Akceptuję
W ramach naszej witryny stosujemy pliki cookies w celu świadczenia państwu usług na najwyższym poziomie, w tym w sposób dostosowany do indywidualnych potrzeb. Korzystanie z witryny bez zmiany ustawień dotyczących cookies oznacza, że będą one zamieszczone w Państwa urządzeniu końcowym. Możecie Państwo dokonać w każdym czasie zmiany ustawień dotyczących cookies. Więcej szczegółów w naszej Polityce Prywatności

Główne przyczyny niepowodzeń terapii przeciwnowotworowej

Istnieje wiele przyczyn niepowodzeń terapii przeciwnowotworowej. Dotychczas stosowane chemioterapeutyki nie zawsze niszczą wszystkie komórki nowotworowe. Często powodują jedynie zmniejszenie objętości guzów i zabijają tylko część komórek. Ograniczona odpowiedź na lek może być związana z właściwościami guza, bądź też z lekoopornością komórek nowotworowych. Słaby dostęp chemioterapeutyków spowodowany niewystarczającą ilością tlenu lub obniżonym pH wewnątrz guza.

Ponadto niewłaściwa budowa naczyń krwionośnych oraz podniesione ciśnienie śródmiąższowe wewnątrz guza w dużej mierze utrudnia transport leków do komórek. Dotarcie chemioterapeutyku do komórki nowotworowej również nie gwarantuje, że zadziała on prawidłowo. Niedobór lub nadmiar niektórych białek utrudnia działanie leków, które indukują apoptozę. Lekooporność komórek nowotworowych może być także związana z mutacjami bądź nadekspresją niektórych białek. Poważny problem stanowi też obecność w guzie nowotworowych komórek macierzystych, wykazujących zwiększoną lekooporność, które po zakończeniu leczenia powodują ponowny wzrost guza. W projektowaniu nowych leków i strategii terapeutycznych koniecznością jest uwzględnienie przyczyn niepowodzeń działania leków na komórki nowotworowe [1].

Właściwości guzów litych

W guzach nowotworowych oprócz komórek nowotworowych znajdują się także naczynia krwionośne i limfatyczne, fibroblasty, komórki układu odpornościowego oraz macierz pozakomórkowa. Tworzą one specyficzne mikrośrodowisko, które ma zasadniczy wpływ na dostępność i działanie leków przeciwnowotworowych [2].

Jedną z właściwości guzów litych, które odróżnia ja je od prawidłowych tkanek są zmiany pH. Komórki prawidłowe mają pH lekko zasadowe (7,2), trochę niższe niż w macierzy pozakomórkowej (około 7,4).Natomiast komórki nowotworowe mają pH wyższe niż w macierzy pozakomórkowej.Za różnicę tą odpowiadają zaburzenia w działaniu pompy jonowej. Jony H^+ są usuwane przez komórki nowotworowe w większym stopniu aniżeli przez komórki prawidłowe, w związku z czym następuje wzrost pH wewnątrz komórki i zarazem jego spadek w macierzy pozakomórkowej. Pompa jonowa w pozostałych rejonach guza nowotworowego działa prawidłowo. Rozregulowanie mechanizmu odpowiadającego za stabilizację pH jest jednym z istotniejszych etapów w rozwoju nowotworów. Prawdopodobnie, obniżone pH w guzie wpływa na inwazyjność komórek nowotworowych. Istnieje możliwość, że jest to związane z zwiększoną aktywnością proteaz degradujących białka macierzy (np. katepsyny A, D, L i kolagenozy) [3].

Przyjętym i udowodnionym faktem jest, że guz nowotworowy posiada odczyn kwaśny, natomiast

komórki zdrowe, lekko zasadowy. Zarówno komórki zdrowe, jak i nowotworowe, mogą żyć i rozmnażać się tylko w ściśle określonym zakresie pH. Teoretycznie zwiększając pH wokół i wewnątrz komórek nowotworowych, można doprowadzić do ich bardzo szybkiej śmierci, gdyż nie posiadają one prawidłowo działającego mechanizmu kontroli pH. Natomiast zdrowe komórki potrafią regulować wysokie pH do bezpiecznego poziomu [3].

