

Trendy súčasnej liečby onkologických ohorení

Jozef Mardiak

Protinádorová liečba

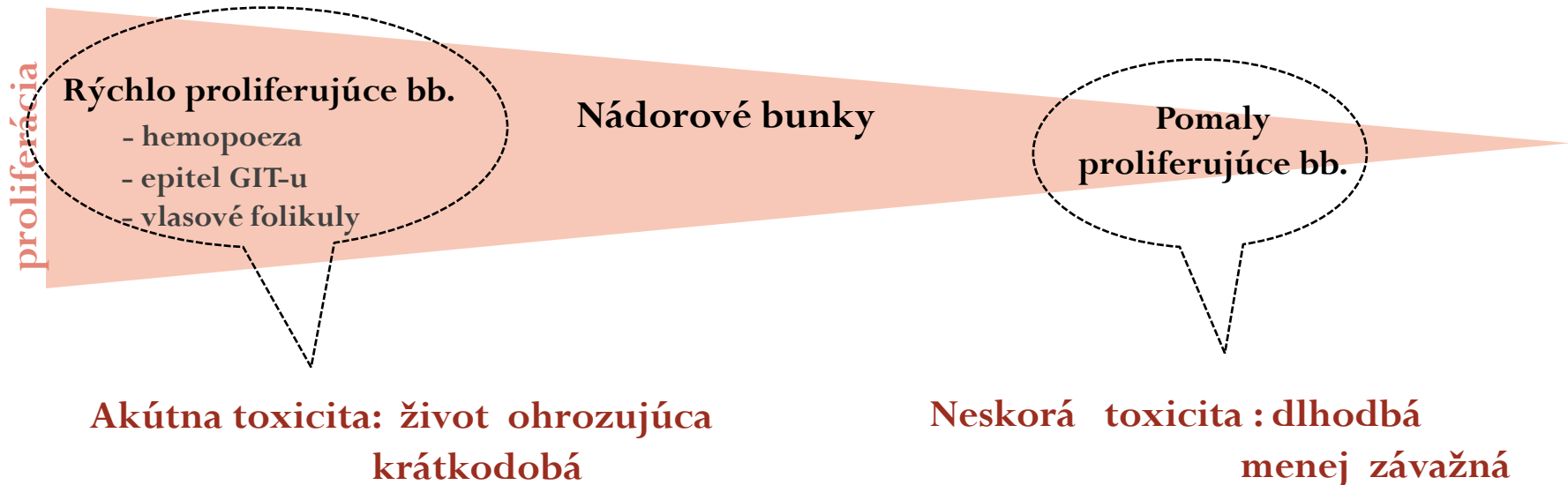
- Poškodenie nádorovej bunky → apoptózu
- Cytostatická liečba: nešpecifická → toxicita

≈ rýchlosti proliferácie tkanív

Protinádorová liečba

- Poškodenie nádorovej bunky → apoptózu
- Cytostatická liečba: nešpecifická → toxicita

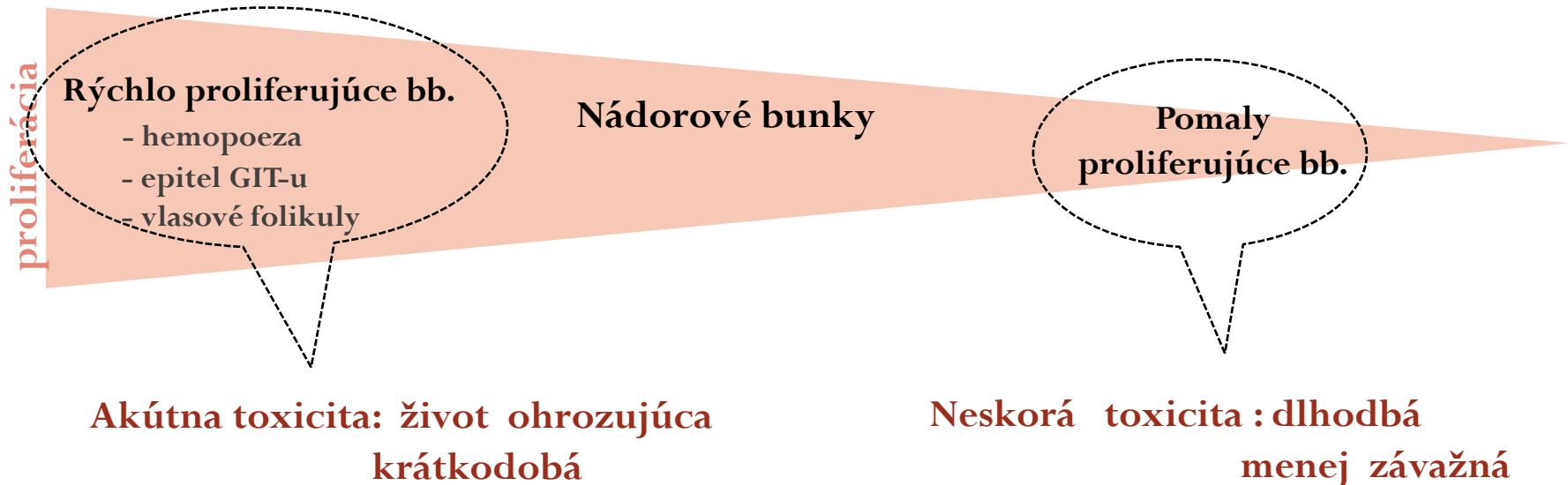
≈ rýchlosti proliferácie tkanív



Protinádorová liečba

- Poškodenie nádorovej bunky → apoptózu
- Cytostatická liečba: nešpecifická → toxicita

≈ rýchlosti proliferácie tkanív



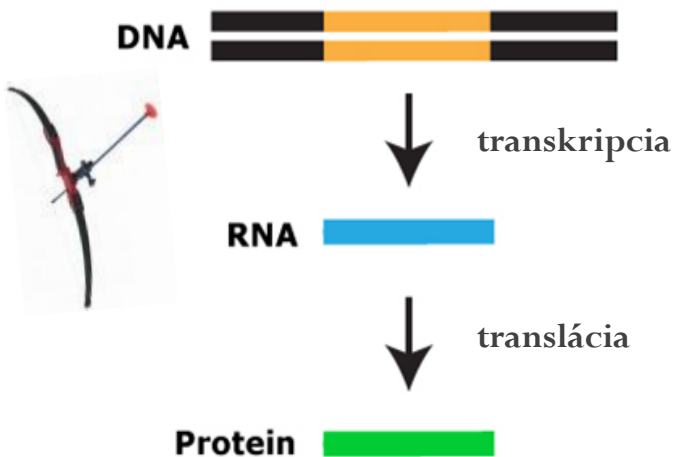
Opakované prerušované podávanie → vznik rezistencie

Biologická „cielená“ liečba

- Využiť biologické rozdiely medzi nádorovými a zdravými bunkami
- **Cieľ („Sen“):** rozšíriť spektrum liečiteľných nádorov
znižiť toxicitu
vyhnúť sa rezistencii
- **Hlavný problém:** nájsť vhodné liečebné ciele

