

 GRADA®

NOVÁ PROTINÁDOROVÁ  
LÉČIVA A LÉČEBNÉ  
STRATEGIE  
V ONKOLOGII

Pavel Klener  
Pavel Klener jr.

# Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy

Všechna práva vyhrazena. Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována a šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele. Neoprávněné užití této knihy bude **trestně stíháno**.

*Používání elektronické verze knihy je umožněno jen osobě, která ji legálně nabyla a jen pro její osobní a vnitřní potřeby v rozsahu stanoveném autorským zákonem. Elektronická kniha je datový soubor, který lze užívat pouze v takové formě, v jaké jej lze stáhnout s portálu. Jakékoliv neoprávněné užití elektronické knihy nebo její části, spočívající např. v kopírování, úpravách, prodeji, pronajímání, půjčování, sdělování veřejnosti nebo jakémkoliv druhu obchodování nebo neobchodního šíření je zakázáno! Zejména je zakázána jakákoliv konverze datového souboru nebo extrakce části nebo celého textu, umísťování textu na servery, ze kterých je možno tento soubor dále stahovat, přitom není rozhodující, kdo takovéto sdílení umožnil. Je zakázáno sdělování údajů o uživatelském účtu jiným osobám, zasahování do technických prostředků, které chrání elektronickou knihu, případně omezují rozsah jejího užití. Uživatel také není oprávněn jakkoliv testovat, zkoušet či obcházet technické zabezpečení elektronické knihy.*





Copyright © Grada Publishing, a.s.

Prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc., MUDr. Pavel Klener jr., Ph.D.

## NOVÁ PROTINÁDOROVÁ LÉČIVA A LÉČEBNÉ STRATEGIE V ONKOLOGII

### Recenze:

Prof. MUDr. Jiří Mayer, CSc.

Prof. MUDr. Bohuslav Melichar, Ph.D.

© Grada Publishing, a.s., 2010

Cover Design © Grada Publishing, a.s., 2010

Vydala Grada Publishing, a.s.

U Průhonu 22, Praha 7

jako svou 3834. publikaci

Odpovědný redaktor PhDr. Alena Palčová

Sazba a zlom Antonín Plicka

Obrázky podle předloh autorů překreslila Miloslava Krédlová.

Počet stran 232

1. vydání, Praha 2010

Vytiskly Tiskárny Havlíčkův Brod, a.s.

Husova ulice 1881, Havlíčkův Brod

Publikace je podpořena projekty VZ MSM0021620808, VZ MSM0021620806, LC 06044.



Autoři a nakladatelství děkují za finanční podporu firmám VAMEX, spol. s r.o.  
a VALEANT Czech Pharma s.r.o.

*Názvy produktů, firem apod. použité v této knize mohou být ochrannými známkami nebo registrovanými ochrannými známkami příslušných vlastníků, což není zvláštním způsobem vyznačeno.*

*Postupy a příklady v knize, rovněž tak informace o lécích, jejich formách, dávkování a aplikaci jsou sestaveny s nejlepším vědomím autorů. Z jejich praktického uplatnění ale nevyplyvají pro autory ani pro nakladatelství žádné právní důsledky.*

*Všechna práva vyhrazena. Tato kniha ani její část nesmějí být žádným způsobem reprodukovány, ukládány či rozšiřovány bez písemného souhlasu nakladatelství.*

ISBN 978-80-247-2808-7 (tištěná verze)

ISBN 978-80-247-6988-2 (elektronická verze ve formátu PDF)

© Grada Publishing, a.s. 2011



# Obsah

Předmluva ..... IX

## OBECNÁ ČÁST

### Přehled protinádorových léčebných přístupů a mechanismy jejich působení

Úvod .....	3	2.5.1 Alkylační látky .....	38
<b>1 Chemoprevence .....</b>	<b>7</b>	2.5.2 Interkalační látky .....	39
1.1 Retinoidy a rexinoidy .....	7	2.5.3 Látky působící rozštěpení molekuly DNA .....	39
1.2 Antiestrogeny a inhibitory aromatáz .....	8	2.5.4 Inhibitory DNA topoisomeráz .....	39
1.3 Nesteroidní antirevmatika a inhibitory COX2 .....	9	2.6 Antimitotika – inhibice průchodu buněčným cyklem .....	40
1.4 Inhibitory 5 $\alpha$ -reduktázy .....	9	2.6.1 Poškození cytoskeletu .....	40
1.5 Deltanoidy .....	9	2.6.2 Inhibitory aurora kináz .....	41
1.6 Přírodní látky .....	10	2.6.3 Inhibitory cyklin dependentních kináz (CDKi) .....	42
1.7 Vakcíny .....	10	2.7 Jiné mechanismy protinádorového účinku .....	43
1.8 Jiné chemopreventivní látky .....	11	2.7.1 Inhibice proteosyntézy .....	43
Literatura .....	11	2.7.2 Inhibice degradace proteinů .....	43
<b>2 Konvenční protinádorová chemoterapie .....</b>	<b>13</b>	2.7.3 Poškození buněčné membrány .....	43
Úvod .....	13	2.7.4 Další možné mechanismy .....	43
2.1 Apoptóza a její regulace .....	21	2.8 Modifikované formy konvenčních cytostatik .....	45
2.1.1 Receptorová apoptóza .....	21	Literatura .....	46
2.1.2 Mitochondriální apoptóza .....	25	<b>3 Epigenetická chemoterapeutika .....</b>	<b>47</b>
2.1.3 Regulátory apoptózy .....	27	3.1 Inhibitory DNA metyl-transferáz (DNMTi) .....	48
2.2 p53 – dvojí role v inhibici onkogeneze .....	28	3.2 Inhibitory histon deacetyláz (HDACi) .....	48
2.3 Buněčný cyklus .....	32	Literatura .....	51
2.4 Antimetabolity – inhibice klíčových enzymů metabolismu .....	35	<b>4 Fotodynamická terapie .....</b>	<b>53</b>
2.4.1 Antifolika .....	35	Literatura .....	54
2.4.2 Purinová a pyrimidinová analoga .....	37		
2.4.3 Analoga adeninu a cytosinu .....	37		
2.5 Genotoxická cytostatika – inhibice replikace a transkripce .....	38		

