

PREVENANCE A TERAPIE

PREVENCE

► Primární prevence

Cíl – odstraňovat nebo omezovat možné příčiny vzniku onemocnění

Na základě nových poznatků o patogenezi onemocnění, výsledky epidemiologických studií (migrační studie, způsob života, stravovací návyky, socioekonomické poměry)

Rizikové faktory zevního prostředí (kouření, alkohol, záření, způsob výživy, obezita)

Protektivní faktory (Vláknina, vitamíny, flavonoidy atd.)

► Sekundární prevence

Vyhledávání a sledování rizikových jedinců nebo skupin obyvatelstva – preventivní prohlídky, samovyšetřování

Screening (vyhledávání, depistáž) – vyhledávání časného a léčitelného stadia onemocnění

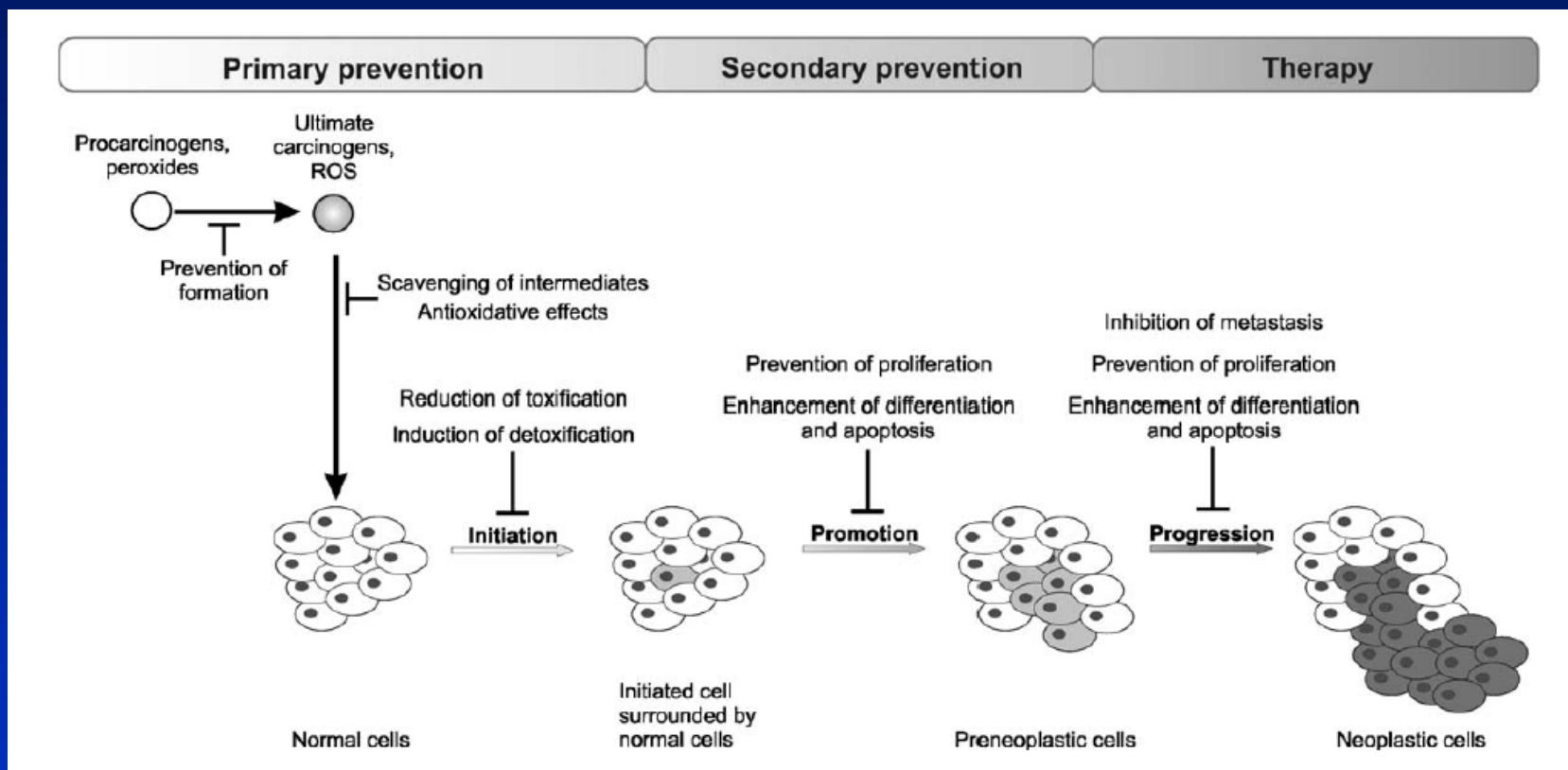
► Terciární prevence

Sledování nemocných s vyléčeným onemocněním s cílem včas odhalit recidivu nebo relaps onemocnění

► Chemoprevence

Použití farmakologických nebo přirozených látek k inhibici již započatého onemocnění (retinoidy, deltanoidy, antiestrogeny, nesteroidní antiflogistika)

PREVENCE A TERAPIE



Primární prevence – inhibuje iniciaci buněk redukcí toxicity nebo indukci detoxifikace
 Sekundární prevence - redukuje přeměnu iniciovaných buněk v preneoplastické supresi
 proliferace nebo indukci diferenciaci nebo apoptózy
 Terapie – se zaměřuje na omezení rozvoje onemocnění do progresivního stadia

