

ABC transportéry: vývoj liekovej rezistencie a iných patologických stavov

RNDr. Eva Weismanová, PhD.¹, RNDr. Ľubomír Horváth, CSc.¹, Mgr. Ján Markus, PhD.¹,
MUDr. Katarína Rauová², doc. MUDr. Viera Lehotská, PhD.², prof. MUDr. Stanislav Špánik, CSc.³,
MUDr. Ladislav Sopko⁴, RNDr. Michal Konečný, PhD.¹, RNDr. Peter Weismann, PhD.¹

¹ Odd. lekárskej genetiky, Onkologický ústav sv. Alžbety, Bratislava

² Rádiologická klinika a Klinika nukleárnej medicíny OÚSA a LF UK, Bratislava

³ Interná onkologická klinika, OÚSA, Bratislava

⁴ Oddelenie hematológie a transfuziológie, FNŠP sv. Cyrila a Metoda, Bratislava

ABC transportéry sprostredkujú jednosmerný eflux látok s rôznou štruktúrou a veľkosťou z bunky do extracelulárneho priestoru. Medzi vynášané látky patria aj mnohé antineoplastické lieky. Patologická nadexpresia génov pre ABC transportéry vedie k syntéze väčšieho počtu transportérov na cytoplazmatickej membráne, čo súvisí so zvýšeným efluxom antineoplastík a následným vývojom liekovej rezistencie nádorových buniek. V prípade zníženej expresie alebo v dôsledku mutácií majú účasť na vývoji rôznych patologických stavov. Zo všetkých známych ABC transportérov bola u 9 potvrdená účasť na vývoji liekovej rezistencie u nádorových chorôb. Z tohto dôvodu sa zvyšuje naliehavosť zisťovať vzťah medzi antineoplastikom (samotným alebo v kombinácii) a patologickou nadexpresiou génov pre ABC transportéry.

Kľúčové slová: ABC transportéry, nádorová choroba, rezistencia na chemoterapiu, mnohopočetná lieková rezistencia.

ABC transporters: multidrug resistance and different types of human diseases

The ABC transporters are responsible for uni-directional efflux of many compounds of various size and structure from cell to extracellular space. There are many antineoplastic drugs among the substrates of ABC transporters. Pathological overexpression of ABC transporters results in the increased occurrence of ABC transporters on the cytoplasmic membrane and in turn in increased efflux of antineoplastics, which ultimately results in the development of drug resistance in the cancer cells. Down-regulation or mutations lead to the development of different types of diseases in humans. So far, the connection with drug resistance was confirmed for 9 of the known ABC transporters. This underlines the importance of analyzing relationships between the antineoplastic drug (alone or in combination with another drugs) and the pathological overexpression of ABC transporter genes.

Key words: ABC transporters, cancer, resistance to chemotherapy, multidrug resistance.

Onkológia (Bratisl.), 2012; roč. 7 (1): 39–44

Najzávažnejšou komplikáciou pri liečbe nádorovej choroby je jej rezistencia na antineoplastiká. Prvé informácie o rezistencii neoplastických buniek boli publikované v renomovaných svetových časopisoch už od roku 1950. Burchenal a kol. (1950) prvýkrát popísal fenomén indukovanej rezistencie na 4-amin-N¹⁰ – metyl-pteroylglutámovú kyselinu u myších leukemických buniek derivovaných z lymfoblastov (1). Autori predpokladali, že rezistencia buniek súvisela so schopnosťou chemickej látky prechádzať cez cytoplazmatickú membránu nádorových buniek. V nasledujúcich rokoch vedecké tímy pri odhaľovaní príčiny rezistencie nádorových buniek na rôzne chemické agenty pracovali prevažne na živočíšnych modeloch (myši, potkany, škrečky a pod.), ako aj na živočíšnych bunkových líniiach. Hľadali analógiu medzi mechanizmom rezistencie u mikroorganizmov a mechanizmom rezistencie u cicavčích neoplastických buniek.

Od 80-tych rokov 20. st. v mnohých bunkových líniiach rezistentných na rôzne chemické

agenty frekventovane dokazovali patologicky nadexprimovaný unikátny glykozylovaný 170 kDa proteín, lokalizovaný na cytoplazmatickej membráne (2). Zistilo sa, že tento glykoproteín (gp) ovplyvňuje permeabilitu (priepustnosť – P) cytoplazmatickej membrány pre pohyb rôznych chemických látok z bunky do extracelulárneho priestoru, a podľa tejto schopnosti ho označili ako **P-gp**. Prvú informáciu o spojení P-gp s fenoménom rezistencie škrečiacich ovariálnych nádorových buniek publikovali Juliano a Ling (1976) (3). Zistili, že expresia P-gp v škrečiacich ovariálnych nádorových bunkách súvisí s vnútrobunkovou akumuláciou, a tým aj toxicitou kolchicínu, ale aj širšieho spektra štruktúrne rozličných antineoplastík. Teda, čím je vyššia expresia P-gp, tým je nižšia akumulácia substrátu vnútri bunky, pretože je prostredníctvom P-gp vynášaný z bunky do extracelulárneho priestoru.

V roku 1986 Chen a kol. (4) publikovali prvú informáciu o klonovaní a genetickej mape ľudského génu kódujúceho P-gp. Gén nazvali

MDR 1 (akronym z angl. **multidrug resistance**). Podľa genetickej mapy zistili, že glykoproteín P-gp obsahuje 1 280 aminokyselín a je tvorený dvomi homologickými časťami takmer rovnakej veľkosti. Každá časť má hydrofóbnú oblasť (doménu), ktorá 6-krát v podobe sínusoidy pretína cytoplazmatickú membránu a vnútrobunkovú hydrofilnú oblasť (doménu) viažucu 1 molekulu ATP. Táto oblasť zároveň vykazuje homológiu s bakteriálnymi membránovými transportérmi, ktoré pre svoju funkciu potrebujú molekuly ATP (bakteriálne ATP viažuce transportéry). A práve na základe tejto štruktúrnej a funkčnej homológie zaradili ľudský P-gp do skupiny ATP viažucich transmembránových púmp schopných exportovať rôzne látky z bunky do extracelulárneho prostredia, a tak znižovať akumuláciu napr. cytostatík v bunkách, ktoré sa tým stávajú voči danému cytostatiku rezistentné (4, 5, 6).

Doposiaľ v ľudských bunkách identifikovali pomocou metódy sekvenácie DNA 48 génov kódujúcich rôzne ATP viažuce transmembrá-

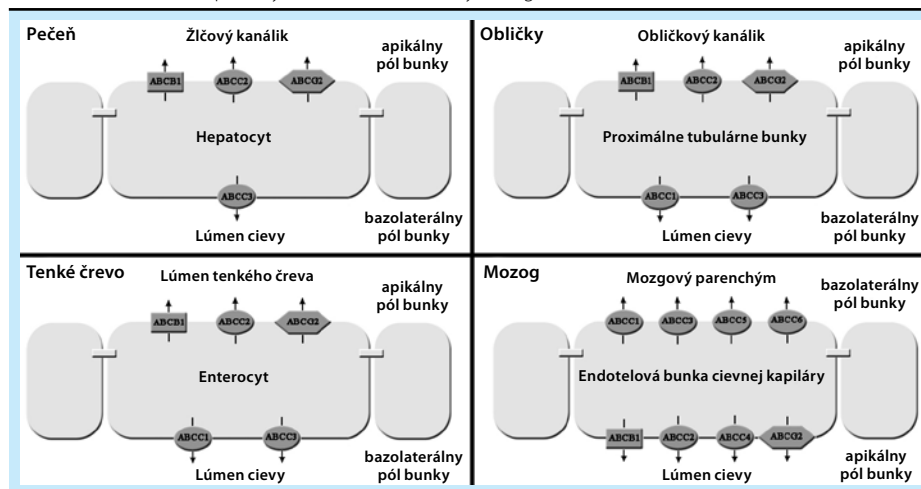
nové pumpy, tzv. ABC transportéry (niektorí autori uvádzajú 49 génov). ABC transportéry tvoria najväčšiu známu rodinu transportérov (superrodina ABC transportérov), ktorá sa delí na 7 podrodín označovaných od A po G a podrodinu ANSA (transportér arzenitu a antimoni-tu): ABCA (12 členov), ABCB (11 členov), ABCC (12 členov), ABCD (4 členovia), ABCE (1 člen), ABCF (3 členovia) a ABCG (5 členov).

