Obsah

Předmluva 7

1 Úvod do problematiky nádorových onemocnění a protinádorové léčby 9
1.1 Nádorová tkáň a nádorové mikroprostředí 10
1.2 Nádorové kmenové buňky a jejich hnízdo (niche) 12
1.3 Nádor jako důsledek genetické a epigenetické deregulace 15
1.4 Nádor jako důsledek selhání imunologického dohledu 17
1.5 Nádor jako důsledek chronického zánětu či infekce 19
1.5.1 Fyziologické aspekty zánětlivé reakce ... 19
1.5.2 Zánět a nádorová onemocnění 19
1.6 Lymfoproliferativní choroby jako důsledek deregulace specifické imunity 20
1.7 Apoptóza a její regulace 23
1.7.1 Receptorová apoptóza 23
1.7.2 Mitochondriální apoptóza 24
1.7.3 Další buněčné apoptotické dráhy 25
1.7.4 Regulátory apoptózy 25
1.8 Autofagie 26
1.8.1 Regulátory autofagie 27
1.9 Dvojí role p53 v inhibici onkogeneze 27
1.10 Buněčný cyklus 31
1.11 Konvenční protinádorová léčba 32
1.12 Cílená protinádorová léčba 36
1.13 Biomarkery 40
1.14 Biologická protinádorová léčba 40
Literatura 41

2 Konvenční protinádorová léčba 43
2.1 Antimetabolity – inhibice klíčových enzymů metabolismu DNA 43
2.1.1 Antifoláty – analoga kyseliny listové 43
2.1.2 Antinukleotidy 46
2.2 Klasická genotoxická cytostatika – inhibice replikace a transkripce 51
2.2.1 Alkylační látky 51
2.2.2 Interkalační látky 52
2.2.3 Látky působící rozštěpení molekuly DNA 52
2.2.4 Inhibitory DNA-topoizomeráz 52
2.3 Zesílení účinku genotoxických cytostatik – inhibice opravy DNA 53
2.3.1 Inhibitory PARP 54
2.3.2 Inhibitory checkpoint kináz 56
2.4 Antimitotika – inhibice průchodu buněčným cyklem 56
2.4.1 Antimikrotubulární látky – poškození cytoskeletárních funkcí 57
2.4.2 Inhibitory aurora kináz 59
2.4.3 Inhibitory polo-like kináz 60
2.4.4 Inhibitory kinezinů – motorických proteinů mitotického vřeténka 60
2.4.5 Inhibitory cyklin-dependentních kináz ... 60
2.5 Inhibice proteosyntézy a degradace proteinů 61
2.5.1 Inhibice proteosyntézy 61
2.5.2 Inhibice degradace proteinů 61
2.6 Další možné mechanismy 63
2.6.1 Syntetické alkylfosfolipidy – modifikace buněčné membrány 63
2.6.2 Blokáda endotelinových receptorů 63
2.7 Nové formy konvenčních cytostatik – vazba na nosiče a vektory 63
2.7.1 Enkapsulovaná cytostatika – lipozomy, nanozomy 63
2.7.2 Konjugovaná cytostatika – vazba na makromolekuly, polymery, dendrimery či nanopartikule 65
2.8 Metronomická chemoterapie 66
2.9 Antidota a protektiva 66
Literatura 67

3 Epigenetická chemoterapeutika ... 69
3.1 Inhibitory DNA-metyltransferáz ... 70
3.2 Inhibitory histon-deacetyláz ... 71
Literatura ... 73

4 Diferenciační terapie ... 75
Literatura ... 77

5 Úloha hormonů v systémové protinádorové terapii ... 79
5.1 Principy hormonální léčby ... 79
5.1.1 Hormony a nádorový růst ... 79
5.1.2 Hormonální receptory ... 80
5.2 Různé modality hormonální léčby ... 80
5.3 Rezistence na hormonální léčbu ... 82
Literatura ... 83