Ciele biologickej liečby

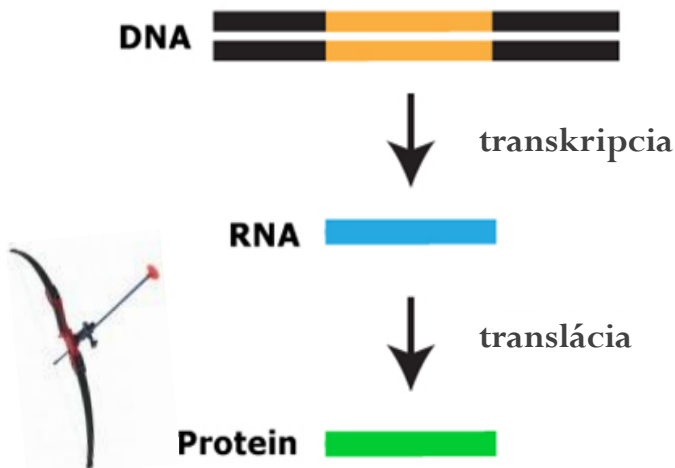
Centrálna dogma molekúlarnej biológie



- Mono / oligogénové poškodenie je veľmi zriedkavé
- Priemerný počet mutovaných génov v nádore je 60
- Variabilita v rámci jednotlivého typu nádoru
- Iba 3-5% génov v bunke je aktívnych
- Hierarchia génov : „Drivers“ / „Passengers“
- Epigenetické zmeny (metylácia)

Ciele biologickej liečby

Centrálne dogma molekúlárnej biológie

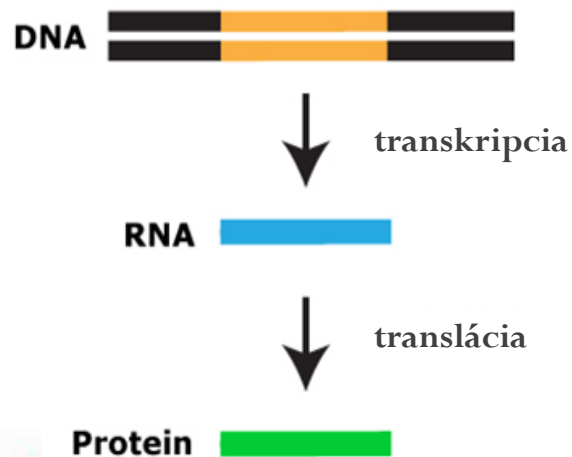


Post-transkripčný mechanizmus:

- **micro RNAs**
(krátka RNA – komplementárne deaktivuje RNA)
- **ubiquitin**
(proteín, ktorý umožňuje deštrukciu proteínov)
- **subcellulárna lokalizácia**
(umiestňovanie proteínov na správne miesto v bunke)
- **post-translačný mechanizmus**
(pridanie biochemických funkčných skupín – acetát, fosfát, lipidy,...)

Ciele biologickej liečby

Centrálne dogma molekúlárnej biológie



- **Potranslačné zmeny: proteolýza, fosforylácia, glykolýza**



Ciele biologickej liečby

Centrálne dogma molekúlárnej biológie

DNA 

↓ transkripcia

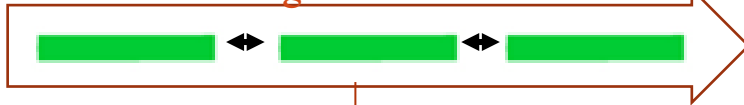
RNA 

↓ translácia

Protein 



signálna cesta



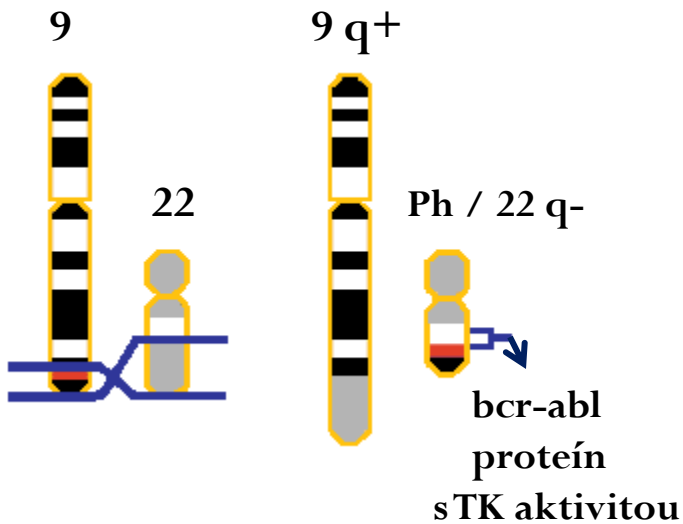
receptor

- Väčšina onkogénov kóduje kinázové signálne cesty, ktoré prenášajú extracelulárne podnety na genóm prostredníctvom receptora

