

Protinádorová léčiva I

FarmChem07

- **Nádorová onemocnění a jejich příčiny**
- **Charakteristiky nádorových buněk**
- **Léčba nádorových onemocnění**
- **Protinádorová léčiva**
 - mechanismus účinku
 - toxicita
- **Prevence nádorových onemocnění**

Rakovina

= celá řada různých onemocnění (zatím klasifikováno 917 typů, může jich ale být i více), jejichž společnou charakteristikou je rychlý a nekontrolovaný růst a množení buněk (buněčná proliferace)

Zahrnuje:

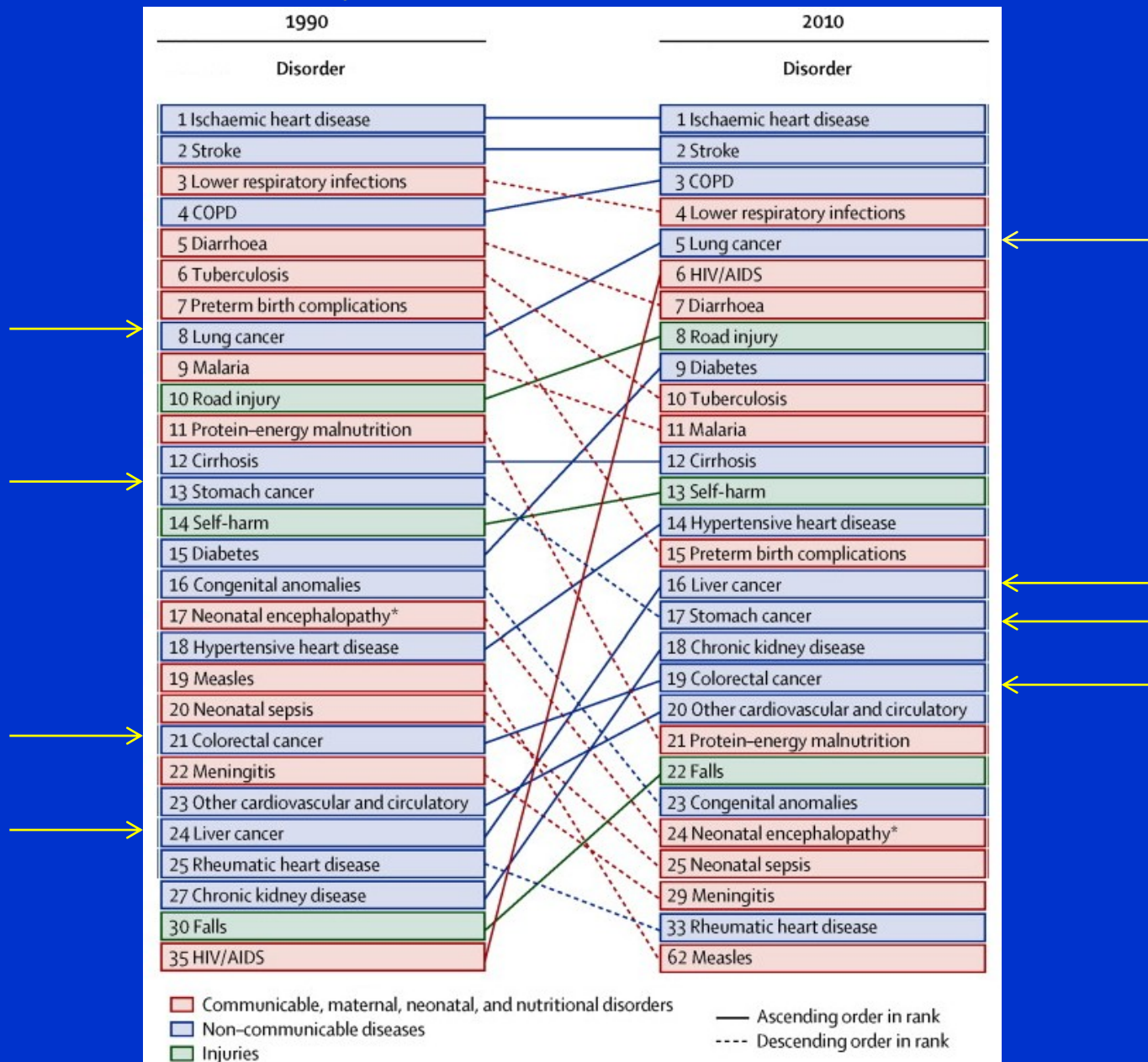
- pevné (solidní) primární zhoubné nádory (maligní tumory, karcinomy)
- hematologické malignity (leukemie, lymfomy)
- metastázy (sekundární nádory)

Druhá (v některých vyspělých zemích i první) nejčastější příčina úmrtí

Obecné trendy

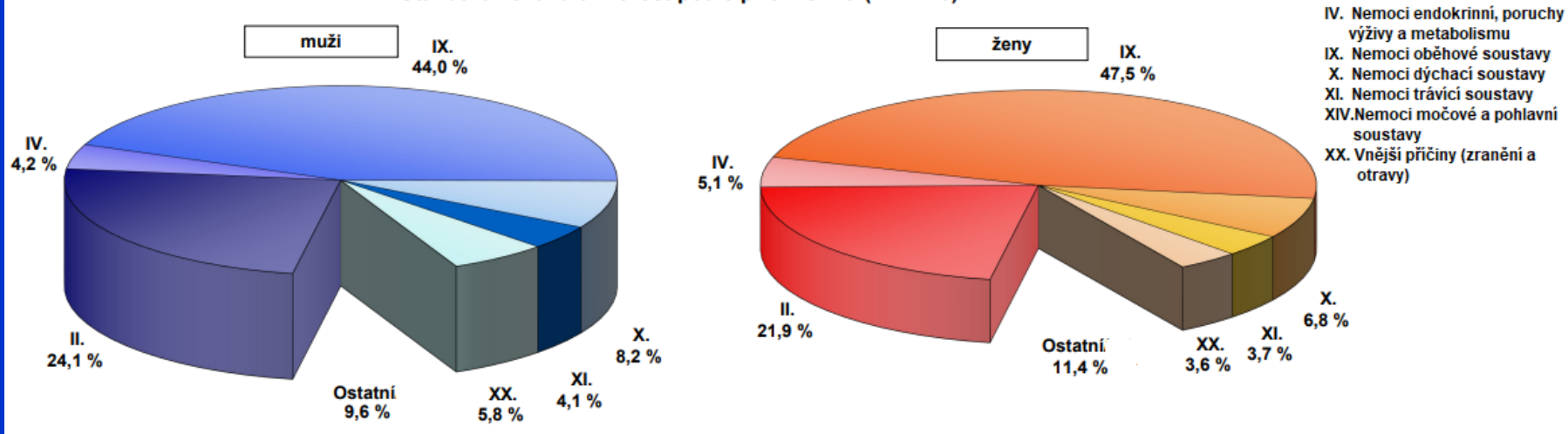
- **nárůst počtu onemocnění (v ČR 2,5% ročně, ve světě ~ 11%)**
příčiny – stárnutí populace
 - účinnější vyhledávání nemocných
 - rizikové faktory – personální – nezdravý životní styl
 - environmentální – znečištění životního prostředí
- **přes nárůst počtu onemocnění stagnace i pokles mortality, růst doby přežití, rakovina přestává být akutním a začíná být chronickým onemocněním**
 - **velký rozvoj výzkumu, vývoje, výroby a používání protinádorových léčiv**
 - význam protinádorových léčiv v terapii roste
 - mezi nově povolovanými léčivy převládají protinádorová léčiva (FDA 2019: 24%)
 - v minulosti malý, nyní značný zájem farmaceutických firem (~ 800 ve fázi vývoje)
 - výzkum, vývoj a výroba protinádorových léčiv začaly být pro firmy výhodné
 - farmaceutické firmy často spolupracují s akademickými pracovišti
 - vyšší účinek, vyšší selektivita nových léčiv (cílená/směřovaná, „biologická“ léčiva)
 - personalizovaná terapie umožněná doprovodnou diagnostikou

Příčiny úmrtí ve světě – srovnání 1990 a 2010



Struktura standardizované úmrtnosti v ČR

Standardizovaná úmrtnost podle příčin smrti (MKN-10)

