

Rezistence na (chemo)terapii

Rezistence na terapii – většina pokročilých neoperabilních nádorů

Kombinační terapie – omezují vznik rezistence a snižují toxicitu a zvyšují účinnost léčby
(CAF - cyklofosfamid, adriamycin (doxorubicin), fluoruracil v terapii ca prsu)

Rezistence – inherentní (pre-existující)
– získaná

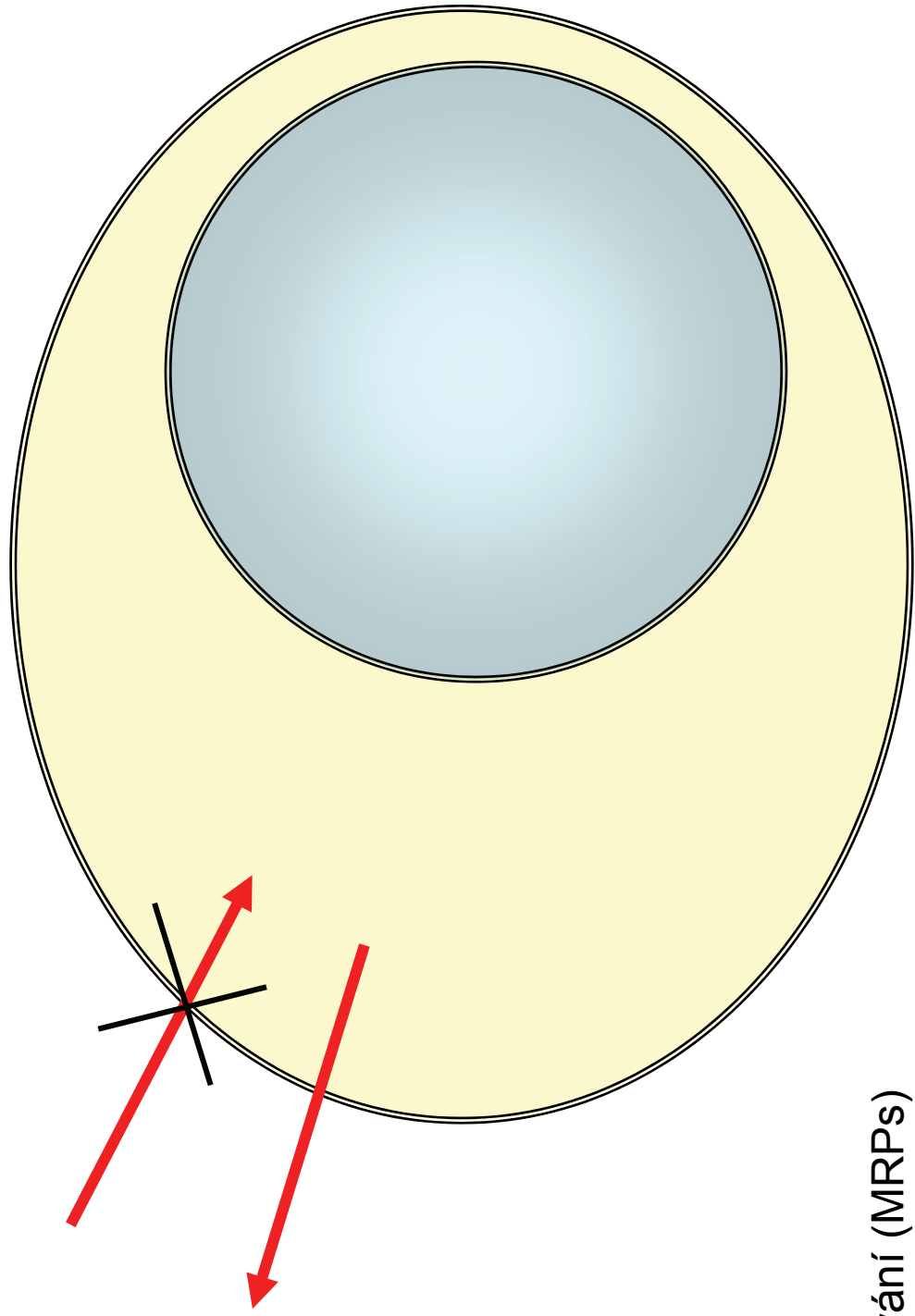
Nádor 1 cm³ – cca 1x10⁹ buněk.

Lze předpokládat 1 rezistentní buňku na 10⁶-10⁷ buněk (genom. instabilita, větší mutační rychlost)

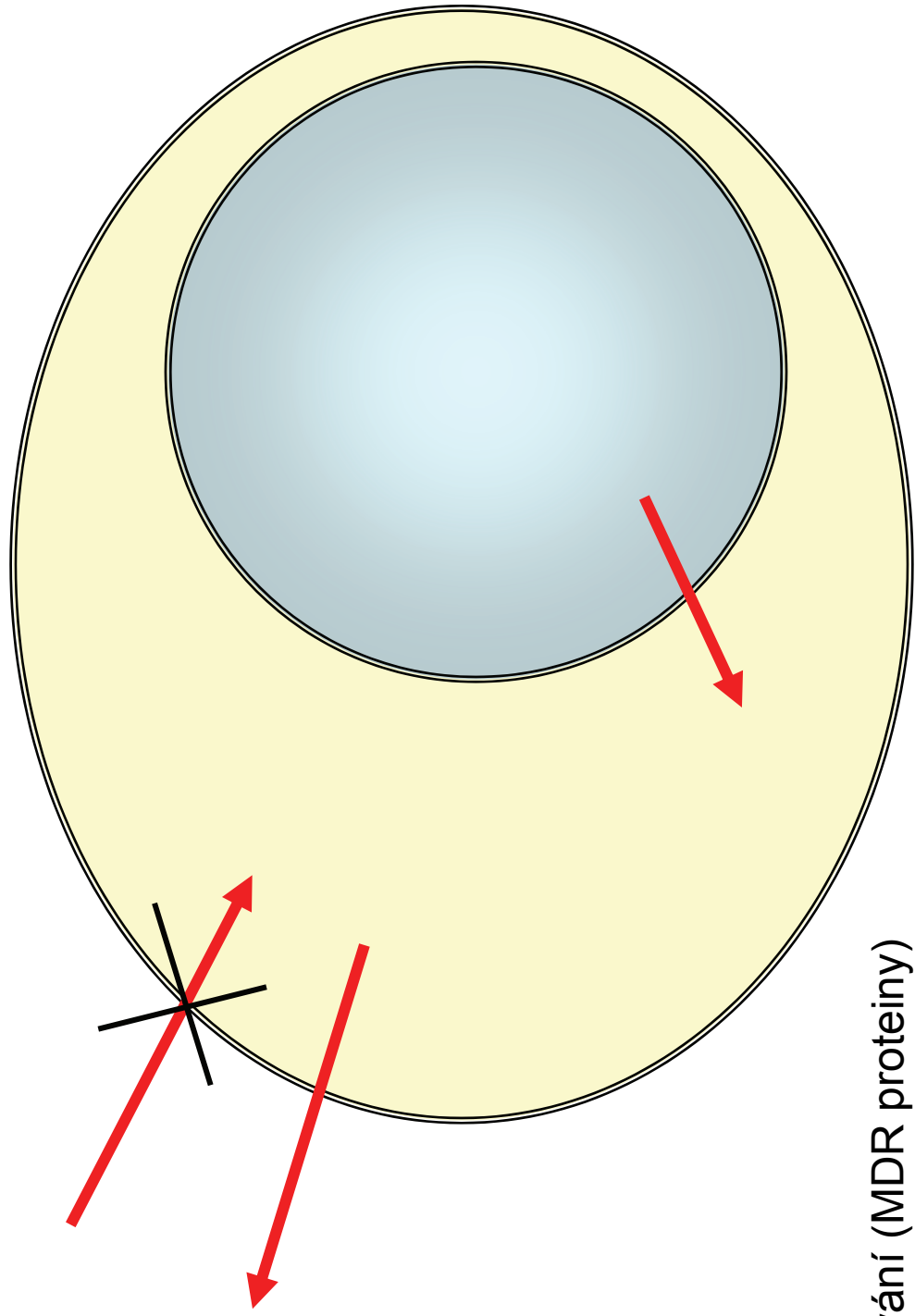
➡ cca 1000-10000 inherentně rezistentních buněk/1 cm³ nádoru?

Pravděpodobnost úspěchu léčby je dána velikostí nádoru.

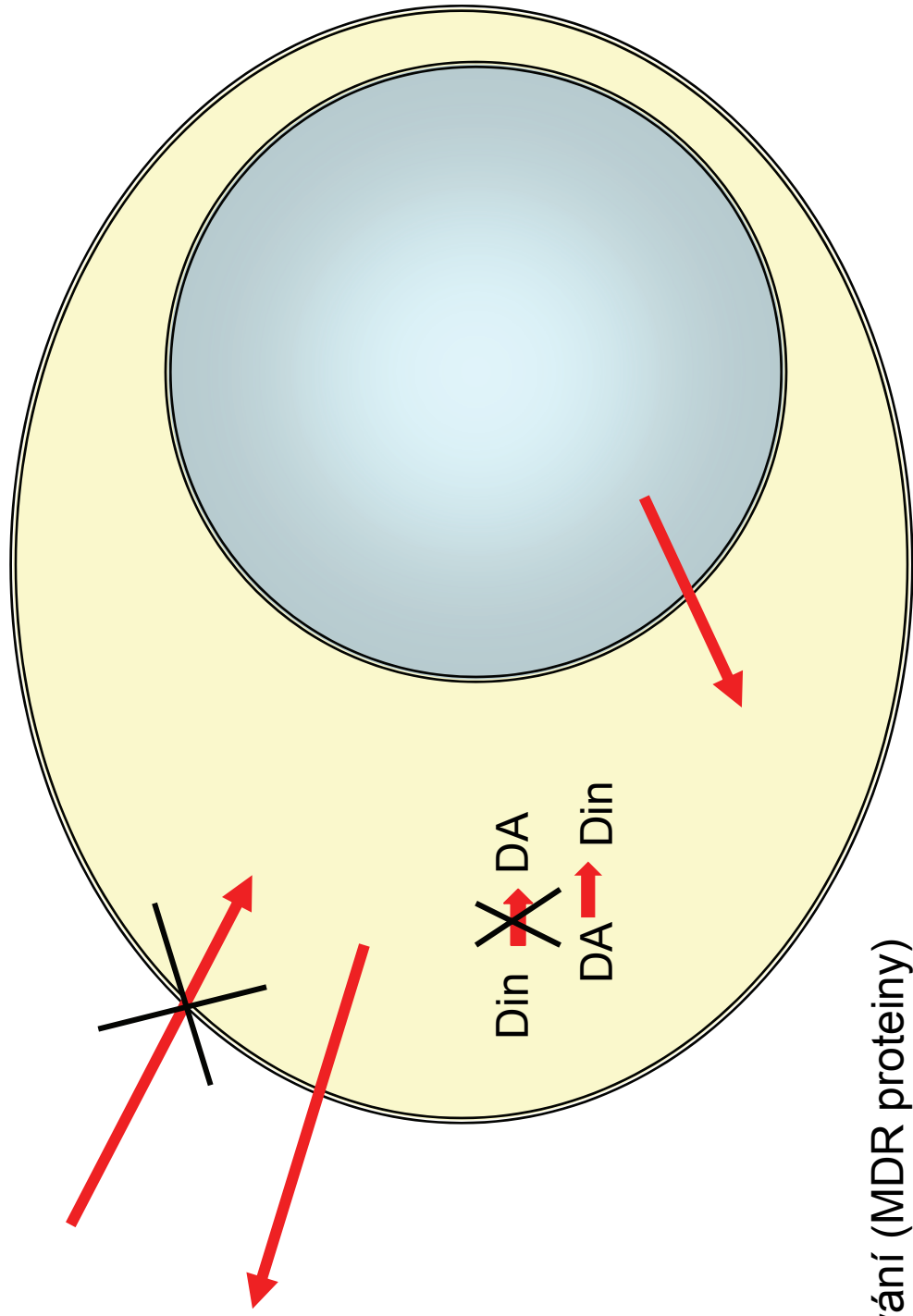
Vzniká rezistence „de-novo“ nebo je to selekce rezistentních klonů?



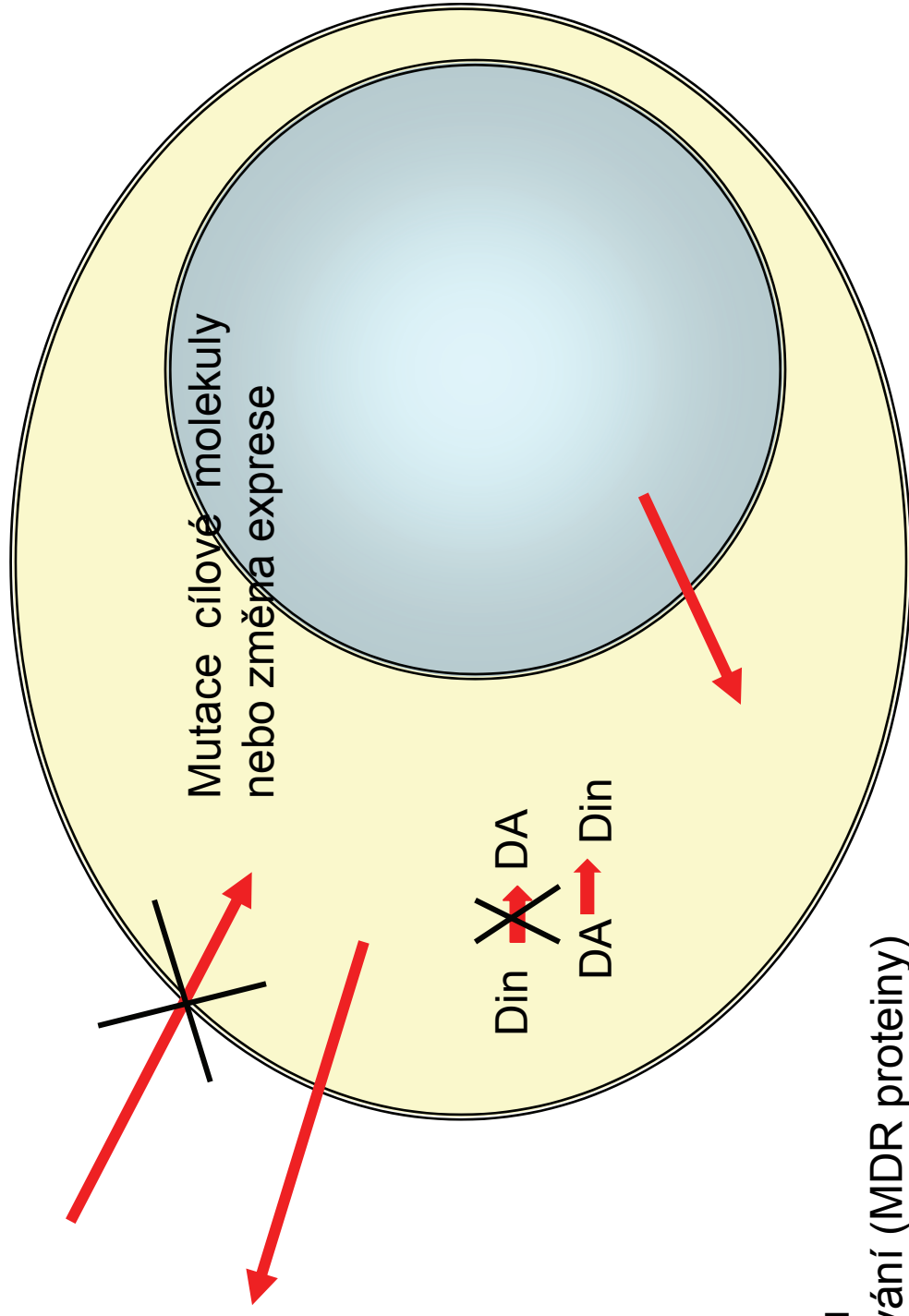
- omezení vstupu
- zesílení vylučování (MRPs)



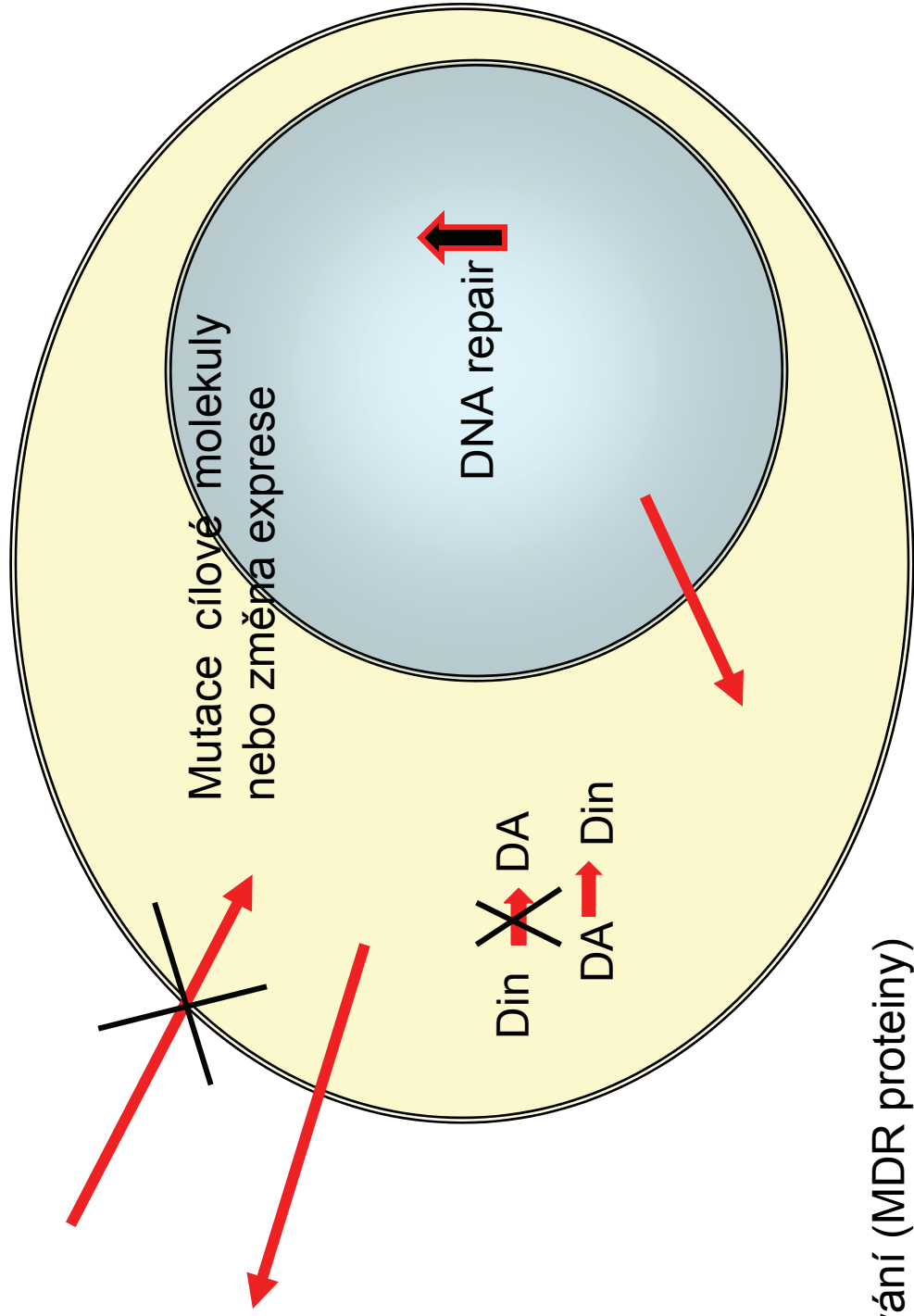
- omezení vstupu
- zesílení vylučování (MDR proteiny)
- porušení nitrobuněčného transportu