<b>5 Možnosti posílení účinku chemoterapie .....</b>	<b>55</b>	<b>10 Cílená léčba I: terapie cílená na nádorové buňky – inhibice růstu nádoru .....</b>	<b>85</b>
5.1 Antidota a protektiva .....	55	Úvod .....	85
5.2 Chemosenzibilizátory .....	55	10.1 Cílená terapie a biomarkery .....	87
5.3 Omezení rezistence .....	56	10.2 Cílená léčba Ia: inhibice proliferace .....	89
5.3.1 Obecné mechanismy vzniku rezistence .....	56	10.2.1 Inhibice receptorových tyrozinkináz ...	89
5.3.2 Mnohočetná léková rezistence .....	57	10.2.2 Inhibice nerekceptorových proteinů s tyrozinkinázovou aktivitou .....	92
Literatura .....	58	10.2.3 Inhibice proteinu RAS .....	93
<b>6 Hormonální léčba .....</b>	<b>59</b>	10.2.4 Inhibice signální dráhy RAF-MEK-ERK .....	96
6.1 Principy hormonální léčby .....	59	10.2.5 Inhibice kaskády JAK-STAT .....	97
6.1.1 Hormony a nádorový růst .....	59	10.2.6 Inhibice signální dráhy PI3K-AKT-mTOR .....	97
6.1.2 Hormonální receptory .....	60	10.2.7 Inhibice proteinkinázy C .....	100
6.2 Různé modalities hormonální léčby .....	60	10.2.8 Inhibice proteasomu – inhibice NFκB .....	101
6.3 Rezistence na hormonální léčbu .....	62	10.3 Cílená léčba Ib: inhibice sebeobnovy .....	102
Literatura .....	62	10.3.1 Sebeobnova, proliferace, diferenciace .....	102
<b>7 Indukce diferenciace .....</b>	<b>63</b>	10.3.2 Inhibice telomeráz .....	103
Literatura .....	64	10.3.3 Inhibice signálních kaskád podílejících se na regulaci sebeobnovy .....	105
<b>8 Imunoterapie .....</b>	<b>65</b>	10.4 Cílená léčba Ic: indukce apoptózy .....	107
8.1 Formy imunoterapie .....	67	10.4.1 Přímá indukce apoptózy .....	108
8.1.1 Nespecifická stimulace imunitního systému .....	67	10.4.2 Nepřímá indukce apoptózy .....	109
8.1.2 Pasivní (adoptivní) imunoterapie .....	67	Literatura .....	111
8.1.3 Aktivní imunoterapie – nádorové vakcíny .....	68	<b>11 Cílená léčba II: terapie cílená na nádorové mikroprostředí – inhibice šíření nádoru .....</b>	<b>113</b>
8.2 Cytokiny .....	69	11.1 Inhibice angiogeneze .....	113
8.2.1 Interferony (IFN) .....	70	11.1.1 Nejdůležitější regulátory angiogeneze .....	115
8.2.2 Interleukiny .....	71	11.1.2 Inhibice lymfangiogeneze .....	123
8.2.3 Hematopoetické růstové faktory .....	72	11.2 Inhibice invazivity a metastazování .....	123
8.2.4 Smrtící ligandy .....	74	11.2.1 Metastatická kaskáda .....	123
8.3 Syntetické imunomodulátory .....	74	11.2.2 Inhibice metastatické kaskády .....	126
8.3.1 Thalidomid a IMiDs .....	74	Literatura .....	129
Literatura .....	75	<b>12 Základy genové terapie .....</b>	<b>131</b>
<b>9 Monoklonální protilátky .....</b>	<b>77</b>	12.1 Různé modalities genové terapie .....	131
9.1 Mechanismus účinku monoklonálních protilátek .....	77	12.2 Přímá a nepřímá posttranskripční regulace .....	132
9.1.1 Mechanismus účinku monoklonálních protilátek (MoAb) .....	77	Literatura .....	133
9.2 Klasifikace monoklonálních protilátek .....	78		
9.3 Monoklonální protilátky nové generace .....	82		
Literatura .....	84		