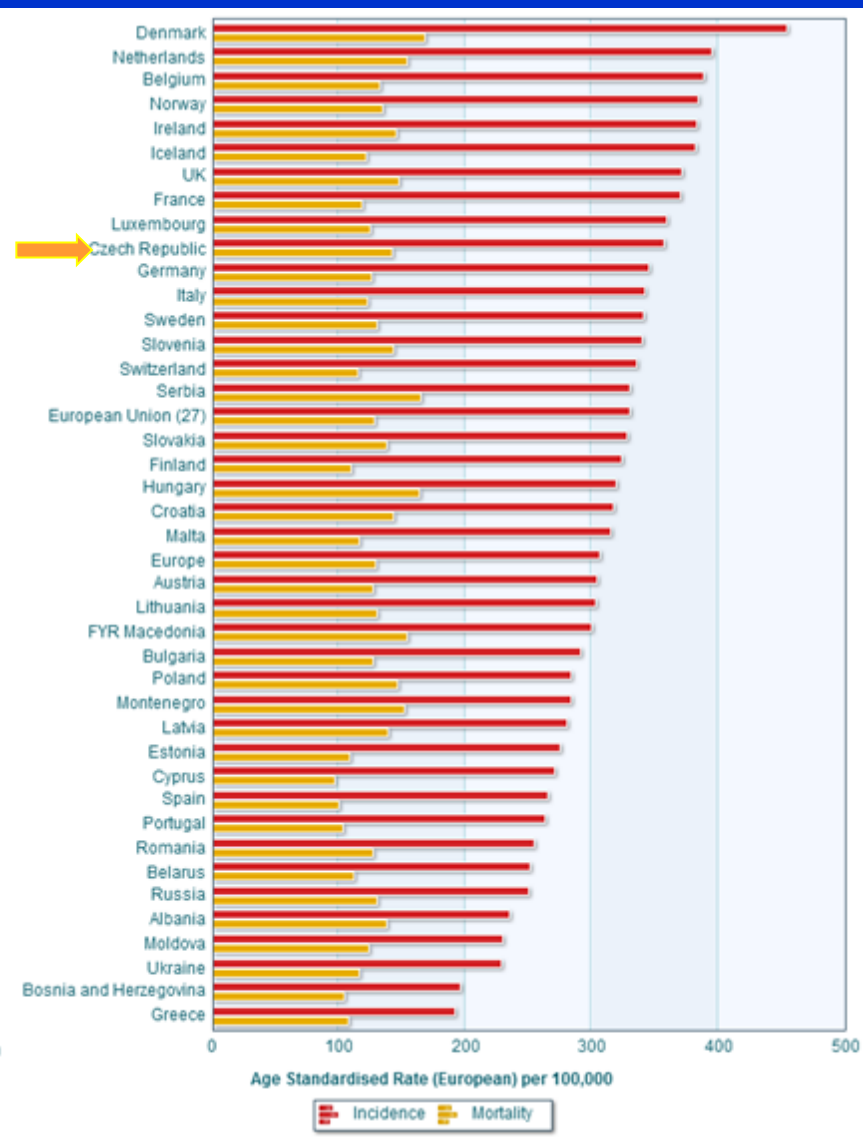
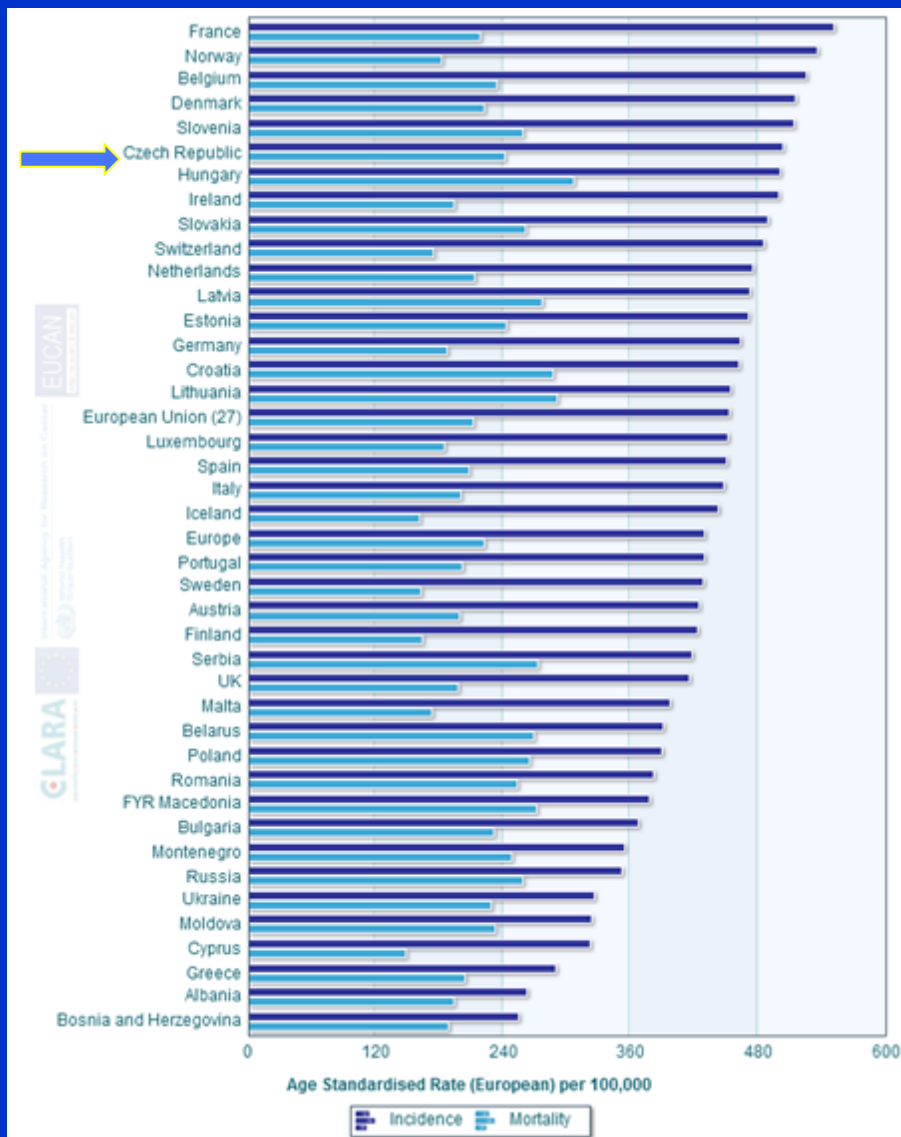


Zdroj: Zdravotnická ročenka ČR 2018

Proti údajům z roku 2017 sice vzrostla v ČR incidence onemocnění zhoubnými nádory, ale mortalita se snížila (u mužů klesla standardizovaná úmrtnost z 26,6% na 24,1%, u žen z 24,7% na 21,9%)

