



INSTITUT VĚDOMÉHO ZDRAVÍ™

MEBENDAZOL

Repurposing antiparazitika v onkologii

Přehled výzkumu, mechanismů účinku a klinických studií



Miloš Liška

Institut vědomého zdraví™



MEBENDAZOL

Repurposing antiparazitika v onkologii

Úvod autora

Tato publikace vznikla jako souhrn současných vědeckých poznatků o mebendazolu a jeho potenciálním využití v onkologii.

Mebendazol je staré antiparazitikum ze skupiny benzimidazolů, které se používá již více než padesát let při léčbě parazitárních infekcí. V posledních dvou desetiletích se však objevuje stále více studií naznačujících, že tato molekula může mít také významný protinádorový potenciál.

Výzkum mebendazolu v onkologii je součástí širšího trendu známého jako **repurposing léčiv**. Tento přístup spočívá ve využití již existujících a dobře známých léků pro nové terapeutické indikace. Výhodou je zejména známý bezpečnostní profil, dlouhodobé klinické zkušenosti a možnost rychlejšího přenosu výsledků výzkumu do klinické praxe.

Mebendazol je zajímavý především tím, že zasahuje několik biologických procesů současně. Studie ukazují jeho schopnost ovlivňovat mikrotubuly buněk, angiogenezi nádorů, metabolismus nádorových buněk i některé signální dráhy spojené s růstem a metastazováním nádorů.

V posledních letech se objevují také první klinické studie zkoumající jeho potenciál u pacientů s různými typy nádorových onemocnění, zejména u nádorů centrálního nervového systému.

Cílem této publikace není vytvářet terapeutická doporučení, ale **poskytnout přehled dostupné vědecké literatury**, patentů, klinických studií a molekulárních mechanismů, které se k této molekule vztahují.

Publikace je určena především lékařům, výzkumníkům, studentům medicíny a biologů a všem, kteří se zajímají o repurposing léčiv v onkologii.

Výzkum mebendazolu je stále v procesu vývoje a nové studie přibývají každým rokem. Je proto pravděpodobné, že naše porozumění této molekule se bude v budoucnu dále rozšiřovat.

Tato práce si klade za cíl přispět k přehlednému shrnutí současného stavu poznání a podpořit další diskusi o potenciálu repurposingu starších léčiv v moderní medicíně.

Miloš Liška

Obsah

1. Úvod
2. Historie mebendazolu
3. Chemická skupina – benzimidazoly
4. Mechanismus účinku benzimidazolů
5. Repurposing mebendazolu v onkologii
6. Patenty na mebendazol v onkologii
7. Patentové rodiny mebendazolu
8. Přehled patentových rodin
9. Organizace a firmy
10. Typy rakoviny zkoumané ve výzkumu
11. Klinické studie
12. Dávkování ve studiích
13. Farmakokinetika
14. Faktory zvyšující absorpci
15. Praktické farmaceutické faktory
16. Srovnání s jinými benzimidazoly
17. Shrnutí
18. Molekulární mechanismy mebendazolu v rakovině
 - 18.1 Inhibice mikrotubulů

- 18.2 Inhibice angiogeneze
- 18.3 Indukce apoptózy
- 18.4 Ovlivnění metabolismu nádoru
- 18.5 Modulace signálních drah
- 18.6 Imunologické mechanismy
- 18.7 Souhrnná tabulka molekulárních mechanismů mebendazolu
- 19. Mapa nádorů citlivých na mebendazol
- 20. Laboratorní studie (in vitro / in vivo)
- 21. Kombinace s chemoterapií
- 22. Kombinace s imunoterapií
- 23. Farmakologické limity mebendazolu
- 24. Budoucí vývoj a nové formulace
- 25. Warburgův efekt a metabolismus nádoru
- 26. Srovnání mebendazol – fenbendazol – albendazol – ivermektin
- 27. Chronologie výzkumu mebendazolu v onkologii
- 28. Nejvýznamnější klinické studie
- 29. Literatura
- 30. Obří tabulka nádorů a podtypů, kde byl MBZ testován
- 31. Poznámka k bibliografii**

Úvod

Mebendazol je staré antiparazitikum patřící do skupiny benzimidazolů.

V posledních letech se stal předmětem intenzivního výzkumu jako repurposed drug v onkologii, tedy lék původně vyvinutý pro jinou indikaci, který může mít protinádorový účinek.

Výzkum se zaměřuje především na:

glioblastom

nádory CNS

kolorektální karcinom

hepatocelulární karcinom

neuroblastom

další solid tumors.

Význam repurposingu léčiv spočívá v tom, že již schválené léky mají známý bezpečnostní profil a jejich klinické použití může být rychlejší než u zcela nových molekul.

(Pantziarka P et al., 2014 – Repurposing Drugs in Oncology (ReDO)—Mebendazole as an Anti-Cancer Agent)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4212005/>

Další přehled výzkumu repurposed antiparazitik v onkologii:

(Nygren P et al., 2013 – Repositioning of mebendazole for colon cancer treatment)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3654609/>

Kapitola 1

Proč se mebendazol znovu zkoumá v onkologii

1.1 Repurposing léčiv – návrat starých molekul

V posledních dvou desetiletích se ve farmaceutickém výzkumu stále více prosazuje koncept známý jako **drug repurposing** (též drug repositioning). Tento přístup spočívá v tom, že již existující léčivo, původně vyvinuté pro určitou indikaci, je znovu zkoumáno pro zcela jiný terapeutický účel.

Hlavním důvodem tohoto trendu je extrémní náročnost vývoje nových léčiv. Vývoj jedné nové molekuly od laboratorního objevu až po schválení regulačními autoritami trvá obvykle **10–15 let** a náklady mohou přesahovat **2 miliardy USD**. Přitom většina kandidátních molekul selže v klinických studiích.

Repurposing nabízí výrazně rychlejší cestu. U již známých léčiv jsou totiž dobře zdokumentovány:

- toxikologické vlastnosti
- farmakokinetika
- bezpečnostní profil
- interakce s jinými léčivy

To umožňuje zahájit klinické studie v nové indikaci mnohem rychleji.

1.2 Antiparazitická léčiva jako zdroj nových onkologických terapií

Zvláštní pozornost výzkumníků v posledních letech přitahují **antiparazitická léčiva**. Řada těchto molekul byla vyvinuta již ve druhé polovině 20. století a vyznačuje se několika vlastnostmi, které jsou z hlediska onkologie velmi zajímavé:

- nízká toxicita při dlouhodobém podávání
- schopnost narušovat buněčné struktury parazitů
- ovlivnění metabolických drah sdílených s nádorovými buňkami
- relativně nízká cena a široká dostupnost

Výzkum proto postupně identifikoval několik antiparazitických látek s potenciálním protinádorovým účinkem, například:

- **ivermektin**
- **mebendazol**

- **albendazol**
- **fenbendazol**

Tyto látky patří převážně do skupiny **benzimidazolů** nebo makrocyclických laktonů a jejich biologické účinky často zasahují základní buněčné procesy, které jsou důležité i pro růst nádorových buněk.

1.3 Mebendazol – původně antiparazitikum

Mebendazol byl vyvinut v 70. letech 20. století jako **širokospektrální antihelmintikum**. Jeho hlavním mechanismem účinku u parazitů je narušení polymerace **tubulinu**, což vede k rozpadu mikrotubulů a následně k energetickému kolapsu buněk parazita.