- omezení vstupu
- zesílení vylučování (MDR proteiny)
- porušení nitrobuněčného transportu
- snížení aktivity, zvýšení deaktivace



- omezení vstupu
- zesílení vylučování (MDR proteiny)
- porušení nitrobuněčného transportu
- snížení aktivace, zvýšení deaktivace
- mutace cílového proteinu nebo změna exprese

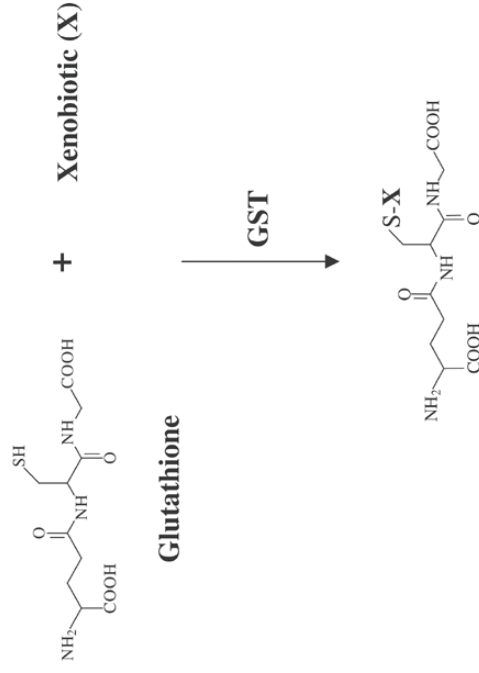


- omezení vstupu
- zesílení vylučování (MDR proteiny)
- porušení nitrobuňového transportu
- snížení aktivity, zvýšení deaktivace
- mutace cílového proteinu
- zvýšení kompenzačních mechanismů (DNA repair, antioxidační ochrana...)

Detoxifikace xenobiotik (fáze I-III)

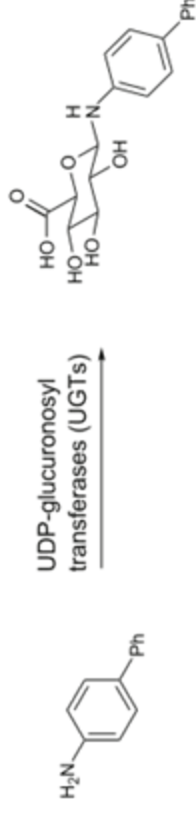
- I. **detoxifikace *via* cytochrom p450** (zvýšení rozpustnosti, hlavně játra)
- II. **konjugace s glutathionem, k. glukuronovou apod.** (dosažení rozpustnosti pro exkreci, reakce s elektrofilny, katalyzuje GST, UDP-glukuronosyl transferáza)
- III. **export pomocí specifických transportérů** (ABC a Vaults)

Konjugace s glutathionem



Glutathione-S-Conjugate

Konjugace s kys. glukuronovou



Export xenobiotik z buňky

ABC transportéry – ATP Binding Cassette rodina (Multi - drug-resistance proteins (MDRs))

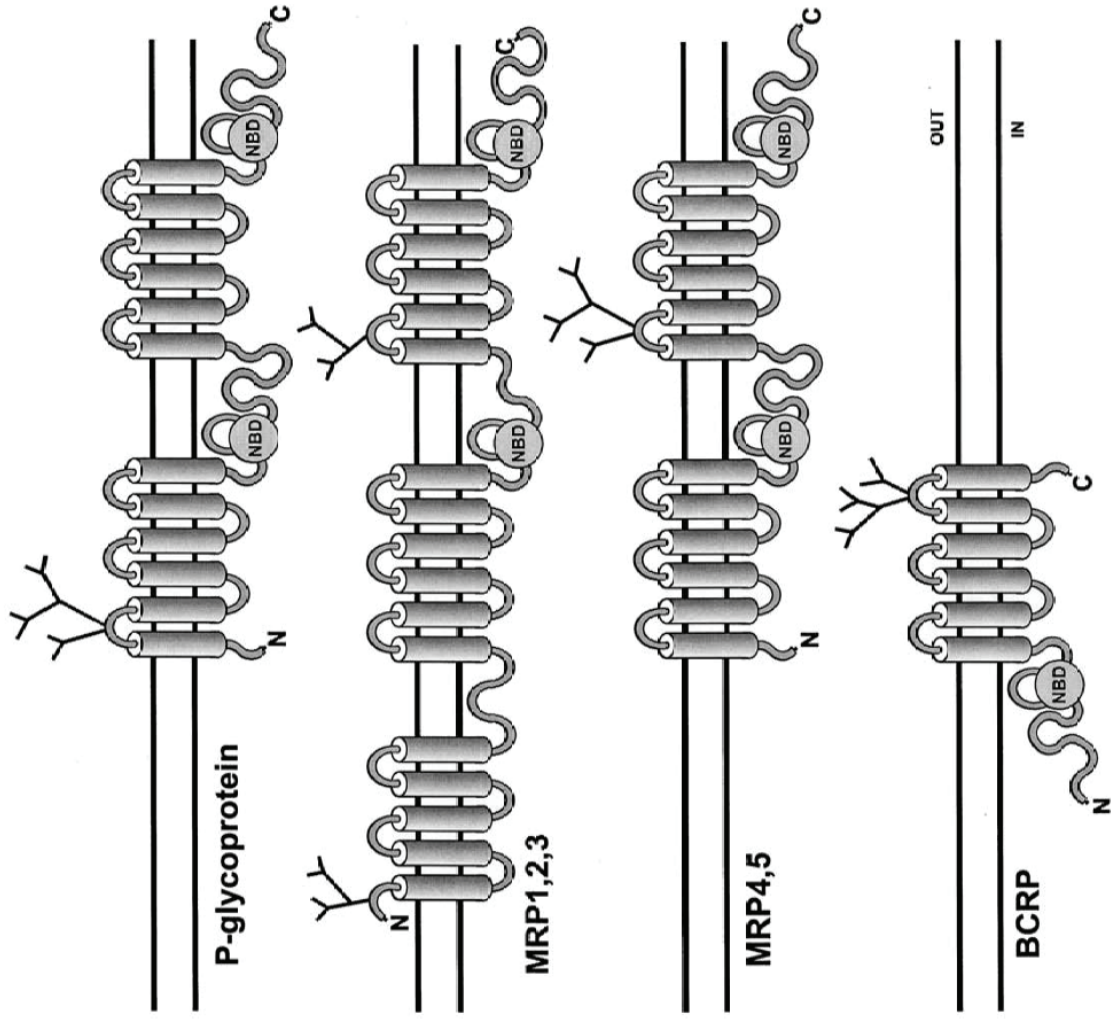
- ABC rodina — cca 50 proteinů
- na plazmatické membráně
- **exportují xenobiotika** (malé hydrofobní molekuly) a jejich konjugáty **ven z buňky** typicky antimitotika, antracykliny, TOPO inhibitory a další...
- overexprese je jednou z hlavních příčin rezistence na chemoterapii, MDR
- podílejí se na činnosti hemato-encefalické bariéry (endotel) a rozhraní oběhů v placentě (sycitiotrofoblasty)
- inhibitory ABC transportérů – terapeutický potenciál

P-glykoprotein
(MDR1, ABCB1)

MRP 1-3
(ABCC1-3)
(multidrug resistance protein)

MRP 4-5
(ABCC4-5)

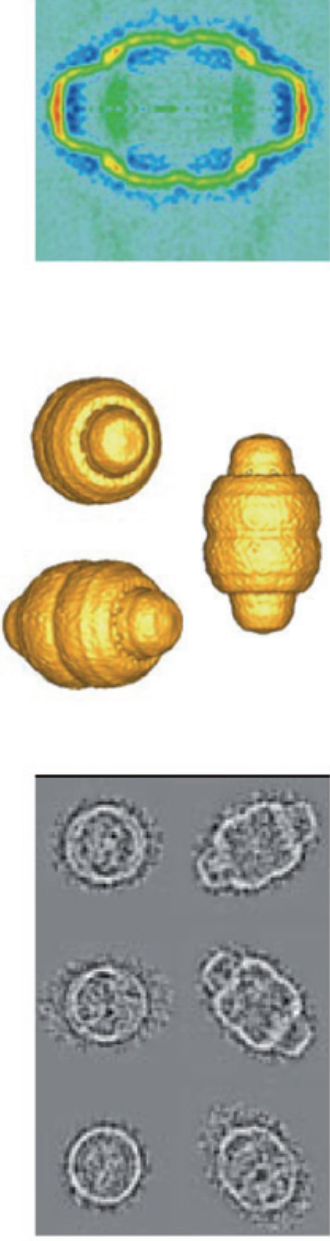
BCRP4
(ABCG2)
(breast cancer resistance protein)



„half transporter“ asi funguje jako homodimer

VAULTS

Duté ribonukleopartikule (70x40 nm, 13 MDa)



VAULTS – dynamické kargo mezi jádrem a cytosolem

VAULTS - 3 proteiny a několik nekódujících RNA

Hlavní složka: **MVP/LRP (major vault protein, lung resistance-related protein)**

MVP/LRP overexprimován v mnoha typech rezistentních nádorových buněk
Inaktivace MVP vede ke kumulaci doxorubicinu v jádře a zvýšené toxicitě

Exportují vaults xenobiotika z jádra do cytosolu???

Poškození DNA nebo inhibice
syntézy

Alkylanty, deriváty Pt, interkalanty a
inhibitory topoizomeráz, antimetabolity a
hydroxyurea

Epigenetická cytostatika

inhibitory DNMTs, HDACs

Účinek na mitotické
vřeténko

vinka-alkaloidy, taxany

Hormonální terapie

tamoxifen

Ostatní

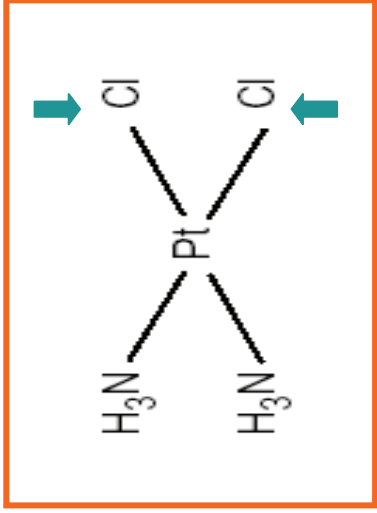
bortezomib

TKIs

imatinib

Rezistence na deriváty platiny

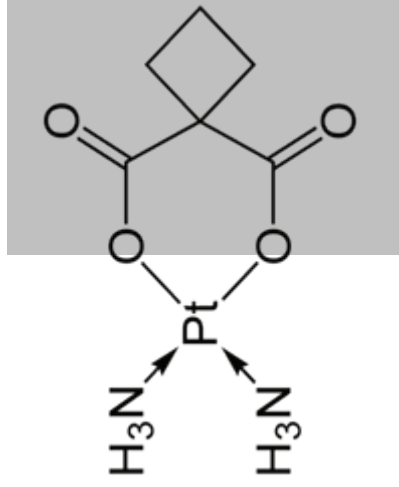
Deriváty platiny s protinádorovým účinkem



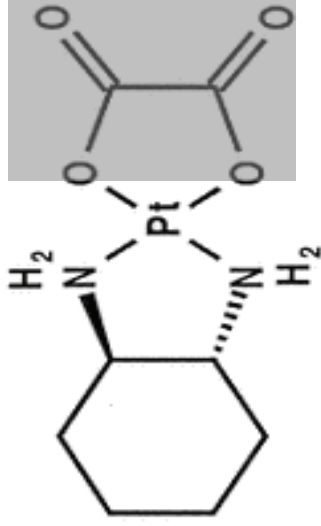
Cisplatina

Vstupují do buňky pasivně a/nebo transportérem CTR1

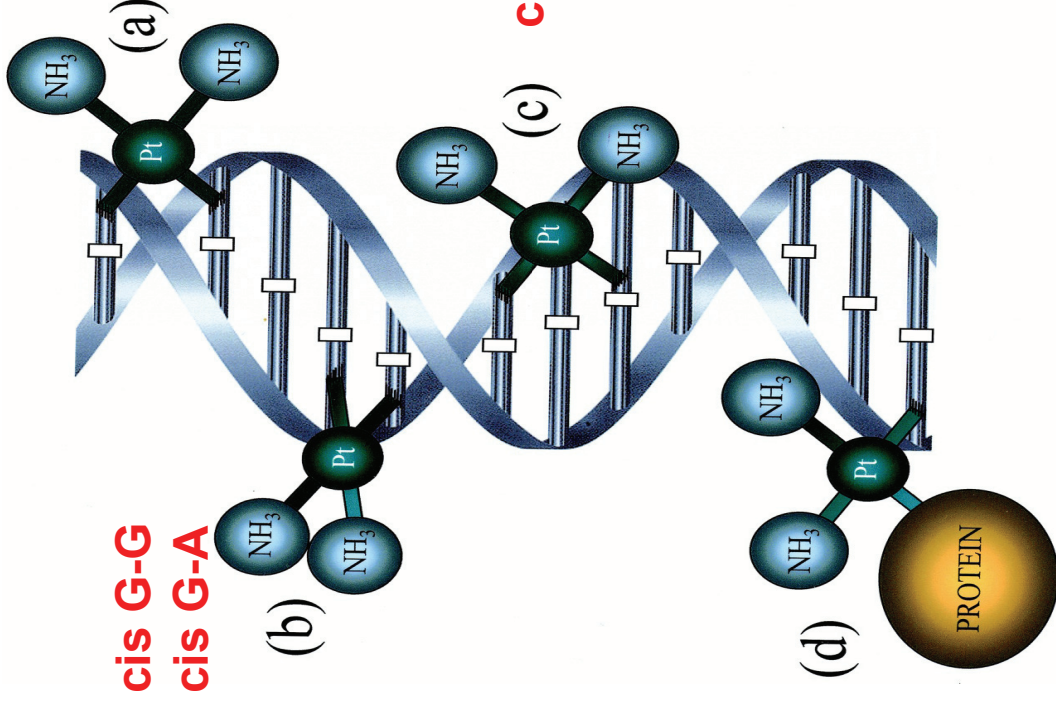
***(trans G-G)
jen vzácně!***



Karboplatina

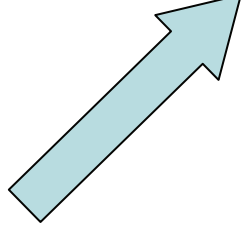
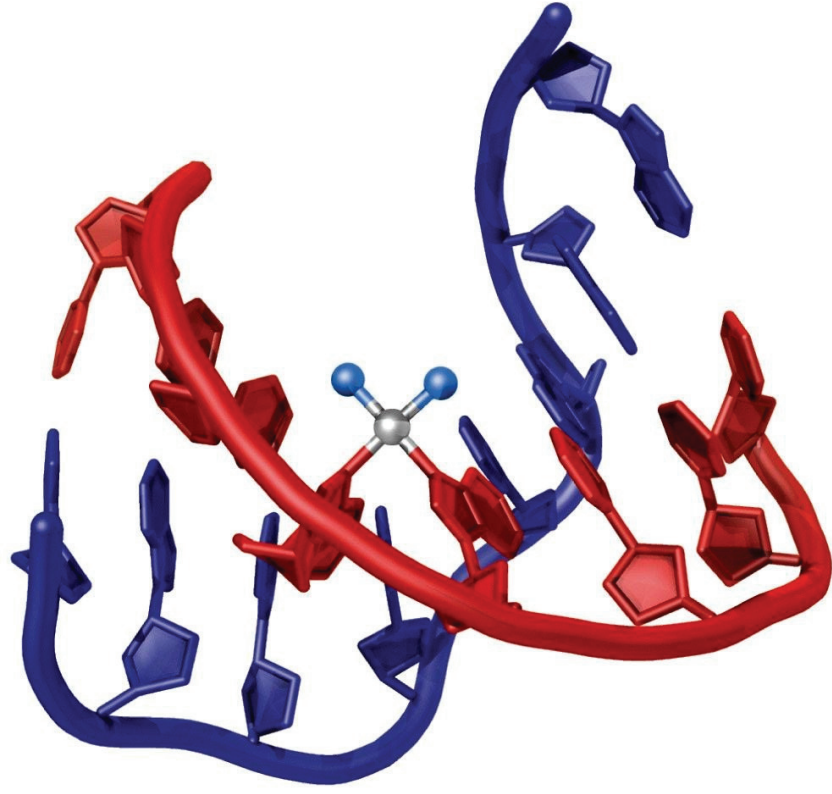


Oxaliplatina



cis G-N-G

Pt-adukty (intrastrand) vedou k distorzi dvoušroubovice DNA (včetně mtDNA)



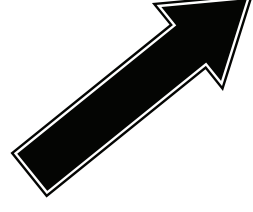
Inhibici replikace

Inhibici transkripce

Poškození telomer (bohaté na G)

