

PROTINÁDOROVÁ CHEMOTERAPIE PRO 21. STOLETÍ

ANTICANCER CHEMOTHERAPY FOR THE 21ST CENTURY

KLENER P.

1. INTERNÍ KLINIKA I.LF UK A ÚSTAV HEMATOLOGIE A KREVŇÍ TRANSFÚZE, PRAHA

Souhrn: Přehled některých perspektivních metod pro léčbu nádorových onemocnění cílených na průběh signální transdukce. Pozornost je věnována zejména inhibitorům tyrozin kináz, modulátorům posttranslačních pochodů, induktorům apoptózy a antiangienním přípravkům. Jsou uvedeny možnosti jejich klinického využití.

Klíčová slova: molekulárně cílená terapie, inhibitory tyrozin kináz, induktory apoptózy, antiangienní přípravky

Summary: Review of some perspective methods for the treatment of cancer, targeted on signal transduction and other intracellular events. The author mentions particularly tyrosine kinase inhibitors, modulators of post-translational modification of proteins, inducers of apoptosis and antiangiogenic agents. Possible clinical applications are also presented.

Key words: molecular-targeted therapy, tyrosin kinase inhibitors, inducers of apoptosis, antiangiogenic compounds

Protinádorová chemoterapie se považuje od poloviny 60. let minulého století za jednu ze základních metod léčby nádorových onemocnění. Ačkoliv její zavedení zásadně změnilo neutešenou prognózu mnoha nádorových onemocnění, přínos chemoterapie u některých nádorů s vysokou incidencí, jako je např. bronchogenní karcinom je značně problematický. Navíc je tato metoda provázena četnými nežádoucími účinky. Dále se ukázalo, že přes každoročně nově zaváděná cytostatika, jsou v podstatě možnosti dalšího posílení účinnosti chemoterapie prakticky vyčerpány (12). To vše vedlo ke značnému skepticizmu pro budoucí uplatnění této metody v onkologii. Předpovídalo se dokonce, že chemoterapie „nepřežije“ rok 2000. Navzdory těmto názorům se dnes ukazuje, že chemoterapie i ve své klasické podobě zůstane nejméně v prvním desetiletí nového tisíciletí naprosto nepostradatelnou součástí protinádorové léčby, i když se rysují nové léčebné možnosti. Pokroky molekulární biologie, genetiky a imunologie umožnily v posledním desetiletí poodhalit mechanismy, kterými dochází k transformaci normálních buněk a byly poněkud korigovány představy o patofyziologii nádorového procesu. Ukázalo se, že nadměrná proliferace není jediným atributem nádorové populace, ale že stejně významné jsou i další faktory jako je normální diferenciaci a normální intenzita apoptózy (2). Tyto poznatky otevřely nové cíle pro terapeutické zásahy (9,10,18,29).

V tomto krátkém sdělení není možné ani ve stručnosti podat přehled všech perspektivních léčebných metod uvedených na obrázku. Omezím se pouze na modalitu, kterou by bylo možno s jistotou rezervou označit jako „intracelulární chemoetapii“, tj. použití různých látek, často nízkomolekulárních sloučenin, k ovlivnění nitrobuněčných pochodů a pochodů umožňujících invazi, metastazování a angiogenezi.

Nitrobuněčné pochody jsou značně složité a na velmi zjednodušeném schématu na obr. 1 vidíme, že podnět ke spuštění kaskády nitrobuněčných pochodů přichází v podobě růstového faktoru, který po vazbě na specifický receptor zahájí řetězec dalších změn, jež vyústí v abnormální transkripci, inhibici apoptózy a ve stimulaci proliferace, angiogeneze a metastazování.