Kolejną właściwością guzów nowotworowych jest ich unaczynienie. W przypadku guzów litych we wczesnych etapach wzrostu substancje odżywcze oraz tlen są dostarczane do komórek nowotworowych przez dyfuzję z otaczających zdrowych tkanek. Z upływem czasu guz nowotworowy osiąga taką wielkość, że zaczyna mu brakować tlenu i substancji odżywczych. Rozwiązuje on ten problem poprzez unaczynienie, czyli powstawanie naczyń krwionośnych w rejonie zmienionej tkanki (angiogeneza).Wytwarza on własne naczynia krwionośne i limfatyczne. Nowe naczynia krwionośne powstają w wyniku procesu proliferacji oraz migracji komórek śródbłonka naczyń, który regulowany jest przede wszystkim przez naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu. Z kolei pericyty oraz komórki mięśni gładkich migrują, łącząc się z komórkami nabłonka i zapewniają stabilność ściany naczynia krwionośnego. Procesy te są kontrolowane przez różne czynniki wzrostu [4]. Naczynia nowotworowe, w przeciwieństwie do prawidłowych naczyń krwionośnych, są nieszczelne, kręte oraz posiadają wiele przewężeń i ślepych zakończeń. Ilość naczyń jest o wiele mniejsza w centralnych rejonach guza aniżeli na jego obrzeżach. Brak prawidłowej budowy naczyń jest przyczyną spowolnienia przepływu oraz zalegania krwi w naczyniach. W tkance tlen ma możliwość dyfundować na odległość 100-200µm [5]. Komórki występujące w większej odległości od naczynia są zbyt słabo zaopatrywane w tlen, dlatego też w tym obrębie guzów dostrzega się martwicę komórek nowotworowych. Własne unaczynienie nowotworu służy powstawaniu przerzutów nowotworowych poprzez naczynia krwionośne i chłonne. Istnieją jednak nowotwory posiadające bardzo duże unaczynienie, ale nie posiadające zdolności tworzenia przerzutów (naczyniaki, mięśniaki macicy).Nowotwory te charakteryzuje wzrost miejscowy. Mogą też występować ogniska przerzutowe będące w stanie spoczynku nowotworu. W momencie kiedy dojdzie do pobudzenia angiogenezy, nowotwór staje się inwazyjny [4].

We wnętrzu guza znajdują się także naczynia limfatyczne. Jednak są one niesprawne pod względem funkcjonalnym, co znaczy, że nie odprowadzają nadmiaru płynu jaki przenika do masy guza z naczyń krwionośnych. W wyniku nagromadzenia płynu wewnątrz guzów następuje wzrost ciśnienia śródmiąższowego. Przeważnie większe guzy mają wyższe ciśnienie śródmiąższowe aniżeli mniejsze guzy. Ciśnienie w obrębie guza jest równomierne w całej objętości, jedynie w znacznie dalszych rejonach guza jest ono niższe [4].

Czynniki utrudniające transport leku do komórek nowotworowych

Lek spełnia swoją rolę w momencie, kiedy dotrze do określonego miejsca w organizmie, w tym wypadku do komórek nowotworowych. Chociaż znane są także przypadki, że leki podaje się bezpośrednio do guza. Zwykle jednak są one podawane do krwiobiegu i wraz z krwią transportowane do guzów. Stężenie leku w pobliżu naczynia krwionośnego jest stosunkowo wysokie, natomiast maleje ono w komórkach bardziej oddalonych od światła naczynia. Tak więc istotą oporności zależnej od transportu leku jest zmniejszenie jego efektywnego stężenia wewnątrzkomórkowego ze względu na ograniczenia przepływu leku do wnętrza komórki nowotworowej, bądź jego wzmożonego wyrzutu na zewnątrz. Za wyrzut leku z komórki odpowiedzialne są białka, które funkcjonują jako transportery. Podstawowymi czynnikami utrudniającymi transport, a zarazem działanie leków przeciwnowotworowych są słabo unaczynione obszary w guzach nowotworowych, często położone

w ich centralnej części. Niewłaściwa budowa naczyń krwionośnych guza utrudnia transport leków do wszystkich komórek guza. Kolejny czynnik stanowią niektóre enzymy i niskie pH macierzy pozakomórkowej, które mogą inaktywować leki. Transport leków w procesie konwekcji uniemożliwia także podwyższone ciśnienie śródmiąższowe. Kolejny problem stanowi niedotlenienie osłabiające bądź nawet inaktywujące działanie leków w komórkach oddalonych od światła naczynia. Ponadto brak tlenu uruchamia w niektórych komórkach beztlenową glikolizę umożliwiając im przeżycie [6].

