

# PREVENCE

## ► Primární prevence

Cíl – odstraňovat nebo omezovat možné příčiny vzniku onemocnění

Na základě nových poznatků o patogenezi onemocnění, výsledky epidemiologických studií (migrační studie, způsob života, stravovací návyky, socioekonomické poměry)

Rizikové faktory zevního prostředí ( kouření, alkohol, záření, způsob výživy, obezita)

Protektivní faktory (Vláknina, vitamíny, flavonoidy atd.)

## ► Sekundární prevence

Vyhledávání a sledování rizikových jedinců nebo skupin obyvatelstva – preventivní prohlídky, samovyšetřování

Screening (vyhledávání, depistáž) – vyhledávání časného a léčitelného stadia onemocnění

## ► Terciární prevence

Sledování nemocných s vyléčeným onemocněním s cílem včas odhalit recidivu nebo relaps onemocnění

## ► Chemoprevence

Použití farmakologických nebo přirozených látek k inhibici již započatého onemocnění (retinoidy, deltanoidy, antiestrogeny, nesteroidní antiflogistika)

# Preventivní opatření u nádorů kolorekta

Vytypování rizikových skupin, screening

Brzká detekce

Chemoprevence

NSAIDs-aspirin,  
ibuprofen, sulindac,  
COX-2 inhibitory,  
celecoxib

Vitamin E,  
calcium, folát

Životní styl  
Výživa

Fyzická aktivita, nízkotuková  
dieta, vláknina, antioxidanta

Genetická predispozice

vytypování skupin s malým a velkým rizikem

Hormony

fyzická aktivita a tělesná hmotnost (BMI)  
ovlivňuje hladinu hormonů

Metabolický profil

polymorfismus aktivačních a metabolizujících enzymů

## Ideální požadavky pro testování cílových agens u lidí

Testování	Podmínky	Koncové body
Preklinické	Vědecké odůvodnění Počáteční formulace Důkaz protinádorového působení Využití pro lidské nádory	Formulace kvalitního výrobního postupu Důkaz cílových účinků Reakce xenoimplantátu Přímé měření cíle Nepřímé měření cíle Farmakokinetické testy Preklinická toxikologie Bezpečná počáteční dávka
Fáze I	Formulace kvalitního výrobního postupu Farmakokinetické testy Měření cílových účinků Bezpečná počáteční dávka	Farmakokinetiky Přímé potlačení cíle Nepřímé potlačení cíle Toxicita Maximálně tolerovaná dávka pro klasickou toxicitu Minimální účinná dávka
Fáze II	Doporučené dávkování Test cílového účinku Profil toxicity Důkaz cílového účinku	Důkaz odpovědi nádoru Důkaz molekulárních účinků Přímé/nepřímé cílové měření Další měření efektivity Změny v nádorových markerech Čas pro progresi choroby
Fáze II/III	Důkaz cílových účinků Potvrzení bezpečnosti Účinná dávka Rozšířený profil toxicity	Zlepšený čas pro progresi choroby Snížení metastáz Odpověď nádoru Zlepšení přežití Zvýšená kvalita života Ekonomická uskutečnitelnost

## Schéma vývoje cílové terapie

### TESTOVACÍ KASKÁDA

Primární biochemický screening



Sekundární testy na buněčné úrovni



Testy buněčné selektivity



Primární *in vivo* testy



Sekundární *in vivo* testy



Preklinický a klinický vývoj

# LÉČEBNÉ METODY u nádorových onemocnění

**CHIRURGIE**

**OZAŘOVÁNÍ**

**CHEMOTERAPIE**

**BIOLOGICKÁ TERAPIE**

## Chemoterapeutické látky

- ▶ platinové deriváty
- ▶ antimetaboly (metotrexat, fluorouracil)
- ▶ inhibitory topoizomeráz (doxorubicin, etoposid)
- ▶ alkylační činidla (cyklofosfamid)
- ▶ rostlinné alkaloidy (vinblastin, paclitaxel)

## Podpůrná (symptomatická ) léčba

Nemá za cíl smrt nádorových buněk, ale usiluje o co nejlepší kvalitu života nemocných (zmírnění obtíží vyvolaných nádorem a léčbou)

**Paliativní léčba** – komplexní podpůrná léčba u pacientů s pokročilým nevléčitelným onemocněním

**Kurativní léčba** – cílem je vyléčení nemocného

**Nekurativní léčba** – cílem je zabít nádorové buňky, ale nemá ambice vyhubit všechny (pokročilé onemocnění, rezistence na léčbu atd.)