Niektoré ABC transportéry sú vysoko evolučne konzervované od jednobunkových organizmov – baktérií – až po človeka a vykazujú vysokú štruktúrnu a funkčnú homológiu. Zistilo sa, že ak transfekovali gén pre ABC transportér z baktérie *Lactococcus lactis* do ľudských pľúcnych buniek, v ktorých chýbal P-gp, bakteriálny transportér substituoval funkciu ľudského P-gp (7).

ABC transportéry hrajú významnú úlohu vo fyziologických procesoch bunky. Ich hlavnou úlohou je ochrana vnútrobunkovej homeostázy pomocou efluxu xenobiotík a endogénnych toxických metabolitov, ale aj sekrécia látok do systémovej cirkulácie. V tomto prípade sú ABC transportéry súčasťou bariérnych orgánov a efluxom látok ochraňujú tkanivá alebo aj vyvíjajúci sa plod za bariérou (pečeň, CNS, obličky, testes, črevo, placenta a pod.) (obrázok 1) (7, 8, 9, 10). V niektorých prípadoch môžu byť ABC transportéry dočasne fyziologicky nadexprimované, a tak stimulovať ochranné a regeneračné procesy tkaniva (11). Prechodnú nadexpresiu ABC transportérov dokázali *in vivo* na živočíšnych modeloch (12, 13).

Na druhej strane, v mnohých typoch neoplázií identifikovali ABC transportéry trvalo patologicky nadexprimované. Dôsledkom patologickej nadexpresie ABC transportérov je zvýšený počet transportérov na cytoplazmatickej membráne, a tým aj zvýšený eflux liečiva z bunky von. Patologická nadexpresia ABC transportérov v nádorových bunkách vytvára rezistenciu nádorovej bunky na exkretované liečivo. V súčasnosti je známych minimálne 18 členov ABC transportérov, ktoré sú asociované s patologickým stavom u človeka. K patologickej zmene funkcie ABC transportéra môže dôjsť najmenej dvomi spôsobmi: 1. v dôsledku patologickej nadexpresie génu, čo súvisí s nadmernou syntézou štruktúrne nepoškodeného ABC transportéra na cytoplazmatickej membráne, 2. v dôsledku mutácií v kódujúcej časti génu pre ABC transportér, keď nemusí nastať patologická nadexpresia génu, ale syntetizuje sa štruktúrne a funkčne pozmenený proteín. Niektoré z ABC transportérov, ktoré sú poškodené genetickými mutáciami, sú asociované s hereditárnymi syndrómami ako

Obrázok 1. ABC transportéry v bunkách bariérnych orgánov



sú: Tangierova choroba (ABCA1), Stargardtova choroba (ABCA4), syndróm Dubin-Johnson (ABCC2), pseudoxantoma elasticum (ABCC6), cystická fibróza (ABCC7), adrenoleukodystrofia (ABCD1), sitosterolémia (ABCG5 a ABCG8) a iné (14, 15, 16, 17).

Navyše, Kelly a kol. (2010) dokázali, že rôzne mutácie v rovnakej funkčnej oblasti jedného ABC transportéra sú asociované s rozličnými klinickými jednotkami. Napr. mutácia ABCC6 v oblasti viažucej molekulu ATP (doména NBD – pozri kap. Štruktúra a funkcia ABC transportérov a obrázok 2.) proximálne k začiatku domény vedie k vzniku pseudoxanthoma elasticum a mutácia distálne súvisí so vznikom familiárnej hyperinzulinemickej hypoglykémie 1, mutácia ABCA1 v oblasti NBD proximálne k začiatku domény súvisí so vznikom deficiencie vysoko denzitného proteínu typ 1, mutácia distálne súvisí so vznikom deficiencie vysoko denzitného proteínu typ 2 a mutácia viac distálne bola dokázaná ako somatická mutácia v bunkách kolorektálneho karcinómu (18).

V antineoplastickej liečbe má prvoradý význam sledovanie patologickej nadexpresie ABC transportérov v rôznych typoch tumorov. Aby sa odhalil vzťah expresie ABC transportérov a efluxu širokého spektra liečiv používaných pri terapii nádorových chorôb, superrodina ABC transportérov je už dlhú dobu extenzívne študovaná *in vitro* aj *in vivo*.

Štruktúra a funkcie ABC transportérov

ABC transportér obsahuje 4 funkčné domény – nukleotid viažuce domény (nucleotide binding domains – NBD1 a NBD2) a transmembránové domény (transmembrane domains – TMD1 a TMD2) (obrázok 2a).

Oblasť NBD má viacero častí, z ktorých každá plní určitú úlohu pri väzbe ATP (ako zdroja ener-

gie pri rotácii transportéra v cytoplazme počas exportu látok), pri jej stabilizácii alebo hydrolyze. Medzi tieto vysoko konzervované časti patrí tzv. Walker A, C motív (C podpis) a Walker B.

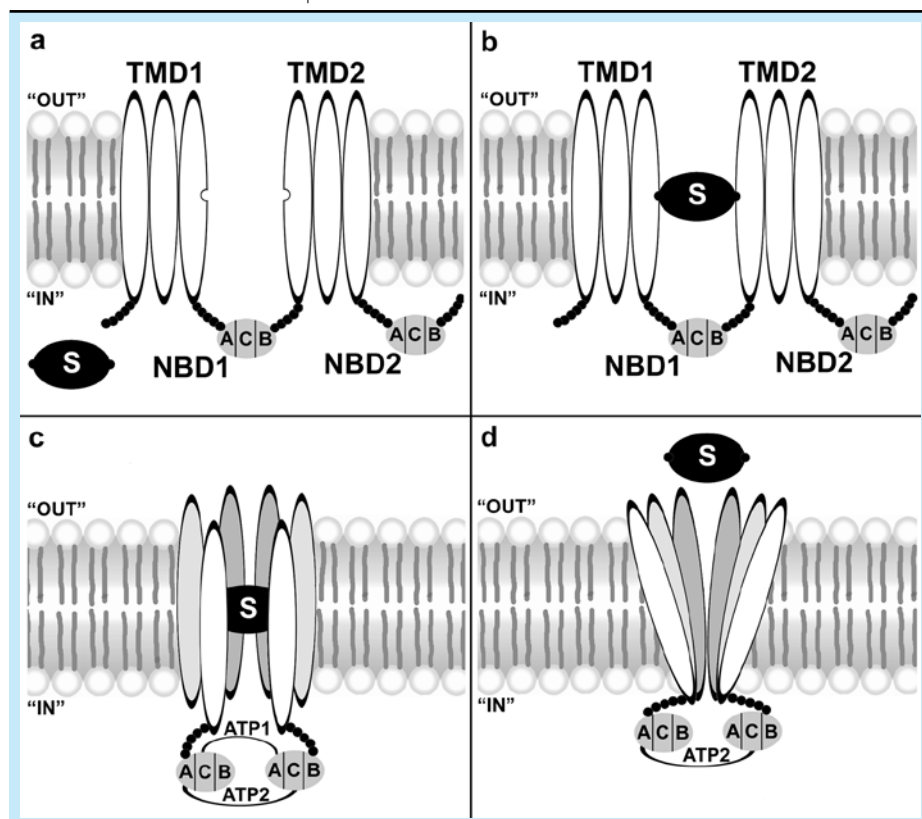
Domény TMD u ABC transportérov sú rozhodujúce pri výbere, uzavretí a transporte určitého substrátu z bunky do extracelulárneho prostredia. TMD oblasti nie sú rigidné, ale majú schopnosť meniť svoju priestorovú konformáciu a rotovať v cytoplazmatickej membráne, čo súvisí so samotným efluxom substrátu z vnútra bunky do extracelulárneho priestoru (obrázok 2) (19).