Pierwszą barierę utrudniającą transport leku do komórek nowotworowych stanowi ściana naczynia krwionośnego. Zanim lek dotrze do komórek nowotworowych, musi przejść z naczynia krwionośnego do komórek nowotworowych, które są położone w pobliżu naczynia. Poprzez komórki śródbłonkowe dyfundują małe cząsteczki, takie jak tlen, składniki odżywcze, niektóre chemioterapeutyki, a także większe cząsteczki, rozpuszczalne w lipidach. Natomiast nierozpuszczalne w lipidach większe cząsteczki, takie jak niektóre polimery i przeciwciała, mogą być transportowane przez pory (okienka) znajdujące się pomiędzy komórkami śródbłonka bądź poprzez transport pęcherzykowy.Za jego pomocą komórki w aktywny sposób przenoszą różne związki ze światła naczynia do pobliskiej tkanki bądź komórek guza nowotworowego. Zazwyczaj w guzie nowotworowym naczynia krwionośne są 4-10 razy bardziej przepuszczalne aniżeli prawidłowe. Odpowiadają za to pory pomiędzy komórkami śródbłonka oraz zwiększony transport pęcherzykowy [7].

Kolejnym ograniczeniem utrudniającym transport leku do komórek nowotworowych jest macierz pozakomórkowa. W prawidłowych tkankach ruch płynu tkankowego zachodzi w przestrzeni pozakomórkowej. Płyn przemieszcza się z obszarów o wyższym ciśnieniu, położonych w pobliżu naczyń krwionośnych, do obszarów o niższym ciśnieniu a następnie do naczyń limfatycznych. Taki ruch daje możliwość transportu różnych cząsteczek w procesie konwekcji. Rozkład ciśnienia śródmiąższowego w guzie jest jednorodny. Nadmiar płynu powinien być odprowadzany przez naczynia limfatyczne, które są niesprawne, przez co konwekcja w guzie jest bardzo osłabiona. Różnica ciśnień w części peryferyjnej może przyczynić się do ucieczki płynu tkankowego i rozpuszczonego w nim leku poza guz nowotworowy. Ze względu na ograniczenia konwekcji, podstawowym mechanizmem umożliwiającym przemieszczanie się leków w obrębie guza jest dyfuzja. W guzie nowotworowym dyfuzja leku zależy od kilku istotnych czynników takich jak: kształt i wielkość cząsteczki oraz jej rozpuszczalność w wodzie. Poza tym wewnątrz guza nowotworowego leki mogą być wiązane przez białka znajdujące się w macierzy pozakomórkowej. Nie ma też gwarancji, że wysokie stężenie leku we krwi, zapewni dotarcie leku do większości komórek nowotworowych [6].

Innymi czynnikami mającymi wpływ na transport leku do komórek nowotworowych są niedotlenowanie komórek nowotworowych i obniżone pH macierzy pozakomórkowej. Brak tlenu może przyczynić się do hamowania podziałów komórkowych, a niektóre leki działają tylko w określonej fazie cyklu podziałowego. Ponadto niedotrenowanie komórek wpływa na selekcję komórek nowotworowych w guzie, w wyniku czego przeżywają tylko komórki uruchamiające glikolizę beztlenową. Leki, które nie działają bądź działają o wiele słabiej w przypadku braku tlenu to bleomycyna, etopozyd i karboplatyna [8]. W guzie nowotworowym kwaśne pH macierzy pozakomórkowej wywołuje protonowanie leków będących słabymi zasadami. Występuje wówczas zjawisko zwane pułapką jonową. Polega ono na utrudnianiu, przez ładunek elektryczny cząsteczek, przenikania związków do wnętrza komórki. Pułapka jonowa powoduje zmniejszanie aktywności niektórych leków. Do leków będących słabymi zasadami zaliczamy doksorubicyne i mitoksantron [9]. Brak prawidłowej odpowiedzi organizmu na chemioterapeutyki może być spowodowany niewłaściwym wyborem leków w eksperymentalnych badaniach *in vitro*. W trakcie badań *in vitro* komórki zazwyczaj rosną w pożywce hodowlanej o optymalnym lekko zasadowym pH, gdzie lek ma przestronny dostęp do wszystkich komórek. Należy jednak zwrócić uwagę, że warunków *in vitro* nie da się porównać do warunków panujących w organizmie, co oznacza, że lek działający w dany sposób

na komórki w hodowli *in vitro*, nie będzie tak samo działał na komórki guza nowotworowego znajdującego się w zupełnie innym środowisku [10].

