

DNA OPRAVA VO VZŤAHU K REZISTENCIÍ NA ANTINEOPLASTICKÚ LIEČBU

Martina Čižmáriková¹, Anton Kohút¹, Mária Wagnerová², Ladislav Mirossay¹

¹ Ústav farmakológie, Lekárska fakulta UPJŠ, Košice

² Východoslovenský onkologický ústav, Košice

Látky poškadzujúce DNA a rádioterapia majú popri iných liečebných modalitách stále kľúčovú úlohu v terapii mnohých karcinómov, pričom hlavnou prekážkou ich použitia je vznik rezistencie a toxicity. Jedným z mechanizmov rezistencie je aj proces DNA opravy, keď zvýšená schopnosť nádorových buniek rozpoznať poškodenia DNA a aktivovať jednotlivé DNA opravné cesty má negatívny dopad na terapeutickú účinnosť. U človeka bolo identifikovaných vyše 150 génov asociovaných s DNA opravou a 5 hlavných biochemických ciest opravy. Farmakologická inhibícia nedávno objavených cieľových štruktúr v DNA opravnom systéme pomocou niekoľkých nízko molekulárnych zlúčenín tak predstavuje nový potenciál na zvýšenie cytotoxicity antineoplastickej liečby. V článku podávame prehľad o DNA oprave, jej možnej účasti pri vzniku rezistencie a o farmakologických možnostiach ako rezistenciu prekonať.

Kľúčové slová: DNA oprava, mechanizmy DNA opravy, terapeutická rezistencia, inhibítory DNA opravy.

DNA REPAIR AND ITS REFERENCE TO RESISTANCE TO ANTICANCER THERAPY

Currently DNA-damaging agents and radiation have a central role besides other cancer treatment modalities. However, development of resistance and toxicity is the main problem of their using. DNA repair is one of the possible mechanisms of the resistance whereby the elevated ability of cancer cells to recognize DNA damage and initiate DNA repair pathways has a negative impact upon therapeutic efficacy. Up to 150 genes have been identified in humans that are associated with DNA repair. Pharmacological inhibition of recently detected targets of DNA repair with several small-molecule compounds, therefore, has the potential to enhance the cytotoxicity of anticancer agents. This review is aimed at DNA repair, its association with the development of therapeutic resistance and pharmacological possibilities to influence this resistance.

Key words: DNA repair; DNA repair mechanisms; therapeutic resistance; inhibitors of DNA repair.

Onkológia (Bratisl.), 2007, roč. 2 (4): 206–210

Úvod

Chemoterapia a rádioterapia sú významnou súčasťou antineoplastickej liečby, pričom hlavnú prekážku ich použitia v súčasnej onkologickej praxi predstavuje výskyt toxicity a vznik rezistencie.

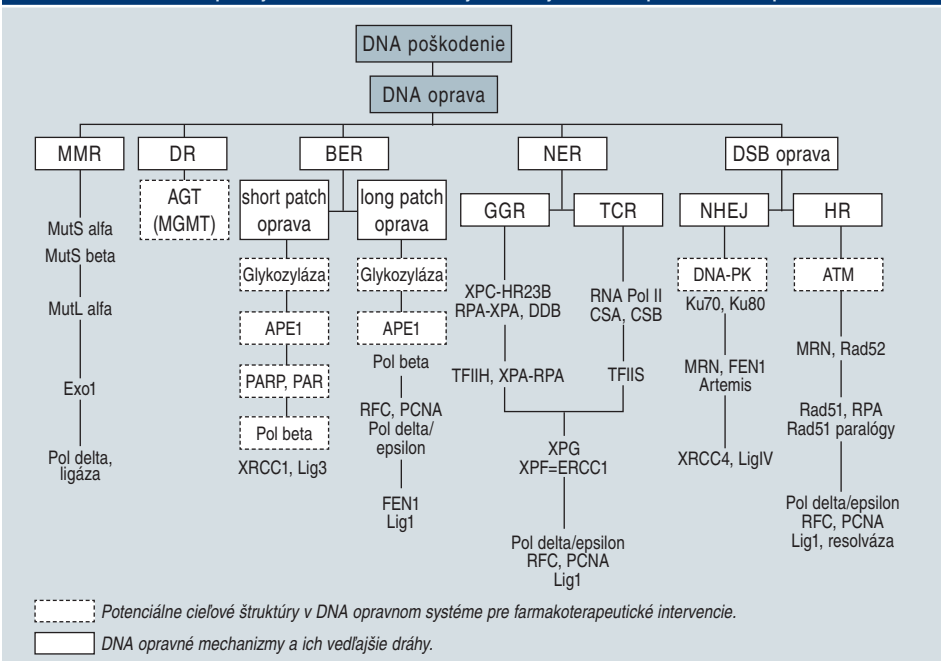
Komplexný systém reparačných enzýmov je nevyhnutný na udržanie genetickej integrity a stability genómu po expozícii poškodzujúcim činiteľom. Na druhej strane zvýšená DNA oprava môže mať kľúčovú úlohu pri vzniku rezistencie nádorových buniek na niektoré cytostatiká a ionizujúce žiarenie, ktorých cytostatický efekt je sprostredkovaný poškodením DNA.

