

 GRADA®

NOVÁ PROTINÁDOROVÁ
LÉČIVA A LÉČEBNÉ
STRATEGIE
V ONKOLOGII

Pavel Klener
Pavel Klener jr.

Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy

Všechna práva vyhrazena. Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována a šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele. Neoprávněné užití této knihy bude **trestně stíháno**.

Používání elektronické verze knihy je umožněno jen osobě, která ji legálně nabyla a jen pro její osobní a vnitřní potřeby v rozsahu stanoveném autorským zákonem. Elektronická kniha je datový soubor, který lze užívat pouze v takové formě, v jaké jej lze stáhnout s portálu. Jakékoliv neoprávněné užití elektronické knihy nebo její části, spočívající např. v kopírování, úpravách, prodeji, pronajímání, půjčování, sdělování veřejnosti nebo jakémkoliv druhu obchodování nebo neobchodního šíření je zakázáno! Zejména je zakázána jakákoliv konverze datového souboru nebo extrakce části nebo celého textu, umístování textu na servery, ze kterých je možno tento soubor dále stahovat, přitom není rozhodující, kdo takovéto sdílení umožnil. Je zakázáno sdělování údajů o uživatelském účtu jiným osobám, zasahování do technických prostředků, které chrání elektronickou knihu, případně omezují rozsah jejího užití. Uživatel také není oprávněn jakkoliv testovat, zkoušet či obcházet technické zabezpečení elektronické knihy.





Copyright © Grada Publishing, a.s.

Prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc., MUDr. Pavel Klener jr., Ph.D.

NOVÁ PROTINÁDOROVÁ LÉČIVA A LÉČEBNÉ STRATEGIE V ONKOLOGII

Recenze:

Prof. MUDr. Jiří Mayer, CSc.

Prof. MUDr. Bohuslav Melichar, Ph.D.

© Grada Publishing, a.s., 2010

Cover Design © Grada Publishing, a.s., 2010

Vydala Grada Publishing, a.s.

U Průhonu 22, Praha 7

jako svou 3834. publikaci

Odpovědný redaktor PhDr. Alena Palčová

Sazba a zlom Antonín Plicka

Obrázky podle předloh autorů překreslila Miloslava Krédlová.

Počet stran 232

1. vydání, Praha 2010

Vytiskly Tiskárny Havlíčkův Brod, a.s.

Husova ulice 1881, Havlíčkův Brod

Publikace je podpořena projekty VZ MSM0021620808, VZ MSM0021620806, LC 06044.



Autoři a nakladatelství děkují za finanční podporu firmám VAMEX, spol. s r.o.
a VALEANT Czech Pharma s.r.o.

Názvy produktů, firem apod. použité v této knize mohou být ochrannými známkami nebo registrovanými ochrannými známkami příslušných vlastníků, což není zvláštním způsobem vyznačeno.

Postupy a příklady v knize, rovněž tak informace o lécích, jejich formách, dávkování a aplikaci jsou sestaveny s nejlepším vědomím autorů. Z jejich praktického uplatnění ale nevyplyvají pro autory ani pro nakladatelství žádné právní důsledky.

Všechna práva vyhrazena. Tato kniha ani její část nesmějí být žádným způsobem reprodukovány, ukládány či rozšiřovány bez písemného souhlasu nakladatelství.

ISBN 978-80-247-2808-7 (tištěná verze)

ISBN 978-80-247-6988-2 (elektronická verze ve formátu PDF)

© Grada Publishing, a.s. 2011



Obsah

Předmluva IX

OBECNÁ ČÁST

Přehled protinádorových léčebných přístupů a mechanismy jejich působení

Úvod	3	2.5.1 Alkylační látky	38
1 Chemoprevence	7	2.5.2 Interkalační látky	39
1.1 Retinoidy a rexinoidy	7	2.5.3 Látky působící rozštěpení molekuly DNA	39
1.2 Antiestrogeny a inhibitory aromatáz	8	2.5.4 Inhibitory DNA topoisomeráz	39
1.3 Nesteroidní antirevmatika a inhibitory COX2	9	2.6 Antimitotika – inhibice průchodu buněčným cyklem	40
1.4 Inhibitory 5 α -reduktázy	9	2.6.1 Poškození cytoskeletu	40
1.5 Deltanoidy	9	2.6.2 Inhibitory aurora kináz	41
1.6 Přírodní látky	10	2.6.3 Inhibitory cyklin dependentních kináz (CDKi)	42
1.7 Vakcíny	10	2.7 Jiné mechanismy protinádorového účinku	43
1.8 Jiné chemopreventivní látky	11	2.7.1 Inhibice proteosyntézy	43
Literatura	11	2.7.2 Inhibice degradace proteinů	43
2 Konvenční protinádorová chemoterapie	13	2.7.3 Poškození buněčné membrány	43
Úvod	13	2.7.4 Další možné mechanismy	43
2.1 Apoptóza a její regulace	21	2.8 Modifikované formy konvenčních cytostatik	45
2.1.1 Receptorová apoptóza	21	Literatura	46
2.1.2 Mitochondriální apoptóza	25	3 Epigenetická chemoterapeutika	47
2.1.3 Regulátory apoptózy	27	3.1 Inhibitory DNA metyl-transferáz (DNMTi)	48
2.2 p53 – dvojí role v inhibici onkogeneze	28	3.2 Inhibitory histon deacetyláz (HDACi)	48
2.3 Buněčný cyklus	32	Literatura	51
2.4 Antimetabolity – inhibice klíčových enzymů metabolismu	35	4 Fotodynamická terapie	53
2.4.1 Antifolika	35	Literatura	54
2.4.2 Purinová a pyrimidinová analoga	37		
2.4.3 Analoga adeninu a cytosinu	37		
2.5 Genotoxická cytostatika – inhibice replikace a transkripce	38		

5 Možnosti posílení účinku chemoterapie	55	10 Cílená léčba I: terapie cílená na nádorové buňky – inhibice růstu nádoru	85
5.1 Antidota a protektiva	55	Úvod	85
5.2 Chemosenzibilizátory	55	10.1 Cílená terapie a biomarkery	87
5.3 Omezení rezistence	56	10.2 Cílená léčba Ia: inhibice proliferace	89
5.3.1 Obecné mechanismy vzniku rezistence	56	10.2.1 Inhibice receptorových tyrozinkináz ...	89
5.3.2 Mnohočetná léková rezistence	57	10.2.2 Inhibice nerekceptorových proteinů s tyrozinkinázovou aktivitou	92
Literatura	58	10.2.3 Inhibice proteinu RAS	93
6 Hormonální léčba	59	10.2.4 Inhibice signální dráhy RAF-MEK-ERK	96
6.1 Principy hormonální léčby	59	10.2.5 Inhibice kaskády JAK-STAT	97
6.1.1 Hormony a nádorový růst	59	10.2.6 Inhibice signální dráhy PI3K-AKT-mTOR	97
6.1.2 Hormonální receptory	60	10.2.7 Inhibice proteinkinázy C	100
6.2 Různé modalitty hormonální léčby	60	10.2.8 Inhibice proteasomu – inhibice NFκB	101
6.3 Rezistence na hormonální léčbu	62	10.3 Cílená léčba Ib: inhibice sebeobnovy	102
Literatura	62	10.3.1 Sebeobnova, proliferace, diferenciace	102
7 Indukce diferenciace	63	10.3.2 Inhibice telomeráz	103
Literatura	64	10.3.3 Inhibice signálních kaskád podílejících se na regulaci sebeobnovy	105
8 Imunoterapie	65	10.4 Cílená léčba Ic: indukce apoptózy	107
8.1 Formy imunoterapie	67	10.4.1 Přímá indukce apoptózy	108
8.1.1 Nespecifická stimulace imunitního systému	67	10.4.2 Nepřímá indukce apoptózy	109
8.1.2 Pasivní (adoptivní) imunoterapie	67	Literatura	111
8.1.3 Aktivní imunoterapie – nádorové vakcíny	68	11 Cílená léčba II: terapie cílená na nádorové mikroprostředí – inhibice šíření nádoru	113
8.2 Cytokiny	69	11.1 Inhibice angiogeneze	113
8.2.1 Interferony (IFN)	70	11.1.1 Nejdůležitější regulátory angiogeneze	115
8.2.2 Interleukiny	71	11.1.2 Inhibice lymfangiogeneze	123
8.2.3 Hematopoetické růstové faktory	72	11.2 Inhibice invazivity a metastazování	123
8.2.4 Smrtící ligandy	74	11.2.1 Metastatická kaskáda	123
8.3 Syntetické imunomodulátory	74	11.2.2 Inhibice metastatické kaskády	126
8.3.1 Thalidomid a IMiDs	74	Literatura	129
Literatura	75	12 Základy genové terapie	131
9 Monoklonální protilátky	77	12.1 Různé modalitty genové terapie	131
9.1 Mechanismus účinku monoklonálních protilátek	77	12.2 Přímá a nepřímá posttranskripční regulace	132
9.1.1 Mechanismus účinku monoklonálních protilátek (MoAb)	77	Literatura	133
9.2 Klasifikace monoklonálních protilátek	78		
9.3 Monoklonální protilátky nové generace	82		
Literatura	84		

