Novi pristupi u dokidanju otpornosti stanica tumora na kemoterapiju

Sudarević, Antonija

Undergraduate thesis / Završni rad

2017

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:217:870147

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
PRIRODOSLOVNO – MATEMATIČKI FAKULTET
BIOLOŠKI ODSJEK

NOVI PRISTUPI U DOKIDANJU OTPORNOSTI STANICA TUMORA NA KEMOTERAPIJU

NEW APPROCHES IN OVERCOMING CANCER CELL RESISTANCE TO CHEMOTHERAPY

SEMINARSKI RAD

Antonija Sudarević
Preddiplomski studij molekularne biologije
(Undergraduate Study of Molecular Biology)
Mentor: prof. dr. sc. Nada Oršolić

Zagreb, 2017.

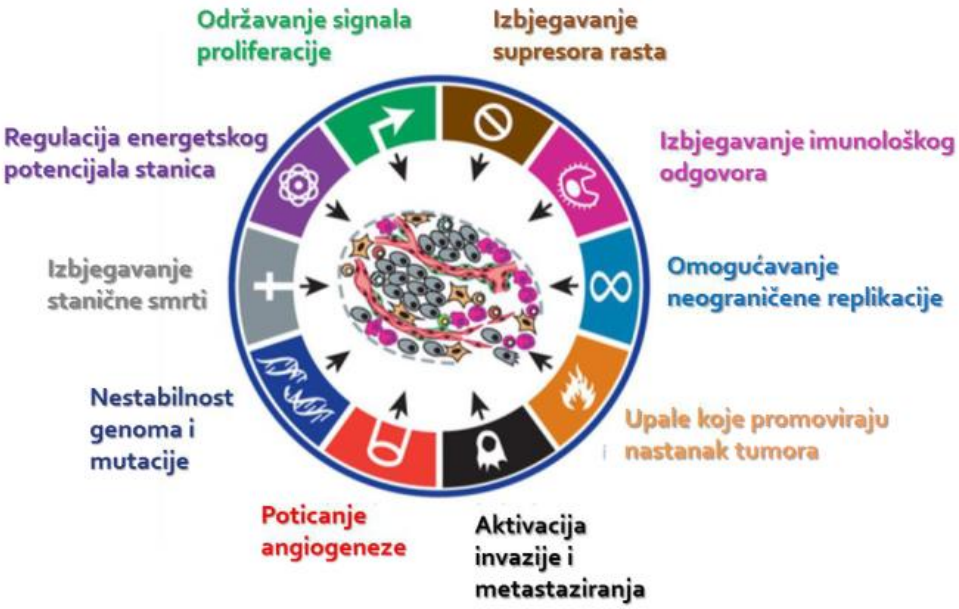
SADRŽAJ

1. UVOD 1
2. LIJEČENJE TUMORA 3
3. OTPORNOST TUMORA NA PROTUTUMORSKE LIJEKOVE 4
3.1. Povećano izbacivanja lijeka iz stanice 5
3.2. Dodatni mehanizmi križne otpornosti 6
3.3. Matične stanice tumora i otpornost na protutumorske lijekove 6
3.4. Mikrookoliš tumora i njegov doprinos križnoj otpornosti 7
4. NANOTEHNOLOGIJA U LIJEČENJU RAKA 8
4.1. Liposomi 8
4.2. Polimerne nanočestice 8
4.3. Dendimeri 9
4.4. Ugljikove nanocijevi 9
4.5. Magnetske nanočestice 9
4.6. Metalne nanočestice 9
4.7. Konjugacija nanočestica 9
4.8. Mehanizmi nanočestica u prevladavanju rezistencije tumorskih stanica 10
5. IMUNOTERAPIJA 12
5.1. Cjepiva 12
5.2. Adaptivna terapija stanicama 14
5.3. Antitrombocitna terapija 15
5.4. Blokiranje kontrolnih točaka imunosne reakcije 16
6. POLIFENOLI 17
6.1. Genistein 17
6.2. Resveratrol 18
6.3. Kurkumin 19
6.4. Zeleni čaj 20
7. LITERATURA 21
8. SAŽETAK 23
9. SUMMARY 23

1. UVOD

Tumor (lat. *tumor* – oteklina) naziv je za abnormalnu nakupinu stanica u organizmu, u obliku otekline ili izrasline, koja nastaje kao posljedica nekontroliranog rasta stanica. Takva nakupina stanica može biti maligna, zloćudna ili kancerogena te benigna, dobroćudna ili nekancerogena. Većina tumora nastaje zbog utjecaja kancerogena iz okoliša ili grešaka pri replikaciji te popravku gena u somatskim stanicama organizma, dok neki nastaju zbog nasljednih mutacija. Tumorske stanice dijele se i rastu nekontrolirano, autonomno i neograničeno te imaju poremećenu diferencijaciju i potiču angiogenezu tj. stvaranje vlastite mreže krvnih žila kroz koju se hrane, rastu i šire po organizmu. Usprkos nakupljanju mutacija preživljavaju izbjegavanjem mehanizama stanične smrti. Rastom tumora novonastale tumorske stanice mogu prodrijeti u tkiva i metastazirati na druga mjesta u organizmu te ako se ne liječi tumor može dovesti do smrti domaćina (Slika 1). Takva slaba diferencijacija, brži rast i mogućnost stvaranja metastaza obilježja su malignih tumora, koje je ujedno i mnogo teže liječiti od benignih tumora, koji nemaju navedene sposobnosti (Hanahan i Weinberg, 2011).

Razvoj tumora odvija se najčešće kroz tri faze – inicijaciju, promociju i progresiju. Nakupljanje mutacija uzrokuje aktivaciju onkogena – gena čija pojačana ekspresija povećava proliferaciju stanica ili uzrokuje gubitak funkcije tumor supresorskih gena, koji tada više ne mogu vršiti ulogu kočenja pretjerane proliferacije stanica. To dovodi do inicijacije zloćudne preobrazbe stanica. Sljedeća faza je promocija odnosno faza proliferacije i klonalne ekspanzije transformiranih stanica, nakon čega slijedi progresija koja označava diferencijaciju tj. postupni razvoj genotipski i fenotipski promijenjenih stanica, koje su sposobne napustiti tkivo iz kojeg su nastale i proširiti se po organizmu kroz već postojeće ili novonastale krvne ili limfne žile (Alberts, 2008).



Slika 1. Osobine tumora prema Hanahanu i Weinbergu. Tumorske stanice proliferiraju i dijele se neograničeno i nekontrolirano te potiču angiogenezu. Također izbjegavaju staničnu smrt i imunosni odgovor, a njihov nastanak potaknut je mutacijama, nestabilnostima genoma i nekim upalama. Rastom tumora novonastale tumorske stanice mogu prodrijeti u tkiva i metastazirati na druga mjesta u organizmu. Preuzeto i prilagođeno iz Hanahan i Weinberg, 2011.

2. LIJEČENJE TUMORA

Glavni i krajnji cilj liječenja tumora je uništavanje svih tumorskih stanica, a da se pri tome ne ošteti zdravo tkivo ili da oštećenje zdravog tkiva bude minimalno. Pod standardnim metodama liječenja tumora uglavnom se podrazumijevaju tri glavna pristupa; kirurški zahvat, radioterapija te kemoterapija. Moguće je primjenjivati samo jednu od navedenih metoda liječenja, kao i njihovu kombinaciju istovremeno ili uzastopno, što ovisi o vrsti tumora, vrsti tkiva ili organa koje je tumor zahvatio, kao i o razvojnom stadiju tumora, ali i općem zdravstvenom stanju pacijenta (Luqmani, 2005).

