

# Cytostatika

## Druhy chemoterapeutik dle mechanismu účinku:

1. Inhibice mitózy
  - *Inhibice polymerace mikrotubulů*: vinca alkaloidy (vincristin, vinblastin, vinorelbin)
  - *Hyperstabilizace mikrotubulů*: taxany (paclitaxel, docetaxel)
2. Inhibice replikace DNA
  - *Prekurzory DNA – antimetabolity (S fáze)*: antifoláty, analogy purinů, analogy pyrimidinů, inhibitory ribonukleotidreduktázy
  - *Inhibitory topoizomeráz (S fáze)*: inhibitory topoizomerázy I, inhibitory topoizomerázy II, inhibitory izomerázy II + interkalátory
  - *Látky působící alkylačním nebo interkalačním mechanismem* (po celou dobu buněčného cyklu): alkylační činidla, platinové deriváty, neklasická alkylační činidla, alkylace + interkalace
3. Ostatní
  - *Inhibitory enzymů*: farnesyltransferázy, cyklindependentních kináz (CDKi), proteasomů, PARP inhibitory



Vinca rosea

## Inhibice mitózy

### Inhibice polymerace mikrotubulů

#### Vinca alkaloidy (vincristin, vinblastin, vinorelbin)

- poprvé získány z barvínku lékařského (*Vinca rosea*), nyní syntetické
- pevně se váží na buněčné mikrotubuly a blokují jejich funkci
- místem vazby je mikrotubulární protein tubulin, specificky se váží na obě jeho podjednotky ( $\alpha$  a  $\beta$ ) během S fáze buněčného cyklu
- navázání na tubulin ukončuje formaci mikrotubulů, vyvolává jejich depolymerizaci a rozpuštění mitotického vřeténka
- výsledkem je **zástava mitózy**
- ovlivňují i mikrotubuly, které umožňují chemotaxi, migraci, intracelulární transport, pohyb organel...

#### Nežádoucí účinky:

- **vincristin**: neurotoxicita (největší z vinca alkaloidů) – parestzie na akrech, porucha svalových reflexů, svalového tonu, motoriky a paralytický ileus, kožní reakce, hypertenze nebo hypotenze, kardiovaskulární poruchy, atrofie očního nervu nebo korová slepota, polyurie, dysurie, porucha sekrece ADH, bronchospasmus, alopecie (vypadávání vlasů) nebývá častá / u hematologických maligních chorob
- **vinblastin**: neurotoxicita (méně)
- **vinorelbin**: neurotoxicita (nejmenší), krátkodobá reverzibilní myelosuprese, minimální emetické působení, nitrožilní aplikace může způsobit flebitidu / u ca prsu, plic, hematologické nádory

### Hyperstabilizace mikrotubulů

#### Taxany (paclitaxel, docetaxel)

- cytostatika odvozená od rostlinného alkaloidu taxolu z kůry stromu *Taxus brevifolia* (tis tichomořský), v současnosti se získává semisynteticky z rostlinného prekurzoru, který se získává z jehličí evropského tisu *Taxus baccata*
- rovněž se váží na mikrotubuly, vazebné místo je ale jiné
- navázání taxanů inhibuje depolymerizaci mikrotubulů, která normálně v buňce nastává na konci buněčného dělení (při přechodu z metafáze do anafáze)
- buňky s nerozloženými tubuly se přestávají dělit a růst
- taxany dobře pronikají do tělesných dutin, příp. do retinové tekutiny (výpotek), nepronikají do CNS, exkrece hepatobiliární cestou

#### Nežádoucí účinky:

- **společné**: neutropenie, hypersensitivní reakce způsobené uvolněním histaminu, poruchy srdečního rytmu, alergická reakce může přejít až do anafylaxe, neurotoxicita, retence tekutin, zánět v místě paravenózní aplikace či v průběhu žíly, do níž byla jejich infuze podána
- **paclitaxel**: neurotoxicita (periferní polyneuropatie), alopecie, emetogenní, mukozitida, mentální anorexie, bolesti kloubů, svalů, nekróza při paravenózním úniku / u ca prsu, vaječníků
- **docetaxel**: granulocytopenie, hypersensitivní reakce, emetogenní, nechutenství, mukozitida, artalgie, myalgie, dermatotoxicita