Preventivní opatření u nádorů kolorekta

Vytypování rizikových skupin, screening

Brzká detekce

Chemoprevence

NSAIDs-aspirin,
ibuprofen, sulindac,
COX-2 inhibitory,
celecoxib

Vitamin E,
calcium, folát

Životní styl
Výživa

Fyzická aktivita, nízkotuková
dieta, vláknina, antioxidanta

Genetická predispozice

vytypování skupin s malým a velkým rizikem

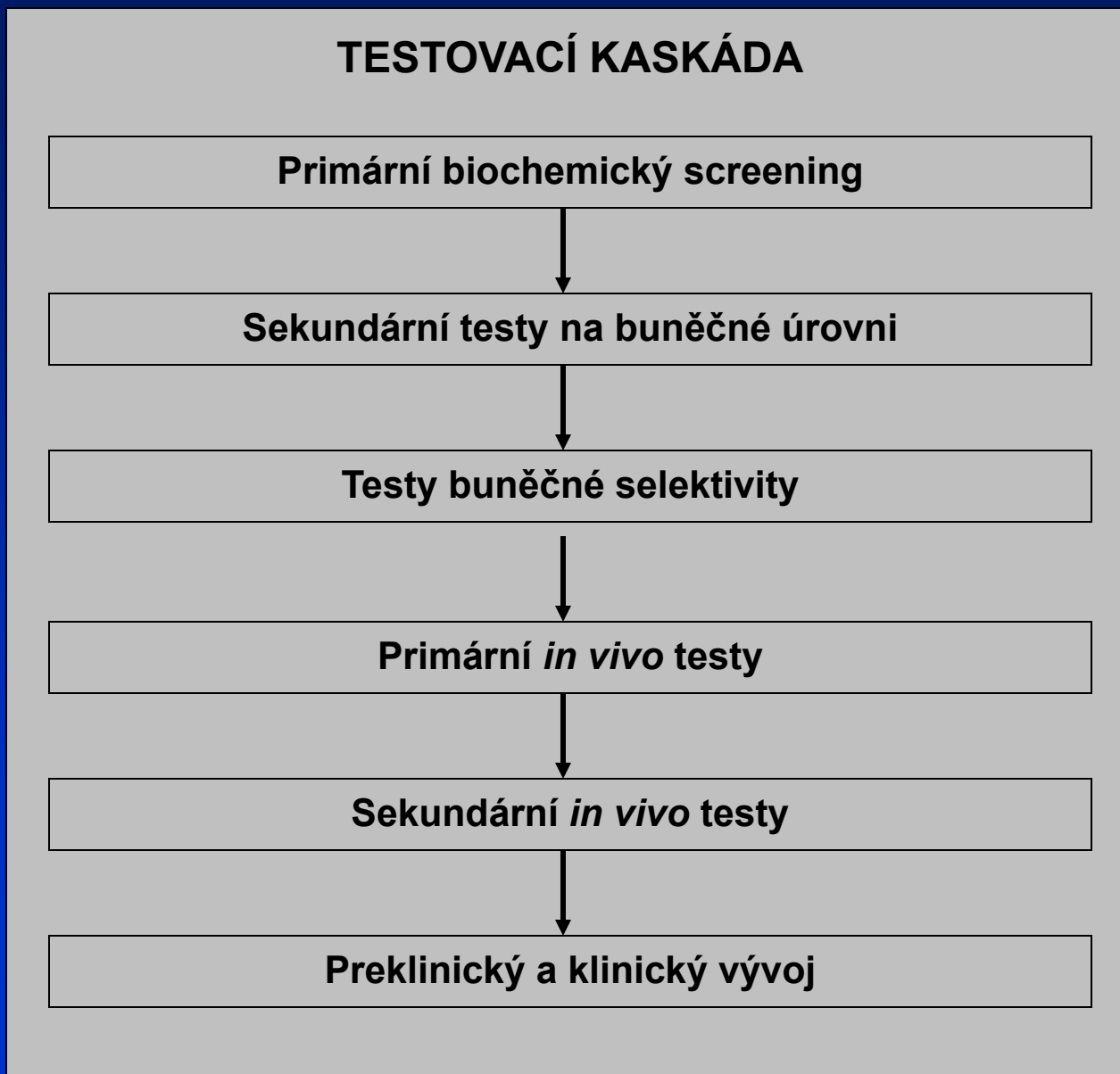
Hormony

fyzická aktivita a tělesná hmotnost (BMI)
ovlivňuje hladinu hormonů

Metabolický profil

polymorfismus aktivačních a metabolizujících enzymů

Schéma vývoje cílové terapie



TERAPIE

Testování	Podmínky	Koncové body
Preklinické	Vědecké odůvodnění Počáteční formulace Důkaz protinádorového působení Využití pro lidské nádory	Formulace kvalitního výrobního postupu Důkaz cílových účinků Reakce xenoimplantátu Přímé měření cíle Nepřímé měření cíle Farmakokinetické testy Preklinická toxikologie Bezpečná počáteční dávka
Fáze I	Formulace kvalitního výrobního postupu Farmakokinetické testy Měření cílových účinků Bezpečná počáteční dávka	Farmakokinetiky Přímé potlačení cíle Nepřímé potlačení cíle Toxicita Maximálně tolerovaná dávka pro klasickou toxicitu Minimální účinná dávka
