

UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
KATEDRA FARMAKOLOGIE A FARMACEUTICKÉ
BOTANIKY

SEKUNDÁRNÍ METABOLITY ROSTLIN ČELEDI
APOCYNACEAE JAKO ZDROJ CYTOTOXICKY
ÚČINNÝCH LÁTEK

DIPLOMOVÁ PRÁCE

Vedoucí diplomové práce: PharmDr. Marcela Šafratová, Ph.D.

Vedoucí katedry: prof. Ing. Lucie Cahlíková, Ph.D.

Hradec Králové, 2022

Kristýna Měšťanová

CHARLES UNIVERSITY
FACULTY OF PHARMACY IN HRADEC KRÁLOVÉ
DEPARTMENT OF PHARMACOGNOSY AND
PHARMACEUTICAL BOTANY

**SECONDARY METABOLITES OF THE APOCYNACEAE
FAMILY AS A SOURCE OF CYTOTOXICALLY ACTIVE
SUBSTANCES**

DIPLOMA THESIS

Thesis supervisor: PharmDr. Marcela Šafratová, Ph.D.

Head of department: prof. Ing. Lucie Cahlíková, Ph.D.

Hradec Králové, 2022

Kristýna Měšťanová

„Prohlašuji, že tato diplomová práce je mým původním autorským dílem, které jsem vypracovala samostatně. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.“

Hradec Králové, 2022

Kristýna Měšťanová

Poděkování

Ráda bych poděkovala PharmDr. Jiřímu Janouškovi, Ph.D. za cenné rady pro vypracování diplomové práce. Dále bych ráda poděkovala PharmDr. Marcelle Šafratové, Ph.D. za odborné vedení a příjemnou spolupráci. Tato práce vznikla za finanční podpory projektu Specifického vysokoškolského programu SVV 260 550.

Obsah

1	ÚVOD.....	9
2	CÍL PRÁCE.....	11
3	Apocynaceae (toješťovitě).....	12
3.1	Popis čeledi.....	12
3.2	Zástupci.....	12
3.3	Obsahové látky.....	23
3.3.1	Indolové alkaloidy.....	23
3.3.2	Vinca alkaloidy.....	28
3.4	Mechanismus účinku Vinca alkaloidů.....	32
3.5	Farmakokinetika Vinca alkaloidů.....	34
3.6	Biologická aktivita, využití a nežádoucí účinky Vinca alkaloidů.....	35
3.6.1	Rezistence na cytostatický účinek.....	37
3.7	Kardenolidy.....	40
3.7.1	Struktura kardenolidů.....	40
3.7.2	Cytotoxická aktivita.....	44
4	Hodgkinův lymfom.....	47
4.1	Incidence.....	48
4.2	Symptomy.....	48
4.3	Klasifikační systém.....	48
4.3.1	Imunofenotyp s převahou lymfocytů.....	50
4.3.2	Imunofenotyp nodulární skleróza, smíšená buněčnost, chudý na lymfocyty.....	50
4.3.2.1	Vztah mezi CD30 a apoptózou.....	50
4.4	Markery.....	51
4.5	Rizikové faktory.....	51
4.5.1	Role EBV v patogenezi.....	52
4.5.2	Biologické a genetické charakteristiky.....	52
4.6	Staging.....	53
4.6.1	Prognostické faktory.....	53
4.7	Léčba.....	54

4.7.1	Pacienti s příznivým časným stádiem I a IIa	55
4.7.2	Časné stádium s nepříznivou prognózou	55
4.7.3	Léčba pokročilého stádia IIb, III, IV.....	55
4.7.4	Refrakterní a relabující formy Hodgkinova lymfomu	56
4.7.5	Léčba specifických skupin pacientů	56
4.7.5.1	Těhotné pacientky	56
4.7.5.2	Starší pacienti	57
4.7.5.2.1	Léčba časného stádia u seniorů	58
4.7.5.2.2	Časné stádium s rizikovými faktory u seniorů	58
4.7.5.2.3	Pokročilé stádium u seniorů	58
4.7.5.2.4	Relabující a refrakterní formy u seniorů	58
4.8	Vyhodnocení léčby	60
4.9	Význam Vinca alkaloidů v léčbě Hodgkinova lymfomu.....	61
4.10	Nežádoucí účinky léčby.....	61
4.11	Nové možnosti léčby, imunoterapie	62
4.11.1	Brentuximab vedotin.....	62
4.11.2	Inhibitory PD-1 – nivolumab, pembrolizumab.....	64
4.11.2.1	Nivolumab	65
4.11.2.2	Pembrolizumab.....	65
4.11.3	Imunoterapie a alogenní transplantace	66
5	Non-Hodgkinovy lymfomy (Ne-Hodgkinovy, NHL).....	67
5.1	Incidence	67
5.2	Klinické projevy	67
5.3	Klasifikační systém.....	67
5.4	Hodnocení stádia onemocnění	69
5.5	Difúzní velkobuněčný B-lymfom (DLBCL)	70
5.5.1	Prognóza	70
5.5.2	Rizikové faktory a etiologie.....	71
5.5.3	Diagnóza a staging.....	71
5.5.4	Nádorové buňky a genetické změny	72
5.5.5	Další způsob klasifikace	72

5.5.5.1	Bližší klasifikace dle WHO	72
5.5.6	Léčba.....	75
5.5.6.1	Léčba starší populace	75
5.5.6.2	Léčba mladších pacientů s velmi nízkým a nízkým rizikem dle IPI.	76
5.5.6.3	Terapie nemocných s IPI ve vysokém riziku	76
5.5.6.4	Refrakterní a relabující formy (R/R).....	76
5.5.6.5	CNS profylaxe	76
5.5.6.6	Inovativní léčebné možnosti.....	77
5.6	Folikulární lymfom (FL).....	78
5.6.1	Patogeneze	78
5.1.6.1	Genetické změny	78
5.1.6.2	Signální dráhy.....	79
5.6.2	Varianty folikulárního lymfomu.....	80
5.6.3	FLIPI.....	80
5.6.4	Léčba.....	80
5.6.4.1	Rituximab a jeho význam v udržovací léčbě.....	81
5.6.4.2	Novější přístupy v terapii	81
5.7	Lymfoblastický lymfom (LBL)	82
5.7.1	Incidence	82
5.7.2	Rizikové faktory	82
5.7.3	Morfologie a histologie.....	82
5.7.4	LBL B-řady.....	83
5.7.5	T-LBL	83
5.7.6	Genetika	83
5.7.7	Diagnóza a klinické projevy	83
5.7.8	Prognóza a její faktory	84
5.7.9	Léčba.....	84
5.8	Burkittův lymfom (BL).....	86
5.8.1	Incidence	86
5.8.2	Genetické změny.....	86

5.8.3	Klinická manifestace.....	86
5.8.4	Morfologie a typické znaky	87
5.8.5	Diagnóza	87
5.8.6	Léčba.....	87
5.9	Anaplastický velkobuněčný lymfom (ALCL)	89
5.9.1	Histologické a imunofenotypové vlastnosti, cytologie.....	89
5.9.2	Terapie	90
5.10	Lymfom z pláštěvých buněk (MCL).....	91
5.11	Primární kožní lymfomy (PCL).....	92
5.11.1	Léčba.....	93
5.12	Lymfomy marginální zóny (MZL)	94
5.12.1	Extranodální lymfomy z marginální zóny slizniční lymfoidní tkáně	94
5.12.2	Splenický lymfom.....	95
5.12.3	Nodální lymfomy (NMZL).....	95
5.13	Primární testikulární lymfomy.....	96
5.14	Další druhy lymfomů.....	96
5.15	Novější terapeutické možnosti.....	97
5.15.1	CAR-T terapie.....	97
5.15.2	Lenalidomid	97
6	ZÁVĚR	98
7	POUŽITÁ LITERATURA	99
8	PŘEHLED OBRÁZKŮ	123
9	PŘEHLED TABULEK.....	125
10	SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK.....	126

1 ÚVOD

Nádorová onemocnění se stala jednou z nejčastějších příčin úmrtí obyvatel vyspělého světa. Souvisí to s prodlužováním průměrného věku obyvatelstva, ale i s nezdravým životním stylem, genetickými dispozicemi a dalšími faktory. Nádory též tumory, nebo novotvary vykazují vlastnosti nekontrolovaného rychlého růstu. Projevují se zvětšováním orgánu, nebo se tvoří výrůstky, boule či zatvrdliny. Nádorové buňky jsou odolnější vůči různým vlivům.¹

Podle chování dělíme tumory na 2 typy: nezhoubné (benigní) a zhoubné (maligní). Benigní nádory mají ostré ohraničení, což umožňuje jejich zobrazení a chirurgické vyloučení. Nevytvářejí metastázy a nerecidivují.¹

Zhoubné nádory, tedy malignity, mají prognózu horší. Mezi typické vlastnosti patří invazivita, rychlý růst. Ohraničení bývá neostré. Po chirurgickém vyloučení zhoubného nádoru může část buněk v tkáni zůstat a nádor se po čase může znovu objevit (tzv. recidiva). Mezi závažné komplikace zhoubných novotvarů řadíme metastazování. Jedná se o schopnost šířit se okolními tkáněmi a vytvářet další nádorová ložiska. K šíření může docházet přes lymfatický či krevní systém, nebo skrze póry (porogenní rozsev).¹

Ve své práci se zaměřuji na hematologické nádory, konkrétně lymfomy. Dále zmiňuji sekundární metabolity a deriváty inspirované těmito látkami z čeledi Apocynaceae, které se využívají na léčbu tumorů.

Lymfomová onemocnění představují vysoce různorodou skupinu nádorových onemocnění s odlišnou prognózou a agresivitou. Některá se vyskytují hlavně v dětské populaci, jiná sužují spíše starší pacienty. Predispozice k určitým podtypům nalézáme i u určitého pohlaví. Přežívání nemocných se značně liší, záleží na přítomnosti rizikových faktorů, velikosti nádorové masy, přítomnosti infiltrace do dalších tkání.

Rostliny slouží jako cenný zdroj pro farmaceutický průmysl. V léčbě se využívají části rostlin, nebo izolované látky. Vinkristin a vinblastin, náleží do skupiny Vinca alkaloidů. Jsou izolovány z rostlin čeledi Apocynaceae. Další látky na bázi Vinca alkaloidů pak vytváříme obměnou původní struktury (semisynteticky), nebo plně synteticky. Představují cenný zdroj v protinádorové terapii. Působí na mikrotubuly, čímž zastavují dělení buněk nádoru. Jak bude zmíněno dále, nachází své místo v řadě chemoterapeutických protokolů v léčbě hematologických malignit jako jsou leukémie, Hodgkinovy lymfomy, non-Hodgkinovy lymfomy. Osvědčily se i v léčbě dalších tumorů,

např. prsního a testikulárního karcinomu a malobuněčného plicního karcinomu. Jiné se uplatňují u uroteliálních karcinomů.

Pro snížení toxicity léčiv, která je u Vinca alkaloidů značná, se zkouší nové formulace ve formě nanotechnologií, liposomů atd. Tyto formulace by měly pomoci cílené distribuci účinné látky přímo do tkáně a orgánů, kde působí cytotoxicky a neovlivňují zdravé tkáně. S rostoucími možnostmi medicíny byla do léčebných protokolů zavedena léčiva jako jsou monoklonální protilátky, které interagují s konkrétními buněčnými cíli. Tyto látky pacienti dobře tolerují a zlepšují výsledky předchozí protinádorové chemoterapie.