Okrem pochopenia mechanizmov vzniku rezistencie na antineoplastickú liečbu sa pozornosť sústreďuje aj na štúdium mechanizmov ako túto rezistenciu preklenúť. Pokroky v spoznaní ľudských DNA opravných procesov prispeli k objasneniu spôsobov ako v týchto prípadoch inhibovať zvýšenú DNA opravu. Mnohé údaje potvrdzujú, že použitie inhibítorov pôsobiacich na cieľové štruktúry v DNA opravnom systéme vedie k zvýšeniu cytotoxicity antineoplastickej terapie.

DNA oprava a vznik rezistencie

DNA oprava predstavuje súbor mechanizmov zodpovedných za odstraňovanie poškodení deoxyribonukleovej kyseliny vznikajúcich pôsobením endogénnych a exogénnych činiteľov. U človeka bolo

Obrázok 1. Prehľad DNA opravných mechanizmov a možných cieľových štruktúr pre farmakoterapeutické intervencie.



identifikovaných vyše 150 génov súvisiacich s DNA opravou (21). V závislosti od druhu poškodenia a prítomnosti, resp. aktivity príslušných enzýmov existuje 5 hlavných spôsobov ciest opravy DNA (10):

1. oprava chybné spárovaných báz (mismatch repair = MMR),
2. priama obnova poškodenia (direct reversion = DR),

3. bázoová excízná oprava (base excision repair = BER),
4. nukleotidová excízná oprava (nucleotide excision repair = NER),
5. oprava dvojreťazcových zlomov (double-strand break = DSB repair).

Zvýšená schopnosť nádorových buniek rozpoznať poškodenia DNA a aktivovať jednotlivé

opravné cesty predstavuje jeden z mnohých mechanizmov zodpovedných za terapeutickú rezistenciu a má negatívny dopad na terapeutickú účinnosť (3, 18). Predpokladá sa, že výraznú úlohu vo variabilite opravnej schopnosti zohrávajú predovšetkým genetické polymorfizmy zapojených opravných génov, ktoré sa vo vzťahu k antineoplastickej terapii intenzívne študujú.

Existuje veľké množstvo dôkazov, že „down regulácia“ DNA opravných proteínov v jednotlivých opravných cestách senzibilizuje bunky na určité skupiny poškodzujúcich látok. Pozornosť sa preto sústreďuje na ovplyvnenie DNA opravy ako adjuvantného prístupu proti prirodzenej a získanej rádio- a chemorezistencii. Objavilo sa niekoľko sľubných cieľov v DNA opravnom systéme (obrázok 1), ktorých ovplyvnenie pomocou nízkomolekulárnych zlúčenín (tzv. inhibítorov DNA opravy), by v klinickej praxi signifikantne zvýšilo terapeutickú účinnosť látok poškodzujúcich DNA (5, 11). Tieto cieľové štruktúry sú súčasťou predovšetkým DR, BER a DSB opravy. V súčasnosti sú už známe mnohé inhibítory DNA opravy zaradené do klinického skúšania so sľubnými počiatočnými výsledkami (tabuľka 1).

