

# Rozvoj a internacionalizace chemických a biologických studijních programů na Univerzitě Palackého v Olomouci

**CZ.1.07/2.2.00/28.0066**



evropský  
sociální  
fond v ČR



EVROPSKÁ UNIE



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,  
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání  
pro konkurenceschopnost

INVESTICE  
DO ROZVOJE  
VZDĚLÁVÁNÍ

Investice do rozvoje vzdělávání

*Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.*



# 1. Cytostatika (klasická)



**Cytostatika** (syn. protinádorová chemoterapeutika, antineoplastika) jsou látky používané k léčbě (chemoterapii) zhoubných (maligních) nádorů.

*Nádorová buňka* se odlišuje od normální ve 4 základních vlastnostech:

- nekontrolovaná proliferace a diferenciace, způsobená poruchou příslušných regulačních mechanismů
- ztráta funkčnosti
- invazivita (prorůstání nádorové tkáně do sousední zdravé tkáně)
- zakládání metastáz

**metastázy** (= dceřiné nádory, vznikají odplavením nádorových buněk, např. krví nebo lymfou do jiných orgánů)

Normální buňka se změní v nádorovou na základě změn v DNA. DNA je poškozena fyzikálními faktory (ionizující záření, UV záření, elektromagnetické pole aj.), chemickými kancerogeny (syn. karcinogeny, například těžkými kovy, aromatickými uhlovodíky, hormony) nebo biologickými faktory (viry).

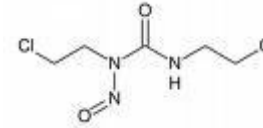
# Chemoterapie (farmakoterapie cytostatiky)

- Cytostatika jsou využívána ke kurativní chemoterapii nebo jsou častěji kombinována s chirurgickou léčbou a radioterapií v rámcí adjuvantní a paliativní terapie (metastázy).
- **Cílem chemoterapie je zajistit kompletní remisi nádorového bujení při minimální toxicitě a prevenci vývoje rezistence.**
- V klinické praxi se používají pro optimalizaci chemoterapie následujícími postupy.  
Cytostatika se podávají v kombinacích, v různých režimech, cyklech, sekvencích nebo se aplikují různé dávky. Volí se nejvýhodnější cesty podání a využívají se znalosti individuální farmakokinetiky cytostatik u pacientů na základě terapeutického monitorování lékových koncentrací.

Kombinace cytostatik (**kombinovaná chemoterapie**) se využívá u cytostatik, které **synergisticky** působí na nádorovou tkáň za současného **snížení nežádoucích účinků**

# Dělení cytostatik podle molekulárního mechanismu účinku

## Alkylační (alkylující) látky



karmustin

Alkylační látky reagují s nukleofilními strukturami v DNA a způsobují narušení funkce DNA, buněčného cyklu a zánik buňky. Nejcitlivější jsou buňky v pozdní fázi  $G_1$ , S a  $G_2$ . Z interakce s DNA vyplývá i mutagenní a karcinogenní účinek těchto cytostatik.

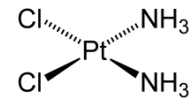
### Deriváty nitrosomočoviny

- **karmustin (BCNU), lomustin (CCNU), fotemustin**  
- vysoká liposolubilita- v terapii mozkových nádorů

### Platinová cytostatika

**Cisplatina** je ve vodě rozpustný cis-diamindichloroplatnatý komplex pro i.v. aplikaci

cisplatina



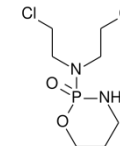
- **Karboplatina, oxaliplatina**- deriváty cisplatiny II. generace s menšími účinky,

### Deriváty N-yperitu

- **Busulfan, Chlorambucil** je cytostatikum vhodné i pro p.o. podání při terapii chronické lymfatické leukémie.

### Skupina oxazafosforinů

- **Cyklofosfamid** je proléčivo



# Antimetaboly

- strukturálně podobná přirozeně se vyskytujícím látkám, jako jsou vitaminy, aminokyseliny nebo nukleotidy.

## Antagonisté kyseliny listové (antifolika)

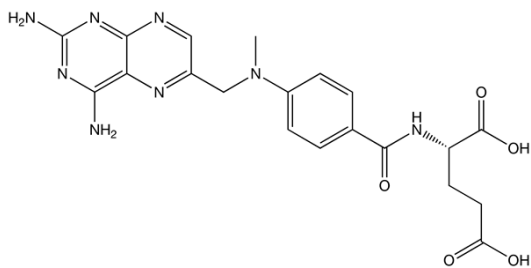
### Mechanismus zásahu antifolik a leukovorinu (antidota) do cyklu kyseliny listové. viz Obrázek 1.

Metotrexát a jiní antagonisté kyseliny listové působí především jako inhibitory enzymu dihydrofolátreduktázy. Metotrexát současně inhibuje několik enzymů podílejících se na *de novo* syntéze purinových bází v místě přeměny inosinu na inosinmonofosfát (IMP).