2 CÍL PRÁCE

Cílem diplomové práce je vypracování uceleného přehledu zaměřeného na:

- Sekundární metabolity čeledi Apocynaceae
- Konkrétní metabolity z čeledi Apocynaceae, které našly uplatnění v praxi
- Vinca alkaloidy v léčbě Hodgkinovy choroby a non-Hodgkinových lymfomů
- Hodgkinův lymfom a non-Hodgkinovy lymfomy

3 Apocynaceae (toješťovitě)

3.1 Popis čeledi

Čeď Apocynaceae řadíme do vyšších dvouděložných rostlin, které spadají do oddělení krytosemenných². Pro dvouděložné rostliny je charakteristické to, že zárodek klíčí dvěma dělohami. Z dalších typických znaků můžeme uvést rozlišení kořene na hlavní a vedlejší. Listy jsou bifaciální, to znamená, že mají odlišenou stavbu spodní a svrchní části. Epidermis svrchní strany pokrývá silná vrstva kutikuly a obvykle zde naproti spodní straně listu průduchy nebývají. Květní obaly jsou nejčastěji rozlišeny na kalich a korunu. Můžeme nalézt také pravidelně uspořádané cévní svazky, které vytváří kruh. U některých zástupců stonky druhotně tloustnou. Mluvíme pak o tzv. dřevinách.³

Toješťovitě z řádu Gentianales (hořcovité) čítají přibližně 400 rodů a více než 4550 druhů⁴. Tyto rody jsou vzhledově velice rozmanité a některé se využívají jako okrasné rostliny. Jedná se o keře, vytrvalé byliny, sukulenty se zdužnatělými stonky, stromy a dřevité či bylinné liány. Typický je výskyt v teplých oblastech, jako jsou tropy a subtropy. V Evropě se setkáváme s rody *Vinca* a *Vincetoxicum*. Plodem bývá zpravidla měchýřek, tobolka, peckovice nebo bobule. Květy jsou pravidelné, oboupohlavné a pětičetné.^{2,5}

U sukulentů bývají listy redukováné a funkci asimilace přebírá stonek. Při poranění pletiva vytéká bílý latex, kvůli obsahu nečlánkovaných mléčnic. Mezi nejvýznamnějšími obsahovými látkami této čeledi můžeme zmínit např. indolové alkaloidy, kardioaktivní glykosidy, pregnanové steroidy, monoterpeny a kaučuky.²

3.2 Zástupci

Mnoho klinicky významných zástupců pochází právě z této čeledi. Patří sem např. katarant růžový, latinsky *Catharanthus roseus* L. G. Don (též označovaný jako *Vinca rosea* L.)². Je to dřevnatějící vytrvalá bylina nebo vždy zelený polokeř původem z tropického ostrova Madagaskar. Jeho výskyt se rozšířil na tropy a subtropy celého světa. Často se pěstuje jako okrasná rostlina viz. Obrázek 1. Katarant je významným zdrojem dimerních indolových alkaloidů vinkristinu a vinblastinu používaných ve formě sulfátů jako antineoplastika. K jejich získávání se používají zejména rostliny z Afriky, Austrálie

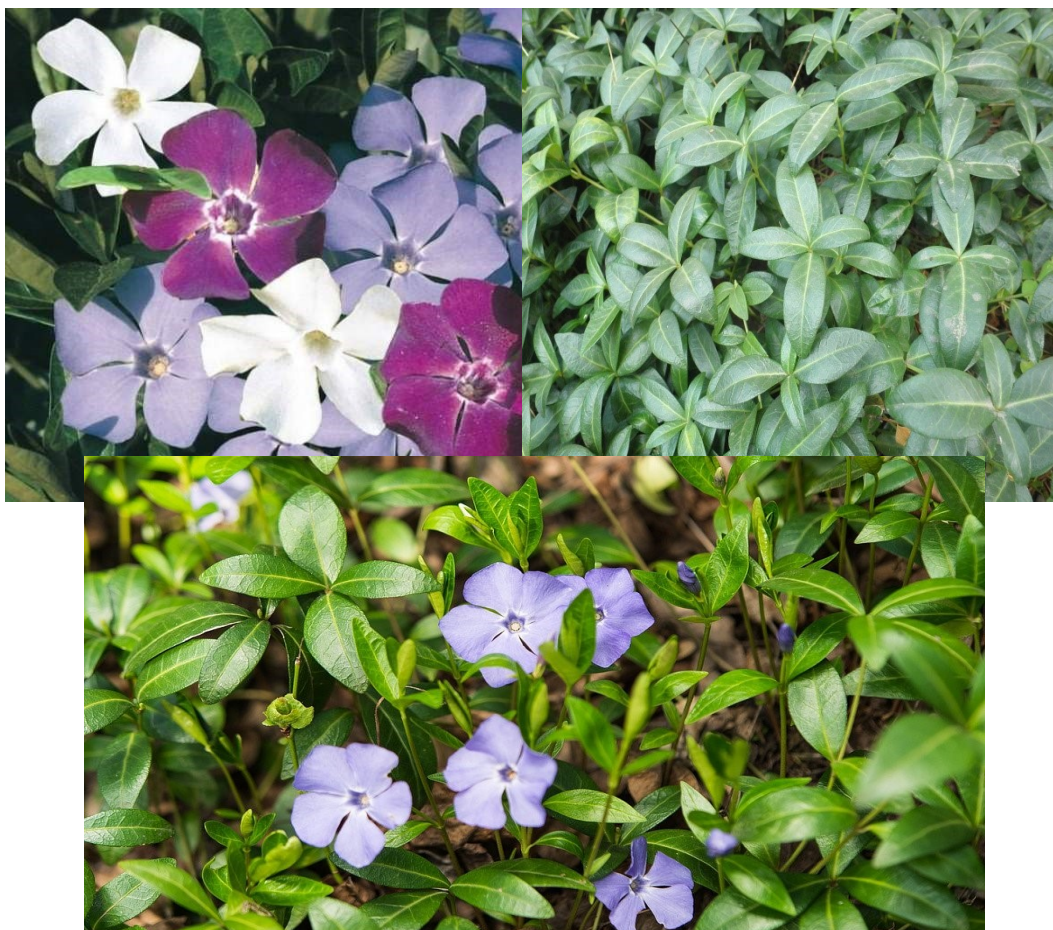
či Indie. Dalšími alkaloidy s cytostatickou aktivitou jsou leurosadin a leurosin. U alkaloidů leurosinu, lochnerinu, vindolinu a vindolinu byly prokázány hypoglykemické účinky. V terapii se nepoužívají.⁶



Obrázek 1: *Catharantus roseus*^{7,8}

Dalším důležitým zástupcem je *Vinca minor* L., česky barvínek (brčál) menší. Je to plazivá jedovatá stále zelená vytrvalá bylina, která při bázi dřevnatí². Rostlina dosahuje výšky 15-30 cm. Bezkvěté lodyhy jsou poléhavé a mohou být až 80 cm dlouhé. Hojně roste na stinných vlhčích a na minerály bohatých místech. Často bývá vysazován v zahradách, parcích nebo na skalkách. Nalézáme ho i v lesích, či na sušších slunných místech, např. kolem silnic. Květy mají nejčastěji modrou až modro-fialovou barvu, byly však vyšlechtěny i jiné odrůdy, které se liší velikostí listů i barvou květů (existují např. bílé, růžové či fialové) viz. Obrázek 2. Začínají kvést začátkem března a jejich výskyt ustává koncem června. Listy jsou protistojné, tuhé, kopinaté až eliptické, krátce řapíkaté. Plodem jsou měchýřky. Rozmnožuje se vegetativně např. řízkováním pomocí částí rostlin.⁹

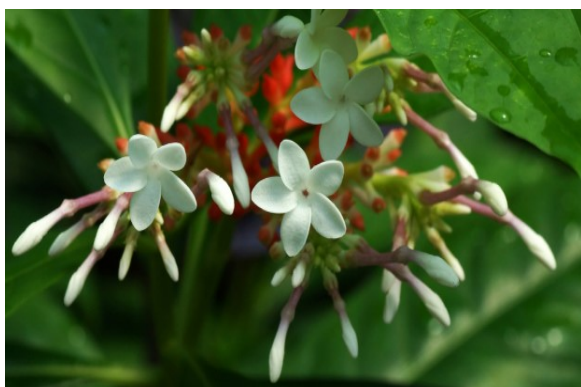
Barvínek se v minulosti uplatnil na poli lidového léčení. Drogou je nať, která byla podávána jako hypotenzivum, antidiabetikum, adstringens, sedativum a anticholagogum. Během užívání byla zjištěna vysoká toxicita alkaloidů, a proto se již samotná droga nepodává. Nať je využívána k izolaci indolových alkaloidů, zejména vinkaminu. Vinkamin působí vazodilatačně, to znamená, že rozšiřuje cévy a tím zlepšuje prokrvení mozku. Snižuje krevní tlak. Význam má také jako cytostatikum.⁶



Obrázek 2: *Vinca minor* – barevné odrůdy¹⁰, listy¹¹ a celá rostlina¹²

Velký význam má také *Rauwolfia serpentina* Benth., neboli zmijovice hadová viz. Obrázek 3, či jiné druhy rodu *Rauwolfia* např. *R. vomitoria*, z. dávivá viz. Obrázek 4. Zmijovice hadová je malý tropický keř dorůstající výšky až 1 m. Květy jsou bílé, nebo mohou být narůžovělé². Zmínky o zmijovici pocházejí již z období před více než 2000 lety, kdy se podávala pro své sedativní a hypotenzní účinky. Používala se jako lék proti uštknutí hadem a štírem, proti horečce, při nervových a duševních onemocněních či úplavici v rámci lidového léčitelství. Roste v jižní a jihovýchodní Asii, zejména v Indii, Barmě, Vietnamu, Cejlonu, Filipínách, Pákistánu či Kambodže. *Rauwolfia vomitoria* je malý strom nebo keř domácí v Africe, zejména pak v oblasti od Senegalu, na jihu po Angolu až do Tanzánie k Mozambiku. Dorůstá výšky až 8 m. Drogu představuje usušený šedohnědý kořen, který obsahuje 1-3 % indolových alkaloidů. Můžeme se setkat s dělením Rauwolfiových alkaloidů podle nasycení kruhů. Prvním typem jsou slabě bazické terciální báze. Ty dále dělíme na typ reserpinu (např. reserpin, deserpidin, pseudoreserpin, raunescin, rescinnamin) a yohimbinu (např. yohimbin a izomery), tetrahydroserpentinu (ajmalicin). Druhým typem jsou báze střední bazicity (např. ajmalin,

isoajmalin, rauwolfinin), u kterých se nevyskytuje sedativní potenciál. Třetím typem jsou pak silné anhydroniové báze (např. serpentin, serpetinin a alstonin), které nemají terapeutický význam. Hlavní terapeuticky využívanou látkou je reserpin. Způsobuje depleci katecholaminů a serotoninu, čímž snižuje krevní tlak. Dále se užívá k léčbě mánií. Další důležitou látkou je yohimbin, který působí hypotenzivně. Středně bazický alkaloid ajmalin je klasifikován jako antiarytmikum a mírné hypotenzivum.⁶

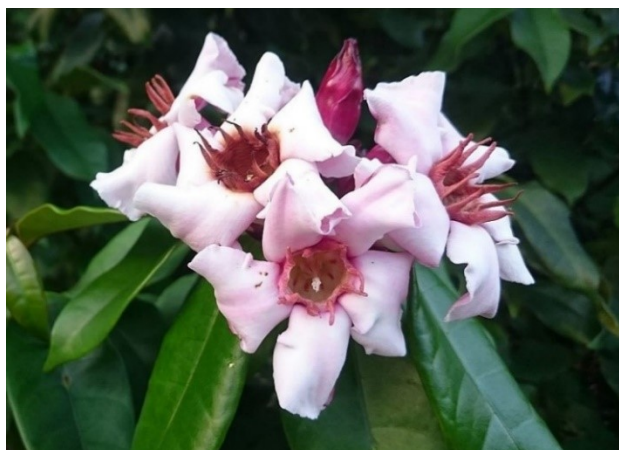


Obrázek 3: *Rauwolfia serpentina*¹³



Obrázek 4: *Rauwolfia vomitoria*¹⁴

Strophantus DC. představuje další významný rod. Ze zástupců můžeme uvést např. krutikvět cenný, latinsky *S. gratus* (Wallich et Hook ex Benth.) Baill., *S. kombé* Oliver, neboli k. kombe a *S. hispidus* DC., k. drsný². Tyto dřevnaté stromovité liány a keře jsou původní v tropické rovníkové Africe. V současnosti se pěstování rozšířilo do Asie, Austrálie i Střední Ameriky. Krutikvět cenný dorůstá výšky až 25 m. Keřovité formy jsou nižší, obvykle dosahují 1-2 m. Plod tvoří dvojité měchýřek. Zbarvení květů je bělorůžové viz. Obrázek 5¹⁵. V minulosti se rostlina využívala k přípravě šípových jedů pro lov. V dnešní době jsou semena důležitým zdrojem pro izolaci rychle působícího kardioglykosidu ouabainu (g-strofantin). Ouabain je oficiální, to znamená, že je uveden v nejnovějším Českém lékopise 2017. Působí kardiotonicky, zvyšuje činnost srdečního svalu. Aplikuje se parenterálně kvůli špatnému vstřebávání po perorálním podání. Semena *S. hispidi* a *S. kombe* obsahují směs glykosidů, kterou nacházíme pod označením k-strofantin. Hlavní složkou je k-strofantosid.⁶