Kemoterapija je sistemski oblik liječenja tumora, koji podrazumijeva uporabu citostatika ili protutumorskih lijekova, koji se mogu davati kao jedan lijek ili kombinacija lijekova. Najučinkovitiji protutumorski lijekovi su oni koji uzrokuju oštećenja DNA u stanici te utječu na proliferaciju i diobu stanice i pokreću proces programirane stanične smrti, a mogu biti prirodnog ili sintetskog podrijetla. Protutumorski lijekovi se najčešće mogu podijeliti prema mjestu i načinu djelovanja na inhibitore sinteze DNA, spojeve koji ometaju diobu stanice te spojeve koji oštećuju molekulu DNA. Kemoterapija se često koristi u liječenju primarnih tumora, ali još češće se koristi u kontroli širenja bolesti, dok je kirurško odstranjivanje vrlo uspješna metoda za otklanjanje primarnih tumora te se tumori u ranim stadijima često mogu u potpunosti izliječiti na ovaj način. Metoda radioterapije ili zračenja se uglavnom koristi u kombinaciji sa kirurškim zahvatom, a podrazumijeva primjenu ionizirajućeg zračenja tj. uporabu čestica i zraka velike energije koji, pretvarajući atome u ione, oštećuju genetski materijal žive stanice (Gurova 2009).

Glavni problem protutumorskih lijekova je njihovo neselektivno djelovanje, koje se javlja zbog sličnosti tumorskih i normalnih stanica. Pri tome dolazi do oštećenja svih stanica organizma koje se brzo dijele, što uzrokuju neželjene nuspojave kao što su alopecija, mučnina, povraćanje, mijelosupresija, usporeno zacjeljivanje rana, umor itd. (Shapiro i Recht 2001). Međutim protutumorski lijekovi najčešće imaju još jedan nedostatak, a to je razvoj otpornosti stanica tumora na liječenje. Upravo iz tog razloga, u današnje vrijeme, cilj mnogih istraživanja su novi pristupi u liječenju tumora, kao što su korištenje određenih sekundarnih biljnih metabolita, imunoterapija, terapija nanočesticama, protutumorska cjepiva itd. Ove metode liječenja imaju potencijal za liječenje tumora kod kojih standardne metode nisu primjenjive, ali i kod tih metoda ostaje problem identifikacije molekule koja je ključna za rast i razvoj tumora te pojava otpornosti stanica na djelovanje protutumorskih lijekova.

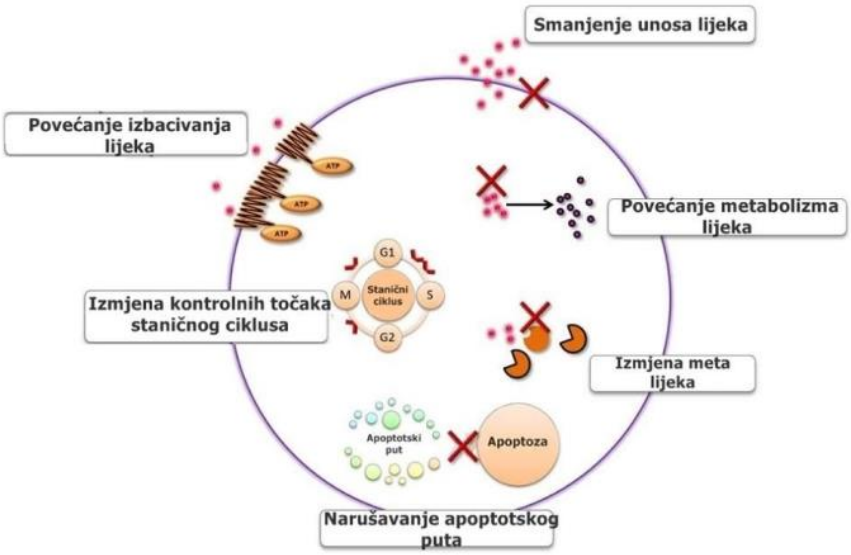
3. OTPORNOST TUMORA NA PROTUTUMORSKE LIJEKOVE

Tumorske stanice, za razliku od normalnih stanica, mogu mijenjati svoj odgovor na djelovanje lijekova te u konačnici i razviti otpornost na njih kao posljedicu genetičke nestabilnosti, varijacije u ekspresiji gena te varijaciji fenotipa. Otpornost tumora na lijekove glavni je razlog neuspješne terapije tumora. Ona može biti urođena ili primarna kod koje je tumor pri nastanku otporan na kemoterapiju te stečena ili sekundarna, što znači da je tumor tijekom terapije razvio otpornost na kemoterapiju (O'Connor i *sur*. 2007).

Sekundarna otpornost nastaje zbog prilagodbe tumorskih stanica ili zbog mutacija koje su nastale djelovanjem protutumorskih lijekova (O'Connor i *sur*. 2007). Postojanje križne otpornosti tumorskih stanica na više lijekova (engl. *multiple drug resistance*, MDR), pri kojem tumorske stanice postaju otporne na jedan lijek, ali zatim i na niz lijekova koji se po djelovanju i strukturi razlikuju od prvog, također je jedna od glavnih uzroka neuspjeha kemoterapije (Hall i *sur*. 2009).

Postoji mnogo mehanizama otpornosti tumorskih stanica, a najčešće je u stanici aktivno više njih istovremeno, što ovisi o vrsti protutumorskog lijeka kojim su stanice bile obrađene. Neki od glavnih mehanizama otpornosti stanica na tumorske lijekove (Slika 2) su smanjeno nakupljanje protutumorskog lijeka kao posljedica njegovog smanjenog ulaska u stanicu, smanjeno vezanje protutumorskih lijekova na ciljne molekule unutar stanice, povećana sposobnost popravka i/ili tolerancije oštećenja ciljane molekule (najčešće DNA), kočenje apoptoze kao konačnog odgovora na oštećenje stanica uslijed promjena u putevima prijenosa signala ili uslijed mehanizama otpornosti promjene u adhezivnosti stanica (Damiano i sur. 1999; Ambriović-Ristov i Osmak 2006).

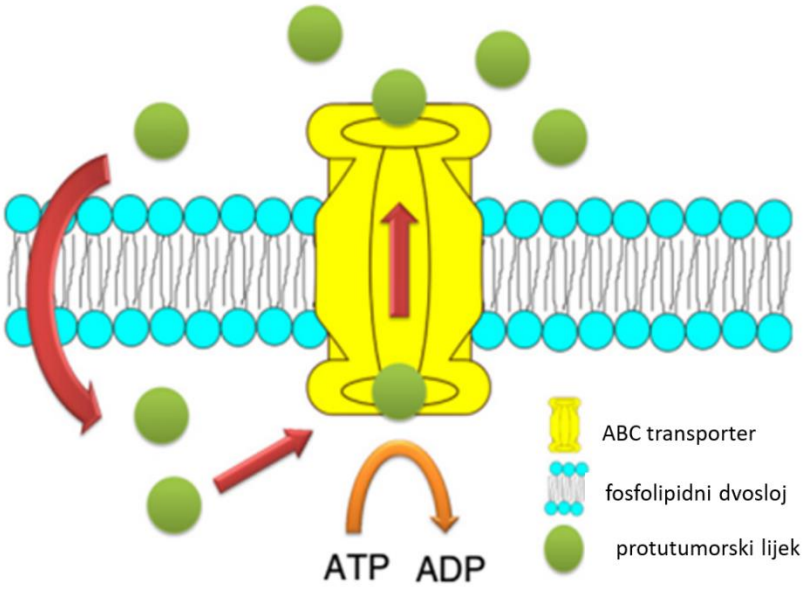
Postoje brojni signalni putevi u stanici, čija aktivacija omogućava tumorskim stanicama da zaobiđu učinke protutumorskih lijekova te nastave sa signalnim putevima koji su vezani uz poliferaciju, izbjegavanje apoptoze itd. Brojni protutumorski lijekovi koji se koriste u današnje vrijeme upravo imaju učinak na jedan od postojećih signalnih puteva te najčešće potiču pojačavanje postojećeg signala, ili aktivaciju alternativnih signalnih puteva koji pridonose otpornosti tumorskih stanica. Stoga se danas uglavnom radi na dizajniranju lijekova koji bi kao cilj imali učinak na više signalnih puteva odjednom i time smanjili križnu otpornost (Markman, 2013).



