogenowym i chemoprewencji (Visual Art © 2014 The University of Texas MD Anderson Cancer Center).

cjentek uprzednio poddanych terapii zasadniczej – dawniej zazwyczaj mastektomii, a obecnie lumpektomii, czyli wycięciu guza z małym marginesem zdrowej tkanki, wynoszącym od kilku milimetrów do dwóch centymetrów. Terapia adiuwantowa niszczyła mikroprzerzuty, które nie zostały wycięte operacyjnie i tym samym uniemożliwiała nawrót choroby nowotworowej. Oprócz dobrych wyników w leczeniu raka, chemioterapia pociągała za sobą jednak wiele uciążliwych skutków ubocznych, wykazywała ogólną cytotoksyczność wobec organizmu, a wiele chemioterapeutyków było pochodnymi tzw. gazu musztardowego, stosowanego jako broń chemiczna w I wojnie światowej [16]. Mimo perspektywy wyleczenia wiele pacjentek przerywało terapię, ponieważ nie było w stanie znieść działań niepożądanych.

Unikalną zaletą tamoksyfenu była mała ilość stosunkowo mniej uciążliwych skutków ubocznych i dość specyficzne działanie na wybrane tkanki, bez dużych efektów ogólnoustrojowych. W związku z tym Craig V. Jordan (Ryc. 7), młodszy współpracownik Arthura Walpole'a, zaproponował wykorzystanie tamoksyfenu w terapii pomocniczej. Po przeprowadzeniu wstępnych badań na szczurzych modelach, które przebiegły pomyślnie, zaprezentował on swój pomysł na sympozjum medycznym zorganizowanym przez ICI w 1977 r. W tym samym roku zmarł Arthur Walpole i Jordan przejął stery dalszego rozwoju tamoksyfenu.

Inicjatywa Jordana spotkała się ze sceptycyzmem, ale kilka zespołów postanowiło sprawdzić tę hipotezę w rocznych badaniach klinicznych [2]. Niestety, jeden rok terapii nie przynosił zadowalających rezultatów i chęć do kontynuowania badań przygasła. Jordan nie tracił nadziei, ponieważ podczas doświadczeń na szczurach odkrył, że wydłużenie okresu terapii tamoksyfenem znacząco zwiększa jej skuteczność. Nalegał on na ponowną próbę, tym razem dłuższą, wbrew zwyczajowej ostrożności, która innym badaczom podpowiadała krótki czas stosowania eksperymentalnej terapii u ludzi. Na konferencjach często powtarzał kwestie, które urosły do powiedzonek: „im dłużej, tym lepiej” i „nie ma leku, nie ma efektu”, co było komentarzem oczywiście według niego faktu, że jeżeli zaprzestanie się podawać tamoksyfen po roku, to nie ma on jak dalek chronić pacjentki, jeżeli nie jest obecny w jej organizmie. Wszak działanie

cytostatyczne tamoksyfenu znacznie przewyższa jego działanie cytotoksyczne – przede wszystkim hamuje on dalszy rozwój raka i ma mniejszy wpływ na bezpośrednie niszczenie jego komórek. Terapia miała zatrzymać rozwój mikroprzerzutów, uniemożliwić im wzrost i rozprzestrzenianie się oraz pozwolić na doczekanie ich samoistnego wymarcia – zdaniem Jordana po prostu okazało się, że rok to za mało czasu i nie świadczy o skuteczności na dłuższą metę [2].

Na szczęście w kolejnych badaniach klinicznych zdecydowano się wydłużyć czas podawania tamoksyfenu. Nadal podchodzono ostrożnie do tego przedsięwzięcia, bo wydłużono okres badań tylko do dwóch lat, ale to wystarczyło, by uzyskać wyniki porównywalne do standardowej chemioterapii, ale z mniejszymi skutkami ubocznymi [2]. Wspomniane badania były prowadzone na szeroką skalę i do ich wykonania powołano specjalną organizację – NATO (ang. *Nolovadex Adjuvant Trial Organisation*). Wbrew pozorom nazwa ta nie była jedynie przejawem poczucia humoru autorów. Przede wszystkim miała na celu wywołać na pierwszy rzut oka wrażenie, że te *de facto* brytyjskie badania są wynikiem rządowego projektu USA i tym samym zachęcić amerykańskich klinicystów do lektury i zainteresowania tematem. Cel został osiągnięty i dwuletnia terapia pomocnicza tamoksyfenem została dopuszczona do użytku [2].