Obrázek 5: *Strophantus gratus*¹⁶

Jako okrasná rostlina keřovitého či nízce stromovitého vzrůstu se pěstuje *Nerium oleander* L., oleandr obecný. Tato vysoce jedovatá rostlina byla kultivována a vyskytuje se v řadě odrůd lišící se barvou květů viz. Obrázek 6. Pochází z tropických oblastí Ameriky. Jeho výskyt se rozšířil do Středomoří. Oleandr obsahuje kardioaktivní glykosidy. V listech se vyskytuje kardenolid oleandrin a další glykosidy např. digitoxigenin nebo gitoxigenin. Nemá však terapeutický význam.⁶



Obrázek 6: *Nerium oleander*

Dalším zajímavým sekundárním metabolitem je steroidní hořčina kondurangin, která tvoří hlavní obsahovou látku kondurangové kůry viz. Obrázek 7. Dále zde můžeme najít stopy silic, organických kyselin, tříslovin, škrobu či pryskyřici. Matečnou rostlinu představuje *Marsdenia condurango* G. Nicholson., marsdenie kondurangová. Tato liánovitá rostlina byla podávána při uštknutí hadem. V 18. a 19. století se používala jako prostředek proti rakovině žaludku. Kvůli obsahu hořce chutnajících látek se droga využívá jako amarum např. ve formě medicínálních vín nebo čajů.⁶



Obrázek 7: *Condurango cortex*¹⁷

Další toxickou rostlinou v minulosti využívanou pro přípravu šípových jedů je *Acokanthera schimperi* (A. DC.), akokantera Schimperova viz. Obrázek 8. Vyskytuje se zejména v pobřežních oblastech Afriky². V tradičním léčitelství, zejména v Etiopii, byly listy a kůra hojně využívány. Aplikovaly se při léčbě kožních poruch, při léčbě angíny, bolestí hlavy, epilepsie, amnézie nebo malomocenství. Obsahovými látkami jsou kardenolidy, zejména ouabain, ale také triterpeny. Jsou stále předmětem výzkumu¹⁸.



Obrázek 8: *Acokanthera schimperi* květ¹⁹ a plod²⁰ – bobule

Přibližně 100 různých druhů zahrnuje rod *Tabernaemontana*²¹. Mezi ty nejvýznamnější se řadí *Tabernaemontana divaricata* viz. Obrázek 9, *T. catharinensis*, *T. crassa*. Typickým stanovištěm jsou savany, skály nebo lesy tropických a subtropických oblastí celého světa. Jsou to keře nebo malé stromky s bíle zbarvenými trubkovitými květy. Latex se používal k léčbě zánětů a hojení ran²². Rostliny se také využívaly jako afrodisiakum, tonikum a projímadlo²³. Tento rod je charakteristický vysokým obsahem indolových alkaloidů. *T. catharinensis* pochází z Brazílie²⁴. V tradiční medicíně se

používá pro odstranění bradavic a jako protijed na hadí uštknutí²⁵. Účinnou látkou je např. alkaloid voakristin. Alkaloidy rodu *Tabernaemontana* mají antimikrobiální, protizánětlivé, antioxidační, protinádorové, antihypertenzní a analgetické účinky. Je zde potenciál k léčbě neurodegenerativních onemocnění a diabetu^{21,22,24,26}. V rámci studií byly testovány extrakty z kořenové kůry, listů, květů a stonku v různých rozpouštědlech. Protinádorovou aktivitu vykazoval vodně-ethanolový extrakt z kůry. Výtažky z květů, listu a stonku *T. divaricata* měly vysokou anti-acetylcholinesterázovou aktivitu²⁷. Z hlediska cytotoxické aktivity byl nejslibnější ethylacetátový extrakt listu *T. divaricata*, který účinkoval již v malé dávce proti linii buněk tlustého střeva. Extrakty jsou vhodné např. pro léčbu nádoru prsů, ledvin, plic, varlat, vaječníků, tlustého střeva a leukémie^{28,29}.



Obrázek 9: *Tabernaemontana divaricata*³⁰

Ve střední Africe nalézáme stromek nebo keř zvaný *Tabernanthe iboga* viz. Obrázek 10. V nižších dávkách stimuluje centrální nervový systém. V dávkách vyšších působí jako halucinogen. Mléčnice produkují velké množství zápachajícího latexu. Hlavní obsahovou látkou je alkaloid ibogain, který je nejvíce zastoupen v kůře kořene.²



Obrázek 10: *Tabernanthe iboga*³¹

V Evropě roste také jedovatý druh *Vincetoxicum hirundinaria* Med. [též *Cynanchum vincetoxicum* (L.) Pers.], toliťa lékařská, nazývaná též „bílá vlaštovka“ viz Obrázek 11. Název je odvozen ze slova hirundo, neboli vlaštovka. Je to vytrvalá bylina, kterou můžeme nalézt zejména na slunných stráních, ve světlých hájích a nížinatých pásmech. Může dorůstat výšky přesahující 1 m. Květy tvoří vrcholík a jsou bílé až mírně nažloutlé. Latinský název rostliny vychází ze skutečnosti, že potlačuje působení jedů. Obsahuje flavonoidní látky (vincetoxikosid), indolizidinové alkaloidy a pregnanové deriváty. Látky *V. hirundinaria* jsou součástí homeopatického přípravku Engystol viz. Obrázek 11 používaného pro podporu imunitního systému při virových onemocněních např. chřipce.^{2,32} Řada látek byla zkoumána s cílem potvrdit terapeutický efekt u infekčního onemocnění SARS-CoV-2. Některé homeopatické přípravky včetně Engystolu jsou v některých zemích doporučovány jako doplňková terapie³³.



Obrázek 11: *Vincetoxicum hirundinaria*³⁴, Engystol³⁵

V České republice zplaňuje *Asclepias syriaca* L., klejicha hedvábná viz. Obrázek 12. Vyskytuje se hojně na písčitéch půdách, v blízkosti železnic. Je to invazivní jedovatá rostlina, po poranění vytéká toxický bílý latex obsahující alkaloidy.¹ Pochází z Ameriky, kde sloužila jako zdroj potravy, ale i jako surovina v průmyslu, např. pro výrobu papíru. Květy voňavými růžovými až fialovými květy tvořící okolík.³⁶



Obrázek 12: *Asclepias syriaca*³⁷

Pod označením uzara se skrývá rostlina *Xysmalobium undulatum* (L.) R. Brown, xysmalobium kadeřavé viz. Obrázek 13. Je jedním z nejpoužívanějších fytoterapeutik Jižní Afriky. Obsahovými látkami jsou kardenolidy uzarin a xysmalorin. Rostlina je lákavým předmětem výzkumu. Při testování na 3D modelech vykazovala protinádorovou aktivitu proti karcinomu kolorekta a konečníku³⁸. Je účinná i při průjmech, bolestech hlavy a byla využívána i v léčbě malárie a jiných horečnatých stavů. Uzarin byl testován i jako potenciální lék proti nákaze virem SARS-CoV-2³⁹. Vykazuje vazebnost s vazebnou doménou SARS-CoV-2 RBD. Může přispívat k narušení příslušných enzymů. Tyto studie však byly prováděny pouze na buněčných kulturách, a proto vyžadují další *in vitro* analýzu pro potvrzení účinku. V jiné studii byl testován potenciál při léčbě Alzheimerovy choroby. Bylo dokázáno, že snižuje produkci proteinů A β 42, tedy fragmentů složených z 42 aminokyselin, které polymerují v β -amyloid⁴⁰.



Obrázek 13: *Xysmalobium undulatum*⁴¹

Pravotočivou liánou pěstovanou jako okrasná rostlina i u nás je *Periploca graeca* L., svidina řecká viz. Obrázek 14. Je zdrojem kardioaktivních glykosidů (periplocin) či pregnanových derivátů.² Dalšími druhy jsou např. *P. sepium*, svidina plotní nebo *P. forrestii*, svidina Forrestova. Více druhů rodu *Periploca* je využíváno v tradiční čínské medicíně k léčbě revmatoidní artritidy, bolesti kostí a svalů⁴². Celá rostlina *P. forrestii* se využívá při bolestech žaludku, dyspepsii či amenoree^{43,44}. Některé steroidní látky kardenolidového typu vykazují kardiotonické a protinádorové účinky. Taktéž byly prokázány účinky imunosupresivní, insekticidní, protizánětlivé a antioxidační. Periplocin vykazuje protinádorové účinky⁴⁵. Potlačuje proliferaci a indukuje apoptózu u hepatocelulárního karcinomu, karcinomu tlustého střeva, plic a prsu. Dlouhodobé užívání je spojeno s projevy srdeční a hepatorenální toxicity.



Obrázek 14: *Periploca graeca*⁴⁶

Do této čeledi řadíme též rostlinu zvanou *Gymnema sylvestre*, gymnéma lesní viz. Obrázek 15. Jedná se o keř rostoucí v oblastech Asie, Afriky, Austrálie a Indie⁴⁷. Květy jsou malé a žluté. Kvůli svým terapeutickým vlastnostem se používá např. ve formě doplňků stravy a čajů. Rostlina se využívá pro své antioxidační, protizánětlivé, gastroprotektivní, hepatoprotektivní, antibiotické, protivirové a protinádorové účinky⁴⁸. Obsahuje celou řadu terapeuticky důležitých sloučenin, jako jsou stigmasterol, tanin, chinony, flavonoidy, fenoly, polypeptid gurmarin, kyselina gymnemová, triterpenové saponiny a gymnemagenol⁴⁹. Stigmasterol je zodpovědný za hypoglykemické, antioxidační a protinádorové působení⁵⁰. Triterpenové saponiny vykazují protinádorový, antifungální, hepatoprotektivní a antidiabetické potenciál⁵¹. Gymnemagenol je látka s protinádorovou aktivitou proti HeLa buňkám⁵². Účinek vykazoval u karcinomu prsu, plicního adenokarcinomu a kožního melanomu *in vitro*. Má významný inhibiční potenciál proti proteinu zodpovědného za rezistenci na léčbu u karcinomu prsu⁵³. V některých studiích se uvádí, že gymnéma je účinná při revmatoidní artritidě, diabetu, anémii, osteoporóze, hypercholesterolémii, kardiopatii, astmatu, zácpě a žaludečních obtížích. Je prokázáno, že snižuje hladinu glukózy v krvi (glykémii)⁵⁴.



Obrázek 15: *Gymnema sylvestre*⁵⁵

Významný je také rod *Alstonia*. Řadíme sem rostliny *Alstonia scholaris*, *Alstonia macrophylla* a *Alstonia venenata*, bez českého ekvivalentu. Jedná se o stálezelené stromy. Obsahové látky zahrnují alkaloidy (např. alstonin, villalstonin a scholaricin), flavonoidy, iridoidy, fenolové kyseliny a saponiny. Oficinální drogou v indickém, britském a francouzském lékopise je kůra⁵⁶. Má projímavé, anthelmintické, protizánětlivé, antipyretické a kardiotonické účinky. Uplatnění nachází u kožních nemocí, dyspepsiích, zánětlivých vředů, astmatu, bronchitidě a kardiomyopatii. Využívá se jako imunostimulans. Mléčná šťáva se aplikuje na vředy nebo při revmatických bolestech⁵⁷. Nejvýraznější protinádorová aktivita byla zjištěna u villalstoninu. Další účinnou látkou s cytotoxickou aktivitou byl alkaloid makrokarpamin. Jejich aktivita byla hodnocena na buněčných liniích MOR-P a COR-L23 karcinomu plic. Hodnoty inhibiční koncentrace IC₅₀ činily 5,6 a 4,9 μmol/l pro villalstonin a 5,8 a 5,1 μmol/l pro makrokarpamin. Na stejných liniích vykazoval vinblastin, nacházející se v rostlině *Catharantus roseus*, inhibiční koncentraci IC₅₀ = 4,8 a 2,0 μmol/l⁵⁸. Dalším důležitým alkaloidem s cytotoxickou aktivitou z rodu *Alstonia* je echitamin chlorid⁵⁶.