Slika 2. Mehanizmi razvoja otpornosti tumorskih stanica na protutumorske lijekove. Prikazani mehanizmi uključuju promjene transportera na staničnoj membrani koje dovode do povećanog izbacivanja lijeka iz stanice, smanjenje unosa lijeka u stanicu, smanjeno vezanje protutumorskih lijekova na ciljne molekule unutar stanice, izmjenu metabolizma kako bi se lijek razgradio ili promijenila meta lijeka te narušavanje apoptotskog puta kako djelovanjem lijeka ne bi došlo do apoptoze. Preuzeto i prilagođeno iz Chai i sur. 2010.

3.1. Povećano izbacivanja lijeka iz stanice

Povećano izbacivanja lijeka iz stanice primarno odvija pomoću obitelji proteina ABC (engl. *ATP-binding cassette*) (Slika 3). ABC transportni proteini uglavnom su eksprimirani na plazmatskoj membrani te na membrani staničnih vezikula i služe za izbacivanje toksina i ostalih stranih spojeva iz stanice pri čemu koriste energiju dobivenu hidrolizom ATP-a. Od četrdeset osam danas poznatih ABC transportera, njih čak trinaest pridonosi križnoj otpornosti tumorskih stanica na lijekove. Kod ljudi najvažniji su jako eksprimirani P-glikoprotein (Pgp), MRP1 (engl. *multidrug-resistance-associated protein 1*) i MXR (engl. *mitoxantron-resistance protein*), koji se također se naziva i BCRP (engl. *breast cancer resistance protein*) (Markman, 2013).



Slika 3. Povećano izbacivanja lijeka iz stanice pomoću obitelji proteina ABC. Preuzeto i prilagođeno iz Markman, 2013.

3.2. Dodatni mehanizmi križne otpornosti

Dodatni mehanizmi križne otpornosti tumorskih stanica su smanjeni unos lijeka u stanicu, aktivacija popravka DNA molekule u oštećenoj stanici, metaboličke modifikacije i detoksifikacije te promijenjena ekspresija tumorskih supresora i proteina koji su povezani sa apoptozom. Normalne stanice imaju nekoliko mehanizama popravaka oštećenja kao što su izrezivanje pogrešne baze kod jednolančanih lomova, homologna i nehomologna rekombinacija kod dvolančanih lomova te izrezivanje pogrešnog nukleotida kod mutacija kao što su primjerice insecije i delecije. Ti mehanizmi koriste se za sprečavanje daljnjeg prenošenja oštećenog genetskog materijala na potomke, ali i za sprečavanje nastanka zloćudnih stanica. Ako bilo koji od ovih mehanizama ne uspije popraviti oštećenje, najčešće dolazi do apoptoze koja eliminira oštećene stanice (Markman, 2013). Promjene u putevima prijenosa signala koji inhibiraju apoptozu, posljedica su mutacija u genima koji kodiraju za apoptotske proteine, kao što je p53, ili aktivacijskih mutacija u genima čiji su produkt antiapoptotski proteini, primjerice *Bcl-2* (engl. *B cell lymphoma 2*). Osim toga često dolazi i do pojačane ekspresije enzima koji sudjeluju u izbacivanju lijeka iz stanice kao što su glutation-S transferaza i ubikvitinske ligaze (Luqmani, 2005).

3.3. Matične stanice tumora i otpornost na protutumorske lijekove

Matične stanice tumora (engl. *cancer stem cells,* CSCs) ili tumor inicijacijske stanice su stanice koje imaju sposobnost samoobnove i stvaranja heterogenih staničnih populacija koje

nalazimo kod tumora. Porijeklo takvih matičnih stanica nije još sasvim razjašnjeno i varira od tumora do tumora. Međutim, zajedničko svojstvo tih stanica je njihova važna uloga u otpornosti tumora na lijekove jer potutumorski lijekovi najčešće djeluju na stanice koje se često dijele, dok na matične stanice, koje su uglavnom u stanju mirovanju nemaju utjecaja. Matične stanice također sadrže velik broj proteina iz obitelji ABC, koji im omogućuju povećanu otpornost, a samim time i preživljavanje te imaju aktivne mehanizme za popravak DNA. S obzirom na to upravo one mogu obnoviti uništene stanice tumora, djelomično ih modificirati i time omogućiti njihovo daljnje širenje i otpornost na lijekove koji su do tada bili uspješni (Markman, 2013).

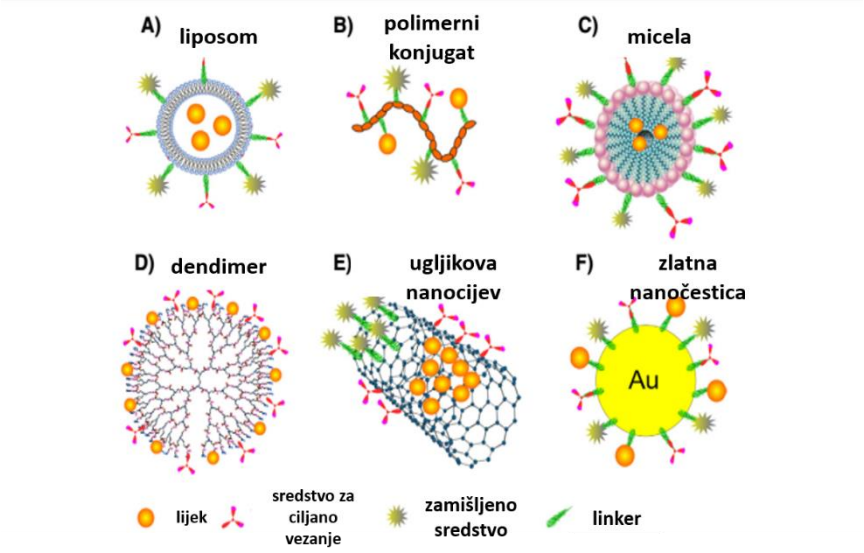
3.4. Mikrookoliš tumora i njegov doprinos križnoj otpornosti

Tumorski mikrookoliš često omogućava fizikalne i kemijske uvjete za preživljavanje, proliferaciju i otpornost stanica tumora na lijekove. Tumori se često mogu naći u mikrookolišu koji se sastoji od tumorskih i stromalnih stanica ugrađenih u izvanstanični matriks. Stomalne stanice kao što su fibroblasti te stanice imunosnog sustava sintetiziraju čimbenike rasta, kemokine i adhezijske molekule, koje onda omogućavaju njihovu modifikaciju, proliferaciju i metastaziranje. Međureakcije između tumorskih stanica i navedenih faktora isto tako mogu dovesti do promjene njihove osjetljivosti na apoptozu i odgovora na kemoterapiju, što se naziva otpornost na protutumorske lijekove posredovana adhezijom (engl. *adhesion-mediated drug resistance*) (Markman, 2013).

Važan čimbenik tumorskog mikrookoliša je i njegov pH koji također može uvelike utjecati na djelotvornost citotoksičnih lijekova te može inhibirati aktivni transport određenih terapeutika. Izvanstanični pH tumora je kiseo, dok je unutarstanični bazični ili neutralan. Također transport lijekova preko stanične membrane može biti uvjetovan kompozicijom i strukturom izvanstaničnog matriksa. Tumori koji u sastavu svojih staničnih membrana imaju pravilno raspoređen kolagen, mogu sprečavati prolazak nekim lijekovima velike molekulske mase. Nadalje, mikrookoliš tumora može stvoriti i hipoksične uvjete koje onda pridonose križnoj otpornosti tako da smanjuju dotok krvi, a samim time i dotok lijekova u stanice koje se nalaze pod hipoksičnim uvjetima (Markman, 2013).