Kilka lat później zdecydowano się zbadać bezpieczeństwo i wpływ pięcioletniej terapii. Rezultaty okazały się o wiele lepsze niż po dwóch latach i na długi czas przyjmowanie przez pacjentki tamoksyfenu w dawkach od 20 do 40 mg dziennie przez pięć lat po wycięciu guza stało się standardową procedurą [2].

Obecnie rekomendowanym sposobem leczenia jest stosowanie tamoksyfenu przez dziesięć lat. Nieprędko się tego podjęto, ponieważ pięcioletnia terapia i tak dawała zadowalające wyniki. Nie było też pewności co do toksyczności tamoksyfenu przy stosowaniu go przez tak długi czas i obawiano się uwydatnienia działań niepożądanych. W 2013 r. opublikowano wyniki badań klinicznych o akronimie ATLAS (ang. *Adjuvant Tamoxifen Longer Against Shorter*) [17], sprawdzających wpływ przyjmowania tamoksyfenu przez dziesięć lat na pacjentki.

Zaskoczeniem okazał się najważniejszy pozytywny efekt tego przedsięwzięcia. Otóż przeżywalność patientek w okresie zażywania tamoksyfenu zauważalnie wzrosła, natomiast w kolejnych dziesięciu latach po zaprzestaniu terapii wzrosła jeszcze bardziej, ironicznie podważając wspomniane powiedzenie Jordana: „nie ma leku, nie ma efektu”. Okazało się, że tak długa deprywacja estrogenowa u przetrwałych mikroprzerzutów prowadzi do ich uwrażliwienia na estrogen, ale w sposób odwrotny, niż opisano wcześniej. Po zakończeniu dziesięcioletniej terapii tamoksyfenem, kontakt z naturalnie produkowanym przez tkanki pacjentki estrogenem uruchamia szlaki apoptotyczne w pozostałych komórkach nowotworowych, więc organizm pacjentki *de facto* sam zaczyna je zwalczać [18].

Craig V. Jordan, równoległe do badań nad zastosowaniem tamoksyfenu w terapii adiuwantowej na modelach szczurzych, badał również zastosowanie tego leku w che-

moprewencji nowotworu piersi, uzyskując obiecujące wyniki. Wiedział, że pomysł ten szybko się nie przyjmie, dlatego w pierwszej kolejności zajął się wprowadzeniem do użytku tamoksyfenu w terapii pomocniczej. Kiedy udało się to osiągnąć, powrócił do swojego poprzedniego pomysłu dotyczącego chemoprewencji.

U kobiet, które przeszły nowotwór jednej piersi, nawet jeżeli został on w pełni wyleczony, występuje zwiększone ryzyko powstania *de novo* nowotworu w drugiej piersi. Okazało się, że wśród patientek biorących udział w testach klinicznych dwuletniej terapii adiuwantowej NATO, nowotwór drugiej piersi występował aż o 50% rzadziej. Wynik ten wzbudził nadzieję, której wcześniej nie było i, po reewaluacji skutków ubocznych (u osób zdrowych, choć zagrożonych akceptowalne są inne działania niepożądane, niż u śmiertelnie chorych) w latach 90-tych pomyślnie przeprowadzono badania kliniczne, które poskutkowały wprowadzeniem do użytku medycznego pierwszego specyficznego przeciwnowotworowego środka chemoprewencyjnego [1].

## DZIEDZICTWO TAMOKSYFENU

Wprowadzenie tamoksyfenu do praktyki medycznej wywołało rewolucję w metodyce leczenia i po raz pierwszy umożliwiło selektywną chemoprewencję nowotworów piersi. Niezwykłą cechą tego leku, nawet według dzisiejszej miary, jest jego skuteczność w każdym stadium choroby. Jego stosowanie na przestrzeni lat uratowało życie milionom kobiet [2].

