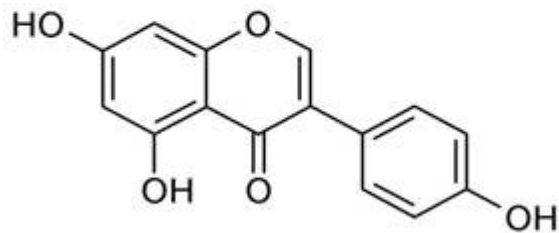
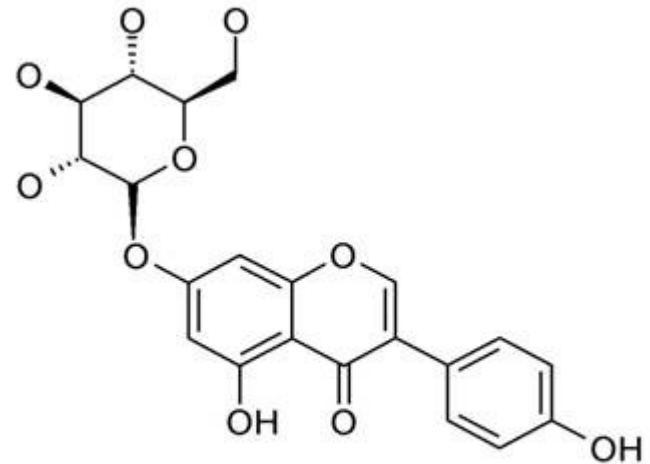


CHEMOPROTEKTIVNÍ LÁTKY

- snižují riziko karcinogeneze, chronického zánětu atd. různými mechanismy účinku (inhibice enzymů, antioxidační efekty)
- přírodní (směsi i individuální chemické látky) nebo syntetického původu
- příklady chemoprotektivních sloučenin:
dietární flavonoidy a glykosidy flavonoidů
(= antioxidanty, antiestrogeny, modulátory CYP enzymů aj.)



Genistein



Genistin

IN VITRO SCREENING CHEMOPROTEKTIVNÍCH VLASTNOSTÍ XENOBIOTIK (přírodních směsí, jejich chromatografických frakcí nebo individuálních látek)

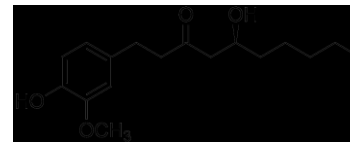
Modulace intracelulárních signálních drah a genové exprese: např. kurkumin inhibuje EGFR, HER2, NF- κ B, AP-1; EGCG inhibuje NF- κ B, AP-1

Modulace buněčného cyklu: kurkumin a EGCG indukují expresi p21, p27, snižují expresi modulátorů bun. cyklu (cyklinů a cdc)

Modulace apoptózy (zajímavé např. pro proapoptotické signály v rakovinných buňkách)

Inhibice migrace rakovinných buněk (gingerol inhibuje expresi MMP-2 a MMP-9)

