

Základy klinické onkologie

04 – Úvod do problematiky cílené léčby v onkologii

Karel Zitterbart





Klinika dětské onkologie LF MU a FN Brno



EVROPSKÁ UNIE



Konvenční cytostatika (chemoterapeutika)

| | | |
|--|---|--|
| <p>DNA prekurzory</p>  | antifolika | metotrexát, pralatrexát, raltitrexed, pemetrexed, nolatrexed |
| <p>ribonukleotidy</p>  | antipuriny | merkaptopurin, thioguanin, 2'deoxycoformycin, kladribin, cytarabin, gemcitabin, fludarabin, klofarabin, nelarabin, forodesin |
| <p>deoxyribonukleotidy</p>  | antipyrimidiny | 5-fluorouracil, tegafur, kapecitabin, floxuridin |
|  | inhibitory deoxyribonukleotid reduktázy | hydroxyurea |



vazba na DNA

inhibice opravy

jiné mechanismy

inhibice mikrotubulů



alkylační látky

interkalační látky

radiomimetika

inhibitory topolizomeráz

cytostatika působící jinými
nebo kombinovanými
mechanismy

inhibitory polymerace

inhibitory depolymerace

dusíkatý yperit, cyklofosfamid,
ifosfamid, chlorambucil, busulfan,
deriváty nitrozomočoviny,
deriváty platiny, aziridiny,
mitomycin C

antracykliny, mitoxantron,
aktinomyciny, amonafid,
amsakrin

bleomycin

TOPO I (irinotekan, topotekan,
rubitekan, gimatekan)
TOPO II (tenipozid, etopozid,
voreloxin)

dakarbazin, temozolomid,
atrasentan, zibotentan,
bexaroten

vínka alkaloidy

taxany, epotilony

Teoretická východiska cílené léčby (targeted therapy)

| | | | |
|---------------------------------------|--------------------------------------|---|--|
| přímé ovlivnění nádorových buněk | uchovávání genetické informace (DNA) | – náhrada defektního nádorového supresoru | |
| | transkripce (DNA, RNA) | – blokáda transkripce specifické sekvence onkogenu antisense oligonukleotidem | |
| | translace (RNA) | – inhibice translace specifické sekvence onkogenu antisense oligonukleotidem | |
| | posttranslační modifikace (proteiny) | – inhibice farnesyltransferáz | |
| | signální kaskády (proteiny) | <ul style="list-style-type: none"> – blokáda receptoru pro růstový faktor – inhibice intracelulárního přenosu signálu pro proliferaci (kinázy) – inhibice jaderných transkripčních faktorů | <p>monoklonální protilátky (MoAb)</p> <p>„small drugs“</p> |
| | buněčný metabolismus (proteiny) | – inhibice enzymů metabolizujících nebo odstraňujících cytotoxické látky | |
| | diferenciace a apoptóza (proteiny) | – navození diferenciace nebo apoptózy buňky | |
| | exprese povrchových znaků (proteiny) | – cílená doprava cytotoxických látek do buňky (imunotoxiny); – imunodiagnostika | |
| ovlivnění procesů mimo nádorové buňky | angiogeneze | – blokáda novotvorby cév v nádoru inhibicí růstového faktoru pro endotel | |
| | imunitní systém | <ul style="list-style-type: none"> – navození protinádorové imunitní odpovědi vakcínací nádorovým antigenem – použití monoklonální protilátky proti nádorovému antigenu | |
| | extracelulární přenos signálu | – neutralizace růstových faktorů (cytokinů, chemokinů) pro nádorovou buňku monoklonální protilátkou | |

- Tradiční chemoterapie

- Neselektivní působení
- Systémová toxicita
- Obvykle používání maximální tolerované dávky (MTD)

- Cílená terapie

- Selektivní působení
- Méně systémových NÚ
- Dávka odpovídá biologicky aktivní koncentraci léčiva
- Může dodat další klinické výhody (QoL)

*V reálném životě
neexistuje ideální cílené
terapeutikum*

Emil Adolf von Behring (1854-1917)

- jeden ze zakladatelů imunologie a sérologie, objevitel séra proti záškrtu (1890)
- 1901: první nositel Nobelovy ceny za fyziologii a medicínu

Paul Ehrlich (1854- 1915)

Seitenkettentheorie (1897)

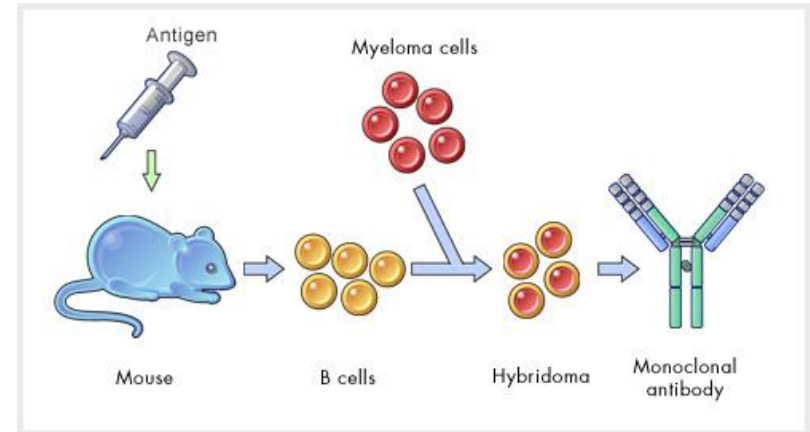
- „toxiny a antitoxiny“ jako chemické substance
- koncept "magic bullet,,
- autoimunita jako "horror autotoxicus"
- Nobelova cena v roce 1908

Gerald Edelman and Rodney Porter

objev chemické struktury protilátek (1961-1969)
(Nobelova cena , 1972)

Jerne, Koehler, and Milstein

hybridomová technologie (1975)
(Nobelova cena , 1984)



Muromonab-CD3 (Orthoclone OKT3, výrobce Janssen-Cilag)
Myší monoklonální protilátka anti-CD3 --> deplece T-lymfocytů
1986 - schválení U.S. Food and Drug Administration (FDA)
k léčbě nemocných s akutní rejekcí transplantátů ledvin, srdce
nebo jater

Tab. 1 VÝZNAM PŘIDÁNÍ RITUXIMABU K RŮZNÝM CHEMOTERAPEUTICKÝM REŽIMŮM PRO CELKOVÉ PŘEŽITÍ PACIENTŮ

rituximab

(Mabthera, fy Roche)

-**anti-CD20** chimerická IgG1 MoAb

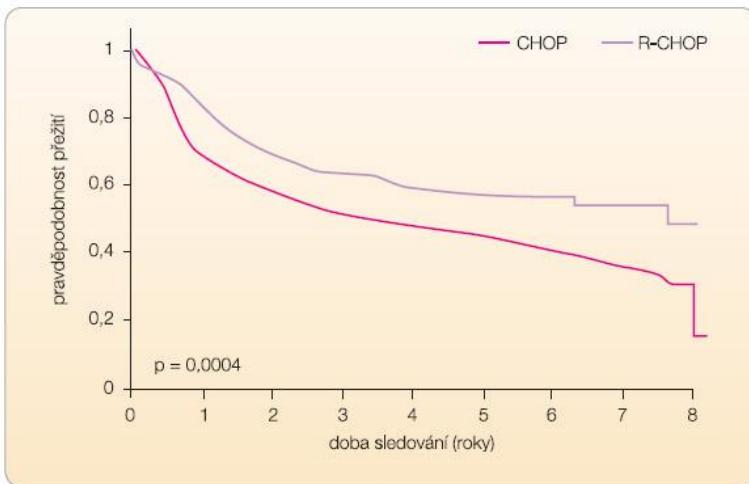
- **1997**: 1. schválená MoAb k terapii maligních onemocnění (B-NHL)

-**CD20** exprimován na **zralých B-lymfocytech** a na **více než 90 % buněk B-NHL**

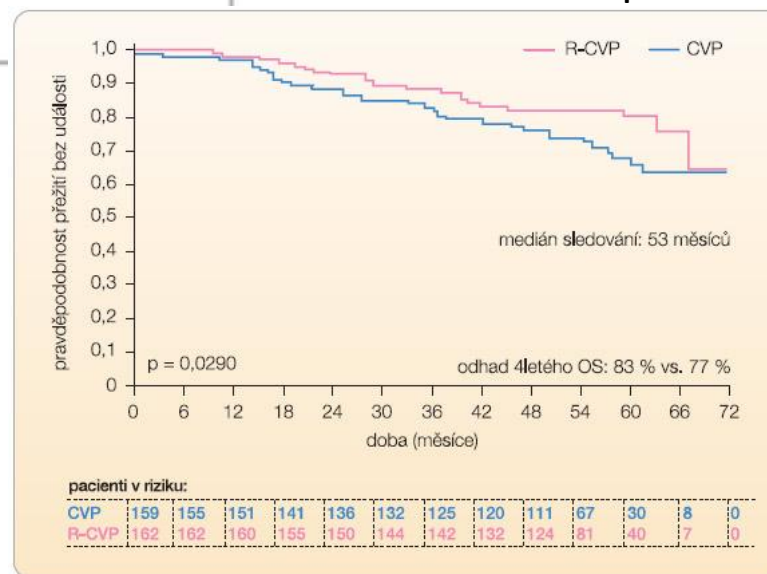
- po vazbě nedochází k internalizaci komplexu

| studie | léčebný režim (počet pacientů) | celkové přežití | p |
|-------------------------|--|-----------------|--------|
| Marcus, et al. [12] | R-CVP (n = 162) CVP (n = 159) | 83 % 77 % | 0,0290 |
| Hiddemann, et al., 2006 | R-CHOP (n = 223) CHOP (n = 205) | 95 % 90 % | 0,016 |
| Herold, et al., 2006 | R-MCP (n = 105) MCP (n = 96) | 87 % 74 % | 0,0096 |
| Foussard, et al., 2006 | R-CHVP-INF (n = 175) CHVP-INF (n = 183) | 91 % 84 % | 0,029 |

