



Obsah

Předmluva	IX
------------------------	-----------

OBECNÁ ČÁST

Přehled protinádorových léčebných přístupů a mechanismy jejich působení

Úvod	3	2.5.1 Alkylační látky	38
1 Chemoprevence	7	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 topoizomeráz	39
1.3 Nesteroidní antirevmatika a inhibitory COX2	9	2.6 Antimitotika – inhibice průchodu buněčným cyklem	40
1.4 Inhibitory 5 α -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
2 Konvenční protinádorová chemoterapie	13	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	3 Epigenetická chemoterapeutika	47
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	4 Fotodynamická terapie	53
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		

5 Možnosti posílení účinku chemoterapie	55	10 Cílená léčba I: terapie cílená na nádorové buňky – inhibice růstu nádoru	85
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
6 Hormonální léčba	59	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 modality 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
7 Indukce diferenciace	63	10.3.2 Inhibice telomeráz	103
Literatura	64	10.3.3 Inhibice signálních kaskád podílejících se na regulaci sebeobnovy	105
8 Imunoterapie	65	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	11 Cílená léčba II: terapie cílená na nádorové mikroprostředí – inhibice šíření nádoru	113
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	12 Základy genové terapie	131
9 Monoklonální protilátky	77	12.1 Různé modality 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

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