Mikrotubuly však nejsou specifické pouze pro parazity. Jsou zásadní součástí cytoskeletu všech eukaryotických buněk a hrají klíčovou roli například v:

- buněčném dělení
- transportu intracelulárních struktur
- stabilitě buněčné architektury

Narušení mikrotubulů je přitom dobře známý princip řady klasických chemoterapeutik (například taxanů nebo vinca alkaloidů). Tato skutečnost vedla k hypotéze, že by mebendazol mohl mít **protinádorový účinek**.

1.4 První indicie protinádorového účinku

První systematické práce naznačující protinádorový potenciál mebendazolu se začaly objevovat na počátku 21. století. Experimentální studie ukázaly, že tato molekula může v nádorových buňkách vyvolávat několik biologických efektů:

- inhibici polymerace tubulinu
- zastavení buněčného cyklu
- indukci apoptózy

- zvýšení produkce reaktivních forem kyslíku (ROS)
- narušení mitochondriální funkce
- inhibici angiogeneze

Tyto mechanismy jsou známé jako klíčové cíle moderní onkologické terapie.

1.5 Výhody mebendazolu pro repurposing

Mebendazol se stal jedním z nejzajímavějších kandidátů pro repurposing z několika důvodů.

Dlouhodobá bezpečnost

Molekula je používána v klinické praxi více než **50 let**. Bezpečnostní profil je dobře známý a většina nežádoucích účinků je mírná.

Nízká cena

Na rozdíl od mnoha moderních onkologických léčiv je mebendazol levný a dostupný.

Průnik do centrálního nervového systému

Experimentální studie naznačují, že některé polymorfní formy mebendazolu mohou dosahovat terapeutických koncentrací i v mozkové tkáni. To je zvláště důležité pro léčbu **mozkových nádorů**, například glioblastomu.

Multitargetový účinek

Na rozdíl od vysoce specifických cílených léčiv může mebendazol ovlivňovat více buněčných drah současně, což může snižovat riziko vzniku rezistence.

1.6 Klinický výzkum

Na základě slibných preklinických výsledků byly zahájeny první **klinické studie** zkoumající použití mebendazolu v onkologii. Nejvíce dat je v současnosti dostupných u:

- glioblastomu

- vysokostupňových gliomů
- některých pediatrických mozkových nádorů

Dosavadní výsledky naznačují, že mebendazol je u pacientů dobře tolerován a může být kombinován s dalšími onkologickými terapiemi, například:

- temozolomidem
- bevacizumabem
- irinotekanem

Výzkum v této oblasti stále pokračuje a nové studie jsou pravidelně publikovány.

1.7 Ekonomika repurposingu

Jedním z důvodů, proč se repurposing často rozvíjí mimo hlavní farmaceutický průmysl, je ekonomický model vývoje léčiv.

Starší molekuly obvykle nemají silnou patentovou ochranu. To znamená, že investice do rozsáhlých klinických studií může být pro komerční společnosti méně atraktivní, protože návratnost investice je nejistá.

Proto se repurposing často rozvíjí v prostředí:

- akademických institucí
 - nezávislých výzkumných skupin
 - menších biotechnologických společností
-

1.8 Budoucí směr výzkumu

Výzkum mebendazolu v onkologii se dnes zaměřuje zejména na:

- nové lékové formulace zlepšující biologickou dostupnost

- kombinace s dalšími protinádorovými léčivy
- studium molekulárních mechanismů účinku
- identifikaci nádorů nejcitlivějších na tuto terapii

Tyto směry mohou v budoucnu přispět k lepšímu pochopení potenciální role mebendazolu v moderní onkologii.

2. Historie mebendazolu

Mebendazol byl objeven v roce 1971 firmou Janssen Pharmaceuticals jako antiparazitikum.

Patří mezi benzimidazolové deriváty vyvinuté v 60.–70. letech.

Další příbuzné látky:

látka	rok
--------------	------------

mebendazol	1971
------------	------

albendazol	1975
------------	------

flubendazol	1976
-------------	------

Historie vývoje benzimidazolových antiparazitik je spojena s výzkumem společnosti Janssen Pharmaceutica, která vyvinula několik významných antihelmintik používaných dodnes.

(Campos R et al., Anthelmintic drugs and resistance – historical overview)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12737740/>

Původní patent na mebendazol jako antiparazitikum je již dávno expirovaný, což znamená, že molekula je dnes generická.

Proto se moderní výzkum zaměřuje na:

nové formulace

nové deriváty

nové indikace (např. onkologie)

3. Chemická skupina – benzimidazoly

Mebendazol patří do skupiny benzimidazolových antiparazitik.

Mezi hlavní látky této skupiny patří:

mebendazol

fenbendazol

albendazol

flubendazol

oxibendazol

Tyto látky jsou chemicky příbuzné a mají podobný mechanismus účinku.

Benzimidazolové deriváty jsou charakterizovány benzimidazolovým jádrem, které umožňuje interakci s tubulinem a dalšími buněčnými strukturami.

(Chai JY et al., Albendazole and Mebendazole as Anti-Parasitic and Anti-Cancer Agents)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6769798/>

4. Mechanismus účinku benzimidazolů

Podle výzkumu i patentů benzimidazoly ovlivňují několik biologických procesů.

Inhibice mikrotubulů

benzimidazoly blokují polymerizaci tubulinu

→ zastavení buněčného dělení

Mechanismus spočívá ve vazbě molekuly na β -tubulin, čímž dochází k destabilizaci mikrotubulů.

(Mukhopadhyay T et al., 2002 – The antiparasitic drug mebendazole induces mitotic arrest and apoptosis in human cancer cells)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11929852/>

Antiangiogenní efekt

potlačení tvorby nových cév v nádoru.

Některé studie ukazují inhibici signální dráhy VEGFR2 a snížení proliferace endoteliálních buněk.

(Nygren P et al., 2013 – Repositioning of mebendazole for colon cancer treatment)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3654609/>

Metabolismus nádorových buněk

ovlivnění:

GLUT transportérů

mitochondriální funkce.

Studie ukazují, že mebendazol může ovlivňovat metabolismus nádorových buněk a způsobovat energetický stres.

(Joe NS et al., 2022 – Mebendazole suppresses metastasis and stemness in breast cancer)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35208934/>

Indukce apoptózy

spuštění programované buněčné smrti.

Mechanismus zahrnuje aktivaci kaspáz a uvolnění cytochromu c z mitochondrií.

(Sasaki J et al., 2002 – Mebendazole-induced apoptosis through cytochrome-c release)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12124133/>

Modulace imunitní odpovědi

některé patenty popisují:

regulaci komplementu C5a

stimulaci protinádorové imunity.

(Blom K et al., 2017 – Mebendazole-induced macrophage activation and tumor inflammation)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28507075/>

5. Repurposing mebendazolu v onkologii

Mebendazol je dnes zkoumán jako repurposed drug v onkologii.

To znamená využití starého léku pro nový terapeutický účel.

Důvody:

vysoká bezpečnost

dlouhá historie použití

nízká toxicita

nízká cena.

Repurposing léčiv je v posledních letech významným směrem farmaceutického výzkumu, protože umožňuje využít již známé molekuly pro nové terapeutické indikace.

(Pantziarka P et al., 2014 – Repurposing Drugs in Oncology (ReDO)—Mebendazole as an Anti-Cancer Agent)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4212005/>

Další přehled výzkumu:

(Guerini AE et al., 2019 – Mebendazole as a Candidate for Drug Repurposing in Oncology)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6769798/>

6. Patenty na mebendazol v onkologii

Historický kontext:

Mebendazol byl objeven v roce 1971 jako antiparazitikum, ale patenty na jeho onkologické použití se objevují až po roce 2010.

Důvodem je rostoucí zájem o **repurposing starých léků**, zejména v oblasti onkologie.