Nádorová onemocnění v Evropě v r. 2012

Srovnání incidence a mortality

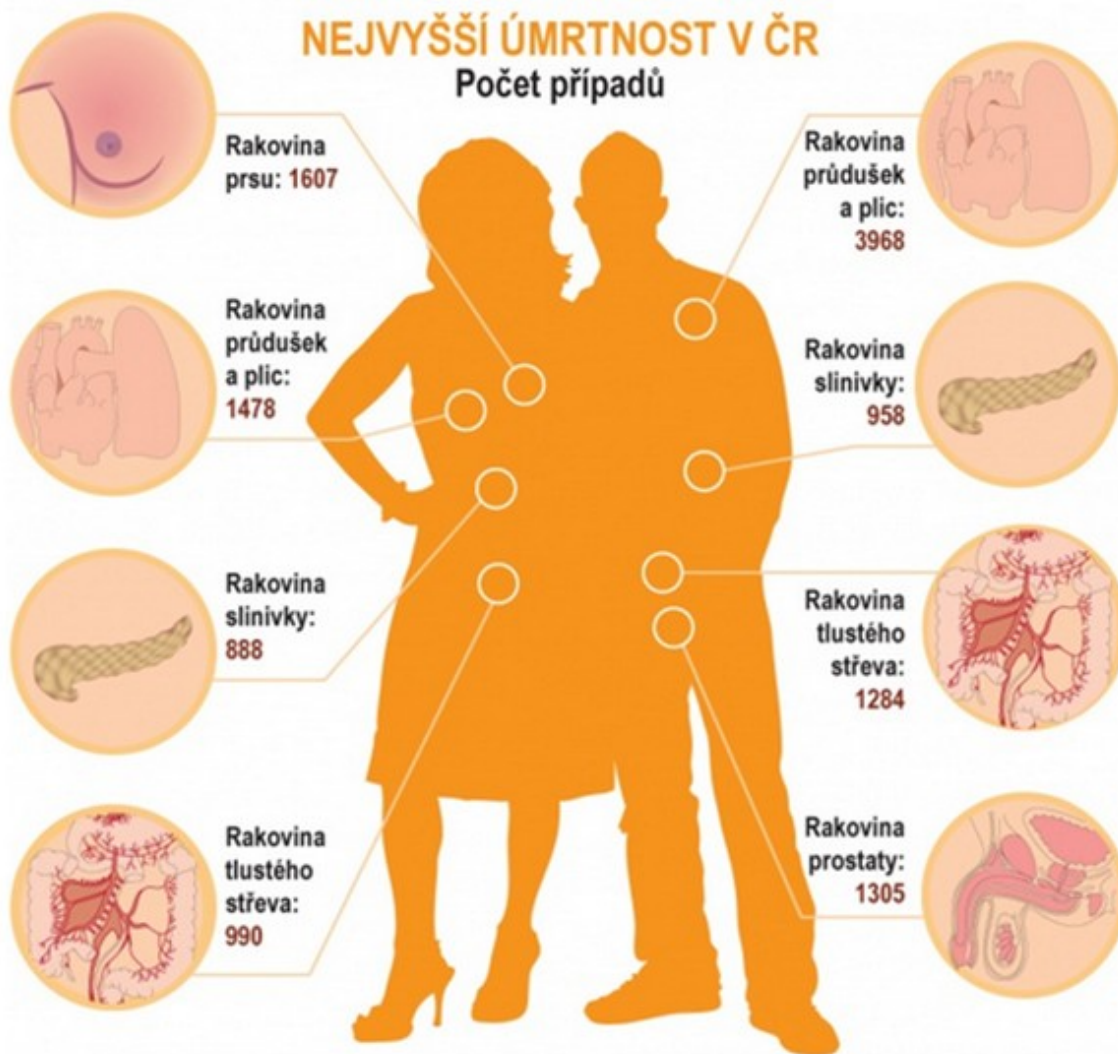


Muži

Ženy

NEJVYŠŠÍ ÚMRTNOST V ČR

Počet případů



rakovinou v roce 2009 trpělo v ČR celkem **481 295** lidí



kvůli rakovině zemřelo **27 680** lidí, více mužů než žen

NEJVYŠŠÍ PRAVDĚPODOBNOST ONEMOCNĚNÍ

15–20 let: mozek, krev a uzliny (až 30 let), kůže (až 80 a více)
 20–50 let: děložní hrdlo
 30–65 let: vaječníky, prs (až 80 let a více)
 45–80 let: tlusté střevo a konečník
 50–75 let: plíce, děložní tělo
 60–80 let a více: ledviny, jícen a žaludek



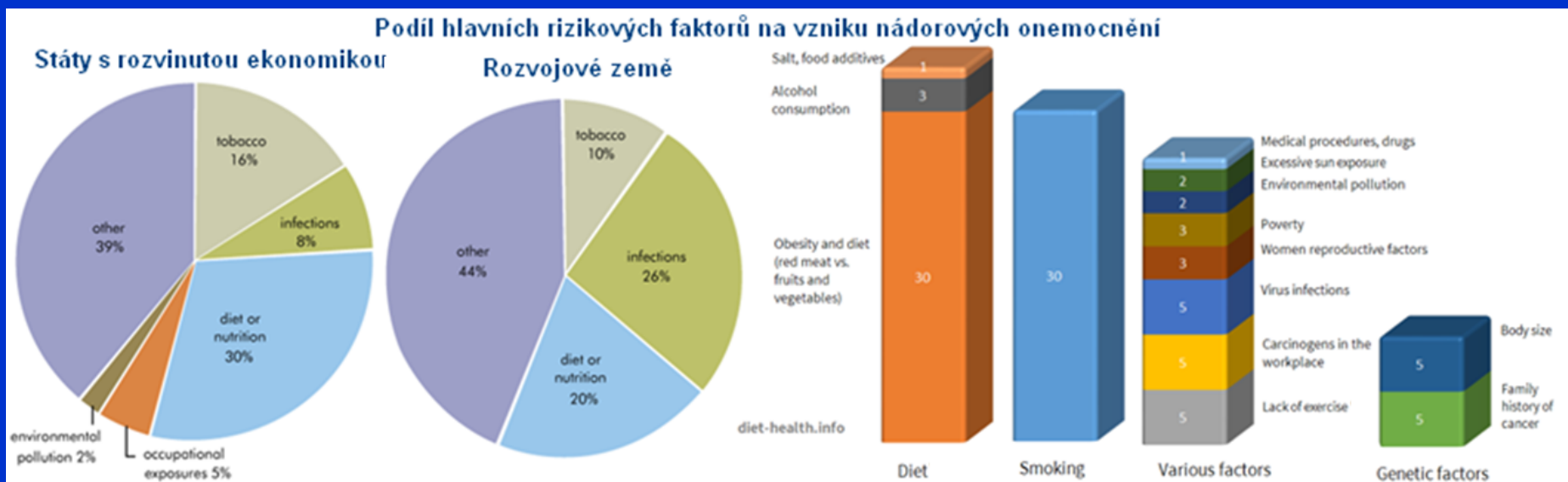
15–35 let: krev a uzliny (leukémie), varlata, mozek
 20–80 let: kůže
 40–60 let: jícen, žaludek (až 80 let a více), ledviny (až 80 let a více)
 45–75 let: plíce, tlusté střevo a konečník
 60–80 let: prostata



KOLIK LIDÍ NA SVĚTĚ ROČNĚ ZABIJE NĀDOR



Hlavní rizikové faktory přispívající ke vzniku nádorových onemocnění



Grafy ukazují podíl jednotlivých faktorů na celkovém riziku vzniku rakoviny

Rizikové faktory

Nevhodná strava + nevhodná úprava potravin

červené maso, živočišné tuky (cholesterol jako prekurzor estrogenů)
vznik kancerogenních látek při tepelné úpravě (heterocyklické látky a polyaromáty v
přepálených tucích, akrylamid v chipsech, atd.)
dusitany a dusičnany v uzeninách (nitrosaminy)
kontaminace (aflatoxiny a další mykotoxiny)
nedostatek ovoce a zeleniny (organismu se nedostávají antioxidanty)

Kouření

Alkohol

Obezita a nedostatek pohybu

Záření

ultrafialová složka slunečního záření, UV lampy v soláriích
CT, rentgenologická vyšetření
radioaktivita (radon, radioaktivní horniny, radioaktivní spad)

Infekce

papiloma viry, HIV (Kaposiho sarkom)
Helicobacter pylori (primárně způsobuje žaludeční vředy, následně i nádory žaludku)

Pracovní prostředí

minerální vlákna (asbest)
rozpouštědla (benzen, halogenované uhlovodíky)
těžké kovy (kadmium, chrom, železo – vznik radikálů)

Environmentální faktory

Genetická predispozice

děděné mutované geny, např. *BRCA1* a *BRCA2*)

Falešná rizika

Podle nedávného průzkumu ve Spojeném království považuje za příčinu výskytu rakoviny:

43% respondentů stres

42% potravinářské přísady („éčka“)

35% elektromagnetické záření

34% stravu připravenou z geneticky modifikovaných organismů

19% stravu připravovanou v mikrovlnných troubách

18 % nápoje z plastových lahví

Přitom např. 88% respondentů správně považuje za rizikový faktor aktivní kouření, 80% pasivní kouření a 60% UV složku slunečního záření

Podceňovaná rizika - některé „léčivé“ byliny

Kostivalové masti – v Německu jen na lékařský předpis!



Bylinky na dlani

Účinné látky: Droga obsahuje hojně slizu, třísloviny, allantoin, konsolidin, cholin, asparagin, organický vápník a škodlivé pyrolizidinové alkaloidy max. 0,3% (škodlivě působí pouze izolované alkaloidy).



Kostivalová mast 100ml Dr.Popov



Naše cena: 87 Kč

1 ks **KOUPIT**

Kód:1317

Mast pro sportovce a těžce pracující.

