

**APOPTÓZA PO INDICKU
INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON
TRANSLANTIONAL RESEARCH:
APOPTOSIS & CANCER, TRIVANDRUM,
18-21 PROSINEC 2005.**

**INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON
TRANSLANTIONAL RESEARCH:
APOPTOSIS & CANCER, TRIVANDRUM,
DECEMBER 18-21, 2005.**

LENKA DUBSKÁ

MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV

V prosinci 2005 pořádala Univerzita v Kerale a Biotechnologické centrum Rajiva Gandhiho (Rajiv Gandhi Centre for Biotechnology) ve spolupráci s MD Anderson Cancer Center v Texasu mezinárodní konferenci zaměřenou na apoptózu a na klinický a experimentální onkologický výzkum.

Inhibice EGFR v protinádorové terapii.

Po zahajovacím projevu prezidenta Indie Jeho Excelence APJ Abdula Kalama následovala úvodní přednáška Johna Mendelsohna, prezidenta MD Anderson Cancer Center. Mendelsohn hovořil o více než 20leté historii inhibice tyrozin kinázy EGFR od původní myšlenky přes in vitro experimenty po zavedení inhibitorů do klinické praxe protinádorové terapie. V současné době jsou schváleny FDA tři látky založené na inhibici EGFR, je to anti-EGFR monoklonální protilátka cetuximab (Erbixá) a dva nízkomolekulární inhibitory EGFR erlotinib (Tarceva) a gefitinib (Iressa). Poslední dva jmenované mají atest pro léčbu nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC; non-small cell lung carcinoma) jako monoterapie, jelikož klinické testy prokázaly 9% a 11-18% odpověď na léčbu v případě erlotinibu respektive gefinitibu při léčbě NSCLC, která nebyla zvýšena při kombinaci s chemoterapií. Po téměř dvou letech, co byl cetuximab schválen léčbu pokročilého kolorektálního karcinomu v kombinaci s irinotecanem nebo v monoterapii, byl podán návrh na schválení cetuximabu pro léčbu karcinomu hlavy a krku (SCCHN; squamous cell cancer of the head and neck) v kombinaci s radioterapií. V klinické studii fáze III prodloužil cetuximab medián doby přežití pacientů s SCCHN nevhodných k chirurgickému odstranění nádoru z 28 měsíců při léčbě radioterapií na 54 měsíců při kombinaci s RT. Mendelsohn zdůraznil, že je zapotřebí vyhledat vhodné markery, které definují skupinu pacientů, kteří odpovídají na inhibici EGFR. Ukazuje se, že imunohistochemicky detekovaná exprese receptoru EGFR na povrchu buněk NSCLC nevykazuje korelaci s odpovědí daného pacienta na léčbu zablokováním EGFR, ale existuje korelace s výskytem vyrážky u pacientů léčených inhibicí EGFR s lepší odpovědí na terapii. Delší doba přežití při léčbě erlotinibem byla pozorována u pacientů s mutací v ATP-vázající doméně tyrozin kinázy EGFR, nicméně tito pacienti ve stejné míře lépe odpovídali na konvenční chemoterapii. Mezi potenciální markery dále patří exprese receptorů tvořících heterodimery s EGFR, tedy Her-2 a Her-3, exprese EGF v mikroprostředí nádoru, fosforylace EGFR, hladina proteinu PTEN a u NSCLC byla prokázána vyšší odpověď na gefinitib u skupiny pacientů s amplifikovaným genem pro EGFR.

Chronický zánět, NFeB a karcinogeneze.

Řada příspěvků se týkala úlohy zánětu při vzniku nádorového onemocnění. Ukazuje se, že 15 % nádorových onemocnění je spojených s chronickým zánětem a infekcí, příkladem je pankreatitida vedoucí k rakovině slinivky břišní nebo se zánětem spojená infekce H. pylori vedoucí k karcinomu žaludku. Zásadní molekulou spojenou se zánětlivým onemocněním je NFeB, který působí jednak na úrovni nádorové buňky tím, že spouští buněčnou proliferaci a blokuje apoptózu. Na druhé straně v zánětlivém mikroprostředí nádoru buňky s aktivovaným