Každý ABC transportér obsahuje vo svojej TMD oblasti úseky, ktorými je schopný asociácie iba s určitým typom substrátu (úseky pre substrátovú špecifitu). Vo väčšine prípadov je v priebehu jedného cyklu efluxu vynášaná iba 1 molekula substrátu. Niektoré ABC transportéry patriace do podrodiny ABCC však majú schopnosť asociovať súčasne s dvomi odlišnými substrátmi, napr. ABCC1 kotransportuje vinkristín a redukovaný glutatión (GSH), ABCC4 kotransportuje žľazové soli a GSH alebo imunomodulačný mediátor leukotrién a GSH (20). Navyše, ak majú rôzne ABC transportéry úseky pre substrátovú špecifitu rovnaké alebo podobné, potom sú schopné exportovať rovnaké typy substrátov.

Model efluxu látky do extracelulárneho priestoru zahŕňa niekoľko krokov, ktoré vedú k zložitým viacnásobným zmenám konformácie a zároveň rotácie ABC transportéra v cytoplazmatickej membráne (obrázok 2):

1) ABC transportér asociuje so substrátom.

ABC transportér je pred asociáciou so substrátom v tzv. otvorenej forme bez naviazanej molekuly ATP a vykazuje vysokú afinitu k molekule substrátu. Transmembránová doména TMD1 prostredníctvom miest pre substrátovú špecifitu asociuje so substrátom

Obrázok 2. Štruktúra ABC transportéru a model efluxu substrátov


Usporiadanie funkčných domén u ABC transportérov je od NH₂ konca proteínu po COOH koniec proteínu: NH₂ – TMD1 – NBD1 – TMD2 – NBD2 – COOH

a) Štruktúra ABC transportéru v polohe „inward-facing“

b) Asociácia ABC transportéru so substrátom

c) Väzba 2 molekúl ATP, rotácia TMD a uzavretie substrátu do kavity

d) Ďalšia rotácia ABC transportéru z tzv. inward-facing na tzv. outward-facing, uvoľnenie substrátu, návrat do tzv. inward-facing. Rotácia ABC transportéru a eflux látky sprostredkuje postupná hydrolýza 2 molekúl ATP.

Predpokladané funkcie jednotlivých častí NBD domény sú: Walker A – asociuje s fosfátmi molekuly ATP a zúčastňuje sa hydrolýzy ATP, C motív – rozpoznáva γ štruktúru ATP, vytvára tzv. sendvičovú väzbu medzi Walker A a molekulou ATP, Walker B – viaže Mg, zúčastňuje sa hydrolýzy ATP a stabilizuje ADP po hydrolýze ATP

molekulou substrátu a exportovať ju do extracelulárneho priestoru (19, 21, 22).

Fyziologickou úlohou ABC transportérov je ochrana vnútrobunkovej homeostázy pomocou efluxu rôznych xenobiôtik a ich metabolitov alebo toxínov. Okrem toho ABC transportéry aktívne exportujú aj biochemicky dôležité substráty ako sú ióny, peptidy, metabolity, aminokyseliny, cukry, soli, cholesterol a jeho deriváty, lipidy, žľazové soli, vitamíny, hydrofóbne lieky, antibiotiká a pod. Napr. ABC transportér ABCG2 lokalizovaný na hepatocytoch má esenciálnu úlohu pri efluxe bilirubínu a žľazových soli do lúmenu žľazových ciest, ABCB1 (P-gp) lokalizovaný na endotelových bunkách cerebrálnych ciev zodpovedá za eflux amyloidného proteínu A β z mozgu (prebytok amyloidného proteínu A β je súčasťou cerebrálnych plakov u pacientov s Alzheimerovou chorobou), ABCC1 lokalizovaný na bazolaterálnej strane syncytiotrofoblastov placenty a na endotelových bunkách fetálnych ciev exportuje organické anióny, glutatiónové konjugáty a naopak, ABCC2 lokalizovaný na apikálnej strane syncytiotrofoblastov placenty (orientácia do maternálnej krvi) – vynáša organické anióny, glutatiónové konjugáty opačným smerom, čím prispieva k ochrane plodu pred toxickými látkami. ABC transportéry vynášajú látky nielen cez cytoplazmatickú membránu bunky ale aj cez membránu vnútorných organel (4, 5, 6, 23, 24).

ABC transportéry v klinických štúdiách

Pomocou preklinických vedeckých štúdií *in vitro* a *in vivo* na živočíšnych modeloch sa potvrdila rozhodujúca úloha membránových transportérov pri efektívnosti, bezpečnosti a farmakokineticke liečiv (farmakokineticke parametre hovoria o absorpcii liečiva bunkou, jeho distribúcii v bunke ale aj v tkanive, o metabolizme ako aj o exkrécii liečiva z bunky alebo tkaniva do systémovej cirkulácie). Aktivita rôznych membránových transportérov určuje počet molekúl liečiva transportovaného dnu alebo von z tkaniva, čím zároveň determinuje jeho množstvo v tkanive a v cirkulácii (31, 32, 33, 34).

Tieto vedecké poznatky odštartovali aj viaceré klinické štúdie.

V súčasnosti je najviac klinických štúdií venovaných sledovaniu vzťahu ABC membránových transportérov s rôznymi klinickými „end-pointami“ u pacientov s akútnou myeloidnou leukémiou.

Leith a kol. (1999) publikovali výsledky klinickej štúdie SWOG 8600, v ktorej sledovali expresiu membránových transportérov asociovaných s vývojom liekovej rezistencie – MDR1, MRP1

tom vnútri bunky alebo priamo v cytoplazmatickej lipo-proteínovej membráne, čo navodí zmenu priestorovej konformácie domény TMD1 a väzbu molekuly ATP.