Lekooporność komórek nowotworowych

Za niewystarczającą odpowiedź organizmu na leki odpowiadają nie tylko właściwości guza czy też transport leku między przestrzenią zewnątrzkomórkową a wnętrzem komórki oraz między organellami komórkowymi, ale także lekooporność komórek nowotworowych. Wyróżniamy dwa typy oporności komórek nowotworowych na leki, wrodzoną i nabytą. Oporność wrodzona zachodzi wówczas, gdy komórki nowotworowe wykazują oporność na stosowane chemioterapeutyki przed rozpoczęciem leczenia, natomiast nabyta jest następstwem leczenia chemioterapeutykami. Wykazano, że za oporność wrodzoną na leki mogą być odpowiedzialne komórki macierzyste nowotworu. Komórki te mają możliwość do nieograniczonej liczby podziałów, zwiększoną oporność na apoptozę oraz posiadają podwyższony poziom białek naprawczych, a także białek niszczących toksyny. Czynniki te wpływają na ich niepodatność na chemioterapeutyki, biorą też odpowiedzialność za wzrost guza po skończonej terapii [11].

Przyczynami lekooporności komórek nowotworowych są:

- zdolność komórek nowotworowych do hamowania mechanizmów apoptozy poprzez rozregulowanie szlaku apoptozy;
- nadekspresja białek transportowych, które usuwają chemioterapeutyki z komórek;
- aktywność enzymów/białek docelowych, która zależy od zwiększenia ich ekspresji w komórkach nowotworowych, bądź zmniejszenia powinowactwa względem leku (oporność uzależniona od punktu uchwytu);
- zmieniona adhezja komórek nowotworowych przyczyniająca się do zmian w komórce oraz zwiększająca oporność komórek nowotworowych;
- nasilone procesy naprawcze uszkodzonego DNA wywołane działaniem leków [11].

W usuwaniu leków z komórek czynny udział biorą swoiste białka transportowe. Zasadnicze znaczenie mają białka transportowe ABC zależne od ATP, znajdujące się w błonie komórkowej. Pełnią one rolę ochronną działając na zasadzie pomp usuwających z komórek różne związki. W czasie terapii mogą wystąpić problemy związane z nadekspresją białek ABC, ponieważ usuwają one z komórki także leki [12]. Wysoki poziom białek ABC posiadają narządy podatne na działanie toksyn takie jak nerki, trzustka i płuca. Nowotwory tych narządów często przejawiają nadekspresję białek transportowych ABC. Popularnym białkiem z tej rodziny jest białko P. Zwiększona ekspresja tego białka przyczynia się do oporności na antracykliny, alkaloidy vinca, taksany oraz cisplatynę. Z kolei nadekspresja białka MRP1 odpowiada za oporność nametotreksat, antracykliny oraz alkaloidy vinca. MRP1 nie wpływa na aktywność taksanów. Zaobserwowano, że zwiększona ekspresja białka MRP1ukazuje się między innymi w białaczkach oraz w niedrobnokomórkowym raku płuc. Natomiast białko BCRP usuwa z komórki między innymi mitoksantron. Obecność tego białka stwierdzono w nowotworach piersi. Ponadto wykazano jego wyższy poziom w rakach żołądka i okrężnicy [13].

Za lekooporność odpowiadają również nasilone procesy naprawcze uszkodzonego DNA. Komórki nowotworowe często wykazują nadekspresję białek naprawczych, do których należą białka XPE-BF

oraz ERCC1. Białka te biorą udział w procesach naprawczych NER (ang. nucleotide excision repair), które są odpowiedzialne za usuwanie większości adduktów DNA. Zwiększenie aktywności tych białek przyczynia się do oporności komórek nowotworowych na cisplatynę, leku tworzącego ad dukty z DNA. Natomiast niski poziom białek biorących udział w mechanizmach naprawy sprzyja nagromadzeniu uszkodzeń DNA i nowotworzeniu oraz ponosi odpowiedzialność za oporność na leki uszkadzające DNA. Ponadto niedobór białek uczestniczących w procesach naprawczych MMR (ang. mismatch repair), odpowiadających za poprawność parowanych zasad w syntezowanej nici, zauważono w nowotworach jajnika, piersi oraz jelita grubego[12].