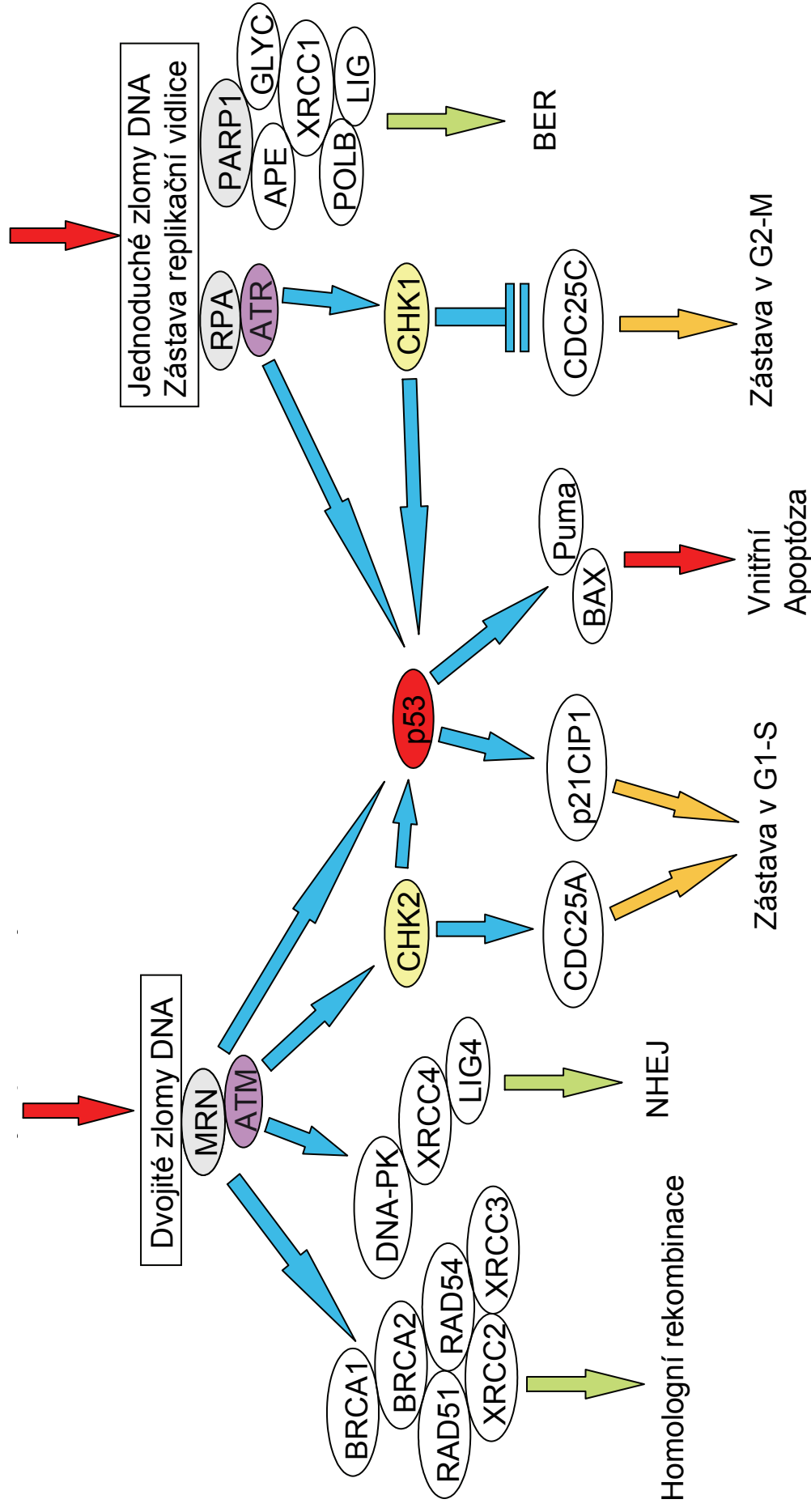


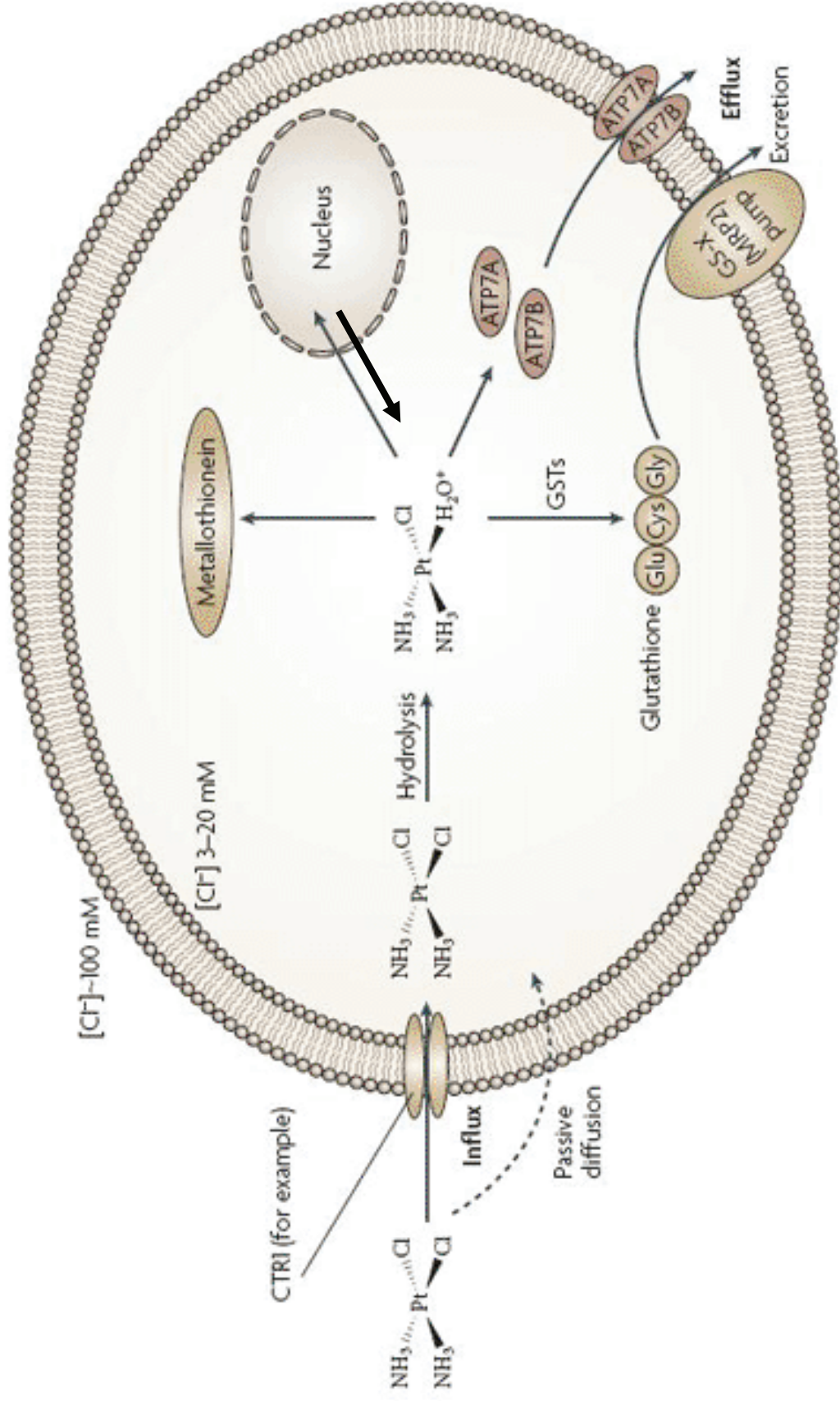
Aktivace DNA oprav



Apoptóza

POŠKOZENÍ DNA, ATM, ATR, p53 a buněčná smrt





Jaké má buňka možnosti?

Rezistence na deriváty platiny



Downregulace transportéru CTR1



Upregulace ATP7A, ATP7B (exportéry mědi)



MDR proteiny



Zvýšená detoxifikace - konjugace s glutathionem nebo MT



Změny v DNA repairu (NER, upregulace ERCC1)



Změny v apoptotických drahách (overexprese BCL2, BCL-XL...)
vyřazení p53

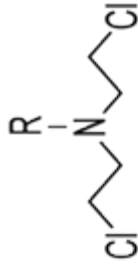
Rezistence na alkylující látky

Alkylační činidla

Látky schopné alkylovat (modifikovat připojením uhlíku nebo uhlíkatého zbytku) především dusíkaté báze (C, A, ale hlavně G). Reaktivní modifikace vede nejčastěji ke vzniku G-G crosslinku (inter-chain nebo intra-chain) následkem je omezení replikace a transkripce $\longrightarrow$ signalizace poškození DNA $\longrightarrow$ Oprava

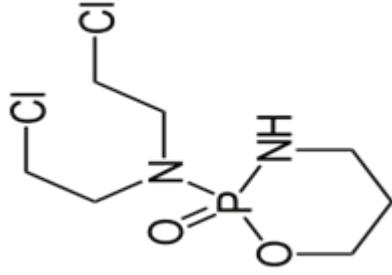
Vstup do buňky???

APOPTÓZA

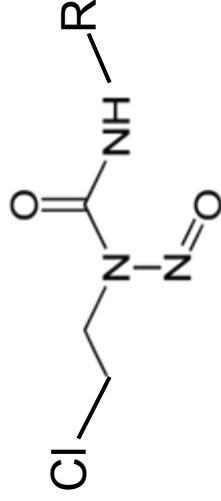


nitrogen mustard

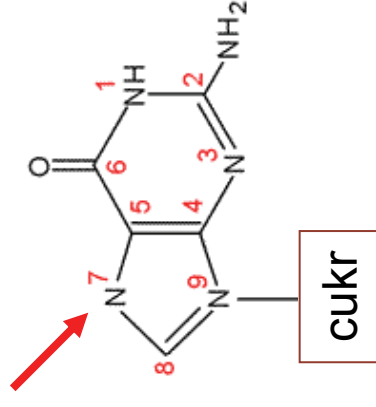
Cyklofosfamid



Chlorethyl nitrosourea



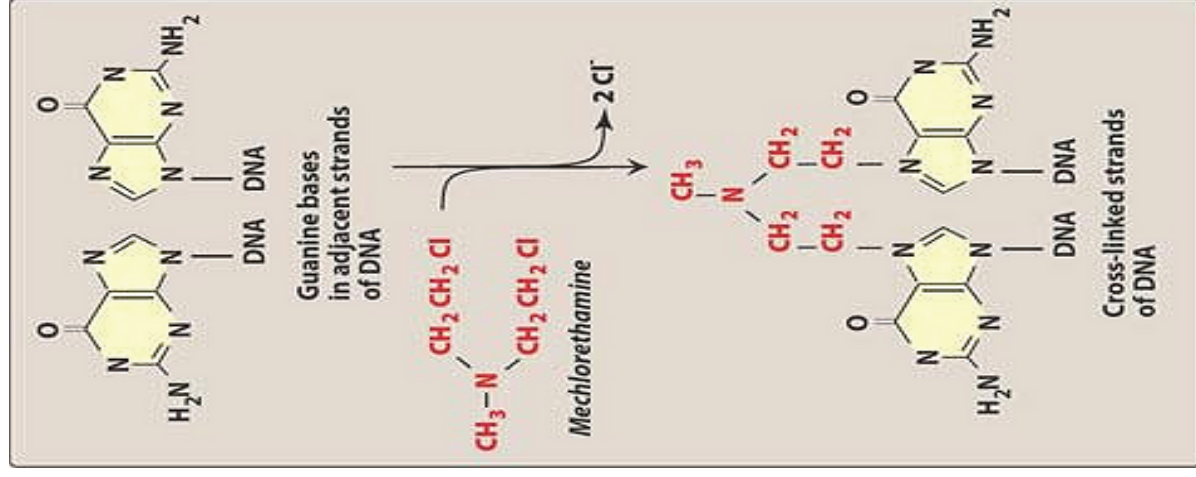
Adukty nejčastěji na G
(v poloze N7)



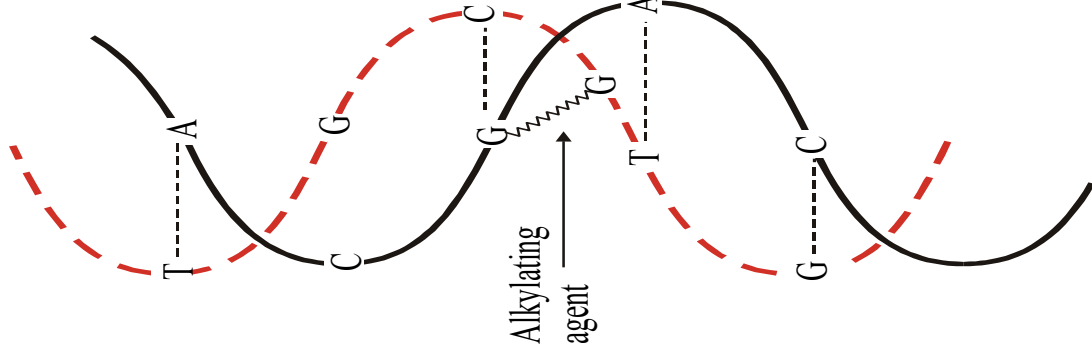
Alkylují ale také proteiny.

Mechanismus účinku alkylačních látek

Vznik INTERSTRAND (meziřetězcového) crosslinku

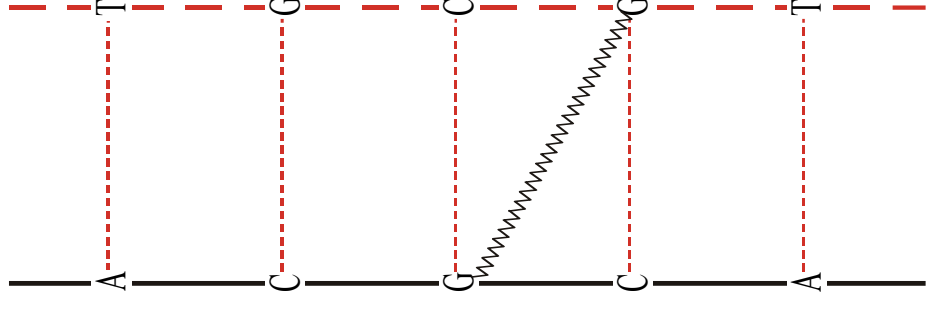


DNA



i.e.

A = adenine
C = cytosine
G = guanine
T = thymine



Tvorba krosslinků
(intra- nebo inter-strand)

Rozeznání poškození
DNA

ATM/ATR

p53

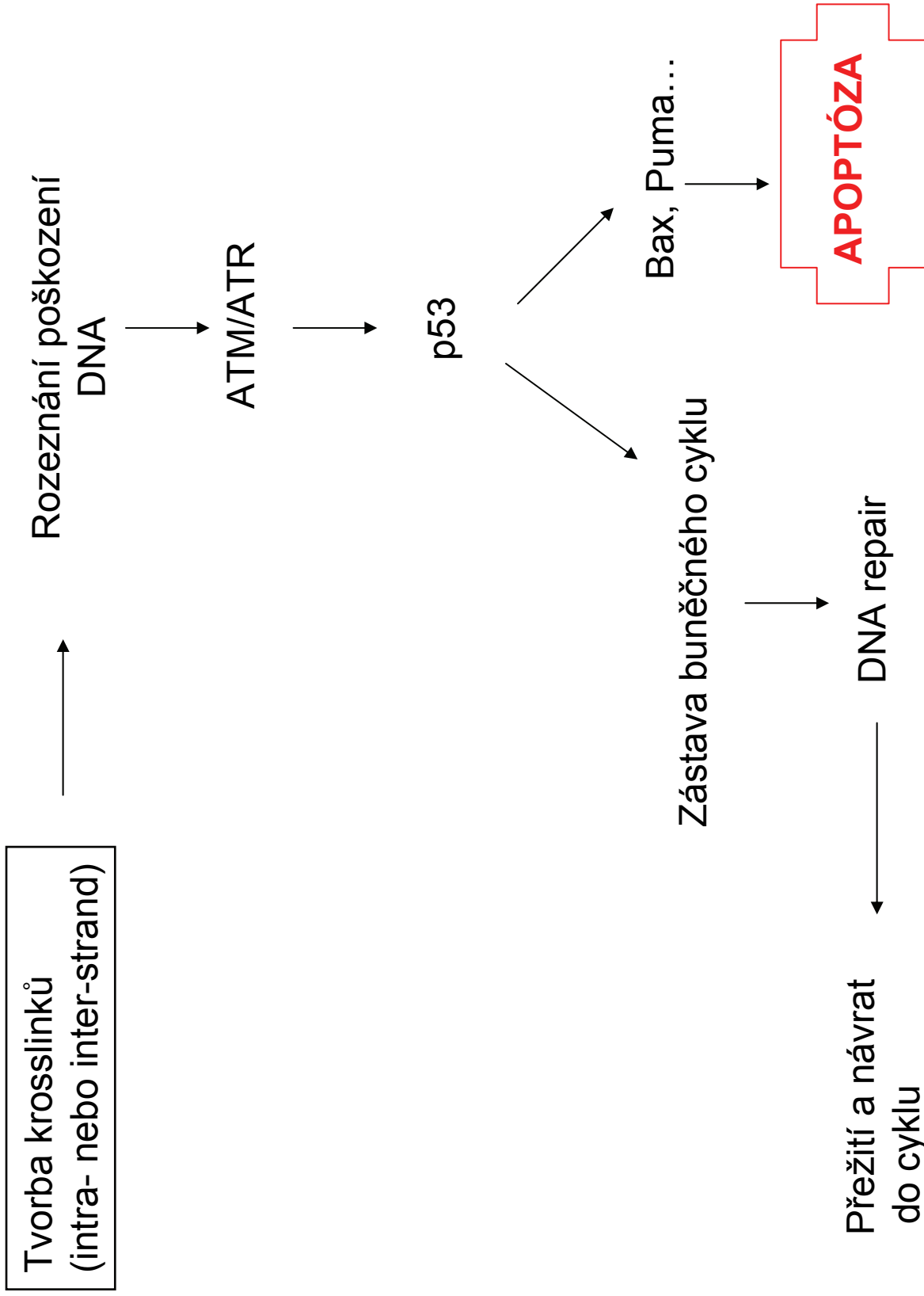
Bax, Puma...

APOPTÓZA

Zástava buněčného cyklu

Přežití a návrat
do cyklu

DNA repair



Rezistence na alkylanty (cyklofosfamid)



Cyklofosfamid je prodrug – musí být nejprve aktivován.