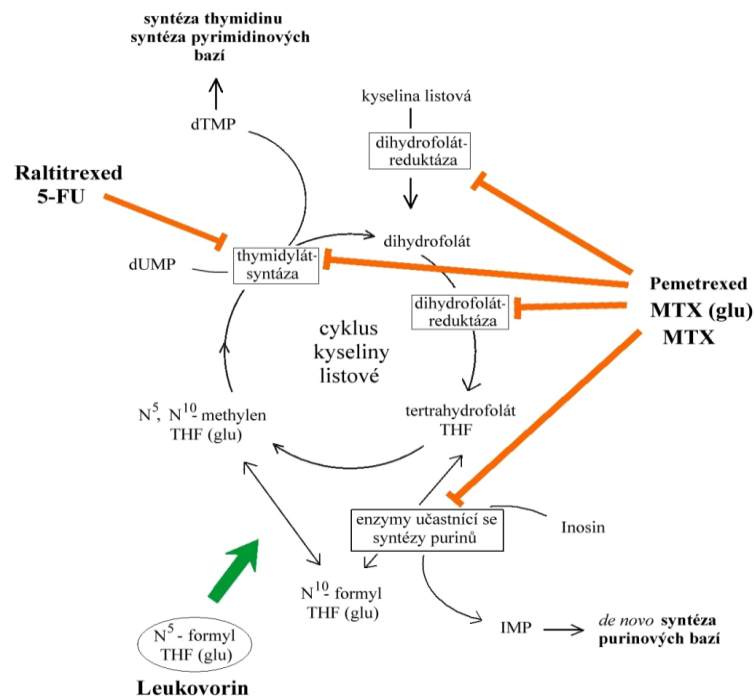
Obrázek 1.

### Methotrexát (MTX, metotrexát)

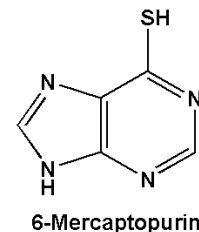
-aplikace perorálně, subkutánně i intravenózně



Methotrexát



## Analoga purinů

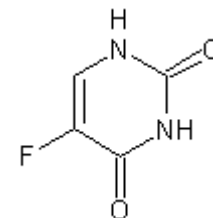


**6-merkaptopurin** je analog hypoxantinu.

Mechanismus účinku 6-merkaptopurinu spočívá v inhibici enzymů podílejících se na syntéze purinů ve formě monofosfátu. Jako nukleotidtrifosfát je inkorporován do DNA a způsobuje poruchy v syntéze DNA.

## Analoga pyrimidinů

**5-fluorouracil (5-FU)** je analog uracilu, který je v organismu přeměněn na aktivní metabolit (5-fluorodeoxyuridinmonofosfát). Tento metabolit interferuje se syntézou thymidylátu (inhibuje thymidilátsyntázu jako monofosfát), čímž zároveň inhibuje syntézu DNA. Dále se jako trifosfát váže do DNA a narušuje replikaci DNA (účinkuje hlavně na G<sub>1</sub> a S fázi).

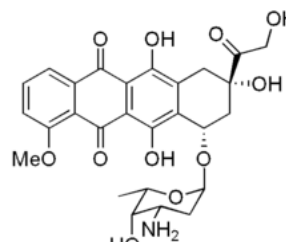


## Antibiotika

### Antracykliny

**Doxorubicin (adriamycin), daunorubicin (daunomycin), epirubicin, idarubicin**

Účinek je zprostředkován přímým působením na DNA, dochází k interkalaci (nekovalentnímu začlenění) do dvojřetězcové struktury DNA a stabilizaci DNA. Antracykliny současně potencují vznik kyslíkových radikálů, které oxidativně poškozují buňky a DNA.

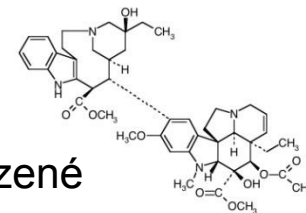


# Rostlinné látky

## Vinca alkaloidy

**Vinblastin, vinkristin, vindesin a vinorelbin** jsou látky izolované nebo odvozené od alkaloidů barvínku *Vinca rosea*.

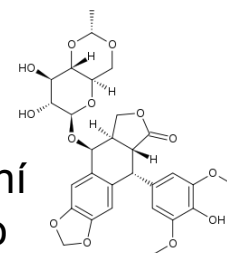
Vinca alkaloidy se váží na tubulin (protein dělicího vřeténka), znemožňují jeho polymerizaci v mikrotubuly a tím zabraňují tvorbě dělicího vřeténka v mitóze - odtud jejich označení jako tzv. vřeténkové (nebo mitotické) jedy.



## (Epi)podofylotoxiny

**Epipodofylotoxiny** jsou odvozeny od látek z kořene mandragory *Podophyllum peltatum*. Dnes se používají semisyntetické deriváty **etoposid a teniposid**.

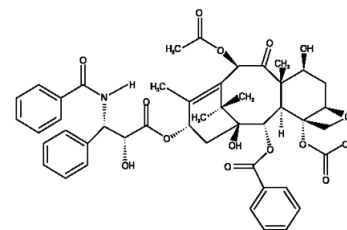
Tyto látky inhibují enzym topoizomerázu II. Tento enzym se podílí na rozplétání DNA prostřednictvím přerušení obou vláken DNA v syntetické fázi buněčného cyklu (fázově specifický účinek).