Badania nad tamoksyfenem doprowadziły do dalszych istotnych odkryć – wynalezienia kolejnych związków chemicznych należących do grupy selektywnych modulatorów receptorów estrogenowych o różnych zastosowaniach były istotnym czynnikiem na drodze do wyizolowania i opisanie receptorów estrogenowych przez Elwooda Jensen. Przyczyniły się również do wprowadzenia i doskonalenia testów immunohistochemicznych, dzięki którym można lepiej ocenić czy nowotwór jest wrażliwy na działanie estrogenów i czy można go leczyć z użyciem selektywnych modulatorów receptorów estrogenowych [1].

Dzięki temu, że pierwszym planowanym przeznaczeniem tamoksyfenu miała być antykoncepcja, lek ten został wprowadzony do obiegu w postaci tabletek [3]. Wpłynęło to niezwykle pozytywnie na jego szeroką dostępność, stosunkowo niską cenę terapii oraz komfort patientek, które po otrzymaniu od lekarza zaleceń i recepty nie musiały wracać do szpitala po każdą kolejną dawkę, co zdecydowanie przeciwdziałało wykluczeniu ze względu na odległość od placówki medycznej lub brak własnego środka transportu.

W swojej nieopublikowanej „Historii Nolvadexu” Dora Richardson zawarła listy do ICI Pharmaceuticals od patientek, które swoje życie zawdzięczały tamoksyfenowi. W jednym z nich pacjentka napisała: „Dziękuję Wam za cud” [3]. W 1985 r. tamoksyfen został wpisany na Listę Leków Podstawowych Światowej Organizacji Zdrowia [19] i pozostaje na niej do dziś [20].

## REPOZYCJONOWANIE LEKÓW

Opracowywanie leków *de novo* jest procesem kosztownym i czasochłonnym, trwającym średnio około 14 lat i obciążonym bardzo dużym ryzykiem niepowodzenia, wynoszącym nawet 95% [21]. Firmy farmaceutyczne obecnie inwestują średnio 1,3 miliarda dolarów w badania i rozwój pojedynczego nowego leku [22].

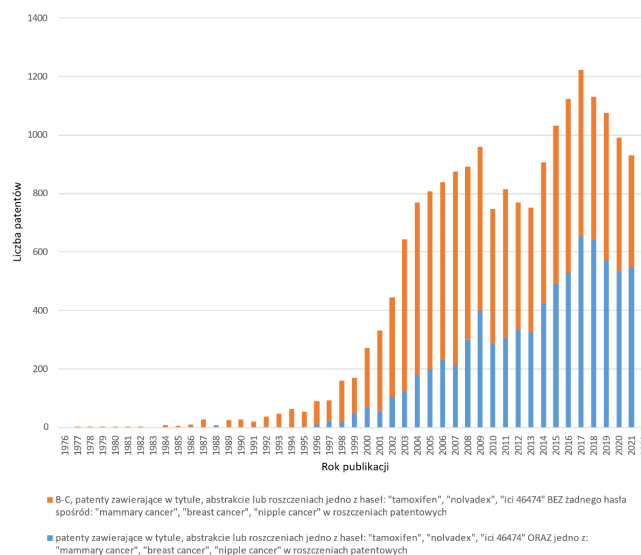
Repozycjonowanie leków polega na znalezieniu nowych wskazań terapeutycznych dla związków chemicznych już obecnych na rynku lub dla substancji biologicznie czynnych, które zostały wcześniej poddane badaniom klinicznym, ale nie zostały pomyślnie wprowadzone na rynek. Dzięki ponownemu rozpatrzeniu, pod innym kątem, związków, które z powodzeniem przeszły kilka kluczowych etapów rozwoju leków, takich jak poznanie ich aktywności farmakologicznej, profilu farmakokinetycznego i toksyczności, proces wprowadzania ich na rynek może zostać znacznie przyspieszony ze zwyczajowego okresu 10-17 lat do 3-12 lat [21]. Oznacza to nie tylko duże oszczędności na etapie wczesnych badań laboratoryjnych i znaczne zmniejszenie ryzyka niepowodzenia (większość potencjalnych leków jest odrzucanych na wczesnym etapie badań). Wcześniejsze wprowadzenie leku na rynek pozwala na dłuższe korzystanie z okresu ochrony patentowej podczas sprzedaży, zanim będą mogły dołączyć do niej firmy produkujące leki genericzne, a tym samym zwiększa zyski dla firmy, która jako pierwsza opracowała dany środek.