Onkogény zodpovedné za ochorenie

Chronická myelocytárna leukémia

t (9;22) : BCR-ABL



Svetlobunkový karcinóm obličky

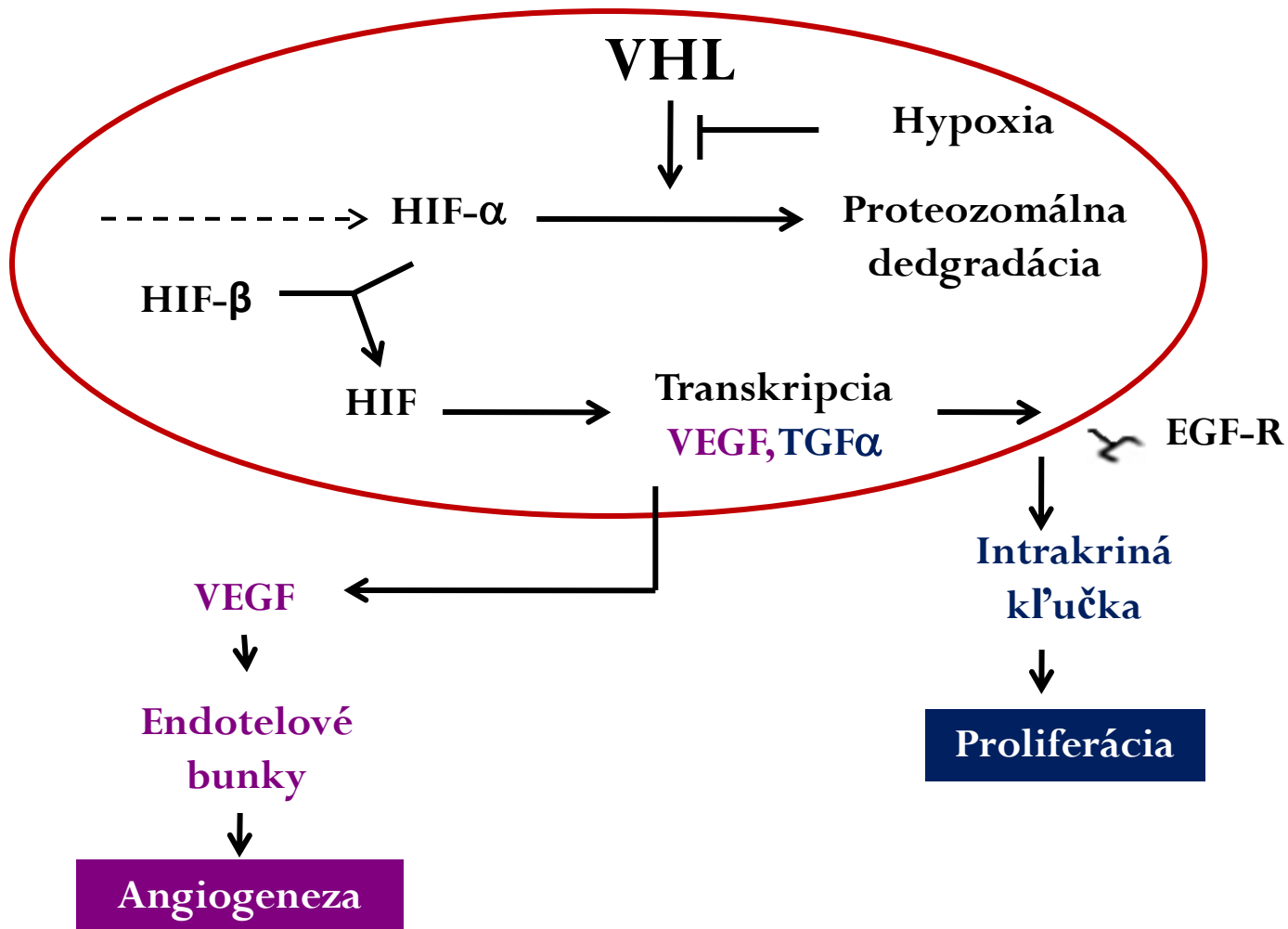
3p25 : VHL



Kolorektálny karcinóm

APC
P53
RAF
RAS
PI3K
BAX
PTEN
⋮

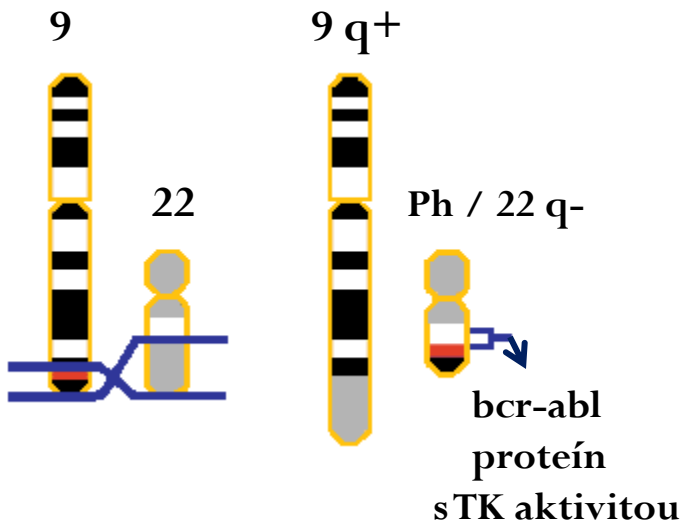
Svetlobunkový ca obličky



Onkogény zodpovedné za ochorenie

Chronická myelocytárna leukémia

t (9;22) : BCR-ABL



Svetlobunkový karcinóm obličky

3p25 : VHL

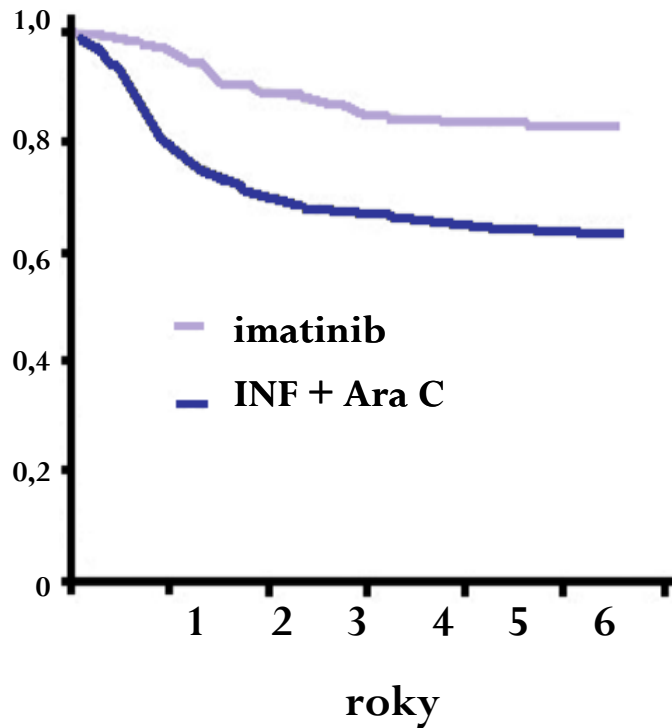


Kolorektálny karcinóm

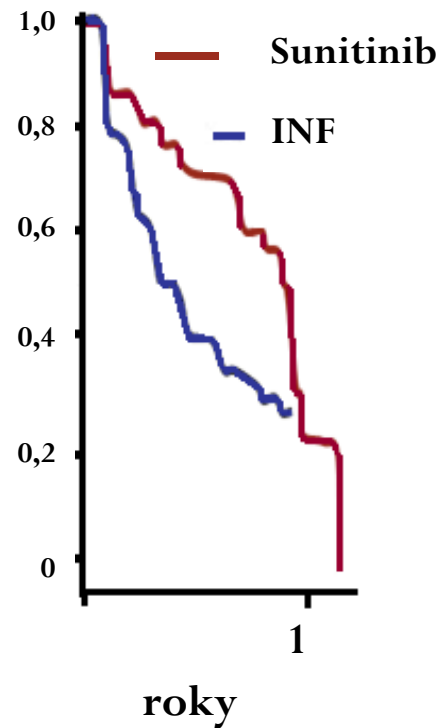
APC
P53
RAF
RAS
PI3K
BAX
PTEN
⋮

Prežívanie bez pogrésie

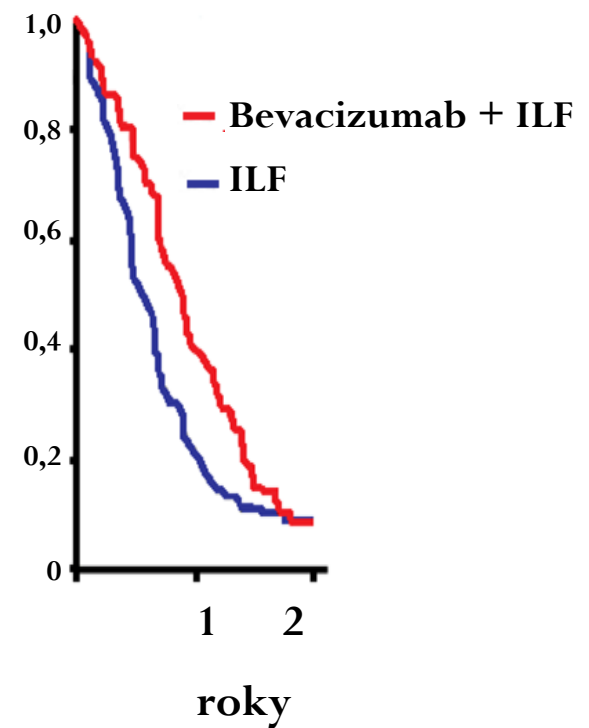
Chronická myelocytárna leukémia



Karcinóm obličky



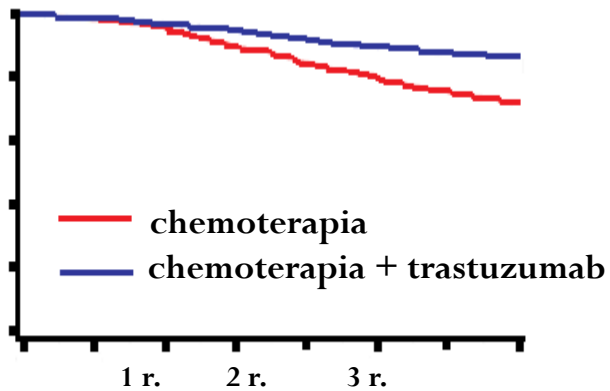
Karcinóm kolorekta



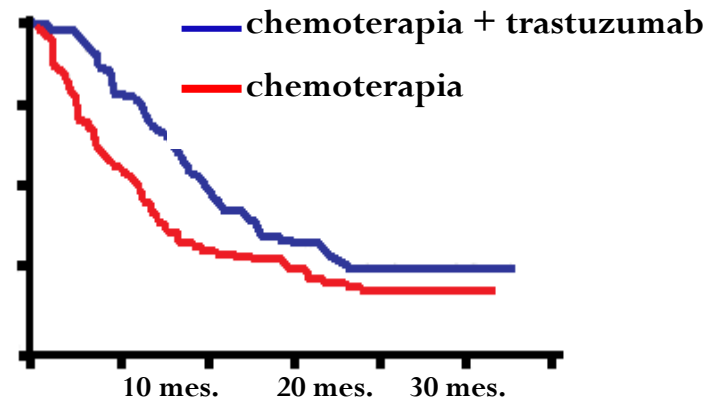
Prežívanie do progresie

Včasnú štádiá

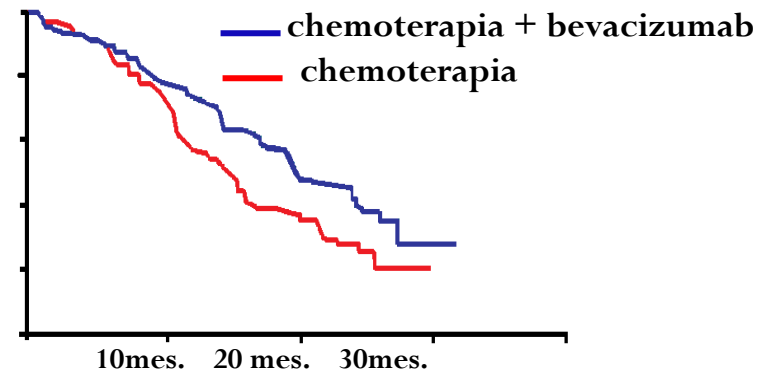
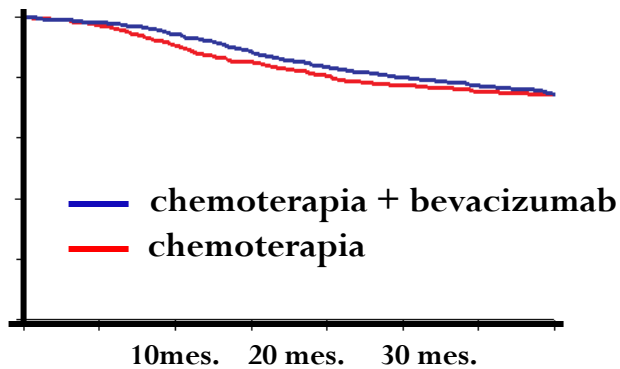
Ca prsníka



Pokročilé štádiá

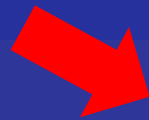


Ca kolorekta



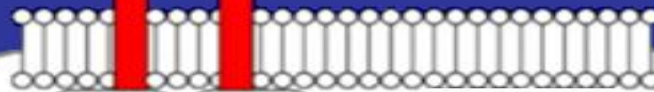
„Cílené“ lieky

Monoklonálne
protilátky