4. NANOTEHNOLOGIJA U LIJEČENJU RAKA

Nanotehnologija oblik je liječenja, čija bi primjena u medicini mogla dovesti do izlječenja većine danas neizlječivih bolesti. Kod liječenja tumora temelji se na tehnologiji dizajniranja čestica veličine svega nekoliko nanometara koje bi ciljano pronalazile stanice raka i uništavale ih, a pritom ne bi došlo do oštećenja zdravog tkiva. Takve nanočestice imale bi mogućnost poboljšati dopremanje lijeka u stanicu, smanjiti neželjene nuspojave kemoterapije te spriječiti otpornost tumorskih stanica, stoga se danas rade brojna istraživanja kako bi se u skorijoj budućnosti omogućilo korištenje ovakvih metoda. Nanočestice se dijele s obzirom na strukturu i specifičnosti na liposome, polimerne nanočestice i micele, dendimere, ugljikove nanocijevi te metalne i magnetske nanočestice (Slika 4) (Markman, 2013).



Slika 4. Podjela nanočestica s obzirom na strukturu i specifičnost. Preuzeto i prilagođeno iz Markman, 2013.

4.1. Liposomi

Liposomi su sferične nanovezikule građene od fosfolipidnog dvosloja koji okružuje hidrofilnu jezgru s lijekom ili je hidrofobni lijek uklopljen u fosfolipidni dvosloj. Na svojoj površini liposomi mogu imati ligande, koji im omogućuju vezanje na tumorsku stanicu (Markman, 2013).

4.2. Polimerne nanočestice

Polimerne nanočestice su čvrste čestice nanometarske veličine ili kapsule tj. micele koje se sastoje od prirodnih ili sintetskih polimera u koje je lijek uklopljen. Trenutno se za izgradnju

takvih nanočestica koriste dva biopolimera, polilaktid (PLA) i poli(laktid-ko-glikolid) (PLGA), dok su brojni još u fazi istraživanja (Markman, 2013).

4.3. Dendimeri

Dendimeri su globularne, drvolike, razgranate polimerne molekule, građene od hidrofobne srži, brojnih razgranatih polimera i vanjskog sloja različitih funkcionalnih skupina koje omogućuju vezanje za tumorsku stanicu. Različite funkcionalne grupe stvaraju elektrostatske interakcije s nabijenim polarnim molekulama i time omogućuju regulaciju dopremanja i otpuštanja lijeka. Nepolarne molekule lijeka prenose u svojoj hidrofobnoj srži (Markman, 2013).

4.4. Ugljikove nanocijevi

Nanočestice građene od ugljika uglavnom imaju oblik cijevi. Na površini takvih čestica nalazi se velik broj ligand-veznih mjesta, dok se u unutrašnjosti nalaze molekule lijeka (Markman, 2013).

4.5. Magnetske nanočestice

Magnetske nanočestice vežu se na ciljane stanice, koje se zatim mogu uzeti natrag koristeći magnet. Magnetske nanočestice željezovog oksida koriste se za hipertermijski tretman tumora. One se prenose u tumorske stanice mnogo brže nego u zdrave stanice te se primjenjujući magnetsko polje čestice se zagriju preko 41°C i unište tumorske stanice (Markman, 2013).

4.6. Metalne nanočestice

Nanočestice zlata koriste se za dopremanje malih molekula kao što su proteini, DNA ili RNA. Otpuštanje u tkivima temelji se na njihovim fotofizikalnim svojstvima. Ozračujući tkivo s vanjskim infracrvenim laserom omotač nanočestica se ugrije i temperatura se poveća te se tumorske stanice unište (Markman, 2013).

4.7. Konjugacija nanočestica

Kemoterapeutici su najčešće vrlo male molekulske mase te se ne mogu dugo zadržati u organizmu. Dulje zadržavanje u organizmu najčešće se postiže metodom konjugacije nanočestica polietilenglikolom (PEG) koji povećava vrijeme cirkulacije nanočestica, odnosno lijeka *in vivo*. Pri tome je moguće da dolazi do smanjene opsonizacije, poticanja adsorpcije proteina koji bi mogli maskirati nanočesticu, sprečavanja agregacije, steričkih smetnji koje blokiraju vezanje retikuloendtelnih stanica koje su odgovorne za uklanjanje nanočestica i

stabilizacije lipidnih slojeva. Prva nanočestica konjugirana PEG-om odobrena je u Sjedinjenim Američkim Državama i Europi i to je liposom Doxorubicin (Doxil®/Caelyx®). No međutim postoje i mogući negativni učinci konjugacije koji uključuju imunološki odgovor putem aktivacije komplementa, toksičnost nastalih nusprodukata te mogućnost akumulacije PEG-a zbog nemogućnosti njegove razgradnje (Markman, 2013).

Protutijela je također moguće konjugirati na različite nanočestice, kako bi se povećao njihov afinitet za tumorske stanice, što onda omogućuje veću akumulaciju lijekova unutar tumora i smanjuje njihovu akumulaciju unutar vitalnih organa. To dovodi do smanjenja toksičnosti i veće efikasnosti lijekova u prevladavanju MRD. Protutijela se najčešće koriste zbog toga što imaju dva vezna mjesta i vrlo su stabilna kada su dulje vremena pohranjena u tijelu. Međutim Fc ulomak protutijela se također može vezati i na Fc receptore koji postoje na normalnim, netumorskim stanicama i time aktiviraju kaskadu signala koja dovodi do povećane imunogeničnosti. Upravo zbog toga je specifičnost njihovog vezanja ključna kako bi se izbjeglo oštećivanje normalnog tkiva (Markman, 2013).

Aptameri su jednolančani DNA ili RNA oligonukleotidi koji se specifično vežu na ciljanu molekulu. Zbog tog svojstva su vrlo korisni u primjeni lijekova protiv tumora te su često konjugirani na nanočestice kako bi im omogućili veći afinitet za stanice tumora. Negativne strane aptamera su nestabilnost *in vivo* zbog prisutnosti nukleaza, manjak fleksibilnosti i duljina (75-100 nukleotida). Međutim još su u fazi istraživanja (Markman, 2013).

Peptidi se također mogu konjugirati na nanočestice i služiti kao ligandi za vezanje na tumor. Konjugacija peptida na nanočestice je pogodna zbog njihove male veličine, lakoće sinteze i svojstva neimunogeničnosti. Također se javlja problem vezanja takvih peptidima konjugiranih stanica na normalne, netumorske stanice (Markman, 2013).

4.8. Mehanizmi nanočestica u prevladavanju rezistencije tumorskih stanica

Nanočestice imaju sposobnost produljenog vremena zadržavanja u organizmu, mehanizme za ciljano prepoznavanje i djelovanje na tumorske čestice, povećanu mogućnost akumulacije u stanici te mogućnost prijenosa različitih kombinacija lijekova, a sve to predstavlja i veliku mogućnost u prevladavanju otpornosti tumorskih stanica. One iskorištavaju učinak pojačane propusnosti i zadržavanja (engl. *enhanced permeability and retention effect,* EPR*)*, koji im omogućava da se akumuliraju u tkivu tumora u većoj količini, nego u normalnom tkivu te više nego slobodne molekule lijekova. Također nanočestice imaju mogućnost prevladavanja mehanizma povećanog izbacivanja lijeka iz stanice pomoću obitelji proteina

ABC i nesmetano otpuštaju lijek u citoplazmi tumorske stanice jer strukturno ne izgledaju kao supstrati ABC transportera. Vrlo su prikladne i za prevladavanje otpornosti tumorskih matičnih stanica koje tradicionalna kemoterapija najčešće ne može uništiti. Receptori za takve stanice najčešće su integrini te glikoproteinske molekule CD44 i CD133, koji omogućavaju prepoznavanje i vezanje nanočestica i aktivaciju određenih signalnih puteva koji dovode do njihovog uništavanja. Još jedna metoda prevladavanja rezistencije tumorskih stanica je i djelovanje inhibitora, kao što su inhibitori kalcijevih kanala, cikloporin i verapamil, na P-glikoproteine, čime se onda smanjuje izbacivanje lijekova iz stanice. Međutim istraživanjima je utvrđeno da je za takvu inhibiciju potrebna velika količina inhibitora, što onda dovodi do velike toksičnosti. Ali kombinacija takvih inhibitora i nanočestica nastavlja se istraživati i predstavlja jedan od mogućih pristupa u prevladavanju tumorske rezistencije u budućnosti (Markman, 2013).