Inhibice angiogeneze

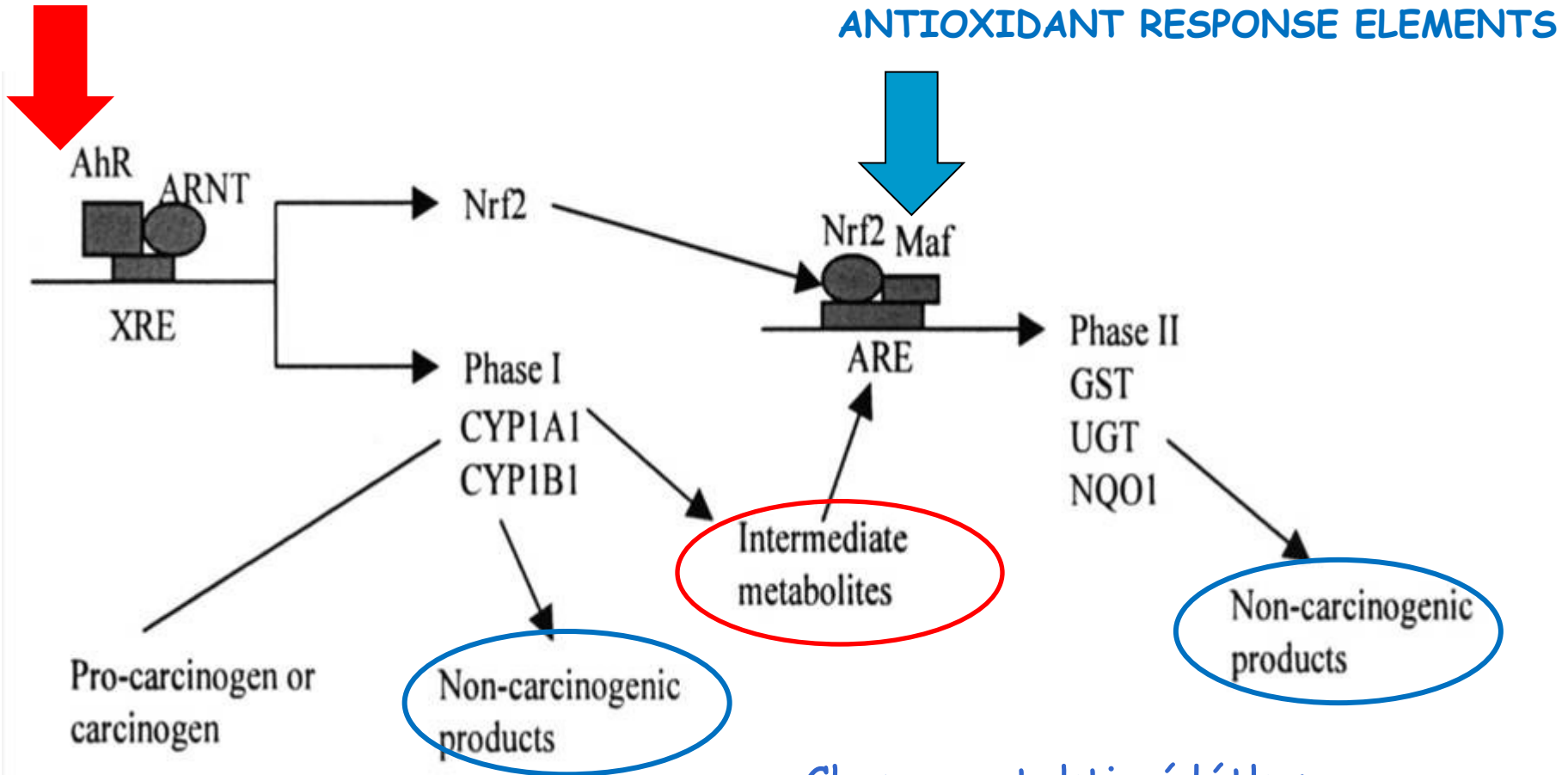


Protizánětlivé efekty - inhibice COX-2 (aspirin, gingerol, EGCG, resveratrol aj.)

Modulace metabolismu xenobiotik a 3. fáze biotransformace (např. kurkumin působí snížení exprese P-glykoproteinu)

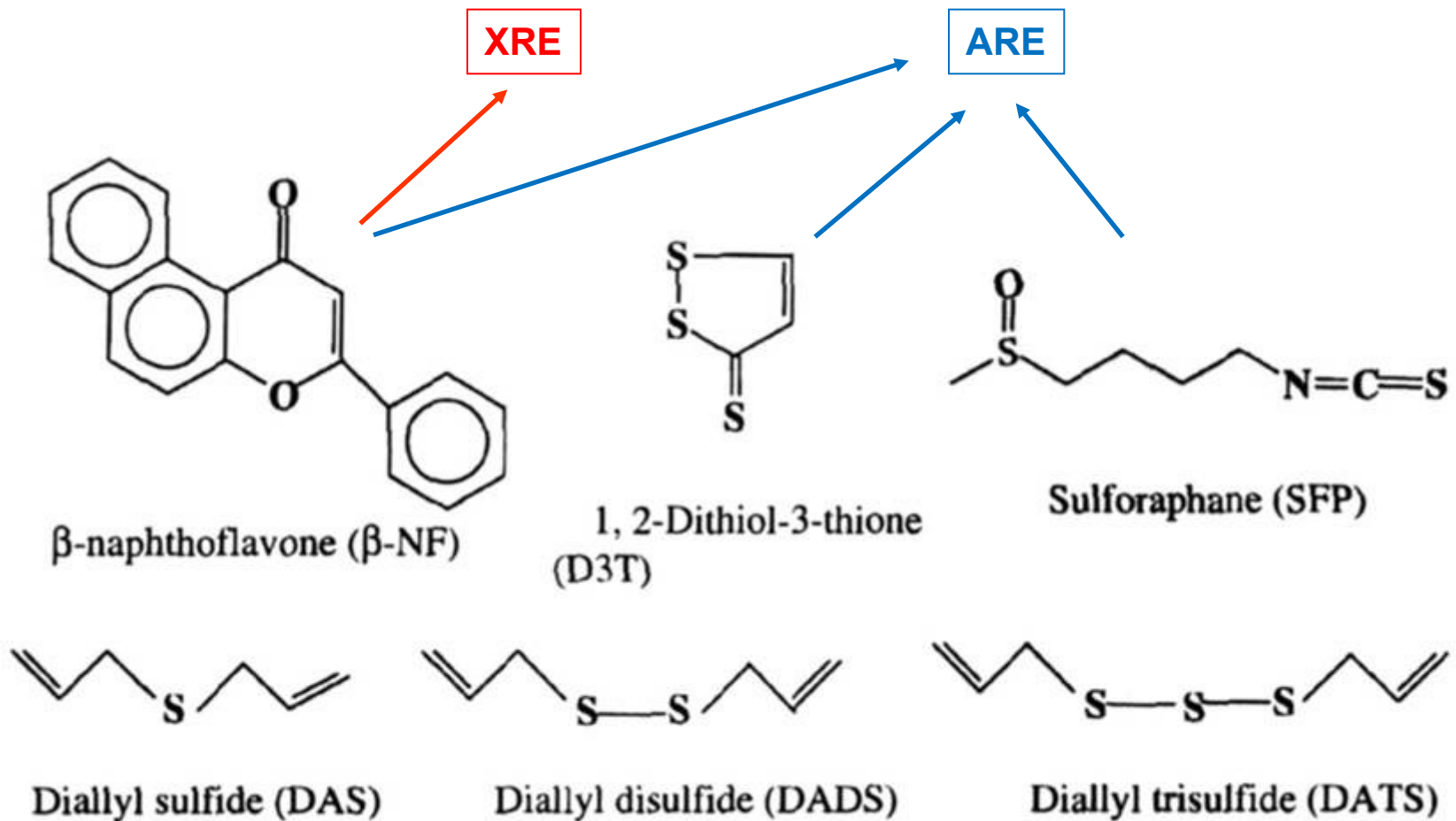
1. AKTIVACE XRE (transkripční faktor AhR) / AKTIVACE ARE (transkripční faktor Nrf2)