## Inhibice replikace DNA

# Prekursor DNA - antimetaboly (S fáze)

## Antifoláty (analoga kyseliny listové)

### Metotrexát

- inhibuje enzym **dihydrofolátreduktázu**, který je zodpovědný za redukci kyseliny listové na kyselinu tetrahydrolistovou
- po jeho aplikaci se koncentrace tetrahydrofolátu v buňce prudce sníží
- tetrahydrofolát, koenzymem přenášející jednouhlíkaté radikály (metylové, formylové a metylenové skupiny), které jsou potřebné pro syntézu purinových bází a pro opravy NK
- methylenetetrahydrofolát je dále potřebný pro přeměnu deoxyuridinmonofosfátu na deoxytymidinmonofosfát
- syntéza NK je tak narušena hned v několika stupních, uvedené mechanismy ale postihují jak nádorové, tak i zdravé buňky
- nádorové buňky by ale měly být postiženy více, protože je v nich intenzivnější proces polyglutamylation (vázaní glutamyllových skupin na metotrexát), polyglutamyllové formy metotrexátu mají větší afinitu k dihydrofolátreduktáze
- antidotum je leukovorin-kyselina tetrahydrolistová

### Nežádoucí účinky:

- toxické projevy hlavně na endotelových a epitelových tkáních (sliznice, kůže), na kůži může způsobit fotosenzibilitu, svědění, exantém, toxickou kožní reakci a zcela výjimečně Lyellův syndrom, alopecie, zvracení, průjem, toxická mukozitida, intestinální krvácení, ulcerace sliznice dutiny ústní i celého zažívacího traktu, působí toxicky na gonády, pokles neutrofilů a trombocytů, dlouhodobé podávání malých dávek může způsobit jaterní poškození (fibróza) osteoporózu, vysoké dávky mají přímou nefrotoxickou aktivitu / u osteogenního sarkomu, imunosupresivní indikací je psoriáza, psoriatická a revmatoidní artritida

### Pemetrexed

- je podobný kyselině listové – inhibuje:
  1. dihydrofolátreduktázu
  2. thymidylát syntázu (deoxyuridin + N5, N10 metyl 4HF → dTMP)
  3. glycinamid ribonukleotid formyltransferázu

### Leukovorin (kyselina folinová)

- derivát metabolitu kyseliny tetrahydrolistové (redukované formy kys. listové)
- zdroj tetrahydrofolátu – nevyžaduje aktivitu DHFR
- používá se při vysokých dávkách metotrexátu nebo s 5-FU (zvýšením aktivity některých enzymů zvyšuje účinek) – ca GIT

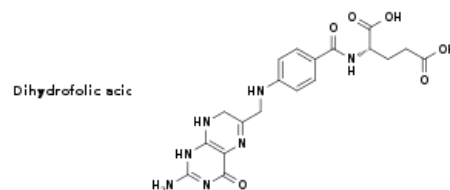
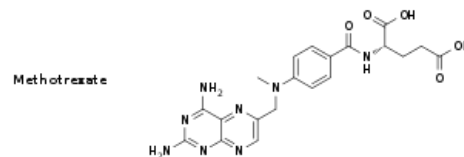
## Analogy purinů

Účinkují:

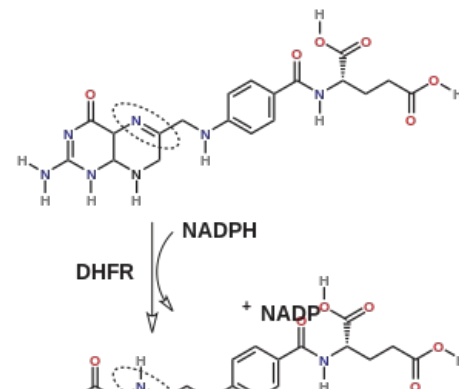
1. inhibicí adenosin deaminázy – **Pentostatin**
2. thiopuriny inhibují syntézu a metabolismus purinů – **Merkaptopurin**

### Nežádoucí účinky:

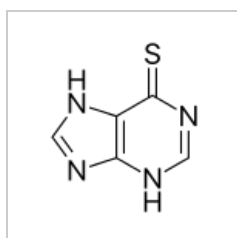
- myelosuprese, toxické poškození sliznic, zažívací potíže (stomatitida, průjem), reverzibilní hepatotoxicita / u akutní lymfatické leukémie a jiných maligních lymfoproliferativních nemocí



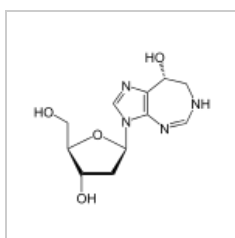
Porovnání metotrexátu a dihydrofolátu



Reakce inhibovaná metotrexátem (redukce dihydrofolátu na tetrahydrofolát)



Merkaptopurin



Pentostatin

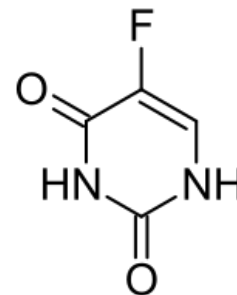
## Analogy pyrimidinů

### 5-fluorouracil (5-FU), capecitabin, gemcitabin

- inhibují thymidylát syntázu (5-FU, Capecitabin) – Ca GIT
- inhibují DNA polymerázu
- inhibují ribonukleotidreduktázu (Gemcitabin) – ca pankreatu
- inhibují metylaci DNA