- 2) **Väzba molekuly ATP.** Časť označovaná ako Walker A v doméne NBD1 vytvorí väzbu s molekulou ATP a za pomoci C motívu z druhej domény NBD2 túto väzbu stabilizuje. Vzniká tzv. „sendvičová“ väzba ATP (Walker A – molekula ATP – C motív). „Sendvičová“ väzba prvej molekuly ATP zároveň uľahčí naviazanie druhej molekuly ATP na oblasť Walker A z NBD2. Druhá molekula ATP sa stabilizuje v „sendvičovej“ väzbe C motívom z NBD1. Väzba dvoch molekúl ATP teda vytvára dve „sendvičové“ usporiadania: Walker A z NBD1 – ATP – C motív z NBD2 a Walker A z NBD2 – ATP – C motív z NBD1. „Sendvičová“ väzba molekúl ATP spôsobí priblíženie oboch oblastí NBD1 a NBD2, za ktorou nasleduje ďalšia konformačná zmena – oblasti TMD1 a TMD2 s naviazaným substrátom prejdú z otvorenej

polohy do uzavretej polohy. Medzi doménami TMD1 a TMD2 vzniká kavita, v ktorej je uzavretý substrát.

- 3) **Hydrolýza prvej molekuly ATP.** Hydrolýzou prvej molekuly ATP sa uvoľní energia, pomocou ktorej kavita so substrátom rotuje tak, že oblasť s cytoplazmatickou orientáciou sa otáča smerom do extracelulárneho prostredia (z tzv. inward-facing na tzv. outward-facing). Touto rotáciou sa zníži afinita transmembránových domén TMD k substrátu, a ten sa uvoľní do extracelulárneho priestoru.
- 4) **Návrat ABC transportéru do pôvodnej konformácie.** Po uvoľnení substrátu sa hydrolýzuje druhá molekula ATP a uvoľnená energia sa využije ako pri návrate celého ABC transportéru z polohy „outward-facing“ späť do polohy „inward-facing“, tak aj pri prechode z uzavretej formy do otvorenej. V tejto priestorovej konformácii môže ABC transportér opakovane asociovať s ďalšou

a LRP u 352 mladších pacientov (priemerný vek bol 44 rokov) s novodiagnostikovanou AML. Mieru efluxu sledovali pomocou multiparametrovej prietokovej cytometrie. Zistili, že miera expresie MDR1 signifikantne narastá so stúpajúcim vekom pacienta (35 % mladších pacientov vs. 71 % u starších pacientov), pričom menej pacientov so zvýšenou aktivitou MDR1 dosiahne kompletnú remisiu (CR) v porovnaní s pacientmi bez zvýšenej expresie MDR1. Pre transportéry MRP1 a LRP nedokázali signifikantnú asociáciu s mierou expresie a dosiahnutím CR. Identifikovali 18 % pacientov, u ktorých dokázali zvýšený eflux, ktorý však nebol asociovaný ani s jedným z vyšetrovaných génov (35). U týchto pacientov predpokladali vplyv ďalších ABC transportérov.

Walter a kol. (2007) v 2. fáze štúdie sledovali klinický efekt monoterapie gemtuzumab ozogamicinu (GO) u dospelých pacientov s primárnou AML v neliečenom prvom relapse, pričom je známe, že GO je substrátom pre eflux prostredníctvom P-gp. Aktivitu P-gp sledovali cytofluorometricky, pričom porovnávali množstvo fluorescenčne značeného substrátu po vstupe do bunky a neskôr po efluxe. U rôznych pacientov zistili rôznu mieru efluxu, čo dokazovalo aj rôznu mieru expresie P-gp. Zistili, že u pacientov, ktorí dosiahli CR alebo CRp (CR s neúplnou obnovou krvných doštičiek) (incomplete platelet recovery) bol signifikantne nižší eflux prostredníctvom P-gp, pričom vyššia miera efluxu bola viazaná skôr na menej maturované blasty. V štúdií odporúčajú popri terapii GO zaviesť aj látky indukujúce maturáciu blastov (36).

Advani a kol. (2010) v 2. fáze štúdie hodnotili dosiahnutie kompletnej remisie (CR) u pacientov s akútnou myeloidnou leukémiou (AML) v čase prvého relapsu po liečbe gemcitabínom a mitoxantrónom. Pomocou RT-PCR zisťovali mieru expresie 10 génov zodpovedných za mnoho-početnú liekovú rezistenciu (LRP, MDR1, MRP1, SLC28A1-2, SLC29A1-2, ABCC4, ABCC5 a GSTP1) a pomocou imuno-histochemickej metódy detekovali množstvo proteínu týchto génov. Zistili, že so signifikantnou asociáciou medzi faktory predikujúce dosiahnutie CR patrí: mladší vek pacientov a nízka hladina ABCC4 a zároveň SLC29A2 detekované pomocou RT-PCR. Naopak, nadexpresia u všetkých 10 MDR génov detekovaná pomocou RT-PCR bola asociovaná s neschopnosťou dosiahnuť CR. Nadexpresiu MDR1 génu dokázali iba u 22 % pacientov, kým nadexpresiu MRP1 dokázali až u 43 % pacientov. Na záver štúdie potvrdili, že metóda RT-PCR je vhodná pre klinické použitie aj pre klinické štúdie (37).

Tabuľka 1. Substráty vybraných ABC transportérov

Názov ABC transportéra	Substráty
ABCC1 (MRP1)	Inhibítory topoizomerázy I (Kamptotecínové deriváty – CPT)
	Inhibítory topoizomerázy II (Epipodophillotoxíny)
	Vinca alkaloidy
	Antracyklín a deriváty
	Deriváty antracénu
	Analóg kyseliny listovej (MTX)
	Alkylačné látky
	Glutatiónové (GSH) konjugáty
	Glukoronidové konjugáty
	Sulfátové konjugáty
ABCC2 (MRP2)	Anti-androgény (dôležitý znak pre pokročilý ca prostaty)
	Inhibítory topoizomerázy I (Kamptotecínové deriváty – CPT)
	Inhibítory topoizomerázy II (Epipodophillotoxíny)
	Cisplatina (pravdepodobne ako GSH konjugát)
	Vinca alkaloidy
	Analóg kyseliny listovej
	Deriváty antracénu
	Flavonoidy
ABCC3 (MRP3)	Lopinavir
	Inhibítory topoizomerázy I (Kamptotecínové deriváty – CPT)
	Inhibítory topoizomerázy II (Epipodophillotoxíny)
	Analóg kyseliny listovej (MTX)
ABCC4 (MRP4)	Inhibítory topoizomerázy I (Kamptotecínové deriváty – CPT)
	Analóg kyseliny listovej
	Leukovorin
	Analógy nukleozidov (puríny a pyrimidíny) (ale nie Cidofovir)
	Alkylačné látky
	Cyklické nukleotidy (najmä cAMP a cGMP)
	Glutatiónové (GSH) a sulfátové konjugáty
ABCC5 (MRP5)	Foláty
	Analógy nukleozidov (puríny a pyrimidíny)
	Docetaxel
ABCC10 (MRP7)	
ABCC11 (MRP8)	Analógy nukleozidov (puríny a pyrimidíny, 5-FU)
ABCB1 (P-gp MDR1)	Inhibítory topoizomerázy I (Kamptotecínové deriváty – CPT)
	Inhibítory topoizomerázy II (Epipodophillotoxíny)
	Vinca alkaloidy
	Antracyklín a deriváty
	Taxány
ABCG2 (BCRP)	Inhibítory topoizomerázy I (Kamptotecínové deriváty – CPT)
	Inhibítory topoizomerázy II (Epipodophillotoxíny)
	Antracyklín a deriváty
	Deriváty antracénu
	Analóg kyseliny listovej (MTX)
	Alkylačné látky
	Analógy nukleozidov (5-FU)
ABCB5	Doxorubicín

CPT – kamptotecín, GSH – glutatiónový derivát, MTX – metotrexát

Chauncey a kol. (2010) publikovali výsledky 2 štúdií v 2. fáze (S0012 a S0301), ktoré organizovala „Southwest Oncology Group“. V týchto samostatných štúdiách sledovali efekt kontinuálnej infúzie daunorubicínu a cytarabínu u pacientov starších ako 56 rokov s neliečenou AML, a to separátne bez cyklosporínu (S0012) a s cyklosporínom (S0301) (cyklosporín je inhibítor P-gp a ďalších ABC transportérov). Zistili, že dosahovanie CR u pacientov bez cyklosporínu a s cyklosporínom je porovnateľné, ale prežívanie bez

relapsu (RFS) bolo u pacientov s cyklosporínom dlhšie ako u pacientov, u ktorých vyššia aktivita P-gp nebola inhibovaná cyklosporínom (14 mesiacov vs. 8 mesiacov) (38).