## SPECIÁLNÍ ČÁST

### Přehled nově zaváděných přípravků

<p><b>Úvod</b> ..... 137</p> <p><b>13 Nově zaváděná konvenční cytostatika</b> ..... 139</p> <p>Literatura ..... 145</p> <p><b>14 Modifikované formy konvenčních chemoterapeutik</b> ..... 147</p> <p>Literatura ..... 149</p> <p><b>15 Epigenetická cytostatika</b> ..... 151</p> <p>Literatura ..... 153</p> <p><b>16 Imunomodulační látky</b> ..... 155</p> <p>Literatura ..... 156</p> <p><b>17 Monoklonální protilátky</b> ..... 157</p> <p>17.1 Protilátky proti membránovým antigenům leukocytů ..... 157</p> <p>17.2 Konjugované protilátky ..... 160</p> <p>17.3 Protilátky proti receptorům rodiny EGFR/ERBB/HER ..... 162</p> <p>17.4 Protilátky s antiangiogenním účinkem ..... 164</p> <p>17.5 Agonistické protilátky s přímým proapoptotickým účinkem ..... 165</p> <p>17.6 Bispecifické/trifunkční protilátky ..... 165</p> <p>17.7 Různé perspektivní protilátky ..... 166</p> <p>Literatura ..... 168</p> <p><b>18 Inhibitory proteinů s tyrozinkinázovou aktivitou (TKI)</b> ..... 169</p>	<p>18.1 TKI s převážným účinkem na nereceptorové tyrozinkinázové proteiny ABL (BCR-ABL) a SRC ..... 169</p> <p>18.2 TKI s převážným účinkem na tyrozinkinázové domény receptorů rodiny EGFR/ERBB/HER ..... 171</p> <p>18.3 TKI s převážným účinkem na angiogenezi ..... 174</p> <p>18.4 Multikinázové TKI ..... 175</p> <p>Literatura ..... 176</p> <p><b>19 Další inhibitory signálního přenosu</b> ..... 177</p> <p>19.1 Inhibitory farnesyltransferázy ..... 177</p> <p>19.2 Inhibitory mTOR ..... 177</p> <p>19.3 Inhibitory proteinů tepelného šoku (HSP) ..... 179</p> <p>19.4 Inhibitory proteinkinázy C ..... 179</p> <p>Literatura ..... 180</p> <p><b>20 Induktory apoptózy</b> ..... 181</p> <p>Literatura ..... 183</p> <p><b>21 Inhibitory proteasomu</b> ..... 185</p> <p>Literatura ..... 186</p> <p><b>22 Různé perspektivní látky</b> ..... 187</p> <p>Literatura ..... 190</p> <p><b>Závěry</b> ..... 191</p> <p><b>Zkratky</b> ..... 193</p> <p><b>Rejstřík</b> ..... 199</p> <p><b>O autorech</b> ..... 211</p>
---	---







## Předmluva

Podnětem pro sepsání této monografie byla absence souhrnné publikace o nových možnostech protinádorové léčby v domácí literatuře. Lékařská i laická veřejnost je sice takřka denně doslova zahlcována množstvím informací a údajů o desítkách nově testovaných perspektivních léků, často zahrnovaných pod pojem biologická či cílená léčba. Podle našeho názoru však zcela chybí (a v jednotlivém přehledovém článku je to v podstatě nemožné) zasazení jednotlivých léků do širšího kontextu protinádorové léčby. Rozhodli jsme se proto vytvořit přehledovou monografii, která by na základě předem definovaného klíče – v případě naší monografie na základě dominantního protinádorového účinku jednotlivých léků – rozdělila stovky nově zaváděných molekul do logických skupin a podskupin se zvláštním důrazem na objasnění molekulárních mechanismů jejich působení. Na tomto místě bychom se rádi zmínili o dvou termínech, které nově zaváděné léky mnohdy provází – a to **biologická léčba** a **cílená léčba**. Termín biologická léčba považujeme za poněkud zavádějící, neboť obvykle neodpovídá dané skutečnosti. Mnohé z nově zaváděných „biologických“ léků patří svým složením mezi syntetické nízkomolekulární chemické sloučeniny. Naproti tomu pod pojem biologické léčby by bylo možné zahrnout

nejrůznější biologické produkty, včetně léčení nekrotické tkáně červy apod. Z těchto důvodů jsme se v předkládané monografii termínu biologická léčba vyhnuli. Mnohem vhodnější označení pro většinu nově zaváděných léků s více či méně selektivním účinkem na nádorové populace je podle našeho názoru cílená léčba. Tento termín je běžný ve světové literatuře (*targeted therapy*, *Gezielte Therapie*, *therapie cible* apod.) a označuje léky vyvinuté na základě poznání patofyziologie jednotlivých malignit s cílem pokud možno selektivně zasáhnout nádorovou populaci a současně minimalizovat toxické vedlejší účinky vůči zdravým tkáním. Proto jsme v této monografii použili zastřešující termín cílená léčiva pro většinu nově zaváděných léků jako protiklad (či doplněk) ke skupině konvenčních chemoterapeutik. Je však nutné zdůraznit, že pokroky v léčbě zhoubných nádorů nepřinesly pouze látky cíleně zasahující do aberantních signálních drah nádorových buněk, ale také některá nová „konvenční“ cytostatika nebo nové modifikace klasických chemoterapeutik. Do textu jsme zařadili i několi „boxů“, v nichž prezentujeme některé dodatkové informace či poznámky z historie protinádorové léčby. Literární odkazy uvádíme na závěr každé kapitoly a omezili jsme je jen na přehledné články nebo zásadní zdroje.