#### Nežádoucí účinky:

- **5-FU**: mukozitida, myelosuprese, alopecie, fotosenzitivita, hand-foot syndrom, hyperpigmentace / u ca plic, prsu, GIT
- **capecitabin**: jen výjimečně myelotoxicita a alopecie, nevolnost, zvracení, průjem
- **gemcitabin**: myelosuprese, chřipkové příznaky, méně často mukozitida a hepatotoxicita, emetický potenciál není výrazný, alopecie při monoterapii není častá, nefrotoxita s proteinurií a hematurií, dušnost či bronchospasmus jsou řídké

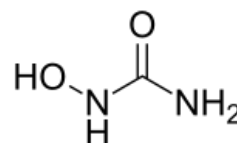


5-fluorouracil

## Inhibitory ribonukleotidreduktázy

### Hydroxyurea

- sloučenina chemicky podobná močovině
- v buňce blokuje enzym ribonukleotidreduktázu, který je zodpovědný za konverzi ribonukleotidů na odpovídající deoxyribonukleotidy
- zablokováním tohoto enzymu se zastaví tvorba deoxyribonukleotidů
- inhibuje však i syntézu pyrimidinů
- uvedené mechanismy poškozují buňky hlavně v S-fázi



Hydroxyurea

#### Nežádoucí účinky:

- myelotoxicita, exantémy, hyperpigmentace, zažívací problémy, nevolnost, zvracení, anorexie, zvýšení jaterních transamináz, hyperbilirubinémie, neurologické problémy, únava, poruchy mikce, funkce ledvin, horečka, akutní pneumonitida, pigmentové proužky na nehtech

## Inhibitory topoizomeráz (S fáze)

### Inhibitory topoizomerázy I

**Topotecan** – ca ovárií + SCLC

**Irinotecan** – ca colon

### Inhibitory topoizomerázy II

**Etoposid** – ca plic, testikulární nádory...

### Inhibitory topoizomerázy II + interkalátory

#### Antracykliny (antracyklinová ATB)

- produkovány kmeny bakterií *Streptomyces*
- kromě inhibice topoizomerázy II působí též interkalačně

**Doxorubicin, Epirubicin** – ca prsu, ovárií, hematologické malignity...

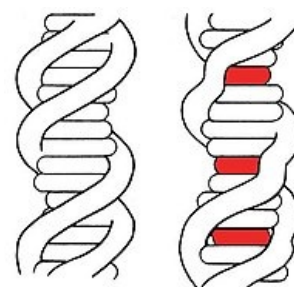
## Látky působící alkylačním nebo interkalačním mechanismem (po celou dobu buněčného cyklu)

### Alkylační činidla

- ve své struktuře obsahují reaktivní alkylové skupiny (elektrofilní), tyto elektrofilní skupiny atakují negativně nabitě (nukleofilní – bohaté na elektrony) části molekul
- nukleofilní skupiny představují ta místa molekul, kde jsou atomy kyslíku, dusíku nebo fosforu (jde o aminoskupiny, imidazolové, karboxylové, sulfhydrylové či fosfátové skupiny)
- elektrofilní skupina vytváří nukleofilní kovalentní vazbu
- alkylace DNA způsobuje mnoho defektů, odloučení purinové báze, zlomy v jednom či ve dvou vláknech DNA, vnitřní vazby v řetězci či mezi řetězci, tím se poškodí genetická informace buňky a není-li závčas opraven, buňka umírá
- účinnost alkylačních cytostatik je tedy závislá na aktivitě reparačních mechanismů jednotlivých buněk
- např. **cyklofosamid** – užívaný u hematologických malignit, silné imunosupresivum

#### Nežádoucí účinky:

- obecně: Tím, že jsou schopna zabít i pomalu proliferující nádorové buňky, poškozují také pomalu



Ukázka interkalace do DNA

proliferující kmenové buňky krvetvorby, způsobují dlouhodobé a někdy trvalé poškození. Dále amenorea, oligospermie vedoucí k trvalé neplodnosti, mutagenní a karcinogenní působení, které může způsobit akutní leukémii nebo myelodysplastický syndrom

- **cyklofosamid:** myelosuprese, uroteliální toxicita, zvracení, alopecie, poškození ledvin, plicní fibróza, porucha sekrece ADH, přechodný DM

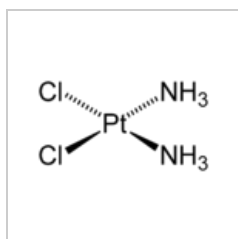
## Platinové deriváty

### Cisplatina, karboplatina, oxaliplatina

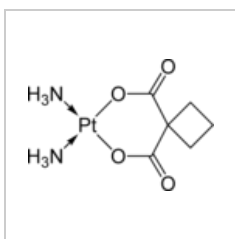
- nealkylují v pravém slova smyslu – nemají alkylovou skupinu – pouze podobný účinek jako alkylační činidla
- váží se s DNA za vzniku interkalačních vazeb znemožňujících replikaci a reparační pochody
- základem kombinovaných chemoterapeutických režimů mnoha solidních tumorů (sarkomy, ca vaječníků, ca plic...)