CVP – cyklofosamid + vinkristin + prednison; CHOP – cyklofosamid + doxorubicin + vinkristin + prednison; MCP – mitoxantron + chlorambucil + prednison; CHVP-INF – cyklofosamid + doxorubicin + etoposid + prednison + interferon alfa; R – rituximab

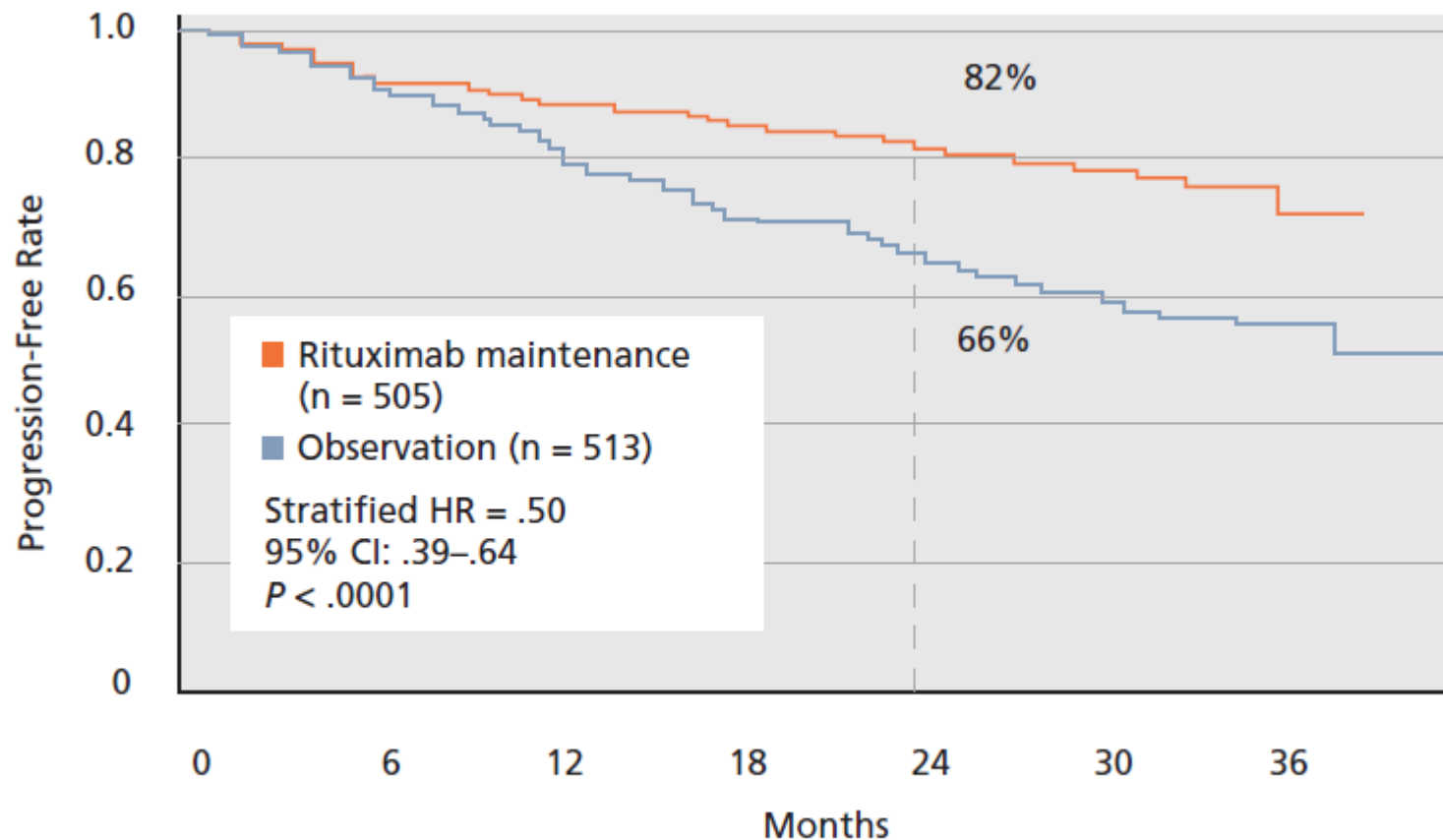


Graf 3 Srovnání celkového přežití nepředléčených pacientů s difúzním velkobuněčným B lymfomem léčených režimem CHOP vs. R-CHOP (rituximab, cyklofosamid, doxorubicin, vinkristin, prednison) ve studii GELA LNH 98.5; podle [15] – Feugier, et al., 2005.



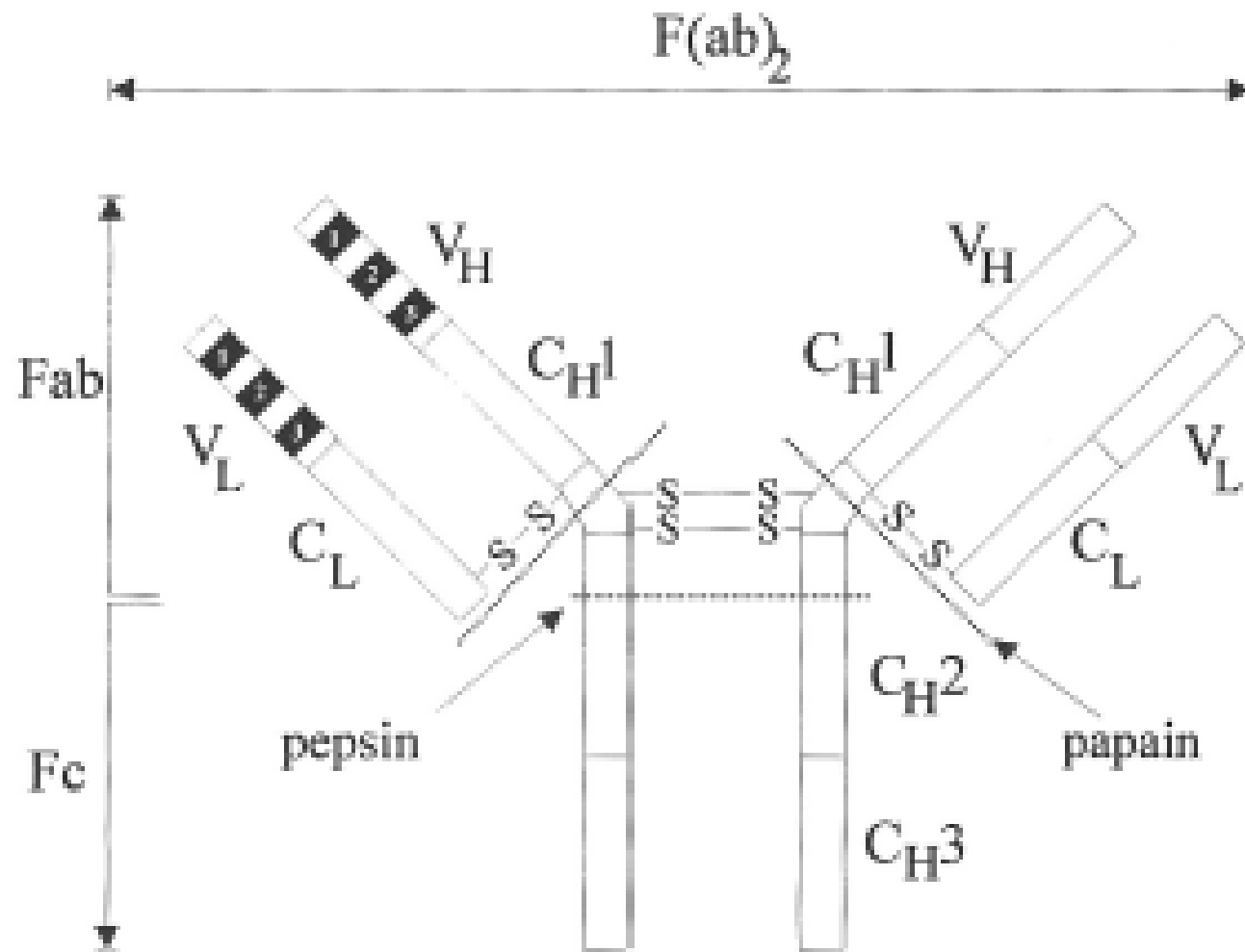
Graf 1 Srovnání celkového přežití (OS) nepředléčených pacientů s folikulárním lymfomem léčených režimem CVP vs. R-CVP (rituximab, cyklofosamid, vinkristin, prednison); podle [12] – Marcus, et al., 2006.

