

# Elementy signální transdukce jako terapeutické cíle v onkologii

## *Základní charakteristiky transformovaných buněk a vzniku a rozvoje nádoru:*

- Schopnost proliferace, snížená potřeba zevní proproliferativní stimulace
- Rezistence k apoptóze
- Schopnost invazivního růstu a metastazování
- Únik imunitnímu dohledu
- Schopnost neoangiogeneze

## Možnosti léčby nádorů

### *Portfolio konceptů arzenálu onkologické léčby*

- Chirurgické přístupy
- Radioterapie
- Chemoterapie
- Fotodynamická léčba
- Imunoterapie
- Genová terapie

Klasické chemoterapeutické přístupy lze rozdělit na **chemoprevenci**, "**klasickou**" **chemoterapii**, která různými způsoby potlačuje buněčnou proliferaci, **epigenetickou chemoterapii**, **hormonální léčbu** a **indukci diferenciaci**. Řada léků užívaných v těchto oblastech byla nalezena empirickými přístupy. Zastavují proliferaci působením na úrovni transkripce, translace, proteosyntézy nebo vlastního dělení buněk.

Pro racionální přístup k léčbě nádorových onemocnění je třeba znát molekulární podstatu jejich patogeneze a v jejich rámci nalézt použitelné specifické molekulární cíle. Transformované buňky tvoří ve většině nádorů menšinovou populaci, úzce "spolupracující" s buňkami nádorového stromatu (fibroblasty, cévní struktury, buňky imunitního systému). Proto jsou možné terapeutické cíle hledány nejen na úrovni vlastních transformovaných buněk, ale i v rámci komplexního nádorového mikroprostředí, na úrovni nádorových i stromálních buněk a jejich vzájemné komunikaci.

## Cílená léčba nádorů

Koncepčně novou skupinu chemoterapie představuje "cílená léčba" (tzv. "targeted" nebo "designer therapy"). Na rozdíl od "konvenční" chemoterapie, která přes jistou míru preference vůči transformovaným buňkám postihuje ovšem i ostatní proliferující buněčné populace v organismu (buňky kostní dřeně, epitelu atd.), je zaměřená na molekuly signálně-transdukčních drah, charakteristických pro patologickou proliferaci nebo rezistenci vůči apoptóze nádorových buněk a na onkogenetické procesy jimi indukované. Ideálním cílem zásahu je nádorová kmenová buňka, která je, na rozdíl od svých diferencovanějších produktů, schopná trvalé sebeobnovy.

Z tohoto pohledu představují možné "zdroje" léčebných cílů molekuly signálních drah uplatňujících se v regulaci:

1. **Sebeobnovy kmenové buňky**
  - Inhibitory telomeráz
  - Inhibice gama-sekretázy (Signální cesta Notch)
  - Inhibice signální cesty Wnt-beta-katenin
  - Inhibice signální cesty Sonic Hedgehog
2. **Proliferace / Buněčného cyklu progenitorů**
  - Inhibice konstitutivně aktivovaných receptorových tyrosinkináz, např. EGFR, HGFR, IGFR, PDGFR, FGFR
  - Inhibice jejich intracelulárních efektorů – nerekceptorových tyrosinkináz, např. RAS, JAK, STAT, signální cesta PTEN-AKT
  - Strategie zaměřené na transkripční faktor NFkB, inhibicí proteasomů degradujících jeho inhibiční podjednotku
3. **Apoptózy**
  - Agonisté death receptorů
  - Cílená indukce ROS
  - Inhibice antiapoptotického proteinu Bcl-2
  - Inhibice HSP
  - Indukce p53
4. **Invaze a metastazování transformovaných buněk**
  - mAbs proti integrinům
  - Inhibitory matrix-metaloproteáz
  - Inhibitory receptorových tyrosinkináz (FGFR, VEGFR, PDGFR)

- Inhibice signální dráhy TGF- $\beta$
5. **Nádorové neoangiogeneze**
- Zásah do signální dráhy VEGFR
  - Aplikace rekombinantních a syntetických antiangiogenních faktorů (endostatin, trombospodin)

***Cílové molekuly jsou (nebo v budoucnosti budou) terapeuticky zasahovány:***

- Solubilními receptory, snižujícími efektivní koncentraci humorálních signálů
- Monoklonálními protilátkami proti receptorové nebo ATP vázající doméně tyrosinkinázových receptorů (Erbix, Herceptin atd.)
- Antagonisty (inhibitory tyrosinkináz, např. Iressa, inhibitory matrix-metaloproteáz)
- Antisense oligonukleotidy
- Technikami RNA interference (siRNA) zaměřenými proti expresi signálních molekul

***Řada z výše zmíněných konceptů je dosud v úrovni experimentálních studií. Jejich budoucí využitelnost je limitována několika faktory:***

1. **Nádory jsou geneticky heterogenní.** Jednak interindividuálně, kdy jedna nozologická jednotka u různých pacientů může mít různé patogenetické mechanismy, ale i v rámci jednoho tumoru, který obsahuje různé buněčné populace, které mohou být léčbou v čase různě selektovány.
2. Kromě velmi časného stadia, kdy jedna mutace může představovat "Achillovu patu", a tudíž ideální specifický léčebný cíl ("oncogene/pathway" addiction), je **genetická nestabilita nádoru** příčinou akumulace mutací vedoucích k podpoře nežádoucího buněčného programu. Transformovaná buňka tak získává výhodu kompenzace terapeutického zásahu na úrovni jedné signální molekuly či jedné dráhy.
3. Ačkoliv cílená terapie představuje vysoce selektivní přístup, nadále přetrvává **riziko nežádoucích účinků** on-target (zásahem do "stejně signalizace" netransformovaných buněk) i off-target (nedokonalou specifiitou a tudíž interferencí s jinými molekulami).

Budoucností je individualizovaná léčba, založená na precizní molekulární diagnostice, zaměřená na konkrétního pacienta, nejen nozologickou jednotku, využívající racionální kombinaci molekulárních cílů ("multitargetting"), případně v kombinaci s dalšími léčebnými modalitami (chirurgie, ozařování atd.).