

Léčba rakoviny

1. Konvenční chemoterapeutika

cíl proliferující buňky, nespecifická, vždy stejné % proliferujících buněk

Cíle:

- poškodit DNA nádoru
- zástava proliferace
- apoptóza indukci p53 nebo masivní damage (p53 nezávislé)

nádor více náchylný na obecné pro-apoptotické stimuly (genotox. látky, mitot. jedy, antimetabolity)

Nevýhody: ohromné vedlejší účinky (likvidace zdravých tkání - může vést až ke vzniku sekundární rakoviny)

2. Cílená terapie

selektivní pro nádorové buňky (specifické pro určitý buněčný proces), nízká toxicita k zdravým b.

Nevýhody:

- není 100% specifická pro danou molekulu
- cílová molekula větš. plní i fyziologickou funkci (část. výjimka fúzní gen)
- nutná identifikace molekulární podstaty - individualizovaná medicína (tailored medicine)

V onkologii cytostatická chemoterapie = podávání léků s cytotoxickým účinkem (syntetické či z rostlin/plísni)

Mechanismy působení konvenčních cytostatik

1. Alkylační látky

atakují negativní náboj DNA a způsobují zlomy v DNA - zabraňují replikaci

- mohou indukovat vznik sekundárních leukemií
 - *Chlorambucil (lymfomy, CLL)*
 - *Cyklofosfamid - nejpoužívanější*
 - *Busulfan - předtransplantační myeloablace, CML*
 - **Cisplatina** - DNA damage, interkalace, aktivní intracelulárně, nefrotoxicita

2. Antimetaboly

- zasahují do syntézy nukleových kyselin
- cílí hlavně na proliferující buňky

- **Metotrexát** - blok syntézy purinu inhibicí dihydrofolátreduktázy (osteosarkom)
- *Fludarabin - blok purinů - substituce adenosinu - fragmentace DNA, (AML, CLL)*
- *5-fluoruracil - integrace do RNA*
- *Hydroxyurea - blok ribonukleotidreduktázy, inhibice pyrimidinu, CML*

Mechanismy působení konvenčních cytostatik

3. Protinádorová antibiotika*

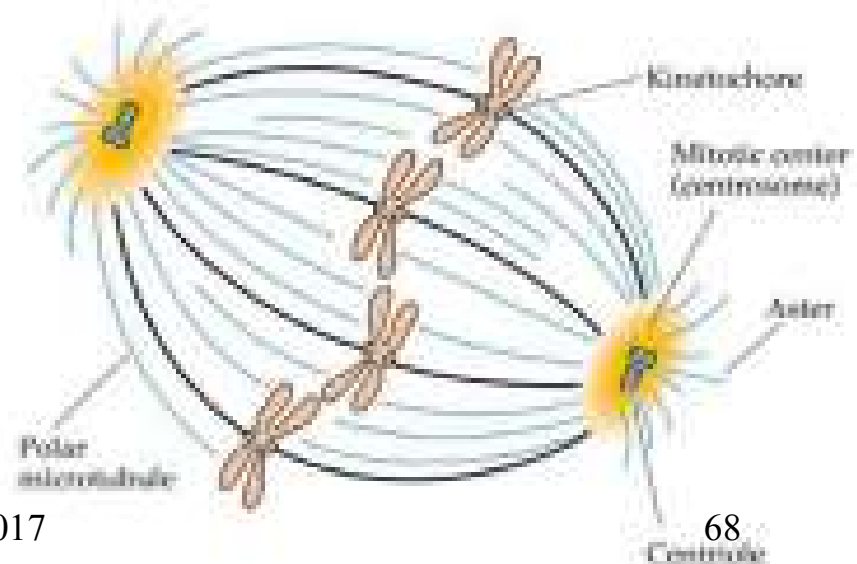
- **Doxorubicin**
- *interkaluje mezi řetězce DNA*
- *indukuje vznik volných radikálů*
- *blokuje topoizomerázu II*

*protinádorová antibiotika v tomto kontextu neoznačují antibakteriální látky topoizomeráza: rozmotává DNA při replikaci