Udržovací léčba rituximabem v léčbě NHL



Patients at Risk, n

505 472 443 336 230 103 18



Tvorba
neutralizačních
protilátek při
aplikaci (human

anti-mouse
antibody,
HAMA); není
optimální vazba
imunokompetent-
ních buněk na
myší Fc fragment
(ADCC)

příklad:
anti-CD20

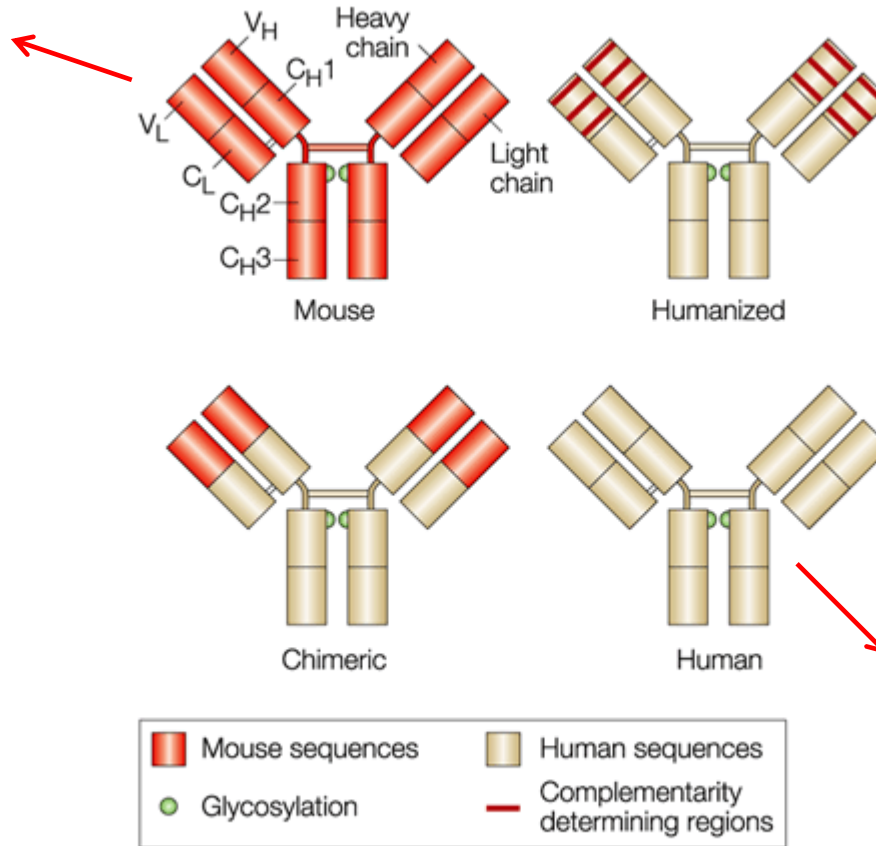
ibritumomab
tiuxetan

(konjugát s 90-
Yttrium, beta
zářič) (**Zevalin**)

tositumomab
(Bexxar)

(konjugát s 131-I,
beta i gama
zářič)

Myší, chimerické, humanizované a čistě lidské MoAb



Nature Reviews | Cancer

anti-EGFR
panitumumab (Vectibix)

anti-CD20
ofatumumab (Arzerra)

Pozn. Phase 2 studie ve FN
Brno, u pacientů
s chronickou lymfocytární
leukémií (CLL)

Tab. 5 Chimérické monoklonální protilátky. Protilátky registrované v České republice jsou zvýrazněny.

| protilátka | obchodní přípravek | cílová struktura |
|------------------------------|--------------------|---------------------------------|
| rituximab | MabThera | CD20 |
| galiximab | Primatized | CD80 |
| lumiliximab | Lucid | CD23 |
| brentuximab vedotin (SGN-35) | – | CD30 *) |
| basiliximab | Simulect | CD25 |
| cetuximab | Erbitux | EGFR/ERBB1/HER1 |
| volociximab | – | $\alpha 5$ - $\beta 1$ Integrin |
| 81C6 (¹³¹ I) | Neuradiab | tenascin |

*) protilátka konjugovaná s monometylauristatinem E

Tab. 6 Humanizované monoklonální protilátky. Protilátky registrované v České republice a používané v onkologické praxi jsou zvýrazněny.

| protilátka | obchodní přípravek | cílová struktura |
|--|--------------------|-----------------------|
| bevacizumab | Avastin | VEGF |
| ranibizumab | Lucentis | VEGF |
| trastuzumab | Herceptin | ERBB2/HER2/NEU |
| pertuzumab | Omnitarg | ERBB2/HER2/NEU |
| nimotuzumab | Theraloc | EGFR/ERBB1/HER1 |
| alemtuzumab | MabCampath | CD52 |
| lintuzumab | Zamyl | CD33 |
| đacetuzumab (SGN-40) | – | CD40 |
| epratuzumab | – | CD22 |
| veltuzumab | – | CD20 |
| apolizumab | Remitogen | HLA-DR |
| milatuzumab | – | CD74 |
| đaclizumab | Zenapax | IL2R |
| tocilizumab | Actemra | IL6R |
| mepolizumab | Bosatria | IL5 |
| labetuzumab (¹²⁵ I) | – | CEA, CIDE |
| gemtuzumab ozogamicin *) | Mylotarg | CD33 |
| inotuzumab ozogamicin *) | – | CD22 |
| tacatuzumab tetraxetan **) (⁹⁰ Yt) | – | AFP |

*) protilátky konjugované s kalicheamycinem

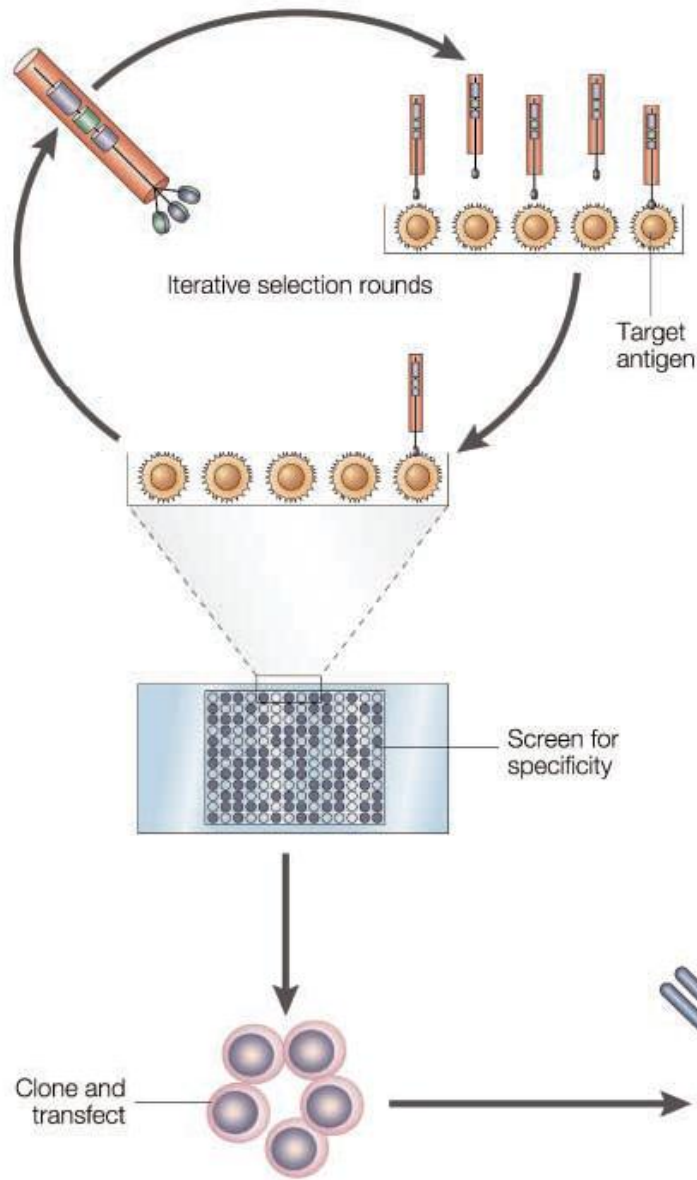
**) protilátka konjugovaná s ytriem ⁹⁰Yt

International Nonproprietary Names: Nomenclature for monoclonal antibodies

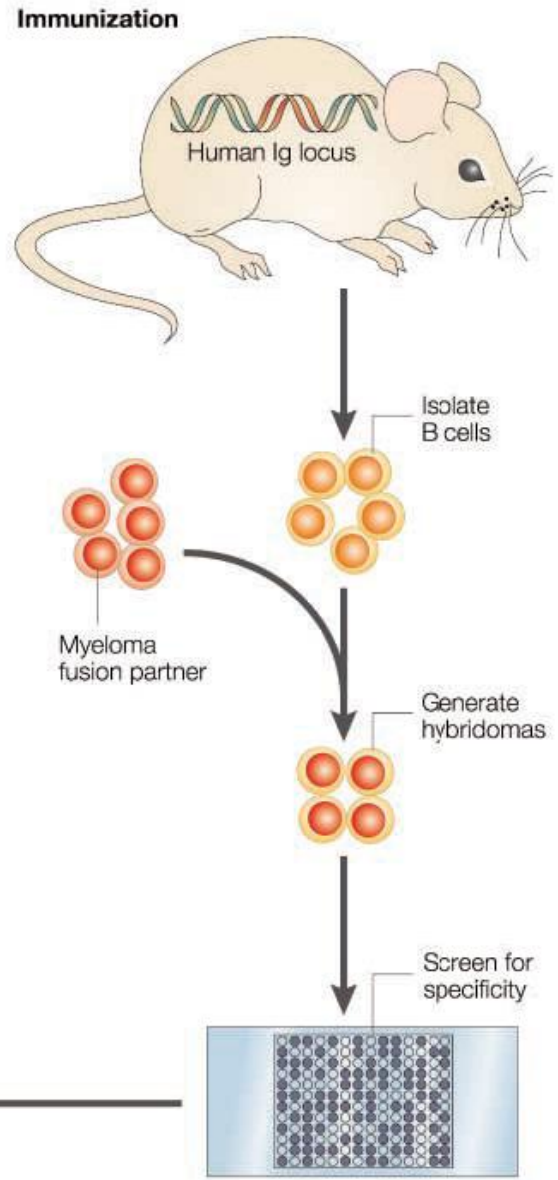
WHO Drug Information Vol 23, No. 3, 2009

| předpona | cílová struktura | původ (typ) protilátky | přípona | | |
|------------|------------------|--------------------------|---------|--------|--|
| variabilní | -ba(c)- | bakterie | -mab | | |
| | -ci(r)- | kardiovaskulární systém | | | |
| | -co(l)- | nádor tlustého střeva | | | |
| | -fu(ng)- | houba | | | |
| | -go(t)- | nádor varlete | | | |
| | -go(v)- | nádor vaječníku | | -a- | krysa |
| | -ki(n)- | interleukin | | -axo- | hybrid krysa/myš (bispecifická protilátka) |
| | -le(s)- | ložisko infekce | | -e- | křeček |
| | -li(m)- | imunitní systém | | -i- | primáti |
| | -ma(r)- | nádor prsu | | -o- | myš |
| | -me(l)- | melanom | | -u- | humánní |
| | -mu(l)- | muskuloskeletální systém | | -xi- | chimérický |
| | -neu(r)- | nervový systém | | -xizu- | chimérický/humanizovaný |
| | -o(s)- | kost | | -zu- | humanizovaný |
| | -pr(o)- | nádor prostaty | | | |
| | -tox(a)- | toxin | | | |
| | -tu(m)- | libovolný nádor | | | |
| | -vi(r)- | viry | | | |

a Human antibody library technology



b Transgenic mouse technology

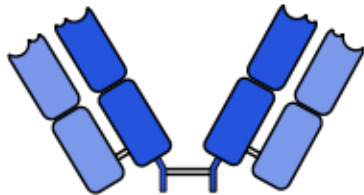


Monospecifické protilátky:

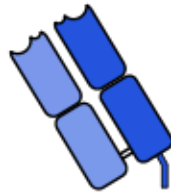


Fab

(fragment antigen binding)



F(ab')₂

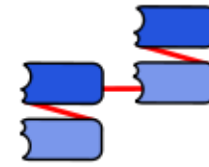


Fab'



scFv

(single-chain
variable fragment)



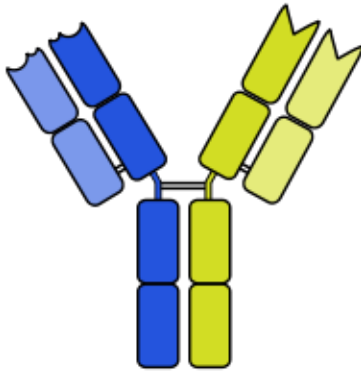
di-scFv



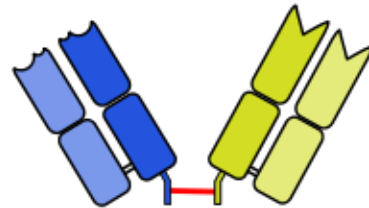
sdAb

(single domain
antibody)

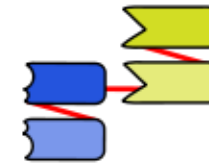
Bispecifické protilátky



trifunctional antibody



chemically linked
F(ab')₂

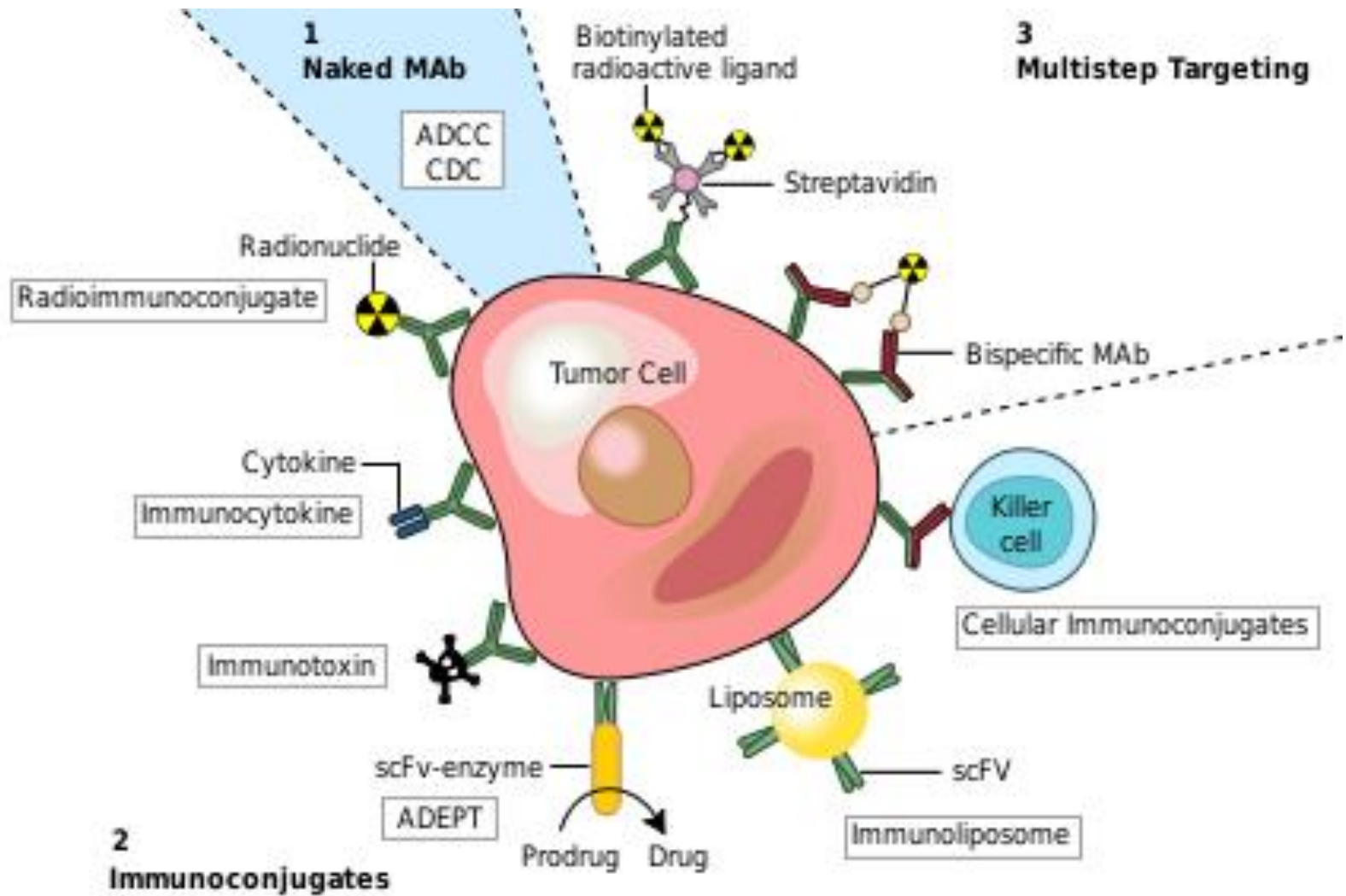


BiTE

(bi-specific T-cell engager)

monospecific antibodies: fragment antigen-binding, F(ab')₂ fragment, Fab' fragment, single-chain variable fragment, di-scFv, single domain antibody)

bispecific antibodies : trifunctional antibody, chemically linked F(ab')₂, bi-specific T-cell engager)



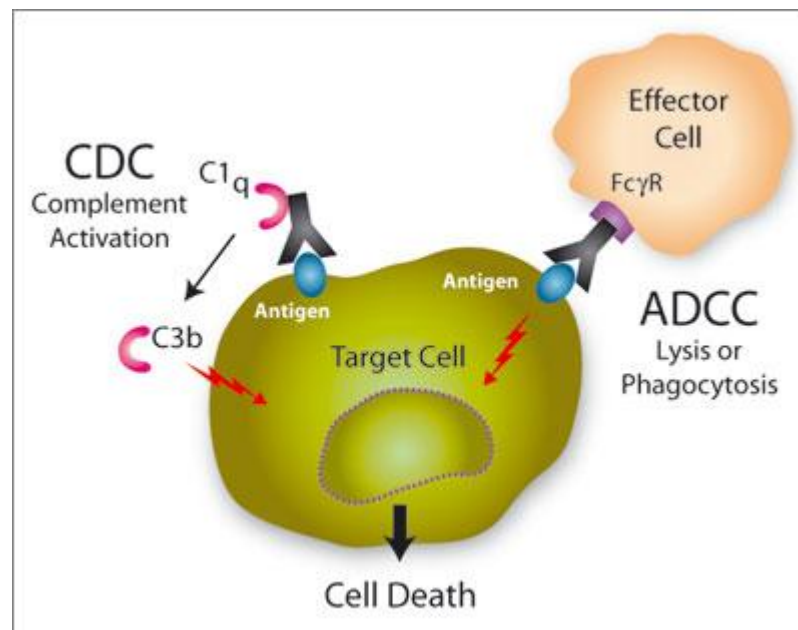
Pozn. ADEPT : Antibody-directed enzyme prodrug therapy

Mechanismus účinku MoAbs

ADCC: antibody-dependent cellular cytotoxicity (= buňkami zprostředkovaná cytotoxicita závislá na protilátkách)