Fáze II	Doporučené dávkování Test cílového účinku Profil toxicity Důkaz cílového účinku	Důkaz odpovědi nádoru Důkaz molekulárních účinků Přímé/nepřímé cílové měření Další měření efektivity Změny v nádorových markerech Čas pro progresi choroby
Fáze II/III	Důkaz cílových účinků Potvrzení bezpečnosti Účinná dávka Rozšířený profil toxicity	Zlepšený čas pro progresi choroby Snížení metastáz Odpověď nádoru Zlepšení přežití Zvýšená kvalita života Ekonomická uskutečnitelnost

Ideální požadavky pro testování cílových agens u lidí

TERAPIE NÁDOROVÝCH ONEMOCNĚNÍ

CHIRURGIE

OZAŘOVÁNÍ

CHEMOTERAPIE

BIOLOGICKÁ TERAPIE

Chemoterapeutické látky

- ▶ platinové deriváty
- ▶ antimetabolity (metotrexat, fluorouracil)
- ▶ inhibitory topoizomeráz (doxorubicin, etoposid)
- ▶ alkylační činidla (cyklofosfamid)
- ▶ rostlinné alkaloidy (vinblastin, paclitaxel)

Podpůrná (symptomatická) léčba

Nemá za cíl smrt nádorových buněk, ale usiluje o co nejlepší kvalitu života nemocných (zmírnění obtíží vyvolaných nádorem a léčbou)

Paliativní léčba – komplexní podpůrná léčba u pacientů s pokročilým nevléčitelným onemocněním

Kurativní léčba – cílem je vyléčení nemocného

Nekurativní léčba – cílem je zabít nádorové buňky, ale nemá ambice vyhubit všechny (pokročilé onemocnění, rezistence na léčbu atd.)