Liganda

Receptor



Tyrosine
kinase



Other enzyme
or adaptor



Malé
molekuly



Gene activation,
Cell cycle progression



Growth Arrest
or
Apoptosis

„Cielené“ lieky

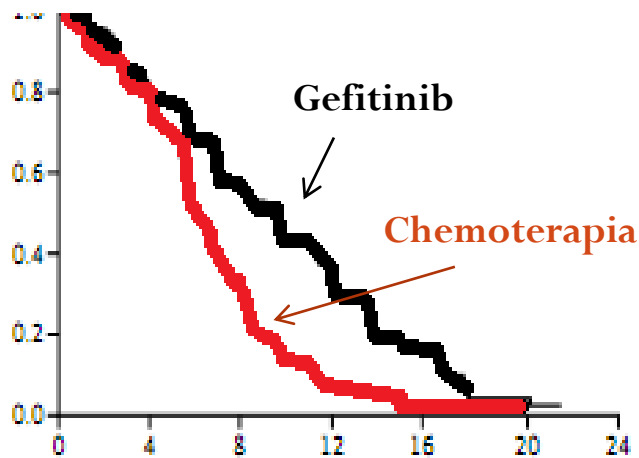
- **Monoklonálne protilátky** : „príliš“ špecifické
- **Tyrozín kinázy** : - niekoľko desiatok
 - zastupené vo všetkých tkanivách
 - toxicita
 - individuálne rozdiely
 - potreba presnejšej diagnostiky
 - prekvapivá toxicita

Mutácie EGF receptoru pri ca pľúc

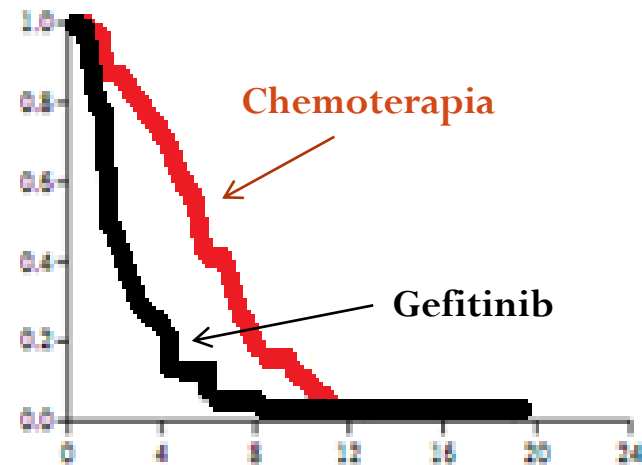
- exón 19 a / alebo 21

Prežívanie bez recidívy

Mutácia +



Mutácia -



Toxicita malých molekúl

- Mukozitída
- Hand & foot syndróm
- Krvácanie, hojenie rán
- Kardiotoxicta, hypertenzia
- Hypofunkcia štítnej žlazy
- Leukoencefalitídy
- Hemopoeza

Ciele používané v klinike

- Signálne cesty geneticky definovaných molekulárnych abnormalít (BCR-ABL)
- Povrchové antigény (CD20, CD33, CD 52)
- Imunitný systém
- Apoptóza (proteázomové inhibítory)
- Signálne cesty stimulujúce rast (EGF)
- Signálne cesty ovplyvňujúce angiogenezu
- Signálne cesty ovplyvňujúce „repair“ mechanizmus