Aldehyd dehydrogenáza (cyklofosfamid a další)

Enzym který detoxifikuje primární metabolit cyklofosfamidů



Detoxifikace (konjugace glutathionu -GST,GSH)



Ukládání do metallothioneinu



DNA repair

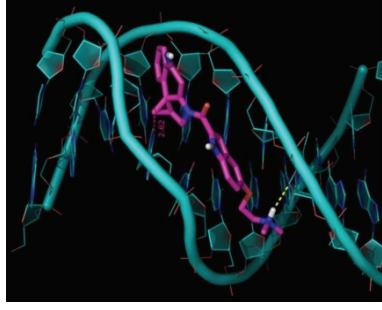
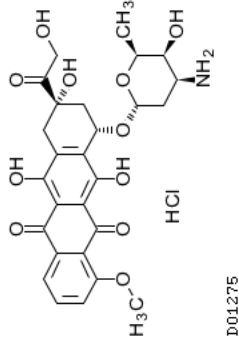
Nejsou substrátem pro MDR proteiny

Rezistence na antracykliny a inhibitory topoizomeráz

Interkalační látky (antracykliny)

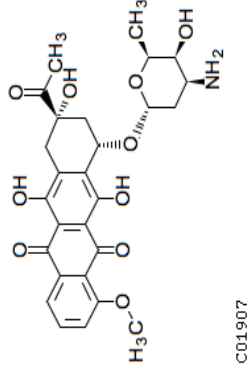
Doxorubicin

(komerční název adriamycin,
idarubicin)



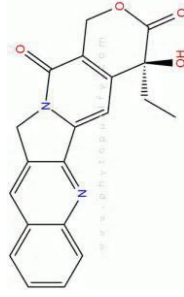
Interkalují se a inhibují TOPOII
→
+ generují volné radikály

Daunorubicin



TOPOI

Irinotekan a topotekan

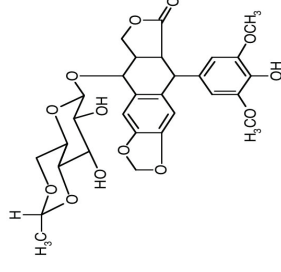


Jednořetězcové zlomy

Inhibitory topoizomeráz

TOPOII

Etoposid



Dvouřetězcové zlomy

Rezistence na inhibitory topoizomeráz a antracykliny

Irinotekan, topotekan
TOPOI

etoposid
TOPOII

antracykliny
TOPOII
+ generace radikálů



glukuronidace



glukuronidace



glukuronidace



TOPOI + mutace



TOPOI + mutace



TOPOI + mutace



DNA repair



DNA repair



DNA repair



MDR proteiny



MDR proteiny



MDR proteiny



Antiapoptotické
procesy



Antiapoptotické
procesy



Antiapoptotické
procesy



SOD, MnSOD, GSTs

Rezistence na antimetabolity

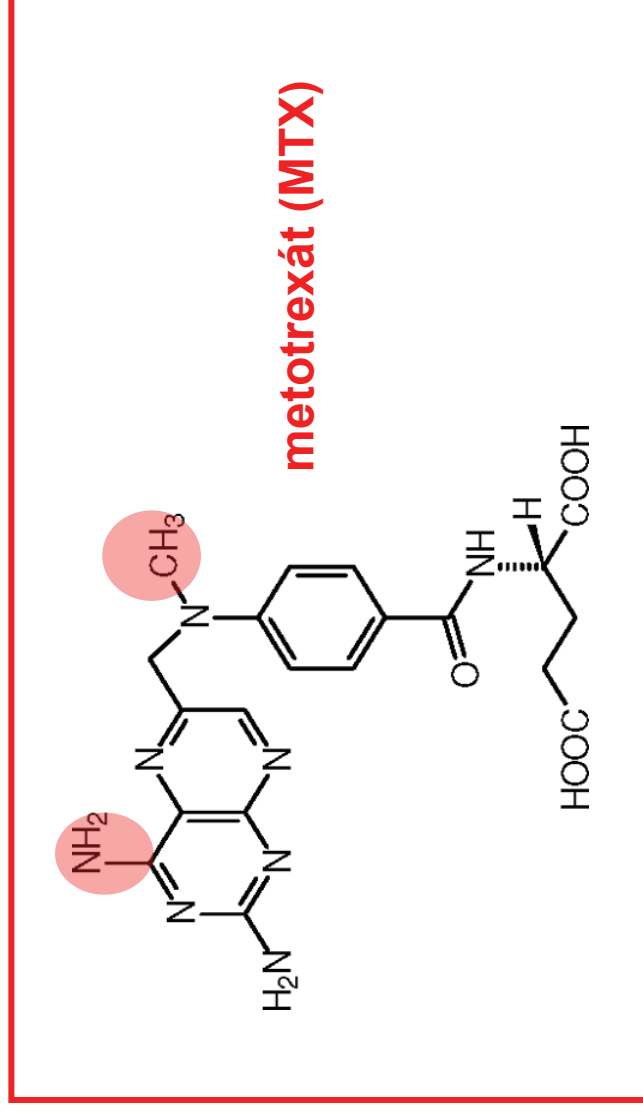
- antifoláty
- antibáze
- antinukleosidy

Antifoláty – inhibitory DHFR

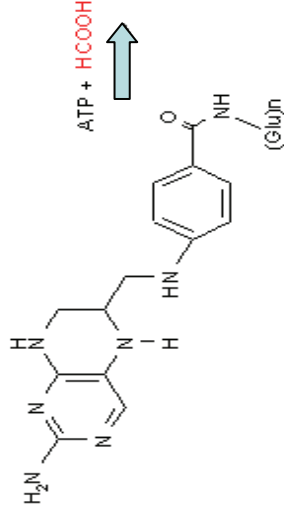


Nature Reviews | Cancer

Sidney Farber

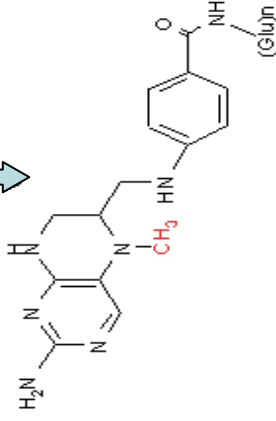
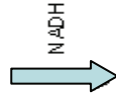
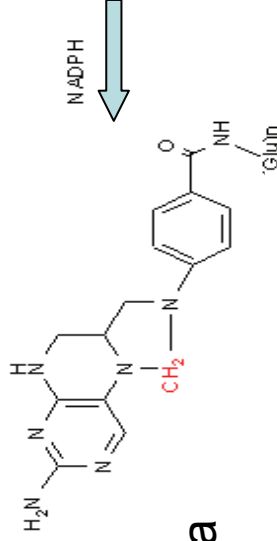


THF



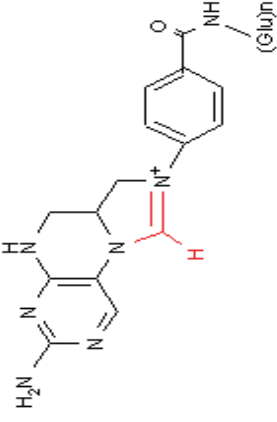
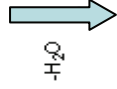
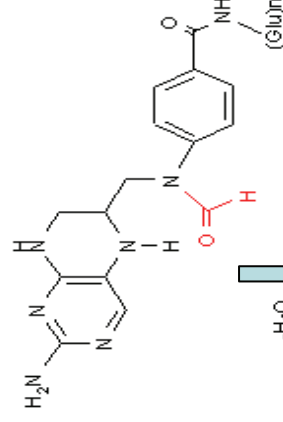
Tymidylát syntéza
dUMP → dTMP

Metylen-THF



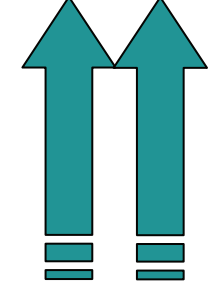
Metyl-THF

Formyl-THF



Metenyl-THF

De novo
syntéza
purinů

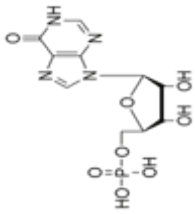


IMP

THF je donor **jednouhlíkových** zbytků (nesených N5 a N10) pro několik biochemických reakcí