**Adjuvantní léčebné postupy** –chemo- nebo radio-terapie – u těch nádorů, kde je předpokládána přítomnost mikrometastáz nutná chemosenzitivita nádoru

**Neoadjuvantní postupy** – předoperační léčba s cílem zmenšit primární nádor před chirurgickým výkonem

## **Nové terapeutické přístupy**

Cílem je přímo a cíleně zasáhnout do klíčových mechanismů karcinogeneze na buněčné úrovni (targeted therapy).

Často v kombinaci s konvenčními léčebnými postupy

Biologická terapie - hledání nových přístupů na základě poznání mechanismů

▶ Stimulace obranných mechanismů hostitele včetně specifických a nespecifických imunologických přístupů (imunoterapie)

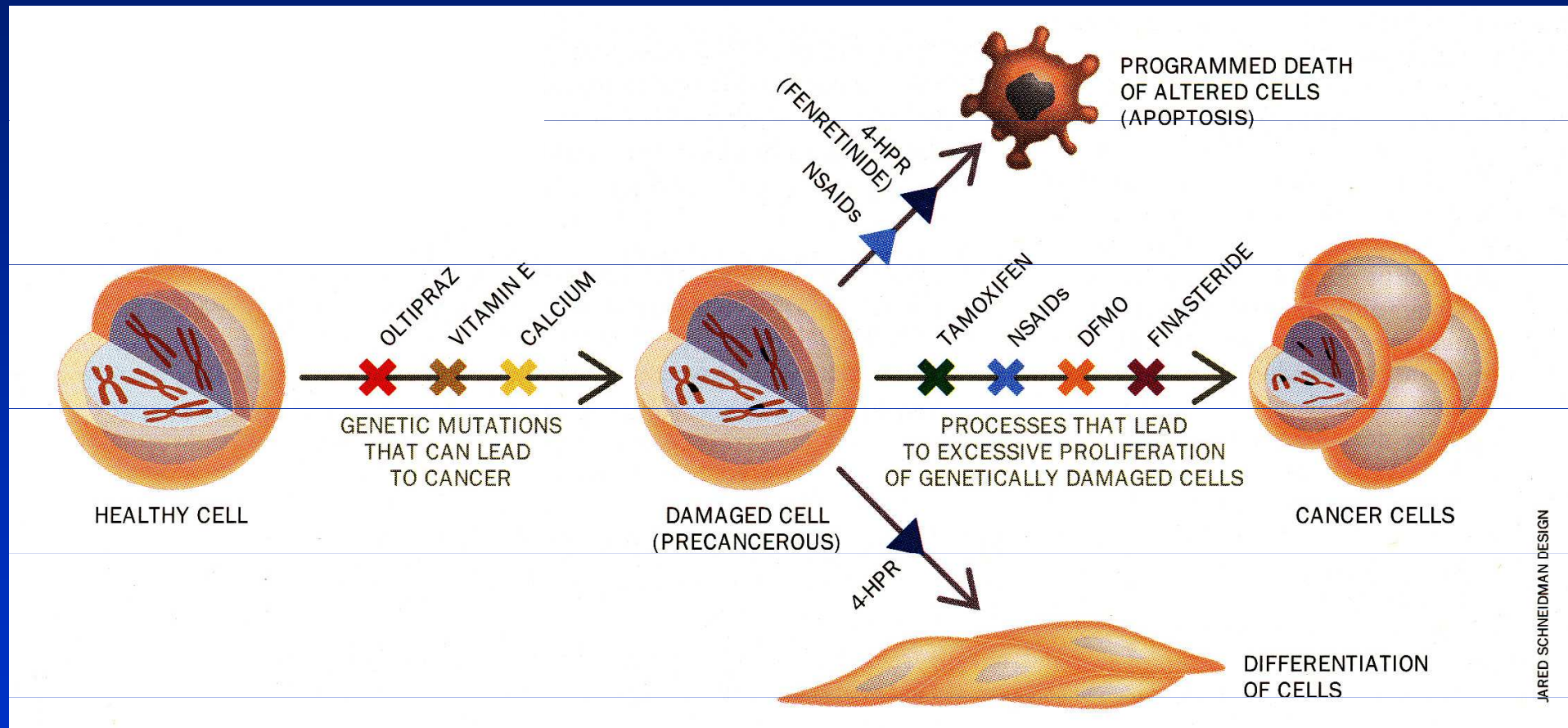
Buněčná terapie – nespecifická, specifická (protinádorové vakcíny)