(Pantziarka P et al., 2014 – Repurposing Drugs in Oncology (ReDO)—Mebendazole as an Anti-Cancer Agent)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4212005/>

Přehled patentů

Patent	Země	Rok	Držitel	Typ rakoviny	Forma
WO2016127168A2	PCT	2016	Johns Hopkins	glioblastom	polymorf C
US11110079B2	USA	2021	Johns Hopkins	mozkové nádory	polymorf C
EP3253384B1	EU	2021	Johns Hopkins	nádory CNS	polymorf C
CN107635547B	Čína	2018	Johns Hopkins	nádory mozku	polymorf C
JP6796586B2	Japonsko	2020	Johns Hopkins	CNS nádory	polymorf C
WO2019157338A1	PCT	2019	Johns Hopkins + IOCB Prague	onkologie	prodrug
US11712435B2	USA	2023	Johns Hopkins / IOCB	solid tumors	prodrug

Patent	Země	Rok	Držitel	Typ rakoviny	Forma
AU2019216757B2	Austrálie	2023	Johns Hopkins / IOCB	onkologie	prodrug
WO2018138510A1	PCT	2018	akademická skupina	nádory s RAN	standardní MBZ
US20190175560A1	USA	2019	Shepherd Therapeutics	vzácné nádory	formulace MBZ
WO2020165559A1	PCT	2020	Zephapharm	onkologie	MBZ + CYP inhibitor
US20220125765A1	USA	2022	Zephapharm	onkologie	kombinace

Odkazy na hlavní patenty

WO2016127168A2

<https://patents.google.com/patent/WO2016127168A2>

US11110079B2

<https://patents.google.com/patent/US11110079B2>

EP3253384B1

<https://patents.google.com/patent/EP3253384B1>

CN107635547B

<https://patents.google.com/patent/CN107635547B>

JP6796586B2

<https://patents.google.com/patent/JP6796586B2>

WO2019157338A1

<https://patents.google.com/patent/WO2019157338A1>

US11712435B2

<https://patents.google.com/patent/US11712435B2>

WO2020165559A1

<https://patents.google.com/patent/WO2020165559A1>

US20190175560A1

<https://patents.google.com/patent/US20190175560A1>

7. Patentové rodiny mebendazolu

Patentová rodina = skupina patentů na stejný vynález podaných v různých zemích.

Mají stejné **priority date**.

Největší patentová rodina

Polymorph C mebendazolu

hlavní patent:

US11110079B2

<https://patents.google.com/patent/US11110079B2>

Popis:

krystalická forma mebendazolu

lepší vstřebávání

lepší průnik do mozku.

Tento patent byl vyvinut výzkumníky z **Johns Hopkins University**, kteří studovali mebendazol jako potenciální léčivo pro léčbu glioblastomu.

(Bai RY et al., 2011 – Effective treatment of glioblastoma using the anthelmintic drug mebendazole)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21685255/>

Členové této rodiny

patent	země
WO2016127168A2	PCT
US11110079B2	USA
EP3253384B1	EU
CN107635547B	Čína
JP6796586B2	Japonsko
IL253854B	Izrael

Tyto patenty chrání použití specifické krystalické formy mebendazolu, která má lepší farmakokinetické vlastnosti než původní léčivá forma.

8. Přehled patentových rodin

rodina	hlavní patent	rok	držitel
polymorph C MBZ	WO2016127168	2016	Johns Hopkins
mebendazole prodrug	WO2019157338	2019	Johns Hopkins / IOCB
MBZ cancer therapy	US20190175560	2019	Shepherd Therapeutics
MBZ + CYP inhibitor	WO2020165559	2020	Zephapharm
MBZ immunotherapy	WO2018138510	2018	akademická skupina

Celkem existuje přibližně **5 hlavních patentových rodin zaměřených na mebendazol v onkologii.**

9. Organizace a firmy

Johns Hopkins University

největší držitel patentů.

výzkumníci:

Gregory Riggins

Verena Staedtke

Renyuan Bai

Výzkumná skupina Johns Hopkins publikovala několik klíčových studií o použití mebendazolu v léčbě glioblastomu.

(Bai RY et al., 2011)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21685255/>

IOCB Prague

Ústav organické chemie a biochemie AV ČR

spoluautor patentů na:

prodrug mebendazolu.

Patentová spolupráce:

WO2019157338A1

<https://patents.google.com/patent/WO2019157338A1>

BullFrog AI

licencuje patenty Johns Hopkins.

pipeline:

BF-223

zaměření:

glioblastom
solid tumors.

Shepherd Therapeutics

vývoj formulací MBZ pro vzácné nádory.

Patent:

US20190175560A1

<https://patents.google.com/patent/US20190175560A1>

Zephapharm

kombinace:

mebendazol + CYP1A2 inhibitor.

Patent:

WO2020165559A1

<https://patents.google.com/patent/WO2020165559A1>

10. Typy rakoviny zkoumané ve výzkumu

nejčastější:

glioblastom
nádory CNS
kolorektální karcinom
hepatocelulární karcinom
neuroblastom
chordom
adrenokortikální karcinom
triple-negative breast cancer.

Mebendazol byl v posledních dvou dekádách testován v celé řadě experimentálních modelů nádorů. Největší množství studií existuje pro nádory centrálního nervového systému, zejména glioblastom.

(Bai RY et al., 2011 – Effective treatment of glioblastoma using the anthelmintic drug mebendazole)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21685255/>

Další významné studie naznačují protinádorovou aktivitu také u nádorů kolorekta, melanomu a karcinomu prsu.

(Nygren P et al., 2013 – Repositioning of mebendazole for colon cancer treatment)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3654609/>

(Joe NS et al., 2022 – Mebendazole suppresses metastasis and stemness in breast cancer)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35208934/>

11. Klinické studie

Celkem existuje přibližně **20–30 klinických studií**, ve kterých je mebendazol zkoumán jako potenciální protinádorové léčivo.

Většina studií je ve fázi **Phase I nebo Phase II**, což znamená, že se zaměřují především na bezpečnost, dávkování a farmakokinetiku.

Aktivní studie

země studie stav

Egypt NCT03925662 recruiting

Indie NCT04443049 unknown

Odkazy na registry:

NCT03925662

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT03925662>

NCT04443049

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT04443049>

Další studie

země centrum

USA Johns Hopkins Hospital

USA Sidney Kimmel Cancer Center

Švédsko Uppsala University Hospital

Významnou klinickou studii publikoval tým z Johns Hopkins University, kde byl mebendazol testován u pacientů s glioblastomem.

(Gallia GL et al., 2020 – Mebendazole and Temozolomide in Patients with Newly Diagnosed High-Grade Gliomas: Results of a Phase I Clinical Trial)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7395074/>

Další studie se zaměřují na gastrointestinální nádory a nádory neznámého původu.

(Mansoori S et al., 2021 – Dose Individualization of Mebendazole in Advanced Gastrointestinal Cancer and Cancer of Unknown Primary)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33344779/>

12. Dávkování ve studiích

mg/kg studie

dávka **denní dávka (80 kg)**

25 mg/kg 2000 mg

50 mg/kg 4000 mg

100 mg/kg 8000 mg

200 mg/kg 16000 mg

Tyto dávky byly použity v experimentálních nebo klinických studiích zaměřených na protinádorový potenciál mebendazolu.

(Gallia GL et al., 2020)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7395074/>

Indické studie

režim	dávka
800 mg TDS	2400 mg/den
1600 mg TDS	4800 mg/den

TDS znamená **ter die sumendum**, tedy podávání třikrát denně.