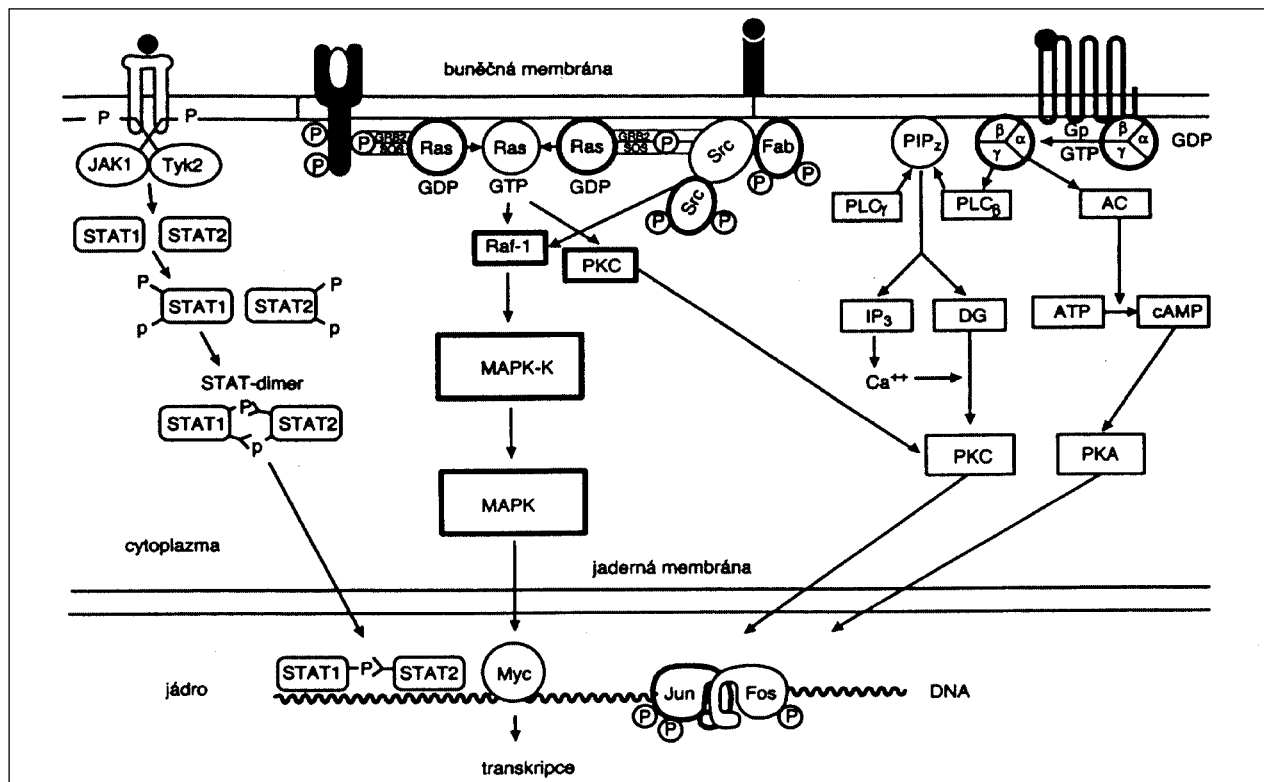
Výzkum terapeutických cílů se tedy zaměřuje na jednotlivé etapy zmíněných nitrobuněčných pochodů (tab. 1). Tučně zvýrazněné cíle se v současné době jeví jako nejvýznamnější a již koncem roku 2001 bylo připraveno více než 300 látek zaměřených na tyto cíle, z nichž u třetiny bylo již zahájeno klinické zkoušení a 15 z nich se dostalo dokonce do 3. etapy klinických zkoušek a jsou k dispozici jako obchodní přípravky.

K inhibici růstových faktorů a k *inhibici receptorů pro růstové faktory* se využívá především imunologických mechanismů resp. monoklonálních protilátek. Generické názvy jsou tvořeny koncovkou mab. Tab. 2 ukazuje přehled testovaných nebo již v klinické praxi používaných protilátek. Inhibici růstových faktorů působí chemoterapeutikum suramin a z monoklonálních protilátek bevacizumab, což je protilátka proti VEGF. Zkouší se u různých nádorů, zejména u karcinomu prsu rezistentního na hormonální léčbu, u adenokarcinomu ledviny, u nádorů prostaty. V ČR se již na řadě pracovišť používá trastuzumab (Herceptin), protilátka proti receptoru HER-2. neu, účinná v léčbě karcinomu prsu. V zahraničí probíhají studie II. a III. fáze klinického zkoušení s cetuximabem, protilátkou proti receptoru pro EGF, u NSCLC a některých dalších epitelálních nádorů. Jen pro informaci uvádím ještě další monoklonální protilátky, které nejsou ořizovány proti receptorům, ale proti jiným strukturám. U hematologických malignit je to celá škála protilátek buď chimérických nebo humanizovaných, samotných nebo s navázaným radionuklidem či cytotoxickou látkou. U solidních nádorů se zkouší oregovomab pro léčbu ovariálních karcinomů, edrecolomab u kolořektálních karcinomů.

Velmi intenzivně studovanou oblastí je *inhibice signálního přenosu*. Zde se nabízí větší počet možností zásahu v celém průběhu transdukční kaskády (tab. 3). Nejvíce zkušeností doložených výsledky klinických studií je s *inhibitory receptorových tyrozin kináz*. Ty mohou účinkovat dvojím mechanismem. Buď blokují aktivaci (fosforylaci) proteinkináz jako např. biflavonoidy (kvercentin, genistein, erbstatin, tyrfofostin), účinnější je však inaktivace (defosforylace), kterou působí různé nízkomolekulární sloučeniny. Generické názvy inhibitorů nesou koncovku nib. V ČR se již klinicky používá imatinib (Glivec)- STI-

Obr. 1.: Zjednodušené schéma transdukční kaskády.

Po navázání růstového faktoru na membránový receptor se podle druhu receptoru aktivuje několik možných cest signálního přenosu. Konečné produkty (proteiny STAT, MPK=mitogen activated proteinkináza, PKC = proteinkináza C nebo PKA = proteinkináza A) indukují transkripční pochody.



571, derivát 2-fenylamidopyridinu. Inhibuje bcr-abl tyrosinkinázu a účinně potlačuje proliferaci buněk exprimujících bcr-abl. Bcr-abl tyrosinkináza váže ATP a přenáší fosfát na tyrozínové zbytky různých substrátů, což působí excesivní proliferaci myeloidních prekursorů. Imatinib vazbu ATP blokuje a tím

i fosforylaci a aktivitu kináz potřebných pro proliferaci. Stal se účinným lékem CML, novou indikací jsou gastrointestinální stromální tumory. Na některých pracovištích v ČR se zkouší gefitinib (Iressa), který blokuje receptorové tyrosinkinázy EGFR. Blokáda intracelulární domény receptoru zastaví aktivaci sig-

Tab. 1: Různé možnosti cílené protinádorové léčby.