Firmy farmaceutyczne dysponują większością środków do repozycjonowania leków, ale pomysł i inicjatywa do poszukiwania nowych wskazań dla istniejących leków zwykle pochodzą od firm biotechnologicznych. O ich przewadze na tym polu stanowią elastyczność instytucjonalna oraz nieco niefortunne źródło ogromnej motywacji – sukces lub porażka przedsięwzięcia stanowi o bycie lub niebyciu zakładu. Co ciekawe, pojawiły się firmy, które specjalizują się w repozycjonowaniu leków.

Wiele bardzo udanych leków (tzw. „blockbusterów”) zostało wprowadzonych na rynek w oparciu o przypadkowe odkrycie ich właściwości terapeutycznych, które początkowo nie były brane pod uwagę w badaniach klinicznych dla pierwotnego wskazania. Klasycznymi przykładami są minoksydyl, początkowo badany pod kątem nadciśnienia, ale wprowadzony jako lek na porost włosów [23]; sildenafil, przebadany pod kątem duszniczy bolesnej i wprowadzony jako lek na impotencję [24] oraz talidomid, pierwotnie zarejestrowany na poranne mdłości, ale repozycjonowany jako lek na szpiczaka mnogiego [25]. Nie może na tej liście zabraknąć również tamoksyfenu, który repozycjonowany był wielokrotnie, co zostanie nieco dokładniej opisane w kolejnym rozdziale.

Przy repozycjonowaniu leków bardzo istotna jest ponowna ocena ryzyka i skutków ubocznych, ponieważ działania niepożądane, które są dopuszczalne w leczeniu raka, mogą być nie do zaakceptowania np. w przypadku leczenia wysypki. Mimo tego, szansa na sukces jest o wiele większa niż w przypadku tworzenia nowego leku od podstaw.

Patenty zawierające w tytule, abstrakcie lub roszczeniach jedno z haseł: "tamoxifen", "nolvadex", "ici 46474" wg EspaceNet 19 maja 2023 r.



Rycina 8. Wykres pokazujący wyniki wyszukiwania patentów dotyczących tamoksyfenu według daty ich publikacji w bazie danych Europejskiego Biura Patentowego Espacenet z 19 maja 2023 r. (opracowanie własne).

Repozycjonowanie leków na przestrzeni dziejów wielokrotnie było dziełem przypadku, ale dziś podchodzi się do tego zjawiska świadomie. Dwa główne sposoby celowego zastosowania tego narzędzia to: strategia *on-target* i strategia *off-target*.

Strategia *on-target* koncentruje się na wykorzystaniu znanych mechanizmów działania substancji i znalezieniu nowej jednostki chorobowej, w leczeniu której mogą się one okazać skuteczne. Na przykład duloksetyna, która jest inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny, była początkowo stosowana w leczeniu depresji. Po odkryciu, że wywoływane przez nią zwiększenie stężenia serotoniny i norepinefryny w odcinku skrzyżowania rdzenia kręgowego prowadzi też do wzrostu napięcia zwieracza cewki moczowej, zarejestrowano ją również do leczenia wysiłkowego nietrzymania moczu [26].

Strategia *off-target* polega na badaniu nowych mechanizmów działania, które nie zostały jeszcze opisane dla znanej substancji. Wiele leków działa poprzez modulację licznych punktów docelowych, przelamując wieloletnie przekonanie, że najlepsze leki to te, które działają selektywnie na pojedynczy cel molekularny (teoria zamka i klucza). Rosnąca wiedza na temat molekularnej złożoności chorób i mechanizmów działania leków sprawia, że odchodzi się od paradygmatu: „jedna choroba, jeden cel molekularny, jeden lek” [21].