Dostupnost: **skladem u dodavatele**

TOPVET Kostivalový gel 25



Naše cena: 79 Kč

1 ks **KOUPIT**

Kód:197503

Kostivalový masážní gel při bolestech kloubů, svalových bolestech, k hojení nejrůznějších pohmožděnin, špatně se hojících ran apod. Vyrobeno dle

Dostupnost: **skladem u dodavatele**

NATURFYT Kostivalový gel 200ml/220g



Naše cena: 88 Kč

1 ks **KOUPIT**

Kód:93650

Kostivalový gel s obsahem regeneračních alantionů, alkaloidů, aminokyselin a tříslovin.

Dostupnost: **skladem u dodavatele**

THEISS Kostivalová mast ung.1x50g



Naše cena: 116 Kč

1 ks **KOUPIT**

Kód:86783

Kostivalová mast podporuje snížení projevů jako jsou otoky, podvrtnutí, ošetření bolestivých svalů po námaze. Z kosmetického hlediska zjemňuje

Dostupnost: **skladem u dodavatele**

Upozornění

Kostival lékařský byl v ČR vyloučen z oficiálních lékopisů a doporučuje se jen k vnějšímu použití.

Obavy z údajných karcinogenních účinků při vnitřním užívání jsou pochybné. ←

Po dlouhém zvažování jsem se rozhodl v tomto seznamu ponechat všechny recepty spolu s upozorněním. Případné použití už závisí jen na Vás.

Podceňovaná rizika - některé „léčivé“ byliny

Podražec — podobně jako u kostivalu v ČR chybí ochrana spotřebitelů



Nabídka 50gramového balení sušené natě podražce stránkách obchodu se převážně léčivými rostlinami Wendys.cz.

Na sáčku je sice poznámka „Pouze zevně“, ale na stránkách dodavatele se dočtete: „*Podražec působí silně hojivě, vnitřně podáván posiluje imunitu a působí i protikřečově, zejména v oblasti trávicího ústrojí.*“

O něco dražší produkt z podražce nabízí [Spektrum zdraví](http://Spektrumzdravi.cz). Proti křečím má pomáhat nálev: 1/2 čajové lžičky sušené byliny na šálek vřelé vody, max. 4 x denně.

Podražec obsahuje kyselinu aristolochovou, která je silným kancerogenem!

Příčiny vzniku nádorových onemocnění

Genetické změny - mutace

- genové
- chromosomální
- genomové

Důsledek chyb při replikaci nebo působení mutagenních faktorů

Jedna mutace nestačí, nutná je kumulace změn!

Mapování nádorového genomu: 1700 specifických mutací genů

⇒ Se vznikem a růstem nádorů může úzce souviset až 400 mutací genů

- aktivace protoonkogenů na onkogeny (asi 100 genů, stačí mutace v jedné alele)
- inaktivace tumorsupresorových genů (asi 40 genů, nutná mutace v obou alelách)
- inaktivace genů kódujících enzymy zajišťující opravu poškozené DNA
- multiplikace genů kódujících růstové faktory a/nebo jejich receptory
- translokace vedoucí ke vzniku fúzních genů

⇒ Výsledek:

- narušení mechanismů apoptózy (buněčné smrti)
- zesílení signálů k buněčnému dělení,
- trvalé předávání instrukcí k buněčnému dělení (nezávislé na mitogenních podnětech)
- narušení imunitní obrany organismu (poruchy v imunitním systému)
- narušení tvorby bílkovin zajišťujících separaci chromosomů při dělení buněk

Epigenetické změny

Ovlivnění transkripce (nemění se geny, ale přístup k nim)

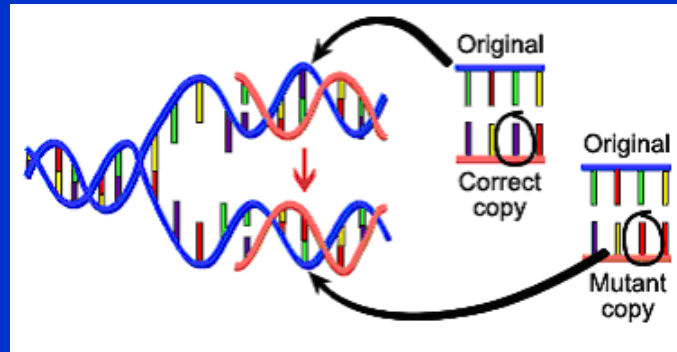
RNA interference

„Umlčování“ genů – blokování translace

Genové (bodové) mutace

Příčiny:

– chyby při replikaci



–vliv mutagenních faktorů

Záměna bází – jednonukleotidový polymorfismus

Příklad:

NÁŠ IVO DAL VEN HŮL

NÁŠ IVA DAL VEN HŮL
NÁŠ IVO DAR VEN HŮL
VÁŠ IVO DAL VEN HŮL
NÁŠ IVO DAL VEN KŮL

⇒ záměna aminokyseliny v bílkovině, bílkovina může zůstat funkční, ale se změnou aktivitou nebo zcela ztratí původní funkčnost

Změna čtecího rámce → nefunkční gen ⇒ nefunkční bílkovina

Vložení 1-2 párů bází:

NÁM ŠIV ODA LVE NHŮ L...

Vyjmutí 1-2 párů bází:

NŠI VOD ALV ENH ŮL...

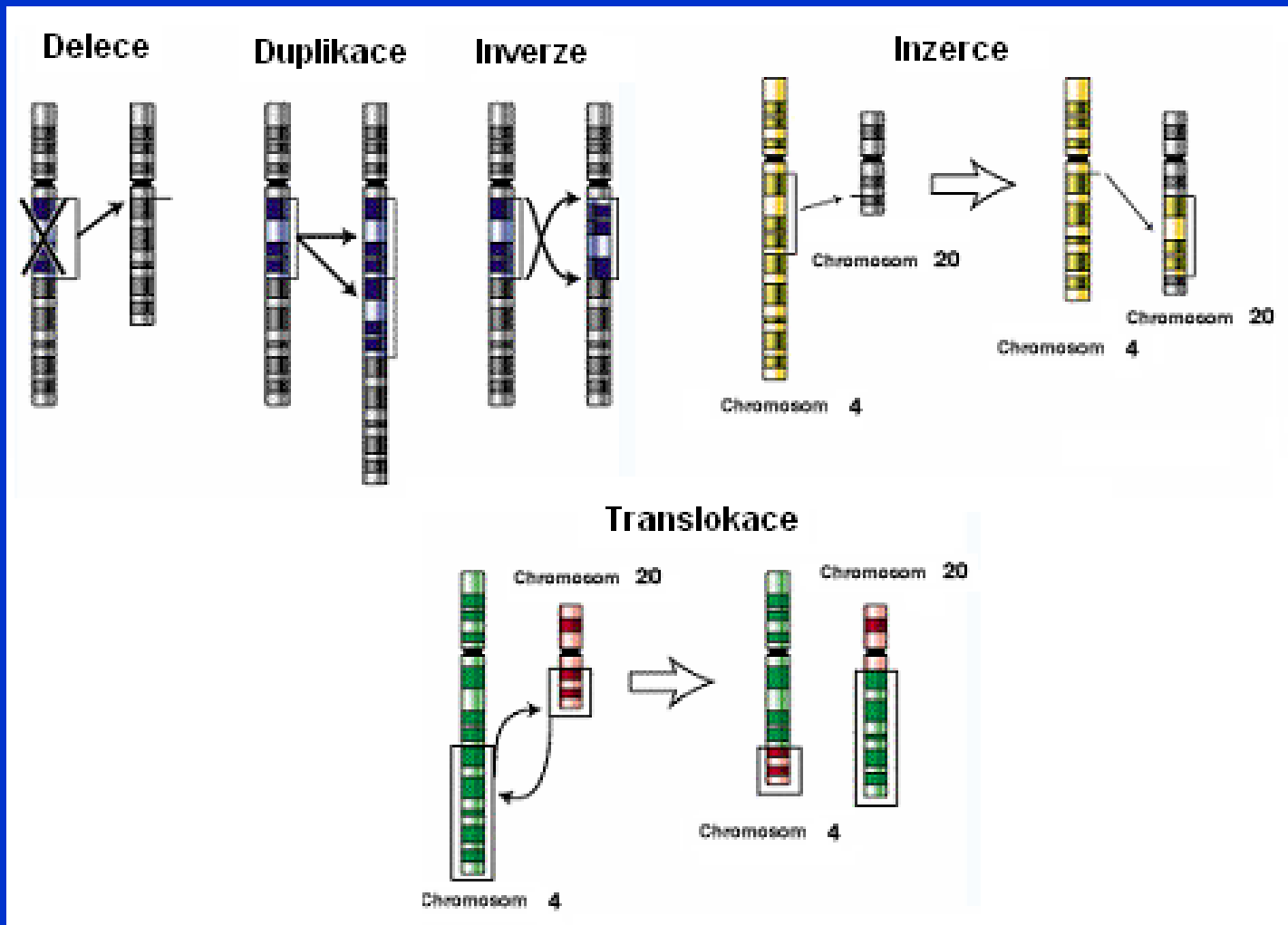
Záměna vedoucí ke vzniku „stop“ kodonu (UAA, UAG, UGA)

