PROTINÁDOROVÁ LÉČIVA DALŠÍ GENERACE

New generation of anti-cancer medicines

Petr Hanák

10: 247–482, 2008

ISSN 1212-4117

Výzkumný ústav potravinářský Praha, v. v. i.

Summary

New anti-cancer medicines take advantage of knowledge of molecular mechanisms of malignities for aimed intervention suppressing the pathological process. The targets of the intervention are on the one hand receptors of growth factors, their ligands and molecules from connected signal paths and, on the other hand, deacetylases of histones and further molecules of the transcription apparatus. The first group comprises antibodies against receptors and mainly “small molecules” inhibiting their function. In contrast, inhibitors of histone deacetylases are a chemically heterogeneous group of substances providing the transcription of genes of different molecules exerting anti-oncogenic action by maintaining a high level of the acetylation of target molecules. A number of substances from both groups successfully passed preclinical or also clinical tests and certain products, particularly antibodies, already principally affected the treatment of particular malignities. The purpose of the present article is to offer a review of at least most important substances from these recently occurring groups of anti-cancer medicines. A general mechanism of effects, achieved level of preclinical and clinical testing, chemistry and possibly particular molecular interactions in the malignant cells are described with each group.

Key words: therapeutic antibodies – small inhibitor molecules – inhibitors of histone deacetylases – anti-cancer medicines – review

Souhrn

Nové protinádorové léky využívají znalostí molekulárních mechanismů malignit pro cílený zásah potlačující patologický proces. Cílem zásahu jsou jednak receptory růstových faktorů, jejich ligandy a molekuly z navazujících signalizačních drah, jednak deacetylázy histonů a dalších molekul transkripčního aparátu. V první skupině jde o protilátky proti receptorům a především o „malé molekuly“ inhibující jejich funkci. Naproti tomu inhibitory histonových deacetyláz jsou chemicky heterogenní skupina látek, které udržováním vysoké míry acetylace cílových molekul zajišťují přepis genů různých antionkogenně působících molekul. Řada látek z obou skupin prošla úspěšně preklinickými nebo i klinickými testy, některé preparáty, zvláště z kategorie protilátek, již zásadním způsobem proměnily léčbu konkrétních malignit. Cílem tohoto článku je podat přehlednou informaci alespoň o nejvýznamnějších látkách z těchto nově nastupujících skupin protinádorových léčiv. Je popisován obecný mechanismus účinku u každé skupiny, dosažená úroveň preklinického a klinického testování, chemie a případně konkrétní molekulární interakce v maligní buňce.

Klíčová slova: terapeutické protilátky – malé inhibitorové molekuly – inhibitory histonových deacetyláz – protinádorové léky – přehled

ÚVOD

V současné době stále představují klasická chemoterapie spolu s radioterapií a především chirurgickým zákrokem hlavní metody léčby většiny malignit. I v rámci tohoto schematu došlo během posledních desítek let k značnému zvýšení účinnosti léčby. Přesto ale úplné vyléčení není v řadě případů možné a možnosti oddalování terminální fáze nemoci jsou mnohdy limitované.

Paralelně s pokroky v léčbě nádorů pomocí cytostatik došlo k prohloubení znalostí o mechanismech maligního zvratu a následných procesech v nádorově pozměněných buňkách. Tyto znalosti poskytly platformu pro snahy o jiné způsoby terapeutického zásahu, než jaký používá klasická chemoterapie.

Na rozdíl od obecně antiproliferačního mechanismu působení stávajících chemoterapeutik se nová generace protinádorových léčiv zaměřuje na ty konkrétní molekulární interakce, které hrají klíčovou roli v patologii jednotlivých typů nádorového bujení.

Terapeutika namířená proti onkogenním receptorům růstových faktorů

Biologika

Současný moderní trend v léčbě různých druhů nádorů (nejčastěji nádorů prsu) představuje biologická léčba, použití takzvaných biologik. Oba názvy jsou synonymem pro terapeutické protilátky namířené proti některému receptoru určitého růstového faktoru, umístěnému v plazmatické membráně.