SPECIÁLNÍ ČÁST

Přehled nově zaváděných přípravků

<p>Úvod 137</p> <p>13 Nově zaváděná konvenční cytostatika 139 Literatura 145</p> <p>14 Modifikované formy konvenčních chemoterapeutik 147 Literatura 149</p> <p>15 Epigenetická cytostatika 151 Literatura 153</p> <p>16 Imunomodulační látky 155 Literatura 156</p> <p>17 Monoklonální protilátky 157 17.1 Protilátky proti membránovým antigenům leukocytů 157 17.2 Konjugované protilátky 160 17.3 Protilátky proti receptorům rodiny EGFR/ERBB/HER 162 17.4 Protilátky s antiangiogenním účinkem 164 17.5 Agonistické protilátky s přímým proapoptotickým účinkem 165 17.6 Bispecifické/trifunkční protilátky 165 17.7 Různé perspektivní protilátky 166 Literatura 168</p> <p>18 Inhibitory proteinů s tyrozinkinázovou aktivitou (TKI) 169</p>	<p>18.1 TKI s převážným účinkem na nереceptorové tyrozinkinázové proteiny ABL (BCR-ABL) a SRC 169</p> <p>18.2 TKI s převážným účinkem na tyrozinkinázové domény receptorů rodiny EGFR/ERBB/HER 171</p> <p>18.3 TKI s převážným účinkem na angiogenezi 174</p> <p>18.4 Multikinázové TKI 175 Literatura 176</p> <p>19 Další inhibitory signálního přenosu 177 19.1 Inhibitory farnesyltransferázy 177 19.2 Inhibitory mTOR 177 19.3 Inhibitory proteinů tepelného šoku (HSP) 179 19.4 Inhibitory proteinkinázy C 179 Literatura 180</p> <p>20 Induktory apoptózy 181 Literatura 183</p> <p>21 Inhibitory proteasomu 185 Literatura 186</p> <p>22 Různé perspektivní látky 187 Literatura 190</p> <p>Závěry 191</p> <p>Zkratky 193</p> <p>Rejstřík 199</p> <p>O autorech 211</p>
---	--



Předmluva

Podnětem pro sepsání této monografie byla absence souhrnné publikace o nových možnostech protinádorové léčby v domácí literatuře. Lékařská i laická veřejnost je sice takřka denně doslova zahlcována množstvím informací a údajů o desítkách nově testovaných perspektivních léků, často zahrnovaných pod pojem biologická či cílená léčba. Podle našeho názoru však zcela chybí (a v jednotlivém přehledovém článku je to v podstatě nemožné) zasazení jednotlivých léků do širšího kontextu protinádorové léčby. Rozhodli jsme se proto vytvořit přehledovou monografii, která by na základě předem definovaného klíče – v případě naší monografie na základě dominantního protinádorového účinku jednotlivých léků – rozdělila stovky nově zaváděných molekul do logických skupin a podskupin se zvláštním důrazem na objasnění molekulárních mechanismů jejich působení. Na tomto místě bychom se rádi zmínili o dvou termínech, které nově zaváděné léky mnohdy provází – a to **biologická léčba** a **cílená léčba**. Termín biologická léčba považujeme za poněkud zavádějící, neboť obvykle neodpovídá dané skutečnosti. Mnohé z nově zaváděných „biologických“ léků patří svým složením mezi syntetické nízkomolekulární chemické sloučeniny. Naproti tomu pod pojem biologické léčby by bylo možné zahrnout

nejrůznější biologické produkty, včetně léčení nekrotické tkáně červy apod. Z těchto důvodů jsme se v předkládané monografii termínu biologická léčba vyhnuli. Mnohem vhodnější označení pro většinu nově zaváděných léků s více či méně selektivním účinkem na nádorové populace je podle našeho názoru cílená léčba. Tento termín je běžný ve světové literatuře (*targeted therapy*, *Gezielte Therapie*, *therapie cible* apod.) a označuje léky vyvinuté na základě poznání patofyziologie jednotlivých malignit s cílem pokud možno selektivně zasáhnout nádorovou populaci a současně minimalizovat toxické vedlejší účinky vůči zdravým tkáním. Proto jsme v této monografii použili zastřešující termín cílená léčiva pro většinu nově zaváděných léků jako protiklad (či doplněk) ke skupině konvenčních chemoterapeutik. Je však nutné zdůraznit, že pokroky v léčbě zhoubných nádorů nepřinesly pouze látky cíleně zasahující do aberantních signálních drah nádorových buněk, ale také některá nová „konvenční“ cytostatika nebo nové modifikace klasických chemoterapeutik. Do textu jsme zařadili i několi „boxů“, v nichž prezentujeme některé dodatkové informace či poznámky z historie protinádorové léčby. Literární odkazy uvádíme na závěr každé kapitoly a omezili jsme je jen na přehledné články nebo zásadní zdroje.