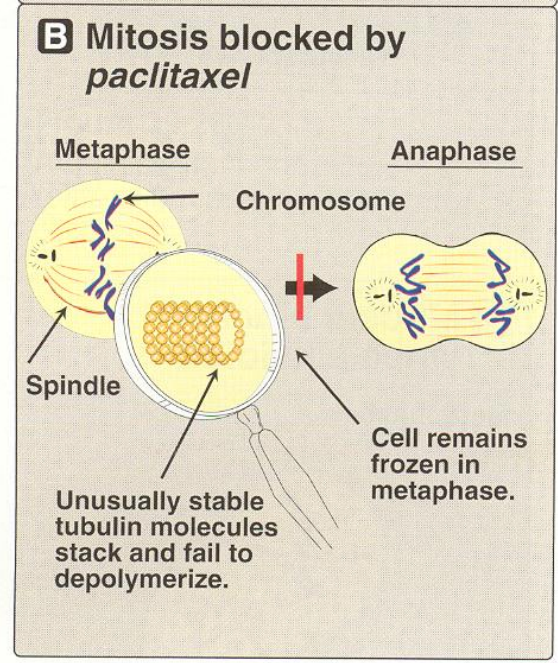
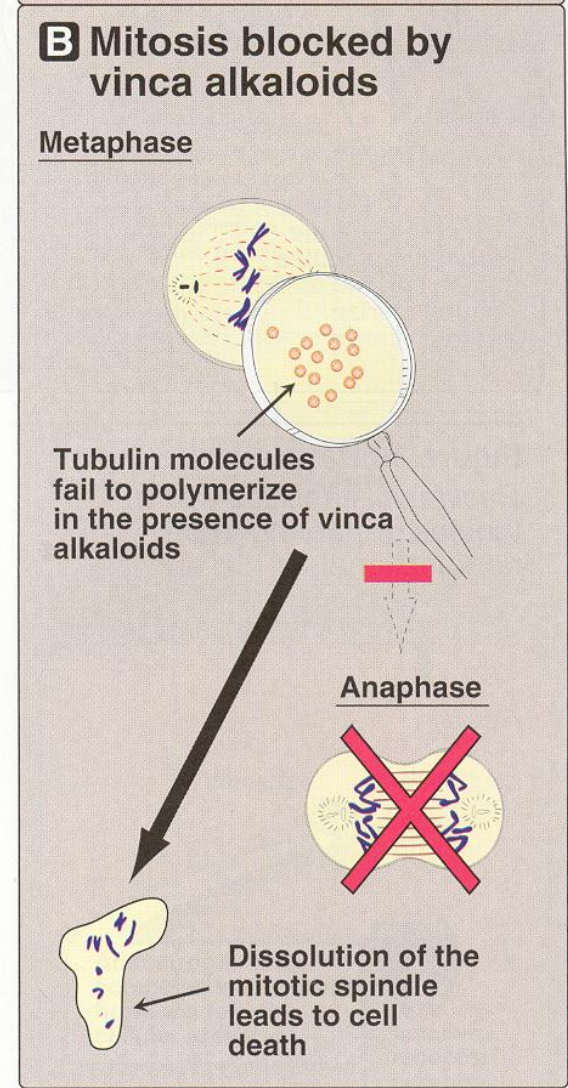
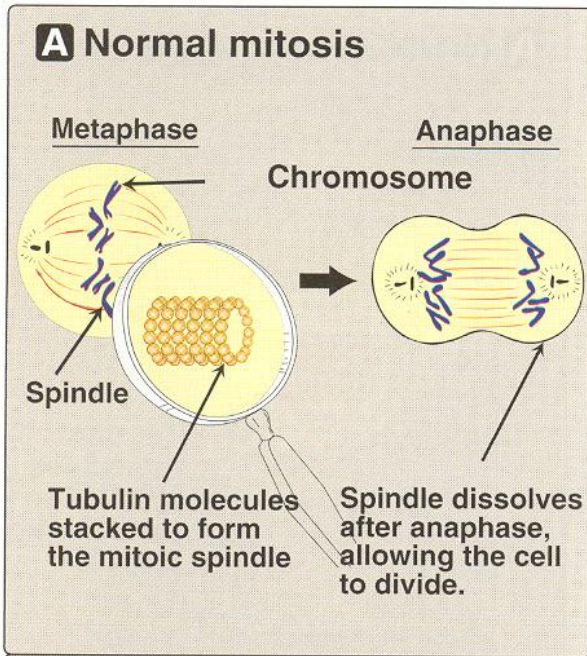
## Taxany

### Paklitaxel (taxol), docetaxel

Paklitaxel je alkaloid z kůry *Taxus brevifolia* a *T. baccata*. Taxany se reverzibilně váží na mikrotubuly (b-tubulin) a zasahují tím do depolymerizace dělicího vřeténka. Mitóza se prodlužuje z 30 min na 15 hodin. Buněčný cyklus se zastavuje v G<sub>2</sub>/M fázi cyklu, kdy jsou buňky nejcitlivější k ionizujícímu záření.