## NOWE ZASTOSOWANIA TAMOKSYFENU I WYBRANE PATENTY

Od czasu pierwszej syntezy tamoksyfenu znaleziono dla niego bardzo wiele zastosowań. Według wyników wyszukiwania w bazie danych Europejskiego Biura Patentowego

Espacenet z 19 maja 2023 roku, od 1976 r. do końca 2022 r. zarejestrowano 20.258 patentów związanych z tamoksyfenem, z czego 8.285 miało związek z nowotworem piersi. Pozostałe niemal 12 tysięcy patentów dotyczy zupełnie innych zastosowań: medycznych, przemysłowych, laboratoryjnych, a nawet w hodowli zwierząt (Ryc. 8).

Idealnym przykładem repozycjonowania *on-target* jest miejscowe zastosowanie 4-hydroksytamoksyfenu, np. w postaci maści, w leczeniu ginekomastii, czyli przerostu gruczołu piersiowego u mężczyzn. Podłożem tego schorzenia są zazwyczaj zaburzenia hormonalne, w szczególności zwiększenie stosunku stężenia estradiolu do testosteronu. Tamoksyfen w tkance piersiowej ma działanie przeciwstrogenowe, więc okazał się być odpowiednim środkiem do leczenia tej przypadłości [27].

Wcześniej pobieżnie wspomniano, że tamoksyfen wykazuje działanie tkankowo specyficzne. O ile w tkance piersiowej ma on charakter antyestrogenu, to w tkance kostnej wykazuje odwrotne działanie i wpływa korzystnie na utrzymanie jej stałej masy, analogicznie do estrogenu. Z tego powodu jest stosowany w leczeniu osteoporozy, zwłaszcza u kobiet po menopauzie, u których niedobór estrogenów często prowadzi do rozwinięcia się tego schorzenia [1].

Fascynującym przykładem nowego zastosowania *off-target* jest użycie tamoksyfenu w terapii nowotworu piersi o negatywnym profilu receptora estrogenowego. Tym razem, zamiast opierać się na jego zdolności wiązania i dezaktywacji receptorów estrogenowych, kluczową jego właściwością jest powinowactwo do receptorów endokannabinoidowych. Można je wykorzystać do wywołania apoptozy komórek nowotworowych [28].

Wartym wspomnienia przypadkiem opracowania nowych zastosowań dla tamoksyfenu w odpowiedzi na bieżące wydarzenia są odkrycia dotyczące jego wpływu na SARS-CoV-2. W 2022 roku opatentowano zastosowanie tamoksyfenu w leczeniu i prewencji infekcji różnymi wariantami SARS-CoV-2. Tamoksyfen wywoływał zahamowanie replikacji wirusa w ludzkich komórkach [29], utrudniał przeniknięcie do ich wnętrza oraz zmniejszał stany zapalne spowodowane tą infekcją [30].

## PODSUMOWANIE

Opisane w niniejszym artykule dzieje i zastosowania tamoksyfenu są pouczające zarówno pod względem naukowym, historycznym, kulturowym, jak i z uwagi na zaprezentowaną przez kluczowych badaczy pionierską i niezłomną postawę wobec poszukiwania skutecznych rozwiązań palących problemów. Ze wspomnianych powodów są to informacje warte udostępnienia szerokiemu gronu odbiorców.

W niniejszym artykule pokazano, że praktycznie niemożliwe jest stwierdzenie, że dany lek został poznany w całości i niemal każde ponowne przyjrzenie się mu przynosi wartość dodaną. Tamoksyfen jest idealnym przykładem tego, jak wielu odkryć można dokonać koncentrując się na zastosowaniach i mechanizmach działania zaledwie jednej sub-

stancji, oraz jak istotnym dla medycyny i nauki zjawiskiem jest repozycjonowanie leków. Nawet na najlepiej zbadanym i najstarszym polu zastosowania tamoksyfenu – w terapii nowotworów piersi, do dzisiaj pozostaje dużo miejsca na innowację, czego dowodzi nieustająca publikacja kilkuset nowych patentów rocznie związanych z tym zagadnieniem.

