

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- β
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 specifitou 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.).