Jedną z przyczyn lekooporności jest również rozregulowanie szlaku apoptozy komórek nowotworowych. Główną cechą odróżniającą komórki nowotworowe od prawidłowych jest zmniejszona wrażliwość na apoptozę. Większość stosowanych leków indukuje w komórkach nowotworowych śmierć apoptotyczną. Istotną rolę spełnia tu białko P-53, które bierze udział w reakcji komórki na uszkodzenia DNA oraz jest odpowiedzialne za zatrzymanie cyklu komórkowego do czasu, kiedy uszkodzenie będzie naprawione, bądź wskazuje komórce drogę apoptozy. Ponadto białko P-53 steruje ekspresję wielu białek, biorących udział w szlaku apoptotycznym. Następstwem zmutowania genu P-53 jest nadekspresja białek antyapoptotycznych (Bcl-2, BcI-X_L, Bcl-W, IAP) oraz niski poziom białek proapoptotycznych (Bax, Bak, APAF1,kaspaza-8) prowadzące do zaburzeń szlaku apoptozy. Wykazano widoczną zależność pomiędzy mutacjami genu P-53a opornością komórek nowotworowych na chemioterapeutyki takie jak cisplatyna,5-fluorouracyl oraz doksorubicyna. W niektórych przypadkach drobnokomórkowego raka płuc oraz nerwiaków zarodkowych zaobserwowano zmniejszoną ilość prokaspazy 8 i 10, białek proapoptotycznych biorących udział w szlaku receptorów apoptozy. W komórce funkcjonują różne wzajemnie uzupełniające się mechanizmy apoptozy, co oznacza, że zbyt niski poziom białek biorących udział w określonym szlaku nie świadczy, że w komórce nie może zachodzić apoptoza, zmniejsza się jedynie podatność komórkowa na określony lek [14].

Znaczącą rolę w powstawaniu lekooporności ma także zmieniony metabolizm leków. W formie pro leków są podawane tylko niektóre cytostatyki, które następnie w komórkach nowotworowych zostają przekształcone w formę aktywną. W takich procesach bierze udział wiele enzymów. W przypadku braku jakiegoś enzymu następuje zaburzenie metabolizmu co powoduje oporność komórek na lek. Jako przykład można wymienić 5- fluorouracyl, który w organizmie zostaje przekształcony w 5-flurocytozynę, aktywną postać leku hamującą naprawę DNA. W tak skomplikowanym przekształceniu uczestniczy szereg enzymów takich jak transferaza fosforybozylowa, fosforylaza tymidyny oraz fosforylaza urydynowa. Jeżeli jednak zabraknie jednego z tych enzymów lek nie będzie działał w komórce. Oporność komórek nowotworowych na 5-fluorouracyl może powstawać w wyniku zbyt wysokiej ilości dehydrogenazy dihydropirymidynowej, rozkładającej 5-fluorouracyl do nieaktywnego metabolitu. Ponadto wykazano, że wysoki poziom glutationu może prowadzić do oporności komórek nowotworowych na cisplatynę oraz karboplatynę. Jest to spowodowane tworzeniem trwałych ad duktów glutationu z karboplatyną i cisplatyną. Addukty te są następnie usuwane z komórek przez białka transportowe ABC. Kolejny przykład może stanowić irinotekan (CPT-11), prolek stosowany w chemioterapii nowotworów jelita grubego. W komórkach nowotworowych jest on przekształcany w aktywną postać inhibitora topoizomerazy. W tym procesie uczestniczy karboksyloesteraza. Niski poziom tego enzymu w komórkach nowotworowych prowadzi do oporności na CPT-11 [15].

Istotną rolę w powstawaniu lekooporności odgrywa również adhezja komórkowa, która ma ścisły związek z macierzą pozakomórkową. Budowa macierzy pozakomórkowej komórek nowotworowych różni się od tej w prawidłowych komórkach. Zmianie ulega jej struktura fizykochemiczna i skład białek. Zmiany w strukturze macierzy pozakomórkowej powodują ekspresję i zmiany konformacyjne receptorów błonowych. Następstwem tego jest zmiana adhezji komórek nowotworowych, co skutkuje