# Inhibitory mitózy



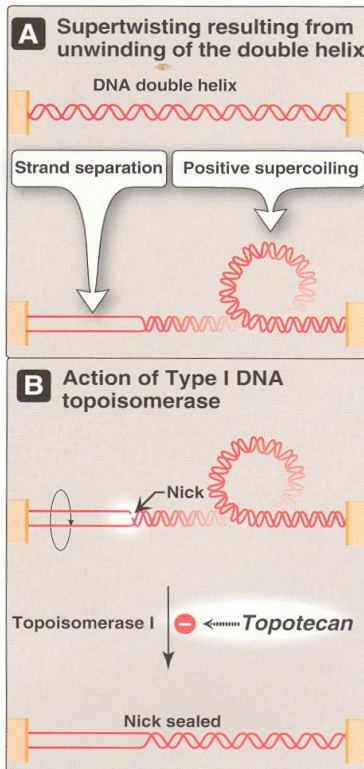


## Inhibitory topoizomerázy I (TOPO I.)

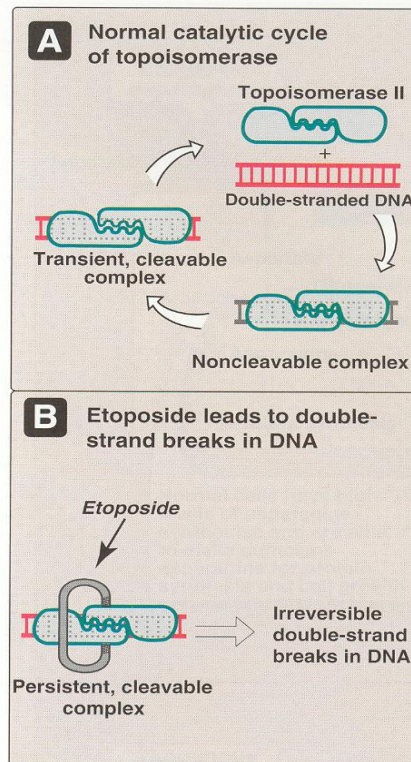
Inhibitory topoizomerázy I jsou cytostatika odvozené od látky kamptotecinu z afrického keře *Camptoteca accuminata*.

Mechanismus účinku těchto cytostatik spočívá v inhibici enzymu topoizomerázy I (TOPO I). Tento enzym se podílí na vinutí dvoušroubovice DNA, přičemž přerušuje jen jeden řetězec dvoušroubovice DNA za následného přesmyknutí řetězců a opětovnému spojení přerušeného řetězce. Tímto způsobem dochází k rozmotávání dvoušroubovice DNA.

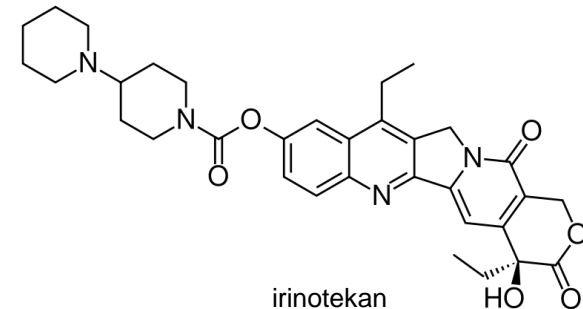
**Irinotekan (CPT-11)** je prodrug léčivo, které je konvertováno na účinný metabolit 7-ethyl-10-hydroxycamptotecin (SN-38).



**Figure 39.32**  
Action of Type I DNA topoisomerases.



**Figure 39.33**  
Mechanism of action of etoposide.



# Nové směry v ekologické terapii -biologická a cílená léčba

1. **Biologika** - monoklonální protilátky
2. **Cílená terapie** - nízkomolekulární látky- inhibitory kináz (*niby*) intracelulárních signálních kaskád

## Cíle moderních směrů protinádorové terapie:

- |   |   |
|---|---|
| 1. omezení nekontrolovaná proliferace   | chemoterapie, <b>cílená léčba</b>                                 |
| 2. inhibice angiogeneze a metastazování | <b>cílená terapie</b> , chemoterapie                              |
| 3. indukce apoptózy                     | <b>cílená terapie</b> , chemoterapie                              |
| 4. indukce diferenciacce                | inhibitory HDAC, retinoidy  |
| 5. stimulace imunity                    | biomodulační ter., DNA vakcíny, protilátky, interferony, HRF atd. |

## 2. Biologická léčba (BIOLOGIKA)

„Biologická léčiva“ - máme na mysli především všechna léčiva, jejichž struktura je **proteinové (peptidové)** struktury.



**Biologická léčba** využívá znalostí celulárních mechanismů spojených patogeneze (nejčastěji nádorovým bujením nebo autoimunitní chorobou), do kterých zasahuje.

Tyto pochody nejsou v zdravých normálních buňkách aktivovány, nebo jen v malé míře.

-odtud pramení **vysoká specifita** terapie biologiky a **nízká incidence nežádoucích účinků** (ve srovnání s klasickou léčbou je jich daleko méně a méně významných).



# Terapeutické nástroje biologické léčby

**Monoklonální protilátky** jsou uměle vyráběné protilátky, které vytváří jeden buněčný klon a které rozpoznávají jeden antigen

## Rekombinantní proteiny

**OBROVSKOU NEVÝHODOU** proteinů v terapii je :

1. aplikace protilátek pouze na extracelulární antigeny a receptory
2. parenterální podání
3. enormní cena

**Nežádoucí účinky monokl. protilátek a rekombinantních proteinů:**

- horečka, imunologické projevy, hypotenze, bolest hlavy aj.
- NÚ rychle odeznívají bez pozdních následků