5. IMUNOTERAPIJA

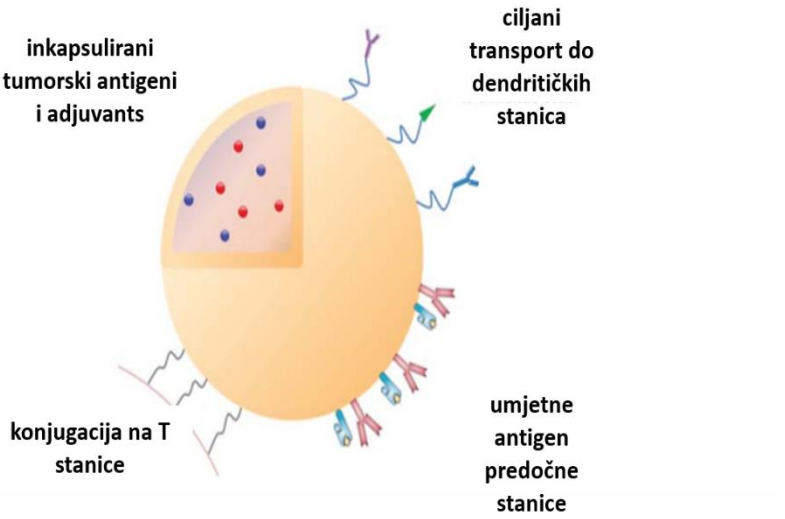
Već dugi niz godina imunoterapija se istražuje kao jedan od mogućih novih pristupa u liječenju solidnih tumora, a temelji se na iskorištavanju sposobnosti imunosnog sustava domaćina da uništava tumorske stanice. Međutim dugo se vremena sumnjalo u uspješnost ovakvih metoda, zbog brojnih neuspjeha prilikom velikog broja kliničkih ispitivanja. 1891. godine prije razvitka kemoterapije i radioterapije, kirurg William B. Coley liječio je tumore bakterijskim produktima pri čemu je izazvao nespecifični upalni odgovor organizma te se to smatra jednim od prvih pokušaj liječenja tumora imunoterapijom. Danas su razvijeni različiti oblici imunoterapije kao što su cjepiva, obrada protutijelima, adaptivna terapija stanicama, blokiranje kontrolnih točaka imunosne reakcije te djelovanje na citokine (Yuchen, 2015).

U proteklih desetak godina, širenjem spoznaja o imunobiologiji jetre, dolazi i do razvijanja imunoterapijskih pristupa, koji se onda koriste u liječenju dva tipa tumora jetre; hepatocelularnog karcinoma (engl. *hepatocellular carcinoma,* HCC) i kolangiokarcinoma (engl. *cholangiocarcinoma,* CCA). HCC je najčešći oblik raka jetre koji se javlja u gotovo 80% slučajeva, dok je kolangiokarcinom vrlo rijedak oblik tumora koji se javlja transformacijom epitelnih stanica kolangiocita, koji se nalaze u ekstrahepatičnim žučnim kanalima. Trenutno su u tijeku brojna klinička istraživanja koja bi mogla rezultirati nastankom vrlo učinkovitih oblika imunoterapije u liječenju ova dva karcinoma. Međutim imunoterapija se u današnje vrijeme povezuje i s nanotehnologijom koja onda donosi još veće prednosti u liječenju velikog broja tumora, ali i sprečavanju otpornosti tumorskih stanica na lijekove (Rajagopal, 2017).

5.1. Cjepiva

Cjepiva ciljano djeluju unošenjem tumorskih antigena (engl. *tumor-associated antigens,* TAA) u organizam, čime pospješuju njihovo predočavanje antigen predočnim stanicama (APC) T stanicama i time pridonose sprečavanju imunosne tolerancije i nastanku jakog imunosnog odgovora koji potom ubija tumorske stanice. Ipak tradicionalnim načinom unošenja cjepiva u organizam najčešće dolazi do nastanka nedovoljno jakog imunološkog odgovora koji onda ne može u potpunosti dovesti do eliminacije tumorskih stanica. Stoga se javila potreba za pronalaskom novih načina unošenja cjepiva u organizam. Danas se najčešće koriste nanočestice koje imaju brojne prednosti u odnosu na tradicionalna cjepiva (Slika5 5). Nanočestice imaju mogućnost transporta tumorskih antigena, ali i adjuvantsa antigen predočnim stanicama što dovodi do pojačanog imunološkog odgovora. Ponekad sama nanočestica građena od biomaterijala može služiti kao adjuvants i time pojednostaviti dizajniranje samog cjepiva. Zbog svoje veličine nanočestice se dulje zadržavaju u organizmu što povećava vjerojatnost da će biti

prepoznate od strane antigen predočnih stanica, a površina nanočestica može se dizajnirati tako da izražava kostimulatorne ligande i antigene koji onda služe kao umjetne antigen predočne stanice te potiču imunosni odgovor posredovan T stanicama (Yuchen, 2015).



Slika 5. Brojne prednosti nanočestica korištene u tumorskoj imunoterapiji. Nanočestice imaju mogućnost transporta tumorskih antigena i adjuvantsa te predočavanja antigen predočnim stanicama, a ponekad sama nanočestica služi kao adjuvants. Površina nanočestica može izražavati kostimulatorne ligande i antigene koji onda služe kao umjetne antigen predočne stanice te potiču imunosni odgovor posredovan T stanicama. Preuzeto i prilagođeno iz Yuchen, 2015.

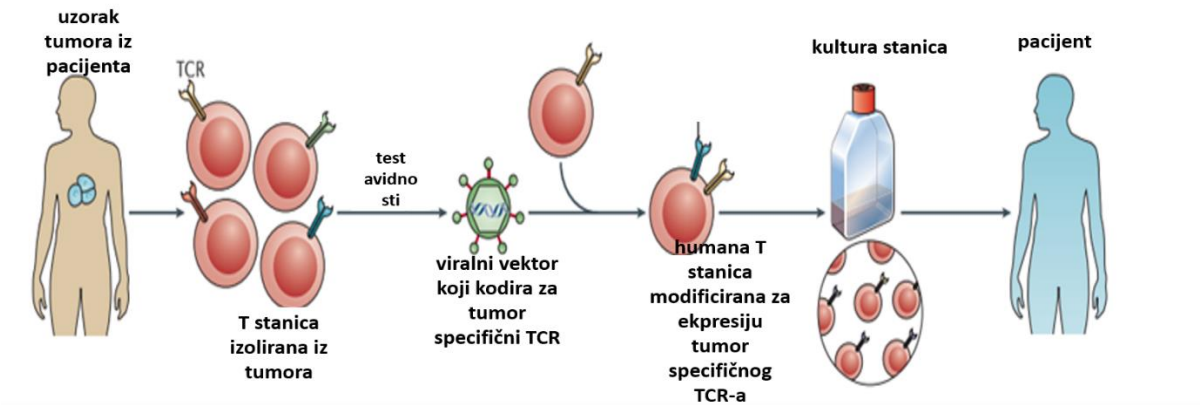
Postoji nekoliko vrsta cjepiva koja su usmjerena na TAA kod raka jetre (HCC) i koja se koriste za liječenje tog tumora. Jedna vrsta cjepiva je GPC-3, glipikan iz obitelji heparin sulfat proteoglikana, koji je inače prekomjerno izražen kod pacijenata s HCC-om te ga se povezuje malom vjerojatnošću izlječenja. Također nedavno je razvijeno i *in situ* cjepivo InCVAX za liječenje HCC. InCVAX stimulira jaku imunosnu reakciju protiv tumora, pri čemu se tumor najprije obradi laserom, koji otpušta antigene i povećava imunogeničnost, nakon čega se dodaje N-dihidrogalaktokitozan (NDGC), koji djeluje kao jaki imunosni aktivator. U istraživanjima je primijećeno da nakon injektiranja cjepiva, dolazi do infiltracije $CD3^+$, $CD4^+$ i $CD8^+$ stanica što je indikacija da je došlo do *in situ* eliminacije tumora. Još jedan oblik cjepiva je i cjepivo koje sadrži epitop α-fetoproteina (APF) povezanog s epitopom 70 proteina toplotnog šoka. Takav oblik cjepiva pokazao je pozitivne rezultate, aktivacijom APF- specifičnih $CD8^+$ T limfocita i redukcijom tumora kod miševa (Rajagopal, 2017). Međutim sva navedena cjepiva trebaju još daljnja istraživanja i poboljšavanja njihove učinkovitosti na uklanjanje i sprečavanje povratka tumora.