PURINY

*Syntéza
De novo*



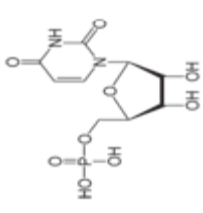
PRPP

IMP

Ribózo 5-P

PYRIMIDINY

*Syntéza
De novo*



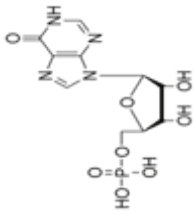
UMP

PPi

karbamoyl fofsát

PURINY

Syntéza De novo



IMP

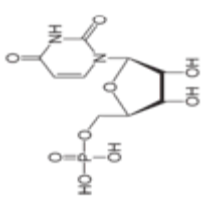
PRPP

Ribózo 5-P

karbamoyl fofsát

PYRIMIDINY

Syntéza De novo



UMP

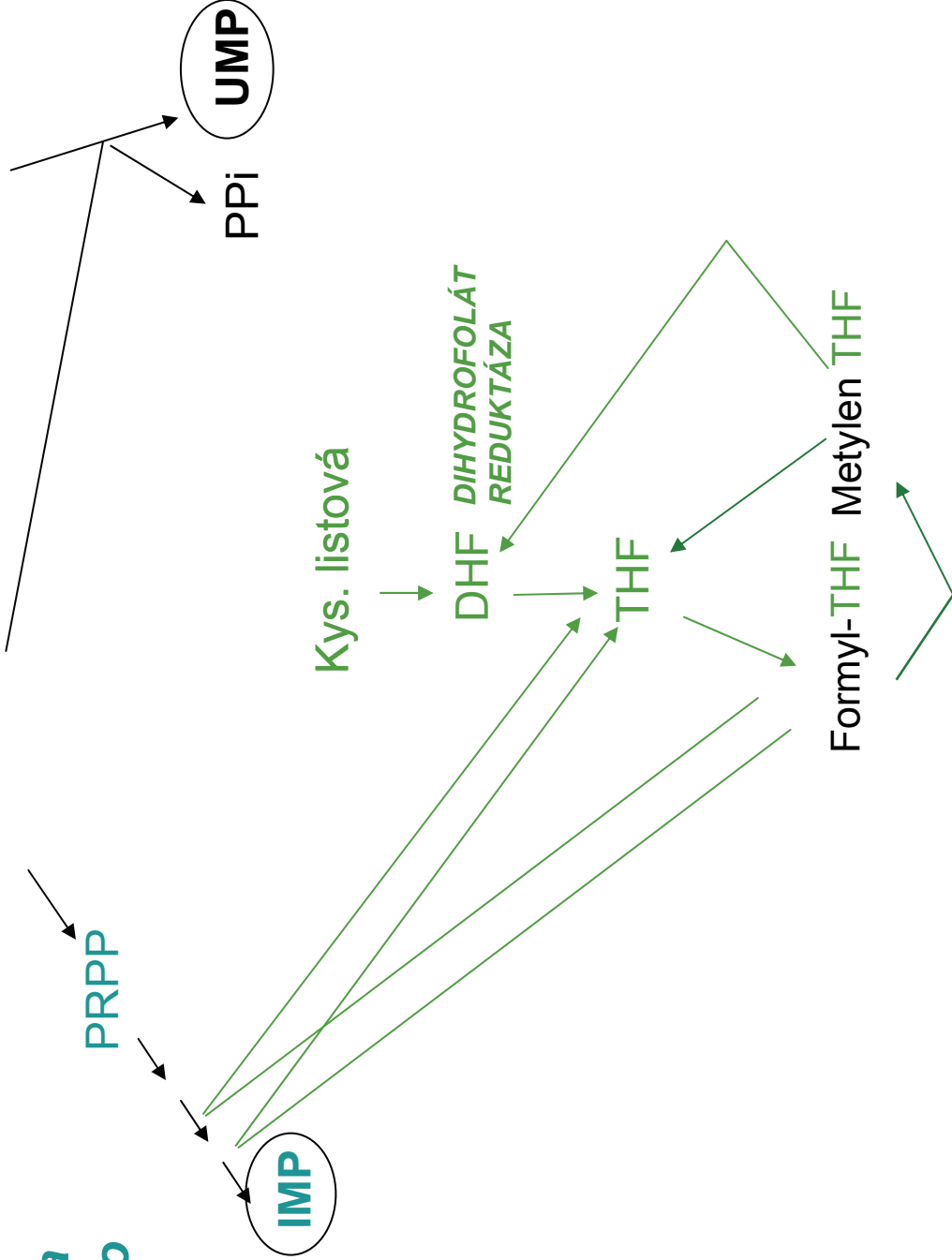
PPi

Kys. listová

DHF DIHYDROFOLÁT
REDUKTÁZA

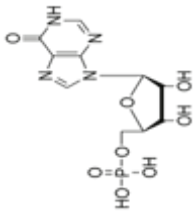
THF

Formyl-THF Metylen THF



PURINY

Syntéza De novo



IMP

AMP

GMP

ADP

GDP

ATP

GTP

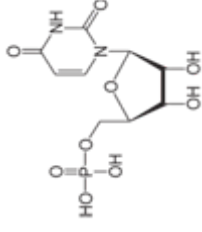
Ribózo 5-P

PRPP

karbamoyl fofsát

PYRIMIDINY

Syntéza De novo



UMP

PPi

Kys. listová

DHF DIHYDROFOLÁT
REDUKTÁZA

THF

Formyl-THF Metylen THF

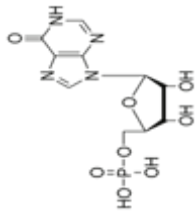
dGDP

RIBONUKLEOTID
REDUKTÁZA

dADP

PURINY

Syntéza
De novo



IMP

AMP

GMP

ADP

GDP

ATP

GTP

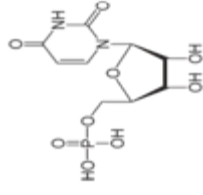
Ribózo 5-P

PRPP

karbamoyl fofsát

PYRIMIDINY

Syntéza
De novo



UMP

UDP

UTP

CTP
SYNTÁZA

CTP

dUMP

THYMIDYLÁT
SYNTÁZA

dTMP

dTTP

Kys. listová

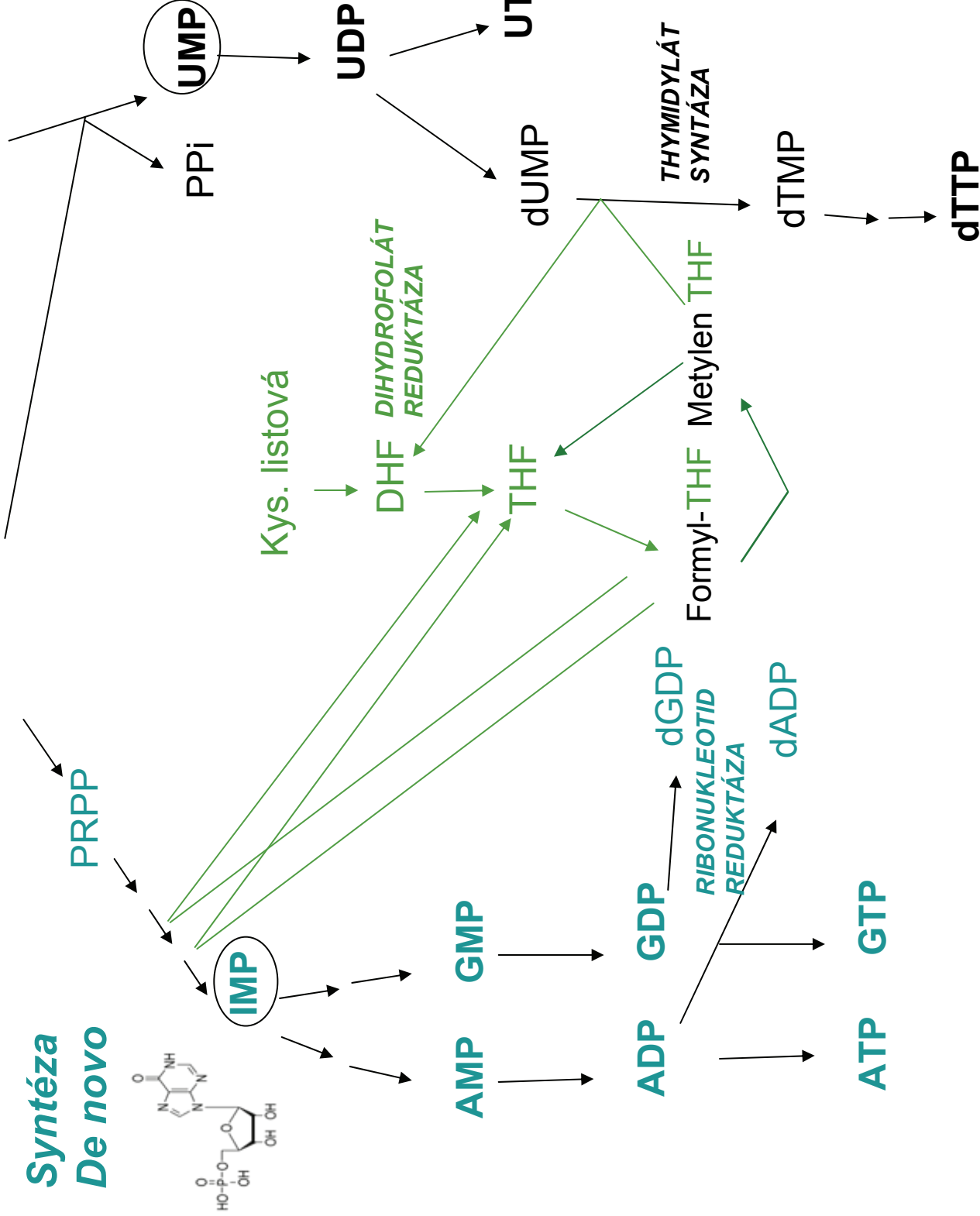
DHF DIHYDROFOLÁT
REDUKTÁZA

THF

Formyl-THF Metylen THF

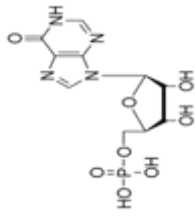
dGDP
RIBONUKLEOTID
REDUKTÁZA

dADP



PURINY

Syntéza
De novo



IMP

AMP

GMP

ADP

GDP

ATP

GTP

Ribózo 5-P

PRPP



Kys. listová

DHF DIHYDROFOLÁT
REDUKTÁZA

THF

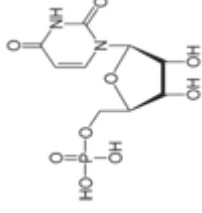
Formyl-THF Metylen THF

MTX



PYRIMIDINY

Syntéza
De novo



UMP

UDP

UTP

CTP
SYNTÁZA

CTP

dUMP

THYMYDYLÁT
SYNTÁZA

dTMP

dTTP

karbamoyl fofsát

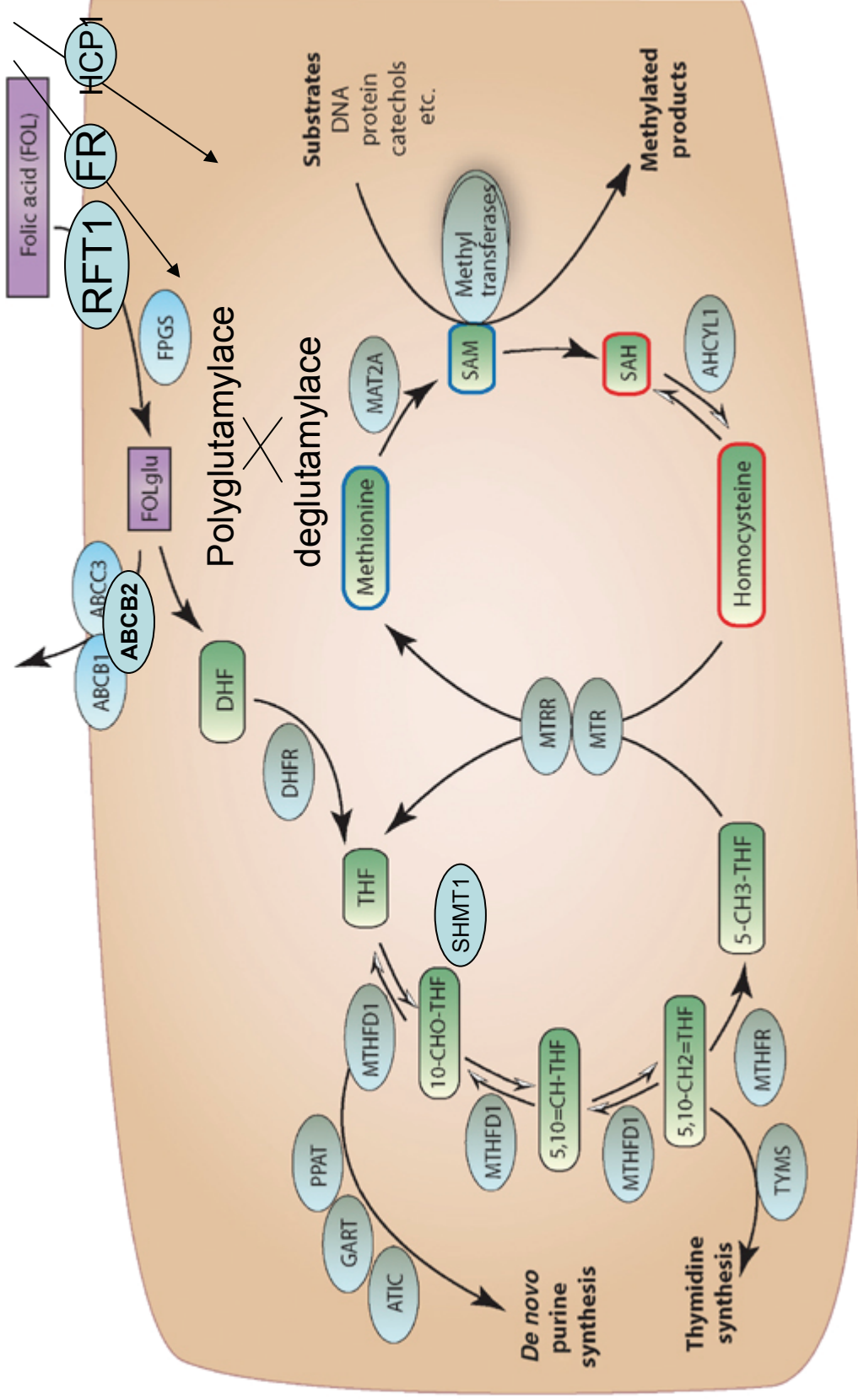
PPi

dGDP

RIBONUKLEOTID
REDUKTÁZA

dADP

MTX



FPGS – folát polyglutamyl syntáza

SHMT1 – serinhydroxymetyl transferáza

DHFR - dihydrofolát reduktáza

MTHFD1 - trifunkční methylenetetrahydrofolát dehydrogenáza

MTHF- methylenetetrahydrofoláte reduktáza

 **RFC** (reduced folate transporter) – mutace, exprese, specifická
Folátové receptory (FR α , β) a **HCP1** – částečná úloha v
transportu

 **MDR proteiny** (ale jen pro málo glutamylované 1-3)

 POLYGLUTAMYLACE pro udržení v buňce, zabránění effluxu a zvýšení
afinity **folát polyglutamyl syntáza (FPGS)**, snížená exprese, změna
specifity

 DEGLUTAMYLACE lysozomálními **gamma-glutamyl hydrolázami**

 **DHFR** (amplifikace, overexprese, mutace)

 **TS** (amplifikace, overexprese)

? GARFT (AICAR) změny nenalezeny

Rezistence na antimetabolity

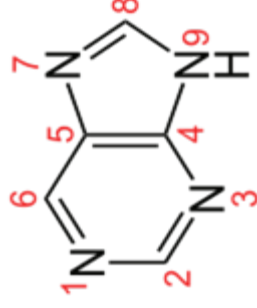
- antifoláty
- antibáze
- antinukleosidy

ANTIBÁZE (antipuriny)

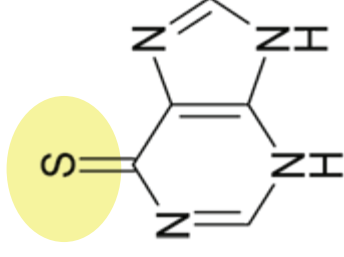
6-merkaptopurin

(analog hypoxantinu, inhibuje salvage dráhu)

Terapie ALL u dětí
1950s



PURIN

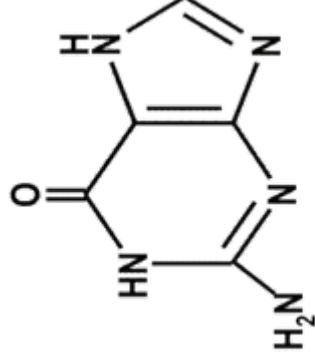


6-merkaptopurin

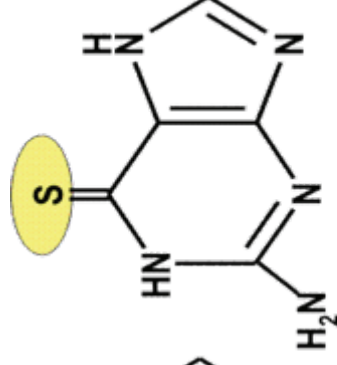
thioguanin

(analog guaninu, inhibuje salvage dráhu)

Terapie leukemií
1950s

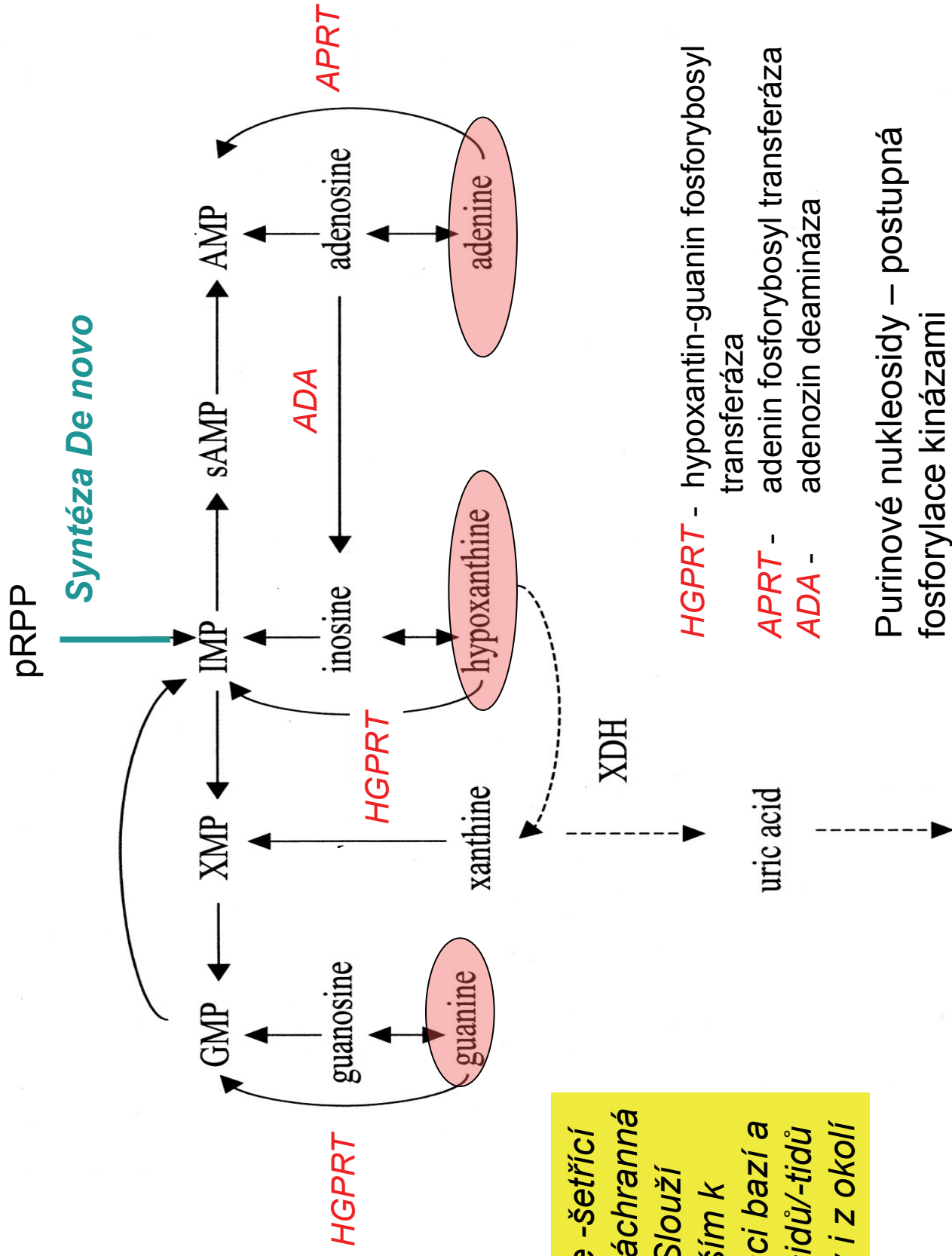


Guanine



6-Thio-Guanine

Purinová „salvage“ dráha



Salvage -šetřící dráha, záchranná dráha. Slouží především k reutilizaci bazí a nukleosidů/-tidů z buňky i z okolí

Rezistence na purinové anti-báze
(6-mercaptopurin, thioguanin)



Hypoxantin-guanin fosforibosyltransferáza (HGPRT)



Thiopurin methyltransferáza



5'Nuklotidáza 2

???

Merkaptopurin
metyltransferáza

6-thio G

De novo

5' nuklotidáza 2

6-MTIMP

6-thioGMP

6-thio
GTP

HGPRT

RNR

HGPRT

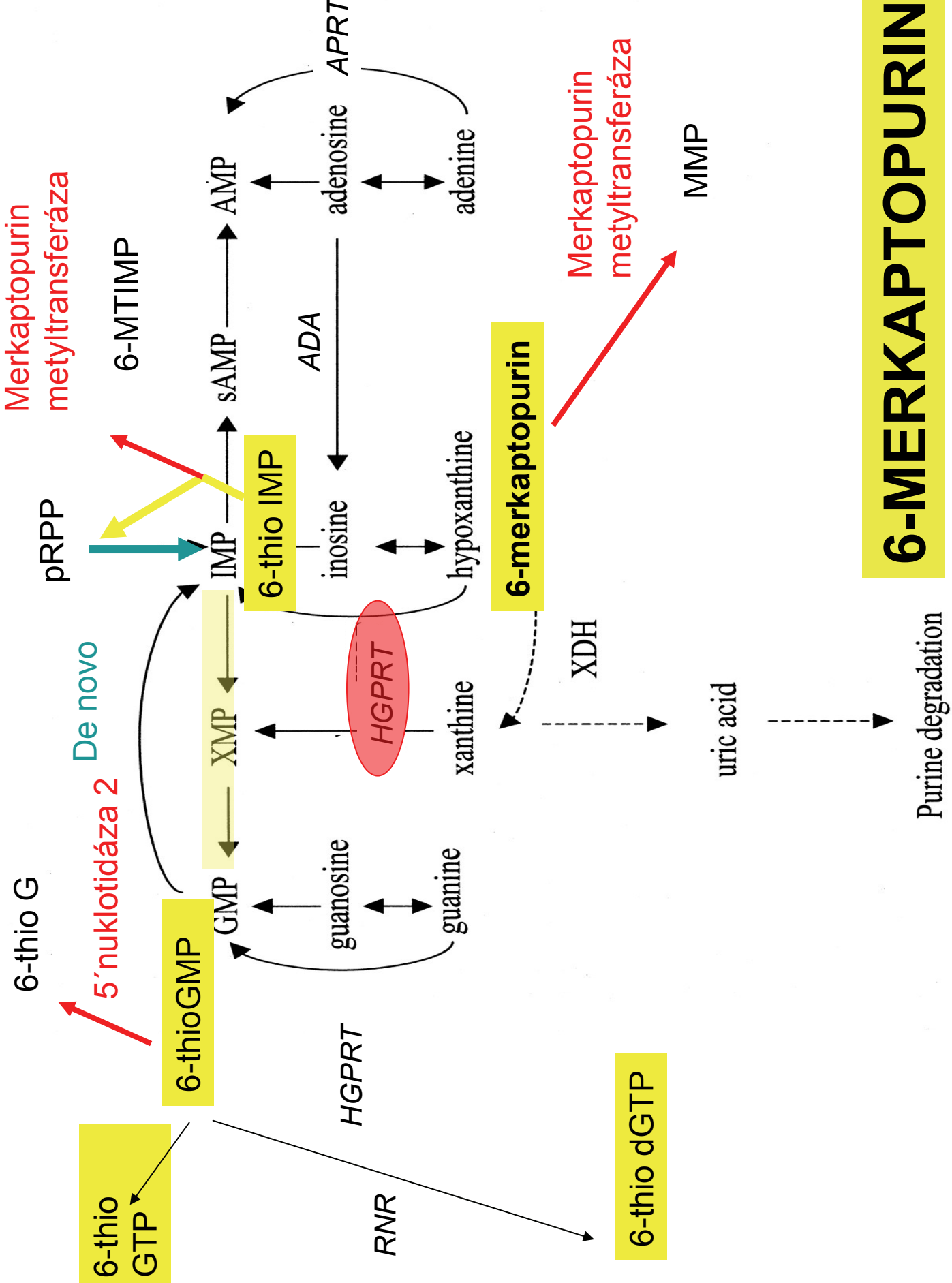
6-merkaptopurin

Merkaptopurin
metyltransferáza

MMP

6-MERKAPTOPURIN

Purine degradation



6-THIOGUANIN

6-thio G

6-thio
GTP

5' nuklotidáza 2

6-thioGMP

HGPRT

RNR

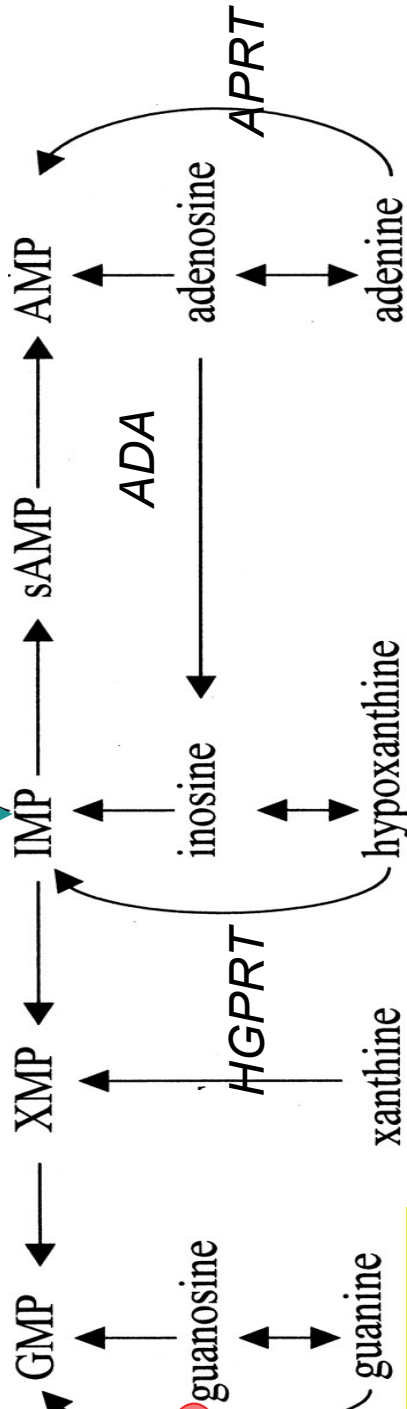
6-thioguanin

6-thio dGTP

Inkorporace do DNA

pRPP

De novo



HGPRT - hypoxantin-guanin fosforybosyl transferáza

APRT - adenin fosforybosyl transferáza

ADA - adenzin deamináza

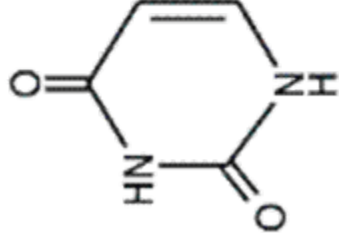
RNR - ribionukleotid reduktáza

Purine degradation

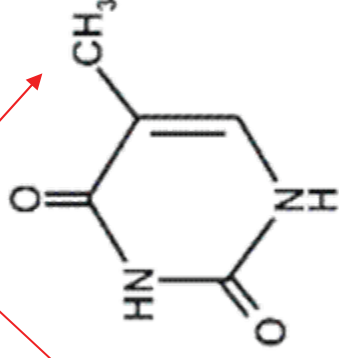
ANTIBÁZE (antipuriny)

5-FU (5-fluorouracil)

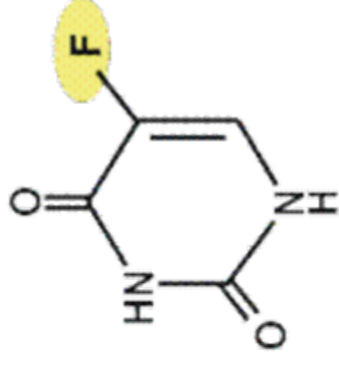
Funguje jako **Inhibitor** **tymidylát syntázy**, která při reakci dUMP na dTMP nahrazuje vodík na pozici 5 metylovou skupinou.