## PIŚMIENNICTWO

1. Jordan VC (2003) Tamoxifen: a most unlikely pioneering medicine. *Nat Rev Drug Discov* 3: 205-213
2. Jordan VC (2021) 50th anniversary of the first clinical trial with ICI 46,474 (tamoxifen): then what happened? *Endocr Relat Cancer* 28: R11-R30
3. Quirke VM (2017) Tamoxifen from Failed Contraceptive Pill to Best-Selling Breast Cancer Medicine: A Case-Study in Pharmaceutical Innovation. *Front Pharmacol* 8: 620
4. Office for National Statistics, "Survival from cancer improving and more people being diagnosed", stan z 15 czerwca 2023 roku. <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/articles/survivalfromcancerimprovingandmorepeoplebeingdiagnosed/2015-07-17>
5. Office for National Statistics, "Census detective." *The National Archive*. Stan z 6 lipca 2017 roku <https://www.nationalarchives.gov.uk/education/resources/census-detective/>
6. Jaiyesimi IA, Buzdar AU, Decker DA, Hortobagyi GN (1995) Use of tamoxifen for breast cancer: twenty-eight years later. *J Clin Oncol* 13: 513-529
7. Osuch JR, Silk K, Price C, Barlow J, Miller K, Hernick A, Fonfa A (2012) A Historical Perspective on Breast Cancer Activism in the United States: From Education and Support to Partnership in Scientific Research. *J Womens Health (Larchmt)* 21: 355-362
8. Roswell Park Comprehensive Cancer Center, "Breast Biopsy, Then and Now: From Sedation to Participation" – rozmowa z Stephenem Edgem, MD, 2018
9. Kaidar-Person O, Offersen BV, Boersma LJ, de Ruyscher D, Tramm T, Kühn T, Gentilini O, Mátrai Z, Poortmans P (2021) A multidisciplinary view of mastectomy and breast reconstruction: Understanding the challenges. *Breast* 56: 42-52
10. Plesca M, Bordea C, El Houcheimi B, Ichim E, Blidaru A (2016) Evolution of radical mastectomy for breast cancer. *J Med Life* 9: 183-186
11. Jordan VC (1988) The development of tamoxifen for breast cancer therapy: a tribute to the late Arthur L. Walpole. *Breast Cancer Res Treat* 11: 197-209
12. Patel HK, Bihani T (2018) Selective estrogen receptor modulators (SERMs) and selective estrogen receptor degraders (SERDs) in cancer treatment. *Pharmacol Ther* 186: 1-24
13. Lustberg M, Ganju RK, Ramaswamy B, Cherian MA (2020) Estrogen Receptor Beta (ERβ): A Ligand Activated Tumor Suppressor. *Front Oncol* 10: 587386
14. Kapara A, Brunton VG, Graham D, Faulds K (2020) Characterisation of estrogen receptor alpha (ERα) expression in breast cancer cells and effect of drug treatment using targeted nanoparticles and SERS. *Analyst* 145: 7225-7233
15. Dai SY, Chalmers MJ, Bruning J, Bramlett KS, Osborne HE, Montrose-Rafizadeh C, Barr RJ, Wang Y, Wang M, Burris TP, Dodge JA, Griffin PR (2008) Prediction of the tissue-specificity of selective estrogen receptor modulators by using a single biochemical method. *Proc Natl Acad Sci USA* 105: 7171-7176
16. DeVita VT Jr, Chu E (2008) A history of cancer chemotherapy. *Cancer Res* 68: 8643-8653
17. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, Abraham M, Medeiros Alencar VH, Badran A, Bonfill X, Bradbury J, Clarke M, Collins R, Davis SR, Delmestri A, Forbes JF, Haddad P, Hou M-F, Inbar M, Khaled H, Kielanowska J, Kwan W-H, Mathew BS, Mittra I, Müller B, Nicolucci A, Peralta O, Pernas F, Petruzelka L, Pienkowski