5.2. Adaptivna terapija stanicama

Adaptivna terapija stanicama (engl. *adoptive cell therapy*, ACT) temelji se na genetskoj modifikaciji pacijentovih imunosnih stanica, čime se omogućava da one potom unište tumorske stanice vlastitog organizma. T stanice iz zdrave pacijentove krvi skupljaju se i genetski modificiraju tako da izražavaju umjetan receptor koji se sastoji od varijabilnog fragmenta protutijela specifičnog za molekulu površine stanice koja je uključena u signaliziranje T stanicama (Slika 5). Takvi umjetni receptori nazivaju se kimerni antigen receptori (engl. *chimeric antigen receptors*, CAR), a omogućavaju T stanicama da prepoznaju specifične antigene na tumorskim stanicama. CAR-T stanice se zatim razmnožavaju u staničnoj kulturi sve dok im broj ne dosegne 7 milijardi, nakon čega se injektiraju natrag u pacijentov krvotok, gdje prepoznaju tumorske stanice i ubijaju ih. Prednost CAR receptora, naspram običnih TCR receptora koje nalazimo na T stanicama je ta da one prepoznaju tumorske stanice koje nisu u sklopu gena glavnoga sustava tkivne snošljivosti (engl. *Major Histocompatibility Complex,* MHC). U nedavnim istraživanjima se takav oblik terapije pokazao dobar kod liječenja limfoblastične leukemije, akutne mijeloidne leukemije i gastrointestinalnog raka (Rajagopal, 2017).

Međutim iako ovaj pristup ima brojne pogodnosti, postoji veliki rizik povezan sa ovakvim oblikom liječenja jer CAR-T stanice otpuštaju velike količine citokina u krvotok pacijenta te mogu utjecati na oštećenje zdravog tkiva. Također često dolazi do nedovoljne ekspanzije T stanica koje ponekad uopće ne dospijevaju do tumora. Zbog toga se često koriste nanočestice koje se konjugiraju na površinu $CD8^+$ T stanica, a unutar nanočestica se nalaze citokinski kompleksi (IL-15/IL-15Ra i IL-21) koji stimuliraju T stanice i osiguravaju signale za njihovu ekspanziju *in situ*. Ovakve strategije rezultirale su većom proliferacijom transferiranih T stanica i smanjivanjem tumora, u odnosu na djelovanje T stanica i citokina bez nanočestica, u istraživanjima provedenim na metastaziranim melanomima u miševa (Yuchen, 2015).

No do danas je provedeno vrlo malo istraživanja u korištenju CAR-T stanica u imonoterapijskom liječenju bilo kojeg oblika tumora te su potrebna daljnja istraživanja na životinjskim modelima kako bi se utvrdila efikasnost i sigurnost korištenja ovakvog oblika liječenja.



Slika 6. Adaptivna terapija stanicama. Preuzeto i prilagođeno iz Rajagopal, 2017.

5.3. Antitrombocitna terapija

Trombociti ili krvne pločice sudjeluju u procesu zgrušavanja krvi prilikom oštećenja krvnih žila te u izlučivanju faktora rasta, a imaju i važnu ulogu predviđanju postotka preživljenja pacijenata s rakom (Rajagopal, 2017). Antitrombocitna terapija jedan je oblik imunoterapije u kojoj dolazi do smanjene aktivacije trombocita određenim lijekovima i sprečavanja stvaranja trombocitnog ugruška. Ovakav oblik terapije može se koristiti za liječenje tumora jer trombociti u tijelu stupaju u interakciju s limfocitima koji sudjeluju u uništavanju tumorskih stanica. Najviše istraživanja ove metode liječenja napravljeno je na raku jetre.

Povećan broj trombocita u krvi, stanje je koje se naziva trombocitoza, a istraživanjima je utvrđena njena povezanost s HCC i CCA tumorima jetre. Pacijenti s HCC tumorom jetre i trombocitozom uglavnom imaju i veće tumore, veću koncentraciju α-fetoproteina u krvi te manji postotak vjerojatnosti preživljavanja. Povećani broj trombocita može služiti i kao biljeg za metastaze u ranim stadijima razvoja bolesti, što bi onda omogućilo bolje liječenje. Trombocitopenija je stanje smanjenog broja trombocita u krvi, a i ona se također može povezati sa smanjenim preživljavanjem kod pacijenata s HCC (Rajagopal, 2017).

U jetrenim sinusima $CD8^+$ limfociti aktiviraju trombocitne agregate koji su vezani za hijaluron preko CD44 molekule, međutim još se ne zna točan mehanizam na koji trombociti stupaju u međureakciju sa stanicama T. Tako aktivirani trombociti potom sudjeluju u reakciji uništavanja tumorskih stanica posredovanih citotoksičnim limfocitima T. Smatra se da bi antitrombocitna terapija mogla smanjiti otpuštanje TGF-β citokina. Međutim s obzirom da trombociti imaju važnu zaštitnu ulogu kod brojnih infekcijama, kao što je primjerice malarija, blokiranje njihove aktivacije moglo bi dovesti do povećanog krvarenja pacijenata. Zbog toga je

potrebno provesti dodatna istraživanja kako bi se utvrdio učinak antitrombocitnih lijekova (Rajagopal, 2017).

5.4. Blokiranje kontrolnih točaka imunosne reakcije

S obzirom na to da je rezistencija tumorskih stanica na kemoterapiju jedan od glavnih problema kod liječenja različitih vrsta tumora pa tako i tumora jetre, razvija se metoda blokiranja kontrolnih molekula koje u normalnim uvjetima inhibiraju imunosni odgovor protiv tumorskih stanica i dovode do rezistencije. Takve molekule su primjerice PD-1 (engl. *programmed death 1*), PD-L1 (engl. *programmed death ligand 1*) i CTLA-4 (engl. *cytotoxic T-lymphocyte–associated antigen 4*), a na njih se ciljano djeluje protutijelima kao što su pembrolizumbab, tremeliumumab i nivolumab. Primjerice PD-1, negativni kostimulator CD28 imunoglobulinske superobitelji transmembranskih receptora, je snažan inhibitor T staničnog odgovora. Zato je ključno blokirati njegovu funkciju jer vezanje liganada PD-L1 i PD-L2 na PD-1, dovodi do inhibicije proliferacije limfocita i proizvodnje citokina putem pomoćničkih limfocita T. Djelovanjem tremeliumumaba dolazi do blokiranja takvog odgovora PD-1 molekule, što se pokazalo važno kod liječenja HCC i CCA (Rajagopal, 2017).

Osim blokiranja kontrolnih točaka koje u normalnim uvjetima inhibiraju imunosni odgovor, postoji i mogućnost djelovanja na kontrolne točke koje svojom aktivacijom potiču imunosni odgovor, a to su primjerice molekule OX40 (CD134) i 4-1BB (CD137). Obje molekule pripadaju obitelji receptora čimbenika nekroze tumora (engl. *tumor necrosis factor*, TNF) te izravno induciraju aktivaciju stanica T, što ujedno dovodi i do inhibicije rasta tumora (Yuchen, 2015). Nanočestice se također koriste i kod ovog oblika imunoterapije kao prijenosni oblik protutijela koja se vežu za kontrolne molekule imunosnog sustava. Primjerice, u jednom obliku takvog imunoterapijskog liječenja anti-OX40 protutijelo konjugirano je na površinu nanočestice, što je onda induciralo ubijanje tumorskih stanica putem $CD8^+$ stanica (Yuchen, 2015).