6 Monoklonální protilátky ... 85
6.1 Mechanismus účinku monoklonálních protilátek ... 87
6.2 Klasifikace monoklonálních protilátek ... 87
6.2.1 Protilátky používané či zkoušené převážně v terapii hematologických malignit ... 87
6.2.2 Protilátky používané či zkoušené převážně v terapii solidních nádorů ... 89
6.2.3 Protilátky zaměřené na inhibici angiogeneze a metastazování ... 91
6.2.4 Imunomodulační protilátky ... 91
6.2.5 Protilátky k symptomatické léčbě nádorových onemocnění ... 93
6.3 Monoklonální protilátky druhé generace (s cíleně změněnou glykosylací) ... 93
6.4 Protilátkové fragmenty ... 94
6.5 Fc-fúzní proteiny a imunocytokiny ... 95
Literatura ... 96

7 Imunoterapie ... 97
7.1 Formy imunoterapie ... 100
7.1.1 Nespecifická stimulace imunitního systému ... 100
7.1.2 Pasivní (adoptivní) imunoterapie ... 100
7.1.3 Aktivní imunoterapie – nádorové vakcíny ... 102
7.2 Cytokiny ... 104
7.2.1 Interferony ... 104
7.2.2 Interleukiny ... 105
7.2.3 Hematopoetické růstové faktory ... 107
7.2.4 Biosimilars růstových faktorů ... 108
7.2.5 Smrtící ligandy ... 109
7.3 Thalidomid a imunomodulační látky ... 109
Literatura ... 111

8 Cílená léčba I: terapie cílená na nádorové buňky – inhibice růstu nádoru ... 113
8.1 Obecné zásady cílené léčby ... 113
8.2 Cílená léčba Ia: inhibice proliferace ... 117
8.2.1 Inhibice receptorových tyrozin-kináz ... 117
8.2.2 Inhibice nereceptorových proteinů s tyrozin-kinázovou aktivitou ... 121
8.2.3 Inhibice proteinu RAS ... 124
8.2.4 Inhibice signální dráhy RAF-MEK-ERK ... 126
8.2.5 Inhibice kaskády JAK-STAT ... 127
8.2.6 Inhibice signální dráhy PI3K-AKT-mTOR ... 128
8.2.7 Inhibice protein-kinázy C ... 130
8.2.8 Inhibice nukleárních faktorů kappa B ... 131
8.3 Cílená léčba Ib: inhibice sebeobnovy ... 132
8.3.1 Sebeobnova, proliferace, diferenciace ... 132
8.3.2 Inhibice telomeráz ... 133
8.3.3 Inhibice signálních kaskád podílejících se na regulaci sebeobnovy ... 135
8.4 Cílená léčba Ic: indukce apoptózy ... 138
8.4.1 Přímá indukce apoptózy ... 138
8.4.2 Nepřímá indukce apoptózy ... 139
8.4.3 Inhibice autofagie ... 141
Literatura ... 141

9 Cílená léčba II: terapie cílená na nádorové mikroprostředí – inhibice šíření nádoru ... 143
9.1 Inhibice angiogeneze ... 143
9.1.1 Nejdůležitější regulátory angiogeneze ... 145
9.1.2 Léčebné strategie zaměřené na angiogenezi ... 149
9.1.3 Inhibice lymfangiogeneze ... 155
9.1.4 Léky ovlivňující hypoxické prostředí ... 155
9.2 Inhibice invazivity a metastazování ... 155
9.2.1 Metastatická kaskáda ... 156
9.2.2 Inhibice metastatické kaskády ... 157
Literatura ... 161

10 Základy genové terapie ... 163
10.1 Různé modality genové terapie ... 163
10.2 Přímá a nepřímá posttranskripční regulace ... 164
Literatura ... 165

11 Rezistence k chemoterapii ... 167
11.1 Obecné mechanismy vzniku rezistence ... 167
11.2 Mnohočetná léková rezistence ... 167
Literatura ... 169

Přehled nejčastěji používaných zkratek ... 171
Rejstřík ... 181
Souhrn/Summary ... 195/197
O autorech ... 199