NFeB exprimují IL-6 a TNF α , čímž dále zvyšují aktivitu NFeB u nádorových buněk, a k progresi nádoru také přispívají stimulovanou expresí VEGF. Michael Karin prezentoval data týkající se tkáňově specifické inhibice NFeB v souvislosti s karcinogenezí u myšího modelu CAC (colitis-associated cancer). IKK je kinázový komplex aktivující I κ B, inhibitor NFeB, a inaktivace podjednotky IKK α vede k inhibici NFeB. Delece IKK α a tedy inhibice NFeB u epitelálních buněk tenkého střeva vedla k redukci karcinogeneze, která byla spojená se zvýšenou apoptózou nádorových buněk, aniž bylo pozorováno zmírnění zánětlivé reakce. Pokud byla deletována podjednotka IKK α u myeloidních buněk, které se zásadně podílejí na zánětlivé infiltraci nádoru, docházelo k výraznému zmenšení karcinomů, které bylo spojeno s redukcí expresí prozánětlivých cytokinů jako je COX-2 a MMP-9, aniž by byla ovlivněna apoptóza. Tento experiment ukazuje, že IKK/NFeB hraje zásadní roli při karcinogenezi nejen na úrovni své konstitutivní aktivity v nádorových buňkách, ale také při prozánětlivé reakci navozené buňkami imunitního systému vedoucí v tomto modelovém systému CAC k progresi nádoru.

Přírodní produkty jako chemoprevence vzniku rakoviny
Karcinogeneze spojená se zánětlivým procesem a aktivací NFeB byla tématem přednášky Bharata Aggarwala, který se více zaměřil na prevenci nádorových onemocnění složkami potravy, především z pohledu indické společnosti, kde je nákladná protinádorová léčba nedostupná pro většinu obyvatel a na druhé straně relativně nízká incidence nádorových onemocnění. Zmínil, že 74 % všech léčiv vychází z přírodních produktů, z těch protinádorových je to například taxol, látka z kůry tisu rostoucího v džungli a endofytické houby na jeho jehličí. Nicméně chemopreventivní látkou, o které se nejvíce hovořilo na této konferenci, byl kurkumin. Kurkumin (diferuloylmethane, E100) je žlutočervené přírodní barvivo izolované z oddenku kurkumy (*Curcuma longa* L, turmeric plant), které je významnou součástí kari koření a je také používán v tradiční indické medicíně pro své antioxidantní a anti-septické účinky. V poslední době se však ukazuje, že kurkumin působí také pro-apoptoticky; in vitro indukuje apoptózu u řady leukemických buněk, také u řady nádorových buněčných linií, aniž by působil toxicky na normální plicní fibroblasty, což se vysvětluje nízkou aktivitou proteinkinázy C (PKC) v normálních buňkách oproti buňkám maligním. Kromě inhibice PKC kurkumin inhibuje další signální molekuly spojené s nádorovou proliferací a inhibicí apoptózy jako je Akt. Jak a také NFeB. Dále byl zmíněn efekt kurkuminu na diferenciaci myších embryonálních karcinomů, jeho protektivní účinek na chondrocyty při artritickém procesu, synergistický efekt kurkuminu a paclitaxelu při inhibici vzniku nádoru cervixu u myšího modelu, jeho pro-apoptotická funkce při indukci exprese TRAIL-R2 (DR5) prostřednictvím produkce kyslíkových radikálů, která vede ke zvýšené vnímavosti k TRAIlem indukované apoptóze. Kurkumin ve směsi s esenciálním olejem z kurkumy je komerčně dostupný jako BIOCURCUMAX α , který umožňuje podání kurkuminu v účinné dávce tj. 30 mg/kg, jehož jediný známý vedlejší účinek je žlutá kůže. Farmakokinetika kurkuminu, jeho hepatoprotektivní účinek a efekt při léčbě Crohnovy choroby jsou předmětem klinických studií.

Mezi dalšími diskutovanými přírodními produkty s protinádorovým účinkem byl resveratrol, což je polyfenol vyskytující se ve šťávě různých druhů ovoce, především červených hroznů. Resveratrol má schopnost inhibovat účinek aktivitu NFeB, což vede k apoptóze u buněčné linie CML (K562). Bylo prezentováno také několik příspěvků o plumbaginu naftochinonu vyskytující se v olověci cejlonském (*Plumbago zeylanica*) často používaném v orientální medicíně. Plumbagin inhibuje buněčnou proliferaci buněk hepatocelulárního karcinomu u myšího modelu a také indukuje jejich apoptózu uvolněním cytochromu c z mitochondrií, in vitro navozuje buněčnou smrt a radiosenzitivitu u buněčných linií odvozených

od karcinomu plic a děložního čípku. Pro-apoptotická aktivita byla prezentována také u polyfenolů ze zeleného a černého čaje, složek esenciálních olejů, skořice, kardamonu, výtažků z chobotnic a exotických ořechů.