⇒ předčasné ukončení procesu translace – bílkovina ztrácí funkčnost

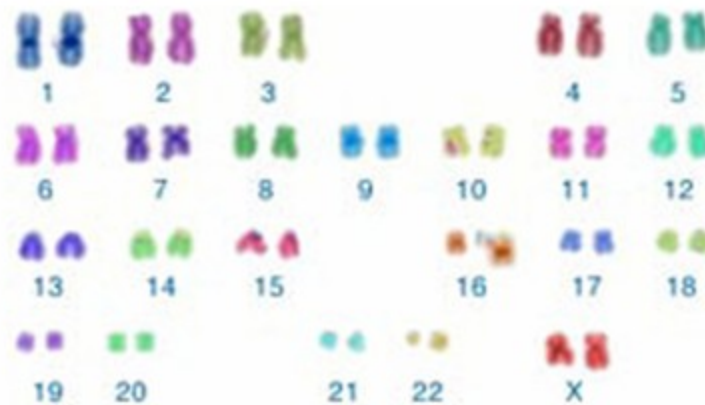
Chromosomální mutace

Přestavba struktury chromosomů

⇒ změny počtu kopií genu / ovlivnění exprese genů / vznik fúzních genů spojený se vyřazením regulace buněčných procesů



Genomové mutace v nádorových buňkách



Chromosomy v normální buňce

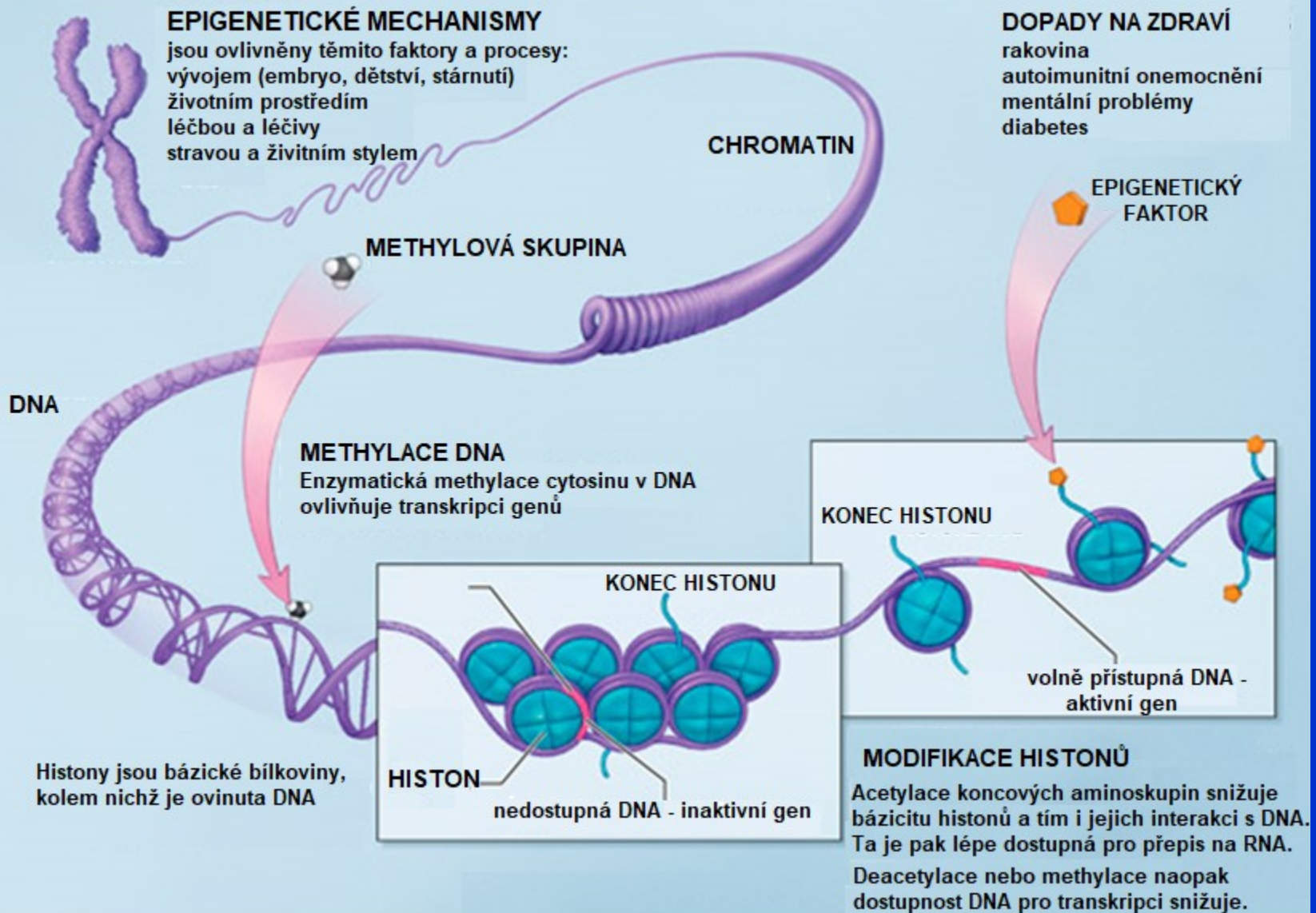


Ztráty genů
Přeskupení
Duplikace

Aneuploidie
Trisomie

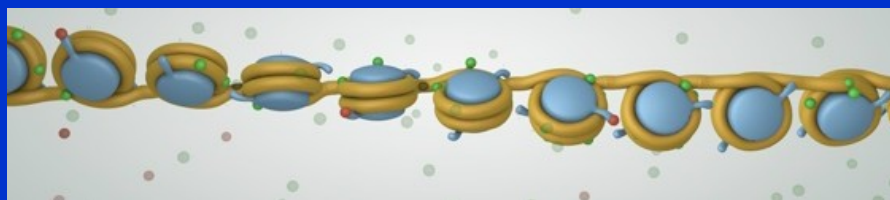
Chromosomy v nádorové buňce

Epigenetické změny – ovlivnění přepisu genů



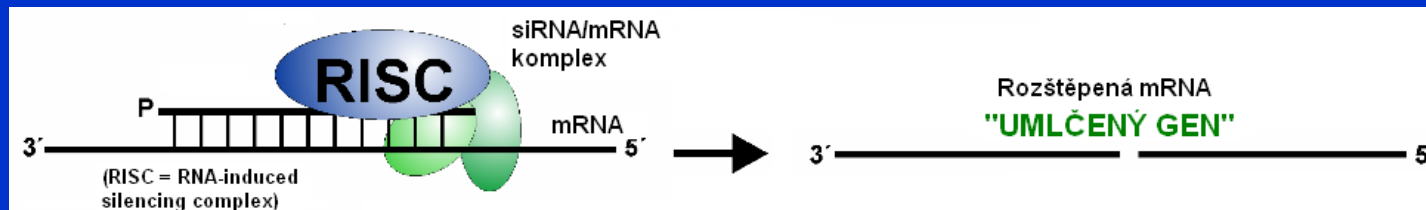
Epigenetické změny

- **methylace DNA**
cytosin → 5-methylcytosin – methylace brání vazbě transkripčních faktorů
- **změny histonů**
acylace, deacylace, fosforylace, methylace koncových aminoskupin – snížená/zvýšená adheze DNA k bázičným histonům – ovlivnění replikace a/nebo transkripce DNA



RNA interference (siRNA, miRNA, popř. jiné nekódující RNA)

- **umlčení genů**



Epigenetické změny a RNA interference:

- **genetický kód se nemění**
- **je ovlivněna transkripce a translace**
potlačení nebo naopak usnadnění replikace a exprese genů, „umlčování“ genů