▶ Strategie cílené přímo na změnu nádorového růstu a diferenciaci - využití růstových faktorů, genetické inženýrství - ovlivnění klíčových genů (cykloterapie – bun. cyklus)

▶ anti-angio-terapie – cílená proti neovaskularizaci



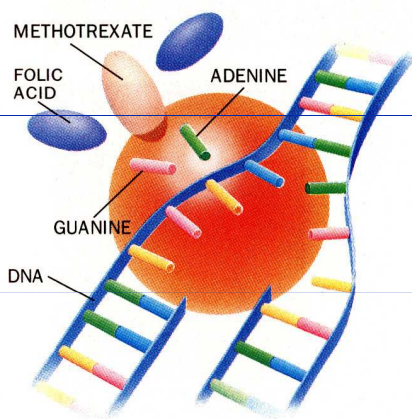
# Progrese nádorového onemocnění



## Families of Chemotherapeutic Drugs

### ANTIMETABOLITES

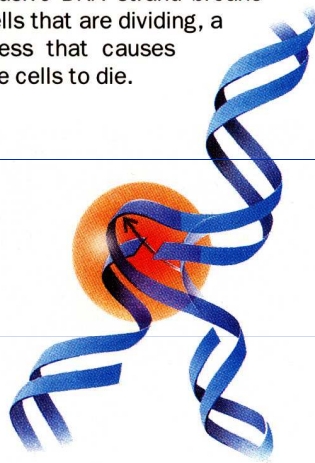
Some anticancer compounds act as false substances in the biochemical reactions of a living cell. A prime example of such a drug is methotrexate, which is a chemical analogue for the nutrient folic acid. Methotrexate functions, in part, by binding to an enzyme (*orange*) normally involved in the conversion of folic acid into two of the building blocks of DNA, adenine and guanine. This drug thus prevents cells from dividing by incapacitating their ability to construct new DNA.



Examples: methotrexate, fluorouracil, gemcitabine

### TOPOISOMERASE INHIBITORS

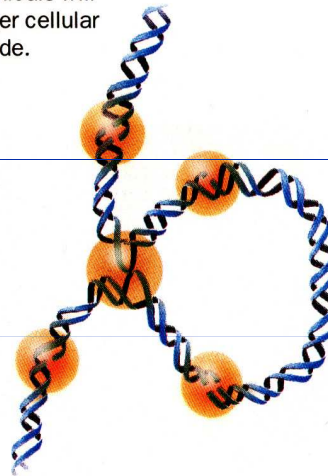
Replication of a cell's genetic material requires a means to pull the DNA double helix apart into two strands. This separation is typically accomplished with the aid of a special "topoisomerase" enzyme (*orange*) that temporarily cleaves one strand, passes the other strand through the break and then reattaches the cut ends together. Drugs that inhibit the ability of topoisomerase enzymes to reattach the broken ends cause pervasive DNA strand breaks in cells that are dividing, a process that causes these cells to die.



Examples: doxorubicin, CPT-11

### ALKYLATING AGENTS

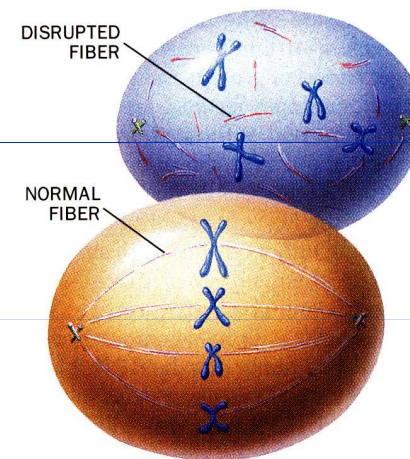
Certain compounds (*orange*) form chemical bonds with particular DNA building blocks and so produce defects in the normal double helical structure of the DNA molecule. This disruption may take the form of breaks and inappropriate links between (or within) strands. If not mended by the various DNA repair mechanisms available to the cell, the damage caused by these chemicals will trigger cellular suicide.