13. Farmakokinetika

Mebendazol má velmi nízkou biologickou dostupnost.

biologická dostupnost:

2–10 %

Důvody:

špatná rozpustnost

first-pass metabolismus v játrech

lipofilní charakter molekuly.

Dayan AD (2003 – Pharmacology of benzimidazole anthelmintics)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12737740/>

14. Faktory zvyšující absorpci

tuk

lipofilní molekula

→ tuk zvyšuje vstřebávání.

Dayan AD, 2003

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12737740/>

rozdělení dávky

TDS = 3× denně.

chronické dávkování

hladiny mohou vzrůst 2–3x.

cimetidin

může zvýšit koncentraci asi o 48 %.

Interakce mezi mebendazolem a cimetidinem byla popsána ve farmakokinetických studiích.

(Simsek M et al., Interaction of cimetidine with mebendazole)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2872105/>

15. Praktické farmaceutické faktory

Tablety mohou mít stejných 100 mg, ale rozdílné vstřebání.

Rozhodují:

velikost částic

excipienty

tvrdost tablety.

Farmaceutické vlastnosti tablet mohou významně ovlivnit biologickou dostupnost léčiva.

(Chai JY et al., 2019 – Albendazole and Mebendazole as Anti-Parasitic and Anti-Cancer Agents)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6769798/>

výhoda žvýkacích tablet

jemnější částice
rychlejší rozpouštění.

známé výrobky

produkt	země
Vermox	EU
Ovex	UK
Mebex	Indie
Verm-One	Egypt

16. Srovnání s jinými benzimidazoly

vlastnost	mebendazol	albendazol	fenbendazol
biologická dostupnost	nízká	vyšší	střední
metabolit	slabší	albendazol sulfoxid	oxfendazol
poločas	kratší	střední	delší

Benzimidazolová antiparazitika sdílejí společný mechanismus účinku založený na vazbě na β -tubulin a inhibici polymerizace mikrotubulů.

(Chai JY et al., 2019 – Albendazole and Mebendazole as Anti-Parasitic and Anti-Cancer Agents)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6769798/>

produkt

země

Albendazol má ve srovnání s mebendazolem vyšší biologickou dostupnost díky aktivnímu metabolitu albendazol-sulfoxidu, který cirkuluje v krvi delší dobu.

(Dayan AD, 2003 – Albendazole, mebendazole and praziquantel: review of pharmacology)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12737740/>

Fenbendazol se metabolizuje na oxfendazol, který je biologicky aktivní a může prodlužovat systémovou expozici.

(Dogra N et al., 2018 – Fenbendazole acts as a moderate microtubule destabilizing agent)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29258936/>

17. Shrnutí

Mebendazol je staré antiparazitikum s velmi dobrým bezpečnostním profilem.

Moderní výzkum ukazuje potenciál v onkologii díky:

inhibici mikrotubulů
antiangiogenním účinkům
modulaci imunity.

Výzkum dnes zahrnuje:

patentované formulace
prodrug deriváty
kombinace s jinými terapiemi.

(Pantziarka P et al., 2014 – Repurposing Drugs in Oncology (ReDO)—Mebendazole as an Anti-Cancer Agent)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4212005/>

18. Molekulární mechanismy mebendazolu v rakovině

Mebendazol patří do skupiny benzimidazolů, které působí především na mikrotubuly buněk. V nádorových buňkách však ovlivňuje více molekulárních drah současně.

Moderní výzkum ukazuje, že protinádorový účinek mebendazolu je multifaktoriální.

Hlavní mechanismy zahrnují:

inhibici polymerizace tubulinu

inhibici angiogeneze

modulaci signálních drah nádorových buněk

narušení energetického metabolismu

indukci apoptózy

stimulaci protinádorové imunity.

(Pantziarka P et al., 2014)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4212005/>

18.1 Inhibice mikrotubulů

Mebendazol se váže na β -tubulin.

Tím blokuje polymerizaci mikrotubulů.

Mikrotubuly jsou nezbytné pro:

produkt

země

mitózu
transport intracelulárních struktur
stabilitu cytoskeletu

Výsledek:

zastavení buněčného cyklu v G2/M fázi
→ nádorová buňka se nemůže dělit.

(Mukhopadhyay T et al., 2002 – The antiparasitic drug mebendazole induces mitotic arrest and apoptosis in human cancer cells)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11929852/>

Tento mechanismus je podobný některým chemoterapeutikům:

vincristin
vinblastin
taxany.

18.2 Inhibice angiogeneze

Mebendazol inhibuje tvorbu nových cév v nádoru.

Mechanismus zahrnuje:

inhibici VEGFR2
potlačení endoteliálních buněk
snížení migrace endoteliálních buněk.

Výsledek:

nádor nemůže vytvářet nové cévy
→ omezení přísunu kyslíku a živin.

produkt

země

(Nygren P et al., 2013 – Repositioning of mebendazole for colon cancer treatment)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3654609/>

18.3 Indukce apoptózy

Mebendazol může spouštět programovanou buněčnou smrt.

Mechanismy zahrnují:

aktivaci kaspáz

depolarizaci mitochondriální membrány

zvýšení ROS.

Výsledek:

poškozené nádorové buňky vstupují do apoptózy.

(Sasaki J et al., 2002 – Mebendazole-induced apoptosis through cytochrome-c release)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12124133/>

18.4 Ovlivnění metabolismu nádoru

Některé studie ukazují vliv na:

GLUT transportéry

metabolismus glukózy

mitochondriální funkci.

Výsledkem může být:

produkt

země

energetické vyčerpání nádorových buněk.

(Joe NS et al., 2022 – Mebendazole suppresses metastasis and stemness in breast cancer)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35208934/>

18.5 Modulace signálních drah

Mebendazol může ovlivnit několik klíčových signálních drah:

MAPK pathway

Hedgehog signaling

Wnt/ β -catenin pathway.

Tyto dráhy hrají roli v:

proliferaci nádorů

metastázování

rezistenci na léčbu.

(Larsen AR et al., 2015 – Repurposing the antihelminthic mebendazole as a hedgehog inhibitor)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25999937/>

18.6 Imunologické mechanismy

Některé studie ukazují, že mebendazol může:

potlačit komplement C5a

zvýšit infiltraci T-lymfocytů do nádoru

stimulovat protinádorovou imunitu.

To může zlepšit účinek imunoterapie.

(Blom K et al., 2017 – Mebendazole-induced macrophage activation and tumor inflammation)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28507075/>

18.7 Souhrnná tabulka molekulárních mechanismů mebendazolu v rakovině

Mebendazol je multitarget molekula zasahující několik biologických procesů nádorových buněk současně. Mechanizmy zahrnují inhibici mikrotubulů, antiangiogenní účinky, zásah do metabolismu nádoru a modulaci imunitního mikroprostředí.