Trock a kol. (2007) publikovali výsledky metaanalýzy, ktorá obsahovala výsledky 84 štúdií s viac ako 2 000 pacientmi – 63 štúdií bolo zameraných na sledovanie miery expresie MDR1/gp170, 21 štúdií sledovalo odpoveď na terapiu a 11 štúdií hodnotilo efekt látok spôsobujúcich reverziu mnohopočetnej liekovej rezistencie

(39). MDR1 expresiu dokázali u 46 % pacientok s mamárnym karcinómom pred liečbou, ale až u 67 % pacientok po terapii. Pacientky po terapii so zvýšenou expresiou MDR1 vykazovali nižšiu odpoveď na terapiu antacyklínmi alebo taxánmi v porovnaní s pacientkami bez zvýšenej exprese MDR1 (52 % vs. 30 %). Pretože antracyklíny ako aj taxány hrajú významnú úlohu v liečbe mamárneho karcinómu, autori považujú MDR1 za dôležitý v rezistencii na chemoterapiu.

Perspektíva

Doposiaľ bola potvrdená účasť pri vývoji liekovej rezistencie nádorových buniek u ľudí u 9 ABC transportérov (ABCB1, 7 členov ABCC a ABCG2) (40). Z tohto dôvodu sa pri vývoji nových efektívnejších antineoplastík zvyšuje naliehavosť zisťovať ich asociáciu s ABC transportérmi. Vyvíjajú sa nové molekulovo diagnostické metódy a testy zamerané na charakterizáciu exprese génov pre ABC transportéry. V súčasnosti sú k dispozícii 3 komerčné súpravy zamerané na dôkaz transportu substrátov pre ABC transportér ABCB1 (P-gp), ABCC2 a ABCC2 (BCRP1) (41). Ponúkané súpravy majú odporúčanie FDA (USA **Food and Drug Administration**) a EMA (**European Medicines Agency**). Napr. MultiDrugQuant™ Kit je určený na meranie funkčnej aktivity klinicky relevantného efluxu spôsobeného ABCB1, ABCC1 a ABCG2 u viabilných buniek pomocou rutínnej laboratórnej prietokovej cytometrie (flow cytometry) (42). Okrem týchto troch ABC transportérov je možné sledovať aj klinicky relevantný eflux prostredníctvom ďalších ABC transportérov: ABCC2, ABCC3, ABCC4 a ABCC5 (41).

Popri prietokovej cytometrii sa medzi základné laboratórne metódy používané v klinickej praxi zaraďuje metóda **Real-Time PCR** (RT-PCR), ktorá sa považuje za tzv. zlatý štandard (výsledky metódy považovanej za zlatý štandard sa nemusia overovať ďalšou relevantnou metódou). Na našom Odd. lekárskej genetiky v Onkologickom ústave sv. Alžbety v Bratislave sme zaviedli kvantitatívnu metódu na dôkaz patologickej nadexpresie génov pre ABC transportéry v tkanive solidných tumorov ako aj u leukémií. Kvantitatívnu metódu RT-PCR sme akreditovali podľa normy ISO 17025.1. Z celej sady doposiaľ známych ABC transportérov sledujeme patologickú nadexpresiu u ABCB1, ABCC1, ABCG2, ABCC1, ABCC2, ABCC3, ABCC4, ABCC5 a ABCC11. Dokázaná patologická nadexpresia u týchto vybraných génov pre ABC transportéry znamená zvýšené riziko efluxu určitých antineoplastík, čo dokazuje prítomnosť klónu/ov nádorových buniek s vyvinutou liekovou rezistenciou (pozri tabuľka 1).

Počet rezistentných buniek môže byť na začiatku terapie minimálny. Počas terapie, keď je väčšina senzitivných nádorových buniek eliminovaná a nádor sa zmenšuje, sa môžu rezistentné bunky naďalej deliť, zvyšovať svoj počet až do takej miery, že sú identifikovateľné zobrazovacími metódami ako nádor. Pomocou suboptimálnej chemoterapie sa vyselektuje klon/klony rezistentných nádorových buniek a klinicky sa identifikuje progresia alebo recidíva nádorovej choroby. Predpokladá sa, že aj samotná antineoplastická liečba zameraná na poškodenie DNA môže spôsobovať také poškodenia DNA, ktoré sa stávajú príčinou vzniku tzv. indukovanej liekovej rezistencie u doposiaľ senzitivných nádorových buniek.

Informácia o patologickej nadexpresii vybraných génov ABC kazety a o zvýšenom riziku efluxu určitého antineoplastika dáva možnosť jednak identifikovať pacienta s vysokým rizikom slabej odpovede na terapiu a zároveň dáva možnosť zvážiť výber iného liečiva, resp. kombinácie liečiv, čím sa zvýši pravdepodobnosť efektívnej liečby nádorovej choroby.

ASCO (*American Society of Clinical Oncology*) v 2011 publikovala 3 odporúčania v súvislosti s testovaním rezistencie resp. senzitivity nádorových buniek na terapiu (43): 1. neodporúča sa sledovať senzitivitu alebo rezistenciu u pacientov s cieľom selektovať chemoterapeutické agensy mimo klinických štúdií, 2. onkológovia by mali odporučiť chemoterapiu na základe publikovaných správ z klinických štúdií a v závislosti od zdravotného stavu pacienta a podľa preferencií liečby, 3. pretože *in vitro* analytické postupy majú potencionálny význam, participácia v klinických štúdiách hodnotiacich tieto technológie zostáva prioritou.

Na základe týchto informácií je možné sumarizovať, že výsledky doposiaľ publikovaných klinických štúdií v súvislosti s FDA a EMA odporučenými diagnostickými súpravami na sledovanie zvýšeného efluxu chemoterapeutika predstavujú dobrú základňu pre onkológov pri rozhodovaní o výbere efektívnejšieho chemoterapeutika s ohľadom na zdravotný stav pacienta ako aj na rozsah choroby, rýchlosť jej progresie alebo riziko relapsu (pozri odporúčenie 2 ASCO).

Sledovanie rezistencie na antineoplastickú liečbu s následnou personalizáciou terapie nadobúda mimoriadny klinický význam najmä u tých onkologických pacientov, ktorí prvýkrát prichádzajú do ambulancie s metastázami do regionálnych uzlín alebo dokonca s metastázami do vzdialených miest.