Examples: cyclophosphamide, chlorambucil

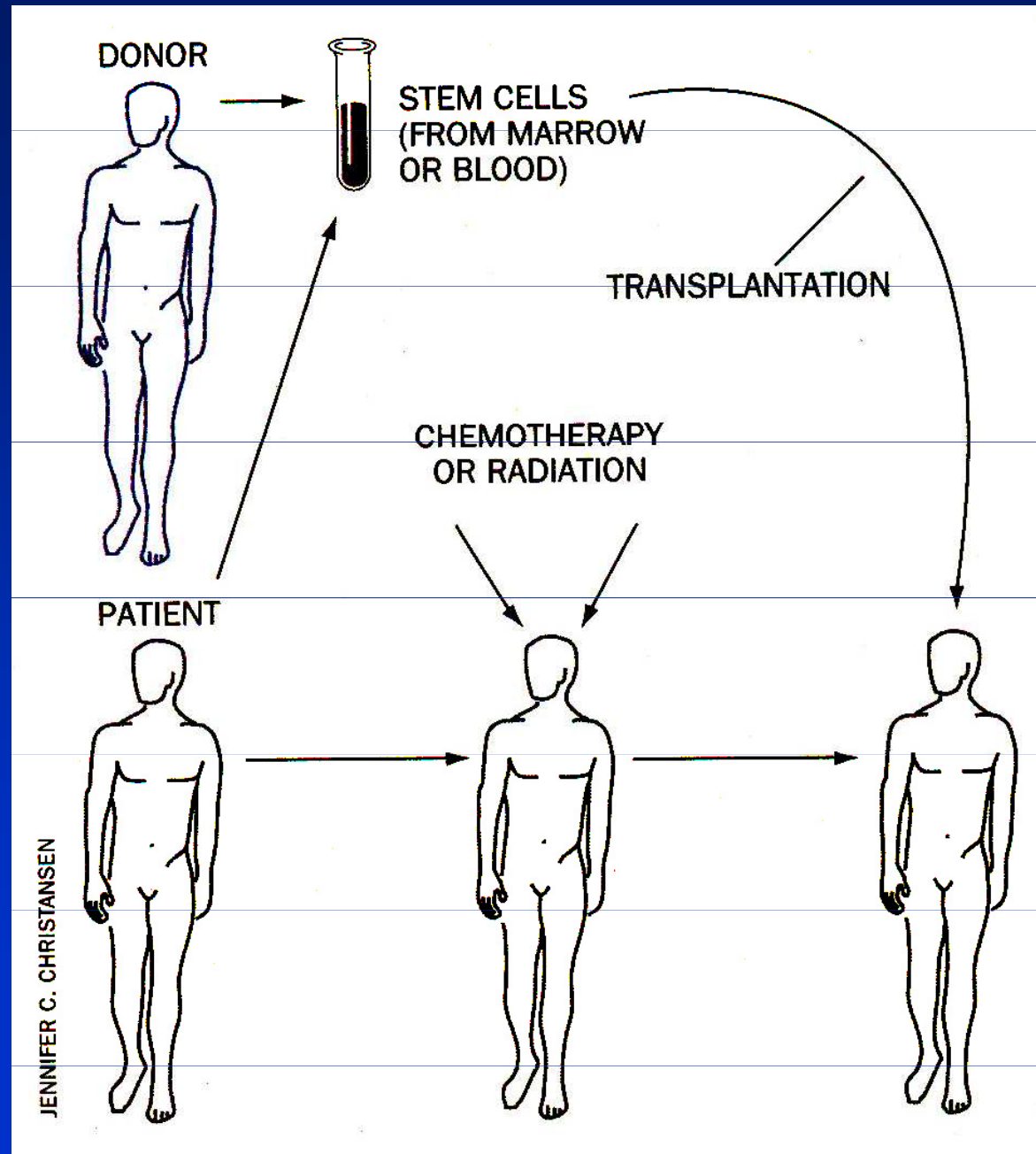
### PLANT ALKALOIDS

Certain substances derived from plants can prevent cell division by binding to the protein tubulin. Tubulin, as its name implies, forms microtubular fibers (*pink*) that help to orchestrate cell division. These fibers pull duplicated DNA chromosomes to either side of the parental cell, ensuring that each daughter cell receives a full set of genetic blueprints. Drugs that interfere with the assembly or disassembly of these tubulin fibers can prevent cells from dividing successfully.