Autoři

Obecná část

Přehled protinádorových léčebných přístupů a mechanismy jejich působení



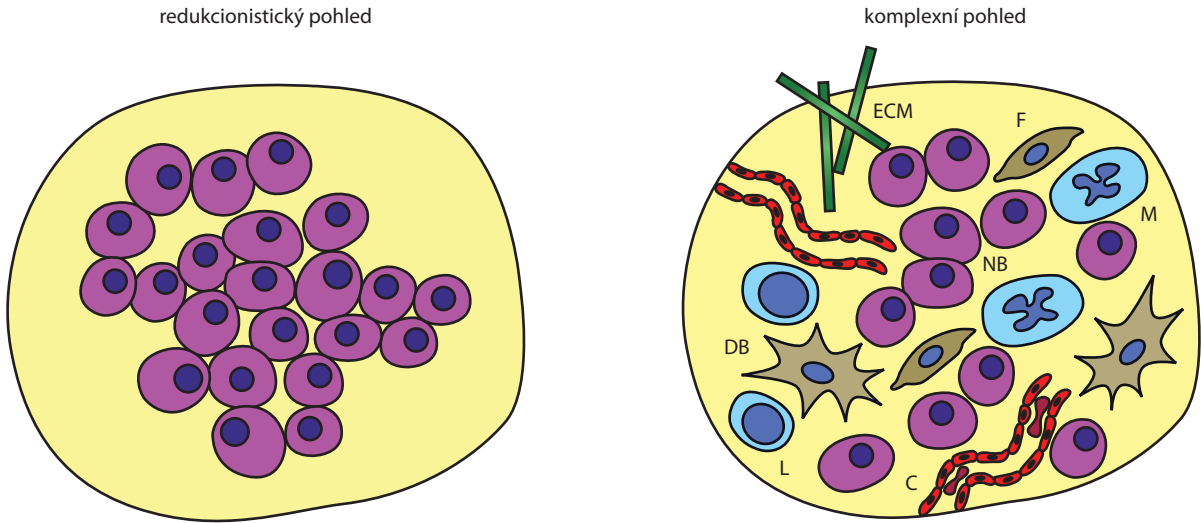


Úvod

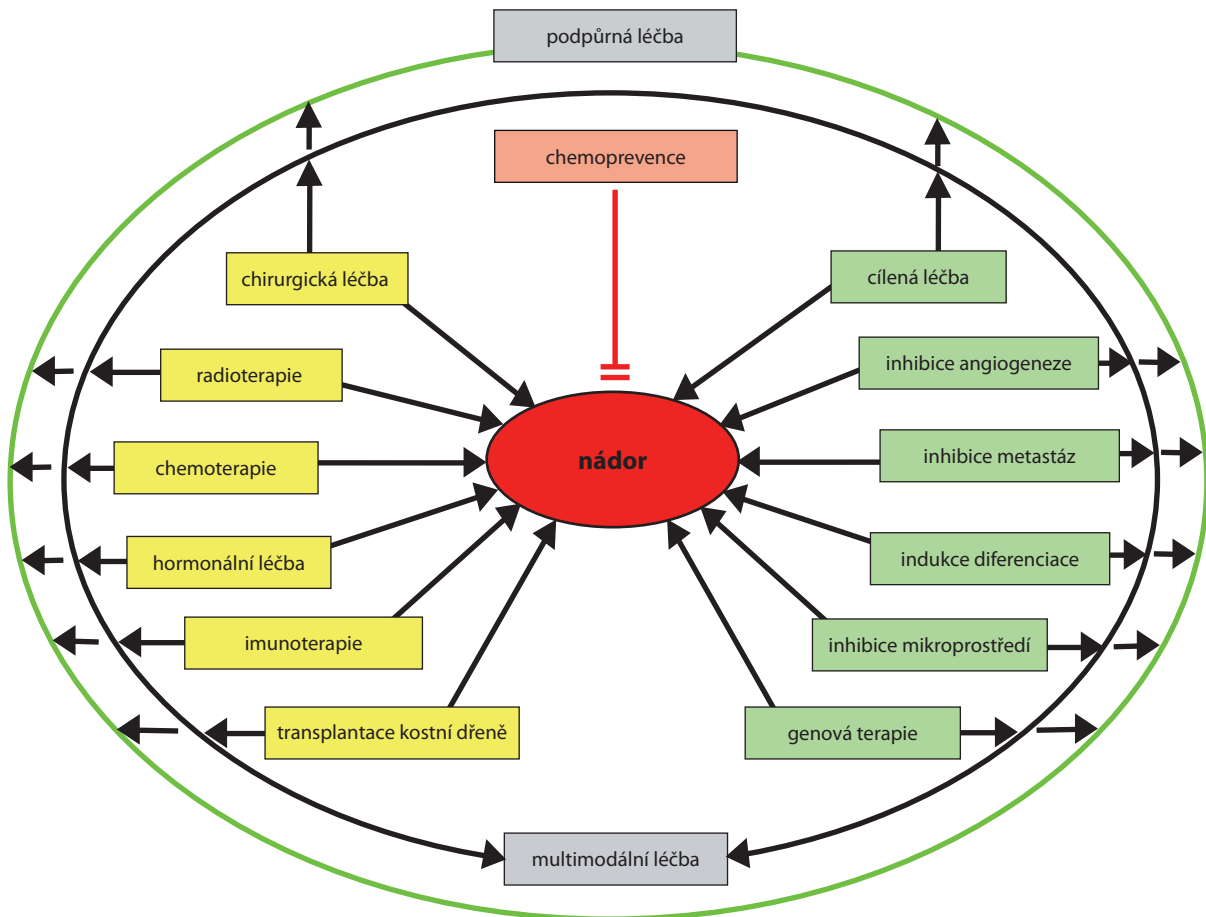
Zhoubná nádorová onemocnění představují závažný celospolečenský problém. Ačkoliv paleo-onkologické studie přinášejí svědectví o výskytu zhoubných nádorů již v době prehistorické, teprve v minulém století se nádorová onemocnění dostala do popředí zájmu. Medicína se logicky soustředovala na léčbu nejrůznějších závažných a smrtících onemocnění, zejména infekcí, kdežto léčba nádorových onemocnění zůstávala mimo hlavní zájem lékařů a byla velmi nedokonalá. Jedinou protinádorovou léčebnou metodou zůstávala až do 20. let 20. století léčba chirurgická, byť její možnosti byly značně omezené. Zcela nový způsob protinádorové terapie představoval objev a využití rentgenových paprsků. Jak chirurgická léčba, tak radioterapie se postupně zdokonalovaly. Pokroky v operační technice a anesteziologii umožňovaly stále odvážnější a radikálnější výkony, zlepšovala se i ozařovací technika, postupně se zaváděly nové zdroje ionizujícího záření s větší účinností na nádor a s menším rizikem poškození normálních tkání. Teprve ve 40. letech minulého století lze pozorovat nesmělé začátky uplatnění nového léčebného přístupu – *chemoterapie*, a to objev alkylačních látek a později antimetabolitů (metotrexát). Z původně doplňkové metody se chemoterapie v průběhu 60. let stala jednou z hlavních léčebných metod. Na rozdíl od dosavadních čistě lokoregionálních metod umožňovala totiž chemoterapie systémový léčebný účinek. Od 70. let minulého století se začalo ve větší míře uvažovat též o posílení protinádorové imunity v protinádorové léčbě. Objevila se další léčebná disciplína – imunoterapie, nebo v širším smyslu tzv. *biomodulační léčba*. Začaly se zveřejňovat i první příznivé zkušenosti se vzájemnou kombinací různých metod protinádorové léčby. Ukázalo se, že tzv. multimodální léčba má podstatně větší efektivitu než samostatně aplikované jednotlivé metody. Za mimořádný přínos lze považo-

vat také postupné zdokonalování podpůrné a doplňkové léčby, která významně omezuje a tlumí nežádoucí účinky, kterými je aplikace všech metod protinádorové léčby provázena, což vedlo ke snížení mortality.

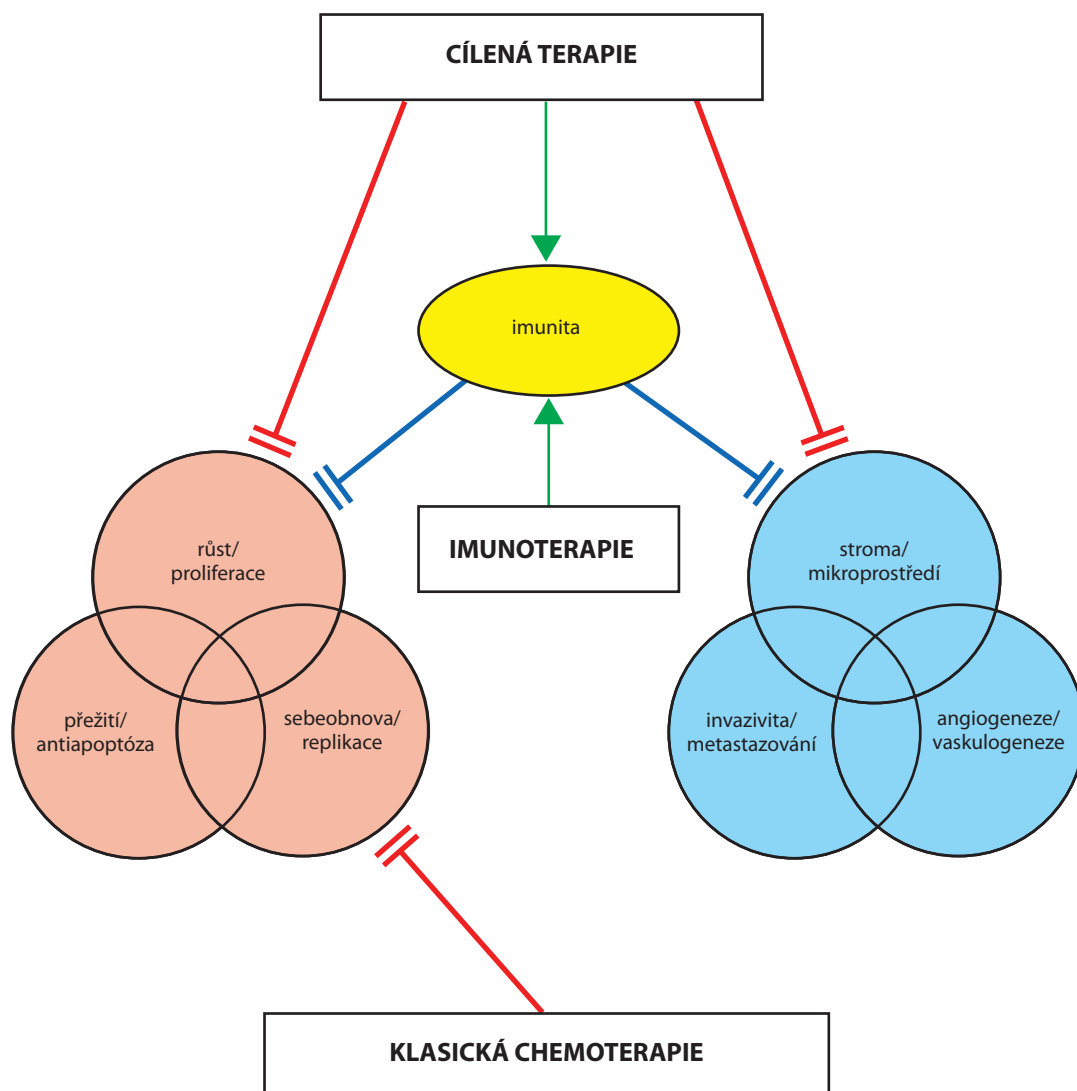
Pokroky molekulární biologie a genetiky vedly ke stále hlubšímu poznání mechanismů kancerogeneze a patofyziologie nádorových onemocnění. S ohledem na tyto poznatky byly izolovány či syntetizovány chemické sloučeniny, které cíleně blokují nitrobuněčné pochody aberantně aktivované u nádorových buněk. Vznikla nová disciplína – *cílená terapie*, jež se stala významnou součástí komplexní protinádorové léčby. Dále se ukázalo, že růst nádoru není pouze výsledkem autonomní a neregulované proliferace, ale že velmi významným faktorem je též inhibice programované smrti buněk – apoptózy, která u některých typů nádorových onemocnění hraje dokonce významnější úlohu než vystupňovaná proliferace. Pro růst a šíření nádoru má mimořádný význam též indukce novotvorby cév – angiogeneze a vaskulogeneze, schopnost vytvářet aberantní vztahy s nenádorovými buňkami nádorového mikroprostředí a schopnost invazivního růstu a/nebo vytváření vzdálených metastáz. Na nádor se přestalo pohlížet jako na masu homogenních nádorových buněk, které lze studovat a léčit *per se*, a pozvolna se začal prosazovat náhled na tumor jako na vysoce komplexní onemocnění, které je v jasném vztahu (vztazích) k „nenádorovým“ složkám mikroprostředí (**obr. 1**). Ukázalo se, že nádor *per se* je značně heterogenní soubor buněk, a došlo k objevu tzv. nádorových kmenových buněk, které jako jediné jsou nositeli nekonečné sebeobnovy. Tato poznání vedla ke hledání nových možných přístupů protinádorové léčby. Rozluštění lidského genomu a zdokonalování technologických postupů v oblasti genetiky, molekulární biologie, makromolekulární chemie, nanotechnologie a dalších