*Autoři*



Obecná část

**Přehled protinádorových  
léčebných přístupů a mechanismy  
jejich působení**





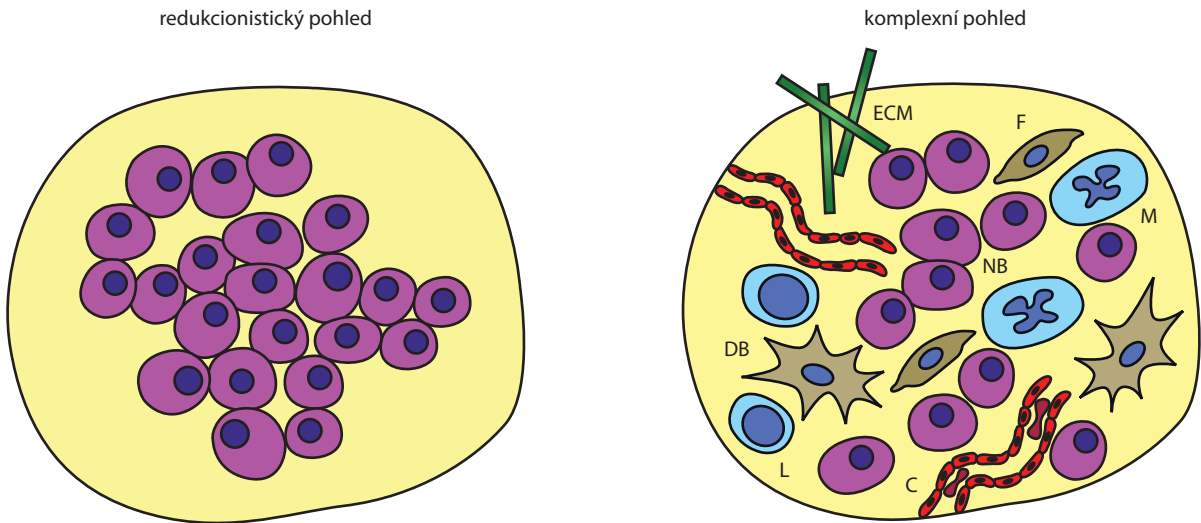


# Úvod

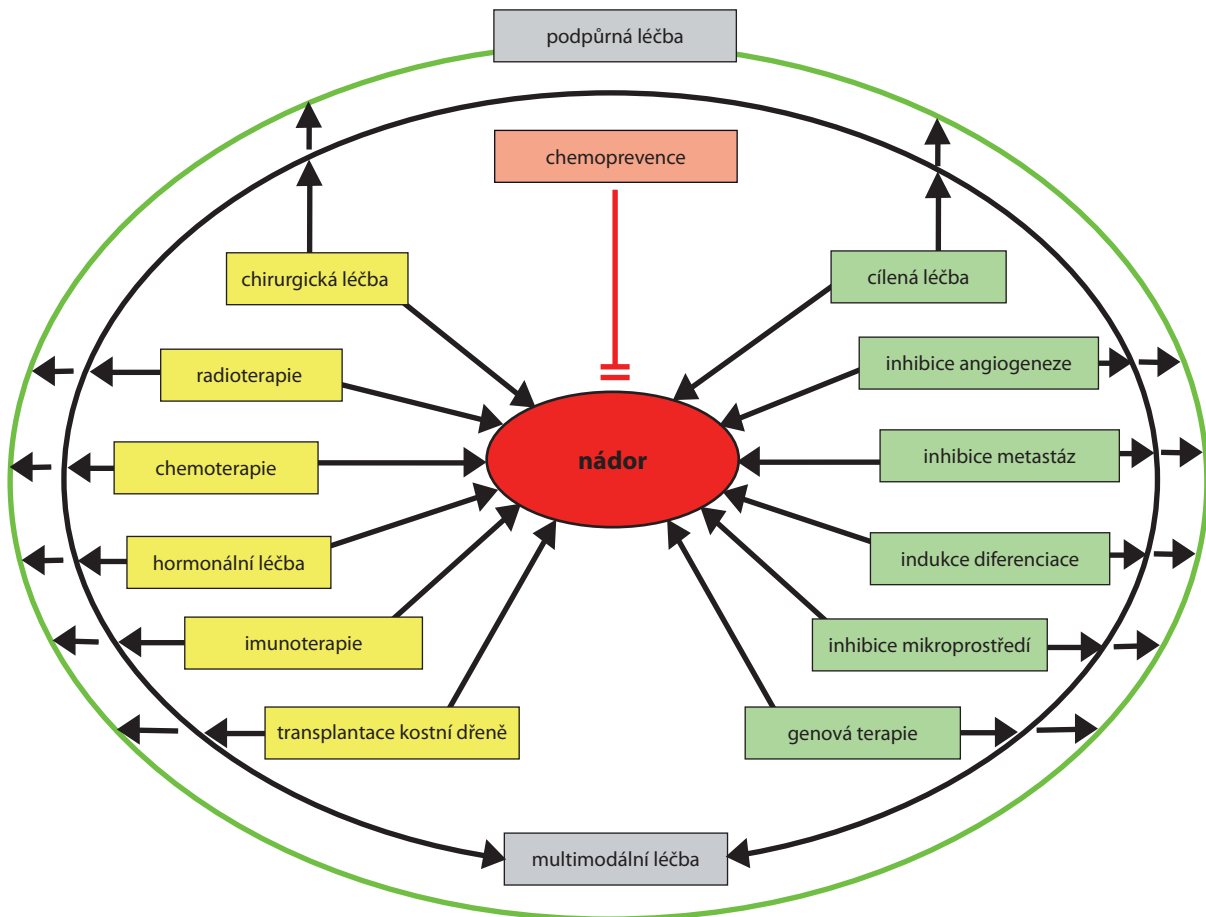
Zhoubná nádorová onemocnění představují závažný celospolečenský problém. Ačkoliv paleo-onkologické studie přinášejí svědectví o výskytu zhoubných nádorů již v době prehistorické, teprve v minulém století se nádorová onemocnění dostala do popředí zájmu. Medicína se logicky soustředovala na léčbu nejrůznějších závažných a smrtících onemocnění, zejména infekcí, kdežto léčba nádorových onemocnění zůstávala mimo hlavní zájem lékařů a byla velmi nedokonalá. Jedinou protinádorovou léčebnou metodou zůstávala až do 20. let 20. století léčba chirurgická, byť její možnosti byly značně omezené. Zcela nový způsob protinádorové terapie představoval objev a využití rentgenových paprsků. Jak chirurgická léčba, tak radioterapie se postupně zdokalovaly. Pokroky v operační technice a anesteziologii umožňovaly stále odvážnější a radikálnější výkony, zlepšovala se i ozařovací technika, postupně se zaváděly nové zdroje ionizujícího záření s větší účinností na nádor a s menším rizikem poškození normálních tkání. Teprve ve 40. letech minulého století lze pozorovat nesmělé začátky uplatnění nového léčebného přístupu – *chemoterapie*, a to objev alkylačních látek a později antimetabolitů (metotrexát). Z původně doplňkové metody se chemoterapie v průběhu 60. let stala jednou z hlavních léčebných metod. Na rozdíl od dosavadních čistě lokoregionálních metod umožňovala totiž chemoterapie systémový léčebný účinek. Od 70. let minulého století se začalo ve větší míře uvažovat též o posílení protinádorové imunity v protinádorové léčbě. Objevila se další léčebná disciplína – imunoterapie, nebo v širším smyslu tzv. *biomodulační léčba*. Začaly se zveřejňovat i první příznivé zkušenosti se vzájemnou kombinací různých metod protinádorové léčby. Ukázalo se, že tzv. multimodální léčba má podstatně větší efektivitu než samostatně aplikované jednotlivé metody. Za mimořádný přínos lze považo-