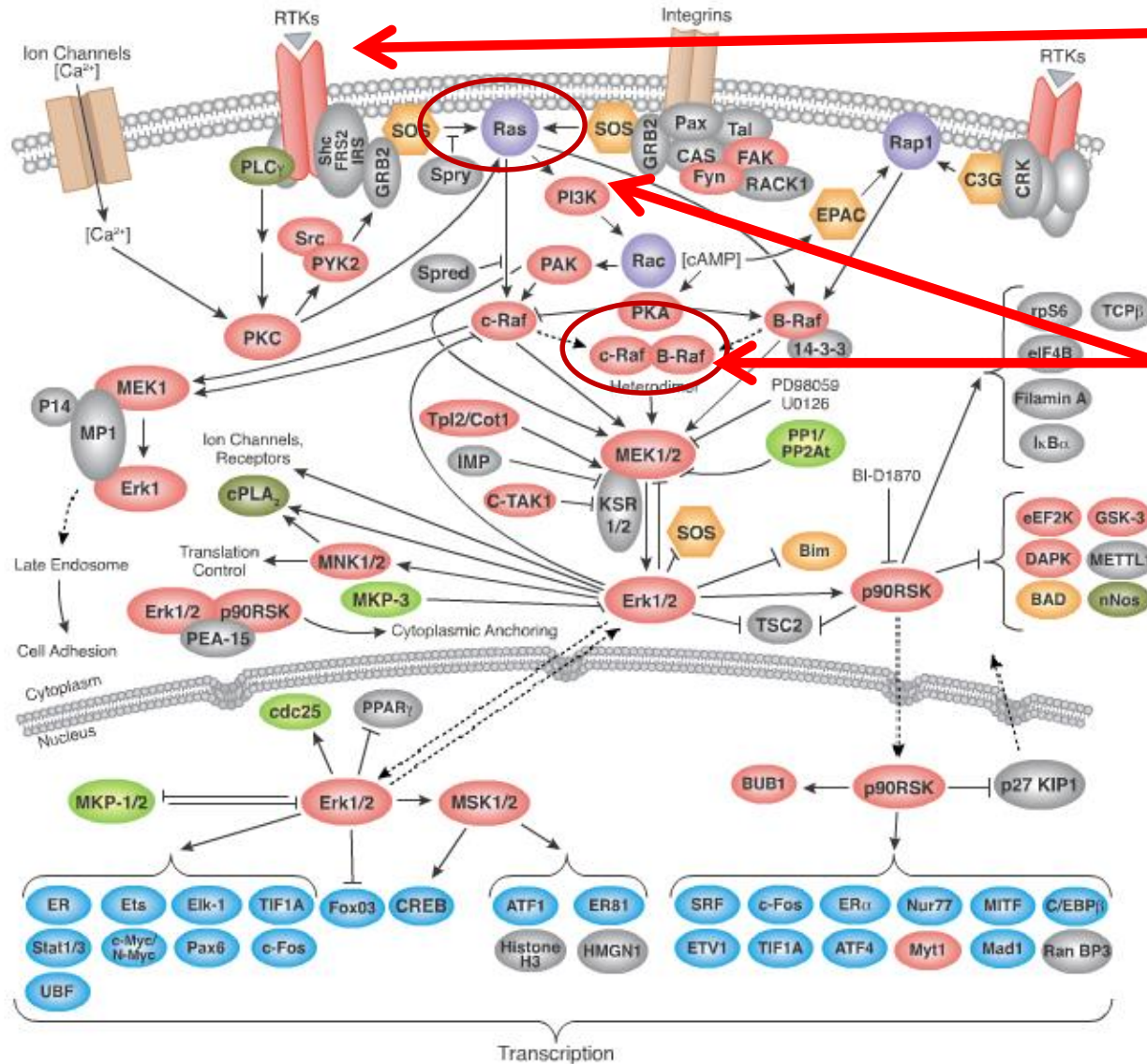


**VÝHODOU** proteinů v terapii je :

1. Vysoká specifita zásahu molekulárního cíle bez nežádoucích účinků
2. Absence lékových interakcí

# EGFR/ERBB1/HER1-Ras/Raf/MEK/ERK signální kaskáda

RTKs- Receptorové tyrosinkinázy viz dále

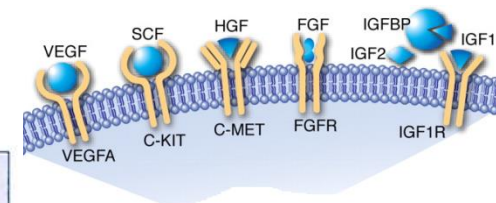


**Overexpress**  
**RTK**, která vede ke karcinogeneze -aktivují downstream signální kaskády

**Ras** (a jeho tři formy K,H,N) a **Raf** nesou nejčastěji **mutaci**, která vede ke karcinogeneze

Standardní genotypizace před MTT (např. BRAF, K-ras aj.)

# Receptorové tyrosinkinázy



Přehled vybraných receptorových tyrosinkináz

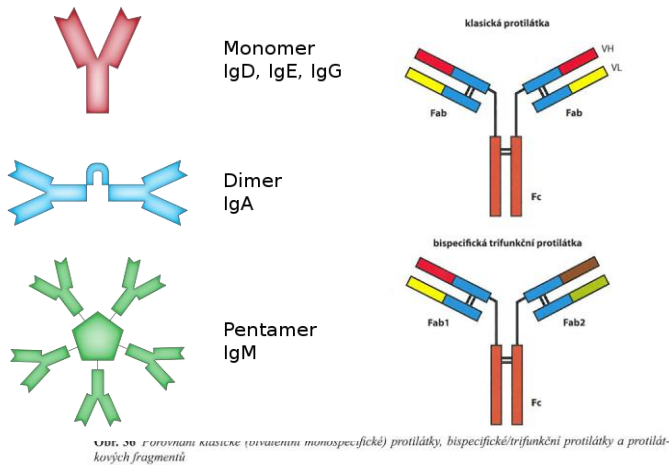
RTK		ligand		malignity s prokázanou deregulací RTK (overexpres, mutace)
EGFR/ ERBB1/ HER1	<i>epidermal growth factor receptor /avian erythroblastic leukemia viral oncogene homolog/human epidermal growth factor receptor</i>	EGF	<i>epidermal growth factor</i>	karcinom tlustého střeva, plic
ERBB2/ HER2/ NEU	<i>neuroblastoma/glioblastoma derived oncogene homolog</i>	neváže ligand	<i>vytváří heterodimery s EGFR/ERBB1/HER1</i>	karcinom prsu, ovaria
MET	<i>hepatocyte growth factor receptor</i>	HGF	<i>hepatocyte growth factor</i>	karcinom žaludku, ledvin
IGF1R	<i>insulin-like growth factor receptor</i>	IGF	<i>insuline-like growth factor</i>	karcinom prostaty, plic, ledvin, mnohočetný myelom
PDGFR	<i>platelet-derived growth factor receptor</i>	PDGR	<i>platelet-derived growth factor</i>	AML, karcinom prsu, sarkomy
FGFR	<i>fibroblast growth factor receptor</i>	FGF	<i>fibroblast growth factor</i>	karcinom plic, prsu, ovaria, endometria, žaludku, prostaty, močového měchýře
KIT/SCFR CD117	<i>stem cell factor receptor</i>	SCF/KITL/ MGF	<i>stem cell factor/mast cell growth factor</i>	AML, mastocytóza, GIST
FLT1/ VEGFR1	<i>FMS-like tyrosine kinase/vascular endothelial growth factor receptor</i>	VEGF	<i>vascular endothelial growth factor</i>	nádorové cévy
KDR/ VEGFR2/ FLK1	<i>kinase insert domain receptor/fetal liver kinase</i>	VEGF	<i>vascular endothelial growth factor</i>	nádorové cévy
CSF1R/ c-FMS CD115	<i>colony stimulating factor 1 receptor /feline McDonough sarcoma viral (v-FMS) oncogene homolog</i>	CSF1 / M-CSF	<i>colony stimulating factor 1/ macrophage-colony stimulating factor</i>	karcinom prsu, ovaria, endometria, plic, prostaty, pankreatu, ledvin