Obr. 1 Redukcionistický v. komplexní pohled na nádor
 NB – nádorová buňka, ECM – extracelulární matrix, F – fibroblast, M – makrofág, DB – dendritická buňka, L – lymfocyt, C – céva



Obr. 2 Přehled léčebných metod v onkologii



Obr. 3 Klasická chemoterapie, cílená léčba a imunoterapie: zjednodušené schéma mechanismů protinádorového účinku a vzájemných vztahů

disciplín otevírají zcela nové logistické, technologické a metodologické možnosti vytváření protinádorových strategií. Jmenujme např. genovou terapii nebo využití chemoterapie enkapsulované do „inteligentních“ nanopartikulí. Na **obrázku 2** uvádíme schematicky přehled současných protinádorových léčebných přístupů. Na tomto místě je vhodné poznamenat, že termín cílená terapie lze použít v užším a širším slova smyslu. Jako cílená léčba se někdy vymezují pouze strategie zaměřené na inhibici aberantních signálních drah u nádorových buněk (tzv. inhibitory signálního přenosu). V širším slova smyslu lze však do skupiny cílené terapie zařadit i další přístupy, zaměřené na

indukci apoptózy, inhibici sebeobnovy, blokádu angiogeneze, zrušení aberantních vztahů s nádorovým mikroprostředím apod.

V předkládané monografii se budeme zabývat pouze metodami, které mají systémový účinek a které do různé míry ovlivňují velmi komplexní pochody kancerogeneze a patobiologie nádorových onemocnění. Zatímco konvenční chemoterapií lze ovlivnit především proliferaci, replikaci a apoptózu nádorových buněk, cílená terapie může více či méně selektivně zasáhnout i do dalších deregulovaných procesů, jako je invazivita, metastazování, angiogeneze, sebeobnova, diferenciace aj. (**obr. 3**).



Chemoprevence

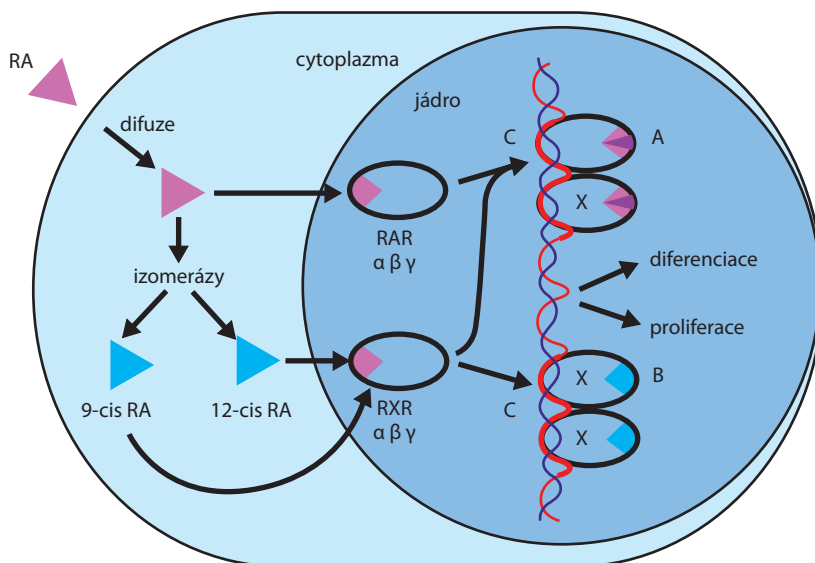
Nejúčinnější cesta k omezení výskytu nádorových onemocnění je bez nejmenších pochyb prevence vzniku nádoru. Celoživotní riziko vzniku maligního onemocnění představuje cca 40 %. Předpokládá se, že „prostá“ úprava dietních návyků (omezení živočišných tuků, dostatečný příjem ovoce, zeleniny, vlákniny a vhodných potravinových doplňků), změna životního stylu (stres, kouření, alkohol, drogy aj.), udržování tělesné hmotnosti v mezích normálního body mass indexu a přiměřená pravidelná tělesná aktivita by mohly v souhrnu vést ke snížení prevalence nádorových onemocnění o 30–40 %. Prevence vzniku nádorových onemocnění představuje i z ekonomického hlediska nepoměrně příznivější alternativu k léčbě již rozvinutého nádorového onemocnění.

Chemoprevencí rozumíme použití přirozených nebo syntetických látek za účelem prevence vzniku nádoru a/nebo zpomalení, zastavení či zvratu již započatého kancerogenního procesu. Kancerogeneze (**obr. 5**) je složitý, vícestupňový proces, ve kterém může organismus poruchu regulačních a proliferačních mechanismů v mnoha případech upravit sám. Pokud obranné mechanismy selžou, dochází k vývoji maligní léze od lokální prekancerózy po metastazující vysoce maligní tumor. Tento proces může trvat léta a vyžadovat celou řadu klíčových mutací nádorových buněk. Byla studována chemopreventivní účinnost většího počtu látek, ale jen u několika se podařilo získat přesvědčivé doklady o jejich klinické účinnosti. První pokusy o využití chemopreventiv začaly v 70. letech s retinoidy (kyselina 13-cis retinová). V současné době je v různých pokročilých fázích klinického testování několik stovek látek přirozeného původu. Aplikace chemopreventivních léčiv vycházela dosud z pouhé empirie. Pokroky molekulární biologie však umožňují zpřesnit indikace pro chemopreventivní léčbu odhalením mechanismů jejich fungování. Pomocí vybraných biomarkerů lze

následně predikovat odpověď na vybraná chemopreventiva, čímž se chemopreventiva dostávají do sféry cílené terapie. Rozvoj genomiky a bioinformatiky přinesl možnost odhalit vrozené predispozice ke vzniku nádorového onemocnění na základě genetického screeningu, např. mutace jedné alely řady tumor supresorových genů (APC, VHL, p53 aj.) představuje významný rizikový faktor pro rozvoj různých typů neoplazií. Dále lze genomiku využít pro predikci účinku chemopreventivních a léčebných látek, tzv. *farmakogenomika*. Lze testovat např. mutační stav BRCA2 pro uvažovanou léčbu tamoxifenem, polymorfismus cyklinu D1 pro léčbu retinoidy, polymorfismus genu SRDSA2 pro léčbu finasteridem apod. Tyto metody jsou zatím klinicky využívány jen v malé míře. V indikaci chemopreventivní léčby se samozřejmě vychází z výsledků klinických studií, které prokázaly chemopreventivní účinky u několika skupin látek.