CDC: complement dependent cytotoxicity

Přímý cytostatický účinek protilátek



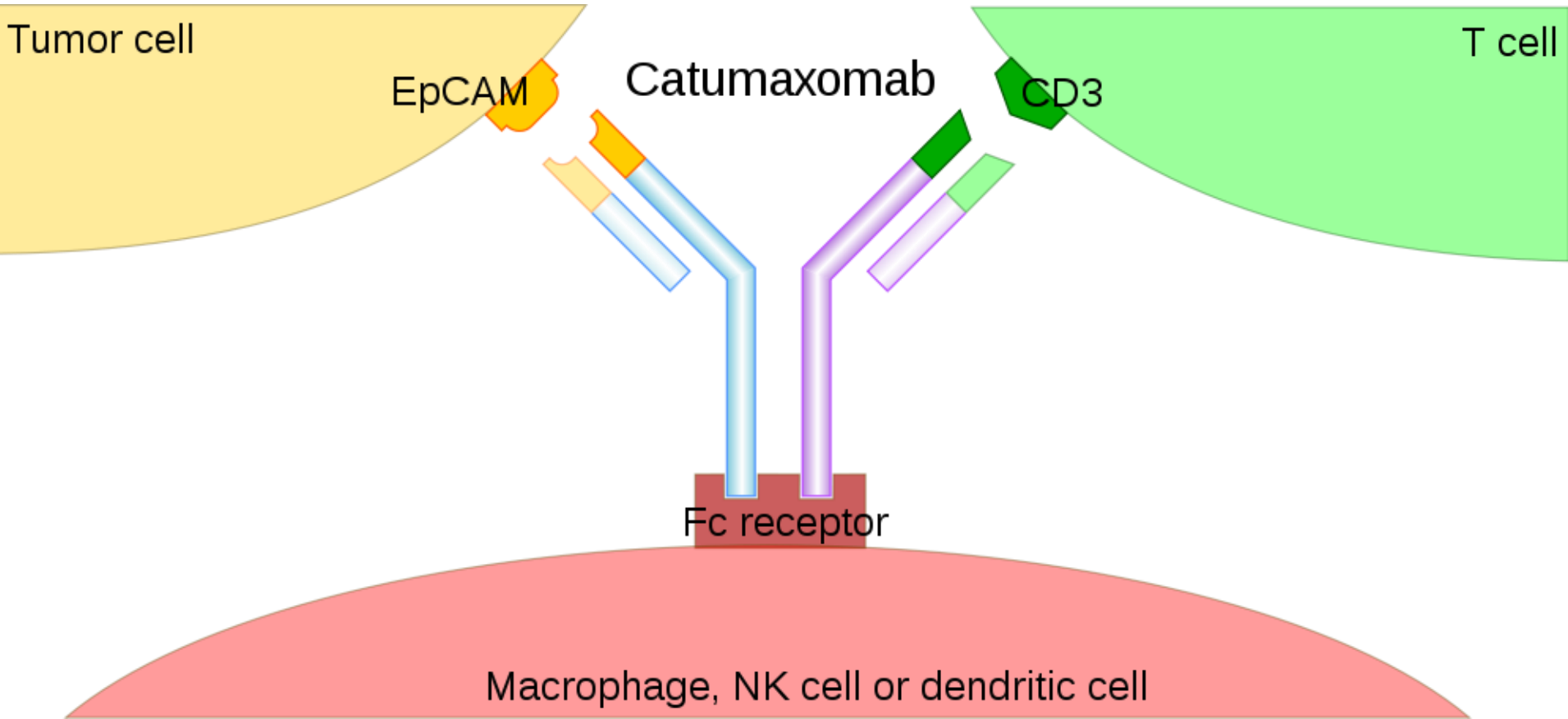
<http://www.invivogen.com/>

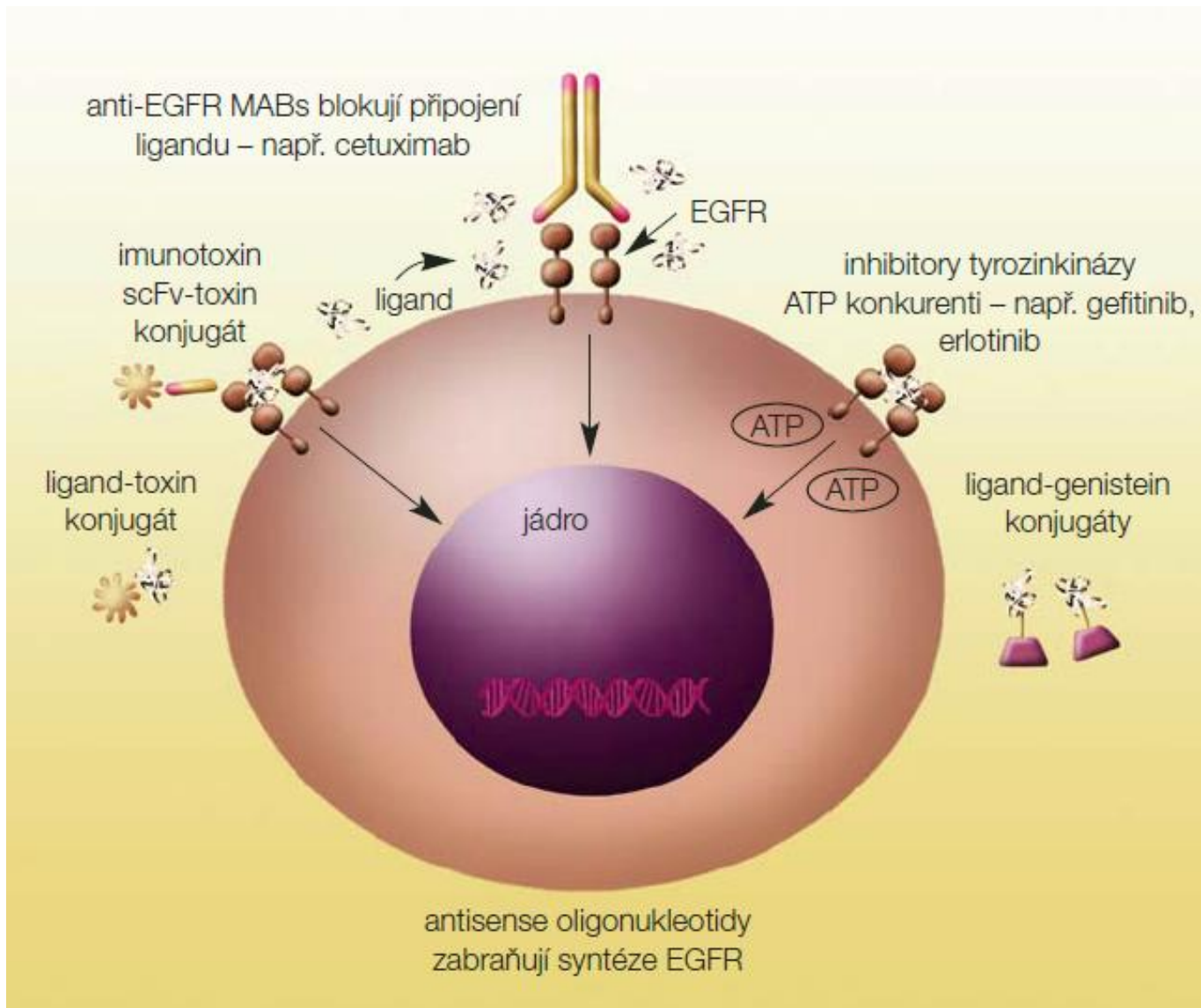
Engineered Fc properties and applications

| Engineered Fc | IgG Isotype | Mutations | Properties | Potential Benefits | Applications |
|---------------|-------------|---|----------------------------|--|--|
| hlgG1e1 | human IgG1 | T250Q/M428L | Increased plasma half-life | Improved localization to target; increased efficacy; reduced dose or frequency of administration | Vaccination; therapeutic use |
| hlgG1e2 | human IgG1 | M252Y/S254T/T256E + H433K/N434F | Increased plasma half-life | Improved localization to target; increased efficacy; reduced dose or frequency of administration | Vaccination; therapeutic use |
| hlgG1e3 | human IgG1 | E233P/L234V/L235A/ΔG236 + A327G/A330S/P331S | Reduced ADCC and CDC | Reduced adverse events | Therapeutic use without cell depletion |
| hlgG1e4 | human IgG1 | E333A | Increased ADCC and CDC | Increased efficacy | Therapeutic use with cell depletion |
| hlgG2e1 | human IgG2 | K322A | Reduced CDC | Reduced adverse events | Vaccination; therapeutic use |
| mIgG2Aae1 | mouse IgG2a | L235E + E318A/K320A /K322A | Reduced ADCC and CDC | Reduced adverse events | Therapeutic use without cell |

Příklad bispecifické trifunkční protilátky: *catumaxomab* (Removab)

EpCAM = Epithelial cell adhesion molecule (CD326)





Protilátky proti membránovým antigenům leukocytů

Rituximab (Mabthera, Rituxan) :

- Chimerická myší-lidská anti-CD20 MoAb
- 1997 - 1. schválení MoAb k terapii maligních onemocnění
- Mechanismus účinku komplexní povahy
- CD20 exprimován na zralých B-lymfocytech a u zralých B-hematoonkologických malignit (B-CLL, Burkittův lymfom, difuzní velkobuněčný B-lymfom (DLBCL), v rámci klinických zkoušek v mnoha dalších indikacích, a to jak **hematoonkologických** (např. lymfomy plášťové zóny (mantel cell lymfoma) tak **neonkologických indikacích** např. refrakterní = na léčbu špatně reagující = ITP či AIHA (autoimunitní trombocytopenie či autoimunitní hemolytická anémie)

Rituximab v léčbě maligního lymfomů

Rituximab je indikován pro léčbu **folikulárního lymfomu** v 1. linii v kombinaci s chemoterapií (CVP, CHOP), dále pro léčbu CD20 pozitivního **difúzního B-velkobuněčného lymfomu** v kombinaci s chemoterapií CHOP (celkem 8 dávek) nebo v kombinaci s chemoterapií (ICE, ESHAP) v relapsu difúzního B-velkobuněčného lymfomu.

Dále pak pro udržovací léčbu folikulárního lymfomu v 1. linii i v relapsu onemocnění pro nemocné, u kterých indukční terapií bylo dosaženo minimálně parciální remise nebo lepší klinické odpovědi. Po indukční léčbě 1. linie je rituximab podáván 1× za 2 měsíce po dobu 2 let (tedy 12 dávek), po indukční terapii relapsu folikulárního lymfomu pak 1× za 3 měsíce po dobu 2 let (tedy 8 dávek). Další indikací je monoterapie folikulárního lymfomu v relapsu onemocnění.

Podání rituximabu v registrovaných indikacích je možné ve zdravotnických zařízeních se zvláštní smlouvou zahrnujících Centra intenzivní hematologické péče a Komplexní onkologická centra.

Rituximab dále prokázal **v rámci klinických studií prospěch ve smyslu prodloužení doby do progresu či celkového přežití u dalších CD20 pozitivních lymfoproliferativních chorob:** lymfom z plášťových buněk (MCL), lymfom z malých lymfocytů (SLL), Burkittův lymfom, MALT lymfomy, další CD20 pozitivní lymfomy a chronická B-lymfatická leukémie. Podání rituximabu v těchto indikacích je možné pouze v Centrech intenzivní hematologické péče (CIHP).