1. Inhibice růstových faktorů
2. Inhibice receptorů pro růstové faktory
3. Inhibice signálního přenosu
4. Inhibice telomerázy
5. Inhibice regulačních proteinů buněčného cyklu
6. Inhibice transkripce
7. Inhibice proteasomu
8. Indukce apoptózy
9. Inhibice angiogeneze
10. Inhibice metastazování

Tab. 2: Inhibice receptorů pro růstové faktory.

Gener. název	obchodní přípravek	cílová struktura	použití
trastuzumab	Herceptin	HER-2-neu	karcinom prsu
cetuximab	Erbitux	EGFr	NSCLC, ORL
bevacizumab	Avastin	VEGF	různé nádory
rituximab	Mabthera	CD-20	NHL
ibritumomab	Zevalin	(⁹⁰ Yt) CD-20	NHL
tositumomab	Bexxar (¹³¹ I)	CD 20	NHL
epratuzumab		CD-22 human.	NHL
apolizumab		HLA-DR	NHL
alemtuzumab	MabCampath	CD-52	CLL
gemtuzumab	Mylotarg	CD 33	AML
oregovomab	Ovarex	CA-125	Ca ovaria
edrecolomab	Panorex		kolorektum

Tab. 3: Inhibice signálního přenosu a inhibice proteasomu.

Generický název	obchodní přípravek	indikace
Inhibice tyrosinkináz		
imatinib	Glivec	CML, GIST
gefitinib	Iressa	NSCLC, ORL
erlotinib	Tarceva	NSCLC
semaxanib	(SU-5416)	
Inhibice přenosu zprostředkovaného ras proteiny (inhibitory farnesyltransferázy)		
onafarnib	Sarasar	NSCLC.
tipifarnib	Zarnestra	AML
ISIS 2503		
lovastatin		
Inhibice proteinkinázy A		
GEM-231	Hybridon	
Inhibice proteinkinázy C		
staurosporin		
bryostatín		
ISIS 3521	Afinitac (antisense)	
Inhibice MAP kinázy		
depsipeptid	inhibuje histidin deacetylázu	
trichostatin		
trapoxin		
Inhibice proteinkinázy m-TOR		
rapamycin		
CCI- 799		
Inhibice proteasomu		
bortezomib	Velcade	mnohočetný myelom, NHL

Tab. 4: Induktory apoptózy.

Generický název	obchodní přípravek	zkoušené indikace
TRAIL		
oblimersen	Genasense	NHL, NSCLC, prostata, CLL
arsentrioxid	Trisenox, Amitriol	APL, myelom, MDS
thapsigarin		
exisulind	Aptosyn	
apomin		
SAHA (suberoyl hydroxamid acid)		
salicin		
silandefil	Viagra	

nalizační kaskády bez ohledu na způsob aktivace receptoru. Gefitinib jeví účinnost zejména u NSCL a nádorů ORL oblasti, ale i u jiných epiteliálních nádorů. Expres EGFR je totiž vysoká u různých dalších nádorů. Selektivním inhibítozem EGFR je též erlotinib, jehož indikace jsou analogické. Zkouší se u nádorů pankreatu, u gliomů, karcinomu prsu a u nádorů ORL oblasti. Zdá se, že velmi výhodná je kombinace s klasickými chemoterapeutiky, zejména s taxany, popřípadě s radioterapií (5). Semaxanib je inhibitor receptorových kináz VEGF a bude o něm ještě zmínka. Všechny zmíněné inhibitory tyrozin kináz jsou nízkomolekulární sloučeniny.

Významné postavení v signálním přenosu mají proteiny ras, které mají zásadní význam pro mitogenní stimulaci. Bylo prokázáno, že mutace onkogenu ras se uplatňuje v patogenezi většího počtu nádorů. Ras kaskáda aktivuje nukleární onkogeny (fos, jun aj.) regulujících buněčnou proliferaci. Aktivace ras závisí na lipidaci (farnesyloci nebo geranylgeranyloci) tohoto proteinu, která je zprostředkována enzymaticky farnesyltransferázou. Její inhibice zablokuje funkci ras proteinu a tím i hlavní transdukční kaskádu. Proto se hledaly nejúčinnější přípravky působící *inhibici farnesyltransferázy*. Bylo zkoušeno téměř 20 inhibitorů, z nichž nejúčinnější se zdají již komerčně dostupné inhibitory. Je to onafarnib a tipifarnib. Jejich účinnost potence současné léčba docetaxelem nebo gemcitabinem. Mezi nespecifické ras-inhibitory patří lovastatin (mevinolin) používaný k léčbě hypercholesterolémie. Je experimentálně doloženo, že lovastatin inhibuje ras-transformované buňky karcinomu prostaty a glioblastomu in vitro. K průkazu cytotoxického účinku by však bylo zapotřebí minimálně 15 x vyšších dávek, než jaké se používají k léčbě hypercholesterolémie. Takové dávky jsou však nad hranici tolerance.