Adjuvantní léčebné postupy –chemo- nebo radio-terapie – u těch nádorů, kde je předpokládána přítomnost mikrometastáz nutná chemosenzitivita nádoru

Neoadjuvantní postupy – předoperační léčba s cílem zmenšit primární nádor před chirurgickým výkonem

Nové terapeutické přístupy

Cílem je přímo a cíleně zasáhnout do klíčových mechanismů karcinogeneze na buněčné úrovni (targeted therapy).

Často v kombinaci s konvenčními léčebnými postupy

Biologická terapie - hledání nových přístupů na základě poznání mechanismů

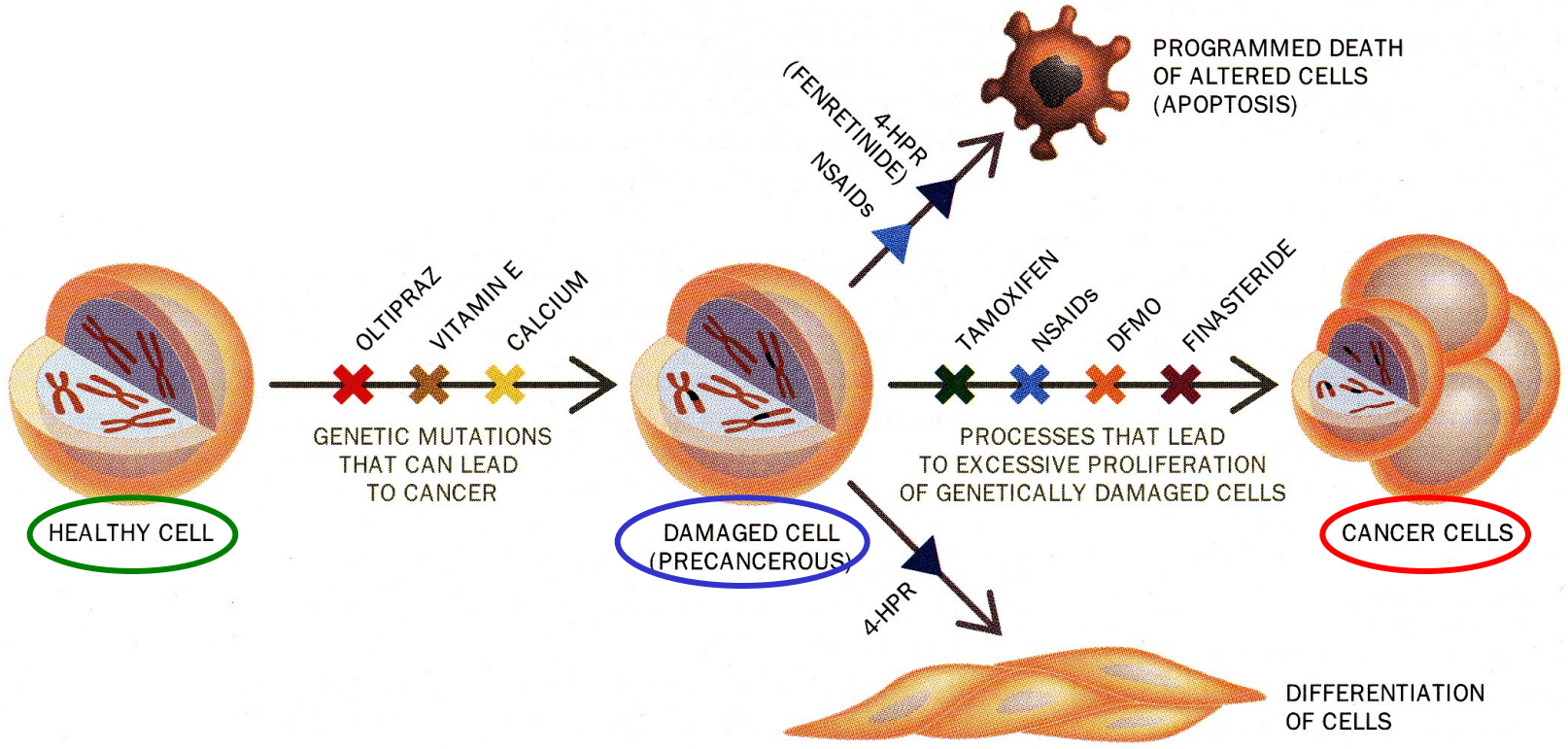
▶ **Stimulace obranných mechanismů hostitele** včetně specifických a nespecifických imunologických přístupů (imunoterapie)