Nežádoucí účinky rituximabu:

Relativně časté, zřídka však závažné

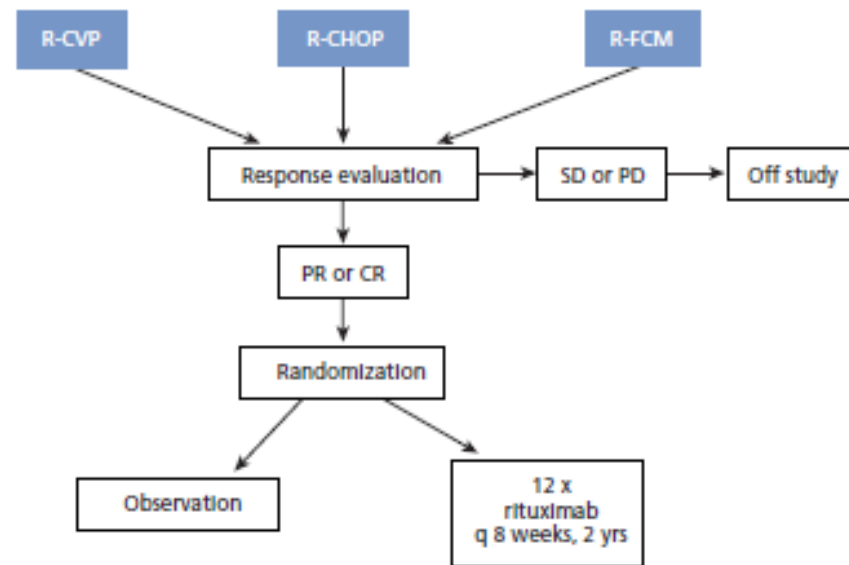
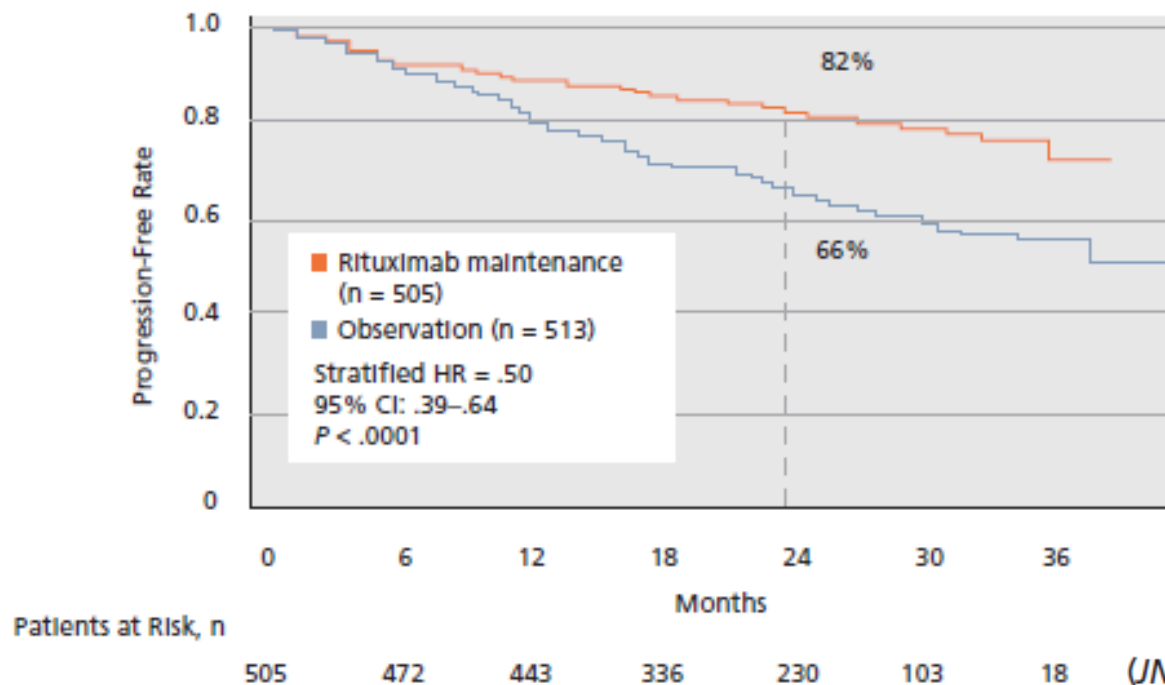
Během a bezprostředně po aplikaci léků- horečka, třes, hypotenze, bronchospasmus, angioedém ...

Riziko reaktivace chronické hepatitidy B, proto před nasazením léku vždy vyšetření sérologické vyšetření na HBV

Vzácně těžká alergické reakce , srdeční zástava, syndrom akutní lýzy nádoru

Imunosuprese:

Deplece B-lymfocytů v délce měsíců (fyziologických i autoreaktivních),
repopulace cca v 9-12 měsíci po iniciální depleci

A**B**

Protilátky proti membránovým antigenům leukocytů

Ofatumumab (Arzerra) :

- čistě lidská **anti-CD20** MoAb
- odlišný epitop než rituximab
- stálejší vazba na receptor, ADCC stejné intenzity jako rituximab, ale intenzivnější indukce CDC
- téměř neindukují tvorbu autoprotilátek HAHA
- statut *orphan drug* k léčbě chronické lymfatické leukémie (CLL)
- klinické studie u nehodgkinských lymfomů (NHL)

Veltuzumab :

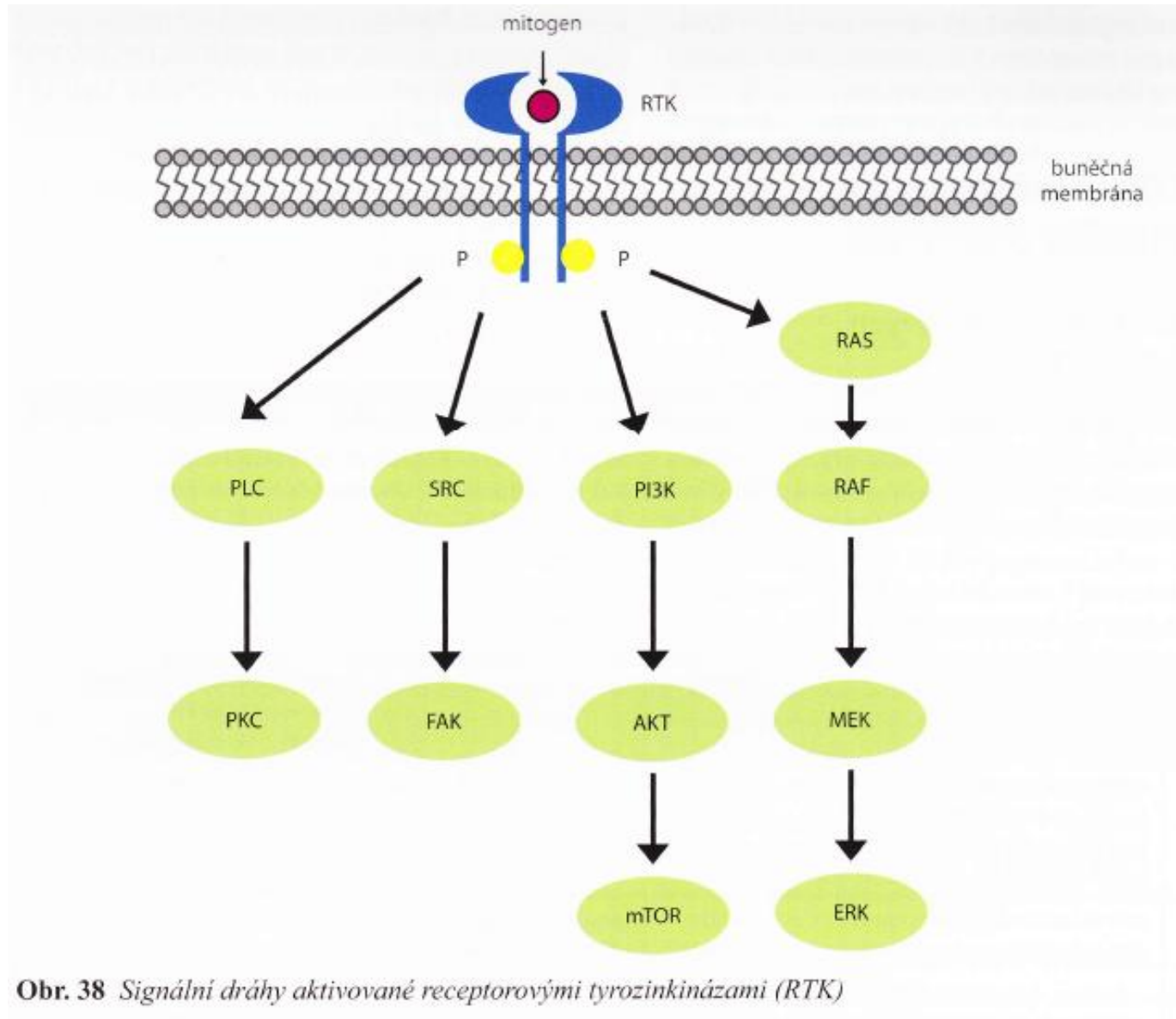
humanizovaná **anti-CD20** MoAb IgG1
stejný epitop jako rituximab
subkutánní podání

Protilátky proti membránovým antigenům leukocytů

Alembuzumab (MabCampath):

- humanizovaná **anti-CD52** MoAb
- povrchový glykoprotein přítomný u maligních i normálních T- a B-lymfocytů, ale též monocytů/makrofágů
- deplece CD4+ i CD8+ T-lymfocytů
- vysoké riziko oportunních infekcí (CMV, herpesvirozy, Pneumocystis jiroveci)
- léčba chronické lymfatické leukémie (CLL)
- četné NÚ včetně pancytopenie, těžké postinfuzní reakce, syndrom nádorového rozpadu