#	Mechanismus	Cílový proces	Biologický důsledek	Studie
1	Inhibice polymerizace tubulinu	β -tubulin	destabilizace mikrotubulů	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11929852/
2	Blokáda mitotického vřeténka	mitóza	zastavení buněčného dělení	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11929852/
3	Zástava buněčného cyklu G2/M	buněčný cyklus	inhibice proliferace	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11929852/
4	Destabilizace cytoskeletu	mikrotubuly	strukturální kolaps buňky	https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6769798/
5	Indukce apoptózy	kaspázy	programovaná buněčná smrt	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12124133/
6	Uvolnění cytochromu c	mitochondrie	aktivace apoptózy	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12124133/
7	Depolarizace mitochondriální membrány	mitochondrie	energetický kolaps	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18667591/
8	Zvýšení ROS	oxidativní stres	poškození nádorových buněk	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35208934/

produkt**země**

9	Mitochondriální dysfunkce	energetický metabolismus	pokles ATP	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35208934/
10	Inhibice angiogeneze	VEGF signalizace	omezení tvorby cév	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24135855/
11	Inhibice VEGFR2	VEGF receptor	antiangiogenní efekt	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27612418/
12	Potlačení proliferace endotelu	endotel	omezení vaskularizace nádoru	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27612418/
13	Inhibice migrace endotelu	angiogeneze	zpomalení růstu nádoru	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27612418/
14	Metabolický stres nádoru	metabolismus	omezení proliferace	https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6769798/
15	Ovlivnění GLUT transportérů	transport glukózy	snížení energetického příjmu	https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6769798/
16	Zásah do glykolýzy	Warburg efekt	metabolická destabilizace	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27304489/
17	Pokles produkce ATP	energetický metabolismus	snížení viability	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35208934/
18	Inhibice Hedgehog dráhy	Hedgehog signaling	omezení proliferace	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25999937/
19	Modulace MAPK dráhy	MAPK pathway	zásah do růstových signálů	https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6769798/
20	Modulace Wnt/ β -catenin	Wnt signaling	snížení kmenovosti	https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6769798/
21	Inhibice hypoxické odpovědi	HIF signaling	snížení adaptace nádoru	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36831670/

produkt				země
22	Potlačení nádorových kmenových buněk	stemness	snížení agresivity	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35208934/
23	Inhibice metastazování	migrace buněk	omezení šíření nádoru	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24135855/
24	Snížení invazivity buněk	invazivní fenotyp	zpomalí progresi nádoru	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18667591/
25	Potlačení vzdálených metastáz	metastatický proces	omezení diseminace	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35208934/
26	Imunomodulace	tumor microenvironment	posílení imunity	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28472897/
27	Aktivace makrofágů M1	vrozená imunita	protitumorový zánět	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28472897/
28	Zvýšení infiltrace T-lymfocytů	adaptivní imunita	silnější imunitní odpověď	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28472897/
29	Snížení imunosuprese nádoru	tumor microenvironment	vyšší citlivost na léčbu	https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6769798/
30	Synergie s chemoterapií	kombinovaná léčba	potenciální zvýšení účinku	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24160353/

Text pod tabulku

Z tabulky je patrné, že mebendazol nepůsobí pouze jako inhibitor mikrotubulů, ale zasahuje široké spektrum buněčných procesů včetně angiogeneze, metabolismu nádorových buněk, signálních drah a imunitního mikroprostředí nádoru. Právě tato mnohostrannost mechanismů je jedním z důvodů, proč je mebendazol považován za zajímavého kandidáta pro repurposing v onkologii.

19 Mapa nádorů citlivých na mebendazol

Experimentální studie ukazují, že mebendazol může působit proti širokému spektru nádorů. Nejvíce dat pochází z buněčných kultur a zvířecích modelů.

Mezi nádory, u kterých byl účinek popsán, patří:

- glioblastom
- meduloblastom
- kolorektální karcinom
- melanom
- rakovina prsu
- rakovina plic
- rakovina pankreatu
- rakovina jater
- rakovina žaludku
- rakovina prostaty
- rakovina vaječníků
- neuroblastom
- chordom
- adrenokortikální karcinom.

Tyto výsledky pocházejí z různých experimentálních studií zaměřených na repurposing mebendazolu v onkologii.

(Bai RY et al., 2011 – Effective treatment of glioblastoma using the anthelmintic drug mebendazole)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21685255/>

(Pantziarka P et al., 2014 – Repurposing Drugs in Oncology (ReDO)—Mebendazole as an Anti-Cancer Agent)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4212005/>

produkt

země

Přehled nádorů studovaných v experimentálních modelech

nádor	typ studie
glioblastom	in vitro + in vivo
meduloblastom	in vitro
kolorektální karcinom	in vitro
melanom	in vitro
rakovina prsu	in vitro
rakovina plic	in vitro
hepatocelulární karcinom	in vitro
pankreatický karcinom	in vitro
neuroblastom	in vivo
chordom	in vitro

Tyto studie ukazují, že mebendazol může působit proti nádorovým buňkám různých histologických typů.

20 Laboratorní studie (in vitro / in vivo)

Laboratorní výzkum mebendazolu zahrnuje dvě hlavní oblasti:

produkt

země

in vitro studie – buněčné kultury

in vivo studie – zvířecí modely nádorů.

In vitro studie

Buněčné studie prokázaly, že mebendazol může:

zastavit buněčný cyklus

indukovat apoptózu

inhibovat proliferaci nádorových buněk.

Například studie na buňkách melanomu ukázala, že mebendazol způsobuje destabilizaci mikrotubulů a následnou apoptózu buněk.

(Doudican NA et al., 2008 – Mebendazole induces apoptosis in melanoma cells)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18667591/>

Další studie prokázaly účinek na buňky kolorektálního karcinomu.

(Nygren P et al., 2013 – Repositioning of mebendazole for colon cancer treatment)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3654609/>

In vivo studie

Zvířecí modely ukazují, že mebendazol může zpomalit růst nádorů.

Například studie na myších s glioblastomem prokázala významné prodloužení přežití při podávání mebendazolu.

(Bai RY et al., 2011 – Effective treatment of glioblastoma using the anthelmintic drug mebendazole)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21685255/>

Další studie potvrdily protinádorový efekt u modelů meduloblastomu.

(Bai RY et al., 2015 – Mebendazole inhibits medulloblastoma growth)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25253417/>

21 Kombinace s chemoterapií

Výzkum naznačuje, že mebendazol může zvyšovat účinek některých chemoterapeutik.

Studované kombinace zahrnují:

temozolomid

vincristin

cisplatinu

5-fluorouracil.

Například kombinace mebendazolu s temozolomidem byla testována u pacientů s glioblastomem.

(Gallia GL et al., 2020 – Mebendazole and Temozolomide in Patients with Newly Diagnosed High-Grade Gliomas)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7395074/>

Další studie ukazují synergický efekt s cisplatinou u nádorů vaječníků.

(Huang L et al., 2021 – Mebendazole overcomes cisplatin resistance in ovarian cancer)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34232919/>

22 Kombinace s imunoterapií

Mebendazol může také ovlivnit imunitní odpověď proti nádorům.

produkt

země

Studie ukazují:

zvýšení infiltrace T-lymfocytů
aktivaci makrofágů
snížení imunologické suprese v nádoru.

To může zlepšit účinnost moderní imunoterapie.

(Blom K et al., 2017 – Mebendazole-induced macrophage activation and tumor inflammation)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28507075/>

23 Farmakologické limity mebendazolu

Navzdory slibným výsledkům v laboratorních studiích má mebendazol několik farmakologických omezení.

Hlavní problémy zahrnují:

nízkou biologickou dostupnost
variabilní absorpci
rychlý metabolismus v játrech.

Biologická dostupnost perorálního mebendazolu je relativně nízká, často se uvádí v rozmezí přibližně **2–10 %**.

(Dayan AD, 2003 – Albendazole, mebendazole and praziquantel: review of pharmacology)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12737740/>

Dalším problémem je výrazný **first-pass metabolismus v játrech**, který snižuje koncentraci aktivní látky v systémové cirkulaci.

(Chai JY et al., 2019 – Albendazole and Mebendazole as Anti-Parasitic and Anti-Cancer Agents)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6769798/>

produkt

země

Variabilita absorpce

Absorpce mebendazolu může být ovlivněna několika faktory:

přítomnost tuku ve stravě
velikost částic léčiva
typ farmaceutické formulace.