Buněčná terapie – nespecifická, specifická (protinádorové vakcíny)

▶ **Strategie cílené přímo na změnu nádorového růstu a diferenciaci** - využití růstových faktorů, genetické inženýrství - ovlivnění klíčových genů (cykloterapie – bun. cyklus)

▶ **anti-angio-terapie** – cílená proti neovaskularizaci

Zásahy do různých fází rozvoje nádorového onemocnění

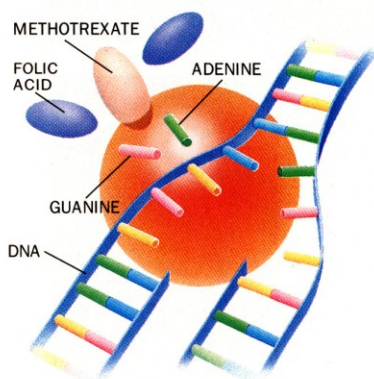


Různé typy chemoterapeutických látek a jejich cíle

Families of Chemotherapeutic Drugs

ANTIMETABOLITES

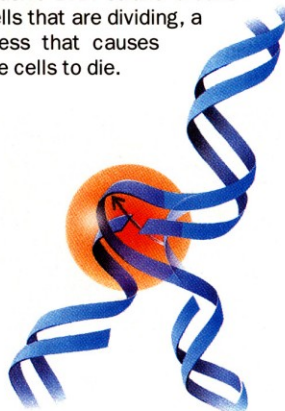
Some anticancer compounds act as false substances in the biochemical reactions of a living cell. A prime example of such a drug is methotrexate, which is a chemical analogue for the nutrient folic acid. Methotrexate functions, in part, by binding to an enzyme (*orange*) normally involved in the conversion of folic acid into two of the building blocks of DNA, adenine and guanine. This drug thus prevents cells from dividing by incapacitating their ability to construct new DNA.



Examples: methotrexate, fluorouracil, gemcitabine

TOPOISOMERASE INHIBITORS

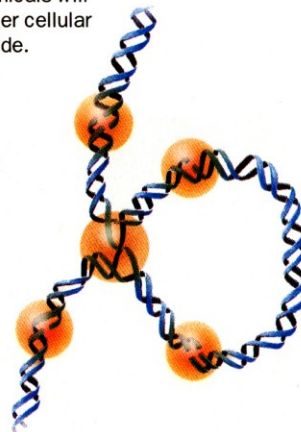
Replication of a cell's genetic material requires a means to pull the DNA double helix apart into two strands. This separation is typically accomplished with the aid of a special "topoisomerase" enzyme (*orange*) that temporarily cleaves one strand, passes the other strand through the break and then reattaches the cut ends together. Drugs that inhibit the ability of topoisomerase enzymes to reattach the broken ends cause pervasive DNA strand breaks in cells that are dividing, a process that causes these cells to die.



Examples: doxorubicin, CPT-11

ALKYLATING AGENTS

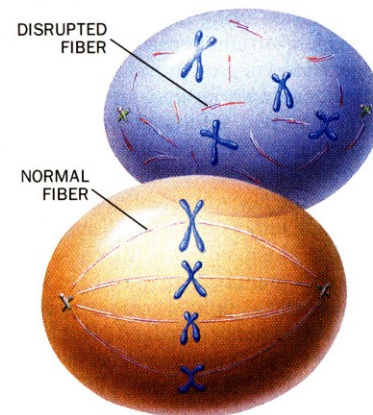
Certain compounds (*orange*) form chemical bonds with particular DNA building blocks and so produce defects in the normal double helical structure of the DNA molecule. This disruption may take the form of breaks and inappropriate links between (or within) strands. If not mended by the various DNA repair mechanisms available to the cell, the damage caused by these chemicals will trigger cellular suicide.