U



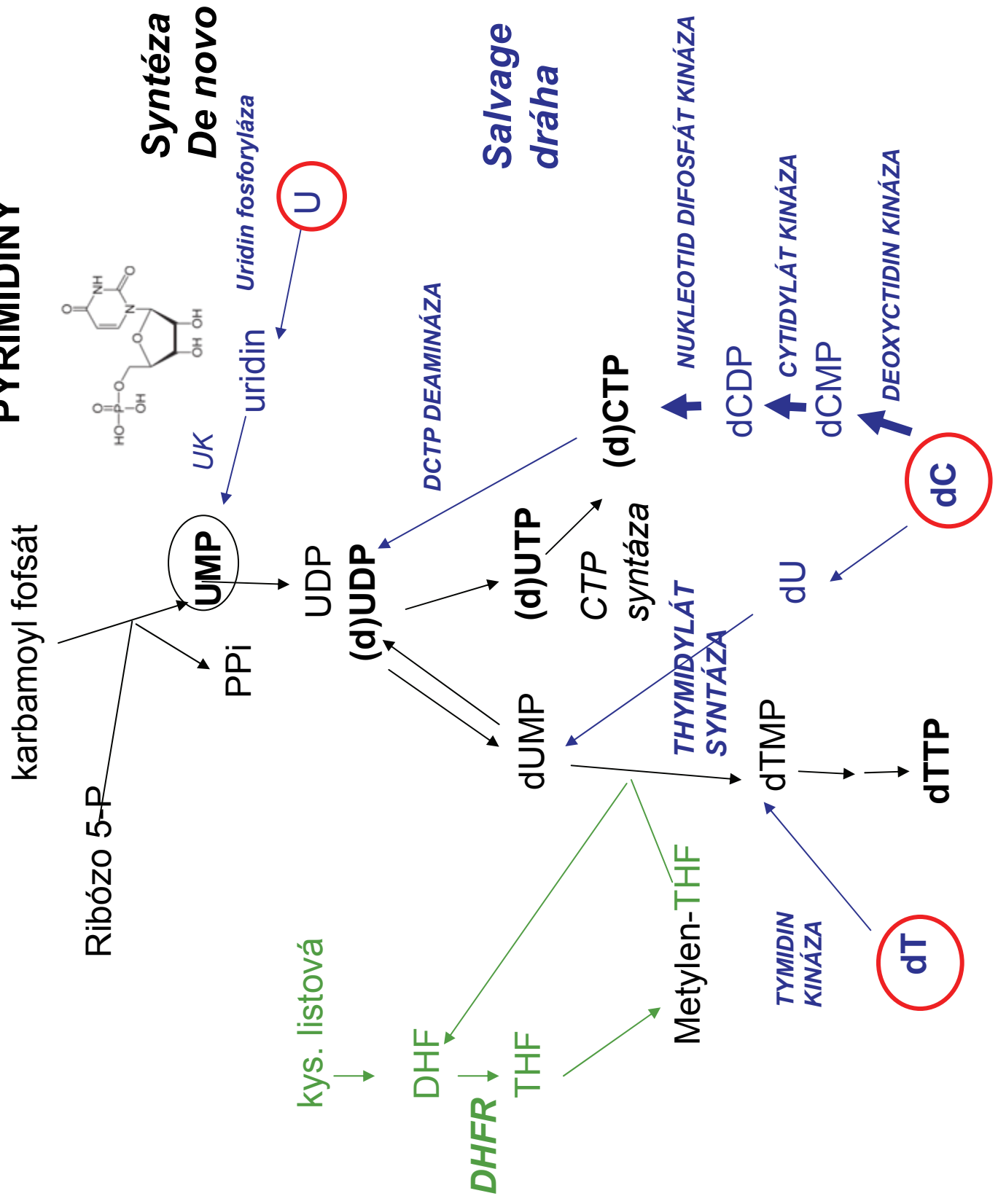
T



5-FU

Léčba solidních nádorů: **5-FU** nebo se podává se jako prodrug (musí být nejprve metabolizován) - **Kapécitabin, Tegafur**

PYRIMIDINY



karbamoyl fofsát

Ribózo 5-P

**Ribonukleotid
reduktáza**

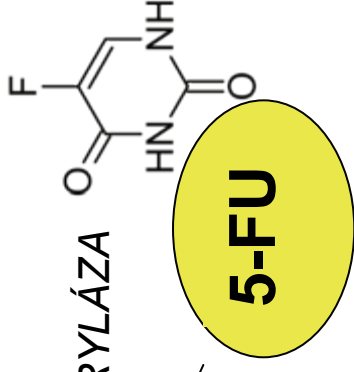
2

URIDIN KINÁZA

Syntéza De novo

**URIDIN
FOSFORYLÁZA**

U-5-F



5-F

UDP

5-F-UDP

5-F-UTP

do RNA
a čten jako C

Chyby
translace

apoptóza

5-E-dIDP (d)UDP

UDP

P di IMP

5-F-dUTP

(d)UTP

(d)CTP

CTP
syntax

do DNA

dTTP

Inhibuje tymidylát syntázu (kumuluje se dUTP a 5F-dUTP a ty se chybně inkorporují do DNA místo dTTP)

Tymidylát syntáza

dTMP

do DNA

Rezistence (5-FU)



Thymidilát syntáza (amplifikace, overexprese, mutace)

karbamoyl fofsát

Ribózo 5-P

URIDIN KINÁZA

Ribonukleotid
reduktáza

UMP

PPi

URIDIN
FOSFORYLÁZA

5-F-dUDP (d)UDP

5-F-UDP

5-FU

5-F-dUMP

5-F-dUTP

5-F-UTP

(d)UTP

(d)CTP

**Tymidylát
syntáza**

Inhibuje tymidylát
syntázu
(kumuluje se dUTP
a 5F-dUTP a ty se
chybně
inkorporují
do DNA místo
dTTP)

dTMP

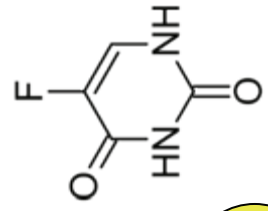
dTTP

do DNA

CTP
syntáza

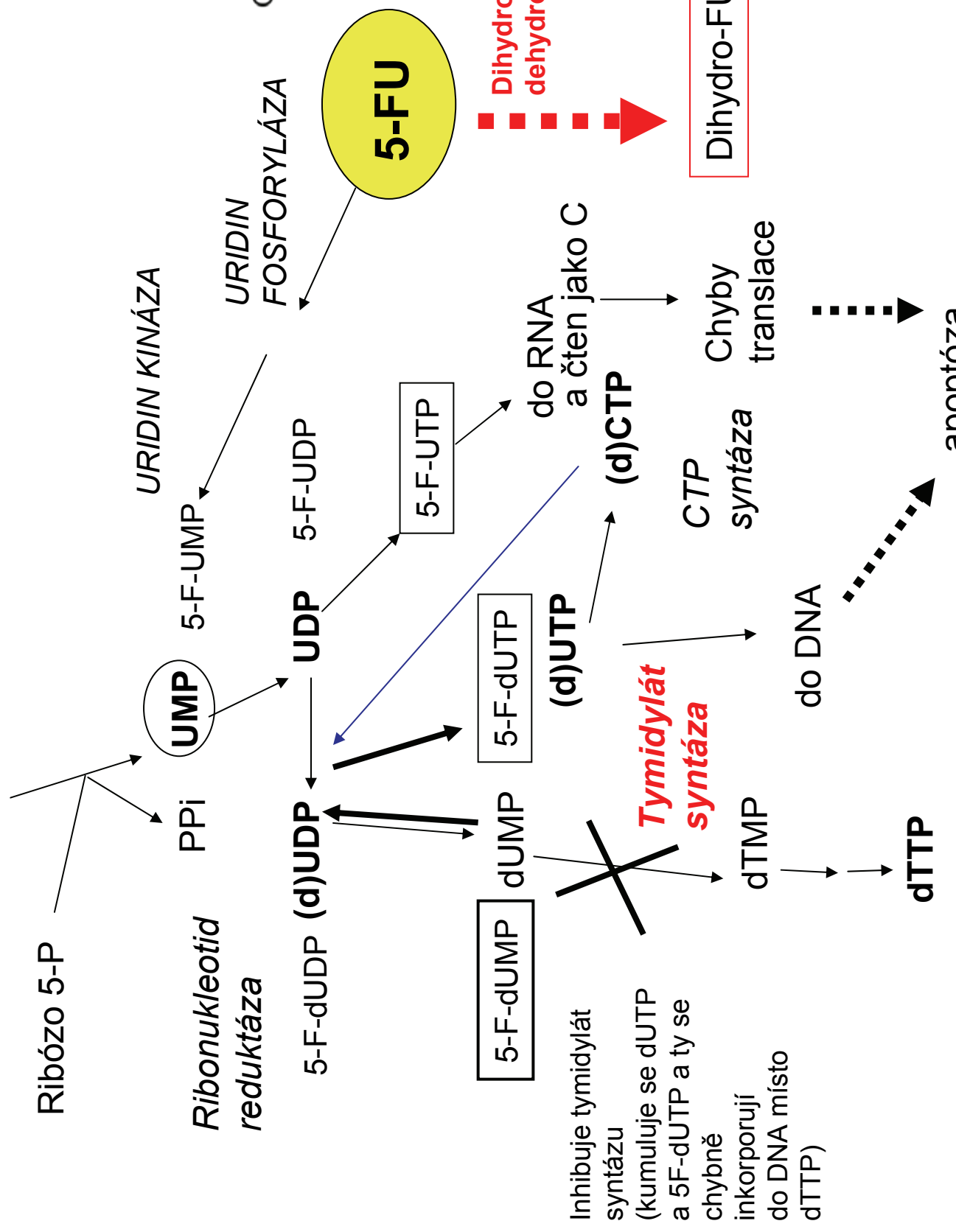
Chyby
translace

apoptóza



Dihydropyrimidin
dehydrogenáza

Dihydro-FU



Rezistence (5-FU)



Thymidilát syntáza (amplifikace, overexprese, mutace)



Dihydropyrimidine dehydrogenase (metabolizuje 5-FU)



BCL2-/BCL-XL

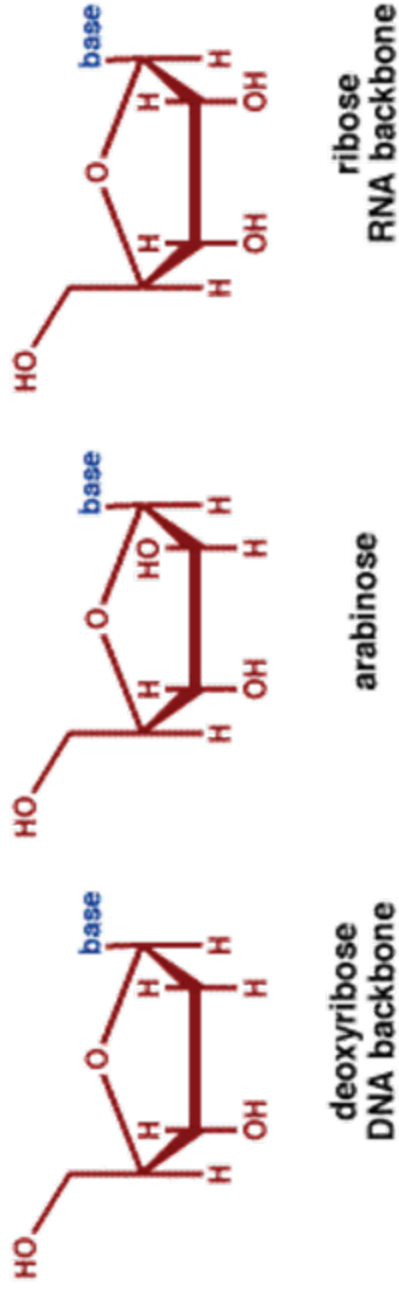
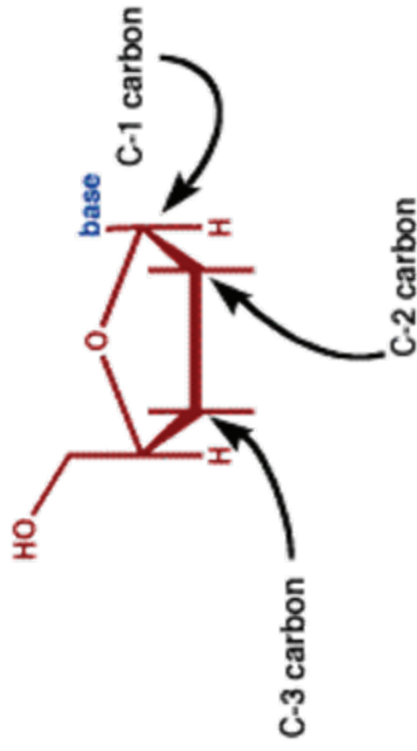
?

MDR proteiny ???

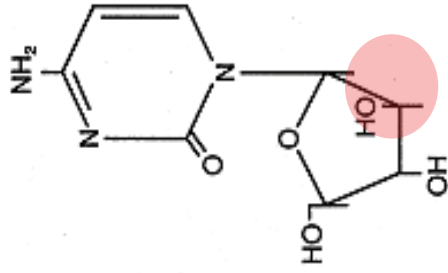
Rezistence na antimetabolity

- antifoláty
- antibáze
- antinukleosidy

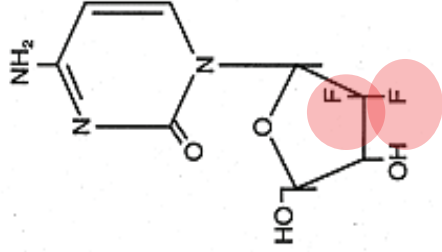
(DEOXY) NUKLEOSIDOVÉ ANTIMETABOLITY



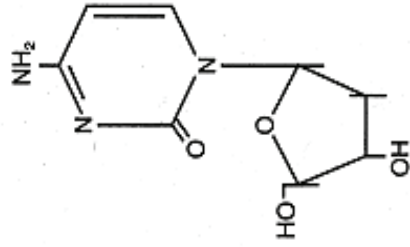
Pyrimidinové analogy cytarabin a gemcitabin



Cytarabin

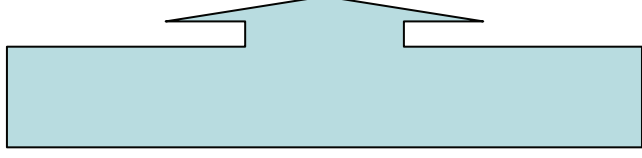


Gemcitabin

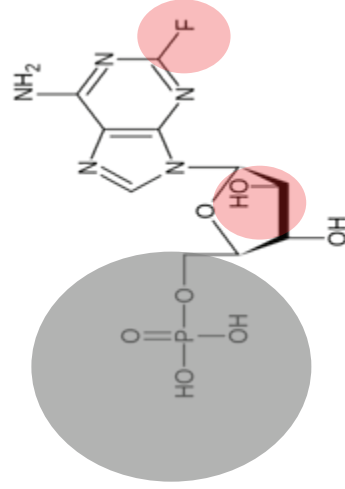


Deoxycytidine

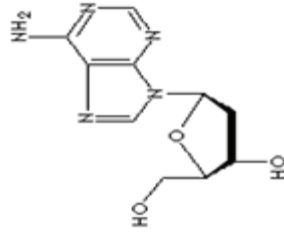
- Inkorporace do DNA a zabránění elongace
- Inhibice DNA pol
- Různá míra inhibice RNR



Purinový analog fludarabin



Fludarabin



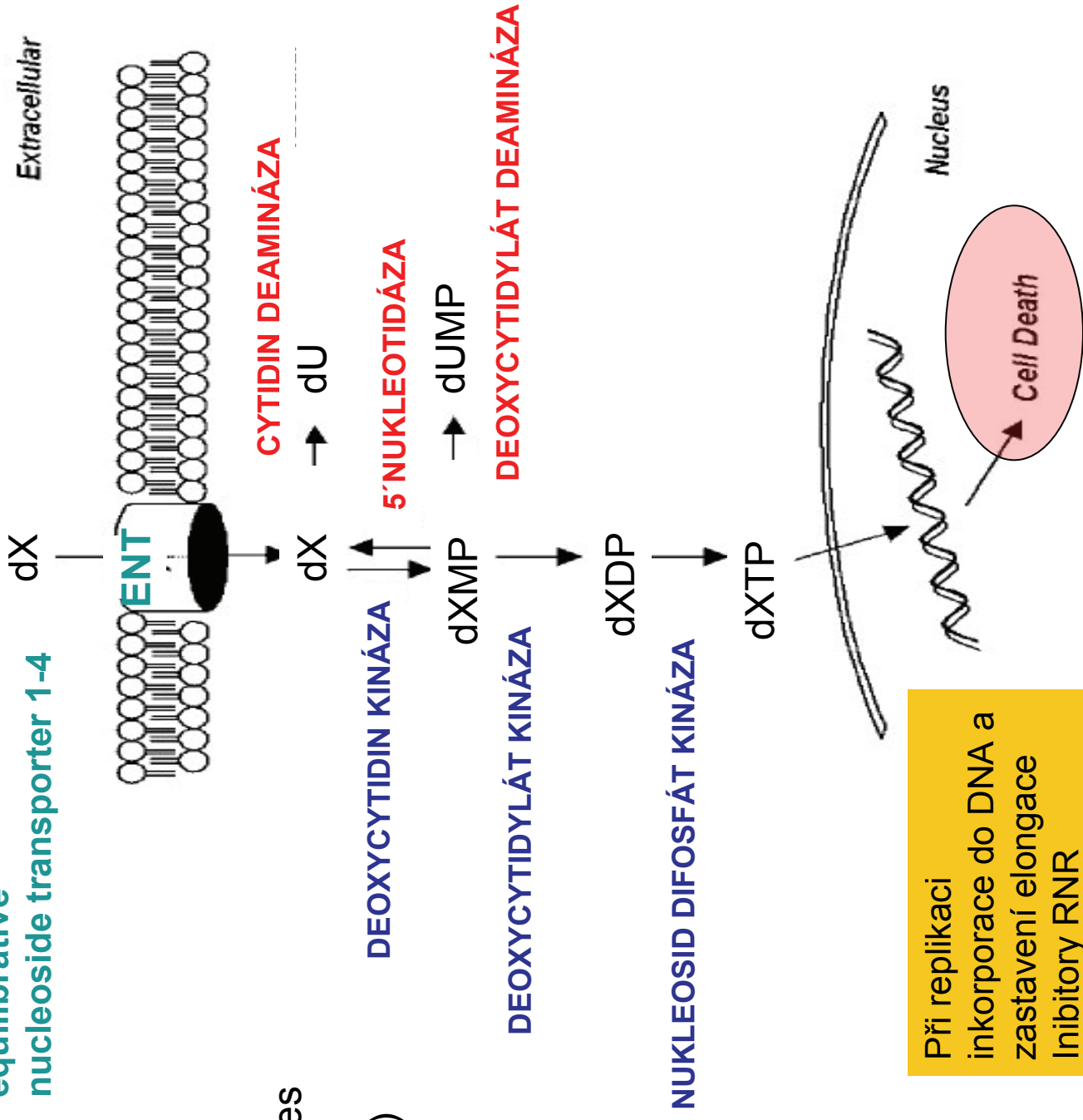
deoxyadenozin

equilibrative

nucleoside transporter 1-4

Cytarabin (C) Gemcitabin (C)

Vstup do buňky přes
membránu (při
vysokých dávkách)
a/nebo hENT
transportéry



Při replikaci
inkorporace do DNA a
zastavení elongace
Inibitory RNAR

Rezistence na nukleosidové analogy (CYTARABIN a GEMCITABIN)



transportéry ENT1-4
(ale vstup je i pasivní difuzí)



Deoxycytidin kináza



Cytidin deamináza a 5' nukleotidáza

?