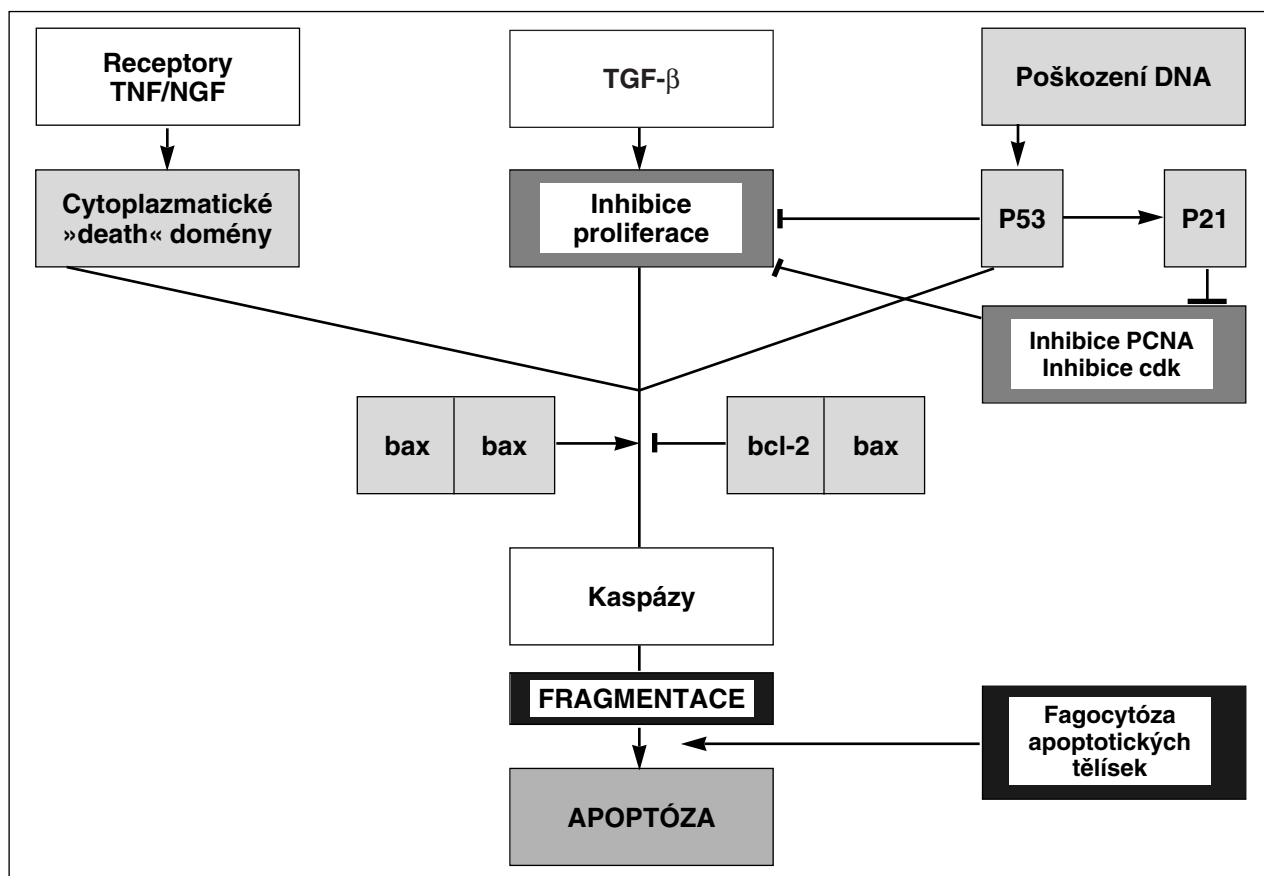
V preklinickém i klinickém zkoušení jsou ještě další inhibitory signálního přenosu, jako jsou inhibitory proteinkinázy A (8-chloro c-AMP), proteinkinázy C (lysofosfolipidy), MAP kinázy a zejména *inhibitory proteinkinázy m-TOR* (mammalian target of rapamycin). M-TOR je proteinkináza podílející se na transkripčních a translačních pochodech. Její inhibice omezuje proliferační aktivitu. Zkoušenou látkou je rapamycin nebo jeho syntetický derivát CCI-799. Povzbudivé výsledky s inhibitory proteinkináz přiměly některé farmaceutické firmy k jejich komerční výrobě, jak je patrné z uvedených obchodních názvů. Zkušenosti jsou však dosud omezené. Stejně omezené jsou i zkušenosti s inhibitory telomerázy, s inhibitory transkripce a regulačních proteinů buněčného cyklu. Průchod buněčným cyklem závisí na vzájemných interakcích většího počtu signálních molekul, resp. na rovnováze mezi pozitivními a negativními regulátory cyklu. Je evidentní, že mnohstranné jsou i možnosti modulace tohoto procesu. Zájem se soustřeďuje zejména na inhibitory CDK (cyklindependentních kináz). Do této kategorie patří u nás studovaná purinová analoga olomoucín, bohemín a roskovitín. Inhibitory regulačních proteinů buněčného cyklu jsou zatím v preklinickém testování. Naproti tomu v klinické praxi se již začínají uplatňovat *inhibitory proteasomu*. Proteasom je makromolekulární proteázový komplex obsažený ve všech eukaryotických buňkách. Hraje klíčovou roli v degradaci intracelulárních regulačních