Examples: cyclophosphamide, chlorambucil

PLANT ALKALOIDS

Certain substances derived from plants can prevent cell division by binding to the protein tubulin. Tubulin, as its name implies, forms microtubular fibers (*pink*) that help to orchestrate cell division. These fibers pull duplicated DNA chromosomes to either side of the parental cell, ensuring that each daughter cell receives a full set of genetic blueprints. Drugs that interfere with the assembly or disassembly of these tubulin fibers can prevent cells from dividing successfully.



Examples: vinblastine, vinorelbine, paclitaxel, docetaxel

TOMO NARASHIMA

Antimetaboly – analogy přirozených látek blokující jejich biochem. působení v organismu (metotrexát – analog kys. listové, blokuje tvorbu adeninu a guaninu)

Inhibitory topoisomeráz – blokují syntézu DNA (doxorubicin)

Alkylační činidla – tvoří chemické můstky v DNA a narušují její normální strukturu – bez účinné reparace vede ke smrti buňky (cyklofosfamid)

Rostlinné alkaloidy – zabraňují buněčnému dělení vazbou na tubulin (vinblastin, paclitaxel, docetaxel)

Nové směry vývoje protinádorové léčby

Cílem je přímo a cíleně zasáhnout do klíčových mechanismů karcinogeneze na buněčné úrovni (targeted therapy).

Často v kombinaci s konvenčními léčebnými postupy.

- ▶ Diferenciační terapie (kyselina *all-trans* retinová, vitamin D3)
- ▶ Inhibitory přenosu signálů v buňkách (inhibitory tyrozinových kináz či jiných kináz – např. MAP kináz)
- ▶ Inhibice molekul zapojených v buněčném cyklu Inhibitory cyklin-dependentních kináz
- ▶ Inhibice receptorů pro růstové faktory a hormony (anti-EFGR terapie – monoklonální protilátky s vazbou na receptor epidermálního růstového faktoru (EGF), vakcína proti receptoru nebo ligandu)

Imunoterapie

intervence do imunitních mechanismů s cílem obnovit nebo modifikovat funkce imunitního systému (substituční, supresivní nebo stimulační, aktivní vs. pasivní, specifická a nespecifická)

Buněčná imunoterapie – podání buněk imunitního systému s protinádorovou aktivitou – cílené zasažení nádorové tkáně a překonání tolerance a imunosuprese vyvolané nádorem.

Nádorové antigeny – vznik nových antigenů, kterými se nádorové buňky liší od normálních – terč pro imunitní reakci

Nespecifická buněčná imunoterapie – posílení protinádorové imunity nezávisle na specifických nádorových antigenech

Specifická buněčná imunoterapie – adoptivní imunoterapie využívající specifický převod buněk (TIL)

Protinádorové vakcíny – navozují specifickou imunitní odpověď proti nádorovým buňkám v prim. nádoru i metastázách

Dendritické buňky

PREDIKTIVNÍ ONKOLOGIE

klinicky orientovaný onkologický výzkum využívající metod buněčné a molekulární biologie.

Hledání nových léčebných postupů a léčiv směřovaných na klíčové genetické změny umožňující transformaci normální somatické buňky v nádorovou.

Jsou to především

poruchy buněčného cyklu,

poruchy v aktivitě/množství receptorů pro růstové faktory,

exprese protiapoptických faktorů a

nesmrtelnost nádorových buněk vázaná či nevázaná na expresi telomerázy.

Chromozomální a genetická analýza nádorových buněk je důležitým faktorem pro prognózu a individualizaci léčby. Problémem jsou zvláště solidní nádory, kde jsou cytogenetické znalosti minimální např. ve srovnání s hematologickými malignitami. V praxi se jedná o stanovení ploidity DNA, chemosensitivity *in vitro*, cytogenetické a genetické vyšetření atd.