XENOBIOTICS-RESPONSE ELEMENTS



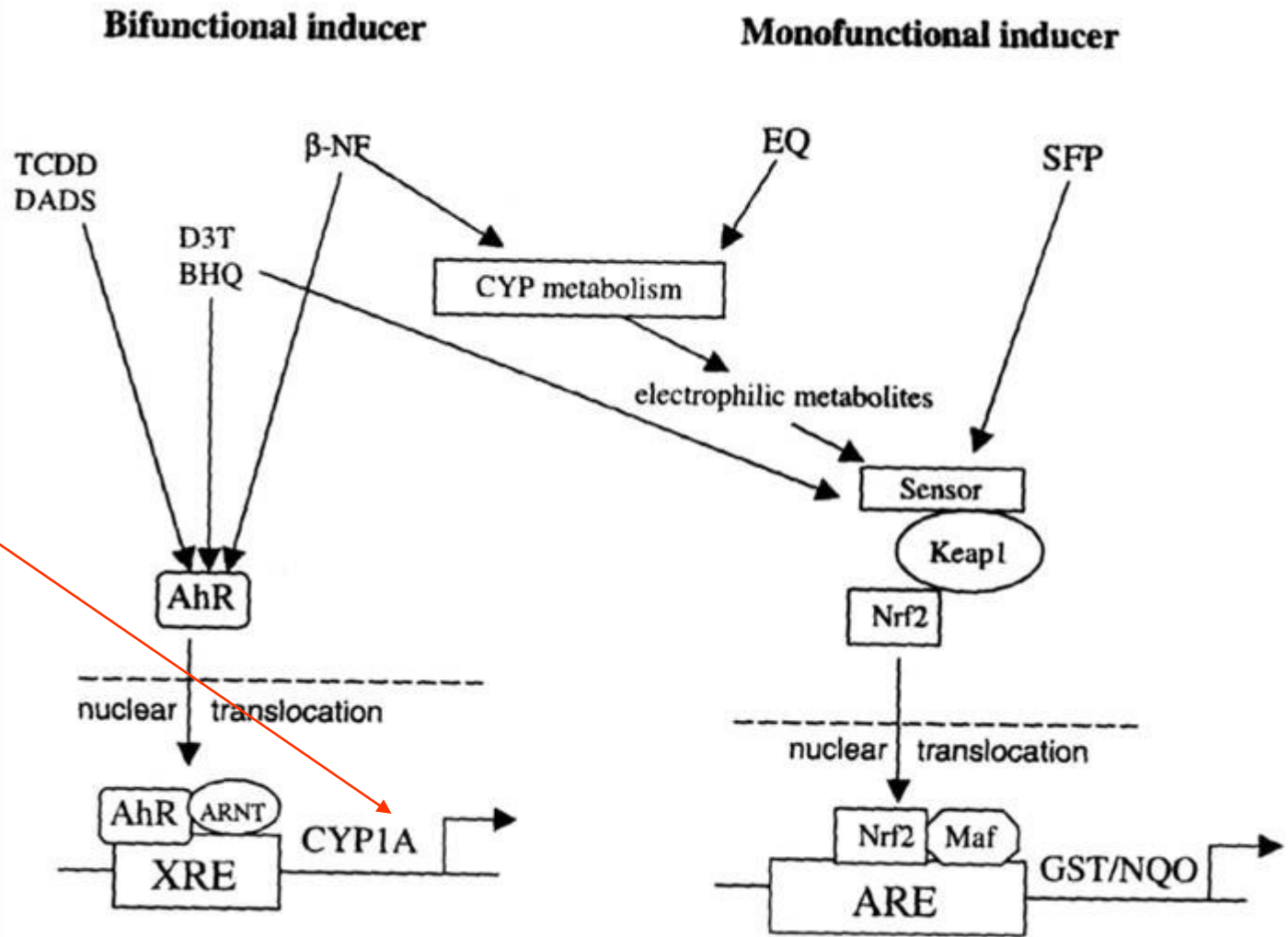
- Chemoprotektivní látky:
- inhibitory CYP1
 - induktory ARE

INDUKTORY 1. A 2. FÁZE BIOTRANSFORMACE



Výhodnější poměr hladin konjugačních a antioxidačních enzymů (induktory 2. fáze biotransformace) vs. CYP1 enzymů

INHIBITORY 1. FÁZE BIOTRANSFORMACE



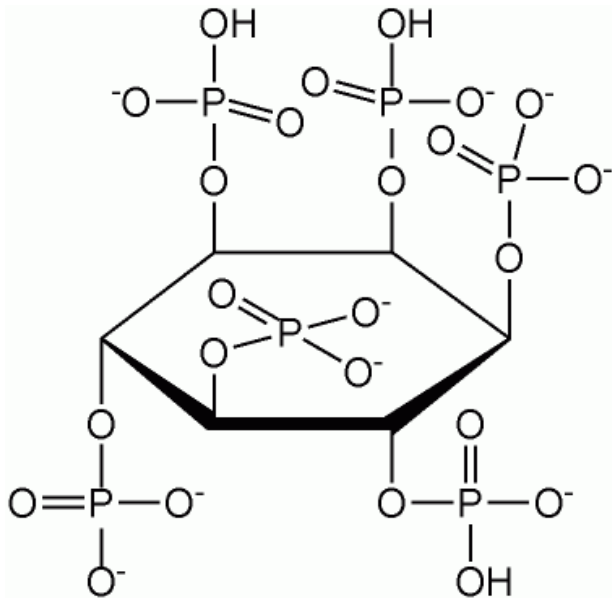
Inhibitory
CYP1 jsou
inhibitory
metabolické
aktivace
promutagenů