Receptory růstových faktorů hrají důležitou úlohu při přenášení signálů z okolí buňky do buněčného jádra. Po navázání růstového faktoru na svůj povrch procházejí konformační změnou, často i agregací více molekul receptorů a následnou autofosforylací své cytoplazmatické domény. V takové podobě pak fosforylují tyroziny na dalších molekulách – součástech signalizačních kaskád, které vedou až do buněčného jádra. V jádře dochází k expresi specifických genů a v důsledku toho k odpovědi buňky na podnět, který zvenějšku přišel.

Tyto receptory – protoonkogeny jsou ve své pozměněné (nebo hyperstimulované) podobě molekulární příčinou nádorového bujení, případně faktorem agresivity nádoru.

Použití protilátky, která navázáním na receptor zablokuje jeho funkci, je tak ve srovnání s klasickými schématy chemoterapie poměrně

vysoce specifickým léčebným zásahem. Jedním z příkladů takového biologika je preparát trastuzumab (Herceptin), úspěšný při léčbě především těch typů rakoviny prsu, které overexprimují receptor HER2/neu (erbB2). Trastuzumab se váže na tento receptor.

Cetuximab se zase váže na receptor epidermálního růstového faktoru (EGFR), který je nadměrně exprimován na metastatickém kolo- rektálním karcinomu.

Preparát bevacizumab (Avastin) je dalším biologikem. V tomto případě se jedná o protilátku proti vaskulárnímu endoteliálnímu růstovému faktoru (VEGF) (Kocáková et al., 2006).

Nevýhodou biologické léčby založené na protilátkách je relativní velikost molekul protilátek. To s sebou nese omezení léčebného zásahu převážně na povrch rakovinných buněk. Nelze tak postihnout například mutace cytoplazmatické části receptoru – protoonkogenu, kdy navázání ligandu nebo agregace receptorů přestávají hrát roli.

Také se předpokládá, že léčebné protilátky pro svou velikost nemohou prostupovat hematoencefalickou bariérou a jsou tak neúčinné proti většině metastáz v mozku, souvisejících s nádory v jiné části těla. Někdy jde o takzvanou „minimální reziduální nemoc“, pro kterou se tak může mozek stát útočištěm během léčby pomocí biologik.

I přes popsané nevýhody představují biologika kvalitativní posun v léčbě alespoň vybraných typů nádorů.

Analoga a inhibitorové malé molekuly

Snaha po odstranění nevýhod biologik dala vzniknout látkám, které mají eliminovat maligně pozměněný receptor nebo další členy jeho signalizační kaskády na poněkud jiném principu. Jako příklad jde uvést homolog ligandu hepatocytárního růstového faktoru (Hepatocyte Growth Factor), schopný se navázat na příslušný (HGF neboli Met) receptor, nikoli jej ale stimulovat. Tato látka, označovaná NK4 (podle vlásenkové struktury z N konce a čtyř motivů „kringle“, společně převzatých z HGF) (Date et al., 1997; Matsumoto et al., 1998), tak obsazením všech receptorů eliminuje jejich funkci. NK4 prošla úspěšně řadou jak in vitro testů, tak in vivo testováním na zvířecích modelech, nebyla však zatím testována klinicky.

Pomocí jiného mechanismu pracují ribozy-

my (katalytický aktivní řetězce RNA), které se navazují na mRNA pro HGF receptor a štěpí ji (Jiang et al., 2005).

Takzvané „malé inhibitorové molekuly“ jsou navrženy tak, aby se navázaly do vazebného místa pro ATP (výjimečně se váží i mimo něj)

na cytoplazmatické části receptorové kinázy. Jejich vazbou dochází ke konformační změně molekuly receptoru a tato změna znemožní přenos signálu prostřednictvím fosforylace dalších proteinů. Přehled malých inhibitorových molekul shrnuje tabulka (tab. č. 1).