Nádorová transformace buněk

důsledek kombinace více mutací a epigenetických změn

protoonkogeny → onkogeny (ke změně může stačit i jediná mutace)

ras: GCG GGC GGT → GCG GTC GGT

tumorsupresory, geny kódující reparační enzymy → ztráta funkčnosti

mapování nádorového genomu: více než 10% genů je mutovaných

nalezeno 1700 mutací specifických pro nádorové buňky ~ 380 genů může souviset s nádorovou transformací

geny kódující růstové faktory nebo bílkoviny regulující buněčné dělení → multiplikace

v nádorových buňkách je ~ 80 genů multiplikovaných (u ~ 15 multiplikovaných genů

prokázán vztah k nádorové transformaci a proliferaci nádorových buněk)

epigenetické změny – znesnadnění replikace a transkripce

RNA interference – umlčení genů

ztráta heterozygotnosti – zvýšení pravděpodobnosti nádorové transformace

geny v chromosomech ve dvojicích – alelách

rozdíly v genech obou alel – heterozygotnost

při mutaci genu v jedné alele může nemutovaný gen druhé alely kódovat funkční protein

(pravděpodobnost současné mutace genů v obou alelách $1 : 10^{12}$)

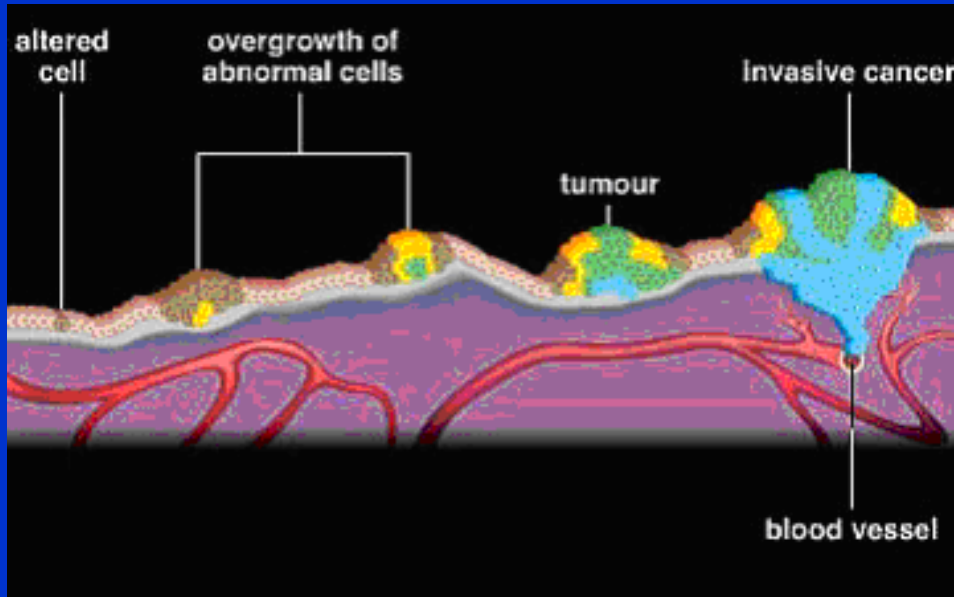
ale: může docházet k seřazení genů vedle sebe a následné rekombinaci homologní DNA

→ výsledkem pak je, že v obou alelách jsou stejné geny – homozygotnost (pravděpodobnost ztráty heterozygotnosti: $1 : 10^3$)

⇒ postupné hromadění změn i nádorově změněných buněk

Onkogenese

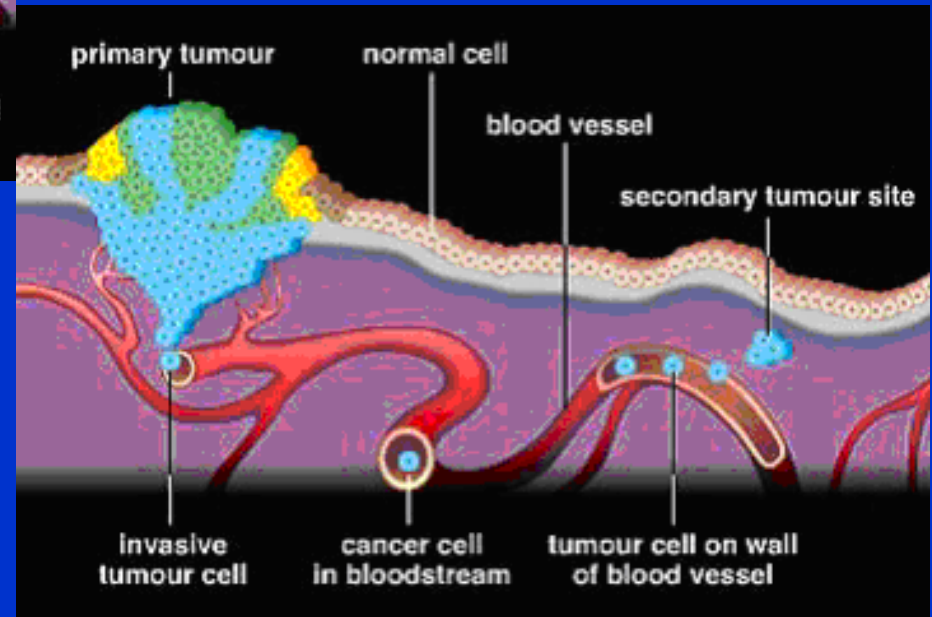
Vznik primárního nádoru



Metastázování

(vznik sekundárních nádorů)

Buňky primárního nádoru pronikají do cév a krevním oběhem se šíří do dalších tkání



Charakteristiky nádorových buněk

- ❖ ztráta funkčnosti nebo „umlčení“ tumorsupresorových genů
- ❖ mutace měnící protoonkogeny na onkogeny
- ❖ amplifikace a nadměrná exprese některých genů
- ❖ epigenetické změny a „RNA interference“



- ztráta diferenciací (některé rysy embryonálních buněk)
- rychlý a nekontrolovaný růst
- malá závislost/nezávislost růstu a dělení na vnějších signálech
- invazivní charakter (nerespektování integrity tkání)
- nedostatečná soudržnost buněk v nádorové tkáni (metastázování)
- únik před imunitní obranou organismu
- genetická nestabilita, klonální charakter, rezistence
- podpora angiogenese (růstu nových cév v nádoru)
- vysoká spotřeba živin, změny metabolismu
- nesmrtnost
 - aktivita telomerasy
 - narušení mechanismů buněčné smrti (apoptózy) – nefunkční p53

Léčba nádorových onemocnění

- ❖ **chirurgický zákrok**
 - ❖ **radioterapie**
 - ❖ **chemoterapie**
 - ❖ **hormonální terapie**
 - ❖ **imunoterapie**
 - ❖ **genová terapie**
- protinádorová léčiva**
- ❖ **podpůrná a doprovodná léčba**

Citlivost vůči chemoterapii

- ➔ 7-8% nádorů (20% s kožními nádory) – kurativní účinek (úplné vyléčení) – méně časté typy postihující děti a pacienty nižšího věku
- ➔ 25-28% nádorů – paliativní účinek (nevede k úplnému vyléčení, vyvolává však regresi nádoru, zvyšuje dobu přežití a kvalitu života)
- ➔ 30-35 % nádorů – nejednoznačné výsledky (může, ale nemusí být účinná, může sloužit jako doplňková léčba)
- ➔ 20% nádorů – malá citlivost na dosavadní typy protinádorových léčiv

Se zaváděním nových léčiv se účinnost chemoterapie zvyšuje!