1.1 Retinoidy a rexinoidy

Retinoidy jsou z hlediska chemopreventivních látek nejvíce studovanou skupinou. Jde o přirozené nebo syntetické deriváty *retinolu (vitaminu A)*. Retinoidy mají mnohostranné biologické účinky. Do buňky pronikají difuzí, v cytoplazmě mohou účinkem izomeráz vznikat jejich deriváty, které se po průniku do jádra váží na specifické jaderné receptory (*RAR, retinoid acid receptor; RXR, retinoid X receptor*), strukturálně podobné receptorům pro steroidy a hormony štítné žlázy. Každý typ retinoidového receptoru má tři podtypy (*RAR α , β , γ , RXR α , β , γ*). Receptory pro retinoidy vytvářejí vzájemně homo- a heterodimery. RXR mohou dále vytvářet heterodimery s dalšími jadernými receptory (např. s receptorem pro vitamin D, receptorem pro tyroxin



Obr. 4 Mechanismus diferenciačního účinku retinoidů (bližší komentář v textu)

RA – retinoid acid (kyselina retinová), RAR – retinoid acid receptor (receptor pro RA), RXR – podjednotky retinoidního receptoru, A – heterodimer, B – homodimer, C – RARE – retinoid acid response element

a PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptor). Látky se selektivním účinkem na RAR (tzv. **klasické retinoidy**, např. vitamin A) mají odlišné biologické vlastnosti než látky účinkující přes RXR (tzv. **retinoidy**, např. bexaroten). Některé látky aktivují oba typy receptorů (např. kyselina 13-cis retinová). Retinoidové receptory jsou v jádře vázány na komplex korepresorů transkripce (např. *NCOR1*, nuclear corepressor, *SMRT*, silencing mediator of RAR and TR – thyroid hormone receptor), které inhibují genovou expresi. Vazba retinoidu na jaderný receptor vede k jeho vyvázání se z korepresorového komplexu a následné vazbě koaktivátorů transkripce, např. p300, CBP, CRE (*cAMP response element*) binding protein. Komplex receptor-ligand-koaktivátorů transkripce následně účinkuje jako klasický transkripční faktor, který vazbou na specifické sekvence DNA (tzv. RARE, *retinoid acid response elements*) reguluje expresi řady cílových genů (obr. 4). Retinoidy vykazují zejména účinky antiproliferační, diferenciační a proapoptické. Mohou nepřímo indukovat ubiquitinaci a proteolýzu některých známých onkogenů (PML-RARA, cyklin D1, EGFR/ERBB1/HER1 aj.). Chemopreventivní účinek po podání retinoidů byl však popsán jen u některých typů nádorových onemocnění, např. u akutní promyelocytární leukemie, juvenilní CML a kožních T-lymfomů. U některých malignit se zdá perspektivní spíše podávání retinoidů v kombinaci s jinými chemoterapeutiky nebo v podobě adjuvantní chemoterapie (např. po transplantaci kostní dřeně).

Tretinoin (ATRA, all-trans-retinoid acid) je schopen navodit kompletní remisi u akutní promyelocytární leukemie. **Izotretinoin** (kyselina 13-cis retinová) byl s příznivými výsledky zkoušen u leukoplakie a u kožních T-lymfomů (mycosis fungoides). Perspektivní se zdá jeho adjuvantní podávání po transplantaci kostní dřeně u neuroblastomů. S negativními výsledky skončily studie u nádorů ORL oblasti, u bronchogenního karcinomu a u karcinomu močového měchýře. **Fenretinid** (N-4-hydroxyfenyl-retinamid, 4HPR) působí (minimálně částečně) též nezávisle na dráze retinoidních receptorů a je schopen přímo indukovat apoptózu (indukcí kyslíkových radikálů). Fenretinid vykazuje synergistický účinek s antiestrogeny a osvědčil se jako chemoprevence u karcinomu prsu, prostaty a močového měchýře. Je dobře tolerován.

Bexaroten, selektivní agonista RXR receptorů, byl schválen ke klinickému použití u pacientů s kožními T-lymfomy (kap. 13).

1.2 Antiestrogeny a inhibitory aromatáz

Antiestrogeny, nazývané vhodněji jako selektivní modulatory estrogenních receptorů (**SERM, selective estrogen response modifiers**), jsou široce používány prostředky k léčbě karcinomu prsu. Nejrozšířeně-

ším přípravkem této skupiny je **tamoxifen**. V dávce 20 mg/den významně snižuje riziko recidivy karcinomu prsu. Ukázalo se, že prodloužení pětiletého období adjuvantního podávání dále snižuje riziko recidivy karcinomu. Biologické účinky tamoxifenu jsou komplexní povahy. Nejvýznamnějším protinádorovým účinkem je patrně blokáda estrogenních receptorů a z toho plynoucí eliminace stimulačního účinku estrogenů na epitel prsní žlázy. Kromě toho indukuje tamoxifen syntézu některých antiproliferačních cytokinů (např. TGFβ) a naopak snižuje koncentraci stimulačních faktorů (např. IGF1). Podobné účinky mají i jiné přípravky SERM, jako je **raxoxifen** nebo **arxoxifen**.

U inhibitorů aromatáz (**anastrozol**, **letrozol**), které blokují tvorbu estrogenů, byla popsána vyšší účinnost na snížení rizika vzniku kontralaterálního karcinomu prsu bez rizika estrogenní stimulace na epitel dělohy, kterou působí tamoxifen.

1.3 Nesteroidní antirevmatika a inhibitory COX2

Eikosanoidy jsou bioaktivní metabolity polynenasycených mastných kyselin (např. kyseliny arachidonové) s vysoce pleiotropními biologickými účinky. Celá řada eikosanoidů se účastní též procesu karcinogeneze, invazivity a metastazování. Klíčové enzymy v biochemické dráze eikosanoidů představují **cyklooxygenázy** (COX1, COX2) a **lipoxygenáza** (LOX).

Nesteroidní antirevmatika (NSAID, *non steroid anti-inflammatory drugs*) vykazují své účinky převážně inhibicí obou COX enzymů. Na chemopreventivní účinky NSAID se poprvé poukázalo na základě výsledků epidemiologických studií, které prokázaly, že nemocní pravidelně užívající NSAID (např. pro revmatoidní artritidu) vykazovali signifikantně nižší incidenci kolorektálního karcinomu. Ve tkáních kolorektálního karcinomu (a též u některých dalších nádorů, např. u karcinomu prsu) byla zjištěna vysoká koncentrace některých prostaglandinů vykazujících stimulační účinky na premaligní a maligní buňky. Zvýšená koncentrace prostaglandinů je důsledkem zvýšené aktivity enzymu cyklooxygenázy (COX) v nádorové tkáni. COX má dvě izoformy, COX1 a COX2. Expresí COX2 bývá často indukována za patologických okolností, např. v premaligních lézích s mutací genu APC (*adenomatous polyposis coli*). Zvýšená exprese COX2 vede nadprodukcí biologicky aktivních eikosanoidů ke zvýšené expresi řady látek podporujících karcinogenezi, růst a šíření tumoru (např. BCL2, E-kadherin aj.). Většina v praxi

používaných nesteroidních antirevmatik působí inhibicí obou izoform COX. Ke specifickému klinickému použití jsou však k dispozici také NSAID s převážným nebo selektivním inhibičním účinkem na COX2, např. **nimesulid** (Aulin), **celecoxib** (Celebrex), **meloxicam** (Metacam). Dlouhodobé užívání COX2 inhibitorů však bylo spojeno s výskytem některých nežádoucích účinků (zejména kardiovaskulárních), což vedlo ke stažení některých preparátů již dříve schválených ke klinickému použití. Celecoxib snižuje počet adenomatózních polypů v chemopreventivní kolorektálního karcinomu u pacientů s familiární polypózou střev (FAP). Zajímavé je, že ještě lepších výsledků v této indikaci bylo dosaženo se **sulindakem** (Clinoril), který inhibuje obě formy COX, což naznačuje, že inhibice COX2 je pouze jedním z mnoha mechanismů protinádorové chemoprevence NSAID. **Deguelin** je chemopreventivní látka ze skupiny rotenoidů, patřících mezi flavonoidy. Kromě inhibice COX2 působí též blokádu AKT a snížení exprese antiapoptotických molekul (XIAP, survivin, HSP90). Vyznačuje se proapoptotickými, antiproliferačními a antiangiogenními účinky. Deguelin v experimentu vykazoval nadějně výsledky v chemopreventivní karcinomu plic, kolorektálního karcinomu a maligního melanomu.