Tab. č. 1 Malé inhibitorové molekuly

receptorová kináza	inhibitor	chemická struktura	komerční název	typ nádoru	výrobce	poznámka
HER2/ erbB2 = cNeu	gefitinib	derivát chinazolinu	Iressa	nemalobuněčný karcinom plic, nádory prsu	AstraZeneca	terapeutický efekt občas zpochybňován; pro odpovídavost zřejmě klíčová mutace L857R
HER2/ erbB2 = cNeu	erlotinib	derivát chinazolinu (N-(3-ethynylphenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)-4-chinazolinamin)	Tarceva	nemalobuněčný karcinom plic, karcinom slinivky	Genentech	
HER1(erbB1) + HER2(erbB2)	lapatinib	derivát chinazolinu	Tykerb	nádory prsu, další typy nádorů	GlaxoSmith Kline	
Met/HGF	PHA-665752	(3Z)-5-[(2,6-dichlorobenzyl)sulfonyl]-3-[(3,5-dimethyl-4-[(1(2R)-2-(pyrrolidin-1-yl)methyl)pyrrolidin-1-yl]karbonyl)-1H-pyrol-2-yl)methylene]-1,3-dihydro-2H-indol-2-on		nádory plic, papilární karcinom štítné žlázy	Pfizer	
Met/HGF	SU11274	derivát 3-pyrol indolin-2-on[(3Z)-N-(3-chlorophenyl)-3-[(3,5-dimethyl-4-[(4-methylpiperazin-1-yl)karbonyl]-1H-pyrol-2-yl)methylene]-N-methyl-2-oxoindoline-5-sulfonamide]		karcinom vaječníků	Sugen	
Met + VEGFR	XL-880	neuvádí se		papilární karcinom ledvin, karcinom žaludku, nádory hlavy a krku	Exelixis	klinické testy fáze II.
Met + VEGFR2+KIT+Flt3+Tie-2	XL184	neuvádí se		nádory prsu, nádory plic, gliom, nádory štítné žlázy	Exelixis	klinické testy fáze I.
Met	ARQ197			sarkom, nádory ledvin v pediatrii	ArQule	na rozdíl od ostatních inhibitorů se neváže přímo ve vazebném místě pro ATP, ale v jeho blízkosti
Met	SGX523			karcinom žaludku, nemalobuněčný karcinom plic	SGX Pharmaceutical	
Met	MP470				Supergen	
VEGFR	sorafenib	bi-aryl močovina	Nexavar	světlobuněčný karcinom ledvin, hepatocelulární karcinom	Bayer	
VEGFR	sunitinib	(Z)-N-(2-(diethylamino)ethyl)-5-((5-fluoro-2-oxoindolin-3-yliden)methyl)-2,4-dimethyl-1H-pyrol-3-karboxamid	Sutent	světlobuněčný karcinom ledvin, gastrointestinální stromální tumor (GIST), zkoušen i u melanomu, nemalobuněčného karcinomu plic a mesotheliomu	Pfizer	
VEGFR-1, 2 a 3, platelet-derived growth factor receptor (PDGFR)-alpha, PDGFR-beta a c-kit (receptor stem cell faktoru)	pazopanib	strukturní vzorec viz obrázek	GW-786034	světlobuněčný karcinom ledvin	GlaxoSmith Kline	
fúzní protein BCR-ABL (B-cell receptor - Abelson) a c-kit (receptor stem cell faktoru) a PDGFR	imatinib	2-fenylaminopyrimidin	Glivec	chronická myeloidní leukémie, GIST	Novartis	
BCR-ABL	nilotinib		Sprycel	chronická myeloidní leukémie	Novartis	
BCR-ABL	dasatinib			chronická myeloidní leukémie		
BCR-ABL	bosutinib			chronická myeloidní leukémie	Wyeth	

Preklinický a klinický výzkum

Látky PHA-665752 a SU11274 jsou dva představitelé tzv. malých molekul, které specificky inhibují kinázovou aktivitu cytoplazmatické části HGF receptoru (Christensen et al., 2003; Sattler et al., 2003). V preklinických testech vykazovala látka PHA-665752 cytostatický efekt u buněčné linie vzácného maligního pleurálního mezoteliomu, zatímco u buněčné linie tumoru žaludku GTL-16 navozuje PHA-665752 apoptózu.

Multikinázový inhibitor imatinib zásadním způsobem proměnil léčbu myeloidní leukemie (Orlowski, 2005). Podobný přínos znamená v léčbě gastrointestinálního stromálního tumoru (GIST) (van Oosterom et al., 2001).