Figure 7. Cancers Ranked by Absolute Years of Life Lost (YLLs) Between 2006 and 2016^a

 Rank increased No change Rank decreased					Change in Absolute YLLs, % (UI)	Change in Age-Standardized YLL Rate, % (UI)
Rank	Cancer 2006	Cancer 2016	Rank			
1	Tracheal, bronchus, and lung cancer	Tracheal, bronchus, and lung cancer	1		13.5 (9.9 to 16.8)	-11.9 (-14.6 to -9.3)
2	Stomach cancer	Liver cancer	2		15.1 (11.2 to 19.6)	-8.4 (-11.5 to -4.9)
3	Liver cancer	Stomach cancer	3		-4.0 (-6.5 to -1.5)	-24.7 (-26.7 to -22.8)
4	Colon and rectum cancer	Colon and rectum cancer	4		17.0 (11.1 to 21.7)	-8.9 (-13.4 to -5.3)
5	Breast cancer	Breast cancer	5		13.8 (5.6 to 21.9)	-9.5 (-15.9 to -3.5)
6	Leukemia	Leukemia	6		-2.4 (-6.6 to 1.9)	-15.2 (-18.7 to -11.6)
7	Esophageal cancer	Esophageal cancer	7		0.7 (-2.3 to 4.2)	-22.0 (-24.3 to -19.3)
8	Cervical cancer	Pancreatic cancer	8		26.7 (22.6 to 30.4)	-2.2 (-5.2 to 0.7)
9	Brain and nervous system cancer	Brain and nervous system cancer	9		13.5 (9.1 to 20.5)	-3.9 (-7.6 to 2.1)
10	Pancreatic cancer	Cervical cancer	10		4.9 (-1.4 to 13.1)	-15.8 (-20.9 to -9.3)
11	Non-Hodgkin lymphoma	Non-Hodgkin lymphoma	11		22.3 (15.5 to 26.8)	1.2 (-4.4 to 4.8)
12	Other leukemia	Prostate cancer	12		26.5 (19.3 to 32.2)	-4.1 (-9.4 to 0.4)
13	Prostate cancer	Lip and oral cavity cancer	13		26.2 (20.6 to 31.4)	-0.4 (-4.6 to 3.7)
14	Lip and oral cavity cancer	Ovarian cancer	14		20.8 (13.8 to 27.0)	-5.1 (-10.4 to -0.2)
15	Ovarian cancer	Other leukemia	15		-15.1 (-20.1 to -9.6)	-25.5 (-29.7 to -20.9)
16	Gallbladder and biliary tract cancer	Gallbladder and biliary tract cancer	16		14.7 (9.6 to 19.7)	-11.3 (-15.1 to -7.5)
17	Bladder cancer	Other pharynx cancer	17		26.7 (15.6 to 34.8)	-0.3 (-8.8 to 6.1)
18	Other pharynx cancer	Bladder cancer	18		18.0 (13.2 to 21.9)	-9.4 (-12.9 to -6.5)
19	Larynx cancer	Kidney cancer	19		21.9 (17.3 to 26.4)	-3.8 (-7.4 to -0.3)
20	Kidney cancer	Larynx cancer	20		9.4 (5.6 to 13.3)	-14.8 (-17.7 to -11.9)
21	Acute lymphoid leukemia	Acute myeloid leukemia	21		13.8 (8.6 to 18.0)	-3.0 (-7.1 to 0.5)
22	Acute myeloid leukemia	Acute lymphoid leukemia	22		3.4 (-8.0 to 9.6)	-6.0 (-16.1 to -0.4)
23	Uterine cancer	Multiple myeloma	23		26.5 (22.1 to 32.2)	-1.8 (-5.2 to 2.5)
24	Nasopharynx cancer	Uterine cancer	24		6.8 (0.9 to 14.6)	-16.6 (-21.2 to -10.6)
25	Multiple myeloma	Nasopharynx cancer	25		6.7 (0.2 to 13.1)	-13.6 (-18.8 to -8.5)
26	Hodgkin lymphoma	Malignant skin melanoma	26		18.6 (12.7 to 24.6)	-5.0 (-9.7 to -0.3)
27	Malignant skin melanoma	Hodgkin lymphoma	27		-11.7 (-14.9 to -8.3)	-23.1 (-25.9 to -20.4)
28	Thyroid cancer	Thyroid cancer	28		15.0 (9.0 to 21.7)	-8.2 (-12.9 to -2.8)
29	Nonmelanoma skin cancer (SCC)	Nonmelanoma skin cancer (SCC)	29		18.7 (14.3 to 24.3)	-7.0 (-10.3 to -2.8)
30	Chronic myeloid leukemia	Mesothelioma	30		23.4 (17.8 to 28.1)	-2.8 (-7.1 to 0.9)
31	Chronic lymphoid leukemia	Chronic lymphoid leukemia	31		12.2 (7.7 to 17.2)	-12.2 (-15.6 to -8.5)
32	Mesothelioma	Chronic myeloid leukemia	32		-7.1 (-11.3 to -2.4)	-23.7 (-27.0 to -20.2)
33	Testicular cancer	Testicular cancer	33		-1.8 (-6.0 to 2.6)	-13.5 (-17.1 to -9.6)

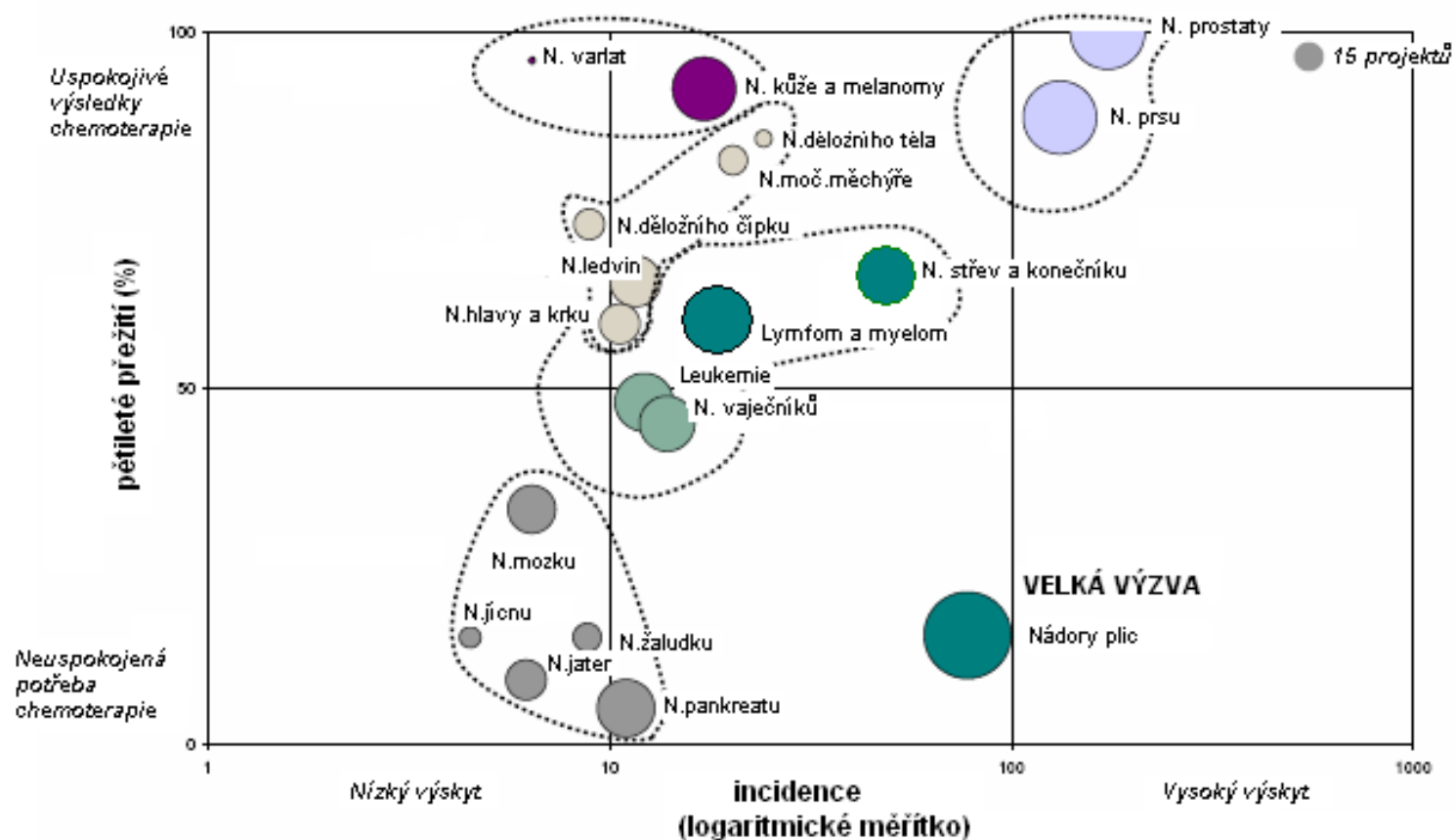
SCC indicates squamous cell carcinoma; UI, uncertainty interval.

^a Excluding "other cancer."