PŘÍRODNÍ A SYNTETICKÉ ANTIOXIDANTY

Fytát (chelátor kationtů přechodných kovů) - příklad „lapače“ radikálů a iontů („scavengers“)

Efekt volných kationtů přechodných kovů:

Fentonova reakce:



PŘÍKLADY NOVĚ VYVÍJENÝCH FARMAK A STUDOVANÝCH PŘÍRODNÍCH LÁTEK

INHIBICE MITOGENNÍCH DRAH

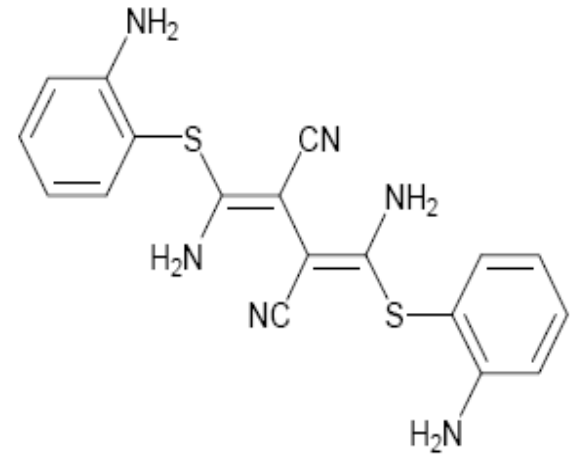
RETINOIDY A DALŠÍ MODULÁTORY FUNKCE
TRANSKRIPČNÍCH FAKTORŮ

MODULÁTORY APOPTÓZY

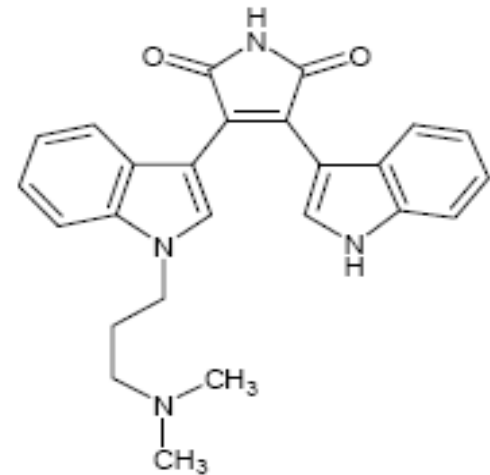
INHIBITORY ABC TRANSPORTERŮ
(3. FÁZE BIOTRANSFORMACE)

INHIBITORY INTRACELULÁRNÍCH SIGNÁLNÍCH DRAH

U0126 (selektivní inhibitor MEK1/2
= inhibitor dráhy Erb-B1 - ras - ERK1/2)

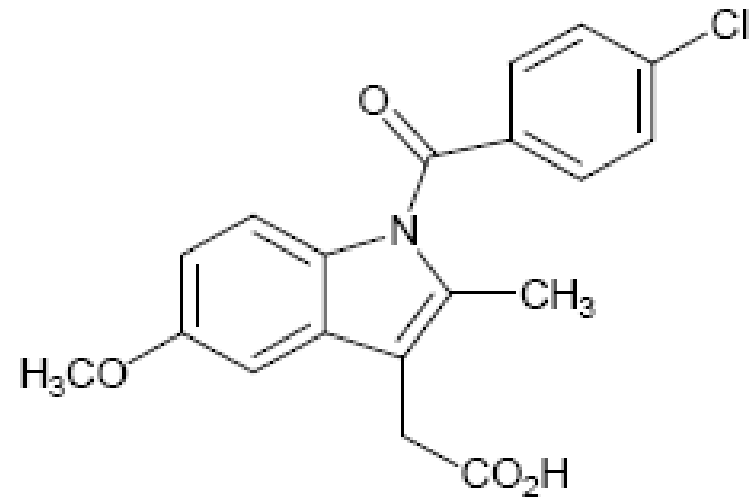


GF 109203 (inhibitor „klasických“ PKC)

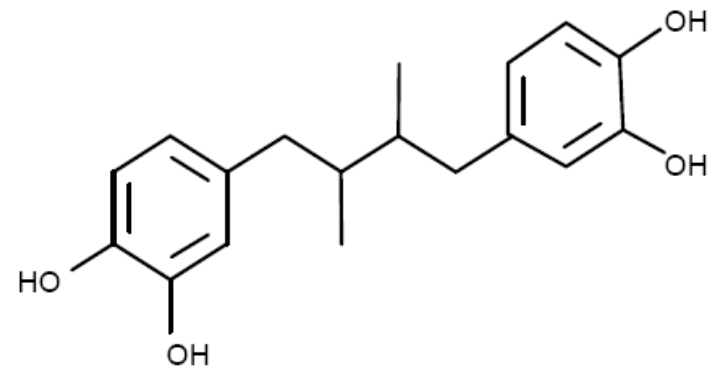


INHIBITORY INTRACELULÁRNÍCH SIGNÁLNÍCH DRAH

Indomethacin (selektivní inhibitor
cyklooxygenáz, velmi nízký
efekt na 5-LOX, 12-LOX, 15-LOX)