Mismatch oprava

Ide o postreplicačné odstránenie chybné spárovaných báz, tzv. mismatch lézií (napr. G/T, A/C, G/U...). Medzi hlavné proteíny tohto opravného mechanizmu patria MutS alfa a MutS beta (rozpoznávajúce komplexy s odlišnou substrátovou špecifitou), MutL alfa (pravdepodobne hlavný kontrolór MMR aktivity), exonukleáza 1 (vyštiepenie defektu DNA), polymeráza delta (vyplnenie vzniknutej medzery) a zatiaľ neidentifikovaná DNA ligáza (spojenie reťazcov DNA). MMR proteíny nepôsobia len na spontánne vzniknuté defekty. Sú zahrnuté aj do opravy poškodení DNA spôsobených reaktívnymi formami kyslíka a alkylačnými látkami (10).

Polymorfizmy MMR génov sa tak považujú za jeden z faktorov rezistencie na cisplatinu, doxorubicín, etopozid, 6-merkaptopurín, 6-tioguanín, busulfán, prokarbazín a temozolomid (3, 4, 6, 7, 20).

Priama obnova poškodenia

Predstavuje opravu poškodennej bázy v jednostupňovej reakcii pomocou enzýmu O⁶-methylguanín-methyltransferázy (MGMT). Takto je odstraňovaná široká paleta alkyllových skupín z O⁶ pozície nukleotidov, preto sa v literatúre stretávame s označením tohto enzýmu aj ako O⁶-alkylguanín DNA alkyltransferáza (AGT). AGT prenáša alkyllovú skupinu z cieľovej bázy na cysteinový zvyšok v aktívnom mieste, čo vedie k jeho ireverzibilnej inaktivácii a degradácii. Pre ďalšiu opravu je nevyhnutná syntéza de novo (10).

Bunky s nadmernou expresiou AGT sú preto rezistentné na prokarbazín, dakarbazín, temozolomid, karmustín, lomustín a nitrozoureu (2, 3, 8, 9, 13). Vyššie hladiny a aktivita AGT v porovnaní s normálnymi tkanivami boli zaznamenané u takmer všetkých humánnych nádorov (karcinóm hrubého čreva, melanóm, pankreatický karcinóm, pľúcny karcinóm a glióm).

AGT tak predstavuje ideálny cieľ pre vývoj špecifických chemoterapeutických senzitizerov (obrázok 1). O⁶-benzylguanín (O⁶-BG) je prvý identifikovaný inhibítor AGT, ktorý obnovuje bunkovú senzitivitu (tabuľka 1). Pôsobí ako falošný substrát a prenáša svoju benzylovú skupinu na AGT, ktorá sa následne inaktivuje. To vedie k in vitro, in vivo i ku klinickému zvýšeniu citlivosti buniek na cisplatinu, chlórretylacné a metylacné látky. V súčasnosti prebiehajú klinické skúšky, v ktorých je testovaný O⁶-BG v kombinácii s karmustínom, temozolomidom a inými látkami pri liečbe mnohých tumorov (gliómy, anaplastické gliómy, lymfómy, CNS tumory, myelómy, karcinómy hrubého čreva, melanómy a sarkómy). Nedostatkom súčasných inhibítorov je neselektivita na AGT v nádorových bunkách verus normálne bunky, slabý inaktivačný potenciál pre AGT a ich slabá rozpustnosť vo vode, preto sa chemicky modifikuje, syntetizuje a skúma niekoľko nových derivátov O⁶-BG a iných príbuzných zlúčenín (5, 16).

Bázová excízná oprava

Je zodpovedná za opravu menších poškodení báz, jednoreťazcových zlomov, alkylačných a oxidatívnych poškodení, ktoré vznikajú po pôsobení alkylačných látok a ionizujúceho žiarenia, ale aj počas endogénnych procesov. Poškodenia sú rozpoznané a vyštiepené DNA glykozylázami (u človeka 11 typov). Vzniká apurínové alebo apyrimidínové miesto (AP miesto), ktoré je následne spracované bifunkčnou glykozylázou (s vlastnou endonukleázovou aktivitou) alebo AP endonukleázou 1 (APE1). Tieto proteíny štiepia fosfodiesterovú väzbu v reťazci za vzniku jednoreťazcového zlomu. Po inzercii 1. nukleotidu pomocou Polβ ďalšie kroky závisia od chemickej formy 5' konca a sú uskutočnené prostredníctvom „short-patch“ (75 %) alebo „long-patch“ opravy (25 %). Medzi hlavné proteíny „short-patch“ cesty patria Polβ, XRCC1, PARP, ligáza 3. K proteínom „long-patch“ cesty zaraďujeme Polδ a Polε, PCNA, RFC, FEN1, ligázu 1 (10).