K čeledi Apocynaceae řadíme rod *Plumeria*. Zástupcem je *Plumeria rubra*, plumérie červená viz. Obrázek 16. Obsahuje iridoidy, terpenoidy, flavonoidy, alkaloidy a další. Listy se používají při vředech, zánětech, revmatismu, bronchitidy, cholery a lepry. Vykazují antibakteriální, antifungální a protivirové účinky. Terapeutický význam nachází u diabetu mellitu, astmatu nebo helmintóz. Cytotoxickou aktivitu vykazují plumericin, allamcin a fulvoplumierin.⁵⁹



Obrázek 16: *Plumeria rubra*⁵⁹

3.3 Obsahové látky

Charakteristickými obsahovými látkami čeledi Apocynaceae jsou zejména alkaloidy indolového typu (např. alkaloidy rodů *Catharanthus* a *Vinca*). Dále zde můžeme nalézt kardioaktivní glykosidy, kaučuky (polyterpeny) iridoidy a sekoiridoidy, triterpeny. Jsou známé kvůli široké škále biologických a farmakologických aktivit. Mají kardioprotektivní, neuroprotektivní, protizánětlivé, hepatoprotektivní a protirakovinné účinky.^{2,4}

Alkaloidy jsou organické sloučeniny přírodního původu. Nejčastěji mají dusík součástí heterocyklického kruhu, ale mohou mít i dusík v alifatickém řetězci. Jsou to převážně látky vykazující alkalickou reakci (z toho vyplývá i jejich název). Při reakci s kyselinami tvoří soli, které jsou lépe rozpustné ve vodě. Některým látkám, které jsou taktéž řazeny mezi alkaloidy, mohou určité vlastnosti chybět. Dělí se např. podle struktury a původu dusíku na protoalkaloidy, pseudoalkaloidy a pravé alkaloidy. U protoalkaloidů dusík není součástí heterocyklického kruhu. Pseudoalkaloidy, které se dále dělí na steroidní a terpenické, jsou odlišné tím, že jejich biosyntéza nevyhází z aminokyselin. Dusík je vnášen do struktury transaminační reakcí. Pravé alkaloidy mají dusík součástí heterocyklu. Biosyntéza alkaloidů může vycházet z aminokyselin např. z ornithinu, tyrosinu, argininu, histidinu, tryptofanu, lysinu či fenylalaninu. Výchozí látkou pro biosyntézu může být i kyselina nikotinová a anthranilová. Pojmenování těchto přírodních látek bývá odvozené od názvu rostliny, v které byly objeveny. Některé jsou terapeuticky využívány.⁶

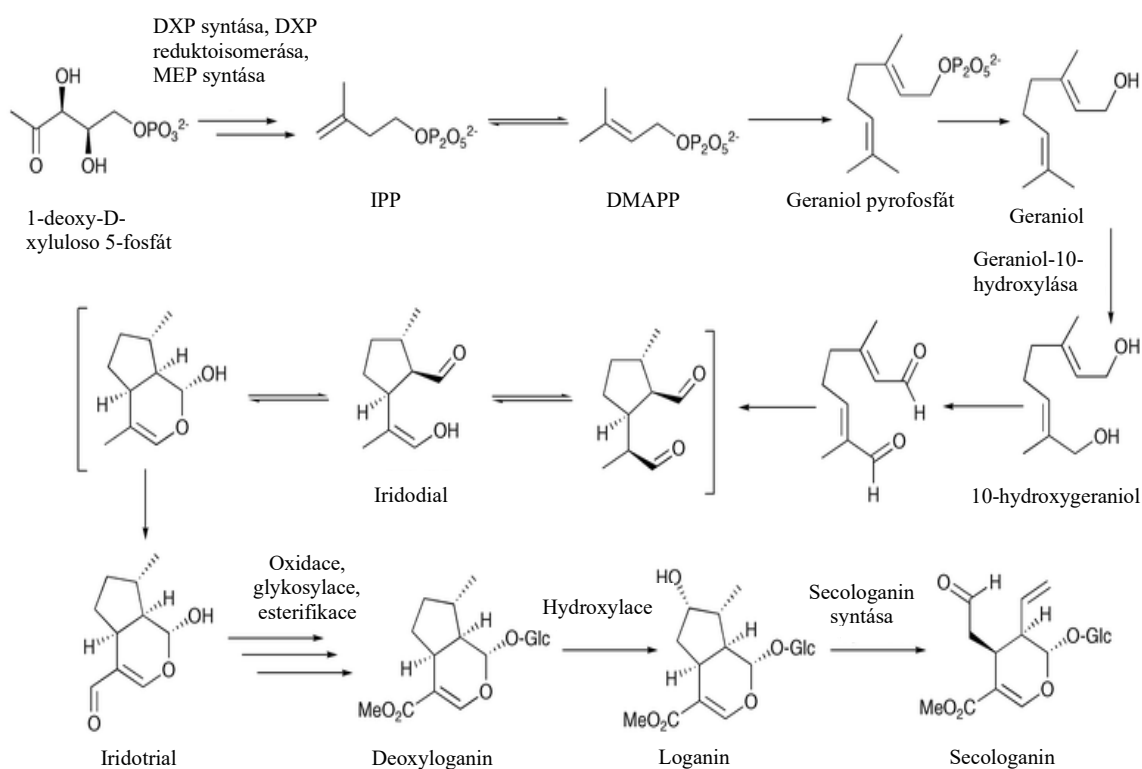
Řada alkaloidů čeledi toješťovitých se používá k léčbě onkologických onemocnění. Protinádorový účinek je dán inhibicí mitózy nádorových buněk.⁶

3.3.1 Indolové alkaloidy

Do indolových alkaloidů řadíme např. chinolinové nebo terpenoidní alkaloidy, dále alkaloidy typu indolalkylaminu, fysostigminu, karbolinu, ergolinu a strychninu.⁹ Monoterpenoidní indolové alkaloidy, které zahrnují *Vinca* alkaloidy, jsou strukturně i farmaceuticky rozmanité. Patří sem přibližně 2000 známých sloučenin, které jsou široce používány v medicíně. Biosyntéza vychází z aminokyseliny tryptofanu a zahrnuje mnoho reakcí katalyzovaných enzymy. Jsou to kondenzační produkty indolového zbytku obsahující dusík odvozený od tryptaminu a monoterpenoidní složky (iridoidní glykosid

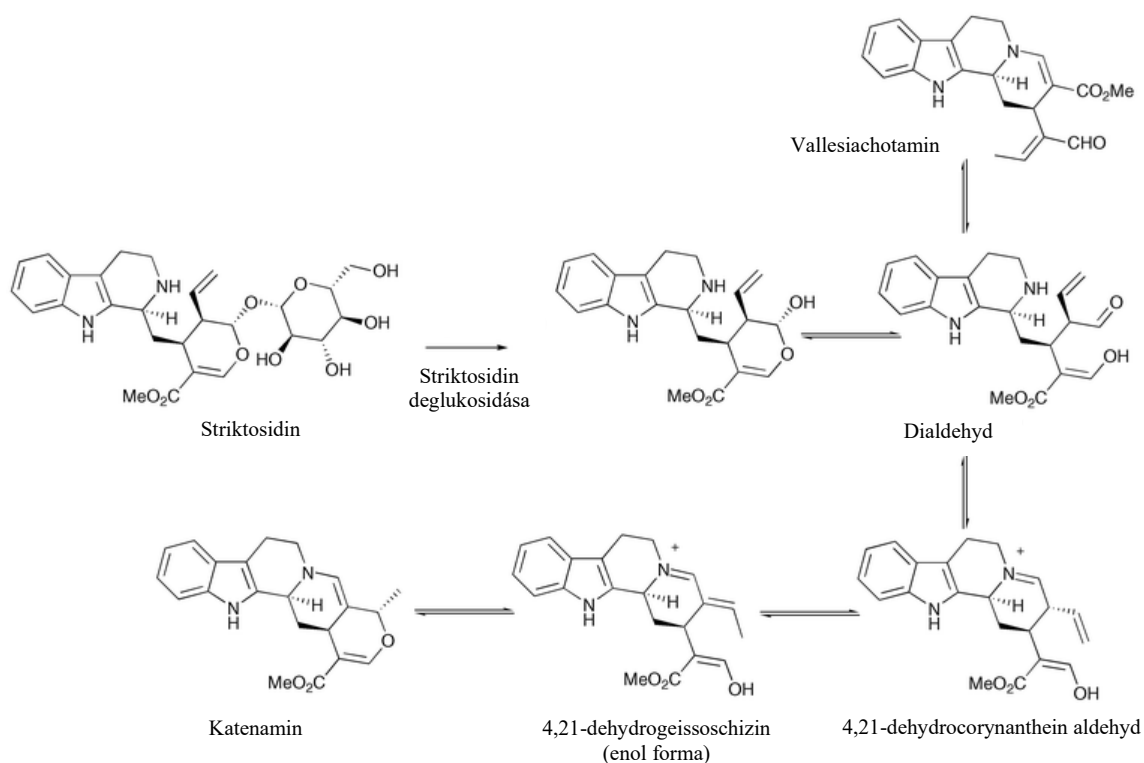
secologanin). V biosyntéze vystupuje tryptofandekarboxyláza (TDC), enzym závislý na pyridoxalu, která katalyzuje přeměnu tryptofanu na tryptamin. Izopentyldifosfát (IPP), předchůdce všech terpenoidů, je tvořen cestou mevalonátu nebo nověji objevenou triózofosfátovou/pyruvátovou cestou. Počáteční krok biosyntézy monoterpenoidního skeletu vychází z cesty triázofosfát/pyruvát.^{60,61}

První krok katalyzovaný cytochromem P450, konkrétně monooxygenásou geraniol-10-hydroxylásou vede ke vzniku hydroxygeraniolu. Z něj dále vzniká iridodial a následně iridotrial. Tyto reakce stále nebyly blíže specifikovány. Oxidace iridotriálu na karboxylovou kyselinu je následována esterifikací a glukosylací za tvorby deoxyloganinu. Následnou hydroxylací deoxyloganinu se získá loganin. Secologanin vzniká oxidativním štěpením C-C vazby loganinu katalyzovaným enzymem secologanin syntásou viz. Obrázek 17, což je na NADPH závislá P450 oxidáza (konkrétně CYP72A1)⁶². Nadměrná exprese secologanin syntázy v rostlinách by mohla potenciálně zlepšit výtěžek alkaloidů odvozených od secologaninu^{60,61}.



Obrázek 17: Schéma syntézy secologaninu⁶¹, IPP = isopentenylypyrofosfát, DMAPP = dimethylallylypyrofosfát

Striktosidin (iso-vinkosid), běžný předchůdce všech monoterpenoidních indolových alkaloidů (MIA), vzniká stereoselektivní kondenzací tryptaminu a secologaninu striktosidinsyntásou (STR). Enzym STR z *R. serpentina* byl první cDNA účastník se biosyntézy alkaloidů, který byl klonován. Striktosidinová glukózová skupina je odštěpena pomocí enzymu rodiny glukosylhydrolázy striktosidin β -glukosidázy (SGD) a přeměňuje jej na reaktivní hemiacetalový meziprodukt. Ten se otevírá za vzniku dialdehydového produktu, který reaguje se sekundárním aminem striktosidinové kostry a tvoří se 4,21-dehydrocorynantheinaldehyd. Alternativně, ale vzácněji, může dialdehyd vytvářet vallesiachotamin. Dehydrocorynantheinaldehyd prochází allylickou izomerací a enolizací za vzniku enolové nebo keto-formy dehydrogeissoschizinu viz. Obrázek 18. Je to klíčový meziprodukt, vychází z něj několik MIA drah. Enol-forma dehydrogeissoschizinu podléhá reakci s 1,4 konjugátem za vzniku heteroyohimbinového katenaminu.^{60,61}



Obrázek 18: Vznik klíčového meziproduktu 4,21-dehydrogeissoschizinu⁶¹

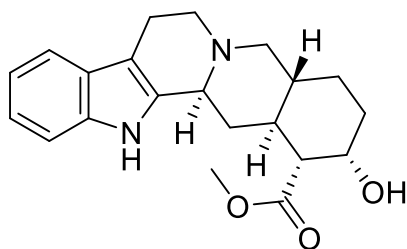
Zavedení hydroxyly v poloze 16 tabersoninu představuje reakci vedoucí k vindolinu. Enzym tabersonin 16-hydroxyláza (T16H) patří do rodiny monooxygenás cytochromu P450 (CYP71D12). O-metylace v poloze 16, redukce 2,3-dvojně vazby a N-metylace vedou k přeměně 16-hydroxytabersoninu na desacetoxyvindolin (N-methyl-16-metoxy-2,3-dihydro-3-hydroxytabersonin). Enzym dioxygenáza

(desacetoxyvindolin-4-hydroxyláza (D4H)) závislá na 2-oxoglutarátu produkuje desacetylvindolin. Ten dále převádí desacetylvindolin-4-O-acetyltransferáza (DAT) závislá na acetyl-CoA na vindolin. Nakonec je vindolin spojen s katarantinem nespecifickou peroxidásou a vzniká vinblastin⁶³. Minovincinin-19-O-acetyltransferásou se získá echitovenin⁶⁰.