MOLEKULÁRNÍ PATOLOGIE

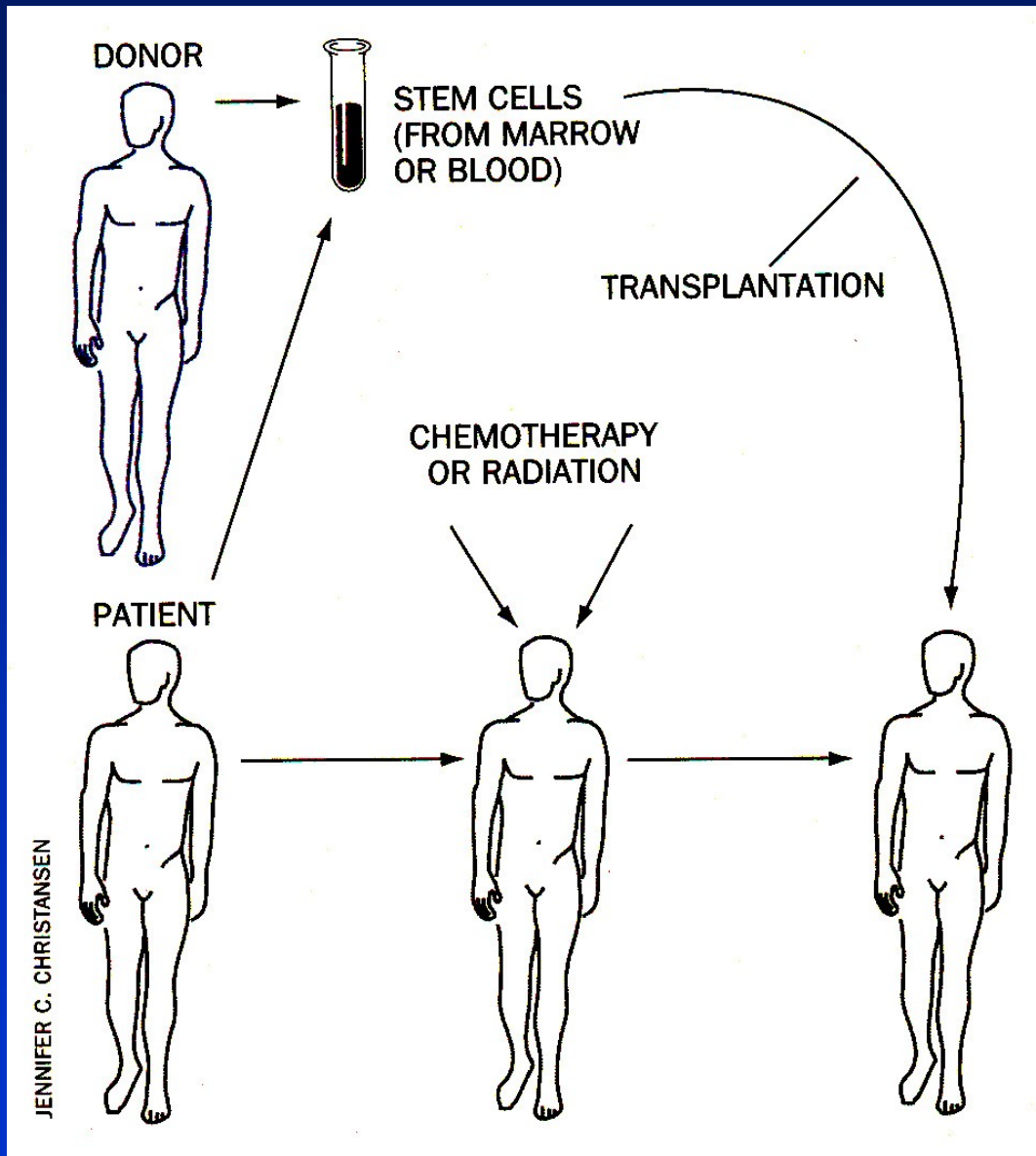
studium procesů související se vznikem a rozvojem chorob, a to na úrovni nukleových kyselin a proteinů, respektive jiných molekul, které jsou jimi regulovány.

Využívá **technik molekulární biologie** a výsledky jsou dávány do kontextu s nálezy dalších biomedicínských oborů.

Umožňuje odhalovat počátky nemoci a nahlédnout až na genovou úroveň.

Zpětně přispívá k vývoji nových léčebných přístupů.