Polymorfizmy génov niektorých týchto proteínov sú zodpovedné za rezistenciu na mitomycín C, mafosfamid, chlorambucil, 1,3-bischloroethylnitrozoureu (1, 14, 15).

U BER sú potenciálnymi cieľmi pre farmakoterapeutické ovplyvnenie viaceré štruktúry zahrňujúce DNA glykozylázy, APE1, Polβ, PARP1 (obrázok

1, tabuľka 1). DNA glykozylázy môžu byť inhibované AP analógmi, ktoré pôsobia kovalentným i nekovalentným väzbovým mechanizmom. Ďalším prístupom na potlačenie BER je ovplyvnenie aktivity APE1 buď priamou inhibíciou APE1 alebo chemickou modifikáciou AP miest. Príkladom takto pôsoiacej látky je methoxyamín. Inou cieľovou štruktúrou pri BER je Polβ. Veľa prírodných produktov ako aj syntetických látok ju môžu in vitro špecificky inhibovať. PARP1 [poly(ADP-ribózo) polymeráza-1] je ďalším vhodným cieľovým proteínom. Pôsobí ako senzor reťazcových zlomov a zároveň je potrebná pre funkciu Polβ a komplexu Lig3-XRCC1. Jej aktivita je zvýšená pri mnohých druhoch nádorov, pričom myši s jej deficitom sú hypersenzitívne na alkyláciu a rádiáciu. Väčšina inhibítorov PARP1 potláča jej enzýmovú aktivitu kompetíciou aktívneho miesta. Niekoľko inhibítorov PARP sa už skúša v rôznych fázach klinických štúdií v kombinácii so štandardnou antineoplastickou liečbou, zatiaľ so sľubnými výsledkami (5).

Nukleotidová excízná oprava

Odstraňuje objemné DNA addukty vznikajúce pôsobením početných karcinogénov, ionizujúceho žiarenia a UV rádiácie, pričom existujú 2 poddráhy. Globálna genómová NER (GGR = *global genomic repair*) opravuje neprepisujúce časti genómu, zatiaľ čo s transkripciou spriahnutá NER (TCR = *transcription-coupled repair*) pôsobí len na transkribované sekvencie. Poddráhy sa odlišujú aj spôsobom rozpoznania poškodenia DNA. Pri GGR poškodenie DNA rozpoznávajú komplexy XPC-HR23B, RPA-XPA alebo heterodimér DDB. Nasleduje prísun bazálneho transkripčného faktora TFIIH (komplex 7 proteínov), pričom jeho helikázové zložky XPB a XPD odvinú DNA v okolí lézie. Tak je umožnená interakcia s heterodimérom XPA-RPA (overenie poškodenia bázy). Pri TCR je lézia DNA rozpoznaná blokadou RNA polymerázy II (RNAPolII). Nasleduje prísun faktorov CSA, CSB a/alebo transkripčného faktora IIS (TFIIS), čím sa aktivuje spoločná cesta NER. Tá pozostáva z vyštiepenia 25 – 32 nukleotidov pomocou endonukleáz XPG a XPF (ERCC1). Vzniknutá medzera je vyplnená Polδ a Polε za pomoci faktorov PCNA a RFC, pričom konce spája ligáza I (Lig1) (obrázok 1).

Aj v enzýmoch NER boli objavené početné polymorfizmy, ktoré sa dávajú do súvisu s rezistenciou predovšetkým na chlorambucil a deriváty platiny (štúdie u pacientov s karcinómom vaječníkov, hrubého čreva a pľúc poukazujú na vyššiu hladinu ERCC1 v nádorovom tkanive u pacientov rezistentných na terapiu na báze cisplatiny) (3, 12, 15, 17, 18, 19).