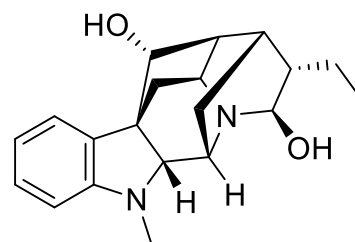
Polyneuridinová aldehydová větev MIA je známá tvorbou vazby nazývané sarpaganový můstek mezi C5 a C16 meziproduktů odvozených od striktosidinu. Aktivita sarpaganového můstkového enzymu je závislá na NADPH a přístupu molekulárního kyslíku. Polyneuridin aldehyd prochází deesterifikací za tvorby epi-vellosiminu, který je acetylován za vzniku vinorinu. Rekombinantní polyneuridin-aldehydesteráza z *R. serpentina* je vysoce selektivní k polyneuridin-aldehydu, nikoliv se strukturně podobnými estery. Acetyljalmalin je tvořen řadou reakcí, zahrnujících hydroxylaci vinorinu vinorin hydroxylásou na vomilenin, redukci dvojných vazeb reduktásou na 1,2-dihydrovomilenin a 1,2-dihydrovomilenin reduktásou na acetylnorajmalin a N-methylací. Nakonec acetyljalmalin esteráza (AAE) hydrolyzuje 17-O-acetylovou skupinu za vzniku ajmalinu.⁶⁰

Raucaffricin (glukosylovaný derivát vomileninu) se nachází v kulturách *R. serpentina*. Vědci zjistili existenci enzymu raucaffricin O- β -glukosidázy. Je zodpovědný za deglykosylaci raucaffricinu. Jako substrát přijímá striktosidin.⁶⁰

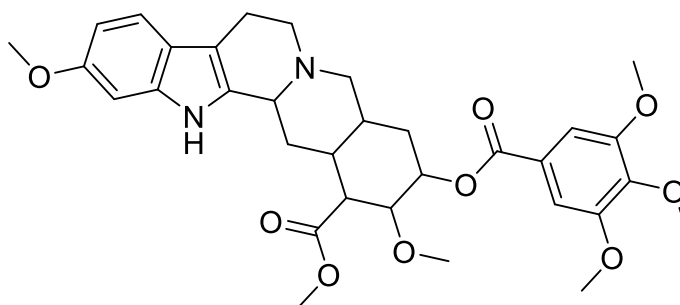
Strukturní vzorce významných alkaloidů viz. Obrázek 19, 20, 21.



Obrázek 19: Strukturní vzorec yohimbinu

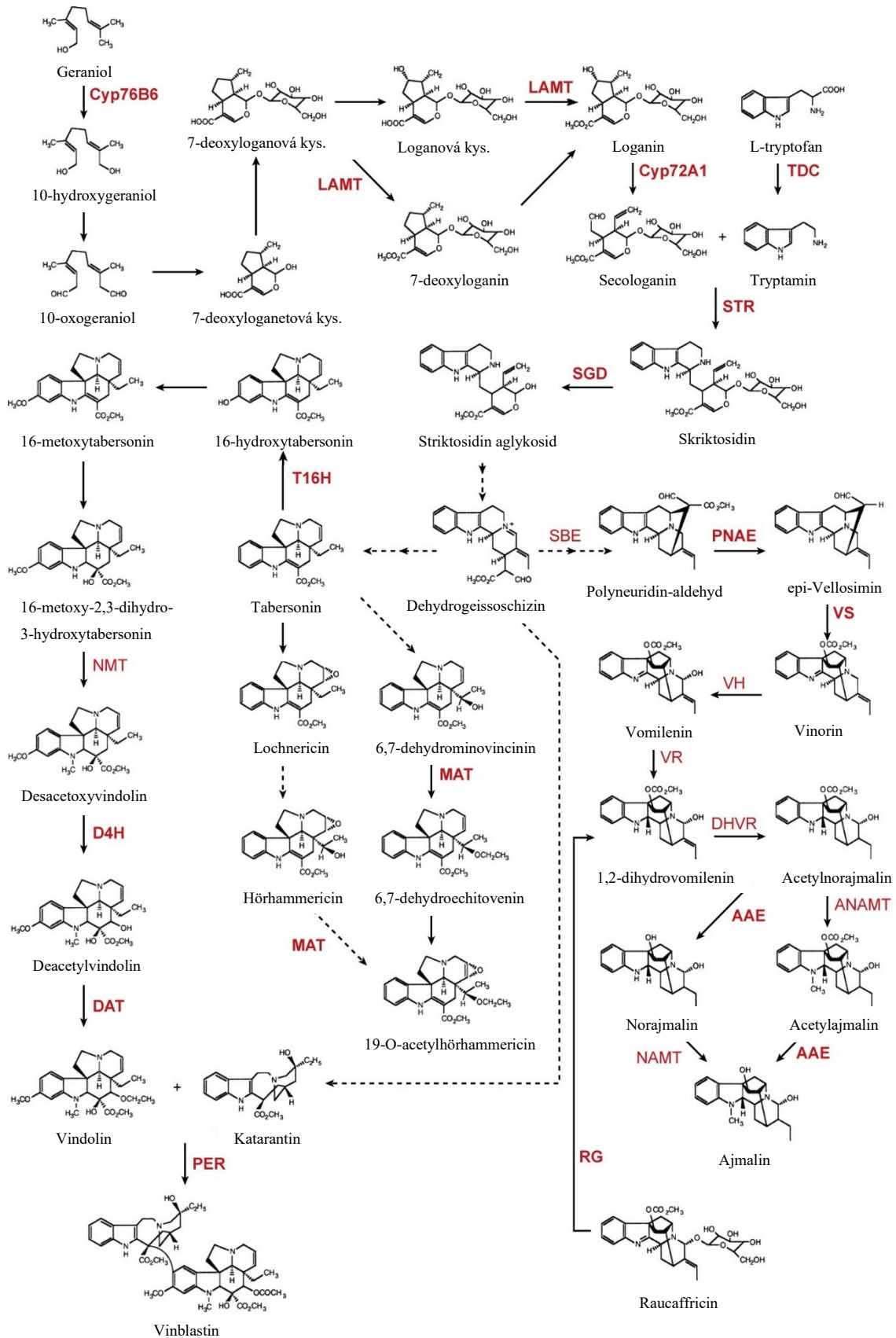


Obrázek 20: Strukturní vzorec ajmalinu



Obrázek 21: Strukturní vzorec reserpinu

Biosyntéza zahrnuje mnoho reakcí katalyzovaných enzymy viz. Obrázek 22.

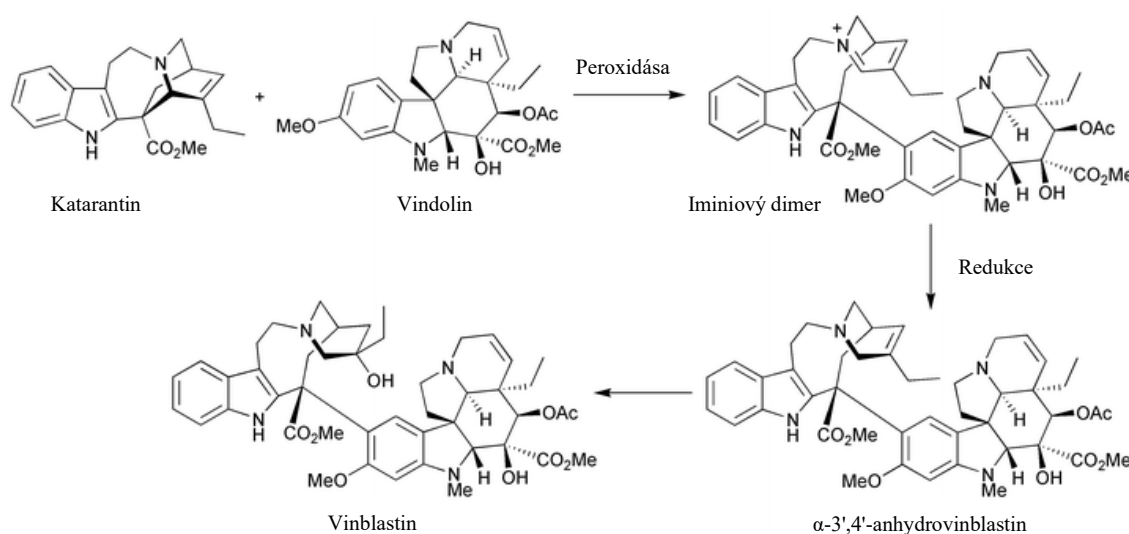


Obrázek 22: Schéma biosyntézy různých větví MIA⁶⁰

3.3.2 Vinca alkaloidy

Jedná se o indolové alkaloidy pocházející zejména z rodů *Catharantus* a *Vinca spp.*⁹. Nacházíme zde např. vinblastin a strukturně příbuzný vinkristin. Jsou to účinná protinádorová léčiva. V současnosti se klinicky indikují při léčbě leukémie, Hodgkinova lymfomu a dalších nádorových onemocnění.⁶¹

Vznikají dimerizací vindolinu a kataranthinu. V průběhu dimerizace se tvoří iminiový meziproduct s katarantinem. Ten se redukuje působením α -3',4'-anhydrovinblastin syntetázy na anhydrovinblastin, přičemž hydroxylace dvojně vazby a oxidace N-metylové skupiny vede k vinblastinu viz. Obrázek 23.⁶¹

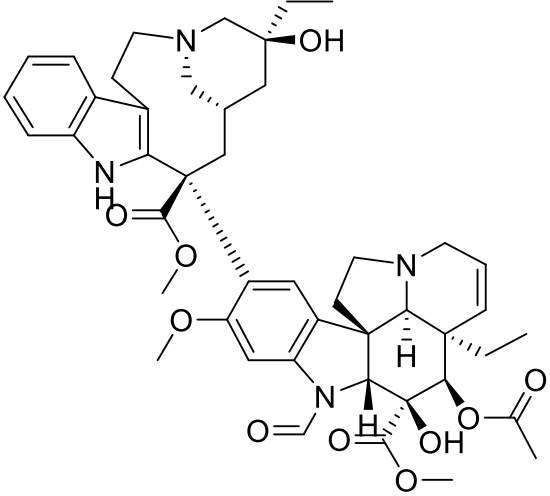
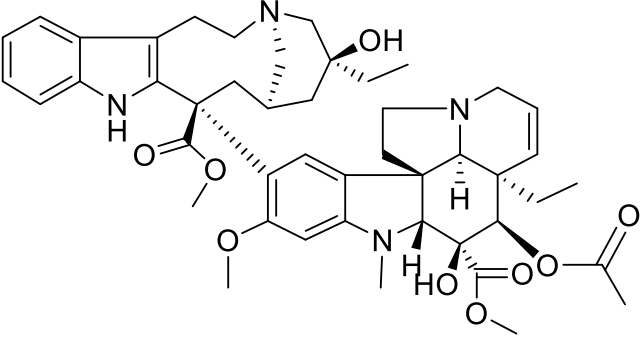
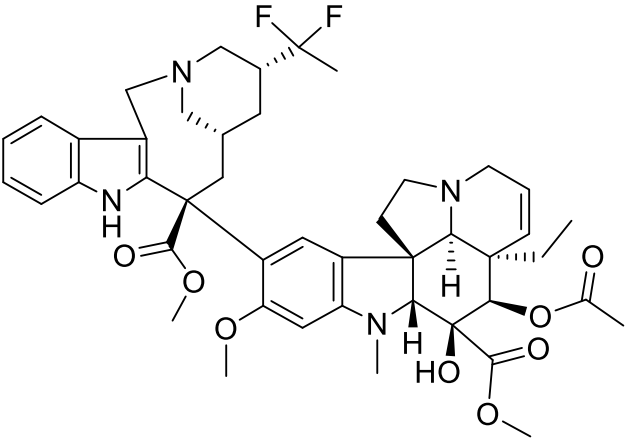