4. Rostlinné alkaloidy

blokuje tvorbu vřeténka vazbou na mikrotubuly

- Vinca alkaloidy (z *Vinca rosea*) - depolymerizace mikrotubulů - rozpad vřeténka,
- Kamptotecin** - blok topoizomerázy I
- Taxány - (jehličí tisu),
- Paclitaxel - blok depolymerizace mikrotubulů (karcinom prsu, vaječníku)



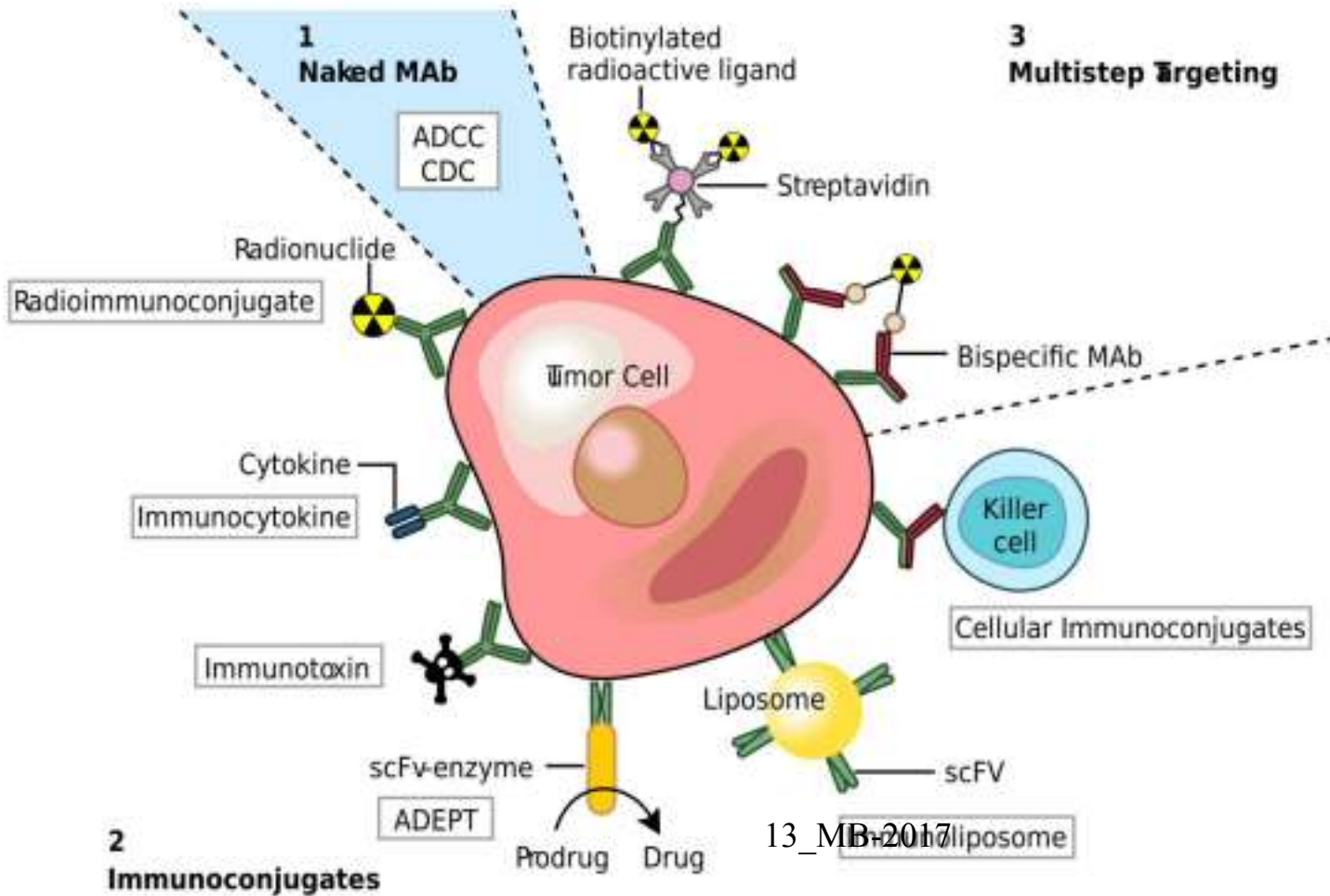
Cílená terapie - příklady

Monoklonální protilátky

- specifické protilátky (Ab) proti vybraným antigenům na povrchu buněk

a) **Naked:** po navázání mohou blokovat daný receptor, nebo aktivovat buňky imunitního systému