Sunitinib je používán při léčbě pokročilého světlobuněčného karcinomu ledvin a gastrointestinálního stromálního tumoru (GIST). Aktivitu vykazuje i u nádorů prsu, kolorektálního karcinomu, pokročilého nemalobuněčného nádoru

plic a neuroendokrinních tumorů. Studie fáze II. probíhá u pacientů s hepatokacinomem (LeTourneau et al., 2007).

Preparát pazopanib (obr. č. 1) vykazoval v pilotní klinické studii fáze I. odpověď u světlobuněčného karcinomu ledvin, karcinomu štítné žlázy, neuroendokrinních nádorů, GIST, adenokarcinomu plic, chondrosarkomu, leiomyosarkomu a melanomu. In vitro a také in vivo (na xenotransplantátu vneseném do imuno-deficientních kmenů myši) vykazoval terapeutický efekt u mnohočetného myelomu (Podar et al., 2006).

Sorafenib se uplatňuje především u obtížně zvládnutelného hepatocelulárního karcinomu (Pang, Poon, 2007). U renálního buněčného karcinomu prokázala III. fáze klinických testů prodloužení doby bez progresu nemoci (Larkin, Eisen, 2006).

Obr. č. 1 Pazopanib

Modulátory biologické odpovědi

Název této skupiny léků představuje látky označované jako inhibitory histonových deacetyláz (HDACi). Bazické proteiny histony tvoří základ supramolekulárních komplexů – nukleozómů. Kolem nich je v buněčném jádře navinuto dvojvlákno DNA. Kovalentní navázání acetylové, metylové nebo fosfátové skupiny na přilehlé histony v nukleozómových komplexech je epigenetickým nástrojem řízení exprese sekvencí DNA.

Účinek inhibitorů histonových deacetyláz spočívá v tom, že pomocí inhibice HDAC udržují N-terminální konce některých histonů v acetylovaném stavu. Příslušné histony s acetylovanými lyziny na svém N konci umožňují nasednutí transkripčních faktorů a tím přepisu genů v přilehlém úseku DNA.

Jedná se především o histony v sousedství

promotorů pro některé tumor supresorové geny. Ty jsou mimo jiné důležité pro apoptózu, pro jiné typy buněčné smrti (poruchy mitózy, smrt z nahromadění volných radikálů a další), blokování buněčného cyklu nebo pro buněčnou diferenciaci (Xu et al. 2007).

K buněčné smrti indukované působením HDACi dochází u nádorově transformovaných buněk ve stavu zablokovaného buněčného cyklu, při zvýšené expresi p21. To kontrastuje s většinou současných chemoterapeutik, jejichž protinádorový účinek je naopak svázán s buněčnou proliferací.

Zajímavé také je, že všechny anti-proliferativně působící efekty jsou navozovány s řádově vyšší účinností v maligně transformovaných buňkách oproti buňkám nenádorovým. To je mimo jiné vysvětlováno tím, že zvýšená úroveň acetylace histonů v důsledku inhibice

deacetyláz vede k vyšší expresi genů pro proteiny, které zesilují funkci G2 kontrolního bodu buněčného cyklu. Tento kontrolní bod je často vyřazen z funkce právě u nádorových buněk.

Mechanismus účinku

TBP

Jeden z mechanismů indukce buněčné smrti inhibitor histonových deacetyláz – látkou SAHA (suberoylanilid hydroxamová kyselina) u nádorových buněk, je založen na vazbě thiorodeoxin vázajícího proteinu (TBP) na redukovatelný thiorodeoxin. SAHA inhibicí HDAC navozuje u nádorových buněk zvýšené hladiny TBP (Butler et al., 2002). Tím je inaktivován redukovatelný thiorodeoxin. Ten ovšem právě v redukované formě působí jako scavenger volných radikálů (a také interaguje např. s NF κ B nebo estrogenovým receptorem) a tím zabraňuje ROS-indukované buněčné smrti (Dokmanovic, Marks, 2005).

p21 a p27

Dalším velmi významným prostředníkem protinádorového účinku inhibitorů histonových deacetyláz je inhibitor kináz buněčného cyklu p21. HDAC inhibitory indukují expresi jeho genu p21^{waf1} (Gui, Ngo et al., 2004).