Examples: vinblastine, vinorelbine, paclitaxel, docetaxel

# Transplantační procedura



# Diferenciace myeloidních leukemických buněk do nemaligních zralých makrofágů a granulocytů

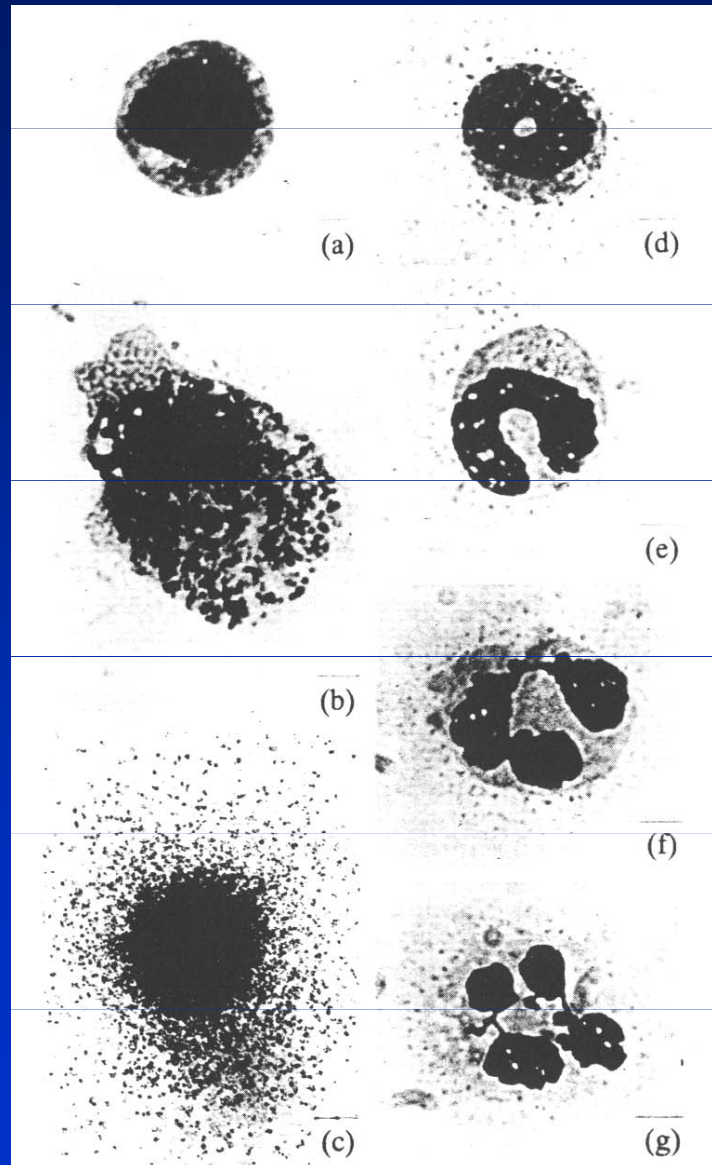


Figure 5. Differentiation of myeloid leukaemic cells to non-malignant mature macrophages or granulocytes by normal myeloid differentiation-inducing protein IL-6. (a) Leukaemic cell; (b) macrophage; (c) colony of cells with macrophages; (d–g) stages in differentiation to granulocytes [74].

EFFECT OF DOCOSAHEXAENOIC ACID ALONE, OR  
IN COMBINATION WITH IRRADIATION, ON THE  
GROWTH OF Mia Pa Ca-2 CELLS