Protilátky proti receptorovým kinázám



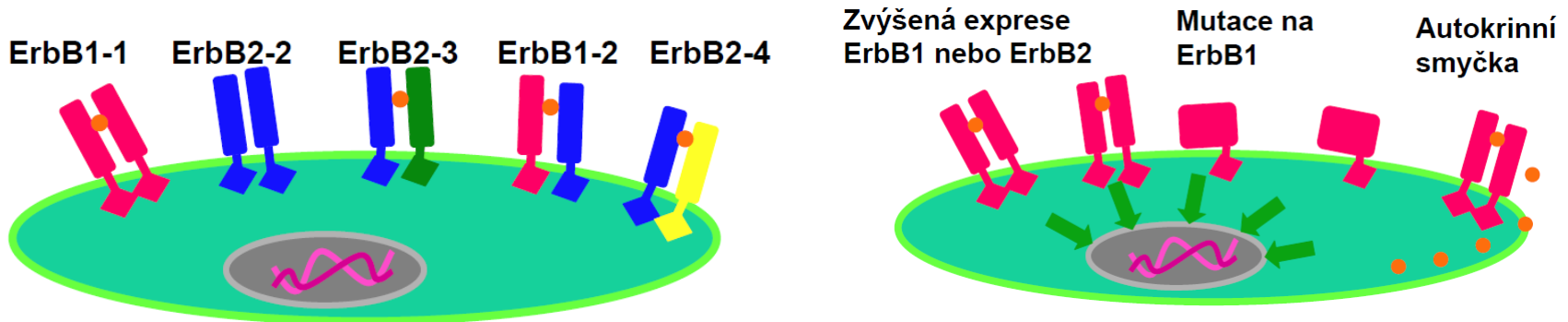
Tab. 7 Přehled vybraných receptorových tyrozinkináz

| RTK | | ligand | | malignity s prokázanou deregulací RTK (overexprese, mutace) |
|--------------------------|--|------------------|--|--|
| EGFR/ ERBB1/ HER1 | <i>epidermal growth factor receptor /avian erythroblastic leukemia viral oncogene homolog/human epidermal growth factor receptor</i> | EGF | <i>epidermal growth factor</i> | karcinom tlustého střeva, plic |
| ERBB2/ HER2/ NEU | <i>neuroblastoma/glioblastoma derived oncogene homolog</i> | neváže ligand | vytváří heterodimery s EGFR/ERBB1/HER1 | karcinom prsu, ovaria |
| MET | <i>hepatocyte growth factor receptor</i> | HGF | <i>hepatocyte growth factor</i> | karcinom žaludku, ledvin |
| IGF1R | <i>insulin-like growth factor receptor</i> | IGF | <i>insuline-like growth factor</i> | karcinom prostaty, plic, ledvin, mnohočetný myelom |
| PDGFR | <i>platelet-derived growth factor receptor</i> | PDGR | <i>platelet-derived growth factor</i> | AML, karcinom prsu, sarkomy |
| FGFR | <i>fibroblast growth factor receptor</i> | FGF | <i>fibroblast growth factor</i> | karcinom plic, prsu, ovaria, endometria, žaludku, prostaty, močového měchýře |
| FLT3 | <i>FMS-like tyrosine kinase</i> | FLT3 ligand | | AML |
| KIT/SCFR CD117 | <i>stem cell factor receptor</i> | SCF/KITL/ MGF | <i>stem cell factor/mast cell growth factor</i> | AML, mastocytóza, GIST |
| FLT1/ VEGFR1 | <i>FMS-like tyrosine kinase/vascular endothelial growth factor receptor</i> | VEGF | <i>vascular endothelial growth factor</i> | nádorové cévy |
| KDR/ VEGFR2/ FLK1 | <i>kinase insert domain receptor/fetal liver kinase</i> | VEGF | <i>vascular endothelial growth factor</i> | nádorové cévy |
| CSF1R/ c-FMS CD115 | <i>colony stimulating factor 1 receptor /feline McDonough sarcoma viral (v-FMS) oncogene homolog</i> | CSF1 / M-CSF | <i>colony stimulating factor 1/ macrophage-colony stimulating factor</i> | karcinom prsu, ovaria, endometria, plic, prostaty, pankreatu, ledvin |

Protilátky proti receptorovým kinázám

EGFR/ERBB/HER

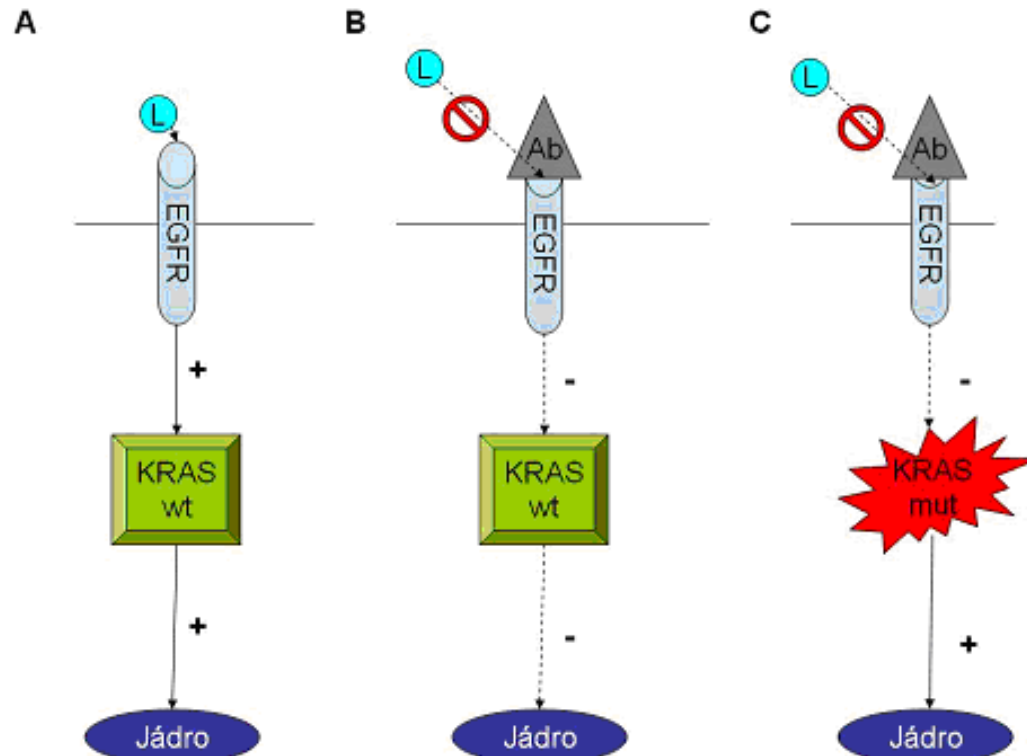
- ErbB1 (EGFR) zodpovědný za regulaci normálního buněčného růstu
- Porucha ErbB1 vede k neregulovatelné proliferaci a potenciální malignizaci procesu
- ErbB2 pomalu aktivovatelný, dlouhodobý vliv na proliferaci
- ErbB3 a ErbB4 heterodimerizují s jinými ErbB receptory

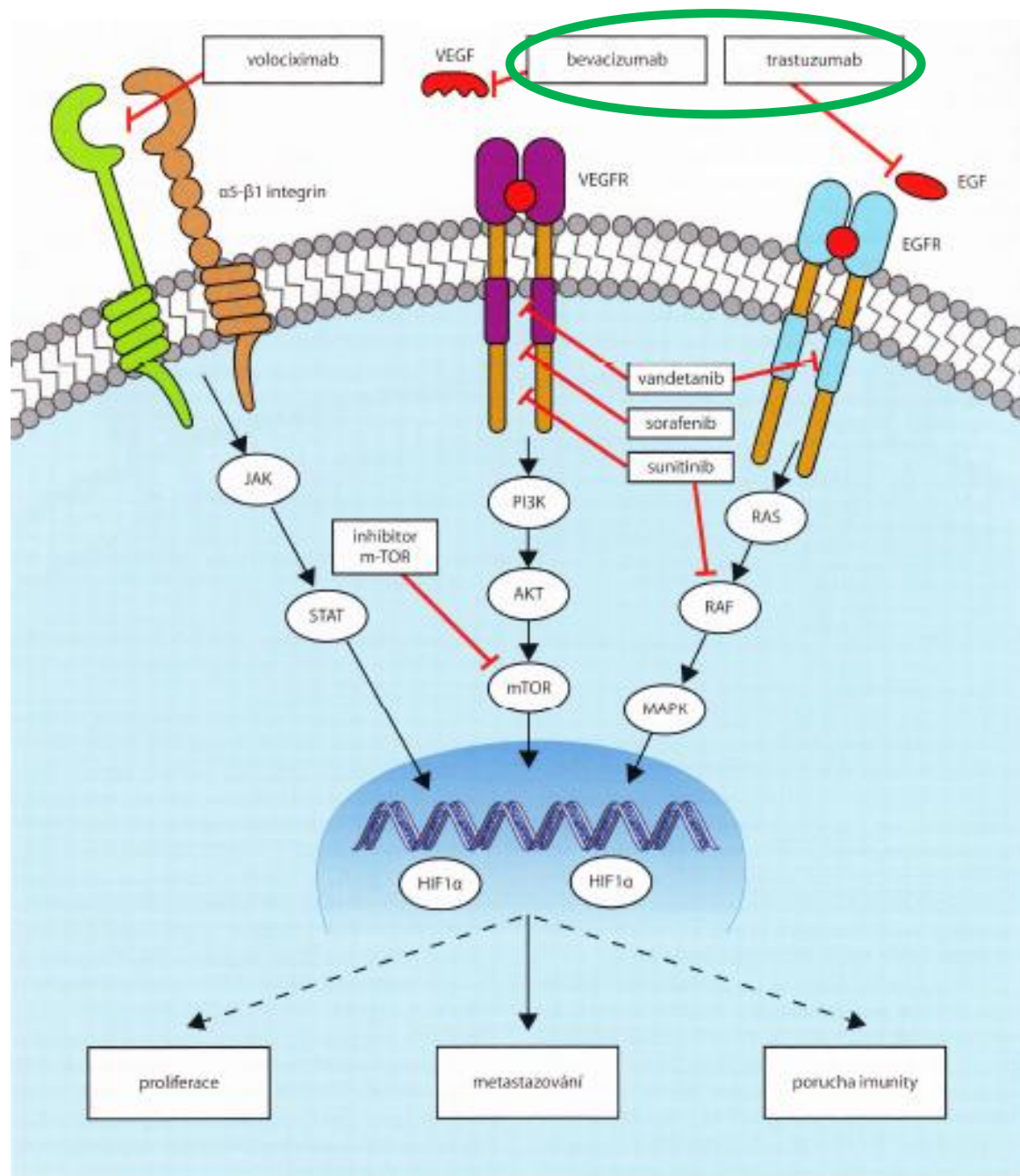


Cetuximab (Erbix): chimerická IgG1 MoAb proti extracelulární doméně receptoru EGFR/ERBB1/HER1. 5 x vyšší afinita oproti přirozeným ligandům (EGF, TGF α)