1.4 Inhibitory 5-α-reduktázy

Při vzniku karcinomu prostaty má klíčový význam metabolit testosteronu 5-α-dihydrotestosteron (DHT) s vysokou afinitou k androgenním receptorům. DHT vzniká z testosteronu účinkem 5-α-reduktázy. **Finasterid** (Proscar) je jedním z inhibitorů tohoto enzymu II. typu. Finasterid je schopen redukovat prevalenci karcinomu prostaty až o 25 % a omezit jak vznik intraepiteliální neoplazie v prostatě, tak i vznik agresivních forem karcinomu prostaty. **Dutasterid** (Avodart) je inhibitorem 5-α-reduktázy I. a II. typu s delším biologickým poločasem.

1.5 Deltanoidy

Deltanoidy jsou **deriváty vitamínu D3**, **cholecalciferolu**. Cholecalciferol vzniká endogenně v kůži ze 7-dehydrocholesterolu účinkem UV-B záření (slunečním osvětlením) a je následně hydroxylován v játrech a v ledvinách na aktivní hormonální formu vitamínu D3 – **kalcitriol** (1,25-dihydroxycholecalciferol). Kalcitriol patří mezi hlavní regulátory metabolismu vápníku a fosfátů (aktivita 1-α-hydroxylázy v ledvinách je stimulována parathormonem a hypofosfátemií). Později

se prokázalo, že kalcitriol patří také mezi významné imunoregulační látky, hraje důležitou úlohu při indukci buněčné diferenciace, vykazuje antiproliferační, antiangiogenní a antimetastatické účinky. Tyto významné protinádorové účinky jsou podobně jako u retinoidů a steroidů zprostředkovány vazbou na specifický jaderný receptor (VDR, *vitamin D receptor*), který po vazbě kalcitriolu funguje jako transkripční faktor a ovlivňuje expresi desítek genů, které hrají významnou úlohu při regulaci proliferace, diferenciace, průchodu buněčným cyklem, novotvorbě cév a metastazování. Z mnoha epidemiologických studií je dlouhá léta známo, že intenzita slunečního záření v konkrétních geografických oblastech negativně koreluje s prevalencí mnoha nádorových onemocnění (zejména karcinomem prostaty, prsu, ovaria a tlustého střeva). Tato protektivní role slunečního záření je minimálně částečně zprostředkována právě chemopreventivním účinkem vitamínu D3. Jako ideální pro odhad dostatečného množství vitamínu D se jeví stanovení 25-dihydroxycholecalciferolu (norma 10–50 ng/mL), který je indikátorem vzniku cholecalciferolu v kůži a jeho následné hydroxylace v játrech. Množství hormonálně aktivního kalcitriolu se počítá na pikogramy. Kromě ovlivnění karcinogeneze má vitamin D3 vliv i na růst a šíření nádoru. Recentní studie kanadských vědců např. prokázala, že ženy s nedostatkem vitamínu D v době diagnózy karcinomu prsu mají signifikantně vyšší riziko výskytu časných vzdálených metastáz. Z farmakologických preparátů našel širší uplatnění zejména *kalcitriol* (Rocaltrol), a to v léčbě myelodysplastického syndromu a karcinomu prostaty s vysokou expresí VDR. Mezi analoga vitamínu D3 patří např. *parikalciol* (19-nor-1-25-dihydroxyvitamin D2, Zemplar). Hlavním nežádoucím účinkem kalcitriolu je hyperkalcemie.

1.6 Přírodní látky

Chemopreventivní účinky se preklinicky a klinicky studují u mnoha desítek přírodních látek různého původu. V následujících odstavcích jsou probrány pouze nejdůležitější a nejperspektivnější skupiny chemopreventivních látek přírodního původu.

■ Čajové polyfenoly

Čaj (obzvláště *zelený čaj* – *Camellia sinensis*) patří mezi přirozené nápoje s obzvláště vysokým obsahem antioxidantů a dalších chemopreventivních látek. K nejoblíbenějším zastoupeným polyfenolům zeleného čaje patří

epigalokatechin-3-galát (EGCG). Četné studie prokázaly příznivý vliv EGCG na potlačení vzniku a progresu nádorových onemocnění, včetně B-CLL, indolentních B-NHL, karcinomu prsu a kolorektálního karcinomu. EGCG také vykazuje významný synergistický účinek s mnoha konvenčními a experimentálními látkami (erlotinib, TRAIL aj.).

■ Kurkumin

Bylo experimentálně prokázáno, že kurkumin, žlutý pigment z kořenů *Curcuma longa* (a tedy i koření kurkuma) je schopen inhibovat iniciaci, promoci i progresi kancerogentického procesu. Podobně jako čajové polyfenoly i kurkumin prokazuje signifikantní protinádorový synergismus s konvenčními cytostatiky (5-fluorouracil, vinkristin, vinorelbin, gemcitabin) a jinými chemopreventivními látkami (genistein, EGCG). Pilotní studie prokázaly signifikantní pokles premaligních lézí u sledovaných pacientů.

■ Resveratrol

Součást červeného vína a slupek vinné révy vykazuje mnohočetné kardiopreventivní a chemopreventivní účinky.

■ Lykopen

Přírodní antioxidant, který se vyskytuje ve vysokém množství v rajčatech, melounu a papáje. Lykopen je účinnější antioxidant než β -karoten a má prokazatelné chemopreventivní účinky u karcinomu plic, prostaty, kolorektálního karcinomu aj.

Zkoumá se ještě řada dalších látek, jako flavonoid *luteolin* (obsažený v listové zelenině), fytoestrogen *genistein* (přítomen v sóje a sójových produktech), extrakty z granátového jablka (šťáva, olej ze semínek), extrakty z jinanu dvojlaločného (*Ginkgo biloba*), polyenasycené mastné kyseliny aj.

Řada přírodních chemopreventiv působí u nádorů blokádu aberantně aktivovaných signálních drah, např. NF κ B, AP-1, JAK-STAT aj. (viz dále cílenou léčbu).

1.7 Vakcíny

Prokazatelný preventivní účinek mají i profylaktické vakcíny u nádorů, při jejichž vzniku se uplatňují viry.

Je to zejména **vakcína proti hepatitidě B**, snižující velmi podstatně riziko vzniku hepatocelulárního karcinomu. Dále je to vakcína, respektive **vakcíny proti papiloma virům** (HPV). Papiloma viry jsou onkogenní viry odpovědné za vznik téměř 70 % karcinomů děložního čípku, 50 % karcinomů vulvy a vaginy a 25 % karcinomů ORL oblasti. Papiloma viry typu 6 a 11 způsobují papilomatózu laryngu a condylomata accuminata. Profylaktické vakcíny mohou toto onkogenní působení HPV eliminovat. K dispozici jsou dvě vakcíny. Je to **Cervarix**, divalentní vakcína složená z VLP (*virus like particles*) odvozených od genotypů HPV 16 a 18. **Gardasil** je teravalentní vakcína, která obsahuje VLP genotypů 6, 11, 16 a 18. Obě vakcíny jsou silně imunogenní a z hlediska příjemce bezpečné. Již v klinickém testování se prokázal jejich účinek na redukci intraepiteliálních neoplazií čípku a vulvy. V mnoha evropských zemích bylo zavedeno celoplošné očkování, snížený výskyt karcinomu děložního čípku však bude průkazný vzhledem k velmi dlouhé inkubační době až po 20 letech. Připravuje se také **vakcína proti Helicobacter pylori**, která by omezila výskyt karcinomu žaludku i vznik dalších malignit závislých na přítomnosti *H. pylori* (B-NHL typu MALTom).