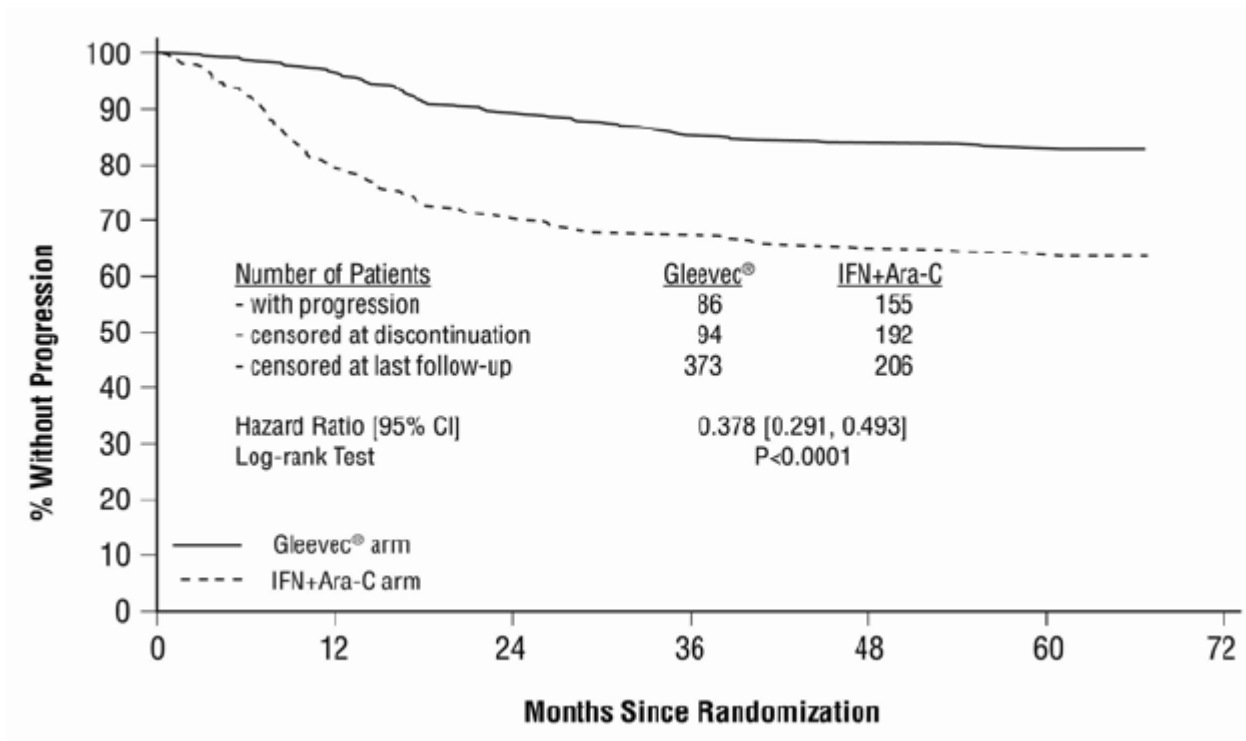
Predĺženie prežívania

- Chronická myelocytárna leukémia: **imatinib**
- Gastrointestinálny strómalný sarkóm: **imatinib**
- Non-Hodgkinov lymfóm: **rituximab + CHT**
- Ca obličky: **sunitinib, sorafenib, temsirolimus**
- Koloréktálny ca: **bevacizumab + CHT**
cetuximab + CHT
- Nemaalobunkový ca pľúc: **erlotinib, gefitinib**
bevacizumab + CHT
- Ca hlava a krk: **cetuximab + RAT**
- Ca prsníka: **trastuzumab + CHT**

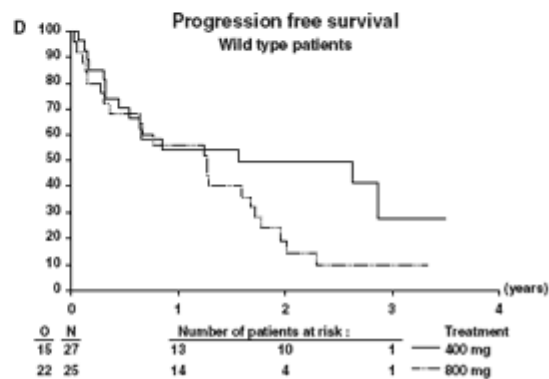
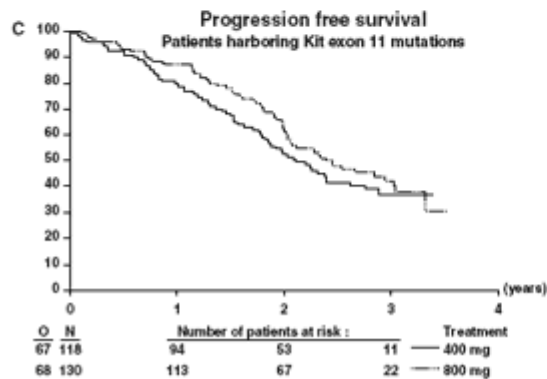
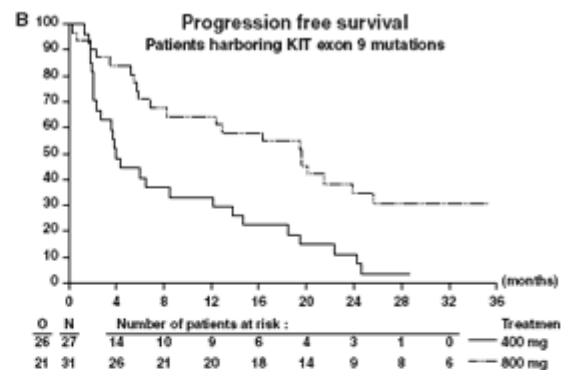
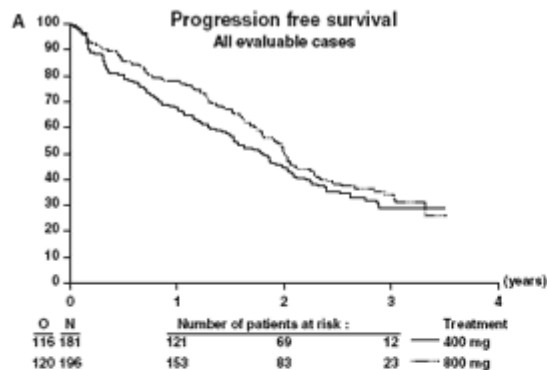
Otázky

- **Vyliečenie ?**
- **Necielené podávanie cielenej liečby**
- **Indukovaná rezistencia**
- **Rôznorodá prekvapivá toxicita**

Ďakujem za pozornosť !