vat také postupné zdokonalování podpůrné a doplňkové léčby, která významně omezuje a tlumí nežádoucí účinky, kterými je aplikace všech metod protinádorové léčby provázána, což vedlo ke snížení mortality.

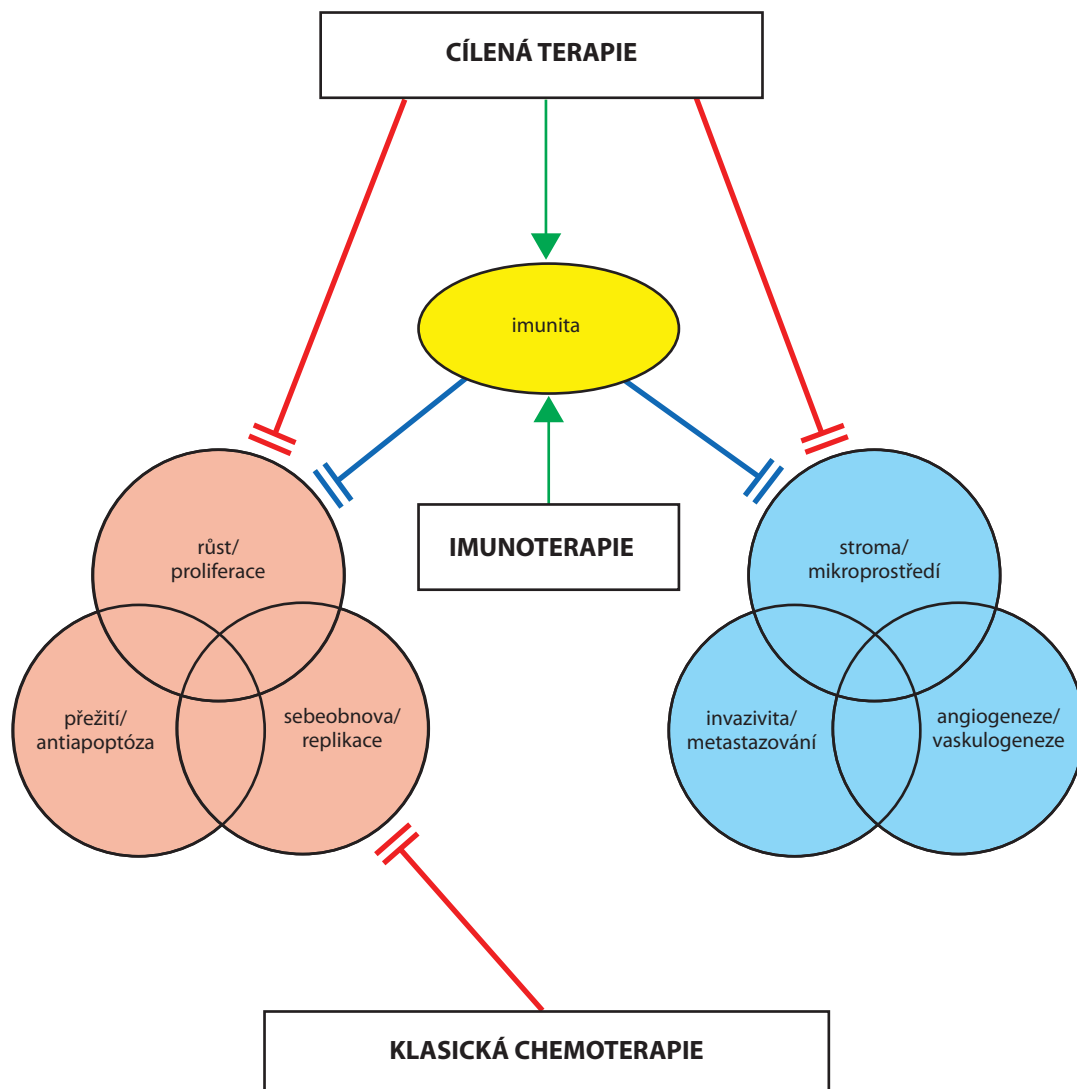
Pokroky molekulární biologie a genetiky vedly ke stále hlubšímu poznání mechanismů kancerogeneze a patofyziologie nádorových onemocnění. S ohledem na tyto poznatky byly izolovány či syntetizovány chemické sloučeniny, které cíleně blokují nitrobuněčné pochody aberantně aktivované u nádorových buněk. Vznikla nová disciplína – *cílená terapie*, jež se stala významnou součástí komplexní protinádorové léčby. Dále se ukázalo, že růst nádoru není pouze výsledkem autonomní a neregulované proliferace, ale že velmi významným faktorem je též inhibice programované smrti buněk – apoptózy, která u některých typů nádorových onemocnění hraje dokonce významnější úlohu než vystupňovaná proliferace. Pro růst a šíření nádoru má mimořádný význam též indukce novotvorby cév – angiogeneze a vaskulogeneze, schopnost vytvářet aberantní vztahy s nenádorovými buňkami nádorového mikroprostředí a schopnost invazivního růstu a/nebo vytváření vzdálených metastáz. Na nádor se přestalo pohlížet jako na masu homogenních nádorových buněk, které lze studovat a léčit *per se*, a pozvolna se začal prosazovat náhled na tumor jako na vysoce komplexní onemocnění, které je v jasném vztahu (vztazích) k „nenádorovým“ složkám mikroprostředí (**obr. 1**). Ukázalo se, že nádor *per se* je značně heterogenní soubor buněk, a došlo k objevu tzv. nádorových kmenových buněk, které jako jediné jsou nositeli nekonečné sebeobnovy. Tato poznání vedla ke hledání nových možných přístupů protinádorové léčby. Rozluštění lidského genomu a zdokonalování technologických postupů v oblasti genetiky, molekulární biologie, makromolekulární chemie, nanotechnologie a dalších