6. POLIFENOLI

Polifenoli su sekundarni biljni metaboliti slične kemijske strukture, izrazito su važni za biljnu fiziologiju jer su uključeni u različite funkcije poput rasta i razvoja, pigmentacije, otpornosti na patogene itd. Riječ fenol odnosi se na molekulu koja je nastala vezanjem hidroksilne skupine na aromatski benzenski ili fenilni prsten, a najpoznatija kemijska definicija fenola je White–Bate-Smith–Swain–Haslam definicija koja ih opisuje kao spojeve djelomično topive u vodi, molekulske mase između 500 i 4000 Da, sa 12 ili više hidroksilnih skupina i otprilike 5 do 7 aromatskih prstenova. Polifenoli se najčešće dijele u četiri različite skupine, s obzirom na njihovu strukturu tj. broj aromatskih prstenova i molekula vezanih na njih. Razlikujemo fenolnu kiselinu, stilbene, lignane te flavonoide koji su ujedno i najvažnija skupina. Polifenoli također dolaze i u spojevima s različitim ugljikohidratima i organskim kiselinama, a u prehrani čovjeka najviše ih nalazimo u voću, povrću, čaju i kakau (Garg, 2005).

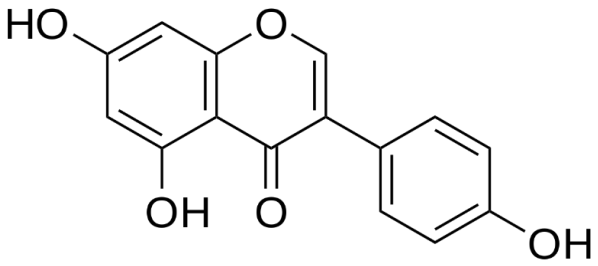
Kod biljaka prirodni polifenoli uglavnom sudjeluju u mehanizmima obrane od različitih vrsta stresa kao što su primjerice UV zračenje, napadi patogena, ekstremne temperaturne vrijednosti, suša, poplava itd. Istraživanjima je pokazano da polifenoli u ljudskom organizmu imaju snažnu antioksidativnu aktivnost te štite srce, krvne žile, živčani i imunološki sustav te se zbog toga u tradicionalnoj istočnjačkoj medicini koriste još od davnih dana. Istraživanja u današnje vrijeme temelje se na razmatranju njihovog pozitivnog učinka na prevenciju kroničnih upalnih bolesti, procesa starenja te ponajviše otpornosti tumorskih stanica na protutumorske lijekove (Garg, 2005).

Prirodni polifenoli mogu međudjelovati s karcinogenezom te utjecati na rast i razmnožavanje tumorskih stanica, upalu i angiogenezu te mogu pojačati djelovanje kemoterapije i radioterapije i sudjelovati u procesu zaštite normalnih stanica od ovakvih vrsta terapija. Nedavna istraživanja su utvrdila da prirodni polifenoli mogu biti korišteni za povećanje osjetljivosti tumorskih stanica na kemoterapiju i radioterapiju tako da inhibiraju signalne puteve koji vode prema otpornosti na navedene načine liječenja. Međutim potrebno je još mnogo daljnjih istraživanja kao bi se biljni polifenoli mogli sa sigurnošću koristiti u liječenju tumora u kombinaciji s drugim oblicima terapije (Garg, 2005).

6.1. Genistein

Izoflavon genistein (Slika 7) derivat je soje, koji se ponaša kao inhibitor tirozin kinaze te je zbog toga vrlo važan kao kemopreventivan posrednik kod raka dojke te prostate. Smatra se da genistein inhibira rast tumorskih stanica modifikacijom gena koji su uključeni u kontrolu

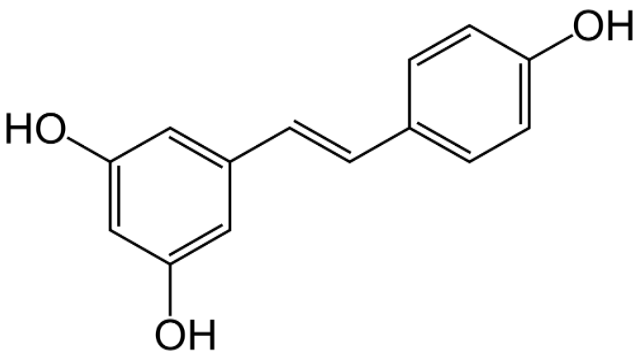
staničnog ciklusa i apoptoze te djeluje kao mogući inhibitor angiogeneze i metastaza. Istraživanja su pokazala da je mehanizam preko kojeg ovaj izoflavon utječe na inhibiciju rezistencije tumorskih stanica preko NF-B inhibicije, koja potiče apoptozu stanica. Također kada se kombinira s kemoterapijom i radioterapijom, najčešće dolazi do poboljšanja učinkovitosti ovih terapija kod mnogih vrsta tumora. Primjerice obrada tumorskih stanica gušterače genisteinom prije obrade kemoterapeuticima povećava broj uništenih tumorskih stanica, u usporedbi s obradom nekim kemoterapeutskim lijekom samim. Također je utvrđeno da genistein značajno utječe na smanjenje razine anti- apoptotičkih proteina kao što su Bcl-2 (engl. *B-cell lymphoma 2*) i Bcl-xL (engl. *B-cell lymphoma-extra large*) te povećava razinu pro-apoptotičkih proteina kao što je Apaf-1 (engl. *apoptotic protease activating factor 1*) (Garg, 2005).



Slika 7. Strukturna formula genisteina (4,5,7-trihidroksiflavona). (https://en.wikipedia.org/wiki/Genistein)

6.2. Resveratrol

Resveratrol ili 3,5,4′-trihidroksistilben, je stilbenoid, derivat stilbena te također pripada velikoj skupini polifenolnih spojeva (Slika 8). Nalazi se u grožđu, vinu, kikirikiju te bobičastom voću. Djeluje kao antioksidans, ali ima i brojna biološka svojstva kojima može spriječiti razvoj tumora jer suprimira proliferaciju tumorskih stanica kod limfoidnih i mijeloidnih tumora, raka dojke i prostate te mnogih drugih, a isto tako pojačava apoptotički učinak citokina, kemoterapeutika i zračenja. Resveratrol značajno utječe na smanjenje razine anti- apoptotičkih proteina kao što je Bcl-xL te povećava razinu pro- apoptotičkih proteina kao što su Apaf-1 i Bax (engl. *Bcl-2 associated X protein*) (Garg, 2005).

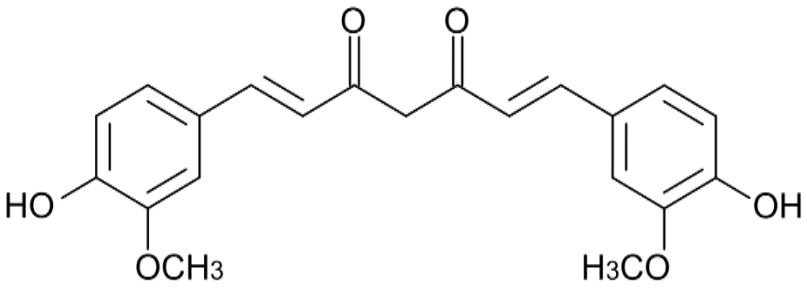


Slika 8. Strukturna formula resveratrola (3,5,4′-trihidroksistilbena).

(https://en.wikipedia.org/wiki/Resveratrol)

6.3. Kurkumin

Kurkumin je diferuloilmetan, primarni polifenol (Slika 9) iz biljke kurkume (*Curcuma longa*) koji se iz nje izdvaja postupkom ekstrakcije, a zbog svojeg antioksidacijskog svojstva koristio se još u pradavna vremena. Važno je njegovo kemopreventivno djelovanje te kao dodatak pri liječenju kemoterapijom i radioterapijom pri čemu tumorske stanice čini osjetljivijima na takve vrste liječenja. Kurkumin ima sposobnost suprimirati proliferaciju u različitim vrstama tumorskih stanica; sposobnost inhibicije određenih protein kinaza koje su uključene u signalne putove koje vode prema tumorigenezi kao što su IB kinaze čija je aktivacija potrebna za aktivaciju proteina NF-B; te sposobnost inhibicije ekspresije receptora za faktore rasta kao što su primjerice EGFR (engl. *epidermal growth factor receptor*) i EGFR 2. Također je utvrđeno da kurkumin može modulirati aktivnost gena koji su povezani sa MDR-om pri čemu dolazi do suprimiranja djelovanja P-glikoproteina što dovodi do povećane osjetljivosti na kemoterapiju (Garg, 2005).