Vhodné cieľové molekuly pre terapeutickú intervenciu zatiaľ nebol identifikovaný (5).

Oprava dvojreťazcových zlomov

Uskutočňuje sa prostredníctvom 2 vedľajších ciest. Homológna rekombinácia (HR = *homologous recombination*) je mechanizmus smerujúci k bezchybnej oprave. Druhým typom je nehomológne spojenie (NHEJ = *non-homologous end-joining*), pri ktorom však dochádza pri opätovnom spájaní vláken DNA k strate niekoľkých básových párov. U jednoduchých eukaryotov je hlavnou cestou HR, kým u cicavcov dominuje NHEJ. Do NHEJ cesty zaraďujeme heterodimér z proteínov Ku70 a Ku80 (rozpoznanie lézie DNA), katalytickú jednotku DNA-PK, proteíny zúčastňujúce sa úpravy koncov DNA (komplex MRN, FEN1, Artemis) a komplex XRCC4-ligáza IV (spojenie zlomov DNA). K NHEJ patria aj rôzne mediátorové, regulačné a efektorové proteíny (p53, BRCA1, Chk1, Chk2, H2AX a iné). Hlavné proteíny HR cesty predstavujú ATM (rozpoznávací proteín), komplex MRN (spracovanie 5' koncov), komplex Rad52 (ochrana 3' koncov pred degradáciou), Rad51 a RPA (katalýza refazcovej výmeny medzi poškodenou a homológnu DNA molekulou), DNA polymeráza (predĺženie 3' konca použitím homológnej sekvencie ako templátu), Rad51 paralógy (uľahčenie funkcie Rad51) a resolváza (odstránenie „Holliday spojení“ = v oblasti prekríženia refazcov pri rekombinácii) (10).

V niektorých štúdiách sa popisuje súvislosť odchýlok tejto dráhy s rezistenciou na dusíkatý yperit a chlorambucil (3, 15).

Vhodný cieľ pre farmakoterapeutickú intervenciu v NHEJ predstavuje DNA-PK (obrázok 1, tabuľka 1). Bolo zistených niekoľko jej selektívnych inhibítorov, ktoré senzibilizujú bunky na ionizujúce žiarenie, etopozid, doxorubicin a cisplatinu. Aj látky poškodzujúce DNA môžu zároveň inhibovať DNA-PK aktivitu. Salvicín (nový inhibítor topoizomerázy), ktorý sa testuje v klinických skúškach, potláča DNA-PK tvorbou kyslíkových radikálov. Protinádorové liečivá, ktoré súčasne poškadzujú DNA a NHEJ, by tak mohli odstraňovať liekovú rezistenciu a zvyšovať liečebnú účinnosť.

Aj pri homológnej rekombinácii bola identifikovaná cieľová štruktúra, ktorou je ATM (kľúčový rozpoznávací proteín dvojreťazcových zlomov, ktorý zároveň reguluje kontrolné body bunkového cyklu) (obrázok 1, tabuľka 1). Bunky s mutáciou ATM sú selektívne hypersenzitívne na induktory dvojreťazcových zlomov, inhibícia ATM obnovuje chemo- a rádiosenzitivitu. Niektoré zo skôr známych ATM inhibítorov (napr. wortmanín, LY294002, kafeín) nešpecificky ovplyvňujú mnohých členov fosfatidy-

Tabuľka 1. Zlúčeniny pôsobiace na cieľové štruktúry opravných mechanizmov.