**Obr. 1** Redukcionistický v. komplexní pohled na nádor  
 NB – nádorová buňka, ECM – extracelulární matrix, F – fibroblast, M – makrofág, DB – dendritická buňka, L – lymfocyt, C – céva



**Obr. 2** Přehled léčebných metod v onkologii



**Obr. 3** Klasická chemoterapie, cílená léčba a imunoterapie: zjednodušené schéma mechanismů protinádorového účinku a vzájemných vztahů

disciplín otevírají zcela nové logistické, technologické a metodologické možnosti vytváření protinádorových strategií. Jmenujme např. genovou terapii nebo využití chemoterapie enkapsulované do „inteligentních“ nanopartikulí. Na **obrázku 2** uvádíme schematicky přehled současných protinádorových léčebných přístupů. Na tomto místě je vhodné poznamenat, že termín cílená terapie lze použít v užším a širším slova smyslu. Jako cílená léčba se někdy vymezují pouze strategie zaměřené na inhibici aberantních signálních drah u nádorových buněk (tzv. inhibitory signálního přenosu). V širším slova smyslu lze však do skupiny cílené terapie zařadit i další přístupy, zaměřené na

indukci apoptózy, inhibici sebeobnovy, blokádu angiogeneze, zrušení aberantních vztahů s nádorovým mikroprostředím apod.

V předkládané monografii se budeme zabývat pouze metodami, které mají systémový účinek a které do různé míry ovlivňují velmi komplexní pochody kancerogeneze a patobiologie nádorových onemocnění. Zatímco konvenční chemoterapií lze ovlivnit především proliferaci, replikaci a apoptózu nádorových buněk, cílená terapie může více či méně selektivně zasáhnout i do dalších deregulovaných procesů, jako je invazivita, metastazování, angiogeneze, sebeobnova, diferenciace aj. (**obr. 3**).







# Chemoprevence

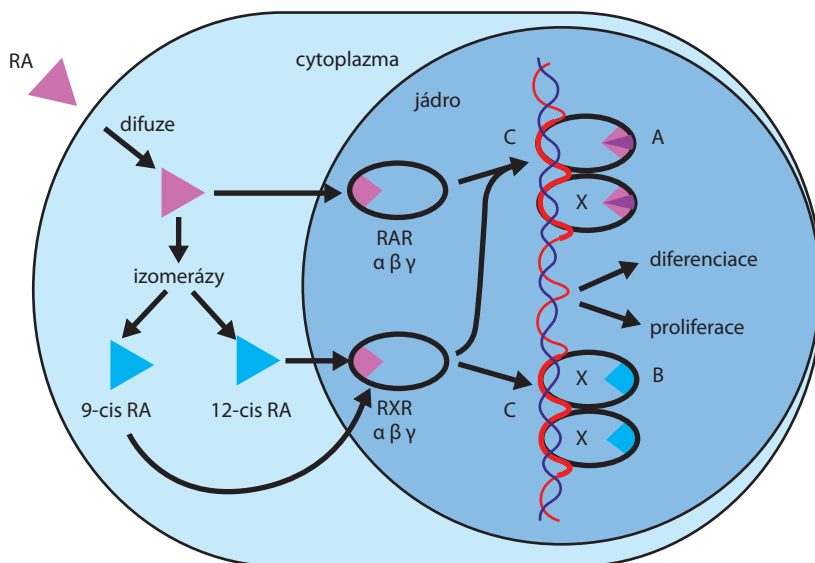
Nejúčinnější cesta k omezení výskytu nádorových onemocnění je bez nejmenších pochyb prevence vzniku nádoru. Celoživotní riziko vzniku maligního onemocnění představuje cca 40 %. Předpokládá se, že „prostá“ úprava dietních návyků (omezení živočišných tuků, dostatečný příjem ovoce, zeleniny, vlákniny a vhodných potravinových doplňků), změna životního stylu (stres, kouření, alkohol, drogy aj.), udržování tělesné hmotnosti v mezích normálního body mass indexu a přiměřená pravidelná tělesná aktivita by mohly v souhrnu vést ke snížení prevalence nádorových onemocnění o 30–40 %. Prevence vzniku nádorových onemocnění představuje i z ekonomického hlediska nepoměrně příznivější alternativu k léčbě již rozvinutého nádorového onemocnění.