Slika 9. Strukturna formula kurkumina ((1E,6E)-1,7-Bis(4-hidroksi-3-metoksifenil)-1,6-heptadiene-3,5-dion) (https://en.wikipedia.org/wiki/Curcumin)

6.4. Zeleni čaj

Zeleni čaj se dobiva iz listova biljke *Camellia sinensis*, a u Aziji se već 400 godina koristi zahvaljujući svojim ljekovitim svojstvima. Djeluje uglavnom kemopreventivno ili kao modulator kemoterapijskog učinka. U nekoliko istraživanja potvrđeno je da oralno konzumiranje zelenog čaja smanjuje rizik od nastanka različitih vrsta raka kao što su primjerice rak gušterače, pluća, debelog crijeva. Dvije komponente zelenog čaja kafein i teanin od posebnog su značaja kod takvih istraživanja.

Utvrđeno je da upravo aminokiselina teanin u kombinaciji sa kemoterapijom ima sinergističko djelovanje kod različitih vrsta tumora. Također se istraživala kombinirana aktivnost teanina i inhibitora glutamatnih transportera na antitumorsku aktivnost kemoterapeutika doksorubicina kod tumora ovarija miševa. Kada se uspoređuje kombinatorno djelovanje doksorubicina i teanina sa djelovanjem samog doksorubicina, teain je značajno povećao inhibitorni učinak toga lijeka na rast tumora te njegovo nakupljanje unutar tumora. Takva kombinacija također je suprimirala razvoj metastaza na jetri kod sarkoma jajnika te nije povećala nakupljanje doksorubicina u normalnim stanicama i tkivima. Slično sinergističko djelovanje uočeno je i između teanina i pirarubicina, idarubicina te cisplatina. Druga važna komponenta zelenog čaja, kafein, također pojačava antitumorsko djelovanje doksorubicina i pojačava njegovo nakupljanje u tumorskim stanicama tako da inhibiraju njegovo prekomjerno izbacivanje iz stanice. Također dolazi i do modulacije i inhibicije različitih signalnih puteva koji potom vode do aktivacije NF-B i tumorigeneze (Garg, 2005).

Postoji još nekoliko vrsta biljnih polifenola koji se trenutno istražuju kao primjerice ermodin. flavopiridol, silamrin i broji drugi, ali su potrebna još dodatna istraživanja kako bi se sa sigurnošću moglo potvrditi djelovanje ovakvih polifenolnih spojeva na ljudski organizam i kako bi se omogućilo njihovo sigurno korištenje pri liječenju tumora i sprečavanju rezistencije tumorskih stanica na tradicionalne kemoterapeutike.

7. LITERATURA

Alberts, B., A. Johnson, J. Lewis, M. Rafi, K. Roberts, P. Walter, 2008. Molecular biology of the cell. M. Anderson and D. Granum. New York, Garland Science, 1205-1268

Ambriovic-Ristov, A. i M. Osmak, 2006. Integrin-mediated drug resistance. Current Signal Transduction Therapy 1(2), 227-237

Aravalli R. N. i C. J. Steer, 2017. Immune-Mediated Therapies for Liver Cancer. Genes 8 (76), 1-20

Chai, S., To, K.K., Lin, G.,2010. Circumvention of multi-drug resistance of cancer cells by Chinese herbal medicines. Chinese medicine 5, 26

Damiano, J. S., A. E. Cress, L. A. Hazlehurst, A. A. Shtil, W. S. Dalton, 1999. Cell adhesion mediated drug resistance (CAM-DR): role of integrins and resistance to apoptosis in human myeloma cell lines. Blood 93(5), 1658-1667

Fan Y. i J. J. Moon, 2015. Nanoparticle Drug Delivery Systems Designed to Improve Cancer Vaccines and Immunotherapy. Vaccines 3, 662-685

Garg A. K., T. A. Buchholz, B. B. Aggarwal, 2005. Chemosensitization and Radiosensitization of Tumors by Plant Polyphenols. Antioxidants & Redox Signaling 7, 1630-1647

Gurova, K., 2009. New hopes from old drugs: revisiting DNA-binding small molecules as anticancer agents. Future Oncology 5(10), 1685-1704

Hall, M. D., M. D. Handley, M. M. Gottesman, 2009. Is resistance useless? Multidrug resistance and collateral sensitivity. Trends Pharmacol Science 30(10), 546-556

Hanahan, D. i R. A. Weinberg, 2011. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell 144(5), 646-674

Luqmani, Y. A., 2005. Mechanisms of drug resistance in cancer chemotherapy. Medical Principle and Practice 14 Suppl 1, 35-48.

Markman J. L., A. Rekechenetskiy, E. Holler, J. Y. Ljubimova, 2013. Nanomedicine therapeutic approaches to overcome cancer drug resistance. Advanced Drug Delivery Reviews 65, 1866–1879

O'Connor, R., M. Clynes, P. Dowling, N. O'Donovan, L. O'Driscoll, 2007. Drug resistance in cancer – searching for mechanisms, markers and therapeutic agents. Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology 3(6), 805-817

Shapiro, C. L. i A. Recht, 2001. Side effects of adjuvant treatment of breast cancer. New England Journal of Medicine 344(26), 1997-2008

https://en.wikipedia.org/wiki/Curcumin

https://en.wikipedia.org/wiki/Genistein

https://en.wikipedia.org/wiki/Resveratrol

8. SAŽETAK

Različite vrste tumora danas su jedan od vodećih uzroka smrtnosti u svijetu. Tumorske stanice imaju sposobnost nekontroliranog, autonomnog i neograničenog rasta te su kao posljedica genetičke nestabilnosti razvile broje mehanizme otpornosti na tradicionalne oblike liječenja. Otpornost stanica tumora na kemoterapiju glavni je problem liječenja protutumorskim lijekovima, stoga se u današnje vrijeme sve više istražuju nove metode kojima bi se to spriječilo, a samim time i povećala uspješnost izlječenja.

U ovom radu izložen je kratki pregled nekih od novih pristupa, u prevladavanju otpornosti tumorskih stanica- korištenje nanočestica, imunoterapije i biljnih polifenola. Takvi novi pristupi djeluju na mehanizme otpornosti kao što su povećano izbacivanja lijeka iz stanice, smanjenje unosa lijeka u stanicu, smanjenje vezanja protutumorskih lijekova na ciljne molekule unutar stanice te aktivacija signalnih puteva koji inhibiraju apoptozu. Metode navedene u ovom radu zahtijevaju dodatna ispitivanja i usavršavanja kako bi se u skorijoj budućnosti mogle efikasno koristiti za liječenje različitih oblika tumora.

9. SUMMARY

One of the leading causes of mortality in the world nowadays are different types of tumors. Tumor cells have the ability of uncontrolled, autonomous and unrestricted growth and as a result of their genetic instability, they have developed numerous mechanisms of resistance to traditional forms of treatment. The resistance of tumor cells to chemotherapy is a major problem in treatment with anti-inflammatory drugs, so new methods are being explored to prevent this and thus increase the success of the treatment.

In this paper , a short review of some of the new approaches in overcoming the resistance of tumor cells such as using nanoparticles, immunotherapy and plant polyphenols, has been presented. These new approaches act on the resistance mechanisms such as increased activity of drug efflux , reduced drug intake, reduced binding of anti-inflammatory drugs to the target molecules within the cell, and activation of signal pathways that inhibit apoptosis. The methods outlined in this paper require further examinations and enhancements to be able to efficiently use in the near future to treat various types of tumors.