Literatúra

1. Burchenal JH, Robinson E, Johnston SF, et al. The induction of resistance to 4-amin-N10-metyl-pteroylglutamic acid in strain of transmitted mouse leukemia. *Science* 1950; 11: 116–17.
2. Ling V, Thompson LH. Reduced permeability in CHO cells as a mechanism of resistance to colchicine. *J Cell Physiol* 1974; 83: 103–16.
3. Juliano RL, Ling V. A surface glycoprotein modulating drug permeability in Chinese hamster ovary cell mutants. *Biochim Biophys Acta* 1976; 455: 152–62.
4. Chen CJ, Chin JE, Ueda K, et al. Internal duplication and homology with bacterial transport proteins in the *mdr1* (P-glycoprotein) gene from multidrug-resistant human cells. *Cell* 1986; 47: 381–9.
5. Dean M, Hamon Y, Chimini G. The human ATP-binding cassette (ABC) superfamily. *J Lipid Res* 2001; 42: 107–17.
6. Schinkel AH, Jonker JW. Mammalian drug efflux transporters of the ATP binding cassette (ABC) family: on overview. *Adv Drug Deliv Rev* 2003; 55: 3–29.
7. van Veen HW, Callaghan R, Soceneantu L, et al. A bacterial antibiotic-resistance gene that complements the human multidrug-resistance P-glycoprotein gene. *Nature* 1998; 391: 291–295.
8. Mao Q and Unadkat JD. Role of the breast cancer resistance protein (ABCG2) in drug transport. *AAPS J* 2005; 7: E118–E133.
9. Melaine N, Liénard MO, Dorval I, et al. Multidrug resistance genes and P-glycoprotein in the testis of the rat, mouse, guinea pig, and human. *Biol Reprod*. 2002; 67: 1699–707.
10. Huls M, Russel FGM, Masereeuw R. The role of ATP binding cassette transporters in tissue defense and organ regeneration. *J Pharmacol Exp Ther* 2009; 328: 4–9.
11. Jiang YJ, Lu B, Kim P, et al. Regulation of ABCA1 expression in human keratinocytes and murine epidermis. *J Lipid Res* 2006; 47: 2248–2258.
12. Omae T, Goto M, Shimomura M, et al. Transient up-regulation of P-glycoprotein reduces tacrolimus absorption after ischemia-reperfusion injury in rat ileum. *Biochem Pharmacol* 2005; 69: 561–568.
13. Dazert P, Suofu Y, Grube M, et al. Differential regulation of transport proteins in the periinfarct region following reversible middle cerebral artery occlusion in rats. *Neuroscience* 2006; 142: 1071–1079.
14. Rust S, Rosier M, Funke H et al. Tangier disease is caused by mutations in the gene encoding ATP-binding cassette transporter 1. *Nat. Genet* 1999; 22: 352–355.
15. Goral V, Demir D, Tuzun Y, et al. Pseudoxanthoma elasticum, as a repetitive upper gastrointestinal hemorrhage cause in a pregnant woman. *WJG* 2007; 13: 3897–3899.
16. Buxbaum E. Fundamentals of protein structure and function. Springer Science+Business Media, Inc 233 Spring street, NY 10013, USA, 2007: 262–280.
17. Raaijmakers MHGP: ATP-binding-cassette transporters in hematopoietic stem cells and their utility as therapeutic targets in acute and chronic myeloid leukemia ABC transporters in normal and leukemic stem cells. *Leukemia* 2007; 21: 2094–2102.
18. Kelly L, Fukushima H, Karchin R, et al. Functional hot spots in human ATP-binding cassette transporter nucleotide binding domains. *Protein Sci* 2010; 19: 2110–21.
19. Lawson L, O'Mara ML, Kerr ID. Structure based interpretation of the mutagenesis database for the nucleotide binding domains of P-glycoprotein. *Biochim Biophys Acta* 2008; 1778: 376–91.
20. Keppler D. Multidrug resistance proteins (MRPs, ABCs): importance for pathophysiology and drug therapy. *Handb Exp Pharmacol*. 2011; 201: 299–323.
21. Sauna ZE, Ambudkar SV. Evidence for a requirement for ATP hydrolysis at two distinct steps during a single turnover of the catalytic cycle of human P-glycoprotein. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 2515–2520.

22. Rosenberg MF, Velarde G, Ford RC, et al. Repackaging of the transmembrane domains of P-glycoprotein during the transport ATPase cycle. *EMBO J* 2001; 20: 5615–5625.
23. Borst P, Eiferink RO. Mammalian ABC transporters in health and disease. *Annu Rev Biochem* 2002; 71: 537–592.
24. Mao Q. BCRP/ABCG2 in the placenta: expression, function and regulation. *Pharm Res* 2008; 25: 1244–55.
25. Trock BJ, Leonessa F and Clarke R. Multidrug resistance in breast cancer: a meta-analysis of MDR1/gp170 expression and its possible functional significance. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 917–31.
26. Tsukamoto F, Shiba E, Taguchi T, et al. Immunohistochemical detection of P-glycoprotein in breast cancer and its significance as a prognostic factor. *Breast Cancer* 1997; 25: 259–63.
27. Burger H, Foekens JA, Look MP, et al. RNA expression of breast cancer resistance protein, lung resistance-related protein, multidrug resistance-associated protein 1 and 2, and

- multidrug resistance gene 1 in breast cancer: correlation with chemotherapeutic response. *Clin Canc Res* 2003; 9: 827–36.
28. O'Driscoll L, Clynes M. Molecular markers of multiple drug resistance in breast cancer. *Chemotherapy* 2006; 52: 125–29.
29. Zhou S-F, Wang L-L, Di YM, et al. Substrates and inhibitors of human multidrug resistance associated proteins and implications in drug development. *Curr Med Chem* 2008; 15: 1981–2039.
30. Yang JL, Peng B, Wang C, et al. Role of BCRP as biomarker for predicting resistance to 5-fluorouracil in breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009; 63: 1103–10.
31. Schinkel AH, Smit JJM, van Tellingen O et al. Disruption of the mouse mdr1a P-glycoprotein gene leads to a deficiency in the blood-brain barrier and to increased sensitivity to drugs. *Cell* 1994; 77: 491–502.
32. Schinkel AH, Mol CA, Wagenaar E et al. Multidrug resistance and the role of P-glycoprotein knockout mice. *Eur J Cancer* 1995; 7-8: 1295–8.

33. Cascorbi I. Role of pharmacogenetics of ATP-binding cassette transporters in the pharmacokinetics of drugs. *Pharmacol Ther* 2006; 112: 457–73.
34. Sissung TM, Gardner ER, Gao R, Figg WD. Pharmacogenetics of membrane transporters: a review of current approaches. *Methods Mol Biol* 2008; 448: 41–62.
35. Leith CP, Kopecky KJ, Chen I-M et al. Frequency and clinical significance of the expression of the multidrug resistance proteins MDR1/P-glycoprotein, MRP1, and LRP in acute myeloid leukemia. A Southwest Oncology Group study. *Blood* 1999; 94: 1086–99.
36. Walter RB, Gooley TA, van der Velden VHJ et al. CD33 expression and P-glycoprotein-mediated drug efflux inversely correlate and predict outcome in patients with acute myeloid leukemia treated with gemtuzumab ozogamicin monotherapy. *Blood* 2007; 109: 4168–70.
37. vani AS, Shadman N, Ali-Osman F et al. A phase II trial of gemcitabine and mitoxantrone for patients with acute myeloid leukemia in first relaps. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2010; 10: 473–6.

38. Chauncey TR, Gundacker H, Shadman M et al. Sequential phase II Southwest Oncology Group studies (S0012 and S0301) of daunorubicin and cytarabine by continuous infusion, without and with cyclosporine, in older patients with previously untreated acute myeloid leukemia (AML). *Br J Haematol* 2010; 1: 48–58.