**Chemoprevencí** rozumíme použití přirozených nebo syntetických látek za účelem prevence vzniku nádoru a/nebo zpomalení, zastavení či zvratu již započatého kancerogenního procesu. Kancerogeneze (**obr. 5**) je složitý, vícestupňový proces, ve kterém může organismus poruchu regulačních a proliferačních mechanismů v mnoha případech upravit sám. Pokud obranné mechanismy selžou, dochází k vývoji maligní léze od lokální prekancerózy po metastazující vysoce maligní tumor. Tento proces může trvat léta a vyžadovat celou řadu klíčových mutací nádorových buněk. Byla studována chemopreventivní účinnost většího počtu látek, ale jen u několika se podařilo získat přesvědčivé doklady o jejich klinické účinnosti. První pokusy o využití chemopreventiv začaly v 70. letech s retinoidy (kyselina 13-cis retinová). V současné době je v různých pokročilých fázích klinického testování několik stovek látek přirozeného původu. Aplikace chemopreventivních léčiv vycházela dosud z pouhé empirie. Pokroky molekulární biologie však umožňují zpřesnit indikace pro chemopreventivní léčbu odhalením mechanismů jejich fungování. Pomocí vybraných biomarkerů lze

následně predikovat odpověď na vybraná chemopreventiva, čímž se chemopreventiva dostávají do sféry cílené terapie. Rozvoj genomiky a bioinformatiky přinesl možnost odhalit vrozené predispozice ke vzniku nádorového onemocnění na základě genetického screeningu, např. mutace jedné alely řady tumor supresorových genů (APC, VHL, p53 aj.) představuje významný rizikový faktor pro rozvoj různých typů neoplazií. Dále lze genomiku využít pro predikci účinku chemopreventivních a léčebných látek, tzv. *farmakogenomika*. Lze testovat např. mutační stav BRCA2 pro uvažovanou léčbu tamoxifenem, polymorfismus cyklinu D1 pro léčbu retinoidy, polymorfismus genu SRDSA2 pro léčbu finasteridem apod. Tyto metody jsou zatím klinicky využívány jen v malé míře. V indikaci chemopreventivní léčby se samozřejmě vychází z výsledků klinických studií, které prokázaly chemopreventivní účinky u několika skupin látek.

## 1.1 Retinoidy a rexinoidy

Retinoidy jsou z hlediska chemopreventivních látek nejvíce studovanou skupinou. Jde o přirozené nebo syntetické deriváty *retinolu (vitaminu A)*. Retinoidy mají mnohostranné biologické účinky. Do buňky pronikají difuzí, v cytoplazmě mohou účinkem izomeráz vznikat jejich deriváty, které se po průniku do jádra váží na specifické jaderné receptory (*RAR, retinoid acid receptor; RXR, retinoid X receptor*), strukturálně podobné receptorům pro steroidy a hormony štítné žlázy. Každý typ retinoidového receptoru má tři podtypy (*RAR $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ , RXR $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$* ). Receptory pro retinoidy vytvářejí vzájemně homo- a heterodimery. RXR mohou dále vytvářet heterodimery s dalšími jadernými receptory (např. s receptorem pro vitamin D, receptorem pro tyroxin



**Obr. 4** Mechanismus diferenciačního účinku retinoidů (bližší komentář v textu)

RA – retinoid acid (kyselina retinová), RAR – retinoid acid receptor (receptor pro RA), RXR – podjednotky retinoidního receptoru, A – heterodimer, B – homodimer, C – RARE – retinoid acid response element

a PPAR $\gamma$  (peroxisome proliferator-activated receptor). Látky se selektivním účinkem na RAR (tzv. **klasické retinoidy**, např. vitamin A) mají odlišné biologické vlastnosti než látky účinkující přes RXR (tzv. **retinoidy**, např. bexaroten). Některé látky aktivují oba typy receptorů (např. kyselina 13-cis retinová). Retinoidové receptory jsou v jádře vázány na komplex korepresorů transkripce (např. *NCOR1*, nuclear corepressor, *SMRT*, silencing mediator of RAR and TR – thyroid hormone receptor), které inhibují genovou expresi. Vazba retinoidu na jaderný receptor vede k jeho vyvázání se z korepresorového komplexu a následné vazbě koaktivátorů transkripce, např. p300, CBP, CRE (*cAMP response element*) binding protein. Komplex receptor-ligand-koaktivátorů transkripce následně účinkuje jako klasický transkripční faktor, který vazbou na specifické sekvence DNA (tzv. RARE, *retinoid acid response elements*) reguluje expresi řady cílových genů (obr. 4). Retinoidy vykazují zejména účinky antiproliferační, diferenciační a proapoptické. Mohou nepřímo indukovat ubiquitinaci a proteolýzu některých známých onkogenů (PML-RARA, cyklin D1, EGFR/ERBB1/HER1 aj.). Chemopreventivní účinek po podání retinoidů byl však popsán jen u některých typů nádorových onemocnění, např. u akutní promyelocytární leukemie, juvenilní CML a kožních T-lymfomů. U některých malignit se zdá perspektivní spíše podávání retinoidů v kombinaci s jinými chemoterapeutiky nebo v podobě adjuvantní chemoterapie (např. po transplantaci kostní dřeně).

**Tretinoin (ATRA, all-trans-retinoid acid)** je schopen navodit kompletní remisi u akutní promyelocytární leukemie. **Izotretinoin** (kyselina 13-cis retinová) byl s příznivými výsledky zkoušen u leukoplakie a u kožních T-lymfomů (mycosis fungoides). Perspektivní se zdá jeho adjuvantní podávání po transplantaci kostní dřeně u neuroblastomů. S negativními výsledky skončily studie u nádorů ORL oblasti, u bronchogenního karcinomu a u karcinomu močového měchýře. **Fenretinid** (N-4-hydroxyfenyl-retinamid, 4HPR) působí (minimálně částečně) též nezávisle na dráze retinoidních receptorů a je schopen přímo indukovat apoptózu (indukcí kyslíkových radikálů). Fenretinid vykazuje synergistický účinek s antiestrogeny a osvědčil se jako chemoprevence u karcinomu prsu, prostaty a močového měchýře. Je dobře tolerován.

**Bexaroten**, selektivní agonista RXR receptorů, byl schválen ke klinickému použití u pacientů s kožními T-lymfomy (kap. 13).