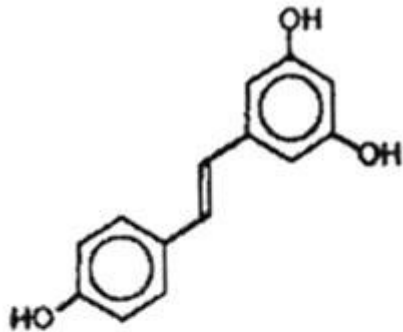
Nodihydroguaiaretic acid
(NDGA) - selektivně inhibuje
5-LOX > 12-LOX = 15-LOX >>
COX



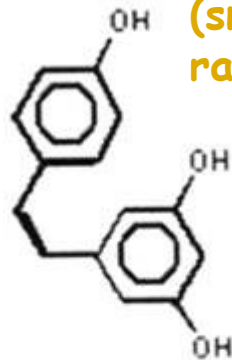
MECHANISMY PROTEKTIVNÍCH VLASTNOSTÍ RESVERATROLU

inhibice 3. fáze
biotransformace
(snížení resistance
rakovin. buněk)

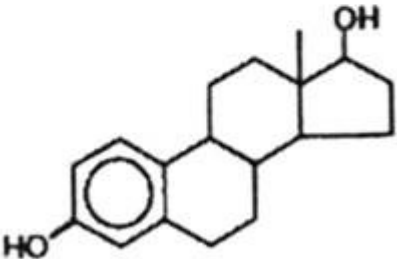
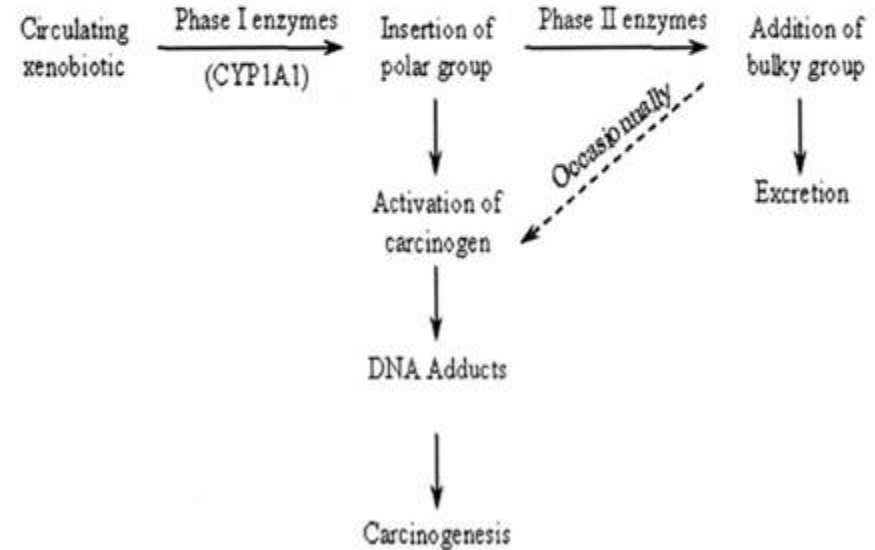
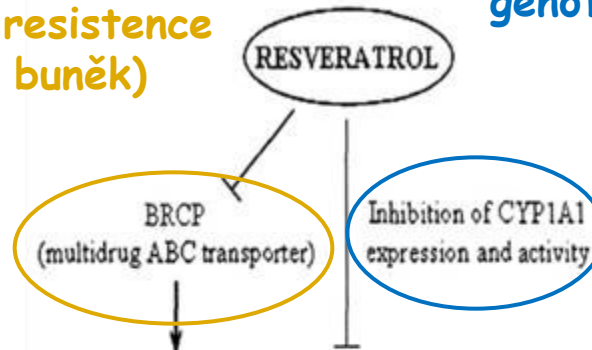
inhibice tvorby
genotox. intermediátů