Následnou inhibicí kináz CDK 4 a CDK6 dochází k zablokování v G1; zainhibování CDK2 zabrání přechodu z G1 do S fáze. Inhibice PCNA blokuje replikaci a inhibice cdc2/CDK1 zastaví přechod S2/M (Vidal a Koff 2000). Alternativním inhibitelem cyklin dependentních kináz (CDK) je HDACi rovněž aktivovaný p27 (Huang, Pardee 2000; Nimmanapalli et al., 2003).

apoptotické signalizační dráhy

HDACi působí také proapoptoticky přes zvýšení exprese receptorů a ligandů vnější apoptotické dráhy (Fas, FasL, DR-5 a TRAIL) (Glick et al. 1999; Insinga et al. 2005). V případě interní apoptotické dráhy HDACi způsobují uvolňování cytochromu c z mitochondriálního mezimembránového prostoru a tím spouštění této dráhy (Marks, Dokmanovic, 2005). Zároveň zvyšují expresi proapoptotických proteinů Bim, Bmf, Bax, Bak a Bik z rodiny Bcl-2 (Zhang et al., 2004) a snižují expresi antiapoptotických.

acetylace nehistonových proteinů

a angiogeneza

Inhibitory HDAC neovlivňují pouze histony, neboť účinek deacetylace lysinů se projevuje i na jiných proteinech, například z promotorových komplexů některých genů. Prostřednictvím těchto nehistonových proteinů se tak nejspíš uplatňuje další složka protinádorové aktivity HDAC inhibitorů. Je také popisován jejich vliv na angiogenezu a tudíž třetí možný mechanismus jejich antitumorálního účinku.

Chemie

Z chemického hlediska představují inhibitory histonových deacetyláz různorodou skupinu. Jedná se o hydroxamáty, cyklické peptidy, alifatické kyseliny a benzamidy.

SAHA i trichostatin A se svou strukturou řadí do skupiny hydroxamátů. Přírodní látka depsipeptid (FK 228), izolovaná z mikroorganismu *Chromobacterium violaceum*, patří mezi cyklické peptidy (Ueda et al. 1994; Piekarz et al., 2001) (obr. č. 2).

Inhibitory histonových deacetyláz interagují s vazebným místem deacetylázy, kde vazbou na zinek brání jeho katalytické funkci.

Obr. č. 2 Depsipeptid

Preklinický a klinický výzkum

V preklinických pokusech byl u řady histonových deacetyláz včetně SAHA a Trichostatinu A prokázán tumor inhibující efekt na lidské tumory kultivované ve zvířecích modelech. Jednalo se o takové tumory, jako jsou karcinom prsu, karcinom prostaty, karcinom plic a karcinom žaludku, nebo o leukemie, neuroblastom, meduloblastom a mnohočetný myelom (Dokmanovic, Marks, 2005).

Do klinických studií ve fázi I. nebo II. byly ze skupiny hydroxamátových inhibitorů HDAC zařazeny SAHA, LAQ824, LBH589A a PXD-101. V případě SAHA (Vorinostat) bylo prokázáno dobré vstřebávání při orálním podávání, uspokojivá farmakokinetika a účinek proti řadě solidních i hematologických nádorů. Jedná se například o léčbu kožního T-lymfomu (Duvic, Vu, 2007), akutní myeloidní leukémie, rakoviny čípku nebo multiformního glioblastomu.

Depsipeptid prošel fází I. klinických testů a v různých kombinacích byl testován ve fázi II. při léčbě celé řady solidních i hematologických nádorů (Piekarz, Bates, 2004).

ZÁVĚR

Společným rysem všech výše popsaných léčiv je zacílení na některou z patologických změn těchto molekul nádorových buněk, které způsobují nekontrolované dělení a které zároveň tyto buňky odlišují od svých nepozměněných protějšků.