proteinů, které řídí buněčný cyklus, v aktivaci transkripčních faktorů a v inhibici lokomoce buněk. Je nutný pro aktivaci NF-kB o němž bude ještě zmínka, degraduje proteiny p53, p21 a p27. Inhibice proteasomu brzdí růst, metastazování a angiogenezi. Zatím jediným v klinické praxi používaným inhibitorem je bortezomib-Velcade (PS 341, boronic acid dipeptid), účinný v léčbě mnohočetného myelomu a indolentních NHL. Podává se v dávce 1,5 mg/m² iv. Působí down-regulaci adhezních molekul, snižuje sekreci cytokinů a má též proapoptotické účinky. Dobře se toleruje, z nežádoucích účinků se popisuje trombocytopenie a mírná neurotoxicita a rash.

Značná pozornost je věnována **induktorům apoptózy**. Jak již jsem se zmínil, na rozdíl od dřívějších představ, že růst nádoru je dán především intenzitou proliferace, je dnes zřejmé, že neméně významný podíl má ztráta schopnosti programové smrti buňky tj. apoptózy. Apoptóza je proces při kterém buňka z důvodu „vyššího zájmu“ spáchá na příslušný signál sebevraždu. Signály indukující apoptózu mohou být exogenní nebo endogenní. Mezi exogenní signály patří např. glukokortikoidy, a některé cytokiny (TGF beta) a zejména rodina cytokinů TNF a ligand receptoru fas. Receptory těchto signálních molekul nesou ve své cytoplasmatické části tzv. smrtící domény („death domain“). Dalšího přenosu signálu se pak účastní proteiny sdružené s touto doménou. Hlavním endogenním signálem je alterace proteinu p53, která bývá vyvolána poškozením DNA. Protein p53 indukuje expresi proteinu p21, inhibujícího cyklin dependentní kinázy. Mechanismus indukce apoptózy spočívá v sekvenci reakcí, které jsou znázorněny na obr. 2. Všechny apoptotické signály se spojí v jednu signální dráhu jejímž klíčovým bodem je tzv. bax-bcl reostat. Proteiny rodiny bax apoptózu podporují, proteiny rodiny bcl-2 apoptózu tlumí. Vysoká koncentrace bcl-2 apoptózu zablokuje, jak je tomu např. u lymfoproliferačních onemocnění. Vlastními efektory jsou pak aktivované proteázy z rodiny ICE (interleukin 1-beta converting enzym) nazývané kaspázy. Kaspázy postupně štěpí enzymy nutné pro reparaci DNA a aktivují endonukleázy, jež se účastní štěpení DNA. Při znalosti mechanismu apoptózy je zřejmé, že se lze terapeuticky zaměřit zejména na tři cílové struktury. Aktivaci receptorů nesoucích smrtící domény (rodina receptorů TNF a fas), na omezení účinků bcl-2 proteinu a na aktivaci kaspáz (tab. 4). Do první kategorie patří TRAIL (TNF-related apoptosis inducing ligand). Byl připraven rekombinantní technikou a jeho proapoptotický účinek se týká převážně nádorových buněk, nikoliv buněk normálních. Selektivita účinku se vysvětluje přítomností specifických receptorů (decoy receptors) na normálních buňkách, které TRAIL vychytají. K inhibici proteinu bcl-2 se využívá genového inženýrství. Byl připraven protisměrný oligodeoxynukleotid proti bcl m-RNA – oblimersen (Genasense). Výrazně snižuje koncentraci bcl-v nádorech. Výhodná je jeho kombinace s taxany nebo s dakarbazinem. Studie III. fáze probíhají u myelomu, CLL, melanomu a NSCLC. Aktivace kaspáz nastává nepřímo prostřednictvím TRAILu, nebo účinkem cytochromů (především cytochromu c. V experimentu působí aktivaci kaspáz řada látek, např. PUFA (polyunsaturated fatty acids). Některé induktory apoptózy mají komplexní, nebo dosud nepřesně určené mechanismy účinku. Patří

Tab. 5: Mechanismus účinku arsentrioxidu.

indukuje apoptózu	
aktivuje kaspázy	zvýšuje intracelulární koncentraci RONS
	působí uvolnění cytochromu c
zvýšuje expresi bax-proteinu	omezuje účinnost bcl-2
inhibuje NF-kB	snižuje výdej adhezních molekul
	omezuje sekreci IL-6
	poškozuje cytoskeletální proteiny
má antiproliferační účinky	zvýšuje expresi inhibitorů cdk (p21, p27)
má antiangiogenní účinky	inhibuje VEGF