## 1.2 Antiestrogeny a inhibitory aromatáz

Antiestrogeny, nazývané vhodněji jako selektivní modulatory estrogenních receptorů (**SERM**, *selective estrogen response modifiers*), jsou široce používány prostředky k léčbě karcinomu prsu. Nejrozšířeně-

ším přípravkem této skupiny je **tamoxifen**. V dávce 20 mg/den významně snižuje riziko recidivy karcinomu prsu. Ukázalo se, že prodloužení pětiletého období adjuvantního podávání dále snižuje riziko recidivy karcinomu. Biologické účinky tamoxifenu jsou komplexní povahy. Nejvýznamnějším protinádorovým účinkem je patrně blokáda estrogenních receptorů a z toho plynoucí eliminace stimulačního účinku estrogenů na epitel prsní žlázy. Kromě toho indukuje tamoxifen syntézu některých antiproliferačních cytokinů (např. TGFβ) a naopak snižuje koncentraci stimulačních faktorů (např. IGF1). Podobné účinky mají i jiné přípravky SERM, jako je **ralexifen** nebo **arxoxifen**.

U inhibitorů aromatáz (**anastrozol**, **letrozol**), které blokují tvorbu estrogenů, byla popsána vyšší účinnost na snížení rizika vzniku kontralaterálního karcinomu prsu bez rizika estrogenní stimulace na epitel dělohy, kterou působí tamoxifen.

### 1.3 Nesteroidní antirevmatika a inhibitory COX2

**Eikosanoidy** jsou bioaktivní metabolity polynenasycených mastných kyselin (např. kyseliny arachidonové) s vysoce pleiotrofními biologickými účinky. Celá řada eikosanoidů se účastní též procesu karcinogeneze, invazivity a metastazování. Klíčové enzymy v biochemické dráze eikosanoidů představují *cyklooxygenázy* (COX1, COX2) a *lipoxygenáza* (LOX).

**Nesteroidní antirevmatika** (NSAID, *non steroid anti-inflammatory drugs*) vykazují své účinky převážně inhibicí obou COX enzymů. Na chemopreventivní účinky NSAID se poprvé poukázalo na základě výsledků epidemiologických studií, které prokázaly, že nemocní pravidelně užívající NSAID (např. pro revmatoidní artritidu) vykazovali signifikantně nižší incidenci kolorektálního karcinomu. Ve tkáních kolorektálního karcinomu (a též u některých dalších nádorů, např. u karcinomu prsu) byla zjištěna vysoká koncentrace některých prostaglandinů vykazujících stimulační účinky na premaligní a maligní buňky. Zvýšená koncentrace prostaglandinů je důsledkem zvýšené aktivity enzymu cyklooxygenázy (COX) v nádorové tkáni. COX má dvě izoformy, COX1 a COX2. Expresí COX2 bývá často indukována za patologických okolností, např. v premaligních lézích s mutací genu APC (*adenomatous polyposis coli*). Zvýšená exprese COX2 vede nadprodukcí biologicky aktivních eikosanoidů ke zvýšené expresi řady látek podporujících karcinogenezi, růst a šíření tumoru (např. BCL2, E-kadherin aj.). Většina v praxi

používaných nesteroidních antirevmatik působí inhibicí obou izoform COX. Ke specifickému klinickému použití jsou však k dispozici také NSAID s převážným nebo selektivním inhibičním účinkem na COX2, např. **nimesulid** (Aulin), **celecoxib** (Celebrex), **meloxicam** (Metacam). Dlouhodobé užívání COX2 inhibitorů však bylo spojeno s výskytem některých nežádoucích účinků (zejména kardiovaskulárních), což vedlo ke stažení některých preparátů již dříve schválených ke klinickému použití. Celecoxib snižuje počet adenomatózních polypů v chemopreventivní kolorektálního karcinomu u pacientů s familiární polypózou střev (FAP). Zajímavé je, že ještě lepších výsledků v této indikaci bylo dosaženo se **sulindakem** (Clinoril), který inhibuje obě formy COX, což naznačuje, že inhibice COX2 je pouze jedním z mnoha mechanismů protinádorové chemoprevence NSAID. **Deguelin** je chemopreventivní látka ze skupiny rotenoidů, patřících mezi flavonoidy. Kromě inhibice COX2 působí též blokádu AKT a snížení exprese antiapoptotických molekul (XIAP, survivin, HSP90). Vyznačuje se proapoptotickými, antiproliferačními a antiangiogenními účinky. Deguelin v experimentu vykazoval nadějně výsledky v chemopreventivní karcinomu plic, kolorektálního karcinomu a maligního melanomu.

### 1.4 Inhibitory 5-α-reduktázy

Při vzniku karcinomu prostaty má klíčový význam metabolit testosteronu 5-α-dihydrotestosteron (DHT) s vysokou afinitou k androgenním receptorům. DHT vzniká z testosteronu účinkem 5-α-reduktázy. **Finasterid** (Proscar) je jedním z inhibitorů tohoto enzymu II. typu. Finasterid je schopen redukovat prevalenci karcinomu prostaty až o 25 % a omezit jak vznik intraepiteliální neoplazie v prostatě, tak i vznik agresivních forem karcinomu prostaty. **Dutasterid** (Avodart) je inhibitorem 5-α-reduktázy I. a II. typu s delším biologickým poločasem.

### 1.5 Deltanoidy

Deltanoidy jsou **deriváty vitamínu D3**, **cholecalciferolu**. Cholecalciferol vzniká endogenně v kůži ze 7-dehydrocholesterolu účinkem UV-B záření (slunečním osvětlením) a je následně hydroxylován v játrech a v ledvinách na aktivní hormonální formu vitamínu D3 – **kalcitriol** (1,25-dihydroxycholecalciferol). Kalcitriol patří mezi hlavní regulátory metabolismu vápníku a fosfátů (aktivita 1-α-hydroxylázy v ledvinách je stimulována parathormonem a hypofosfátemií). Později