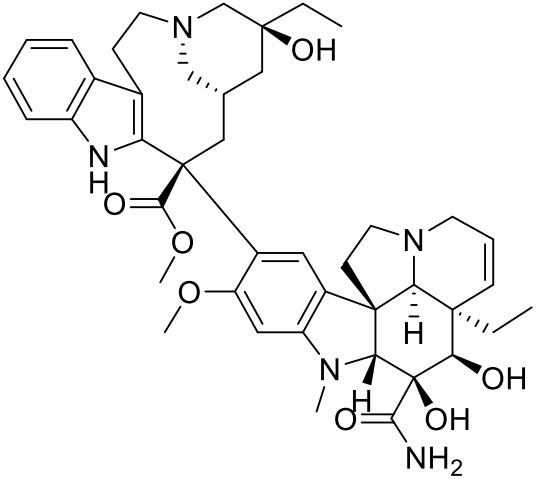
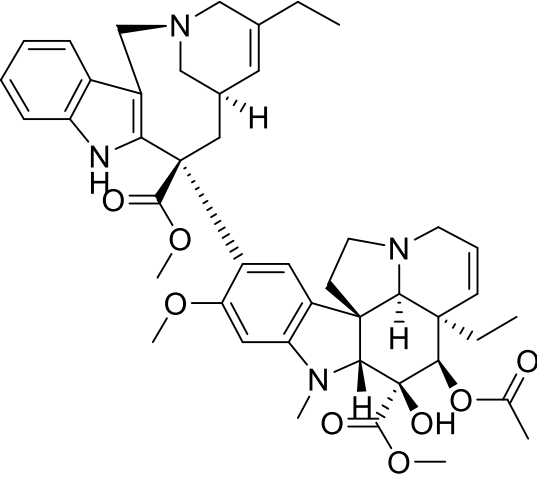
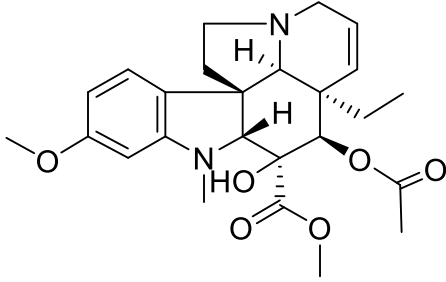
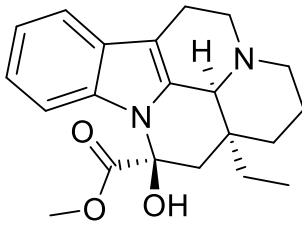
Obrázek 23: Schéma syntézy bisindolového alkaloidu vinblastinu⁶¹

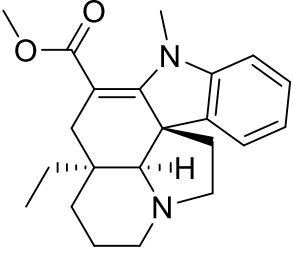
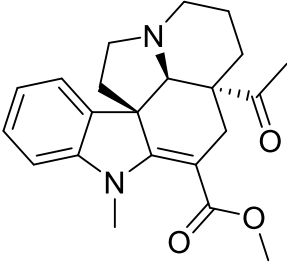
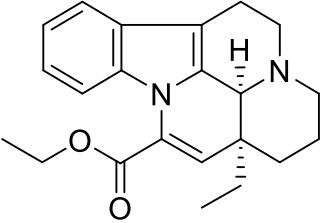
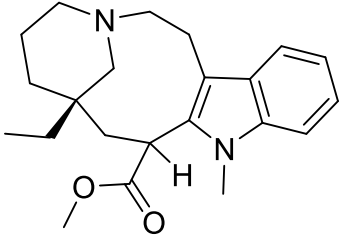
Mimo vinblastin a vinkristin, které se přirozeně vyskytují v listech *C. roseus*, odvozujeme řadu polosyntetických derivátů. Jako příklad si můžeme uvést např. vinorelbin, vindesin nebo vinflunin. Vintafolid představuje alkaloid připravený synteticky. Deriváty vinblastinu lze připravit modifikací vindolinového jádra v poloze 3 a 4 využitím vazebných reakcí s aminokyselinami nebo peptidy. Deriváty získáme deoxygenací nebo fluorací na C20' z katarantinového jádra.⁶⁴

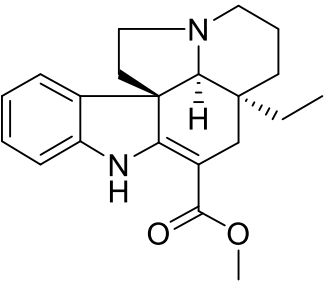
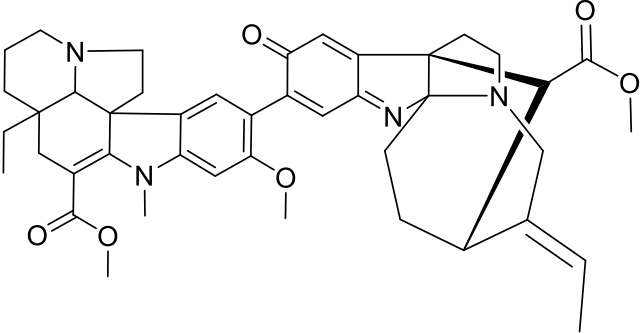
Rostlina *Vinca minor L.* slouží jako zdroj vinkaminu, apovinkaminu, vinkamonu, vinovinu, vinkaminorinu, vinkarubinu, vinpocetinu, minovincinu, vinkadiforminu a dalších, jejich strukturní vzorce viz. Tabulka 1 a Obrázek 24.^{6,65}

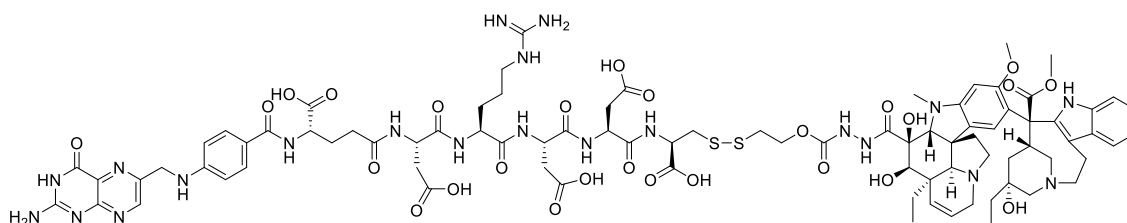
Tabulka 1: Strukturní vzorce některých Vinca alkaloidů⁶⁵

Název alkaloidu	Vzorec
Vinkristin	 <p>The structure of Vincristine is a complex pentacyclic alkaloid. It features a central indole ring system fused to a decalin-like bicyclic core. A long, flexible side chain containing a secondary amine and a hydroxyl group is attached to the indole ring. The decalin core is substituted with a methoxy group, a methyl group, and a complex side chain that includes a methyl group, a hydroxyl group, and an acetyl group.</p>
Vinblastin	 <p>The structure of Vinblastine is similar to Vincristine but lacks the long side chain on the indole ring. Instead, it has a methyl group at the corresponding position. The rest of the pentacyclic core and its substituents are identical to those of Vincristine.</p>
Vinflunin – fluorovaný derivát Vinca alkaloidů	 <p>The structure of Vinflunine is a fluorinated derivative of Vincristine. It has the same pentacyclic core as Vincristine but features a difluoromethyl group (-CF₂H) instead of the long side chain on the indole ring. The rest of the molecule, including the decalin core and its substituents, remains unchanged.</p>

<p>Vindesin</p>	 <p>The structure of Vindesin is a complex pentacyclic alkaloid. It features a central indole ring system fused to a piperidine ring. A decalin-like bicyclic system is attached to the piperidine ring. The decalin system has a methyl group and a hydroxyl group on one ring, and a hydroxyl group and an amino group on the other. The piperidine ring has a hydroxyl group and a methyl group. The indole ring has a methyl group and a methoxy group. The decalin system is linked to the piperidine ring via a bridgehead carbon atom.</p>
<p>Vinorelbin</p>	 <p>The structure of Vinorelbin is a complex pentacyclic alkaloid. It features a central indole ring system fused to a piperidine ring. A decalin-like bicyclic system is attached to the piperidine ring. The decalin system has a methyl group and a hydroxyl group on one ring, and a hydroxyl group and an acetoxy group on the other. The piperidine ring has a methyl group. The indole ring has a methyl group and a methoxy group. The decalin system is linked to the piperidine ring via a bridgehead carbon atom.</p>
<p>Vindolin</p>	 <p>The structure of Vindolin is a complex pentacyclic alkaloid. It features a central indole ring system fused to a piperidine ring. A decalin-like bicyclic system is attached to the piperidine ring. The decalin system has a methyl group and a hydroxyl group on one ring, and a hydroxyl group and an acetoxy group on the other. The piperidine ring has a methyl group. The indole ring has a methyl group and a methoxy group. The decalin system is linked to the piperidine ring via a bridgehead carbon atom.</p>
<p>Vinkamin</p>	 <p>The structure of Vinkamin is a complex pentacyclic alkaloid. It features a central indole ring system fused to a piperidine ring. A decalin-like bicyclic system is attached to the piperidine ring. The decalin system has a methyl group and a hydroxyl group on one ring, and a hydroxyl group and an acetoxy group on the other. The piperidine ring has a methyl group. The indole ring has a methyl group and a methoxy group. The decalin system is linked to the piperidine ring via a bridgehead carbon atom.</p>

<p>Minovin</p>	 <p>The structure of Minovin is a complex polycyclic molecule. It features a central bicyclic core consisting of a six-membered ring fused to a seven-membered ring, both containing nitrogen atoms. This core is further fused to a benzene ring and a five-membered ring. A methyl ester group (-COOCH₃) is attached to the six-membered ring, and a methyl group is attached to the seven-membered ring. Stereochemistry is indicated with a dashed bond for the methyl group on the seven-membered ring and a wedged bond for the hydrogen atom at the bridgehead.</p>
<p>Minovincin</p>	 <p>The structure of Minovincin is a complex polycyclic molecule. It features a central bicyclic core consisting of a six-membered ring fused to a seven-membered ring, both containing nitrogen atoms. This core is further fused to a benzene ring and a five-membered ring. A methyl ester group (-COOCH₃) is attached to the six-membered ring, and a methyl group is attached to the seven-membered ring. Stereochemistry is indicated with a dashed bond for the methyl group on the seven-membered ring and a wedged bond for the hydrogen atom at the bridgehead.</p>
<p>Vinpocetin</p>	 <p>The structure of Vinpocetin is a complex polycyclic molecule. It features a central bicyclic core consisting of a six-membered ring fused to a seven-membered ring, both containing nitrogen atoms. This core is further fused to a benzene ring and a five-membered ring. A methyl ester group (-COOCH₃) is attached to the six-membered ring, and a methyl group is attached to the seven-membered ring. Stereochemistry is indicated with a dashed bond for the methyl group on the seven-membered ring and a wedged bond for the hydrogen atom at the bridgehead.</p>
<p>Vinkaminorin</p>	 <p>The structure of Vinkaminorin is a complex polycyclic molecule. It features a central bicyclic core consisting of a six-membered ring fused to a seven-membered ring, both containing nitrogen atoms. This core is further fused to a benzene ring and a five-membered ring. A methyl ester group (-COOCH₃) is attached to the six-membered ring, and a methyl group is attached to the seven-membered ring. Stereochemistry is indicated with a dashed bond for the methyl group on the seven-membered ring and a wedged bond for the hydrogen atom at the bridgehead.</p>