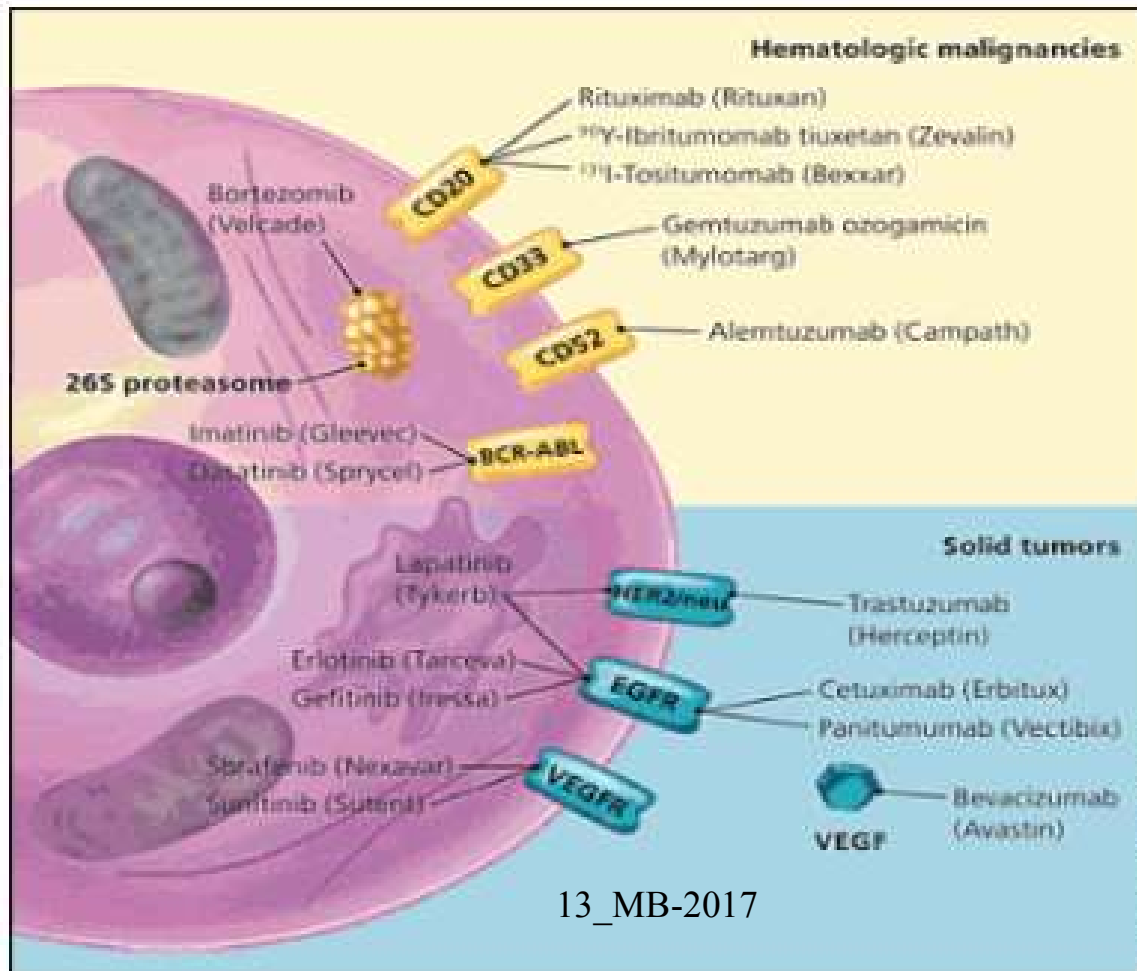
b) **Konjugované:** s toxinem, radioizotopem, cytokinem



Cílená terapie - příklady

Monoklonální protilátky

- **Herceptin** - anti-HER-2 (rak prsu 30% amplifikace genu pro receptor HER-2)
- **Rituximab** - anti-CD20, maligní B-lymfomy, B-lymf. CLL, folikulární lymfom
- **Gemtuzimab** - anti-CD33 (na větš. leuk. b.), AML, konjugace s ATB colcheamicinem
- **Cetuximab** - anti-EGFR, konjugace s toxinem, internalizace do buňky, kolorektální karc.