Stanovení exprese před terapií (většinou imunohistochemie)

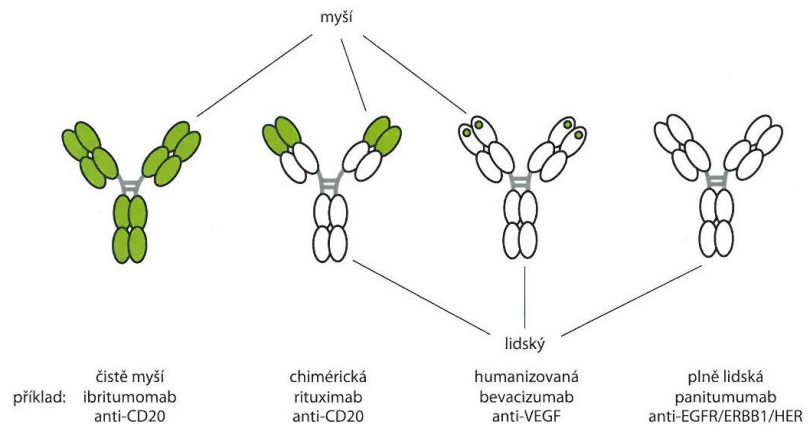
# Monoklonální protilátky v terapii

## Mechanismus účinku MoAB:

1. protilátky spouští cytotoxický účinek proti detekovaným buňkám (B nebo T-lymfocyty) nebo spouští receptorový typ apoptózy
2. protilátky se chovají jako antagonisté receptorů růstových faktorů a inhibují signální kaskády



## Typy monoklonálních protilátek :



Obr. 33 Typy monoklonálních protilátek – skladba podle původu proteinu (myší, lidský)

## Koncovka

momab

ximab

zumab

mumab

# 3. Cílená terapie

- cílená terapie inhibice růstu nádoru nízkomolekulárními látkami zásahem do stejných signálních cest jako biologika

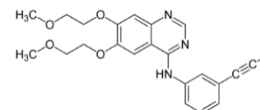
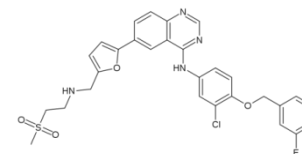
Společná koncovka inhibitorů kináz je **nib**

## 1a. Nízkomolekulární inhibitory **receptorů** s vnitřní tyrosinkinázovou aktivitou (RTK)

*Mechanismus účinku* : inhibují kinázovou enzymatickou aktivitu

**Lapatinib** (Tyverb) – EGFR receptor – nádory prsu

**Erlotinib** (Tarceva) –EGFR receptor- nádory pankreatu a plic



inhibitory s převážným účinkem na EGFR/ERBB/HER		
gefitinib	Iressa	EGFR/ERBB1/HER1
erlotinib	Tarceva	EGFR/ERBB1/HER1
lapatinib	Tyverb	EGFR/ERBB1/HER1, ERBB2/HER2/NEU, ERK1, ERK2, AKT
BIBW-2992	Tovok	EGFR/ERBB1/HER1, ERBB2/HER2/NEU
canertinib	-	pan-ERBB
neratinib	-	ERBB2/HER2/NEU
vandetanib	Zactima	EGFR/ERBB1/HER1, VEGFR