Kategorie léků proti rakovině vycházející z nejnovějších poznatků molekulárně-biologické podstaty různých malignit přinesou do léčby rakoviny řadu nových prvků, v podstatě neznámých u klasické chemoterapie nebo radioterapie:

Velkou roli začíná hrát typizace pacientů se stejným druhem nádoru podle různých molekulárních markerů. Nové typy léků mají mnohdy použitelnost omezenou právě jen na pacienty s určitou variantou takového markeru. Na druhou stranu vývoj některých nových léků znamená současně úzké propojení úrovně testování molekulárního mechanismu inhibice mutované kinázy s úrovní navrhování úprav jednotlivých funkčních skupin na molekule farmaka. V budoucnu je tak nejspíš možné čekat i vývoj terapeutik zaměřených na konkrétní jednotlivé mutace (Lackey, 2006).

Vznik úplně nových kategorií léků s často několika různými preparáty v každé kategorii na straně jedné a široká plejáda typů nádorů a jejich dalších podskupin podle různých markerů anebo biologického pozadí jednotlivých pacientů na straně druhé bude pravděpodobně znamenat mnohaleté období zkoušení optimálních kombinací a protokolů léčby. Během tohoto období lze nejspíše předpokládat další postupné zvyšování účinnosti a úspěšnosti léčby i jen na základě takového „odladování“.

LITERATURA

- BUTLER, L. M., ZHOU, X. et al.: The histone deacetylase inhibitor SAHA arrests cancer cell growth, up-regulates thioredoxin-binding protein-2, and down-regulates thioredoxin. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2002. Vol. 99, no 18, s. 11700–11705.
- DATE, K., MATSUMOTO, K. et al.: HGF/NK4 is a specific antagonist for pleiotrophic actions of hepatocyte growth factor. *Febs Letters*, 1997. Vol. 420, no 1, s. 1–6.
- DOKMANOVIC, M., MARKS, P. A.: Prospects: Histone deacetylase inhibitors. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2005. Vol. 96, no 2, s. 293–304.
- DUVIC, M., VU, J.: Vorinostat in cutaneous T-cell lymphoma. *Drugs of Today*, 2007. Vol. 43, no 9, s. 585–599.
- GLICK, R. D., SWENDEMAN, S. L. et al.: Hybrid polar histone deacetylase inhibitor induces apoptosis and CD95/CD95 ligand expression in human neuroblastoma. *Cancer Research*, 1999. Vol. 59, no 17, s. 4392–4399.
- GUI, C. Y., NGO, L. et al.: Histone deacetylase (HDAC) inhibitor activation of p21(WAF1) involves changes in promoter-associated proteins, including HDAC1. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2004. Vol. 101, no 5, s. 1241–1246.
- HUANG, L. L., PARDEE, A. B.: Suberoylanilide hydroxamic acid as a potential therapeutic agent for human breast cancer treatment. *Molecular Medicine*, 2000. Vol. 6, no 10, s. 849–866.
- CHRISTENSEN, J. G., SCHRECK, R. et al.: A selective small molecule inhibitor of c-Met kinase inhibits c-Met-dependent phenotypes in vitro and exhibits cytoreductive antitumor activity in vivo. *Cancer Research*, 2003. Vol. 63, no 21, s. 7345–7355.
- INSINGA, A., MONESTIROLI, S. et al.: Inhibitors of histone deacetylases induce tumor-selective apoptosis through activation of the death receptor pathway (vol 11, pg 71, 2005). *Nature Medicine*, 2005. Vol. 11, no 2, s. 233–233.
- JIANG, W. G., MARTIN, T. A. et al.: Hepatocyte growth factor, its receptor, and their potential value in cancer therapies. *Critical Reviews in Oncology Hematology*, 2005. Vol. 53, no 1, s. 35–69.
- KOCÁKOVÁ, I., DEMLOVÁ, R. et al.: Bevacizumab v kombinaci s chemoterapií FOLFOX4 v léčbě metastatického kolorektálního karcinomu. *Klinická onkologie*, 2006. Vol. 19, no 1.