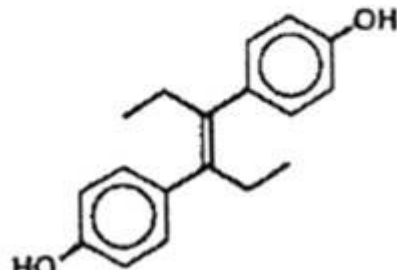
Trans-resveratrol



Cis-resveratrol



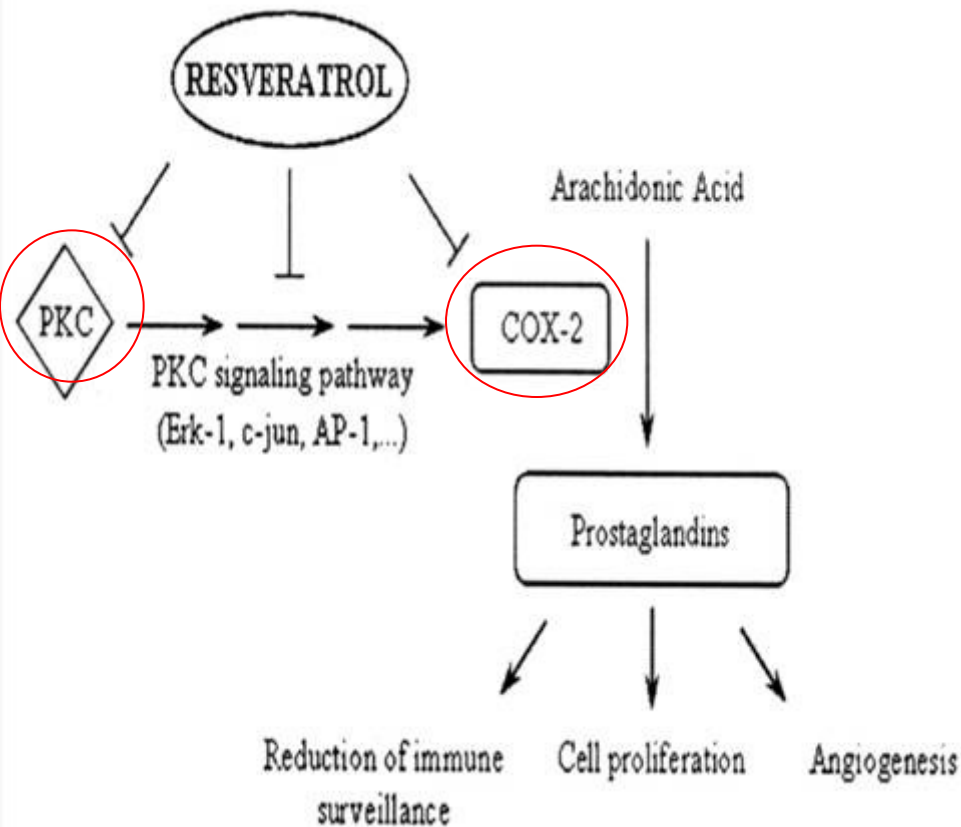
17β-Estradiol



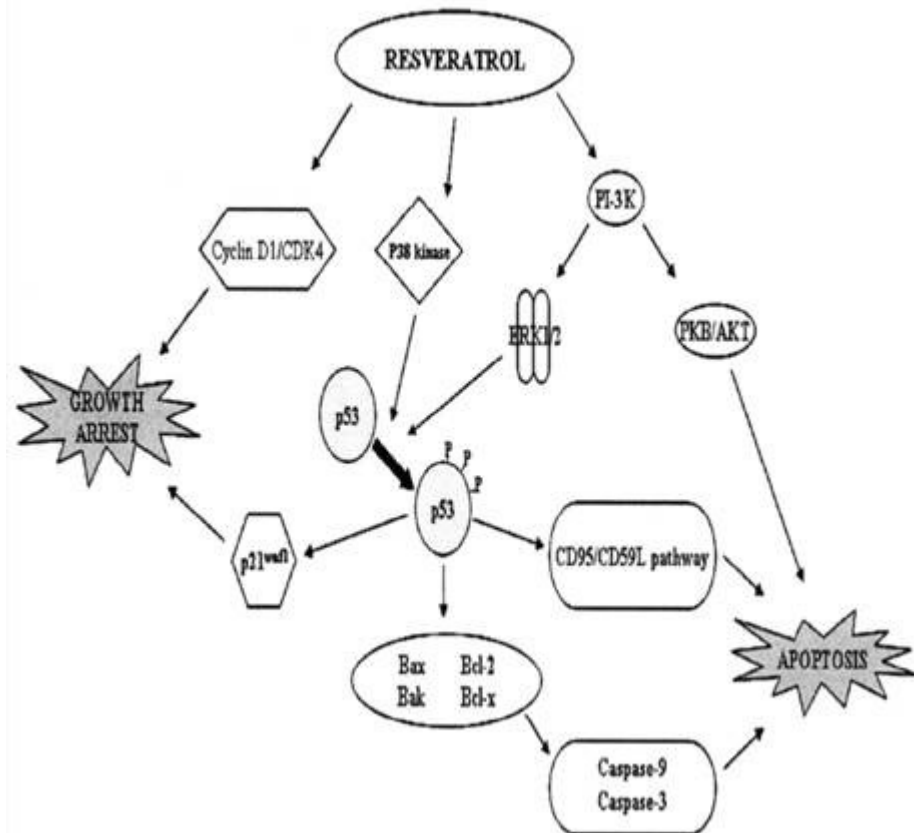
Diethylstilbestrol

MECHANISMY PROTEKTIVNÍCH VLASTNOSTÍ RESVERATROLU