mezi ně např. arsentrioxid. Mechanismy jeho účinku shrnuje tab. 5. Apoptózu podporuje hned několika mechanismy. Je to aktivace kaspáz k níž dochází metabolickou aktivací glutathion transferázy a glutathion peroxidázy, které detoxikují volné kyslíkové radikály, tzv. RONS. Výsledkem je vznik H_2O_2 , což vede k uvolnění cytochromu z mitochondrií a k aktivaci kaspáz. Dále zvyšuje expresi bax, inhibuje NF- κ B. NF- κ B je antiapoptotický transkripční faktor indukující expresi regulátorů buněčného cyklu a genů imunitní odpovědi i expresi adhezních molekul. Vysoká aktivita tohoto faktoru byla zjištěna u buněk karcinomu prsu, kolorekta, ovaria, u některých leukémií a lymfomů. Jeho inhibice zvyšuje senzitivitu k chemoterapii a k radioterapii. Proapoptotický účinek některých nesteroidních antirevmatik např. derivátu sulindaku exsulisindu (Aptosyn), resveratrolu a flavonoidů se přikládá inhibici NF κ B těmito látkami. Kromě toho má arsentrioxid diferenciační účinky, antiproliferační účinky se vysvětlují zvýšenou expresí inhibitorů cdk (p21 a p27). Konečně snižuje též expresi VEGF a má tedy rovněž antiangiogenní účinky. Hlavní indikací je akutní promyelocytární leukémie, kde se uplatňuje převážně jeho diferenciační účinek. Příznivé výsledky jsou referovány při léčbě mnohočetného myelomu (zejména v kombinaci s thalidomidem), zkouší se u MDS. Mezi induktory apoptózy patří též antagonisté pohlavních hormonů (antiestrogeny, antiandrogeny, antiprogestiny) a agonisté retinoidů a deltanoidů. Také interferon alfa může indukci exprese Fas a FasL podporovat apoptózu. Kromě zmíněných induktorů apoptózy bylo zjištěno, že i některá cytostatika (např. paklitaxel) fosforylují bcl-2 protein a tím omezují jeho antiapoptotický účinek. Zajímavé může být zjištění, že kanabinoidy, používané sporadicky jako antiemetika, způsobují in vitro apoptózu transformovaných buněk nervové tkáně, zejména buněk maligního gliomu. Tento účinek se zdá selektivní, u netransformovaných buněk apoptózu neindukují. Poslední oblastí o které se dnes zmíním je **inhibice angiogene-**

neze. Jen ve stručnosti připomenu, že novotvorba cév má zásadní význam pro růst nádoru, neboť jen ložisko do velikosti 1-2 mm³ může být vyživováno a zásobeno kyslíkem prostou difúzí. Pro další růst nádor nutně potřebuje přísun kyslíku cévami, jejichž novotvorbu označujeme jako angiogenezi. Angiogeneze je vícestupňový proces, který bývá označován jako angiogenní kaskáda, jež má 3 etapy. Po disoluci bazální membrány nastává proliferace a migrace endotelií a poslední etapou je morfogeneze nové cévy. Celý proces je regulován souborem humorálních působků, z nichž některé angiogenezi podporují, jiné tlumí. Za fyziologických okolností jsou v rovnováze. Ztráta rovnováhy mezi stimulatory a inhibitory se projevuje poruchou, jejíž charakter závisí na tom, která ze skupin regulátorů nabyла vrchu. Angiogenní a antiangiogenní faktory jsou shrnuty v tab. 6, nejvýznamnější z nich je VEGF, resp. rodina VEGF. Z antiangiogenních působků se považuje za nejvýznamnější trombospodin, který je pod kontrolou supreso-

Tab. 6: Přehled angiogenních a antiangiogenních faktorů.

Angiogenní f.	Antiangiogenní f.
rodina VEGF	trombospodin
FGF	angiostatin
HGF	endostatin
matrixmetaloproteázy	TGF-beta
stromelyzin	PF-4
kolagenázy	inerferona alfa a beta
gelatinázy	inhibitory proteolýzy
angiopoetiny	TIMPs
angiopoetin-1	PAI (plasminogen activator)
angiogenin	
PDGF	
integriny	

Tab. 7: Různé metody k potlačení angiogeneze.

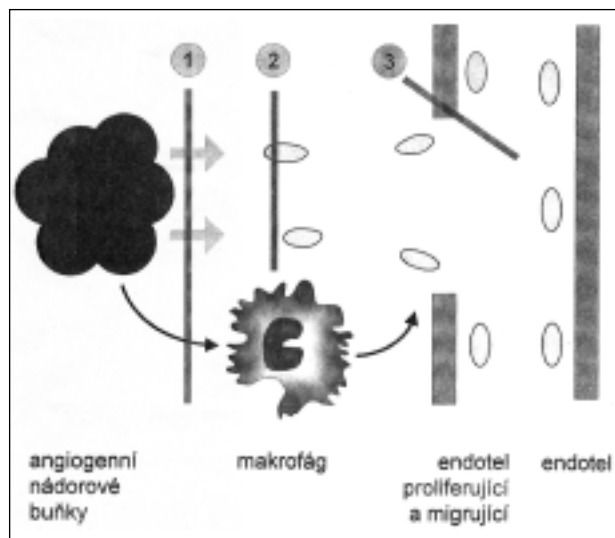
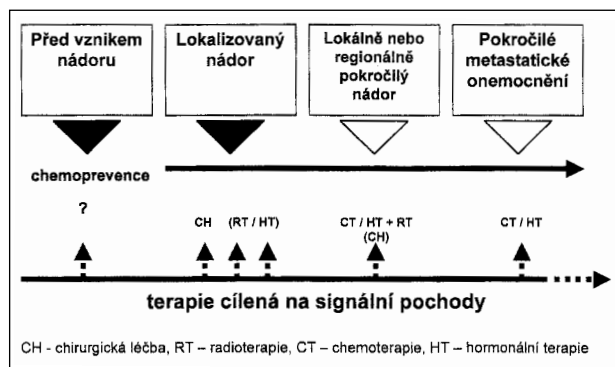
Blokáda angienních faktorů
suramin
protilátky proti VEGF (bevacizumab)
protilátky proti receptoru pro VEGF
inhibitory proteinkináz receptoru pro VEGF (semaxanib, SU6668, ZD4190)
Aplikace přirozených antagonistů
ABT-510 (trombospondin mimetic peptid)
neovastat
angiostatin
endostatin
rekombinantní PF4
Inhibice endoteliální proliferace
fumagilin
AGM-1470
interferony alfa a beta
thalidomid
linomid
Stabilizátory bazální membrány
prinomastat
marimastat
batimastat