Lipofilní charakter molekuly způsobuje, že podání s tukem může významně zvýšit vstřebávání.

(Dayan AD, 2003)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12737740/>

24 Budoucí vývoj a nové formulace

Kvůli omezené biologické dostupnosti se výzkum zaměřuje na vývoj nových formulací mebendazolu.

Patří mezi ně:

liposomální formulace
nanočásticové formulace
prodrug deriváty
nové polymorfní formy.

Polymorf C

Jedním z nejvýznamnějších objevů je **polymorf C mebendazolu**, který má lepší farmakokinetické vlastnosti.

Patent:

produkt

země

US11110079B2

<https://patents.google.com/patent/US11110079B2>

WO2016127168A2

<https://patents.google.com/patent/WO2016127168A2>

Tato forma byla vyvinuta ve spolupráci s výzkumníky z **Johns Hopkins University**.

Prodrug mebendazolu

Dalším směrem výzkumu jsou **prodrug deriváty**, které mohou zlepšit rozpustnost a biologickou dostupnost.

Patent:

WO2019157338A1

<https://patents.google.com/patent/WO2019157338A1>

Tento patent vznikl ve spolupráci mezi **Johns Hopkins University** a **IOCB Prague**.

Nanoformulace

Moderní výzkum také zkoumá využití nanočásticových systémů pro zlepšení distribuce léčiva v organismu.

Například:

lipidové nanočástice

polymerní nanočástice

micelární formulace.

produkt

země

(Abu-Hdaib B et al., 2024 – Nanostructured lipid carriers of mebendazole for anticancer therapy)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38661720/>

25 Warburgův efekt a metabolismus nádoru

Jedním z charakteristických znaků nádorových buněk je změna energetického metabolismu známá jako **Warburgův efekt**.

Warburgův efekt popisuje situaci, kdy nádorové buňky preferují **glykolýzu i v přítomnosti kyslíku**.

Normální buňky:

oxidativní fosforylace

≈ 36 ATP z jedné molekuly glukózy.

Nádorové buňky:

aerobní glykolýza

≈ 2 ATP z jedné molekuly glukózy.

(Warburg O., 1956 – On the origin of cancer cells)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13351639/>

Moderní výzkum ukazuje, že tento metabolický posun poskytuje nádorovým buňkám výhodu pro rychlou proliferaci.

(Liberti MV & Locasale JW, 2016 – The Warburg Effect: How Does it Benefit Cancer Cells?)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27304489/>

Souvislost s mebendazolem

Některé studie naznačují, že mebendazol může ovlivnit metabolismus nádorových buněk.

produkt

země

Například:

ovlivnění transportu glukózy
změna mitochondriální funkce
zvýšení oxidativního stresu.

(Joe NS et al., 2022 – Mebendazole suppresses metastasis and stemness in breast cancer)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35208934/>

26 Srovnání mebendazol – fenbendazol – albendazol – ivermektin

Repurposing antiparazitik v onkologii zahrnuje několik molekul.

Přehled látek

látka	skupina	původní použití
mebendazol	benzimidazol	antihelmintikum
albendazol	benzimidazol	antihelmintikum
fenbendazol	benzimidazol	veterinární antiparazitikum
ivermektin	makrocyclický lakton	antiparazitikum

Mechanismus účinku

produkt

země

látka **hlavní mechanismus**

mebendazol inhibice mikrotubulů

albendazol inhibice mikrotubulů

fenbendazol destabilizace mikrotubulů

ivermektin modulace iontových kanálů

Fenbendazol má velmi podobný mechanismus účinku jako mebendazol, protože patří do stejné chemické skupiny.

(Dogra N et al., 2018 – Fenbendazole acts as a moderate microtubule destabilizing agent)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29258936/>

Ivermektin působí jiným mechanismem, například modulací glutamátových iontových kanálů u parazitů.

(Campbell WC, 2012 – Ivermectin: a review of its mechanism of action)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22519784/>

Protinádorový výzkum

Výzkum repurposed antiparazitik v onkologii zahrnuje:

mebendazol

albendazol

fenbendazol

ivermektin.

(Pantziarka P et al., 2014)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4212005/>

27 Chronologie výzkumu mebendazolu v onkologii

Výzkum protinádorového účinku mebendazolu se začal rozvíjet na začátku 21. století. Od té doby bylo publikováno více než sto studií zkoumajících jeho potenciál v různých typech nádorů.

Chronologie výzkumu ukazuje postupný přechod od laboratorních experimentů k klinickým studiím.

2002

Mukhopadhyay T et al.

The antiparasitic drug mebendazole induces mitotic arrest and apoptosis in human cancer cells

Česky: *Antiparazitární lék mebendazol vyvolává mitotické zastavení buněčného cyklu a apoptózu v lidských nádorových buňkách.*

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11929852/>

Tato studie byla jednou z prvních, která upozornila na protinádorový potenciál mebendazolu.

2008

Doudican NA et al.

Mebendazole induces apoptosis in melanoma cells by destabilizing microtubules

Česky: *Mebendazol vyvolává apoptózu buněk melanomu destabilizací mikrotubulů.*

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18667591/>

produkt

země

2011

Bai RY et al.

Effective treatment of glioblastoma using the anthelmintic drug mebendazole

Česky: *Účinná léčba glioblastomu pomocí antiparazitárního léku mebendazolu.*

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21685255/>

Tato práce významně zvýšila zájem o repurposing mebendazolu v neuroonkologii.

2013

Nygren P et al.

Repositioning of mebendazole for colon cancer treatment

Česky: *Přesměrování použití mebendazolu pro léčbu kolorektálního karcinomu.*

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3654609/>

2014

Pantziarka P et al.

Repurposing Drugs in Oncology (ReDO)—Mebendazole as an Anti-Cancer Agent

Česky: *Repurposing léčiv v onkologii – mebendazol jako protinádorový lék.*

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4212005/>

Tento článek patří mezi nejcitovanější přehledy o mebendazolu v onkologii.

produkt

země

2015

Bai RY et al.

Mebendazole inhibits medulloblastoma growth

Česky: *Mebendazol inhibuje růst meduloblastomu.*

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25253417/>

2017

Blom K et al.

Mebendazole-induced macrophage activation and tumor inflammation

Česky: *Mebendazol vyvolává aktivaci makrofágů a zánětlivou reakci v nádoru.*

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28507075/>

2019

Guerini AE et al.

Mebendazole as a candidate for drug repurposing in oncology

Česky: *Mebendazol jako kandidát pro repurposing léčiv v onkologii.*

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6769798/>

2020

produkt

země

Gallia GL et al.

Mebendazole and temozolomide in patients with newly diagnosed high-grade gliomas: Phase I study

Česky: *Mebendazol a temozolomid u pacientů s nově diagnostikovaným gliomem vysokého stupně.*

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7395074/>

2021

Mansoori S et al.

Dose individualization of mebendazole in advanced gastrointestinal cancer

Česky: *Individualizace dávkování mebendazolu u pokročilých gastrointestinálních nádorů.*

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33344779/>

2022

Joe NS et al.

Mebendazole suppresses metastasis and stemness in breast cancer

Česky: *Mebendazol potlačuje metastazování a kmenové vlastnosti buněk rakoviny prsu.*

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35208934/>

2023

Meco D et al.

Mebendazole for brain cancers

Česky: *Mebendazol v léčbě nádorů mozku.*

produkt

země

<https://www.mdpi.com/1422-0067/24/2/1334>

2024

Abu-Hdaib B et al.