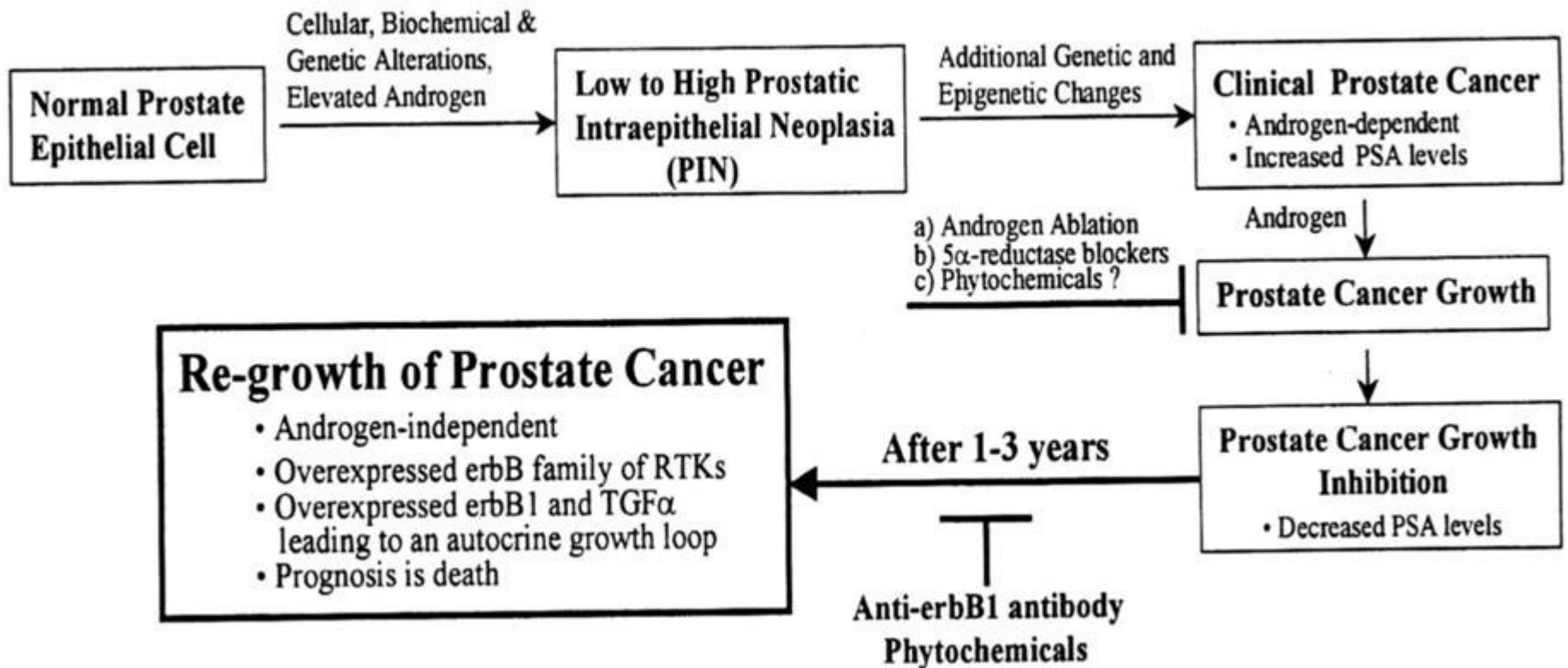
protizánětlivá aktivita RES



aktivační vlastnosti RES (modulace apoptózy)

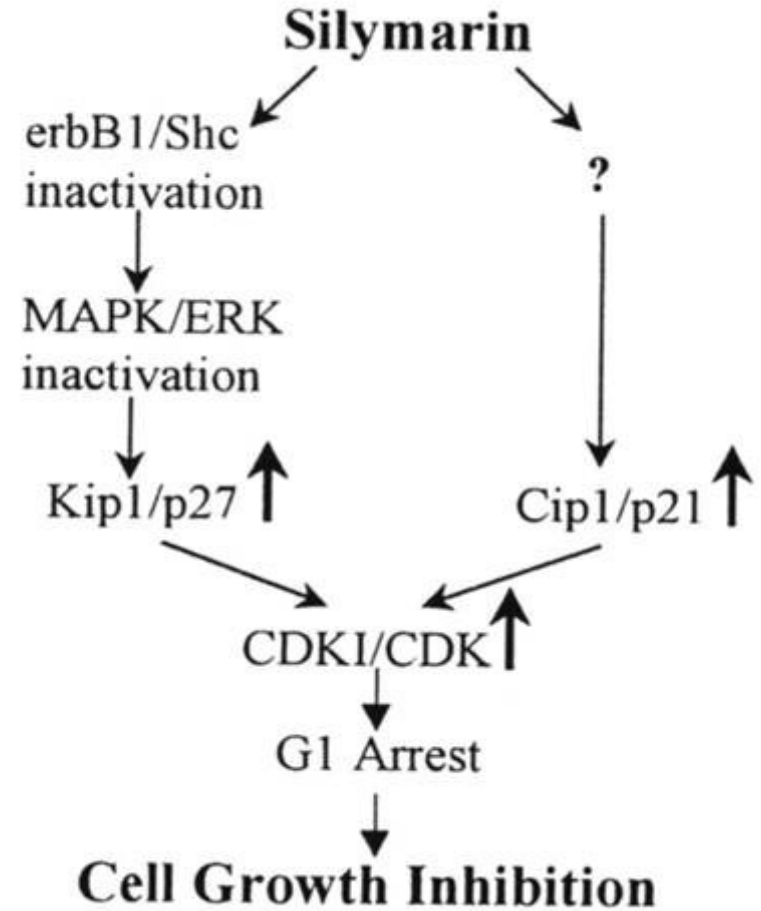
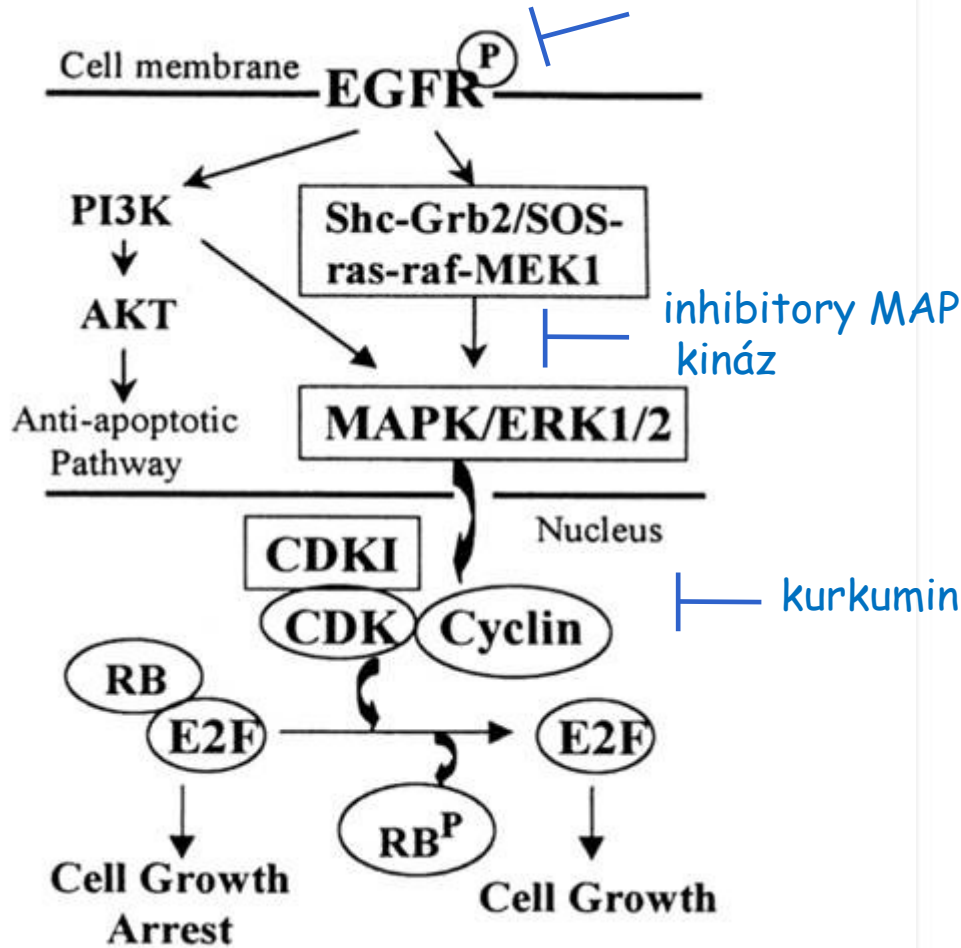