wzrostem inwazyjności oraz oporności komórek na leki [16]. Receptory błonowe i białka powierzchniowe pełnią istotne funkcje we wzroście i przeżyciu komórek. Za oddziaływanie między komórkami odpowiadają selektyny oraz kadheryny (szczególnie E-kadheryna). Z kolei integryny i N-kadheryna uczestniczą w oddziaływaniach między komórkami a macierzą pozakomórkową. W przypadku braku oddziaływań integryn z macierzą pozakomórkową w komórkach dochodzi do indukowania apoptozy. Oporność komórkowa mająca związek z adhezją jest zjawiskiem złożonym i może być powodowana wieloma czynnikami. Przykładowo, nadekspresja integryn α4β1 w komórkach szpiczaka, zwiększając adhezje, podnosi ekspresję białek antyapoptotycznych. Skutkuje to opornością komórek nowotworowych na doksorubicynę. Kolejny przykład stanowi zwiększona adhezja, wiążąca się z nadekspresją integryn β_1, która przyczynia się do blokowania komórek w fazie G1.W wyniku tego dochodzi do oporności na leki, które działają tylko w czasie podziału [17].

Strategie terapeutyczne

Jednym z najważniejszych problemów w chemioterapii jest chemio oporność najczęściej związana z ograniczonym transportem leków do komórek nowotworowych. Problem ten można w pewnym stopniu ominąć przez podawanie leku w niewielkich dawkach w sposób ciągły. W wyniku tego giną komórki położone najbliżej naczyń krwionośnych i zarazem odsłaniane są następne warstwy komórek nowotworowych [10].

Kolejną przyczyną słabej odpowiedzi komórek nowotworowych na stosowane leki jest niedotlenowanie. Zakłada się, że zwiększenie ilości tlenu w guzie może pozytywnie wpłynąć na wyniki chemioterapii i radioterapii. Jednak do jej prawidłowego funkcjonowania konieczne są rodniki tlenowe. Podanie erytropoetyny, białka zwiększającego wytwarzanie erytrocytów przez szpik kostny, powoduje spotęgowanie utlenowania. W praktyce klinicznej nie stosuje się jednak zwiększania utlenowania w guzie nowotworowym. Praktykowane są natomiast metody normalizacji naczyń krwionośnych pozwalające na zwiększanie utlenowania oraz lepszą dystrybucję leku. Wykazano, że po podaniu niektórych leków antyangiogennych na przykład talidomidu przez jakiś czas naczynia krwionośne w guzie są podobne do prawidłowych. Zwiększaniu ulega ich drożność oraz maleje przepuszczalność. Zwiększony przepływ krwi umożliwia dotarcie leków do guza. Ponadto zmniejsza się ciśnienie śródmiąższowe dzięki czemu tworzy się tak zwane okienko normalizacyjne wpływające na efektywniejszą radioterapię i chemioterapię. Niestety metoda ta nie jest pozbawiona wad gdyż normalizacja powoduje, że do komórek guza dociera większa ilość tlenu oraz składników odżywczych, co pobudza komórki nowotworowe do nasilenia podziałów [5].

Ograniczona odpowiedź komórek nowotworowych na lek jest także związana z obniżonym pH macierzy pozakomórkowej. Poczyniono próby zwiększenia pH macierzy pozakomórkowej przez podanie roztworu węglanu sodu (związku zasadowego) czy inhibitorów pomp jonowych. Natomiast w celu zmniejszenia ciśnienia śródmiąższowego zastosowano enzymy, kolagenozę i hialuronidazę, które niszczą macierz pozakomórkową. Działanie tych enzymów polega na zmniejszeniu gęstości macierzy pozakomórkowej, co skutkuje poprawą transportu leków w obszarze guza. Enzymy te należy podawać bezpośrednio do guza, co może zmniejszać zakres ich stosowania [10].

Niektóre właściwości guzów jak niedotlenowanie czy kwaśne pH macierzy pozakomórkowej próbuje się wykorzystać w terapii celowanej nowotworów. Leki działające w warunkach niedotlenienia lub obniżonego pH powinny niszczyć komórki nowotworowe, nie uszkadzając prawidłowych. Obecnie prowadzone są badania kliniczne nowego leku przeciwnowotworowego - Tirapazamina, AQ4N.Lek

ten niszczy uśpione komórki rakowe, oporne na stosowane do tej pory substancje, które pojawiają się w wyniku nieregularnego wzrostu naczyń krwionośnych odżywiających guz. Komórki te z powodu niedotlenienia nie dzielą się oraz są odporne na cytostatyki stosowane w terapii nowotworowej. Im więcej ich występuje w guzie, tym o wiele trudniej jest zniszczyć nowotwór. Zaletą AQ4N jest możliwość podania go w formie nieaktywnej oraz osiągnięcie właściwości terapeutycznych dopiero w niedotlenionych komórkach. Pierwsza faza badań klinicznych pozwoli ocenić toksyczność preparatu, a także jego skuteczność w przypadku terapii guzów szyi i głowy. Jeżeli badania te zakończą się pomyślnie, kolejnym zamierzeniem będą testy ze środkami cytotoksycznymi [10].