Cílená terapie - příklady

Tyrozín kinázové inhibitory (TKIs)

- obsazení ATP vazebného místa
- vysoká strukturální variabilita umožňuje specifickou vazbu
- nevedou k úplnému vyléčení :(
- Gefitinib - karc. plic, ledvin, solidní tumory
- Erlotinib - karc. vaječníku
- Imatinib, Dasatinib, Nilotinib - léčba CML

Farnezyltransferázové inhibitory (FTIs)

inhibice funkce Ras (trvale zapnutý v nádorech)

- Lonafarnib

Cílená terapie Chronické Myeloidní Leukemie (CML)

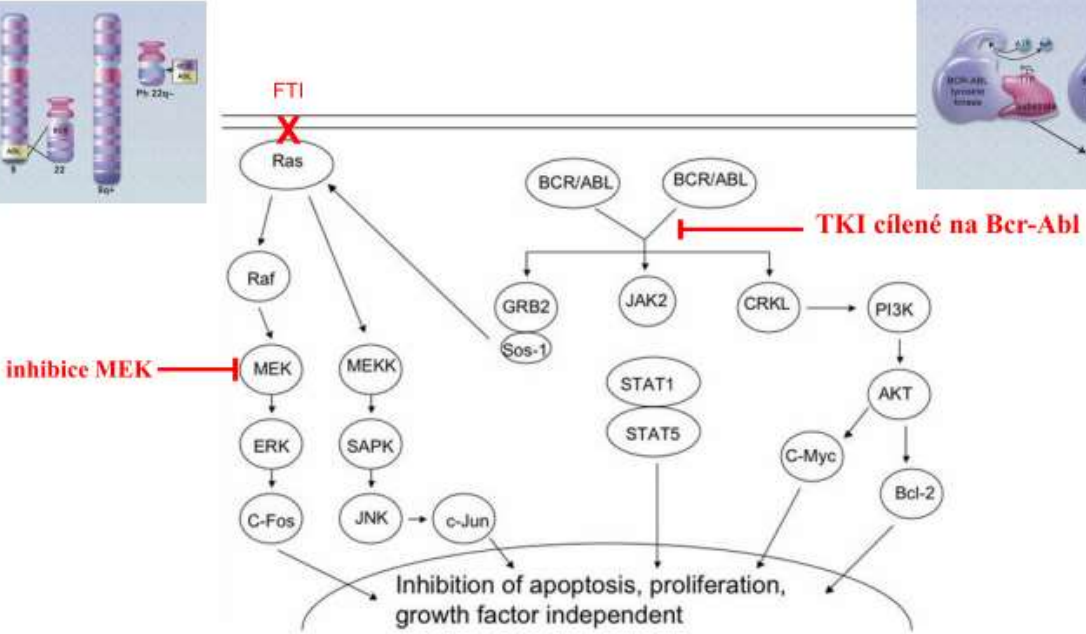
Over-exprese tyrozinkinázy Bcr-Abl v CML způsobuje:

- cytokin-independentní přežití a růst buňky, prokázána onkogenní adikce
- chrání buňku před apoptózou v odpovědi na růstové faktory nebo poškození DNA * ,
Tipifarnib, BMS-214662

Cílená terapie Chronické Myeloidní Leukemie (CML)

Over-exprese tyrozinkinázy Bcr-Abl v CML způsobuje:

- cytokin-independentní přežití a růst buňky, prokázána onkogenní adikce
- chrání buňku před apoptozou v odpovědi na růstové faktory nebo poškození DNA * , Tipifarnib, BMS-214662



Evans et al. Cancer Res 1993; Druker, Blood 112, 2008, p 4810