Nové přístupy systémové protinádorové terapie

Michael Andreeff navrhnul nový přístup protinádorové terapie pomocí mezenchymálních kmenových buněk (MSC). Na základě faktu, že intravenózně podané MSC mají schopnost infiltrovat solidní nádor a integrovat se do nádorového stroma, byl proveden experiment s geneticky manipulovanými MSC exprimujícími IFN α . Podání těchto buněk vyvolalo u myši zmenšení plicních metastáz mamárního karcinomu a melanomu a prodloužilo dobu jejich přežití. Byla také úspěšně testována schopnost těchto buněk transportovat do nádoru onkolytický adenovirus Δ 24RGD, který měl významně anti-leukemický efekt. Díky těmto slibným výsledkům se připravují klinické studie podání MSC.

Raj Puri prezentoval výsledky studie a klinického testování fáze I a II podání IL13 fúzaného s toxinem produkovaným bakterií *Pseudomonas* (IL13-PE38) při terapii nádoru mozku. Terapie je založená na specifické zvýšené expresi receptoru pro IL-13 buňkami maligního gliomu (GBM, glioblastom multiforme). Studie fáze I a II ukázaly, že systémové podání 97 pacientům s GBM IL13-PE38 je dobře tolerováno, a momentálně je zahajováno klinické testování fáze III.

Účast na této konferenci byla podpořena grantem Ministerstva zdravotnictví ČR číslo. MZ00209805.

ZPRÁVA Z ÚČASTI NA 9. BAUEROVĚ DNI

THE 9TH BAUER'S DAY - CONTROVERSY IN ONCOLOGY: CERVICAL CANCER PREVENTION, SCREENING, VACCINATION

MOUKOVÁ L.

ODD. GYNEKOLOGICKÉ ONKOLOGIE MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV BRNO

Dne 19.11.2005 se konal v pražském Karolinu 9. Bauerův den pod názvem „**Kontroverze v onkologii: prevence cervikálního karcinomu, skrining, vakcinace**“, pořádaný Gynekologicko-porodnickou klinikou UK Praha 2. LF a FN v Motole, Onkogynekologickou sekcí ČGPS a Nadačním fondem „Žena a život“.

Doc.MUDr.L.Rob.CSc. zaujal svou přednáškou pod názvem „Cervical cancer in the Czech Republic - current status“. Od roku 1974 do roku 2002 docházelo k sinusoidnímu pohybu incidence cervikálního karcinomu v rozmezí 20-24/100000 obyvatel. V období před vstupem České republiky do Evropské unie byla incidence karcinomu děložního hrdla ve státech Evropské unie 9,8/100000 a mortalita 2,9/100000, zatím co hodnoty incidence v České republice se v téže době pohybovaly v rozmezí 19,8-21,6/100000 a mortality 6,9-7,6/100000. Za zamyšlení stojí věková distribuce žen s karcinomem děložního hrdla. Ve věku 20-35 let je 13% nových případů ročně a 10% žen ročně umírá. Ve věku 36-55 let je ročně 45% nových případů a 25% žen umírá. Ve věku 56-75 let je 30% nových případů a 50% žen ročně umírá. Ve věku 76-95 let je 10% nových případů a 90% žen ročně umírá.

Na téma „Aktuálnost problematiky z pohledu Ministerstva zdravotnictví České republiky“ pohovořil MUDr.Březovský. Na to pak navázal prof. MUDr. Žaloudík, CSc. se svým příspěvkem pod názvem „Aktuálnost problematiky z pohledu Onkogynekologické společnosti“. Účastníci 9. Bauerova dne měli i tu čest vyslechnout přednášku v angličtině od prof. MUDr. Meijera, Ph.D. z Vrije University Medical Center v Amsterdamu - „Screening today and tomorrow in Europe“ - celá přednáška bude publikována v Gynekologii po promoci. As. MUDr. Kačírek otevřel živou diskusi na téma