39. Trock B, Leonessa F, Clarke R. Multidrug resistance and breast cancer: A meta-analysis of MDR1 and its clinical significance. *ASCO Meeting 2007 Breast Cancer Symposium, Abstrat No. 160, Category: Treatment.*

40. Marquez B, Van Bambeke F. ABC Multidrug transporters: target for modulation of drug pharmacokinetics and drug-drug interactions. *Curr Drug Targets*. 2010 (v tlači).

41. www.solvobiotech.com

42. www.solvobiotech.com/products/categories/multidrugquant-kit

43. Burstein HJ, Mangu PB, Somerfield MR et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on the use of chemotherapy sensitivity and resistance assay. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3328–3330.

RNDr. Eva Weismanová, PhD.

Oddelenie lekárskej genetiky OÚSA

Heydukova 10, 812 50 Bratislava

eweisman@ousa.sk

SUTENT® ZVYŠUJE MEDIÁN CELKOVÉHO PREŽÍVANIA PRI mRCC NA VIAC AKO 2 ROKY ^{2,4}



SUTENT® preukázal zlepšenie v PFS a ORR v porovnaní s IFN- α ^{1,4}

SUTENT® ponúka prijateľnú rovnováhu medzi účinnosťou a znášanlivosťou s akceptovateľným bezpečnostným profilom ^{1,3,4}

SUTENT® je referenčným štandardom v prvej línii liečby mRCC ^{1,2}

SKRÁTENÁ INFORMÁCIA O LIEKU: SUTENT 12,5 mg tvrdé kapsuly, SUTENT 25 mg tvrdé kapsuly, SUTENT 37,5 mg tvrdé kapsuly.

Každá kapsula obsahuje sunitinibummalát zodpovedajúci 12,5 mg, 25 mg, 37,5 mg alebo 50 mg sunitinibu. **Lieková forma:** tvrdé kapsuly. **Charakteristika:** sunitinib je inhibitor početných receptorových tyrozínkináz (RTK), ktoré sa podieľajú na raste nádoru, patologickej angiogenéze a metastatickom šírení nádoru. **Farmakoterapeutická skupina:** Cytostatiká – inhibitory proteínovej kinázy; kód ATC: L01XE04. **Indikácie:** liečba neresekovateľného alebo metastatického malígneho gastrointestinálneho stromálneho nádoru (GIST) po zlyhaní liečby imatinibmesilátom v dôsledku rezistencie alebo neznášanlivosti, pokročilého/metastatického karcinómu z obličkových buniek (mRCC) a liečba neresekovateľných alebo metastatických, dobre diferencovaných pankreatických neuroendokrinných nádorov (pNET) s progresiou ochorenia u dospelých. **Dávkovanie:** pre GIST a mRCC je odporúčaná dávka 50 mg perorálne denne počas štyroch po sebe nasledujúcich týždňov, po ktorých nasleduje dvojtýždňová prestávka (schéma 4/2), pre pNET dávka 37,5 mg perorálne raz denne bez plánovanej prestávky v liečbe. Zmeny dávky sa môžu vykonávať postupne po 12,5 mg. Denná dávka pre GIST a mRCC nesmie prekročiť 75 mg, ani byť nižšia než 25 mg, pre pNET je maximálna dávka 50 mg. Použitie SUTENTU u detí a dospievajúcich sa neodporúča. U pacientov s miernym alebo stredným poškodením pečene sa neodporúča úprava dávky SUTENTU. U jedincov s ťažkým poškodením pečene triedy C klasifikácie podľa Childa-Pughsa sa SUTENT neskúma. U pacientov s poškodením funkcie obličiek alebo s ťažkou hemodialýzou, resp. na hemodialýze, sa úprava úvodnej dávky nevyžaduje, dávka pri nasledujúcich podaniach má byť založená na individuálnej bezpečnosti a tolerabilite. SUTENT sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla. Ak pacient vynechá dávku, nesmie sa mu podať dodatočná dávka. **Kontraindikácie:** preťaženosť na sunitinibummalát alebo na niektorú z pomocných látok. **Špeciálne upozornenia:** Počas liečby sa môže objaviť zmena farbenia kože (žltá), depigmentácia vlasov alebo kože, suchosť, zhrubnutie alebo praskanie kože, pluzgere, občasné výrážky na dlaniach a chodidlách alebo kožné vyrážky v oblasti úst. Uvedené prejavy nie sú kumulatívne, zvyčajne sú reverzibilné. U pacientov bola hlásená aj dysgeúzia. Podporná starostlivosť pri gastrointestinálnych nežiaducich účinkoch (nevoľnosť, hnačka, stomatitída, dyspepsia a vracanie) môže zahŕňať liečbu antiemetikami a antidiarkeami. U pacientov s vnútrobřišnými malígnymi nádormi sa zriedkavo vyskytli závažné, niekedy fatálne gastrointestinálne komplikácie vrátane gastrointestinálnej perforácie. Hemoragické príhody po uvedení lieku na trh, z ktorých niektoré boli smrteľné, zahŕňali krvácanie z GIT-u, dýchacej sústavy, nádoru, močových ciest a krvácanie do mozgu. Najčastejším s liečbou súvisiacim hemoragickým nežiaducim účinkom bola epistaxa, v niektorých prípadoch závažná, veľmi zriedkavo smrteľná. V prípade krvácania má rutinné posúdenie tejto udalosti zahŕňať kompletný krvný obraz a fyzikálne vyšetrenie. Pacienti majú byť preventívne vyšetrení na hypertenziu a túto mierne liečiť. Pri závažnej a nedostatočne medikamentózne kontrolovanej hypertenzii sa odporúča dočasné prerušenie liečby. Pokračovať je možné, akonáhle je hypertenzia primerane kontrolovaná. Vzhľadom na hematologické účinky SUTENTU sa musí na začiatku každého liečebného cyklu pacientom vyšetriť kompletný krvný obraz. Sunitinib zvyšuje riziko kardiomyopatie. U pacientov s rizikovými kardiálnymi faktormi alebo anamnézou ochorenia koronárnych artérií sa majú počas liečby monitorovať klinické príznaky kongestívneho zlyhávania srdca (CHF). Na začiatku liečby a potom v pravidelných intervaloch počas liečby sa má vykonať LFVE (elektrická ľavej komory štúdia). U pacientov bez rizikových kardiálnych faktorov sa má zvýšiť vyšetrenie elektrickej funkcie pred začiatkom liečby. Ak sú príznaky klinické prejavy kongestívneho zlyhávania srdca, odporúča sa liečbu ukončiť. Pacientom bez klinických prejavov CHF, s ejekčnou frakciou < 50 % a > 20 % poklesom oproti východiskovej hodnote, sa musí dávka SUTENTU prerušiť alebo znížiť. SUTENT sa má s opatnosťou používať u pacientov so známou anamnézou predĺženia QT intervalu, u pacientov, ktorí užívajú antiarytmiká alebo u pacientov s už existujúcim závažným ochorením srdca, bradykardiou alebo s poruchou elektrolytov (hypomagnezie, hypokalémie). U pacientov so solidnými nádormi boli v rámci klinických skúšaní hlásené s liečbou súvisiace venózne tromboembolické príhody. Približne 8 % pacientov so solidnými nádormi, vrátane GIST a mRCC, ktorí dostávali SUTENT v klinických skúšaní, malo s liečbou súvisiace pľúcne príhody. Smrteľné prípady sa pozorovali po uvedení lieku na trh. Boli hlásené aj prípady arteriálnych tromboembolických príhod, niekedy fatálne. U všetkých pacientov sa odporúča vykonať základné laboratorné vyšetrenie funkcie štítnej žľazy a pacienti s hypotyreózou alebo hyperthyreózou majú byť liečení podľa štandardných klinických postupov pred začiatkom liečby sunitinibom. U pacientov s príznakmi pokľuzujúcej na dysfunkciu štítnej žľazy sa má urobiť laboratorné vyšetrenie funkcie štítnej žľazy, ak je klinicky indikované a tých, u ktorých sa vyvinie dysfunkcia štítnej žľazy, treba liečiť podľa zásad platných v lekárskej praxi. Bolo pozorované