## 1b. Multikinázové inhibitory a inhibitory **NEreceptorových** kináz

**Sunitinib** (Sutent) –inhibuje KIT, PDGFR, VEGFR, FLT3, CSF1R aj. kinázy – nádory ledvin a GITu

**Sorafenib** (Nexavar) - VEGFR, KIT, PDGFR, Raf, FLT3aj. Kinázy – nádory ledvin a hepatocelulární karcinom



# Imatinib mesylát (STI-571, Glivec)

FDA schválila v roce 2001

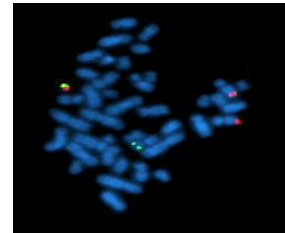
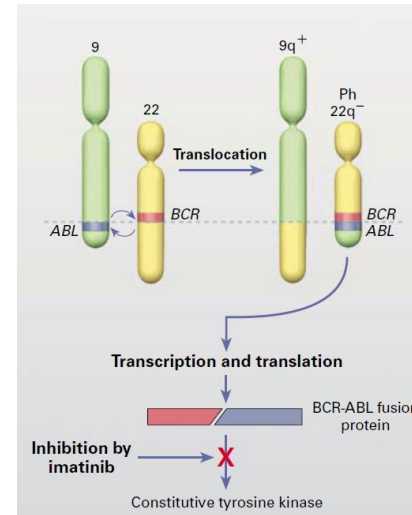
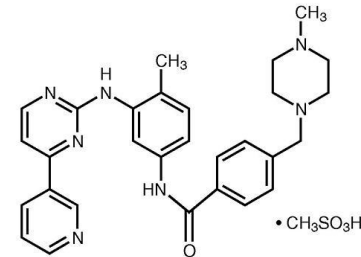
-první prototypové **nízkomolekulární** chemoterapeutikum cílené terapie pro P.O.podání

**Imatinib mesylát** je tyrosin kinázový inhibitor Bcr-Abl aberantního proteinu tvořeného Filadelfským chromozómem

-používá se u terapie Ph<sup>+</sup> chronické myeloidní leukémie (léčivo první volby), dále terapie Ph<sup>+</sup> akutní a chronické lymfoblastické leukémie a GISTomů

-remise jinak téměř vždy fatální nemoci je 95%

-Imatinib je velmi dobře snášen bez vážnějších nežádoucích účinků (NÚ vzácné neutropenie atrombocytopenie)

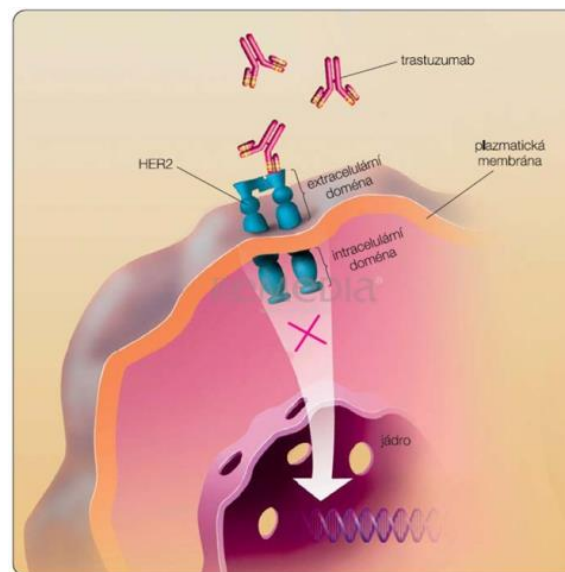


Filadelfský chromozóm  
Následkem chromozomální translokace t(9;22)(q34;q11)  
95% pacientů s CML

# BIOLOGICKÁ LÉČBA V ONKOLOGII

## Trastuzumab (Herceptin)

- Inaktivuje receptor epidermálního růstového faktoru (HER2, EGFR)
- Protoonkogen -**HER2/neu** u karcinomu prsu (ER-
- u 30% lidí je zvýšená exprese HER2/neu
- HER2/neu - vyšší agresivita nádoru, nepříznivý prognostický faktor
- Korelace mezi hladinami proteinu HER2neu , rizikem relapsu, metastáz a zkráceného přežívání
- Indikace: HER2/neu+ metastazující karcinom prsu, adjuvantní i neoadjuvantní terapie



**Proliferace  
nádoru**

# Bevacizumab (Avastin)

-antagonizuje VEGF –receptor, který reguluje vaskularizaci nádoru

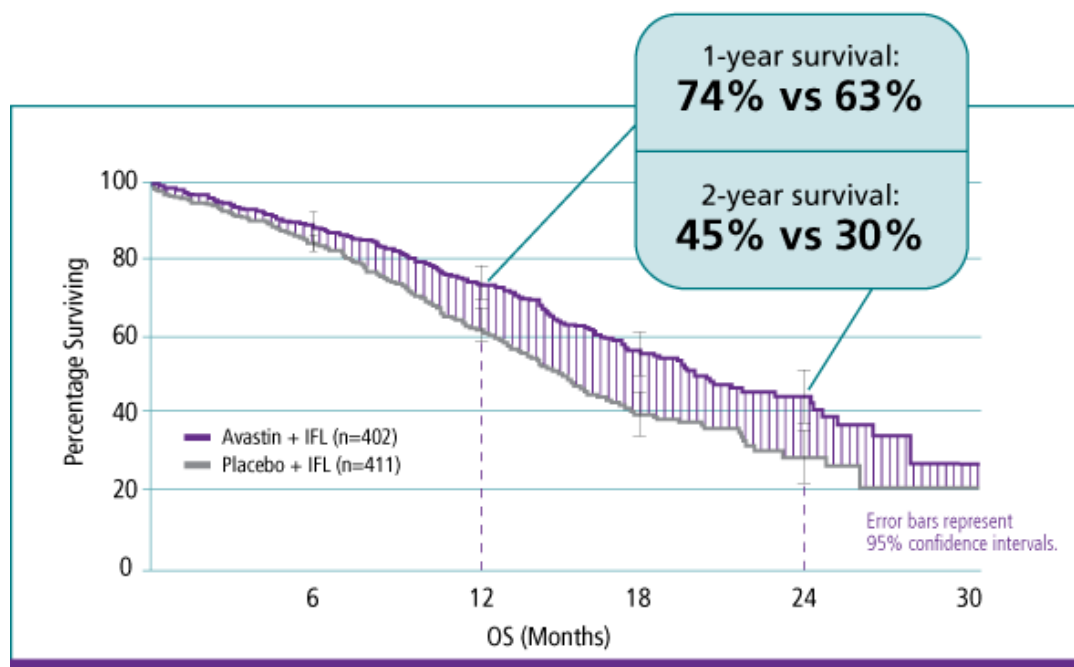
Indikace: Metastazující kolorektální ca – 1. linie

- kombinace s: 5-FU, irinotecanem a leukovorinem (IFL)aj.