Možnosti chemoterapie a léky ve vývoji

- výskyt vybraných typů nádorů a 5leté přežití pacientů

Vztah mezi léčivý ve vývoji, výskytem jednotlivých nádorů a pětiletým přežitím počet léčiv ve vývoji (fáze II a III) je charakterizován velikostí kruhu



Zdroj: Bionest Partners, Exane BNP Paribas

Účinky protinádorových léčiv a způsoby protinádorové terapie

Chemoterapie snižuje počet nádorových buněk o 2 řády

nádor o hmotnosti 1 g tvoří cca 10^{10} buněk

Většina „klasických“ cytostatik působí jen na dělicí se buňky

Řešení:

- vybuzení nádorových buněk z klidového stavu k dělení
- postižení dělicích se i klidových buněk vysokými dávkami cytostatik (nutnost podávání antidot a podpůrných léčiv)
- opakování léčebného cyklu po zotavení organismu
- cílená terapie – šetrnější k normálním buňkám

Kmenové nádorové buňky – <5% – málo citlivé

Hledání léčiv působících na nádorové kmenové buňky

Hodnocení výsledků terapie

- **kompletní remise**

úplné vymizení všech známek onemocnění zjištěné nejméně 2 x v průběhu 4 týdnů

- **částečná remise**

zmenšení nádoru nejméně o 50% přetrvávající nejméně 4 týdny

- **stabilizace onemocnění**

velikost nádoru 50 – 125% původní hodnoty před zákrokem

- **progrese onemocnění**

zvětšení nádoru nebo prohloubení patologických změn o > 25% nebo objevení nového nádoru

- **doba přežití po terapeutickém zákroku**

- **podíl pacientů přežívajících po 5 (1, 2, 10) letech**

- **doba do progrese onemocnění**

ATC klasifikace protinádorových léčiv

Skupina L: Antineoplastika a imunomodulační látky

Skupina L01 – Antineoplastika – 5 podskupin:

L01A – Alkylační látky

L01B – Antimetabolity

L01C – Rostlinné alkaloidy a jiné přírodní látky

L01D – Cytostatická antibiotika a podobné látky

L01X – Jiná cytostatika (sem zatím řazeny i protilátky apod.)

Skupina L02 – Endokrinní terapie – 2 podskupiny:

L02A – Hormony a příbuzné látky

L02B – Antagonisté hormonů a příbuzné látky

Skupina L03 - Imunostimulační látky – jedna podskupina:

L03A – Imunostimulanty členěná dále na

L03AA – Faktory stimulující kolonie [buněk kostní dřeně]

L03AB – Interferony

L03AC – Interleukiny

L03AX – Jiné imunomodulační látky

~ Skupina L04 – Imunosupresivní látky
použití při transplantacích

Mechanismus účinku protinádorových léčiv

Rozdělení protinádorových léčiv podle účinku:

cytostatika

hormonální přípravky

imunofarmaka

cílená léčiva

„biofarmaka“

(ATC klasifikace: většinou L01X, jen některé přípravky zařazeny mezi imunomodulační látky - L03)

Mechanismy účinku cytostatik

„Klasická“ cytostatika – málo specifická!

- Zablokování biosyntézy nukleových kyselin (inhibice enzymů syntetizujících stavební kameny NA)
- Ztráta funkčnosti NA po zabudování nepřírodných složek
- Poškození struktury (a tím i funkce) DNA/RNA
- Narušení mechanismů opravy poškozené DNA
- Zásahy do procesů provázejících buněčné dělení (tubulin ↔ mikrotubuly)
- Poškození proteosyntézy
- Poškození buněčných membrán
- Potlačení mnohočetné lékové rezistence

Monoterapie - jedno léčivo – spíše výjimka

Kombinovaná terapie - kombinace protinádorových léčiv s různým mechanismem účinku

Mechanismy účinků ostatních protinádorových léčiv

Hormonální přípravky – léčba nádorů, jejichž růst je podporován hormony

- Blokování vnitrobuněčných receptorů pro steroidní hormony (antiestrogeny, antiandrogeny, antiprogestiny)
- Inhibice enzymů účastnících se biosyntézy pohlavních hormonů (inhibitory aromatasy, α -reduktasy a další enzymy)
- Zastavení sekrece gonadotropinů a tím následně sekrece pohlavních hormonů (analoga gonadoliberinů)

Imunomodulační látky

- Nespecifická stimulace imunitního systému k likvidaci nádorových buněk
- Aktivace „zabíječských“ buněk imunitního systému (cytokiny, protilátky)
- Aktivace cytotoxických T-lymfocytů (protinádorové vakcíny, protilátky blokující deaktivaci lymfocytů)

„Cílená“ protinádorová léčiva

Zaměření na specifické rozdíly mezi normálními a nádorovými buňkami

- Indukce rediferenciace nádorových buněk
- Selektivní destrukce nádorových buněk zářením (FDT, BNZT)
- Blokování interakce růstových faktorů (EGF, VEGF) s jejich receptory
- Blokáda vnitrobuněčné signalizace (inhibice proteinkinas)
- Zásahy do regulace buněčného cyklu (inhibice cdk)
- Blokování proteasomu (degradace nepotřebných bílkovin)
- Zábрана angiogenese (tvorby nových cév zásobujících nádor krví)
- Inhibice matricových metaloproteinů (zábрана uvolňování nádorových buněk z primárního nádoru a vzniku metastáz)
- Inhibice telomerasy
- Aktivace mechanismů apoptózy
- Zásahy do mechanismů aktivace onkogenů (inhibice farnesylace)
- Ovlivnění metabolismu nádorových buněk (anaerobní glykolýza, enzymy metabolismu některých aminokyselin)
- Zásahy do mechanismu transkripce a translace onkogenů (komplementární oligonukleotidy, ribozymy, RNA interference)
- Zásahy do epigenetických mechanismů ovlivňujících transkripci genů (inhibice methylace DNA, deacetylace a methylace histonů)
- Aktivace cytotoxických T-lymfocytů (aktivace imunitní obrany)

Nežádoucí účinky protinádorových léčiv

Klasická CTS nepůsobí jen na nádorové, ale na všechny buňky, zejména na tkáňové buňky, které se častěji dělí

- kostní dřeň ⇒ narušení krvetvorby, poruchy imunitního systému
- epitel trávicího ústrojí ⇒ nevolnost, zvracení
- buňky v kořincích vlasů ⇒ alopecie
- buňky reprodukčního systému ⇒ riziko sterility
- buňky embryonální tkáně ⇒ narušení vývoje plodu

Zvýšení selektivnosti – „cílená“ léčiva (ani ta nejsou zcela bezpečná!)

Orgánové toxicity (i u „cílených léčiv“)

- kardiotoxicita
- neurotoxicita
- nefrotoxicita
- ostatní

Nežádoucí imunitní reakce (cizorodé protilátky)

Autoimunita – napadání vlastních buněk (protilátky aktivující T-lymfocyty)

Potlačení nežádoucích vedlejších účinků CTS

- premedikace, vhodný terapeutický režim, vysazení CTS při projevu vedlejších účinků
- antidota
- podpůrná léčiva

Prevence nádorových onemocnění

Je lepší nemocem předcházet, než je léčit

- **Primární prevence – zabránění vzniku onemocnění**

Zdravý životní styl – nejúčinnější prevence

Chemoprevence – zatím spíše výjimky

Vakcinace – prevence nádorových onemocnění vyvolaných infekčními agens

Preventivní chirurgický zásah

- **Sekundární prevence – včasné odhalení onemocnění**

Screeningové postupy (mamografie, stanovení PSA, OK test, kolonoskopie, zjišťování genetické predispozice)

- **Terciární prevence – snížení rizika recidivy onemocnění po předchozím terapeutickém zásahu**

Adjuvantní chemoterapie nebo radioterapie

Primární prevence nádorových onemocnění

- **Antioxidačně působící vitaminy (C, E)**
- **Jiné antioxidanty (Se, flavonoidy, resveratrol, sulforafan, ...)**
- **Antiestrogeny, inhibitory aromatasy (tamoxifen, raloxifen)**
- **Inhibitory cyklooxygenas (k. acetylsalicylová, celecoxib)**
- **Některá další léčiva (statiny, metformin...)**
- **(Inhibitory cytochromů P450 oxidujících polycyklické aromatické uhlovodíky)**
- **Vakcinace – proti infekcím souvisejícím se vznikem nádorů (HPV, hepatitida B)**
 - **protinádorové vakciny? (zatím jen terapeutické, ne preventivní)**