- LACKEY, K. E.: Lessons from the drug discovery of lapatinib, a dual ErbB1/2 tyrosine kinase inhibitor. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2006. Vol. 6, no 5, s. 435–460.
- LARKIN, J. M., EISEN, T.: Renal cell carcinoma and the use of sorafenib. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 2006. Vol. 2, no 1, s. 87–98.
- LETOURNEAU, C., RAYMOND, E. et al.: Sunitinib: a novel tyrosine kinase inhibitor. A brief review of its therapeutic potential in the treatment of renal carcinoma and gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 2007. Vol. 3, no 2, s. 341–348.
- MARKS, P. A., DOKMANOVIC, M.: Histone deacetylase inhibitors: discovery and development as anticancer agents. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 2005. Vol. 14, no 12, s. 1497–1511.
- MATSUMOTO, K., KATAOKA, H. et al.: Cooperative interaction between alpha and beta chains of hepatocyte growth factor on c-Met receptor confers ligand-induced receptor tyrosine phosphorylation and multiple biological responses. *Journal of Biological Chemistry*, 1998. Vol. 273, no 36, s. 22913–22920.
- NIMMANAPALLI, R., FUINO, L. et al.: Cotreatment with the histone deacetylase inhibitor suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA) enhances imatinib-induced apoptosis of Bcr-Abl-positive human acute leukemia cells. *Blood*, 2003. Vol. 101, no 8, s. 3236–3239.
- ORLOWSKI, R. Z.: Targeting the proteasome in cancer therapy. *Apoptotic pathways as targets for novel therapies in cancer and other diseases*. L. a. Gibson, Springer, 2005. s. 243–274.
- PANG, R. W. C. and R. T. P. POON: From molecular biology to targeted therapies for hepatocellular carcinoma: The future is now. *Oncology*, 2007. Vol. 72, no, s. 30–44.
- PIEKARZ, R., BATES, S.: A review of depsipeptide and other histone deacetylase inhibitors in clinical trials. *Current Pharmaceutical Design*, 2004. Vol. 10, no 19, s. 2289–2298.
- PIEKARZ, R. L., ROBEY, R. et al.: Inhibitor of histone deacetylation, depsipeptide (FR901228), in the treatment of peripheral and cutaneous T-cell lymphoma: a case report. *Blood*, 2001. Vol. 98, no 9, s. 2865–2868.
- PODAR, K., TONON, G. et al.: The small-molecule VEGF receptor inhibitor pazopanib (GW786034B) targets both tumor and endothelial cells in multiple myeloma. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2006. Vol. 103, no 51, s. 19478–19483.
- SATTLER, M., PRIDE, Y. B. et al.: A novel small molecule met inhibitor induces apoptosis in cells transformed by the oncogenic TPR-MET tyrosine kinase. *Cancer Research*, 2003. Vol. 63, no 17, s. 5462–5469.
- UEDA, H., NAKAJIMA, H. et al.: Fr901228, a Novel Antitumor Bicyclic Depsipeptide Produced by Chromobacterium-Violaceum No-968.1. Taxonomy, Fermentation, Isolation, Physicochemical and Biological Properties, and Antitumor-Activity. *Journal of Antibiotics*, 1994. Vol. 47, no 3, s. 301–310.
- VAN OOSTEROM, A. T., JUDSON, I. et al.: Safety and efficacy of imatinib (ST1571) in metastatic gastrointestinal stromal tumours: a phase I study. *Lancet*, 2001. Vol. 358, no 9291, s. 1421–1423.
- VIDAL, A., KOFF, A.: Cell-cycle inhibitors: three families united by a common cause. *Gene*, 2000. Vol. 247, no 1–2, s. 1–15.
- XU, W. S., PARMIGIANI, R. B. et al.: Histone deacetylase inhibitors: molecular mechanisms of action. *Oncogene*, 2007. Vol. 26, no 37, s. 5541.
- ZHANG, X. D., GILLESPIE, S. K. et al.: The histone deacetylase inhibitor suberic bishydroxamate regulates the expression of multiple apoptotic mediators and induces mitochondria-dependent apoptosis of melanoma cells. *Mol Cancer Ther*, 2004. Vol. 3, no 4, s. 425–435.

Petr Hanák
 pethanak@volny.cz