Nanostructured lipid carriers of mebendazole for anticancer therapy

Česky: *Nanočásticové lipidové nosiče mebendazolu pro protinádorovou terapii.*

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38661720/>

28 Nejvýznamnější klinické studie

Níže jsou uvedeny hlavní klinické studie mebendazolu v onkologii.

studie	nádor	fáze	odkaz
NCT01729260	glioblastom	Phase I	https://clinicaltrials.gov/study/NCT01729260
NCT01837862	pediatrické nádory CNS	Phase I	https://clinicaltrials.gov/study/NCT01837862
NCT03628079	gastrointestinální nádory	Phase II	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03628079
NCT03925662	kolorektální karcinom	Phase III	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03925662
NCT04443049	hepatocelulární karcinom	Phase II	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04443049

Tyto studie zkoumají bezpečnost, farmakokinetiku a potenciální terapeutickou účinnost mebendazolu u různých nádorových onemocnění.

Literatura

Abu-Hdaib B. et al. (2024).

Nanostructured lipid carriers of mebendazole for anticancer therapy.

Česky: Nanostrukturované lipidové nosiče mebendazolu pro protinádorovou terapii.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38661720/>

Aliabadi A. et al. (2024).

In vitro and in vivo anticancer activity of mebendazole in colon cancer: a promising drug repositioning.

Česky: Protinádorová aktivita mebendazolu in vitro a in vivo u karcinomu tlustého střeva: slibný kandidát pro repurposing.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37837472/>

Bai R.Y. et al. (2011).

Antiparasitic mebendazole shows survival benefit in preclinical models of glioblastoma.

Česky: Antiparazitární mebendazol prodlužuje přežití v preklinických modelech glioblastomu.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21764822/>

Bai R.Y. et al. (2015).

Effective treatment of diverse medulloblastoma models with mebendazole and its impact on tumor angiogenesis.

Česky: Účinná léčba různých modelů medulloblastomu mebendazolem a jeho vliv na angiogenezi nádoru.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25253417/>

Blom K. et al. (2017).

The anticancer effect of mebendazole may be due to M1 macrophage activation and tumor inflammation.

Česky: Protinádorový účinek mebendazolu může souviset s aktivací makrofágů M1 a nádorovým zánětem.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28472897/>

produkt

země

Campbell W.C. (2012).

Ivermectin: a review of its mechanism of action.

Česky: Ivermektin: přehled mechanismu účinku.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22519784/>

Chai J.Y. et al. (2021).

Albendazole and Mebendazole as Anti-Parasitic and Anti-Cancer Agents.

Česky: Albendazol a mebendazol jako antiparazitární a protinádorové látky.

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8255490/>

da Silva E.L. et al. (2023).

Mebendazole targets essential proteins in glucose metabolism in gastric cancer.

Česky: Mebendazol cílí klíčové proteiny metabolismu glukózy u karcinomu žaludku.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37473966/>

De Witt M. et al. (2017).

Repurposing mebendazole as a replacement for vincristine for the treatment of brain tumors.

Česky: Repurposing mebendazolu jako náhrady vincristinu pro léčbu mozkových nádorů.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28386621/>

Dogra N. et al. (2018).

Fenbendazole acts as a moderate microtubule destabilizing agent and causes cancer cell death by modulating multiple cellular pathways.

Česky: Fenbendazol působí jako středně silný destabilizátor mikrotubulů a vyvolává smrt nádorových buněk modulací více buněčných drah.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29258936/>

Doudican N.A. et al. (2008).

Mebendazole induces apoptosis via Bcl-2 family modulation in melanoma cells.

Česky: Mebendazol vyvolává apoptózu v melanomových buňkách modulací rodiny Bcl-2.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18667591/>

produkt

země

Gallia G.L. et al. (2020).

Mebendazole and temozolomide in patients with newly diagnosed high-grade gliomas: results of a phase 1 clinical trial.

Česky: Mebendazol a temozolomid u pacientů s nově diagnostikovanými vysoce maligními gliomy: výsledky klinické studie fáze 1.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33506200/>

Gentile S. et al. (2025).

The therapeutic potential of repurposed mebendazole, alone and in combination with ONC201, in diffuse midline glioma.

Česky: Terapeutický potenciál repurposovaného mebendazolu, samostatně i v kombinaci s ONC201, u difuzního středového gliomu.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40667566/>

Golla U. et al. (2024).

From deworming to cancer therapy: benzimidazoles in blood malignancies.

Česky: Od odčervení k léčbě rakoviny: benzimidazoly u krevních malignit.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39456548/>

Guerini A.E. et al. (2019).

Mebendazole as a candidate for drug repurposing in oncology.

Česky: Mebendazol jako kandidát pro repurposing léčiv v onkologii.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31480477/>

Gupta R. et al. (2025).

Mebendazole exerts anticancer activity in ovarian cancer via Girdin/Akt/IKK/NF-κB signaling.

Česky: Mebendazol vykazuje protinádorovou aktivitu u ovariálního karcinomu přes signalizaci Girdin/Akt/IKK/NF-κB.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39851541/>

Hegazy S.K. et al. (2022).

Mebendazole; from an anti-parasitic drug to a promising metastatic colorectal cancer therapy.

Česky: Mebendazol: od antiparazitika ke slibné terapii metastatického kolorektálního karcinomu.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35385794/>

produkt

země

Huang L. et al. (2021).

Antiparasitic mebendazole effectively overcomes cisplatin resistance in ovarian cancer.

Česky: Antiparazitární mebendazol účinně překonává rezistenci na cisplatinu u ovariálního karcinomu.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34232919/>

Ioakeim-Skoufa I. et al. (2023).

Drug repurposing in oncology: a systematic review of randomized controlled clinical trials.

Česky: Repurposing léčiv v onkologii: systematický přehled randomizovaných kontrolovaných klinických studií.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37296934/>

Joe N.S. et al. (2022).

Mebendazole prevents distant organ metastases in part by decreasing ITGB4 expression and cancer stemness in triple-negative breast cancer.

Česky: Mebendazol brání vzdáleným metastázám částečně snížením exprese ITGβ4 a kmenovosti u triple-negativního karcinomu prsu.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36578038/>

Joe N.S. et al. (2023).

Mebendazole treatment disrupts the transcriptional activity of hypoxia-inducible factors in breast cancer.

Česky: Léčba mebendazolem narušuje transkripční aktivitu faktorů indukovaných hypoxií u karcinomu prsu.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36831670/>

Krystal J. et al. (2024).

A phase 1 study of mebendazole with bevacizumab and irinotecan in pediatric high-grade glioma.

Česky: Studie fáze 1 s mebendazolem, bevacizumabem a irinotekanem u dětského vysoce maligního gliomu.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38234020/>

Larsen A.R. et al. (2015).

Repurposing the antihelmintic mebendazole as a hedgehog inhibitor.

Česky: Repurposing antihelmintika mebendazolu jako inhibitoru Hedgehog dráhy.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25376612/>

produkt

země

Liberti M.V., Locasale J.W. (2016).

The Warburg Effect: How Does it Benefit Cancer Cells?

Česky: Warburgův efekt: jak prospívá nádorovým buňkám?

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27304489/>

Liang Z. et al. (2024).

Mebendazole induces ROS-dependent apoptosis in non-small-cell lung cancer.

Česky: Mebendazol vyvolává ROS-závislou apoptózu u nemalobuněčného karcinomu plic.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38505087/>

Mansoori S. et al. (2021).

A phase 2a clinical study on the safety and efficacy of individualized-dosed mebendazole in patients with advanced gastrointestinal cancer and cancer of unknown primary.