Přítomnost aktivačních mutací genu KRAS byla klinickými studiemi prokázána jako významná determinanta rezistence nádoru vůči působení anti-EGFR MoAb.

Pouze u pacientů s tumory, jejichž buňky obsahují **wt KRAS** lze počítat s terapeutickým úspěchem. Indikace : karcinomy hlavy a krku, metastatický kolorektální karcinom





Obr. 51 Zjednodušené schéma transdukčních kaskád spouštěných VEGF, EGF a integriny
 Červeně jsou znázorněny zásahy různých inhibitorů.

bevacizumab (Avastin): neutralizační humanizovaná MoAb proti ligandu VEGF

blokáda nádorové neuvaskularizace -- antiangiogenní léčba

indikace :

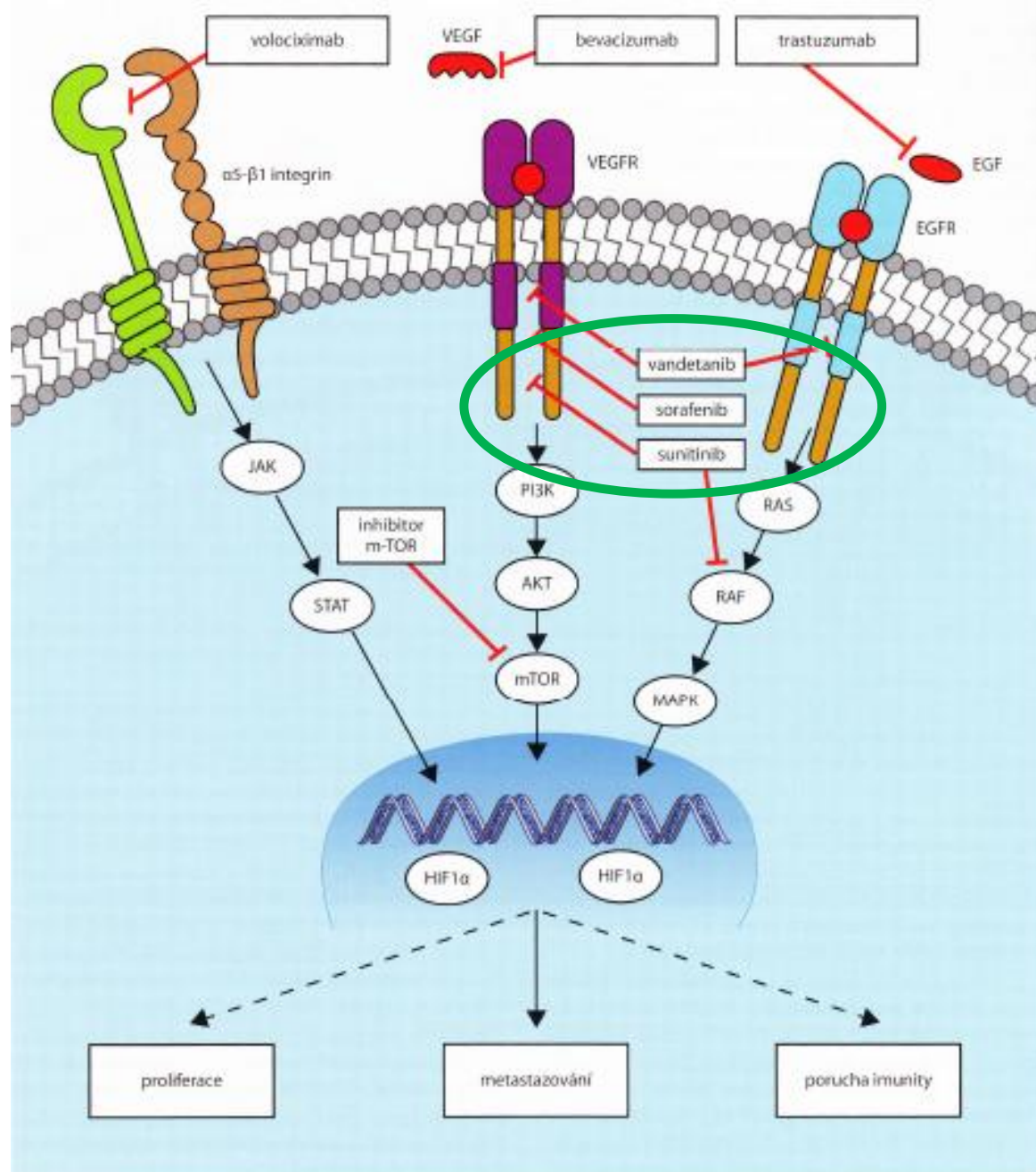
metastatický karcinom tlustého střeva,
prsu , nemalobuněčný karcinom plic jiný než dlaždicového typu , karcinom ledviny

klinické studie : multifornní glioblastom , karcinom pankreatu etc.

transtuzumab (Herceptin): humanizovaná MoAb proti ERBB2/HER2/NEU

zvýšená exprese u 10-30 % karcinomu prsu, dále u karcinomu ovaria,
prostaty , endometria

transtuzumab brání dimerizaci s ostatními členy ERBB



Obr. 51 Zjednodušené schéma transdukčních kaskád spouštěných VEGF, EGF a integriny. Červeně jsou znázorněny zásahy různých inhibitorů.

Tab. 8 *Přehled inhibitorů RTK a PTK*

| inhibitory s převážným účinkem na EGFR/ERBB/HER | | |
|--|---------|--|
| gefitinib | Iressa | EGFR/ERBB1/HER1 |
| erlotinib | Tarceva | EGFR/ERBB1/HER1 |
| lapatinib | Tyverb | EGFR/ERBB1/HER1, ERBB2/HER2/NEU, ERK1, ERK2, AKT |
| BIBW-2992 | Tovok | EGFR/ERBB1/HER1, ERBB2/HER2/NEU |
| canertinib | – | pan-ERBB |
| neratinib | – | ERBB2/HER2/NEU |
| vandetanib | Zactima | EGFR/ERBB1/HER1, VEGFR |
| Inhibitory s převážným účinkem na VEGFR jsou uvedeny v kapitole 11.1.2. | | |
| multikinázové inhibitory | | |
| imatinib | Glivec | BCR-ABL, KIT |
| dasatinib | Sprycel | BCR-ABL, KIT, PDGFR |
| nilotinib | Tasigna | BCR-ABL, KIT, PDGFR |
| bosutinib | – | BCR-ABL, SRC |
| sunitinib | Sutent | VEGFR1–3, PDGFRA/B, KIT, RET, CSF1R |
| sorafenib | Nexavar | VEGFR1–3, PDGFRB, RAF (CRAF, BRAF, včetně mutovaných BRAF), KIT, RET, FLT3 |
| lestaurtinib | – | FLT3, JAK2, NTRK1/TRKA, NTRK3/TRKC |
| tandutinib | – | FLT3, PDGFR, KIT |

Inhibice signálního přenosu a proteasomu

| Generický název | obchodní přípravek | indikace | Generický název | obchodní přípravek | indikace |
|--|--------------------|---------------------|---|----------------------|------------------------|
| <i>Inhibice tyrozinkináz</i> | | | <i>Inhibice proteinkinázy C</i> | | |
| imatinib | Glivec | CML, GIST | staurosporin | | |
| gefitinib | Iressa | NSCLC, ORL | bryostatin | | |
| erlotinib | Tarceva | NSCLC | ISIS 3521 | Afinitac (antisense) | |
| semaxanib | (SU-5416) | | <i>Inhibice MAP kinázy</i> | | |
| lapatinib | (GW572016) | RCC, mamma, H and N | depsiptid inhibuje histidin deacetylázu | | |
| <i>Inhibice přenosu zprostředkovaného ras proteiny (inhibitory farnesyltransferázy)</i> | | | trichostatin | | |
| onafarnib | Sarasar | NSCLC | trapoxin | | |
| tipifarnib | Zarnestra | AML | <i>Inhibice proteinkinázy m-TOR</i> | | |
| ISIS 2503 | | | rapamycin | | |
| lovastatin | | | CCI-799 | | |
| <i>Inhibice proteinkinázy A</i> | | | <i>Inhibice proteasomu (multikatalytický proteinázový komplex)</i> | | |
| GEM-231 | Hybridon | | bortezomib | Velcade | mnohočetný myelom, NHL |

GRADA

NOVÁ PROTINÁDOROVÁ
LÉČIVA A LÉČEBNÉ
STRATEGIE
V ONKOLOGII

Pavel Klener
Pavel Klener jr.