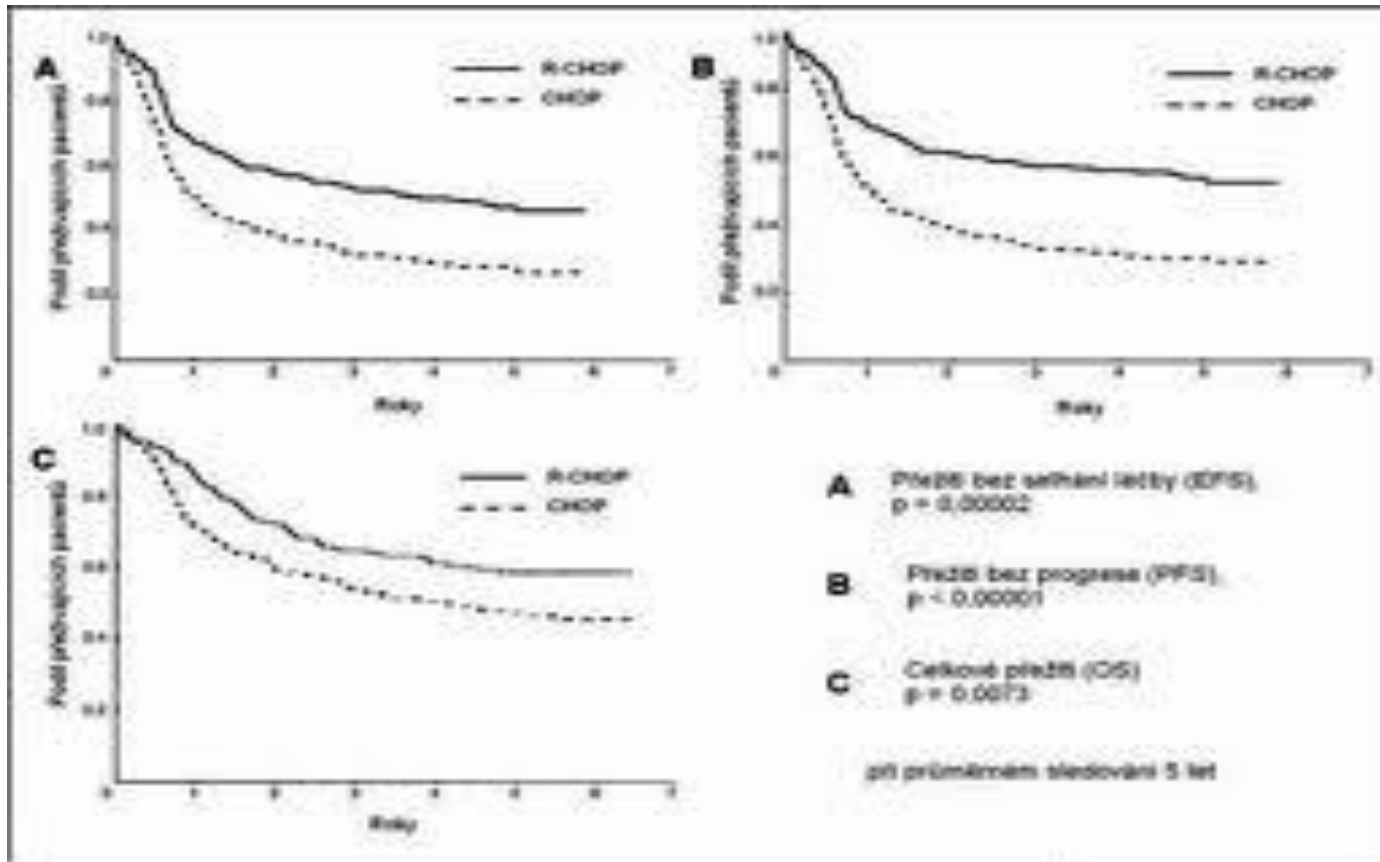


O'Brien,
 NEJM,
 2008

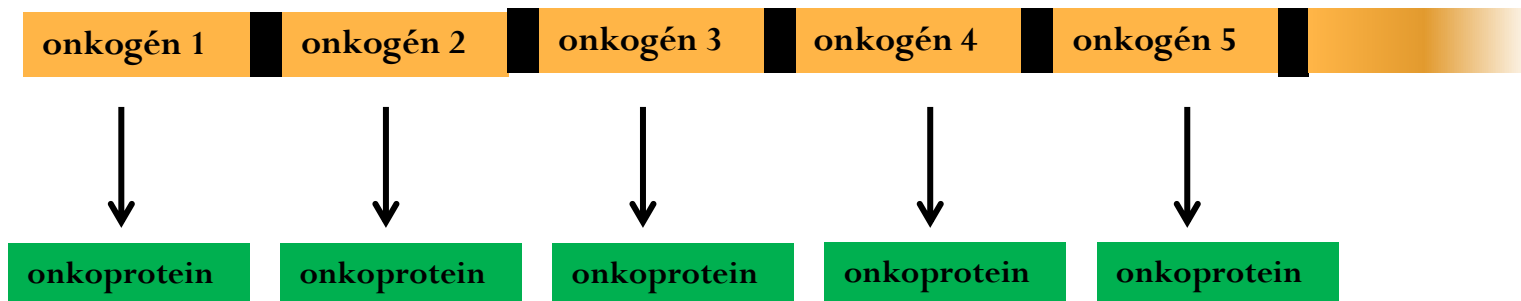


European Journal of Cancer, 42, Maria Debiec-Rychter et al., KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors, 1090-1103, 2006, with permission from Elsevier