rového genu p53 a při jeho alteraci časté u nádorových onemocnění ztrácí svoji funkci. K omezení angiogeneze existuje tedy několik cest (obr.3). Buď (1) potlačit angiogenní faktory, nebo podpořit faktory antiangiogenní, (2) inhibovat endoteliální proliferaci, nebo (3) potlačit syntézu enzymů s degradačním účinkem na bazální membránu.

K inhibici angienních faktorů lze použít několik způsobů, které jsou shrnuty v tab. 7. Monoklonálními protilátkami lze přímo neutralizovat angiogenní VEGF, nebo jeho receptor. Účinnější se zdá inhibice receptorových kináz receptoru VEGF (semaxanib, SU 6668, ZD 4190). Blokádu angiogeneze působí i přirození antagonisté angiogeneze jako je trombospondin, angiostatin, endostatin, nebo rekombinantní destičkový faktor 4. Mezi inhibitory endoteliální proliferace patří interferony, kterých se s úspěchem používá k léčbě hemangiomů. Extrakt z houby *aspergillus fumigatus*- fumagilin se v praxi neuplatnil pro značnou toxicitu. Zato jeho syntetický derivát AGM 147 (angiogenesis modulator) byl s úspěchem použit u Kaposiho sarkomu. Zajímavou látkou je thalidomid. Jeho antiangiogenní účinky byly nepochybně příčinou malformací plodu, které způsobilo jeho podávání těhotným ženám. První klinické studie ukázaly příznivý účinek u karcinomu prostaty. Používá se též v léčbě hematologických malignit (u mnohočetného myelomu, u MDS), kde se využívá i některých dalších vlastností přípravku (inhibice TNF alfa). Stabilizace bazální membrány znesnadňuje invazi endotelií a proto může mít význam inhibice enzymů, které tuto membránu rozrušují. Tyto enzymy se souhrnně nazývají matrixmetaloпротеázy (kolagenóza, matri-lyzin, stromelyzin). Inhibici těchto enzymů působí TIMPS, z přirozených inhibitorů se zkouší neovastat, purifikovaný extrakt ze žraločích chrupavek. Ačkoliv jeho hlavním účinkem je inhibice proteolytických enzymů (zejména MM2, MMP-9 a MMP 12) lze jej považovat za multifunkční antiangiogenní přípravek, neboť současně blokuje vazbu angienních faktorů na receptory. Nevýhodou přirozených inhibitorů je jejich relativně krátký poločas. Byla však připravena řada syntetických inhibitorů jako je marimastat, batimastat nebo prinomas-

Obr. 3: Možnosti inhibice angiogeneze.

(1) inhibice angienních faktorů, (2) inhibice endoteliové proliferace, (3) stabilizace bazální membrány- inhibice migrace endotelií.

**Obr. 4: Možné uplatnění „cílené terapie“ v komplexní protinádorové léčbě.**
CH = chirurgická léčba, RT = radioterapie, CT = chemoterapie, HT = hormonální terapie.

tat. Jde o nízkomolekulární sloučeniny vázající zinek, nutný k aktivaci metaloproteáz. Definitivní místo uplatnění nových léčebných postupů se teprve hledá, je možné, že se uplatní ve všech fázích nádorového růstu, jak ukazuje obr. 4.

Jestliže jsem v úvodu hovořil o neoprávněném skepticizmu v názorech na chemoterapii musím v závěru určitou míru skepticizmu připustit a to v představě, že zmíněné nové postupy najdou okamžité uplatnění v klinické praxi a převratným způsobem změní naše léčebné možnosti. Svědčí pro to výsledky klinických studií, které u některých ze zmíněných léčebných způsobů nevyzněly přesvědčivě, i když experimenty naprosto jednoznačně prokázaly vynikající protinádorovou účinnost. Podobná zklamání se ovšem prožívala i při klinickém hodnocení některých klasických cytostatik a přesto se mezi nimi našly látky mimořádně účinné. To mě dovoluje končit optimisticky s nadějí, že z celé široké škály nových léčiv se mnohé stanou významným přínosem a přinesou větší naději na úspěšnou léčbu.

Podpořeno výzkumným záměrem MSM 111100004.

Literatura

1. Adams J.: Proteasome inhibition in cancer: development of PS-341. *Semin.Oncol.*2001, 28, 613-619
2. Amit S.,Ben-Neriah Y.: NF-kB activation in cancer. *Semin.Cancer biol.* 2003, 13, 15.28.