MDR proteiny

?

Zvýšení DNA repairu?

?

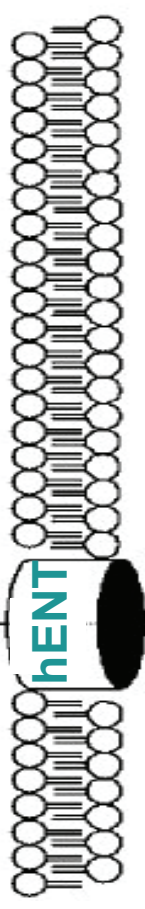
Změny v apoptotických drahách

equilibrative

nucleoside transporter 1-4

dX

Extracellular



Fludarabin (A)

Vstup do buňky přes membránu (při vysokých dávkách) a/nebo ENT 1-4 transportéry

ADENOSIN DEAMINÁZA

→ Fludarabin je rezistentní na ADA

5'NUKLEOTIDÁZA

→ dIMP

ADENYLÁT DEAMINÁZA

DEOXYCYTIDIN KINÁZA
Promiskuitní !

dX

dXMP

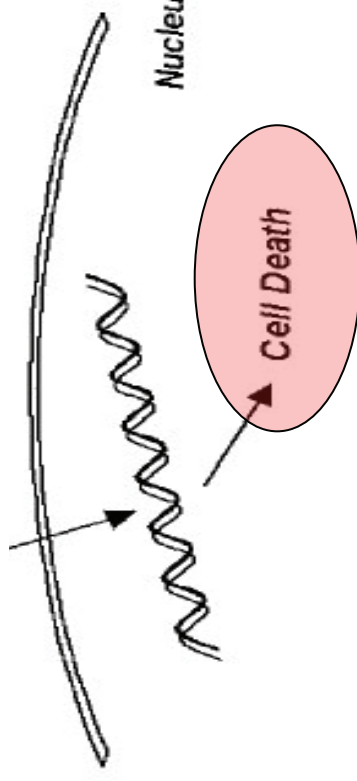
AMP KINÁZA

dXDP

NUKLEOSID DIFOSFÁT KINÁZA

Promiskuitní !

dXTP



Nucleus

Cell Death

Rezistence na nukleosidové analogy (FLUDARABIN)



transportéry ENT1-4
(ale vstup je i pasivní difuzí)



Deoxycytidin kináza



Cytidin deamináza a 5' nukleotidáza

?

MDR proteiny?

?

Zvýšení DNA repairu?

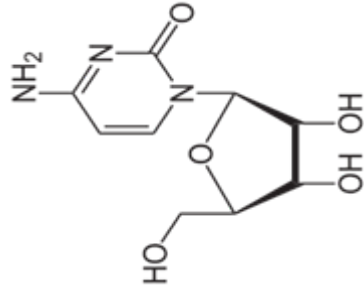
?

Změny v apoptotických drahách

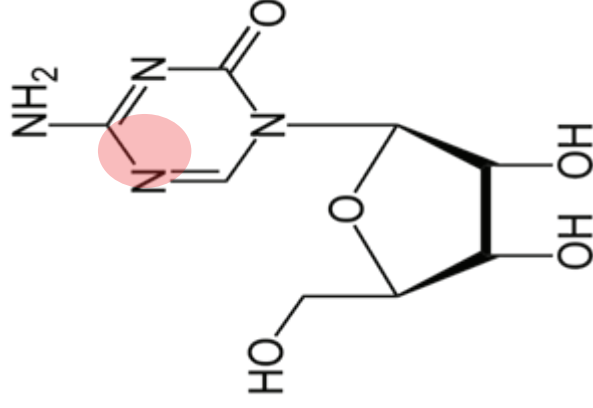
Rezistence na epigentická cytoštáika

- inhibitory DNMT
- inhibitory HDAC

Aza-cytidin (Vidaza)



cytidin



Aza-cytidin

Fosforylován

Inkorporovance do RNA

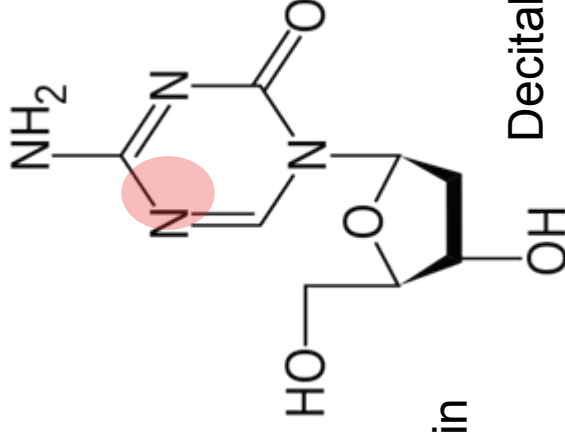


Inkorporace do DNA
nevede k inhibici
replikace, ale k

inhibici metylace DNA
kovalentní vazbou
DNA metyltransferáz
(DNMT)

Decitabin

2'deoxy- 5'aza cytidin



Decitabin

Decitabine

(aktivace stejná jako cytarabin a gemcitabin)

 hENTs

 DCK

 CDA

 DNMTs (mutace, amplifikace)

 BCL-2/BCL-XL

Aza-cytidin

(je to ribonukleotid)

? hENTs

 Uridin-cytidin kináza (mutace)

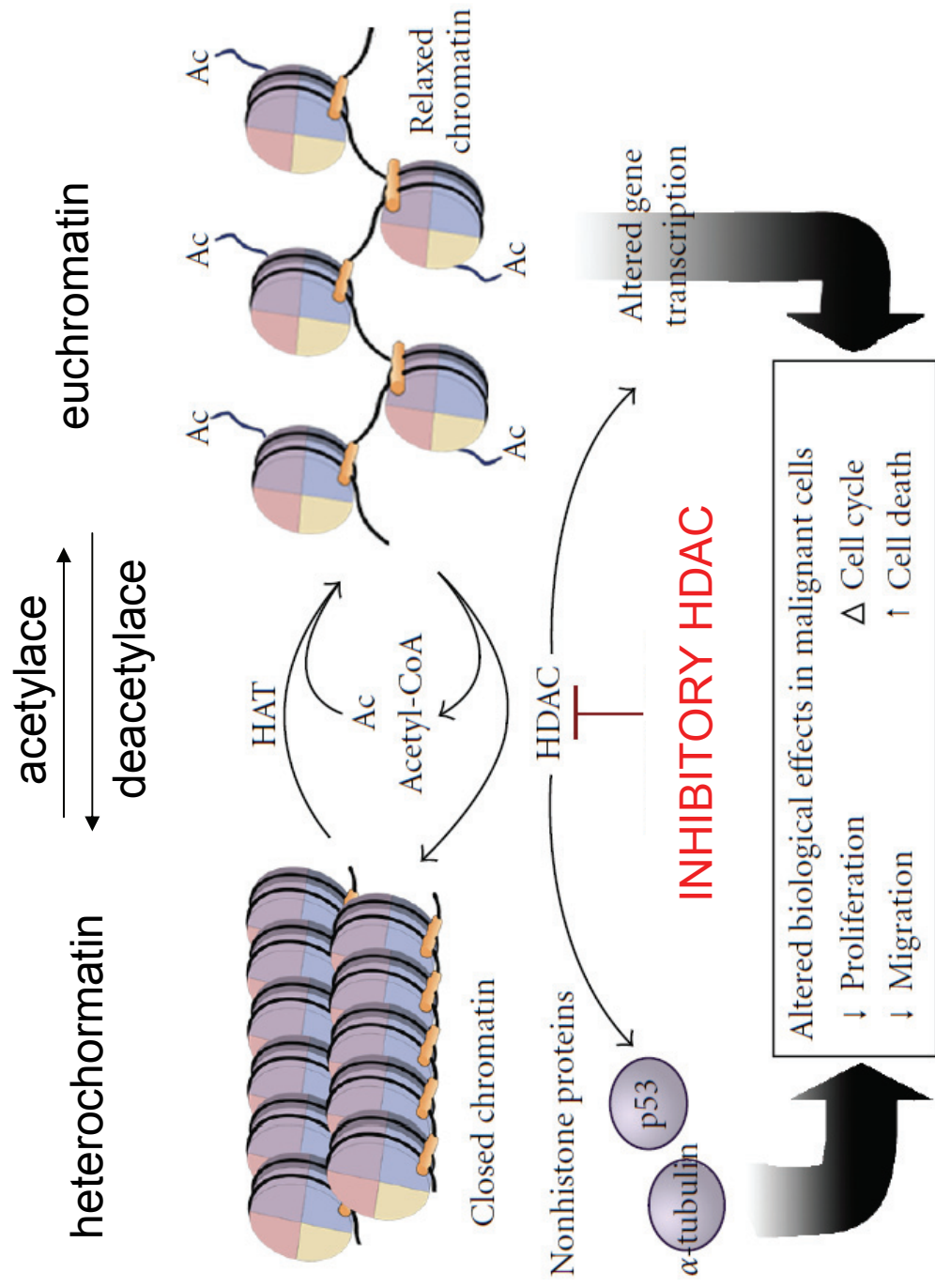
 DNMTs (mutace, amplifikace)

 BCL-2/BCL-XL

Rezistence na epigentická cytoStaika

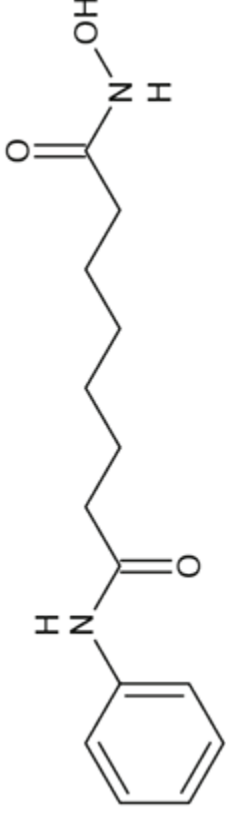
- inhibitory DNMT
- inhibitory HDAC

Inhibitory histondeacetyláz



Inhibitory histoneacetyláz (HDACi)

Vorinostat
(SAHA, kyselina
suberanilohydroxamová)



↑ Uvolnění exprese tumor supresorů

Vedlejší (off target) HDACi

„snížení“ hypoacetylace dalších (nehistonových) proteinů – **zvýšení jejich stability**
(p53, tubulin, HSP90...)

inhibice HDAC → rozsáhlé změny
transkripčních programů a
aktivit proteinů

Nespecifický a široký efekt
na nádorovou buňku.
(*indukce apoptózy, zástava
cyklu, indukce ROS,
indukce diferenciac*)

Rezistence na HDAC inhibitory (vorinostat)

MDR proteiny



Mutace a změny exprese (směr kontroverzní) HDAC



zesílení alternativních drah silencingu (DNMTs)



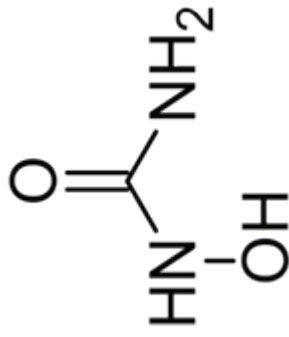
thioredoxin (scavenger ROS)
(deacetyluje i jiné cíle a přispívá k produkci ROS)



změny v apoptotických drahách - BCL2/BCL-XL, p21 ...



Rezistence na hydroxymočovinu

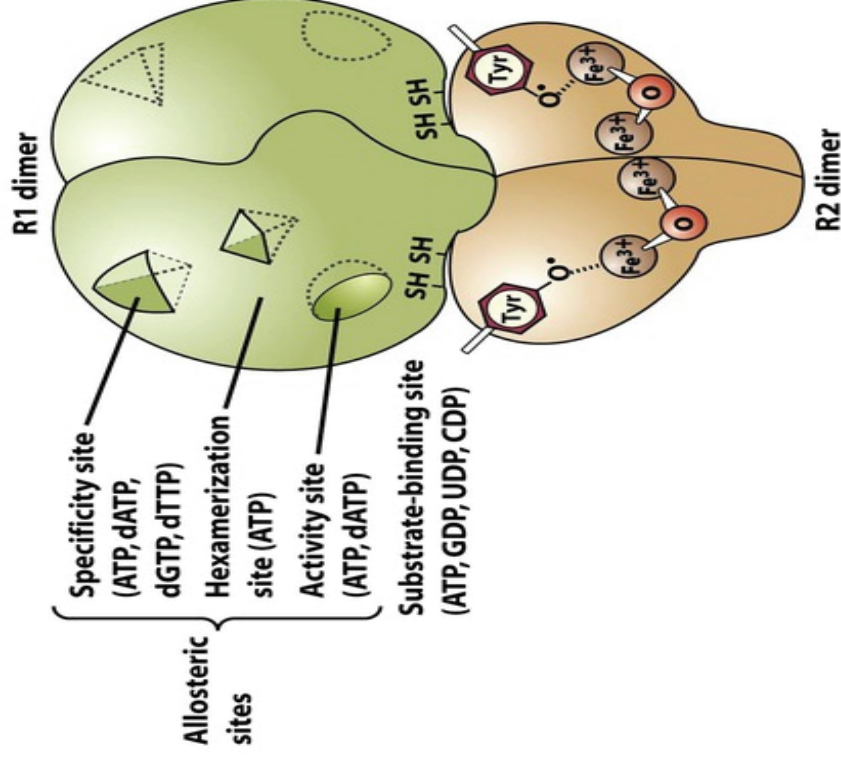


Hydroxymočovina

Váže Fe v RNR a inaktivuje tyrosylový radikál nutný pro redukci NDPs

Rezistence na hydroxymočovinu

Hydroxyurea – inhibitor RNR



© 2008 John Wiley & Sons, Inc. All rights reserved.

↑ RNR (R2 podjednotka - amplifikace, overexprese, mutace)

Rezistence na mitotické jedy

VINKA ALKALOIDY

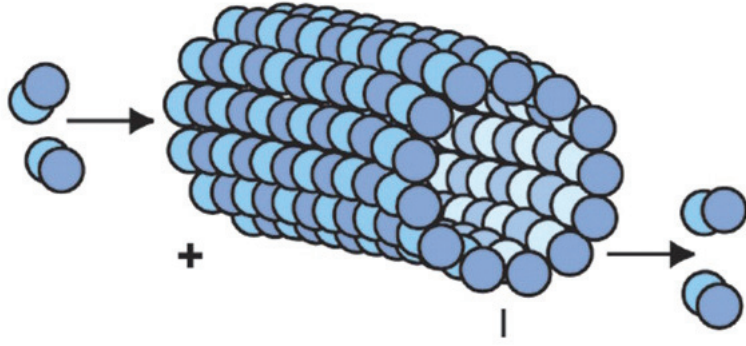
(vinkristin, vinblastin, vinorelbin)

Inhibitory polymerace MT

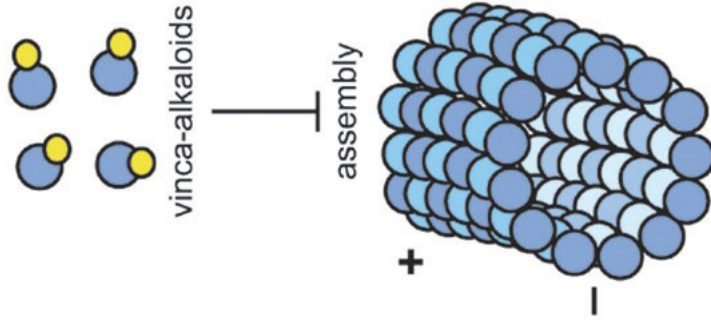
TAXANY

(Paclitaxel, docetaxel)

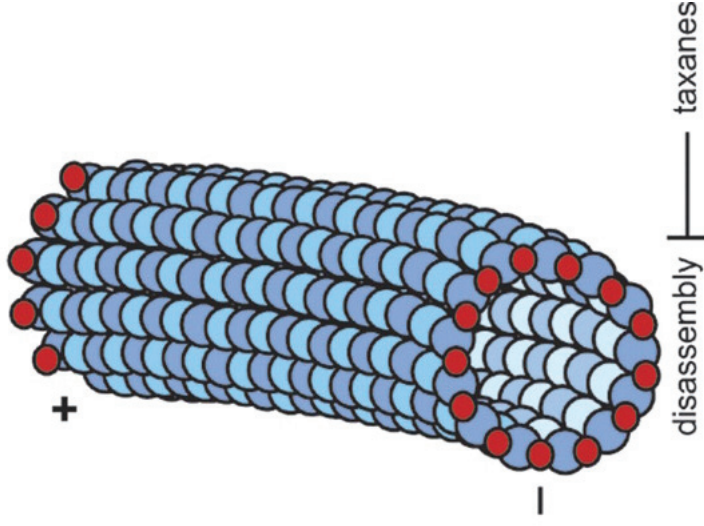
Inhibitory depolymerace MT



assembly = disassembly
normal microtubule dynamics



assembly < disassembly
unstable microtubules



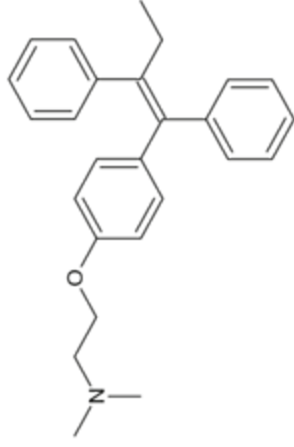
assembly > disassembly
stabilized microtubules

Rezistence na inhibitory dynamiky MT

Data nejasná a konfliktní (minimum z klinických dat)

- **Mutace tubulinu ?**
- **Expres různých tříd beta tubulinů** – (7-8 izotypů/tříd pro alfa i beta) mT složené z různých izotypů mají různou stabilitu, hlavně **beta3** a **beta 5** varianty (jejich overexprese způsobí rezistenci na paclitaxel).
- **Expres dalších proteinů podílejících se na dynamice MT**
- P53, BCL-2/MCL-XL?
- MRPs?