- T, Radhika R, Rajan B, Rubach MT, Tort S, Urrútia G, Valentini M, Wang Y, Peto R, for the Adjuvant Tamoxifen: Longer Against Shorter (ATLAS) Collaborative Group (2013) Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 381: 805-816
18. Jordan VC (2014) Linking estrogen-induced apoptosis with decreases in mortality following long-term adjuvant tamoxifen therapy. *J Natl Cancer Inst* 106: dju296
  19. Mal R, Magner A, David J, Datta J, Vallabhaneni M, Kassem M, Manouchehri J, Willingham N, Stover D, Vandeusen J, Sardesai S, Williams N, Wesolowski R (1985) The use of essential drugs, World Health Organization Technical Report Series 722, WHO, Geneva
  20. World Health Organization Model List of Essential Medicines – 22<sup>nd</sup> List, Page 32, 2021. Geneva: World Health Organization; 2021 (WHO/MHP/HPS/EML/2021.02). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
  21. Szumilak M, Stańczak A (2014) Repozycjonowanie leków, czyli jak przekuć porażkę w sukces. *Farm Pol* 70: 579-587
  22. Wouters OJ, McKee M, Luyten J (2020) Estimated Research and Development Investment Needed to Bring a New Medicine to Market, 2009-2018. *JAMA* 323: 844-853
  23. Zins GR (2008) The history of the development of minoxidil. *Clin Dermatol* 6: 132-147
  24. Ghofrani HA, Osterloh IH, Grimminger F (2006) Sildenafil: from angina to erectile dysfunction to pulmonary hypertension and beyond. *Nat Rev Drug Discov* 5: 689-702
  25. Pach K (2014) Talidomid i jego analogi – zastosowanie we współczesnej terapii. *Farm Pol* 70: 548-551
  26. Mariappan P, Alhasso A, Ballantyne Z, Grant A, N'Dow J (2007) Duloxetine, a serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor (SNRI) for the treatment of stress urinary incontinence: a systematic review. *Eur Urol* 51: 67-74
  27. Le Nestour E, Palumbo A, inventors; Lab Besins Internat, assignee (2005) Treatment of gynecomastia with 4-hydroxy tamoxifen. Europe patent, USA patent US2005158388A1, 2005-07-21
  28. Prather PL, FrancisDevaraj F, Dates CR, Greer AK, Bratton SM, Ford BM, Franks LN, Radominska-Pandya A (2013) CB1 and CB2 receptors are novel molecular targets for Tamoxifen and 4OH-Tamoxifen. *Biochem Biophys Res Commun* 441: 339-343
  29. Zhu C, Wu K, Liu F, Liu R, Xia Y, Xia Z, Yao C, inventors; Univ Wuhan, assignee (2022) Application of tamoxifen in preparation of medicine for resisting novel coronavirus. China patent CN114432282A, 2022-05-06
  30. Zu S, Luo D, Li L, Ye Q, Li R-T, Wang Y, Gao M, Yang H, Deng Y-Q, Cheng G (2021) Tamoxifen and clomiphene inhibit SARS-CoV-2 infection by suppressing viral entry. *Signal Transduct Target Ther* 2021 6: 435

# The infinite potential of a single substance: The history of tamoxifen as an example of drug repositioning

Kalina Spławska, Tomasz Wilanowski✉

Faculty of Biology, University of Warsaw

✉corresponding author: t.wilanowski@uw.edu.pl

**Keywords:** estrogen, breast cancer, drug repositioning, tamoxifen

## ABSTRACT

Known for a long time, well-tested substances are still finding new applications in science, medicine and industry. This is a popular and cost-effective strategy because, when searching for new applications, effective methods of their large-scale production and pharmacological activity, and the results of pharmacokinetic and toxicological studies are usually already known. Tamoxifen is known mainly as a drug used in the treatment of estrogen receptor-dependent breast cancer. Despite the discovery of this effective and profitable property many years ago and the constant expansion of related applications and patents, completely new ways of using tamoxifen and its derivatives in various fields continue to appear, and the number of patents for novel applications unrelated to breast cancer remains high. The aim of this article is to illustrate drug repositioning on the example of tamoxifen and to bring the ever-developing story of discoveries related to it to a wider audience.