1.8 Jiné chemopreventivní látky

Chemoprotektivní účinky se studují též u přípravku **oltipraz** používaného původně jako anthelmintikum. Přisuzují se mu antimutagenní účinky a v klinických studiích významně omezuje kancerogenní riziko aflatoxinů. Existuje však mnoho dalších látek schopných modifikovat nebo omezovat rozvoj nádorového bujení. Jsou to např. různá **antioxidancia** vychytávající volné radikály (vitamin E, N-acetylcystein, L-karnitin aj.). Kyslíkové radikály mohou totiž působit jako tzv. sekundární promotory vzniku mutací, které vedou k indukci onkogenů. Studují se také účinky **selenu**, který zvyšuje aktivitu různých antioxidačních enzymů. V poslední době bylo zjištěno, že některá **anti-diabetika** (pioglitazon, rosiglitazon) mohou aktivací nukleárních peroxizom-proliferátorových receptorů (PPAR γ) indukovat vazbu na retinoidní receptory X a spouštět antiproliferační, antiangiogenní a diferenciací pochody. V posledních letech se objevily zprávy o vlivu **zolendronátu** (Zometa), používaného k profylaxi osteoporózy, na omezení výskytu recidiv karcinomu prsu. Mechanismus tohoto protektivního účinku není ještě objasněn.

Literatura

- Amin AR, Kucuk O, Khuri FR, et al. Perspectives for cancer prevention with natural compounds. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2712–2725.
- Andersen MH, Sørensen RB, Schrama D. Cancer treatment: the combination of vaccination with other therapies. *Cancer Immunol Immunother* 2008; 57: 1735–1743.
- Fujimura T, Ohta T, Oyama K, et al. Cyclooxygenase-2 (COX-2) in carcinogenesis and selective COX-2 inhibitors for chemoprevention in gastrointestinal cancers. *J Gastrointest Cancer* 2007; 38: 78–82.
- Gerattini E, Gianni M, Terao M. Retinoids as differentiating agents in oncology: a network of interactions with intracellular pathways as the basis for rational therapeutic combinations. *Curr Pharm Des* 2007; 13: 1375–1400.
- Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, et al. Prognostic effects of 25-hydroxyvitamin D levels in early breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3757–3763.
- Kelloff GI, Boone CW, Crwell JA, et al. New agents for cancer chemoprevention. *J Cell Biochem* 1996; 26: 28–36.
- Lanas A, Ferrandez A. NSAIDs and the colon. *Curr Opin Gastroenterol* 2009; 25: 44–49.
- Lee HY, Oh SH, Woo JK, et al. Chemopreventive effects of deguelin, a novel Akt inhibitor, on tobacco-induced lung tumorigenesis. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1695–1699.
- Nowak D, Stewart D, Koeffler HP. Differentiation therapy of leukemia: 3 decades of development. *Blood* 2009; 113: 3655–3665.
- Ondrey F. Peroxisome proliferator-activated receptor: Pathway targeting in carcinogenesis: Implication for chemoprevention. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 2–8.
- Rahul Amin ARM, Kucuk O, Khuri FR, et al. Perspectives for cancer prevention with natural compounds. *J Clin Oncol* 2009; 22: 2712–2725.
- Rao CV, Reddy BS. NSAIDs and chemoprevention. *Curr Cancer Drug Targets* 2004; 4: 29–42.
- Sarvis JA, Thomson TM. Prostate cancer chemoprevention: update of the prostate cancer prevention trial findings and implication for clinical practice. *Curr Oncol Rep* 2008; 10: 529–532.
- Sláma J. Očkování proti HPV. *Klin Farmakol Farm* 2008; 22: 153–155.
- Spina CS, Tangpricha V, Uskokovic M, et al. Vitamin D and cancer. *Anticancer Res* 2006; 26: 2515–2524.
- Thomsen A, Kolesar J. Chemoprevention of breast cancer. *Am J Health Syst Pharm* 2008; 65: 2221–2228.