Zlúčenina	Cieľ	Mechanizmy a charakteristika
O ⁶ BG	AGT	Prvý identifikovaný špecifický inhibítor AGT, senzibilizuje niekoľko typov karcinómov na liečbu metylačnými a chloretylačnými látkami, v súčasnosti sa študuje jeho účinok v klinických triáloch.
O ⁶ -benzyl-2'-deoxy-guanozín	AGT	Sľubný derivát O ⁶ BG, v štúdiách in vivo účinnejšie zvyšuje efekt karmustínu ako samotný O ⁶ BG.
2-amino-O ⁶ -benzylpteridinové deriváty	AGT	Pôsobia rovnakým mechanizmom ako O ⁶ BG, tieto deriváty majú na R1 a R2 pozíciách negatívne nabitú skupinu, ktoré zvyšujú účinnosť i solubilitu látky; O ⁶ -benzylfolyová kyselina môže selektívne inaktivovať nádorový AGT.
O ⁶ -4- bromothienylguanín-C8-β-d-glukozid	AGT	Glukózový konjugát, sľubne inhibuje in vivo a in vitro AGT bez prítomnej cytotoxicity, silne zvyšuje efekt fotemustínu a temozolomidu.
Analógy abázických miest	DNA glykozylázy	Pseudosubstráty, ktoré tvoria komplexy enzým pseudosubstrát, čo vedie k zníženej účinnosti BER prostredníctvom deplecie funkčných DNA glykozyáz.
CRT0044876	APE1	Látka 1. generácie pôsobiaca na APE1, čím dochádza k blokovaní BER.
lucanton	APE1	Inhibítor APE1, ktorý senzibilizuje nádorové bunky na DNA alkylačné látky.
kyselina pamoiková	Pol β	Negatívne nabitý syntetický inhibítor Pol β, pomaly vstupuje do buniek a inhibuje deoxyribófosfátlyázovú aj DNA polymerázovú aktivitu polymerázy beta, vedie k zvýšenej cytotoxicite MMS.
AG014699	PARP	Inhibuje PARP a redukuje syntézu PAR; bunky s deficitom BRCA1 a BRCA2 sú citlivé na tento inhibítor, v súčasnosti sa tento efekt hodnotí v I. fáze klinického skúšania.
INO- 1001	PARP	U malígnych gliómov zvyšuje účinnosť temozolomidu (najmä u nádorov s deficitom MMR), v súčasnosti sa testuje v II. fáze klinického skúšania.
CEP- 6800	PARP	In vitro a in vivo zvyšuje účinnosť temozolomidu, irinotekanu a cisplatinu.
KU- 55933	ATM	Prvý špecifický inhibítor ATM, senzibilizuje bunky na cytotoxický efekt ionizujúceho žiarenia a chemoterapeutík indukujúcich DSB.
IC87361	DNA PK	Tento špecifický inhibítor DNA PK zvyšuje rádiosenzitivitu u endoteliálnych buniek, ale je netoxický pre nádorové a normálne myšie tkanivo.
NU7026	DNA PK	Tento selektívny inhibítor DNA PK obnovuje bunkovú citlivosť na idarubicin, daunorubicin, doxorubicin, etopozid, amsakrin a mitoxantron.
Vanilín	DNA PK	Prirodzene sa vyskytujúci vo vanilke a zemiakoch, je to priamy selektívny inhibítor DNA PK, ktorý signifikantne zvyšuje cytotoxický účinok cisplatinu.
SU11752	DNA PK	Selektívny inhibítor DNA PK, ktorý súťaží s ATP, senzibilizuje bunky na ionizujúce žiarenie v koncentráciách, ktoré nemajú efekt na progresiu bunkového cyklu.
Salvicín	DNA PKcs	Prirodzene sa vyskytujúci inhibítor topoizomerázy II je priamo cytotoxický na nádorové bunky s mnohopočetnou liekovou rezistenciou, selektívne znižuje hladinu proteínu DNA PKcs a potláča DNA PK kinázovú aktivitu.

linozitol 3-kinázovej (PI3K) superrodiny, čo predstavuje limitujúci faktor ich použitia. Nový kompetitívny inhibítor KU-55933, ktorý senzibilizuje bunky na ionizujúce žiarenie a DSB indukujúce chemoterapeutiká (etopozid, doxorubicín, a kamptothecin), pôsobí na ATM už selektívnejšie (5, 11).

Záver

Početné analýzy potvrdili súvislosť medzi zvýšenou opravou DNA a vznikom rezistencie na mnohé cytostatiká, pričom boli objasnené aj molekulárne mechanizmy vzniku rezistencie. Stanovenie genetických polymorfizmov opravných génov tak predstavuje sľubnú možnosť identifiká-

cie pacientov, u ktorých bude možné predpokladať zníženú terapeutickú odpoveď na antineoplastickú liečbu a prípadné použitie inhibítorov DNA opravy. Účinky mnohých inhibítorov DNA opravy sa už testujú v klinických štúdiách. Ako nevýhoda použitia týchto látok sa javí možná inhibícia DNA opravy aj v normálnych, zdravých tkanivách. Na tieto aspekty sa v súčasnosti koncentruje záujem mnohých pracovísk.