Transplantace

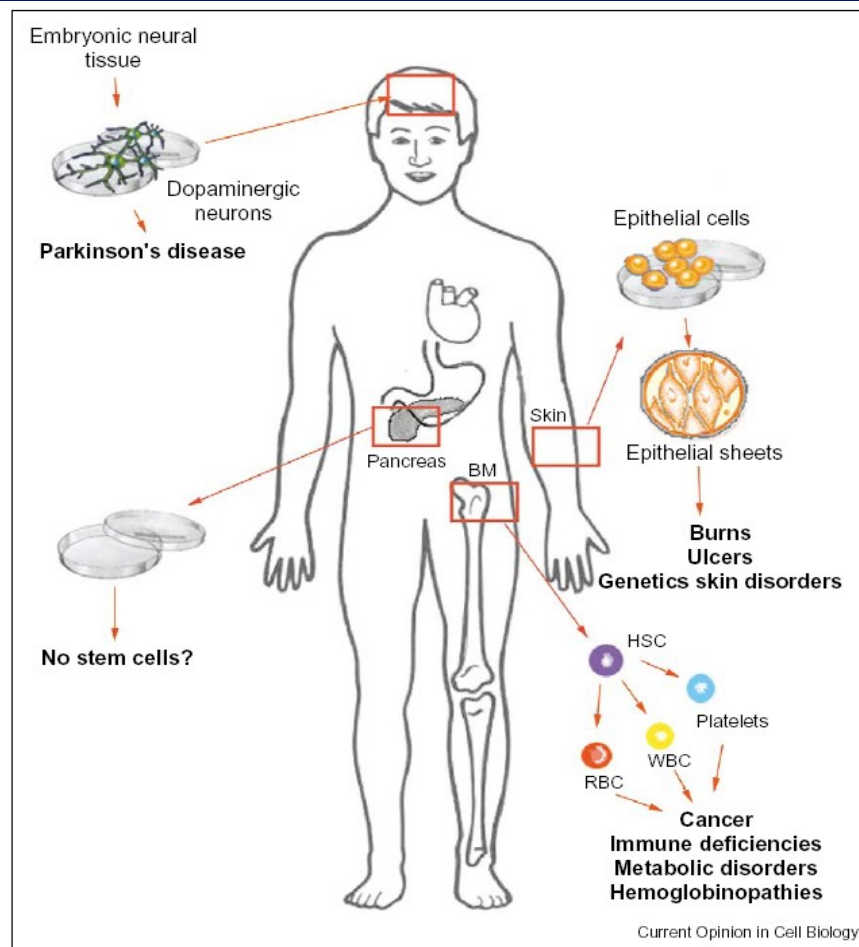


Autotransplantace

Před plánovanou radio- či chemoterapií nádorů (nehemopoetických). Odběr zdravé kostní dřeně nebo krve – izolace kmenových buněk či progenitorů (někdy s podporou příslušných růst. faktorů). Po léčbě zpětná transplantace pro obnovu krve.

Transplantace od vhodného dárce – u hemopoetických malignit.

Využití transplantace tkáňově specifických kmenových buněk



Summary of therapeutic tissue-specific stem cell transplants. Purification of HSCs from bone marrow (BM) and subsequent transplantation can reconstitute the blood system, including red blood cells (RBCs), white blood cells (WBCs) and platelets, for the treatment of cancer, immunological deficiencies, metabolic disorders and hemoglobinopathies. Epithelial cells can be cultured and transplanted, creating an autologous source of epithelial stem cells to treat burns, ulcers and genetic skin disorders. Dopaminergic neurons derived from embryonic neural tissue can be transplanted to treat Parkinson's disease. Pancreatic stem cells have not been isolated.

Možnost kultivace *in vitro*. Hemopoetické kmen. buňky z kostní dřeně (rekonstituce poškozené krvetvorby), epiteliální kmen. buňky (popáleniny, poškození kůže), dopaminergní neurony odvozené z embryonálních kmen. buněk (Parkinsonova choroba).

Kombinovaná terapie

EFFECT OF DOCOSAHEXAENOIC ACID ALONE, OR
IN COMBINATION WITH IRRADIATION, ON THE
GROWTH OF Mia Pa Ca-2 CELLS