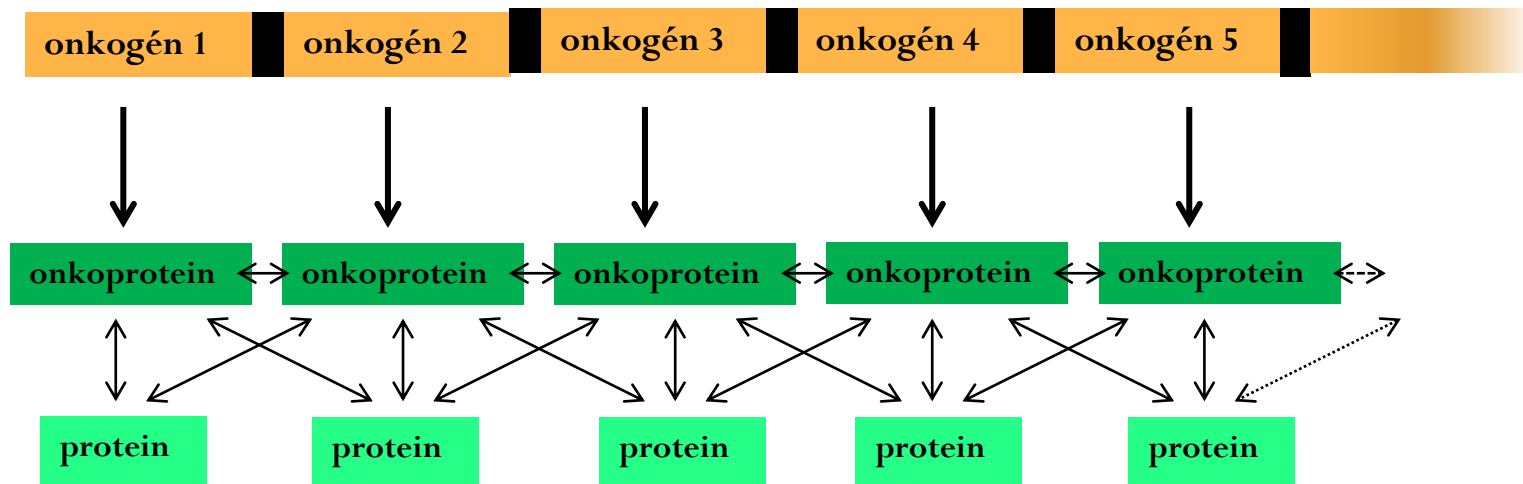
Pfreundschuh, Lancet
oncology, 2006



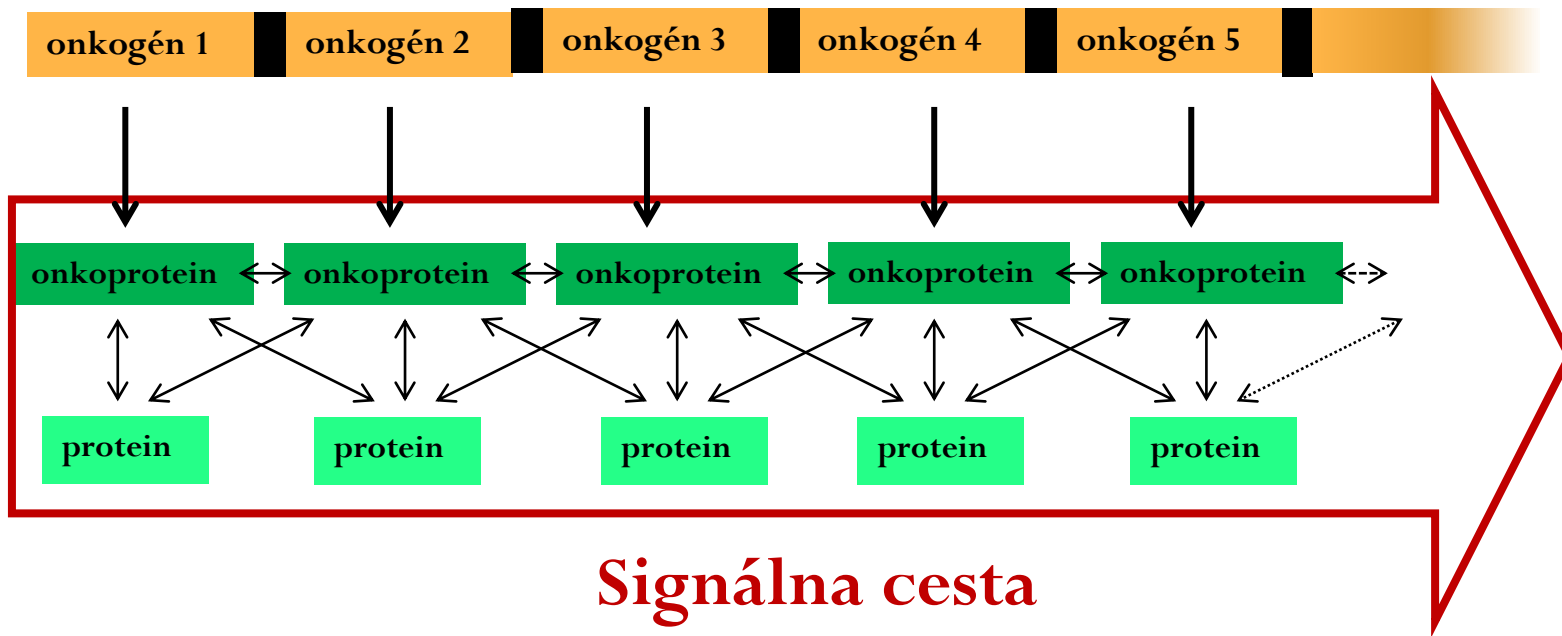
Signálna cesta



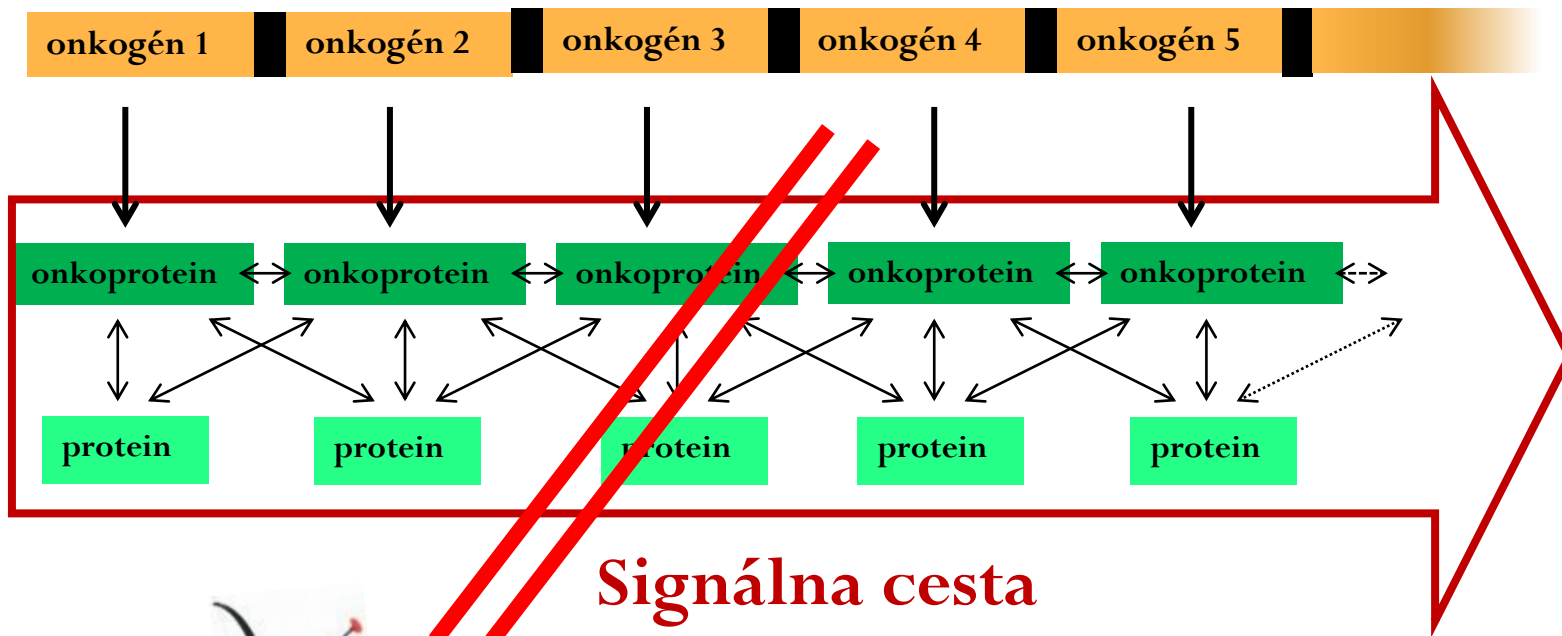
Signálna cesta



Signálna cesta

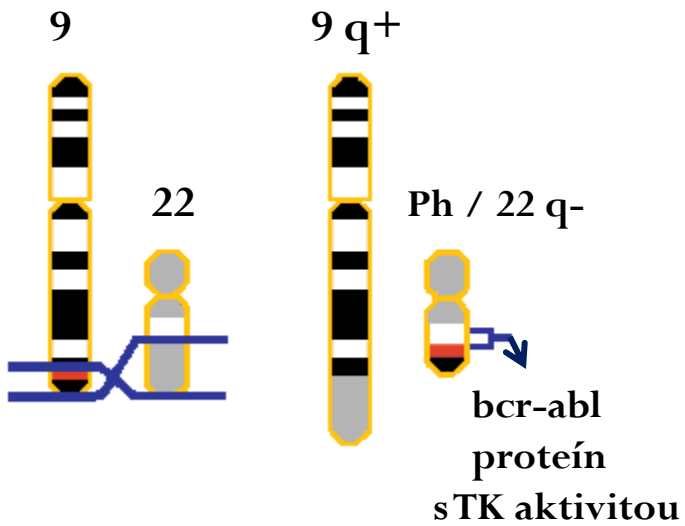


Signálna cesta



Chronická myelocytárna leukémia

t (9;22) : BCR-ABL



Svetlobunkový karcinóm obličky

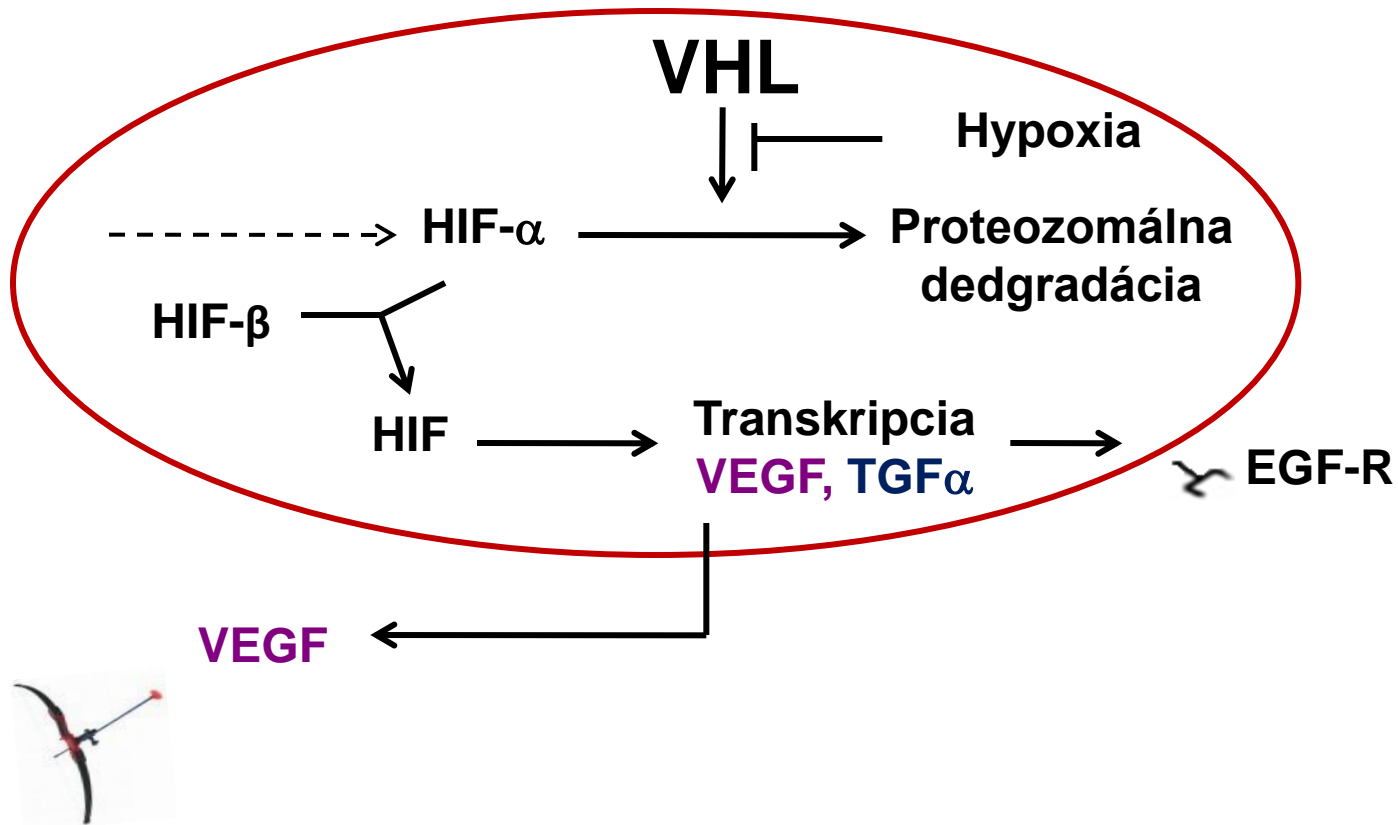
3p25 :VHL



Kolorektálny karcinóm

