



Obr. 16 Znárodnění „on target“ a „off target“ efektu rituximabu a imatinibu

KIT) nebo chronickou eozinofilní leukémií (CEL; *target* PDGFR). Analogicky budou u těchto onemocnění rozdílné i *off-target* účinky (obr. 16).

Cílená léčiva interferují se specifickými proteiny a aberantně aktivovanými kaskádami na různých úrovních, jak je znázorněno na obrázku 17. V důsledku daleko větší selektivity vůči nádorovým buňkám bývá toxicita cílených cytostatik mnohem nižší, než tomu je u konvenčních cytostatik. Přetrvávající toxicita a vedlejší účinky cílených terapeutik vyplývají ze dvou fundamentálních skutečností:

1. Žádná cílená látka není stoprocentně specifická pro cílovou molekulu a/nebo signální dráhu (*on-target effect*), ale více či méně ovlivňuje i jiné buněčné pochody (*off-target effect*). Stejně tak zatím nebyly odhaleny takové biomarkery, které by byly stoprocentně specifické pro nádorové buňky. Imatinib neinhibuje pouze BCR-ABL v buňkách CML (*on-target effect*), ale také tyrozinové kinázy ABL, KIT a PDGFR v nenádorových buňkách pacientů s chronickou myeloidní leukémií (*off-target effect*). Podobně rituximab se neváže pouze na CD20 antigen lymfomových či leukemických buněk, ale také na CD20 zdravých B-lymfocytů. Kromě toho se rituximab svou Fc částí váže také na Fc-receptor řady buněk imunitního systému, čímž navozuje imunomodulaci.
2. Druhým důvodem pro přetrvávající toxicitu cílených léčiv je fakt, že aberantní molekuly a/nebo

signální dráhy typické pro dané maligní onemocnění neplní výlučně patologickou funkci u nádorového onemocnění, ale zpravidla hrají i fyziologickou roli u celé řady buněčných procesů. Proto je jejich inhibice spojena s větší či menší toxicitou vůči zdravým tkáním. Například imatinib neinhibuje pouze BCR-ABL (u buněk CML), KIT (u buněk GIST), respektive PDGFR (u buněk CEL), ale také ABL, KIT a PDGFR u buněk nenádorových. I u chimérických fúzních proteinů (např. BCR-ABL) platí, že jejich inhibitory nejsou stoprocentně specifické pro tyto aberantní proteiny, ale „zkřížené“ inhibují i jiné – fyziologické proteiny.

Cílená terapie může být též zaměřena na konkrétní buněčnou subpopulaci nádorového mikroprostředí, například na nádorové kmenové buňky, nádorové endotelové buňky, buňky imunitního systému infiltrující nádorovou tkáň apod. Terapie specificky eliminující nádorové kmenové buňky by vedla k cílenému zničení nositelů imortality nádorové populace, která by tak v průběhu týdnů či měsíců spontánně odumřela. Pro takovou léčebnou strategii by mohlo být použito označení **terapie cílená na nádorové kmenové buňky** nebo také **supercílená terapie**. V současné době se zatím prostředky účinkující jako supercílená léčba hledají a studiu normálních a nádorových kmenových buněk je věnována obzvláště velká pozornost.