- Odpověď 45% x 35% při samotné chemoterapii

Další možné indikace: NSCLC, karcinom prsu aj

NÚ: krvácivé stavy, tromboembolie, hypertenze



# Další aplikace biologické

## 1. Gastroenterologie

-**infiximab (Remicade), adalimumabu (Humira)**

-váží se na TNF $\alpha$  a brání jeho navázání na receptor

**Indikace:** středně těžká a těžká **ulcerózní kolitida** nereagující na kortikoterapii nebo imunosupresivní léčbu

-farmakorezistentní **Crohnova choroba** u dospělých dětí

## 2. Revmatologie

**Infiximab, adalimumab Anti-TNF –aj.**

**Etanercept (Enbrel)** -etanercept je

kompetitivním inhibitorem TNF na povrchových buněčné receptory TNF

**Rituximab (MabThera)**-rezistentní RA na anti TNF terapii

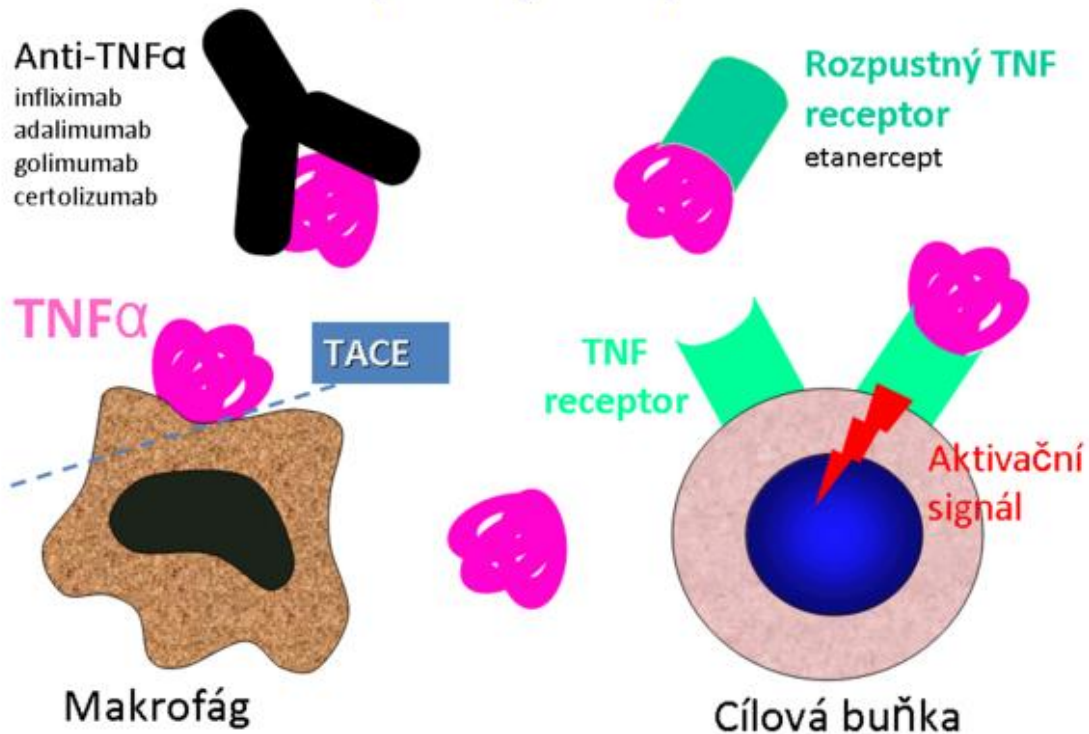
**Indikace:** farmakorezistentní revmatoidní artritida, psoriatická artritida, ankylosující spondylitida, juvenilní idiopatická artritida

Použití biologické léčby u revmatických chorob

	RA	AS	PsA	JIA	Primární indikace	Po selhání biologika
Infiximab	+	+	+		+	
Etanercept	+	+	+	+	+	
Adalimumab	+	+	+	+	+	
Abatacept	+			+	(+)	+
Rituximab	+					+
Golimumab	+	+	+		+	
Certolizumab	+				+	
Tocilizumab	+				(+)	+

# Anti TNF biologická léčba

## Blok TNF $\alpha$ - monoklonální protilátka a rozpustný receptor



## 3. Dermatologie

Anti-TNF- **infiximab, adalimumab**  
**etanercept**  
**ustekinumab**- inhibitor interleukinu 12/23  
*Indikace:* psoriáza



## 4. Alergické astma

**Omalizumab (Xolair)**– humanizovaná monoklonální protilátka proti imunoglobulinu E (IgE).

*Indikace:* těžké perzistující astma na podkladě IgE rezistentní ke glukokortikoidům

- s.c. aplikace

## Onkologie

Viz následující listy

# Děkuju

Investice do rozvoje vzdělávání



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,  
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání  
pro konkurenceschopnost

INVESTICE  
DO ROZVOJE  
VZDĚLÁVÁNÍ

*Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.*