Vinkadiformin	
Vinkarubin	



Obrázek 24: Strukturální vzorec vintafolidu

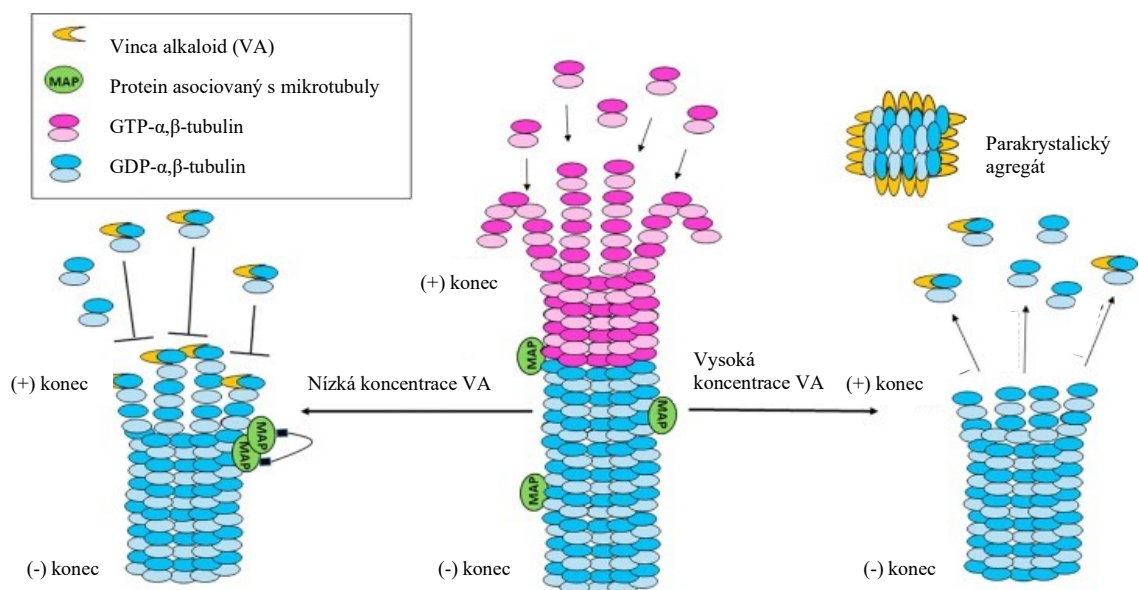
3.4 Mechanismus účinku Vinca alkaloidů

Typickým znakem onkologických onemocnění je abnormální buněčný růst. Ten souvisí s poškozením kontrolních mechanismů proliferace, což vede k nekontrolovanému buněčnému dělení. Klíčovou roli u eukaryotických buněk hrají mikrotubuly. Strukturně vytvářejí polymerní heterodimery složené z α a β tubulinových podjednotek⁶⁶. Během mitózy mikrotubuly rostou a vyvíjejí se do mitotického vřeténka, které se spojuje s chromozomy. Chromozomy jsou přitahovány k pólům buněk. Dimery α a β tubulinu polymerizují na lineární útvary tzv. protofilamenty. Ty k sobě těsně přiléhají a tvoří jediný válcovitý mikrotubulus, který lze prodloužit. Podjednotky α a β tubulinových dimerů vážou jednu molekulu guanosintrifosfátu (GTP). Pouze GTP spojený s β podjednotkou podléhá hydrolyze na guanosindifosfát (GDP). Výsledný GDP lze vyměnit za volný GTP. Přidáním dimeru na (+) konec protofilamentu spouští

hydrolyzu GTP na GDP v terminálních β podjednotkách. β tubulin v nově připojeném dimeru obsahuje GTP. Každé protofilamentum v rostoucím mikrotubulu má po své délce GDP- β -tubulin a je zakončeno koncovými dimery obsahující GTP- β -tubulin. Vinca alkaloidy se vážou na β podjednotku tubulinového dimeru na vazebném místě vně mikrotubulů. Vazebná doména je umístěna těsně vedle vazebného místa pro GTP. Díky tomu se nemůže navázat GTP a nedochází k polymeraci mikrotubulů. Tím brání nástupu anafáze. Buňky zůstávají ve fázi G_1 s následnou apoptózou rychle se dělících buněk.^{67,68,69}

Látky interagující s mikrotubuly představují cennou skupinu protinádorových léčiv⁷⁰. Tím brání nástupu anafáze. Buňky zůstávají ve fázi G_1 s následnou apoptózou rychle se dělících buněk. Zastavují buněčnou mitózu prostřednictvím vazby na tubulinové proteiny v mitotickém vřeténku.⁶⁸

Vliv Vinca alkaloidů na buněčné dělení závisí na koncentraci viz. Obrázek 25. Při nízkých koncentracích způsobují inhibici přímo prostřednictvím interakce s heterodimery na (+) konci bránící absorpci GTP nebo nepřímo zesíťováním proteinů, který podporuje stabilizaci protofilamentů⁷¹. Vysoce koncentrované extrakty podporují mikrotubulární depolymerizaci⁷² a účinkují i na (-) konci mikrotubulu jeho odpojením⁷³. Mikrotubuly vykazují více vazebných míst pro alkaloidy, což vede ke zvýšenému počtu interakcí mezi Vinca alkaloidy a tubuly. Jedná se o vazebné místo vedle vazebného místa pro GTP, vysokoafinitní vazebné domény na koncích mikrotubulů a nízkoafinitní vazebná místa podél stěny mikrotubulů⁷⁴. To vyvolává následné změny mikrotubulární konformace.



Obrázek 25: Mechanismus účinku Vinca alkaloidů⁶⁸

Tyto změny podporují tvorbu spirálních agregátů, protofilamentů a vysoce strukturovaných krystalů. Posledním krokem je dezintegrace mitotického vřeténka, která určuje, jak velká část chromozomů se bude kumulovat v nepřírozených formách např. koule a hvězdy⁷⁵. Tyto formy jsou odsouzeny k buněčné smrti aktivací apoptotických drah, které mohou být závislé nebo nezávislé na proteinu p53.⁶⁸

Někteří vědci se domnívají, že inhibují buněčnou migraci a angiogenezi, tedy novotvorbu krevních cév, zejména v endotelových buňkách. Kromě toho existuje i teorie o antiangiogenních účincích prostřednictvím inhibice signální dráhy pro vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF). VEGF představuje rozhodující regulátor procesu angiogeneze, tedy proliferace endoteliálních buněk, migrace, invazivity a tubulogeneze.⁶⁹

3.5 Farmakokinetika Vinca alkaloidů

Údaje z klinických studií poukazují na to, že Vinca alkaloidy po intravenózní bolusové aplikaci a kontinuální infúzi vykazují třífázovou clearance z plazmy. Fáze α a β zahrnují rychlou distribuci do periferních tkání a krevních elementů⁷⁶. Terminální γ fáze se mezi jednotlivými zástupci liší a souvisí s uvolňováním léčiva z různých tkání. Během α , β a γ fáze farmakokinetiky se všechny Vinca alkaloidy váží na plazmatické proteiny a trombocyty⁷⁷. Jsou rychle distribuovány do periferních kompartmentů s poločasem v rozmezí 18 až 85 hodin⁷⁸. Jejich tkáňová distribuce se může lišit. Koreluje s tubulinovým izotypovým složením tkání. Nejdůležitější faktor kumulace je lipofilita⁷⁹.

Metabolizace probíhá zejména v játrech. Hlavní funkci aktéra biotransformace zastává cytochrom P450, konkrétně izoforma 3A. Přeměnou pomocí CYP3A4 vzniká sloučenina s nižší toxicitou, CYP3A4 lze proto považovat za detoxikační systém. Je potřeba dbát opatrnosti při užívání s inhibitory a induktory tohoto enzymu, protože může dojít ke změně metabolismu. Induktory vedou k rychlejšímu metabolismu, tím snižují plazmatické koncentrace léčiva a mohou způsobit selhání terapeutického účinku. Mezi známé induktory CYP3A4 patří třezalka, fenytoin, fenobarbital nebo karbamazepin. Inhibitory zvyšují plazmatické koncentrace léčiva a tím mohou zvyšovat riziko toxicity. Typickými inhibitory jsou např. amiodaron, klotrimazol, cyklosporin, omeprazol, diltiazem, verapamil nebo klaritromycin. Renální clearance se uplatňuje v malé míře. Pohybuje se v rozmezí 1-30 %.⁶⁸

3.6 Biologická aktivita, využití a nežádoucí účinky Vinca alkaloidů

Nejstarší skupinou rostlinných alkaloidů používaných k léčbě nádorových onemocnění jsou Vinca alkaloidy. V 60. letech americký Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) schválila klinické používání vinblastinu a vinkristinu. V dnešní době se využívají polosyntetické i syntetické deriváty např. vinorelbin, vindesin, vinflunin, nebo vintafolid⁶⁵. Byly zahrnuty do kombinovaných chemoterapeutických režimů. Nevykazují zkříženou rezistenci s alkylujícími cytostatiky a mají odlišný mechanismus účinku⁶⁶.

Vinblastin nachází své uplatnění v léčebných režimech leukémie, Hodgkinova a non-Hodgkinova lymfomu, malobuněčného plicního a testikulárního karcinomu⁶⁷, prsního nádoru, Wilmsova tumoru, Ewingova sarkomu a germinálních nádorů (nádor zárodečných buněk).

Vinkristin byl schválen k terapii akutní lymfoblastické leukémie, lymfomů B řady, melanomů, Hodgkinova i non-Hodgkinova lymfomu, karcinomu kolorekta a prsu, gliomu, neuroblastomu, Wilmsova tumoru, mnohočetného myelomu, rhabdomyosarkomu. Byla popsána i léčba hematologických nezhoubných poruch např. refrakterní autoimunitní trombocytopenie a dalších.^{67, 68}

Vindesin představuje první polosyntetický derivát zavedený do klinické onkologie⁸⁰. Vykazuje podobnou antineoplastickou aktivitu jako vinblastin. Používá se např. při akutní lymfocytární leukémii, solidních nádorech v pediatrii, chronické myeloidní leukémii, maligním melanomu, metastatickým karcinomu ledvin, prsu, jícnu a kolorekta⁸¹.

Vinorelbin snižuje stabilitu lipidových dvouvrstvých membrán⁸². Terapeutický efekt má u rhabdomyosarkomu, metastatického nemalobuněčného plicního karcinomu, pokročilého prsního karcinomu^{68,76}.

Připojením dvou molekul fluoru vznikl syntetický alkaloid vinflunin. V Evropě se uplatňuje v léčbě pokročilého a metastatického uroteliálního karcinomu po selhání cisplatin⁸³. Klinicky byla významná aktivita zejména při terapii přechodného buněčného uroteliálního karcinomu, nemalobuněčného karcinomu plic a karcinomu prsu⁸⁴.

Vinca alkaloidy jsou strukturně příbuzné látky, přesto se značně liší svými bezpečnostními profily⁷⁴. Všechny působí periferní neurotoxicitu, která je nejvíce vyjádřena u vinkristinu. Neurotoxicita zahrnuje hlavně polyneuropatii. Vinkristin proniká

v nízkých dávkách do mozku, proto se zřídka objevují účinky na centrální nervový systém, jako např. zmatenost, změny duševního stavu, deprese, halucinace, agitovanost, nespavost, kóma, poruchy zraku, nepřiměřená sekrece antidiuretického hormonu⁷⁸. Jako jediným řešením těchto projevů se ukazuje snížení dávky, frekvence nebo vysazení léčiva. Neutropenie je hlavním nežádoucím účinkem, který limituje dávky vinblastinu, vindesinu a vinorelbinu. Méně často byly pozorovány trombocytopenie a anémie. Podávání vinkristinu je spojeno s rizikem hematologické toxicity myelosuprese, i když se objevuje zřídka. Dále pozorujeme působení na gastrointestinální systém, které se projevuje nadýmáním, zácpou, průjem, nevolností, paralytickým ileem a bolestmi břicha⁸⁵. Může se objevit mukositida, akutní srdeční ischemie, plicní a jaterní toxicita, ztráta váhy, bolest hlavy a svalová slabost. Také byla prokázána teratogenita, proto by se neměly využívat u těhotných a kojících žen. Mohou zeslabit imunitní systém. Za nejdůležitější faktor toxicity považujeme užívání léčiva nad kritickou prahovou koncentrací⁸⁶.