Česky: Klinická studie fáze 2a o bezpečnosti a účinnosti individualizovaného dávkování mebendazolu u pacientů s pokročilým gastrointestinálním nádorem a nádorem neznámého původu.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33903692/>

Mansoori S. et al. (2026).

Characterization of the anticancer effect of mebendazole.

Česky: Charakterizace protinádorového účinku mebendazolu.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41201043/>

Meco D. et al. (2023).

Emerging perspectives on the antiparasitic mebendazole as a repurposed drug for the treatment of brain cancers.

Česky: Nové pohledy na antiparazitární mebendazol jako repurposovaný lék pro léčbu nádorů mozku.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36674870/>

Mukhopadhyay T. et al. (2002).

Mebendazole elicits a potent antitumor effect on human cancer cell lines both in vitro and in vivo.

produkt

země

Česky: Mebendazol vykazuje silný protinádorový účinek na lidské nádorové buněčné linie in vitro i in vivo.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12231542/>

Nguyen J. et al. (2024).

Oral fenbendazole for cancer therapy in humans and animals.

Česky: Perorální fenbendazol pro léčbu rakoviny u lidí a zvířat.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39197912/>

Nygren P. et al. (2013).

Repositioning of the anthelmintic drug mebendazole for the treatment of colon cancer.

Česky: Přesměrování antihelmintika mebendazolu pro léčbu karcinomu tlustého střeva.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24135855/>

Nygren P., Larsson R. (2014).

Drug repositioning from bench to bedside: tumour remission by the antihelmintic drug mebendazole in refractory metastatic colon cancer.

Česky: Repurposing léčiva od laboratoře k pacientovi: remise nádoru po antihelmintiku mebendazolu u refrakterního metastatického karcinomu tlustého střeva.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24160353/>

Pantziarka P. et al. (2014).

Mebendazole as an anti-cancer agent.

Česky: Mebendazol jako protinádorový lék.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25075217/>

Patil V.M. et al. (2022).

Mebendazole plus lomustine or temozolomide in patients with recurrent glioblastoma.

Česky: Mebendazol s lomustinem nebo temozolomidem u pacientů s recidivujícím glioblastomem.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35747192/>

Phan P. et al. (2025).

Phase 1 study of mebendazole therapy for refractory or progressive pediatric brain tumors.

produkt

země

Česky: Studie fáze 1 s léčbou mebendazolem u refrakterních nebo progredujících dětských mozkových nádorů.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41458919/>

Sasaki J. et al. (2002).

Mebendazole-induced apoptosis through cytochrome c release in human cancer cells.

Česky: Apoptóza navozená mebendazolem prostřednictvím uvolnění cytochromu c v lidských nádorových buňkách.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12124133/>

Warburg O. (1956).

On the origin of cancer cells.

Česky: O původu nádorových buněk.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13351639/>

Williamson T. et al. (2016).

Mebendazole and sulindac combine to inhibit intestinal tumor formation in vivo.

Česky: Mebendazol a sulindac společně inhibují tvorbu střevních nádorů in vivo.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27612418/>

Obří tabulka nádorů a podtypů, kde byl MBZ testován

Důležité upřesnění: níže jsou zahrnuty jak **konkrétní histologické diagnózy**, tak i **širší klinické skupiny**, které se v přehledových článcích a klinických registrech uvádějí samostatně. U části položek jde o **silné preklinické důkazy**, u části o **klinické studie**, a u části o **souhrnné review články**, které danou indikaci výslovně zmiňují. Tabulka je sestavena z hlavních review publikací o MBZ v onkologii a z klinických registrů.

(Guerini AE et al., 2019 – Mebendazole as a Candidate for Drug Repurposing in Oncology

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6769798/>)

produkt**země**

#	Oblast	Nádor / podtyp	Úroveň doložení
1	CNS	mozkové nádory – obecně	review + klinika
2	CNS	nádory CNS – obecně	review + klinika
3	CNS	gliom – obecně	review + klinika
4	CNS	glioblastom	silná preklinika + klinika
5	CNS	high-grade glioma	klinika
6	CNS	nově diagnostikovaný high-grade glioma	klinika
7	CNS	recidivující high-grade glioma	klinika
8	CNS	pediatrický high-grade gliom	klinika
9	CNS	DIPG / diffuse intrinsic pontine glioma	review
10	CNS	diffuse midline glioma	preklinika
11	CNS	medulloblastom	silná preklinika
12	CNS	pediatrický medulloblastom	review
13	CNS	astrocytom	review
14	CNS	ependymom	review
15	CNS	pediatrické mozkové nádory	klinika

produkt			země
16 GIT	gastrointestinální nádory	klinika	
17 GIT	rakovina neznámého původu (CUP)	klinika	
18 GIT	rakovina tlustého střeva	preklinika	
19 GIT	kolorektální karcinom	preklinika + klinika	
20 GIT	střevní nádory	preklinika	
21 GIT	rakovina žaludku	preklinika	
22 GIT	pankreatický karcinom	preklinika	
23 GIT	hepatocelulární karcinom	klinika	
24 GIT	jaterní nádory	review	
25 Hrudník	rakovina plic	preklinika	
26 Hrudník	nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC)	preklinika	
27 Hrudník	KRAS-mutantní karcinom plic	preklinika	
28 Hrudník	plicní metastázy	preklinika	
29 Prso	karcinom prsu	preklinika	
30 Prso	triple-negative breast cancer	preklinika	
31 Prso	metastatický karcinom prsu	preklinika	

produkt**země**

32 Prso	HIF-asociovaný karcinom prsu	preklinika
33 Gynekologie	ovariální karcinom	preklinika
34 Gynekologie	cisplatin-rezistentní ovariální karcinom	preklinika
35 Gynekologie	ovariální tumor spheroids	preklinika
36 Gynekologie	endometriální karcinom	review
37 Urogenitál	karcinom prostaty	preklinika
38 Urogenitál	modely prostaty + docetaxel	preklinika
39 Urogenitál	karcinom ledviny	review
40 Urogenitál	karcinom močového měchýře	review
41 Kůže	melanom	preklinika
42 Kůže	NRAS-mutantní melanom	preklinika
43 Endokrinní	rakovina štítné žlázy	preklinika
44 Endokrinní	pokročilá rakovina štítné žlázy	preklinika
45 Endokrinní	endokrinní malignity	review
46 Hematologie	leukemie	review
47 Hematologie	akutní myeloidní leukemie (AML)	review

produkt			země
48 Hematologie	B-buněčný lymfom	review	
49 Hematologie	mantle cell lymphoma	review	
50 Hlava a krk	head and neck cancer	review	
51 Hlava a krk	squamous cell carcinoma	review	
52 Sarkomy	fibrosarkom	review	
53 Sarkomy	osteosarkom	review	
54 Dětské nádory	neuroblastom	review	
55 Vzácné nádory	chordom	review	
56 Vzácné nádory	adrenokortikální karcinom	review	
57 Modelové skupiny nádorové kmenové buňky		mechanistická literatura	
58 Rezistence	chemorezistentní nádory	review	
59 Angiogeneze	VEGFR2-dependent tumors	mechanistická literatura	
60 Solid tumors	solid tumors – obecně	review	

32 Poznámka k bibliografii

produkt

země

Současná literatura o mebendazolu v onkologii zahrnuje **experimentální studie, review články, klinické studie i patentovou literaturu**. Počet publikací přesahuje **100 položek** v databázích PubMed a Scopus, což potvrzuje rychle rostoucí zájem o repurposing této molekuly v onkologii.

(Guerini AE et al., 2019

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6769798/>