Za niewystarczającą odpowiedź organizmu na leki odpowiada także lekooporność komórek nowotworowych. Większość metod stosowanych w celu zmniejszania lekooporności opiera się na zahamowaniu powstawania lub działania białek wywołujących oporność. Jedną z metod tego rodzaju jest stosowanie antysensownych oligonukleotydów blokujących tworzenie niektórych białek. Wszczęto próby hamowaniaekspresji różnych białek w komórce, na przykład transportowych bądź antyapoptotycznych. W badaniach klinicznych zaaprobowano oligonukleotydy hamujące ekspresję białka Bcl-2. Poczyniono także próby wywołania apoptozy w komórkach nowotworowych poprzez wprowadzanie do nich proapoptotycznych peptydów. W celu zwiększenia swoistości transportu do komórek nowotworowych, do peptydów wprowadzono krótki motyw rozpoznawany przez dane receptory. Jako przykład można podać motyw RGD rozpoznawany przez integryny $\alpha_V\beta_3$ [18].Badaniom klinicznym zostały także poddane przeciwciała skierowane przeciwko integrynom (Vitaxin -1™ i -2™). Przeciwciała te działają na receptory integrynowye $\alpha_V\beta_3$. Celem ich jest zredukowanie oporności związanej z adhezją komórek, przykładowo związanych z zatrzymaniem cyklu komórkowego [17].Bada się także chemiouczulacze, verapamil i cyklosporyna A, których zadaniem jest uniemożliwienie usuwania leków z komórki przez białka transportowe ABC. Ich efektywność nie jest jednak zbyt wysoka. Prawdopodobnie z powodu inhibitorów działających wyłącznie na określony rodzaj białek transportujących, w przeciwieństwie do leków, które mogą być likwidowane przez różne białka [19].

Podsumowanie

Zjawisko lekooporności jest jednym z najważniejszych problemów w onkologii ponieważ oporność komórek nowotworowych na chemioterapię w dużym stopniu ogranicza bądź też uniemożliwia efektywne leczenie. Podstawową przyczyną lekooporności jest niestabilność genetyczna komórek nowotworowych, która prowadzi do nagromadzenia mutacji i aberracji chromosomowych. W guzach powstają różne komórki nowotworowe, lecz przeżywają tylko te, które są oporne na stosowaną terapię. Aby zniszczyć nowotwór, należy zabić wszystkie komórki ulegające proliferacji oraz komórki macierzyste, które mogą powodować remisję guza nowotworowego. Podawanie jednego leku w terapii jest najczęściej mało skuteczne. Zdecydowanie lepsze wyniki daje terapia kombinowana. Stosuje się w niej różne strategie terapeutyczne na przykład chemioterapię skojarzoną z radioterapią, czy też zastosowanie chemioterapeutyków niszczących komórki nowotworowe oraz komórki mikrośrodowiska nowotworowego. W terapii przeciwnowotworowej mogą mieć także zastosowanie biomarkery. Biomarkerem może być każdy czynnik (np. mutacje w DNA, zmiany w ekspresji różnych białek), którego obecność świadczy o występowaniu lekooporności komórek. Duże znaczenie w praktyce klinicznej odgrywa gen BRCA1.Stwierdzenie czy u pacjenta występuje mutacja tego genu wpływa na wybór chemioterapeutyku, gdyż mutacja białka BRCA1 wywołuje oporność na taksany. Zastosowanie biomarkerów w terapii przeciwnowotworowej umożliwi indywidualizację metod leczenia.

Autor: Katarzyna Czuba

Literatura:

1.Mitrus I., Szala S. Chemioterapia – główne przyczyny niepowodzeń. Nowotwory Journal of Oncology. 2009. 59. 5, 368–376.

2.Szala S. Komórki mikrośrodowiska nowotworowego: cel terapii przeciwnowotworowej. Nowotwory J. Oncol. 2007. 57, 633-645.