PREVENCE / BLOKOVÁNÍ RAKOVINY PROSTATY XENOBIOTIKY Z POTRAVY (regulátory buněčného signálování a buněčného cyklu)

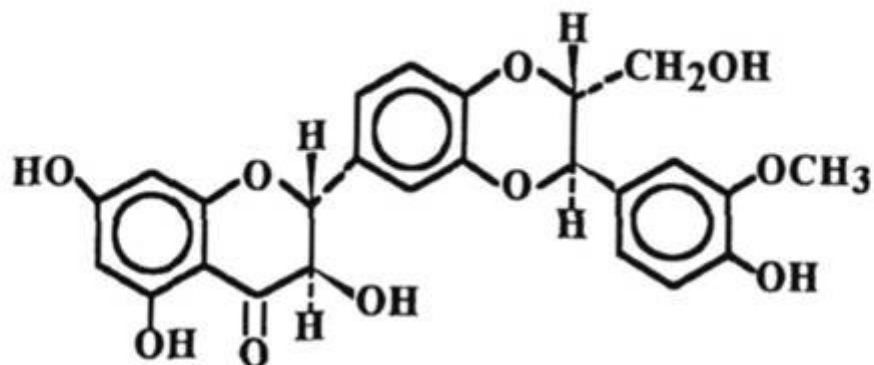


PREVENCE / BLOKOVÁNÍ RAKOVINY PROSTATY XENOBIOTIKY Z POTRAVY NEBO LÉČIVY (regulátory buněčného signálování a bun. cyklu)

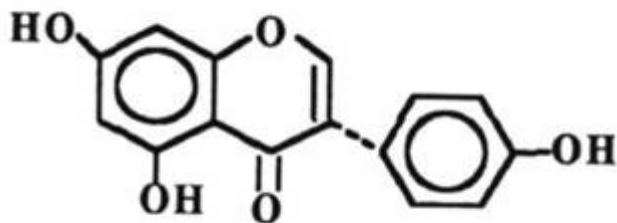
synt. inhibitory tyrosinkináz, kurkumin



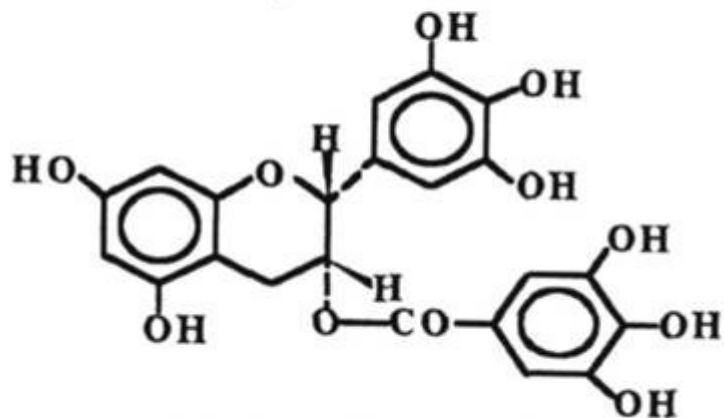
PREVENCE / BLOKOVÁNÍ RAKOVINY PROSTATY XENOBIOTIKY Z POTRAVY (regulátory buněčného signálování a bun. cyklu)



Silibinin (Flavanone)



Genistein (Isoflavone)



EGCG (Flavanol)

UČIT SE, UČIT SE, UČIT SE