MUDr. Martina Čizmaríková

Ústav farmakológie, Lekárska fakulta UPJŠ
Trieda SNP 1, 040 66 Košice
e-mail: martina.cizmarikova@upjs.sk

Literatúra

1. Allan JM, Engelward BP, Dreslin AJ, Wyatt MD, Tomasz M, Samson LD. Mammalian 3-methyladenine DNA glycosylase protects against toxicity and clastogenicity of certain chemotherapeutic DNA cross-linking agents. *Cancer Research*, 58, 1998, 3965–3973.
2. Belanich M, Pastor M, Randall T, Guerra D, Kibitel J, Alas L. Retrospective study of the correlation between the DNA repair protein alkyltransferase and survival of brain patients treated with carmustine. *Cancer Res*, 56, 1996, 783–788.
3. Efferth T, Volm M. Pharmacogenetics for individualized cancer chemotherapy. *Pharmacology & Therapeutics*, 107, 2005, 155–176.
4. De las Alas MM, Aebi S, Fink D, Howell SB, Los G. Loss of DNA mismatch repair: effects on the rate of mutation to drug resistance. *J. Natl. Cancer Inst.*, 89, 1997, 1537–1541.
5. Ding J, Miao ZH, Meng LH, Geng MY. Emerging cancer therapeutic opportunities target DNA-repair systems. *Trends in Pharmacological Sciences*, 27, 2006, 338–344.
6. Drummond JT, Anthony A, Brown R, Modrich P. Cisplatin and adriamycin resistance are associated with MutLalpha and mismatch repair deficiency in an ovarian tumor cell line. *J. Biol. Chem.*, 271, 1996, 19645–19648.
7. Fink D, Nebel S, Aebi S, Zheng H, Cenni B, Nehme A. The role of DNA mismatch repair in platinum drug resistance. *Cancer Research*, 56, 1996, 4881–4886.
8. Gersson SL. Clinical relevance of MGMT in the treatment of cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 20, 2002, 2388–2399.
9. Glassner BJ, Weeda G, Allan JM, Broekhof JL, Carls NH, Donker I. DNA repair methyltransferase (Mgmt) knockout mice are sensitive to the lethal effects of chemotherapeutic alkylating agents. *Mutagenesis*, 14, 1999, 339–347.
10. Christmann M, Tomicic MT, Roos WP, Kaina B. Mechanisms of human DNA repair: an update. *Toxicology*, 193, 2003, 3–34.
11. Madhusudan S, Hickson ID. DNA repair inhibition: a selective tumour targeting strategy. *Trends in Molecular Medicine*, 11, 2005, 503–511.