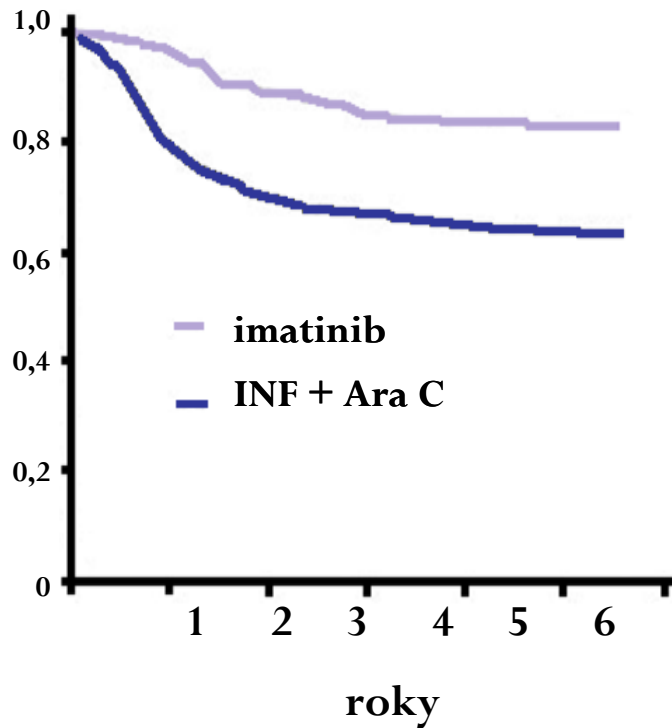
APC
P53
RAF
RAS
PI3K
BAX
PTEN
⋮

Svetlobunkový ca obličky

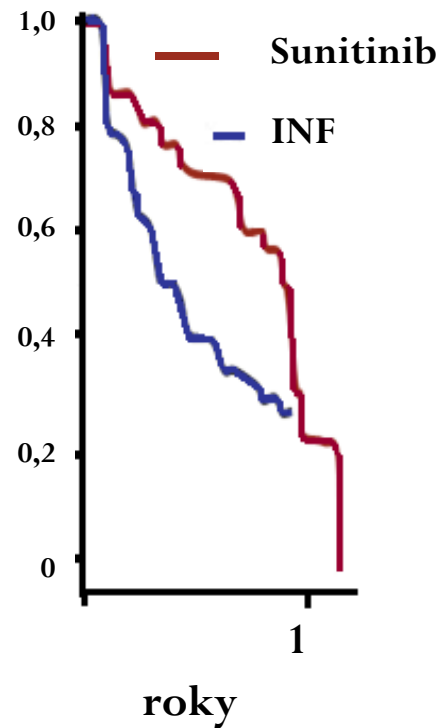


Prežívanie bez poriesie

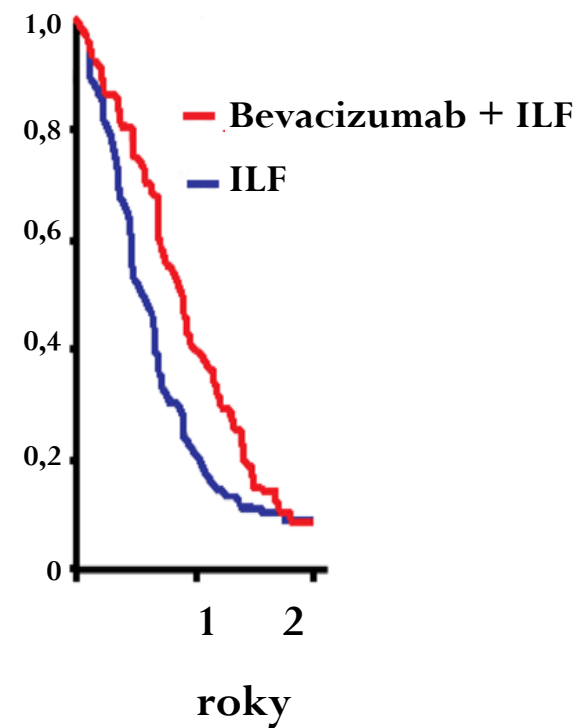
Chronická myelocytárna leukémia



Karcinóm obličky

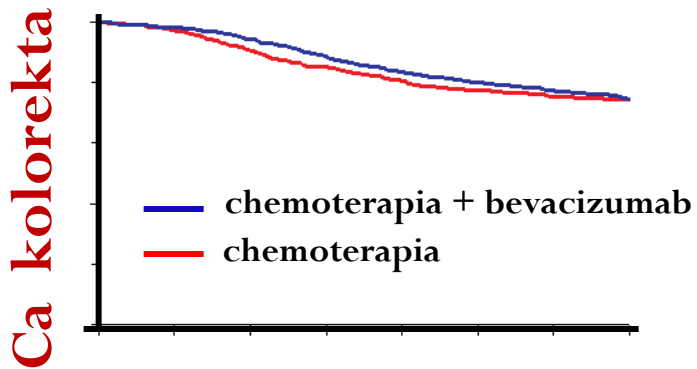
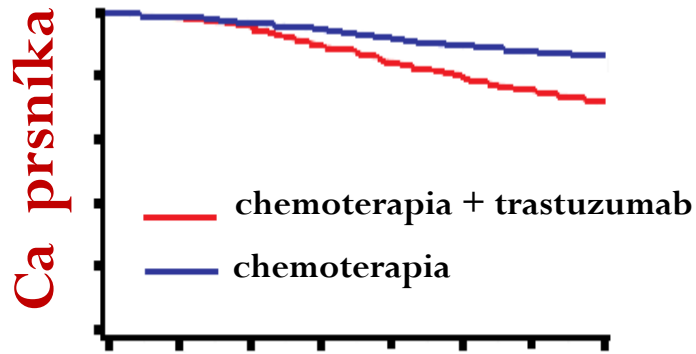


Karcinóm kolorekta



Prežívanie do progresie

Včasné štádiá



Pokročilé štádiá