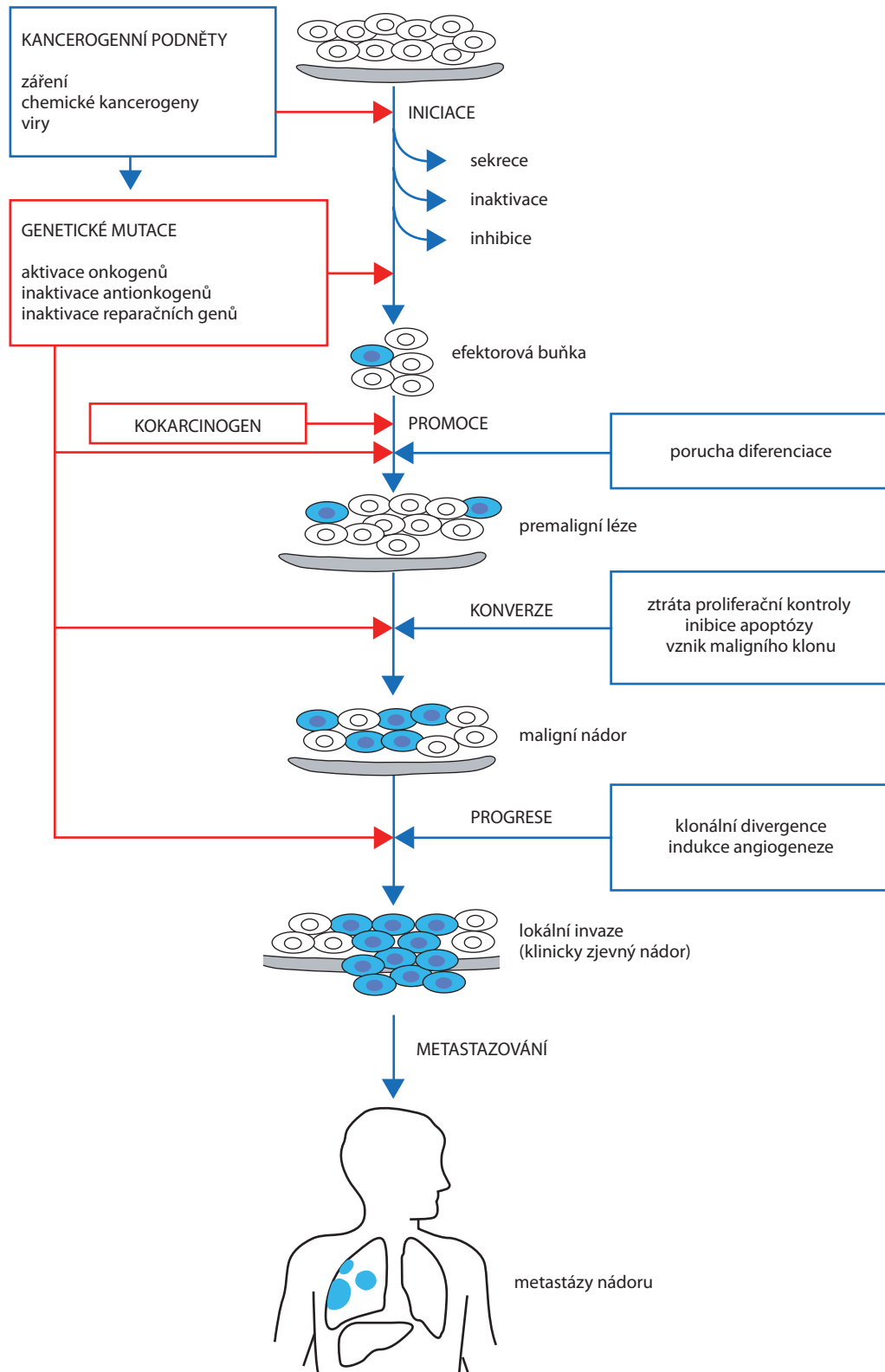
Konvenční protinádorová chemoterapie

Úvod

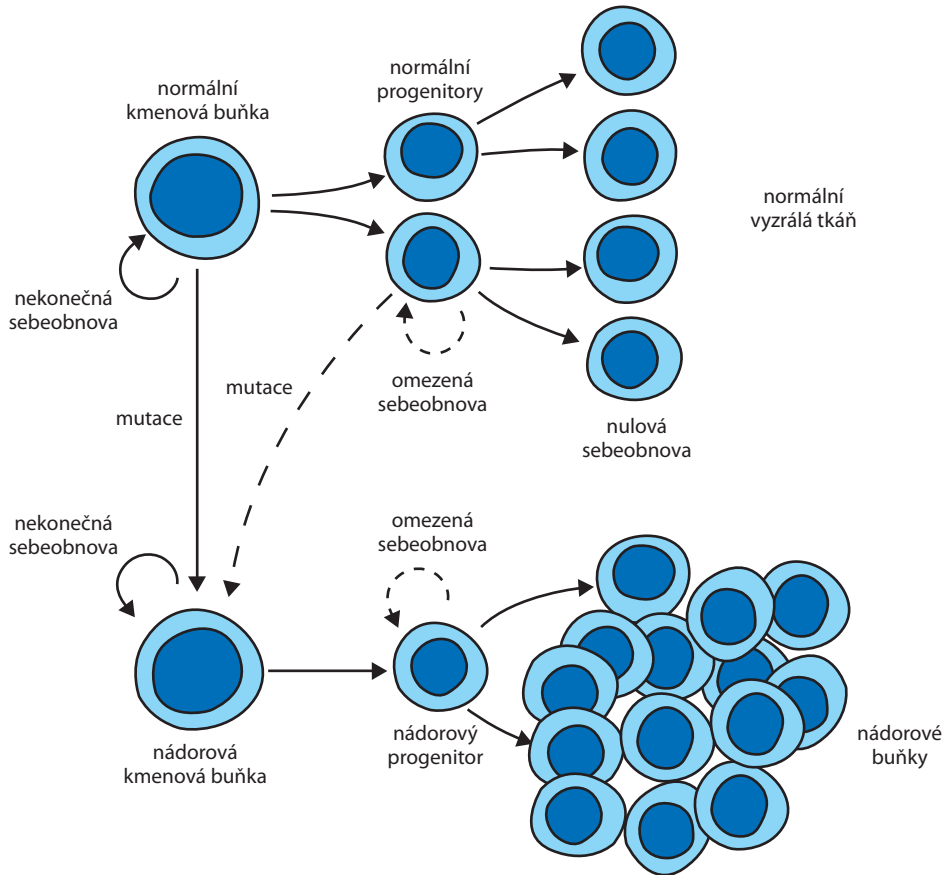
Vznik nádorového onemocnění je složitý, vícestupňový proces, který probíhá v několika etapách. Schematicky je postupný vznik nádorového onemocnění znázorněn na **obrázku 5**. Jedině v iniciálních etapách kancerogeneze (iniciace a promoce) je možné ještě proces zpomalit, zastavit či zvrátit některými chemopreventivními přípravky zmíněnými v předchozí kapitole. V dalších etapách jde již o nevratný proces. Maligní klon dává svým dělením vzniknout nádorové populaci, v níž od počátku probíhá klonální divergence vlivem různých selekčních tlaků. Selekční tlaky působí jednak zevnitř nádorové populace – genetickou nestabilitou nádorových buněk a z ní plynoucí akumulací genetických mutací (agresivnější klony postupně vytlačují původní nádorový klon), jednak zvenjšku, například vlivem imunity, či účinkem protinádorové terapie (klony rezistentní k léčbě postupně přerůstají původně citlivé nádorové buňky). Nádorové onemocnění má tudíž v naprosté většině případů tendenci k postupnému zvyšování agresivity. Proto hlavní léčebnou strategií u většiny malignit zůstává co nejčasnější radikální eliminace maligního klonu.

Paradigma **nádorových kmenových buněk** předpokládá, že k maligní transformaci dochází na úrovni normálních, tkáňově specifických kmenových buněk, jak je znázorněno na **obrázku 6**. Tkáňově specifické kmenové buňky (hematopoetické, jaterní, neuronální, kožní atd.) mají dvě vlastnosti, které je zásadním způsobem odlišují od ostatních buněk dané tkáně. Je to **pluripotence** a **schopnost nekonečné sebeobnovy** (tj. nesmrtelnost, imortalita). Schopnost nekonečné sebeobnovy teoreticky umožňuje vysokou pravděpodobnost vzniku mutací a zároveň akumulaci různých mutací v témže buněčném klonu během života jednotlivce. Nesmrtelnost představuje i jednu z hlavních charakteristik nádorových kme-

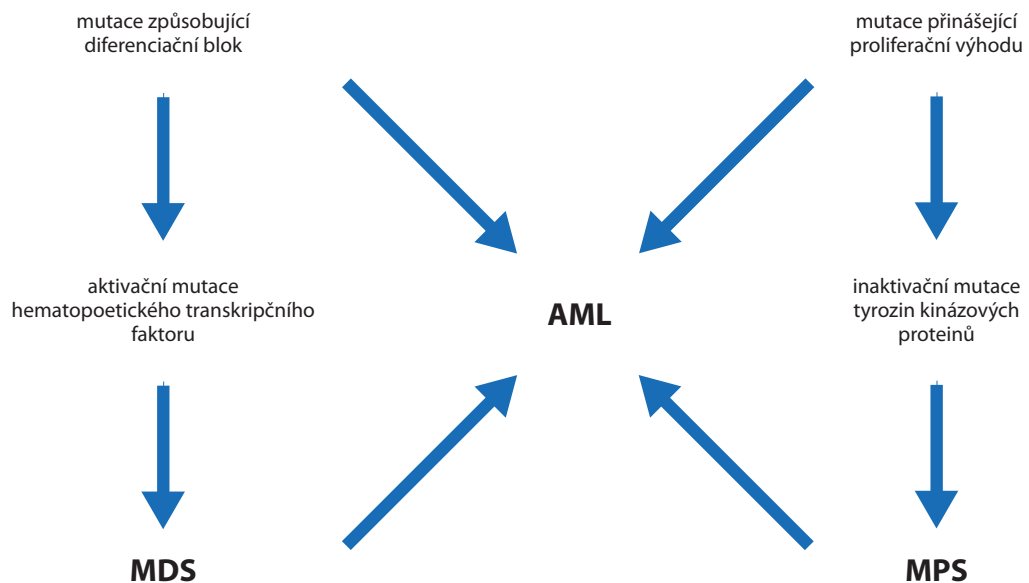
nových buněk. Nádorové kmenové buňky jsou zodpovědné za udržení malignity v organismu pacienta. Jejich dělením vznikají více či méně diferencované nádorové buňky, jejichž schopnost sebeobnovy je omezená a citlivost vůči terapii často vyšší díky zvýšené mitotické aktivitě a ztrátě některých vlastností typických pro kmenové buňky (exprese anti-apoptotických molekul, exportních kanálů, vysoká schopnost reparace DNA aj.). Výzkum nádorových kmenových buněk dosáhl nejhlubších poznatků v hematologii. **Leukemická kmenová buňka** vzniká z normální hematopoetické kmenové buňky získkem minimálně dvou komplementárních mutací (**obr. 7**). Velmi zjednodušeně lze konstatovat, že se jedná o mutaci, která zablokuje diferenciaci a mutaci, která stimuluje proliferaci leukemických buněk a zvýší práh na proapoptotické stimuly. Leukemická populace je minimálně zpočátku onemocnění monoklonální, na rozdíl od silně polyklonální normální krvetvorby. Leukemická krvetvorba však napodobuje normální krvetvorbu v tom, že je vertikálně hierarchizovaná. Na vrcholu pyramidy leukemické populace stojí nesmrtelné leukemické kmenové buňky (cca 1 : 10 000 až 1 : 1 000 000 leukemických buněk!), které jako jediné jsou schopné udržovat nesmrtelný fenotyp tohoto maligního onemocnění. Zbytek leukemické populace tvoří maligní buňky v různém stadiu diferenciaci v závislosti na typu diferenciačního bloku (tzv. blasty). **Leukemické blasty** však na rozdíl od leukemických kmenových buněk nejsou nesmrtelné a po určitém počtu dělení podléhají stárnutí a apoptóze. Cílená eradikace leukemických kmenových buněk by tudíž vedla ke spontánnímu odumření „zbytkové“ leukemické populace. To má zásadní dopad na vývoj nových antileukemických terapeutických strategií. Kromě leukemie byly nádorové kmenové buňky odhaleny u celé řady malignit. Jejich morfologická identifikace je obtížná až nemožná, nicméně byly odhaleny některé



Obr. 5 Schéma vícestupňového procesu kancerogeneze



Obr. 6 Normální a nádorová buněčná populace. Vznik nádorových kmenových buněk maligní transformací normálních fyziologických protějšků a časných progenitorů.



Obr. 7 Zjednodušené schéma leukemogenze za účasti 2 komplementárních mutací