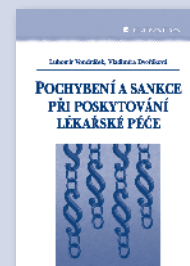
12. McLeod HL, Sargent DJ, Marsch S, Fuchs C, Ramanathan RK, Williamson S, Findlay B, Thibodeau S, Petersen G, Goldberg R. Pharmacogenetic analysis of systematic toxicity and response after 5-fluorouracil (5FU)/CPT-11, 5FU/oxaliplatin (oxal), or CPT-11/oxal therapy for advanced colorectal (CRC): Results from an intergroup trial. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 22, 2003, 253.
13. Middleton MR, Margison GP. Improvement of chemotherapy efficacy by inactivation of a DNA-repair pathway. *Lancet Oncol.*, 4, 2003, 37–44.
14. Ochs K, Sobol RW, Wilson SH, Kaina B. Cells deficient in DNA polymerase beta are hypersensitive to alkylating agent-induced apoptosis and chromosomal breakage. *Cancer Research*, 59, 1999, 1544–1551.
15. Panasci L, Paiement JP, Christodoulopoulos G, Belenkov A, Malapetsa A, Aloyz R. Chlorambucil drug resistance in chronic lymphocytic leukemia: the emerging role of DNA repair. *Clin. Cancer Res.*, 7, 2001, 454–461.
16. Quinn JA, Desjardins A, Weingart J, Brem H, Dolan ME, Delaney SM, Vredenburg J, Rich J, Friedman AH, Reardon DA, Sampson JH, Pegg AE, Moschel RC, Birch R, McLendon RE, Provenzale JM, Gururangan S, Dancy JE, Maxwell J, Tourt-Uhlig S, Herndon JE 2nd, Bigner DD, Friedman HS. Phase I trial of temozolomide plus O6-benzylguanine for patients with recurrent or progressive malignant glioma. *J. Clinical Oncology*, 23, 2005, 7178–7187.
17. Reed E. Platinum-DNA adduct, nucleotide excision repair and platinum based anticancer chemotherapy. *Cancer Treat. Res.*, 24, 1998, 331–344.
18. Robert J, Le Morvan V, Smith D, Porquier P, Bonnet J. Predicting drug response and toxicity based on gene polymorphisms. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 54, 2005, 171–196.
19. Rosell R, Lord RV, Taron M, Reguart N. DNA repair and cisplatin resistance in non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*, 38, 2002, 217–227.
20. Vaisman A, Varchenko M, Umar A, Kunkel TA, Risinger JI, Barrett JC. The role of hMLH1, hMSH3, and hMSH6 defects in cisplatin and oxaliplatin resistance: correlation with replicative bypass of platinum-DNA adducts. *Cancer Research*, 58, 2002, 3579–3585.
21. Wood RD, Mitchel M, Lindahl T. Human DNA Repair Genes. *Mutation Research*, 577, 2005, 275–283.

Lubomír Vondráček, Vladimíra Dvořáková

Pochybení a sankce při poskytování lékařské péče

Autor (právník a lékař) upozorňuje poutavým a čtivým způsobem na problémy, které se mohou stát každému lékaři, nebude-li dodržovat právní zásady svého povolání. Knihu využijí jak začínající lékaři (i studenti medicíny), tak zkušení odborníci ze všech oborů pracujících jak na lůžkových, tak ambulantních zdravotnických zařízeních. Publikace podává v obecné části lékařům potřebné informace týkající se práva, v části speciální pak ukazuje na konkrétních případech skutečného nebo domnělého pochybení, čeho se vyvarovat a jak při kolizi postupovat. Znalosti z této oblasti v povědomí nejširší lékařské veřejnosti často chybí a „opatrnosti není nikdy dost“. Autor má za sebou již několik úspěšných knih s podobnou tematikou, ve kterých vždy uplatnil bohaté zkušenosti ze své dlouholeté praxe.

Grada, s. 76, ISBN 978-80-247-2181-1, kat. číslo 1642



Hana Skalická a kolektiv

Předoperační vyšetření

Publikace se zabývá problematikou předoperačního vyšetření a je určena těm lékařům, kteří si v dané problematice potřebují ujasnit některé postupy. Kniha vznikla z potřeby vyjasnit rozdílné pohledy na předoperační vyšetření u akutních a plánovaných operací i invazivních výkonů. Souhrnné zpracované rizika v nosných oborech budou přínosem při zvyšujícím se počtu polymorbidních pacientů a jejich zvyšující se věk.

Mohou z ní těžit jak všeobecní lékaři, tak i ambulantní specialisté. Kniha je určena dále lékařům na lůžkových i příjmových odděleních nemocnic, důležité informace zde najdou lékaři chirurgických oborů, oddělení vyšetřovacích metod a samozřejmě anesteziologové. Publikace si dala za cíl být užitečná svou praktičností a shrnuje poslední odborné názory z různých úhlů pohledu. Proto se na jejím sepsání se podíleli odborníci z několika oborů. Zcela záměrně byl zvolen určitý přístup k problematice, a možná proto se může zdát kniha. Některým čtenářům přišla stručná, jiným naopak podrobná. Pokud se ale čtenář (lékař, kterého se tato problematika týká) nad problematikou předoperačních vyšetření zamyslí – pak tato publikace splnila svůj účel...

Grada, s. 152, ISBN 978-80-247-1079-2, kat. číslo 1056



Distribúcia v SR: Grada Slovakia, s.r.o., Moskovská 29, 811 08 Bratislava, tel.: 02/5564 5189

www.grada.sk