3.Raghunand N., Gatenby R.A., Gillies R.J. Microenvironmental and cellularconsequences of altered blood flow in tumours. Br. J. Radiol. 2003. 76. Special Issue: S11-S22.

4.Vaupel P. Abnormal microvasculature and defective microcirculatory function of solid tumors. W: Siemann DW (red.). Vascular-targeted Therapies in Oncology. Chichester. John Wiley & Sons Ltd. 2006. 9-29.

5.Cairns R., Papandreou I., Denko N. Overcoming physiologic barriers to cancer treatment by molecularly targeting the tumor microenvironment. Mol. Cancer Res. 2006. 4, 61-70.

6.Kuszyk B.S., Corl F.M., Franano F.N. i wsp. Tumor transport physiology:implications for imaging and imaging-guided therapy. Am. J.Roentgenol. 2001. 177, 747-753.

7.Dvorak A.M., Feng D. The vesiculo-vacuolar organelle (VVO): A newendothelial cell permeability organelle. J. Histochem. Cytochem. 2001. 49, 419-432.

8.Melillo G., Semenza G.L. Meeting report: exploiting the tumor microenvironmentfor therapeutics. Cancer Res. 2006. 66, 4558-4560.

9.De Milito A., Fais S. Tumor acidity, chemoresistance and proton pumpinhibitors. Future Oncol. 2005. 1, 779-786.

10. Minchinton A.I., Tannock I.F. Drug penetration in solid tumours. Nat. Rev. Cancer. 2006. 6, 583-592.

11. Luqmani Y.A. Mechanisms of drug resistance in cancer chemotherapy. Med.Princ.Pract. 2005. 14. 1, 35-48.

12. Stein W.D., Bates S.E., Fojo T. Intractable cancers: the many faces ofmultidrug resistance and the many targets it presents for therapeuticattack. Curr. Drug Targets. 2004. 5, 333-346.

13. Sharom F.J. ABC multidrug transporters: structure, function and role inchemoresistance. Pharmacogenomics. 2008. 9, 105-127.

14. Brown J.M., Attardi L.D. The role of apoptosis in cancer development andtreatment response. Nat. Rev. Cancer. 2005. 5, 231-237.

15. Longley D.B., Johnston P.G. Molecular mechanisms of drug resistance. J. Pathol. 2005. 205,

275-292.

16. Larsen M., Artym V.V., Green J.A., Yamada K.M. The matrix reorganized:extracellular matrix remodeling and integrin signalling. Curr.Opin. Cell. Biol. 2006. 18, 463-471.

17. Bewick M.A, Lafrenie R.M. Adhesion dependent signalling in the tumourmicroenvironment: the future of drug targeting. Curr. Pharm. Des. 2006. 12, 2833-2848.

18. Igney F.H., Krammer P.H. Death and anti-death: tumour resistance toapoptosis. Nat. Rev. Cancer. 2002. 2, 277-288.

19. Dean M., Fojo T., Bates S. Tumour stem cells and drug resistance. Nat. Rev. Cancer. 2005. 5, 275-284.

20. http://www.babs.unsw.edu.au/carousel_image/cancer-cell-illustration

https://laboratoria.net/artykul/21143.html
Informacje dnia: Nowa metoda stereo EEG daje szansę pacjentom z lekooporną padaczką Wrocław/ Muzeum Medycyny Sądowej Wirus Nipah nie stanowi obecnie dla nas zagrożenia epidemicznego Tłuszcz beżowy wpływa na ciśnienie krwi Obiecująca metoda leczenia raka trzustki Przeszczepy kałowe mogą zwiększyć skuteczność leczenia raka nerki Nowa metoda stereo EEG daje szansę pacjentom z lekooporną padaczką Wrocław/ Muzeum Medycyny Sądowej Wirus Nipah nie stanowi obecnie dla nas zagrożenia epidemicznego Tłuszcz beżowy wpływa na ciśnienie krwi Obiecująca metoda leczenia raka trzustki Przeszczepy kałowe mogą zwiększyć skuteczność leczenia raka nerki Nowa metoda stereo EEG daje szansę pacjentom z lekooporną padaczką Wrocław/ Muzeum Medycyny Sądowej Wirus Nipah nie stanowi obecnie dla nas zagrożenia epidemicznego Tłuszcz beżowy wpływa na ciśnienie krwi Obiecująca metoda leczenia raka trzustki Przeszczepy kałowe mogą zwiększyć skuteczność leczenia raka nerki

Partnerzy