#### Nežádoucí účinky:

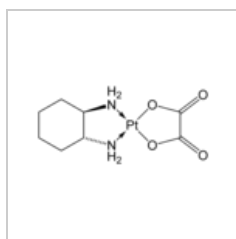
- **cisplatina:** silně nefrotoxická, poškozuje tubulární funkce, což se projevuje poklesem glomerulární filtrace a izolovanými ztrátami Mg, které mohou vést až k tetanii, periferní neuropatie a poškození sluchu, poškození Cortiho orgánu je ireverzibilní, výpad sluchu pro vysoké tóny je běžný, poškození zrakového nervu, kortikální slepota či edém papily jsou výjimečné, emetogenní efekt
- **karboplatina:** méně neurotoxická, útlum krvetvorby, ototoxicita méně, alopecie, méně emetogenní, dermatitida, mukozitida, alergické reakce, svědění kůže, změny chuti
- **oxaliplatina:** senzorická neuropatie (dysestezie končetin, obličej a úst), poruchy polykání, nevolnost, zvracení, není nefrotoxická a ototoxická



Cisplatina



Karboplatina



Oxaliplatina

## Neklasická alkylační činidla

**Dacarbazine** – maligní melanom, hematologické malignity

**Temozolomid** – glioblastom G IV

## Alkylace + interkalace

### Bleomycin

- glykopeptidové ATB
- produkt streptomycet
- HD, testikulární nádory

### Mitomycin

- produkt streptomycet
- ca prsu, ca močového měchýře...

## Ostatní

## Inhibitory enzymů

### Inhibitor farnesyltransferázy

#### Tipifarnib (FTaseI)

- brání přichycení Ras proteinu do buněčné membrány
- bohužel zablokováním farnesyltransferázy může být Ras (K i N) modifikován i geranylgeranyltransferázou
- blokáce obou cest ↑ ↑ ↑ toxicita
- ve fázi klinického výzkumu

### Inhibitory cyklindependentních kináz (CDKi)

#### Selaciclib

- preferenčně inhibuje CDK2, 7 a 9
- *in vitro* aktivuje apoptózu maligních buněk
- ve fázi klinických studií v indikaci NSCLC a leukémie

## Inhibitor proteasomů

### Bortezomib

- inhibitor proteasomu (inhibuje jeho chymotrypsin-like proteolytickou aktivitu)
- vede k zástavě buněčného cyklu stabilizací negativních regulátorů buněčného cyklu (nejsou degradovány) → indukce apoptózy
- prokázána účinnost u myelomu a lymfomu z plášťových buněk

 Podrobnější informace naleznete na stránce *Inhibitory proteazomu*.

## PARP inhibitory

### Poly ADP Ribose Polymerase inhibitor

- PARP se spolu s produktem genů BRCA1/2 podílí na reparaci jednořetězcových a dvouřetězcových zlomů DNA
- více účinný u nádorů s mutací v BRCA1/2

### Olaparib

- povzbuzující výsledky u hereditární formy ca prsu, ca vaječníků a ca prostaty

## Nezařazené

### Trabectedin

- izolován ze sumek
- indikace: sarkomy měkkých tkání
- ne zcela vyjasněný mechanismus účinku
- zdá se, že redukuje molekulární O<sub>2</sub> za vzniku superoxidu auto-redoxním dějem v blízkosti DNA → poškození

### Tensirolimus

- specifický inhibitor mTOR (mammalian target of rapamycin) kinázy, která modifikuje prorůstové signální molekuly
- při nadměrné aktivaci ↑ cyklin D a HIF – stimulace VEGF
- u ca ledvin, kde má často zvýšenou aktivitu

### Oblimersen

- bcl2 antisense oligonukleotid – blokuje produkci BCL2 proteinu – inhibitoru apoptózy
- ve fázi klinického výzkumu

## Odkazy

### Související články

- Protinádorová terapie
- Nežádoucí účinky cytostatické léčby

### Externí odkazy

- Leukoencefalopatie indukovaná cytostatickou léčbou (<https://mefanet.upol.cz/clanky.php?aid=63>)

### Použitá literatura

- přednáška z patobiochemie MUDr. Matějů
- ADAM, Zdeněk, Jiří VORLÍČEK a Jana KOPTÍKOVÁ, et al. *Obecná onkologie a podpůrná léčba*. 1. vydání. Praha : Grada, 2003. 788 s. s. 346. ISBN 80-247-0677-6.