3. Anderson KC.: Arsenic trioxide in multiple myeloma: Rationale and future directions. *The Cancer Jomal* 2002, 8, 12-24.
4. Baldwin AS, Series introduction: The transcription factor NF-kB and human disease. *J.Clin.Invest* 2001, 107, 3-6.
5. Brigitte BY,Bristow RG,Kim J. et al.: Combined-modality treatment of

- solid tumors using raditherapy and molecular targeted agents. *J.Clin.Oncol.* 2003, 21, 2760-2776.
6. Blagosklonny M.V.: Apoptosis, proliferation, differentiation: in search of the order. *Semin.Cancer Biol.* 2003, 13, 97-105
7. Cohen GM: Caspases: the executions of apoptosis. *Biochem J.* 1997, 326, 1-16.
8. Coultas L.,Strasset A.: The role of bcl-2 protein family in cancer. *Semin.Cancer Biol.* 2003, 13, 115-123
9. Dalton WS. Cellular determinants of drug response provide new targets for cancer therapy. *Curr.Opin.Oncol.* 2000,12, 54-542.
10. Eckhardt SG, Eisenhauer E.,Parulekar WR.et al.: Developmental therapeutics: Successes and failures of clinical trial designs of targeted compounds. ASCO 2002, Educational book, 209-219.
11. Folkman J.: Angiogenesis-dependent diseases. *Semin.Oncol.* 2001, 28, 536-542.
12. Garret MD,Workman P.: Discovering novel chemotherapeutic drugs for the third millenium. *Eur.J.Cancer* 1999,3510-3530.
13. Gillessen S.,Groettrup M,Cerny T: The proteasome, a new target for cancer therapy. *Onkologie* 2002, 25, 534-539.
14. Grossbard MI (Ed): Monoclonal antibody-based therapy of cancer. Mercel Dekker, New York 1999.
15. Grunvald V, Hidalgo M.: The epidermal growth factor receptor: A new target for anticancer therapy. *Corr.Probl.Cancer* 2002, 26,109-2164.
16. Grunwald V.,Hidalgo M.: Development of the epidermal growth factor receptor inhibitor OSI-744. *Semin.Oncol.* 30, 3 (Suppl.6, 23-31.
17. Hajdúch M,Muichálek J, Papajík T.et al.: Monoklonální protilátky v onkologii..Medifórum Praha 2000
18. Herbst RS, Kim ES: Novel therapeutic options for non-small cell lung cancer. ASCO 2003-Educational book, 654-671.
19. Hidalgo M,Rowinsky E.: The rapamycin-sensitive pathway as a target for cancer therapy. *Onxcogene* 2000, 19, 6680-6686.
20. Karp JE,Kaufmann SH,Adjei A et al.: Current status of clinical trials of farnesyltransferase inhibitors. *Curr.Opin.Oncol.* 2001, 23, 470-476.
21. Kleiner P.: Angiogeneze a nádorová onemocnění. *Remedia*, 2002, 12, 2-8.
22. Leonard DM: Ras farnesyltransferase: A new therapeutic target. *J.Med.Chem.* 1997, 40, 2971-2990.
23. Lin A, Karin M.: NF- κ B in cancer: a marked target. *Semin.Cancer Biol.* 2003, 13, 107-114.
24. Lundberg AS, Weinberg RA: Control of the cell cycle and apoptosis. *Eur.J.Cancer* 1999, 35, 531-539.
25. Mendelsohn J,Baselga J.: Status of epidermal growth factor receptor antagonists in the biology and treatment of cancer. *J.Clin.Oncol.* 2003, 21m 2787-2799.
26. Miller WH, Schipper HM, Lee JS et al.: Mechanisms of action of arsenic trioxide. *Cancer Res.* 2002, 62, 3893-3903.
27. Richardson PG, Barlogie B.,Berenson J.et al.: A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N.Engl.J.Med.* 2003, 348, 2609-2617.
28. Rosen L.: Antiangiogenic strategies and agents in clinical trials. *Oncologist* 2000, 5, Suppl.1) 20-27.
29. Rowinsky EK.: Challenges of developing therapeutics that target signal transduction in patients with gynecologic and other malignancies. *J.Clin.Oncol.* 2003, 21 (Suppl.15) 175-186-
30. Sheridan JP,Masters SA,Pitti RM et al.: Control of TRAIL-induced apoptosis by a family of signaling and decoy receptors. *Science* 1997, 227, 818-821.
31. Schmelzle T.,Hall M.: M-TOR, a central controller of cell growth. *Cell* 2000,103, 253-262.
32. Soignet SL,Frinkel SROV.,Doure D. et al.: United States multicenter study of arsenic trioxide in relapsed acute promyelocytic leukemia. *J.Clin.Oncol.* 2001, 19, 3852-3860.
33. Stetler-Stevenson WG,Yu EA: Proteases in invasion: matrix metalloproteinases. *Semin.Cancer Biol.* 2001, 11, 143-152.
34. Thomas DA,Kantarjian M.: Current role of thalidomide in cancer treatment. *Curr.Opin.Oncol.* 2000,12, 564-573.
35. Wakeling AE: Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *Curr.Opin.Pharmacol.* 2002, 2, 382-387.