zvýšenie aktivity lipázy a amylázy u pacientov s rôznymi solidnými nádormi. Zvýšenie lipázy bolo prechodné a vo všeobecnosti ho nesprievádzali príznaky pankreatitídy. Ak sú príznaky príznaky pankreatitídy alebo zlyhávania pečene, liečba SUTENTOM sa musí ukončiť a má byť poskytnutá primeraná podporná starostlivosť. Odporúča sa vstupné vyšetrenie moču a pacienti majú byť monitorovaní na rozvoj alebo zhoršenie proteinúrie. U pacientov s nefrotickým syndrómom treba ukončiť podávanie SUTENTU. Ak dôjde k vytvoreniu fistuly, liečba sa má prerušiť. Vzhľadom na prípady zhoršeného hojenia rán sa u pacientov podstupujúcich veľký chirurgický zákrok z preventívnych dôvodov odporúča dočasné prerušenie liečby. Kvôli riziku vzniku osteonekrózy čeluste treba zvýšiť pozornosť, ak sa SUTENT a i.v. bisfosfonáty podávajú súčasne alebo následne. Ak sa v dôsledku hypersenzitívity vyskytne angioedém, má sa liečba prerušiť a poskytnúť štandardná lekárska starostlivosť. Pacientov s kŕmím a prejavmi svediacimi o reverzibilnú posternú leukoencefalopatiu, ako je hypertenzia, bolesť hlavy, zníženie bdelosti, zmenené mentálne funkcie a strata zraku, treba kontrolovať a liečiť vrátane liečby hypertenzie. Odporúča sa dočasne prerušiť liečbu. **Interakcie:** Podávanie SUTENTU so silnými inhibítormi CYP3A4 môže zvýšiť koncentrácie sunitinibu. Ak nie je možné sa týmto kombináciám vyhnúť, môže nastať potreba znížiť dávku SUTENTU na minimálnu dennú dávku 37,5 mg pre GIST a mRCC alebo 25 mg denne pre pNET. Podávanie SUTENTU so silnými induktormi CYP3A4 môže znížiť koncentrácie sunitinibu. Môže nastať potreba zvyšovať dávku SUTENTU o 12,5 mg (až do 87,5 mg/deň pre GIST a mRCC alebo 62,5 mg pre pNET). Pacientom, ktorí sú súčasne liečení antikoagulantmi, treba pravidelne kontrolovať krvný obraz, hemokoagulačné faktory a fyzikálny nálež. **Nežiaduce účinky:** Najdôležitejšie závažné nežiaduce reakcie spájané so SUTENTOM u pacientov so solidnými nádormi boli embolizácia do pľúc (1 %), trombocytopénia (1 %), krvácanie z nádoru (0,9 %), lebná neutropénia (0,4 %) a hypertenzia (0,4 %). Najčastejšie nežiaduce účinky akéhokoľvek stupňa závažnosti súvisiace s liečbou (s výskytom u aspoň 20 % pacientov) zahŕňali: únavu; gastrointestinálne poruchy, ako je hnačka, nevoľnosť, stomatitída, dyspepsia a vracanie; zmeny farbenia kože; dysgeúziu a anorexiu. U pacientov so solidnými nádormi boli najčastejšími nežiaducimi reakciami súvisiacimi s liečbou s najvyšším stupňom závažnosti 3 únavu, hypertenzia a neutropénia; a s najvyšším stupňom závažnosti 4 zvýšená lipáza. Hepatitída a zlyhávanie pečene sa objavili u < 1 % pacientov a predĺžený QT interval u < 0,1 %. Smrteľné príhody, ktoré sa považovali za pravdepodobne súvisiace so sunitinibom, zahŕňali multiorgánové zlyhanie, rozptýlenú intravaskulárnu koaguláciu, peritoneálne krvácanie, radomolyzu, cerebrovaskulárnu príhodu, dehydratáciu, insuficienciu nadobličiek, zlyhanie obličiek, zlyhanie dychania, pleurálny výpotok, pneumotorax, šok a náhlu smrť. Po uvedení lieku na trh boli hlásené nasledovné nežiaduce reakcie: **menšie časte:** infekcie (s alebo bez neutropénie), trombotická mikroangiopatia, angioedém, hypersenzitívna reakcia, hypertyreóza, zlyhanie srdca, kongestívne zlyhávania srdca, zlyhanie ľavej srdcovej komory, kardiomyopatia, perikardiálny výpotok, "hemoptýza", pankreatitída, zlyhanie pečene, hepatitída, myopatia, radomolyza, vytvorenie fistuly, zhoršené hojenie rán, osteonekróza čeluste, zlyhanie obličiek (aj akútne), proteinúria, nefrotický syndróm, pleurálny výpotok, pľúcna embólia, zlyhanie dychania, zvýšená hladina TSH; **zriedkavejšie:** predĺženie QT intervalu, torsade de pointes, gastrointestinálna perforácia. **G gravidita a laktácia:** Počas gravidity sa má SUTENT používať iba v prípade, že potenciálny prínos prevažuje nad potenciálnym rizikom pre plod. Ženy nesmú dojsť počas liečby. Liečba SUTENTOM môže negatívne ovplyvniť na mužskú a ženskú fertilitu. **Ovplyvnenie schopnosti viesť motorové vozidlá a obsluhovať stroje:** Pacientov treba upozorniť, že sa počas liečby môžu u nich objaviť závraty. Informácia je určená pre odbornú verejnosť. Vydávanie lieku je viazané na lekársky predpis. Pred podaním lieku sa zoznáme s úplným znením Súhrnu charakteristických vlastností lieku (SPC). **Dátum revízie textu:** August 2011. **Zdržiteľ rozhodnutia o registrácii:** Pfizer Ltd, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Veľká Británia. **Miestne zastúpenie držiteľa rozhodnutia o registrácii:** PFIZER Luxembourg SARL, o.z., tel.: +421-2-3355 5500.

* Všetchné si, prosím, zmeny v informácii o lieku.

LITERATÚRA: 1. Figlin RA, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival with sunitinib versus interferon (IFN)- α as first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol* 2008;26(No 15S):abstr 5024. 2. Figlin RA, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival with sunitinib versus interferon (IFN)- α as first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *Presentovaný na ASCO 2008 Oral 5024*. 3. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon α in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2009;361:1125–34. 4. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon α in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009 Aug 12;27(32):3694–90.

Vysvetlivky: mRCC – metastatic renal cell carcinoma (metastatický karcinóm z obličkových buniek), ORR – overall response rate (miera celkovej odpovede), PFS – progression free survival (prežítie bez progresie), IFN- α – interferón α