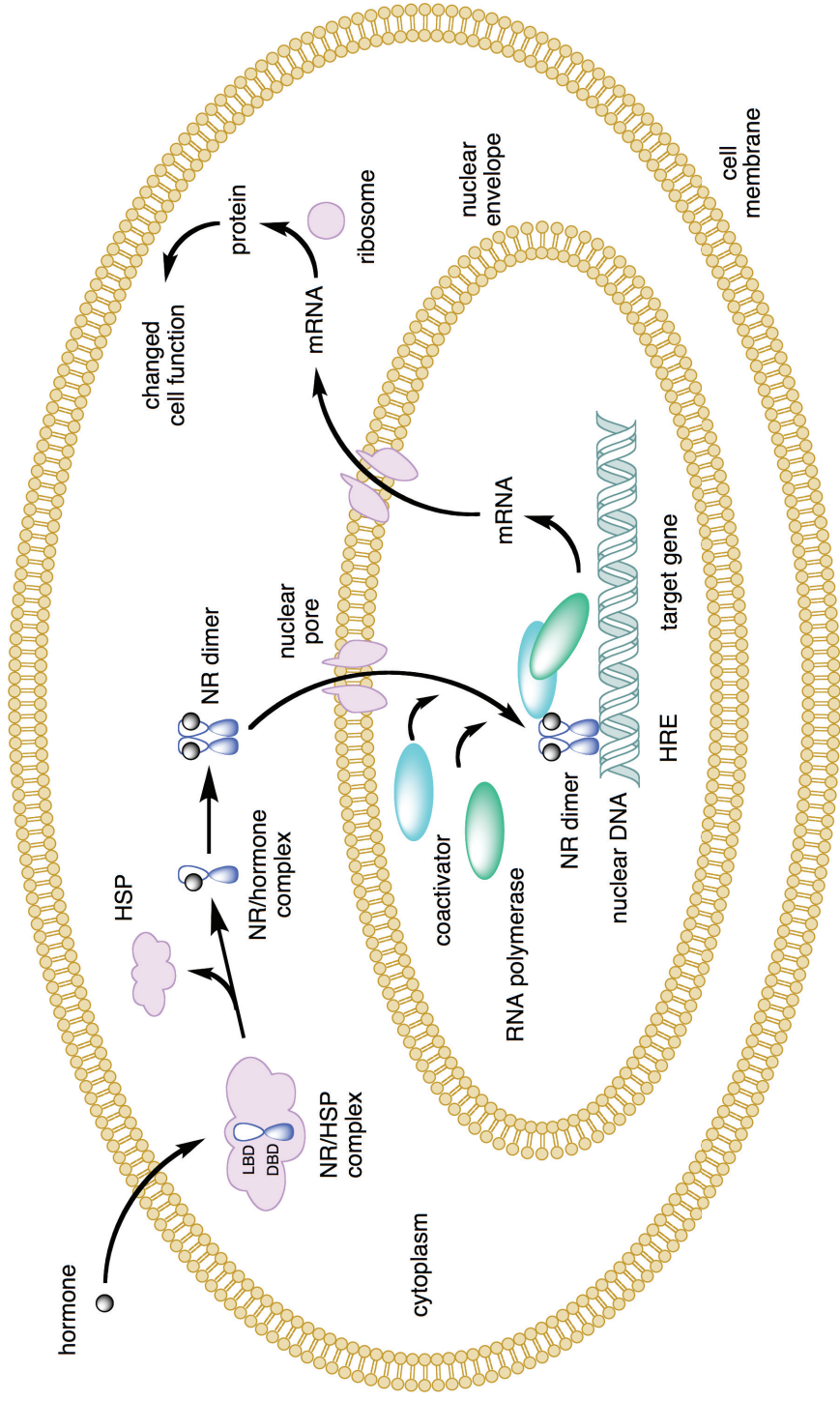
Rezistence na tamoxifen



Tamoxifen

Není to typický antiestrogen, ale **selektivní modulátor estrogenového receptoru**

Tamoxifen nebrání ER-regulované transkripci, ale komplex tamoxifen-ER spouští **jinou sadu genů** než komplex s estrogenem (nebo je odpověď tkáňově specifická)

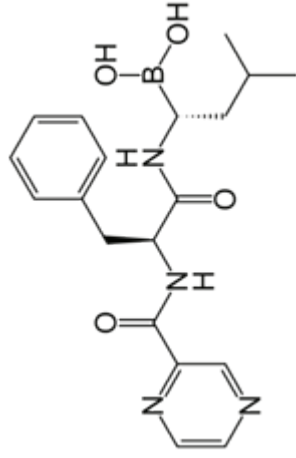


 **Estrogenový receptor (exprese, mutace)**
 **Koaktivátory, korepresory (exprese, mutace)**
 **EGFR2/HER2 (aktivace)**

Není substrátem pro MDR proteiny

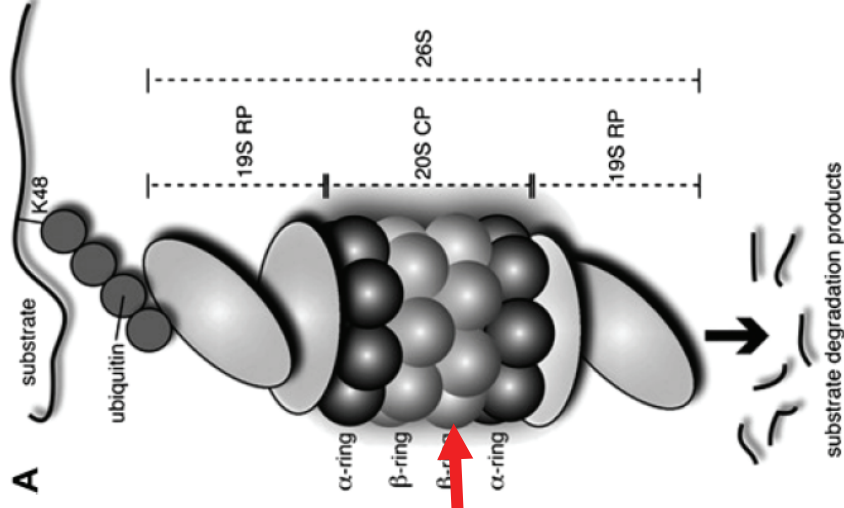
Rezistence na bortezomib

Bortezomib (Velcade, dipeptidový derivát kyseliny boronové)



Bortezomib

vazba na podjednotku $\beta 5$
Inhibuje chymotryosin-like aktivitu
(specifita - Tyr, Phe, Trp)



Rezistence: Mutace a overexprese beta 5 podjednotky (PSBM5)

Rezistence na TKIs

Inhibitory tyrosinase

Cílená léčiva s jedním, nebo malým počtem cílů.
(katalytická kapsa, ATP vazebné místo)

Imatinib/Gleevec (BCR-ABL)

**Gefitinib/Iressa,
Erlotinib/Tarceva (EGFR/HER1)**

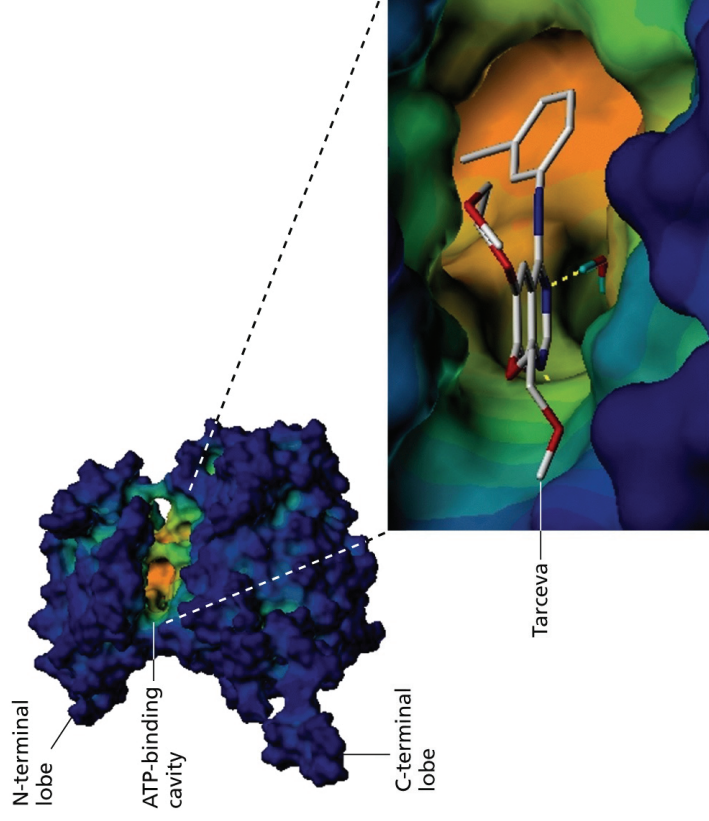


Figure 16.13 The Biology of Cancer (© Garland Science 2014)

Gleevec (imatinib mesylate)

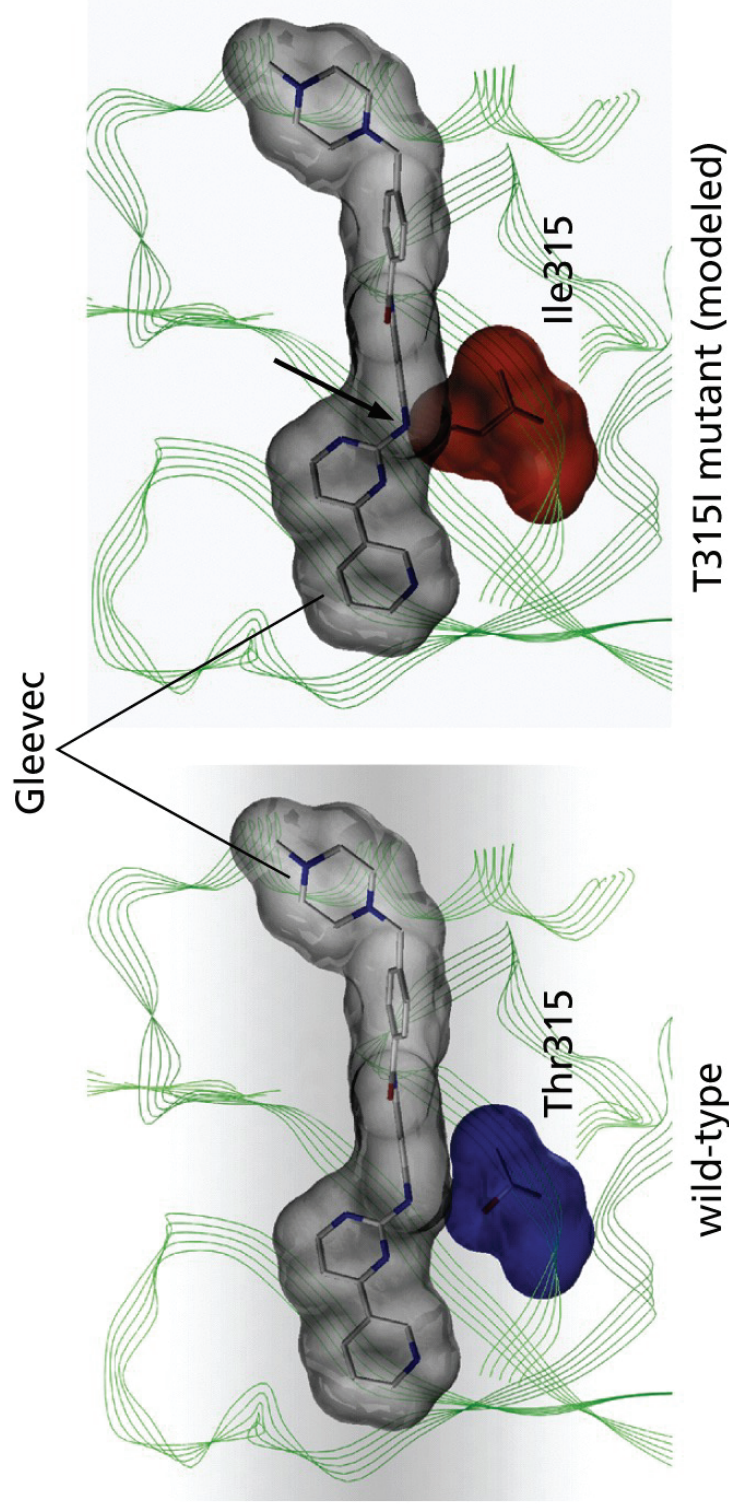


Figure 16.24b The Biology of Cancer (© Garland Science 2014)

Část pacientů s CML získá rezistenci na imatinib, nejčastěji **mutací vazebného místa**
- Vyvinuta řada inhibitorů nových – nilotinib, dasatinib, bosutinib

Rezistence na imatinib/Gleevec (CML a GIST)



Mutace vazebného místa



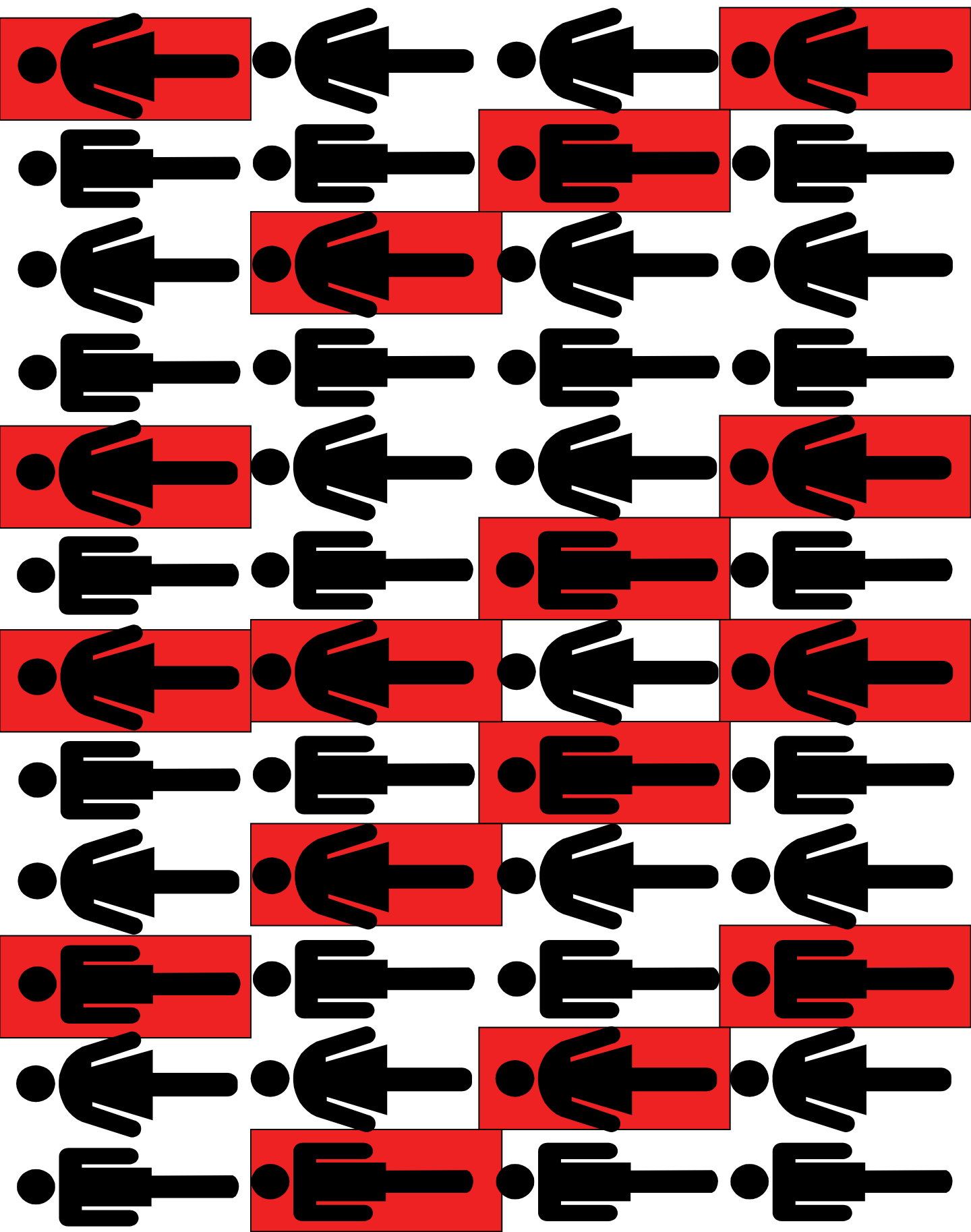
overexprese BCR-ABL a Kit



MDR proteiny



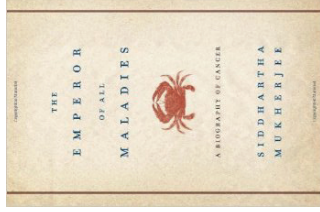
**aktivace jiných kináz („kinázový switch“)
(PI3/Akt kináza u CML, Axl u GIST)**



Studijní materiály

Kompletní podklady k přednáškám i doporučená literatura jsou k dispozici na adres

<http://patofyziologie.lf1.cuni.cz/cytostatika>



The Emperor of All Maladies: A Biography of Cancer

Siddhartha Mukherjee

The Biology of Cancer (R. Weinberg) - Nádorová biologie
Principy systémové nádorové léčby (Klener a Klener)- Grada 2013
Nová protinádorová léčiva a léčebné strategie v onkologii (Klener a Klener) - Grada 2010)