Neuropatická bolest, která může být nežádoucím účinkem užívání Vinca alkaloidů, je zapříčiněna axonální neuropatií^{67,78}. Dochází k narušení pomalého i rychlého axonálního transportního systému. Setkáváme se i se snížením výchylky akčního potenciálu sensorického nervu. Pozorujeme také změny v cytoskeletu velkých myelinizovaných axonů a hromadění bílkovinných struktur neurofilamentů v sensorických neuronech. Tyto projevy můžeme zaznamenat u 14 % až 48 % pacientů, kteří dostávali vinorelbin v celkové dávce 30 mg/m².⁸⁷

Běžně předepisovaným chemoterapeutikem využívaným pro léčbu solidních tumorů je cisplatina. Tato cytostatická léčba je spojená s vysokým výskytem nežádoucích účinků zejména nefrotoxicitou, která může ohrozit život⁸⁸. Tato skutečnost značně limituje klinickou účinnost. Vinkamin byl podáván v dávce 40 mg/kg perorálně po dobu 7 dnů myším, kterým byla současně podávána cisplatina. Došlo ke zlepšení funkce ledvin. Vykazoval protizánětlivé a antioxidační vlastnosti, také se objevil značný nefroprotektivní vliv⁸⁹. Mnoho výsledků z klinických studií naznačuje pozitivní vliv vinkaminu na řadu mozkových a cerebrovaskulárních poruch starších pacientů. Můžeme uvést např. poruchy paměti, přechodné ischemické nedostatečnosti, vertigo, bolesti hlavy. Podávání je spojeno s modulačními účinky na krevní oběh mozku a udržováním stálého neuronálního prostředí⁹⁰. Důležitý je i jeho neuroprotektivní účinek⁹¹. Zvyšuje průtok krve mozku, zlepšuje využití kyslíku a monosacharidu glukózy⁹⁰.

Jiný výzkum se zaměřil na sledování cytotoxického potenciálu vinkaminu. Do testování byly zahrnuty buňky karcinomu plic A549, 3T3-L1 a BEAS-2B. Pro ovlivnění buněk byly použity různé koncentrace vinkaminu v rozmezí 25-500 μM . Výsledky potvrdily snížení životaschopnosti nádorových buněk. Hodnota 309,7 μM představuje inhibiční koncentraci IC_{50} , která je potřebná k inhibici proliferace o 50 %. Z toho vyplývá, že antiproliferativní vlastnosti závisí na koncentraci. Po 48 hodinách byl při koncentraci 500 μM celkový pokles životaschopnosti přibližně 68 %. Vinkamin v buňkách A549 vyvolává morfologické změny. Buňky se stávají kulaté s určitým stupněm smrštění a jadernou kondenzací. Cytotoxicita se dále projevuje otoky buněk, rozkladem plazmatické membrány a fragmentací organel. Účinky na buňky 3T3-L1 a BEAS-2B jsou nevýznamné.⁹²

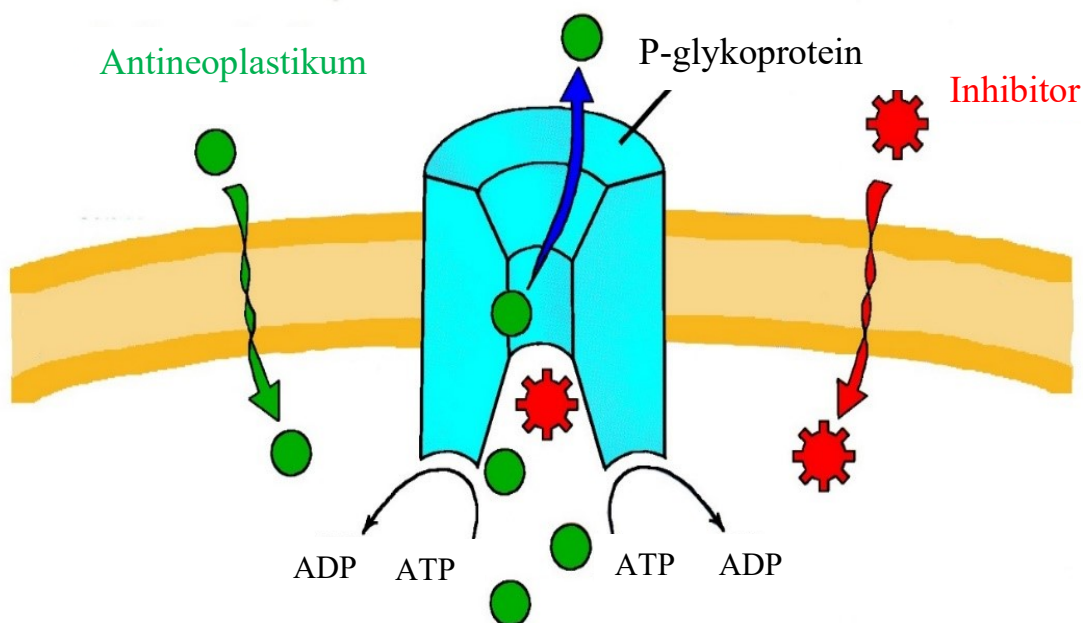
Ve zdravých buňkách je udržována rovnováha mezi oxidanty a antioxidanty. Reaktivní formy kyslíku (ROS) hrají roli v buněčné proliferaci, signálních drahách, oxidačních ochranných mechanismech a jsou spojovány s řadou onemocnění (kardiovaskulárními, onkologickými a neurodegenerativními). Nerovnováha může poškozovat organismus nadměrnou produkcí ROS. Ta narušuje strukturu DNA, proteiny a lipidy na molekulární úrovni⁹³. Nadbytek ROS v buňkách karcinomu plic iniciuje na buněčné smrti závislé a na kaspáse nezávislé dráhy apoptózy⁹⁴. Vinkamin zvyšuje intracelulární tvorbu ROS v buňkách A549, což je podstatou jeho cytotoxického účinku. V porovnání s konvenčním metotrexátem má tyto účinky v daleko vyšších dávkách⁹².

Vinkamin v buňkách A549 stimuluje aktivitu kaspásy-3. Kaspásy představují cystein aspartátové proteázy, které štěpí řadu klíčových buněčných proteinů. Kaspásy zauímají nezastupitelné místo v přenosu signálů, které vedou k iniciaci apoptózy.⁹²

3.6.1 Rezistence na cytostatický účinek

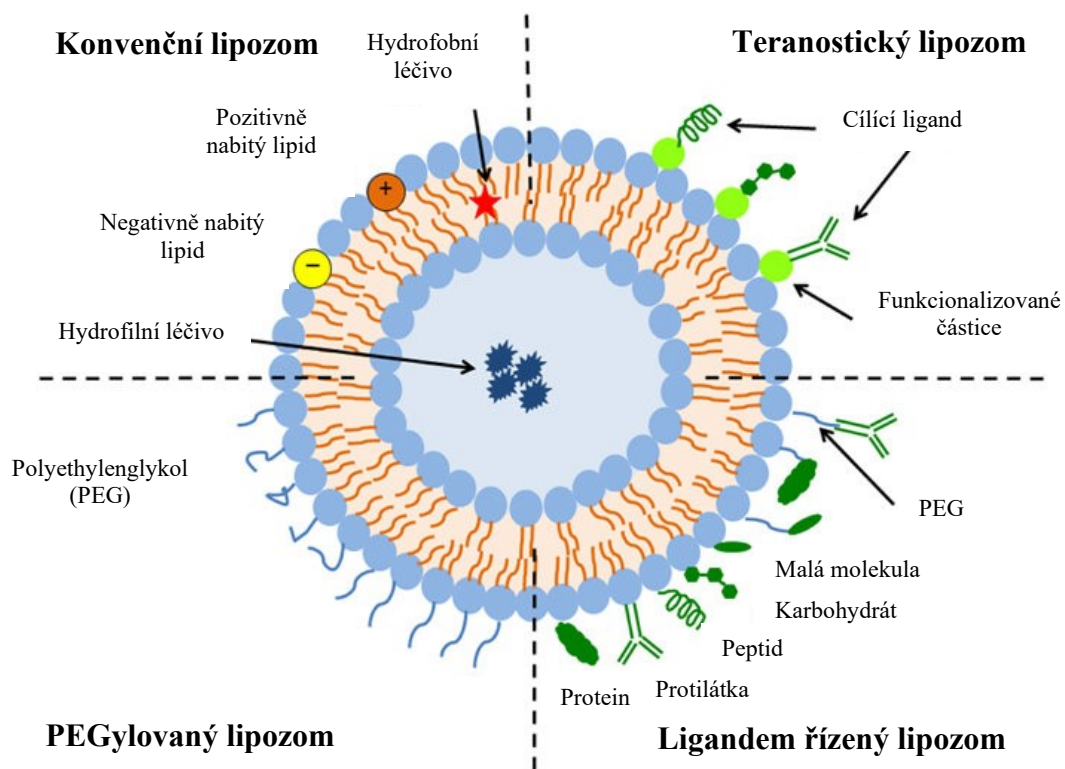
Úskalím, které limituje a snižuje úspěšnost Vinca alkaloidů v klinické aplikaci souvisí s vytvořením buněčných mechanismů rezistence. Vykazují citlivost na aktivitu P-glykoproteinu viz. Obrázek 26, efluxního transportéru, který je příčinou poklesu hladiny léčiva v buňkách⁶⁹. S tím souvisí snížení antiproliferativních vlastností. Změna izotypu β -tubulinu, proteiny rezistence MRP (multidrug resistance protein) a LRP (lung resistance protein) nebo porucha apoptotické odpovědi představují další faktory, které mohou přispět ke snížení cytotoxického účinku⁶⁸.

K zabránění rezistence se využívá jejich kombinace s cytostatiky s jiným mechanismem účinku např. vinblastin s cisplatinou a radioterapií. Tato strategie umožňuje podávání nižších dávek Vinca alkaloidů. Tím se také značně snižují rizika vyplývající z terapie vyššími dávkami, tedy nežádoucích účinků.⁶⁸



Obrázek 26: Mechanismus rezistence na léčiva způsobené P-glykoproteinem⁹⁵

Cílem moderních strategií léčby je vyvinout léčivo, které je cíleně transportováno do místa účinku. Tento přístup má řadu výhod. Zvyšuje účinek terapie a zároveň lze omezit míru nežádoucích účinků. Můžeme také snížit množství léčiva potřebné pro dosažení terapeutického efektu. Převrat přineslo zavedení léčiv ve formě mikrosfér a nanočástic. Z nanočástic se využívá vezikulů, které jsou schopné inkorporovat hydrofilní i hydrofobní účinné látky, tzv. lipozomů viz. Obrázek 27. Jako slibný přístup k překonání rezistence zprostředkované P-glykoproteinem se jeví duální a multifunkční nanočástice tvořené Vinca alkaloidem pegylovaném kyselinou listovou a peptidem⁹⁶. Pegylací, neboli napojováním polymeru polyethylenglykolu, lze zvýšit absorpci antimitotické látky. Různé studie poukazují na skutečnost, že léčiva vázaná na nosiče ve formě lipozomů vykazují vyšší účinnost při cílení na nádorové cévy než látka bez nosiče. Další způsob, jak omezit rezistenci, spočívá ve vývoji anti-HER2 imunolipozomů nabitých vinblastinem nebo vinkristinem⁹⁷. Tento přístup se využívá k léčbě rakoviny prsu, kdy je HER2 nadměrně exprimován.



Obrázek 27: Různé druhy lipozomů⁹⁸

3.7 Kardenolidy

Kardioaktivní glykosidy jsou proslulé svými kardiotonickými účinky. Posilují práci srdečního svalu. Indikují se při srdečním selhávání nebo srdečních arytmiích. Nositelem účinku je aglykon. Význam kardenolidů izolovaných z rostlin postupně upadá. Svou vinu nese zejména fakt, že se vyskytují v nízkých koncentracích. Oživení zájmu o další studie přinesla skutečnost, že projevují přímý účinek indukce apoptózy nebo zastavují růst nádoru.^{6,99}

Jednou z často nacházených obsahových látek čeledi Apocynaceae jsou právě kardenolidy. Vyskytují se v rodech *Strophantus*, *Nerium*, *Cerbera*, *Thevetia* nebo *Apocynum*. Z čeledi Apocynaceae rozeznáváme v současnosti více než 100 různých kardenolidů. Přibližně čtvrtina z nich vykazuje protinádorovou aktivitu.⁹⁹

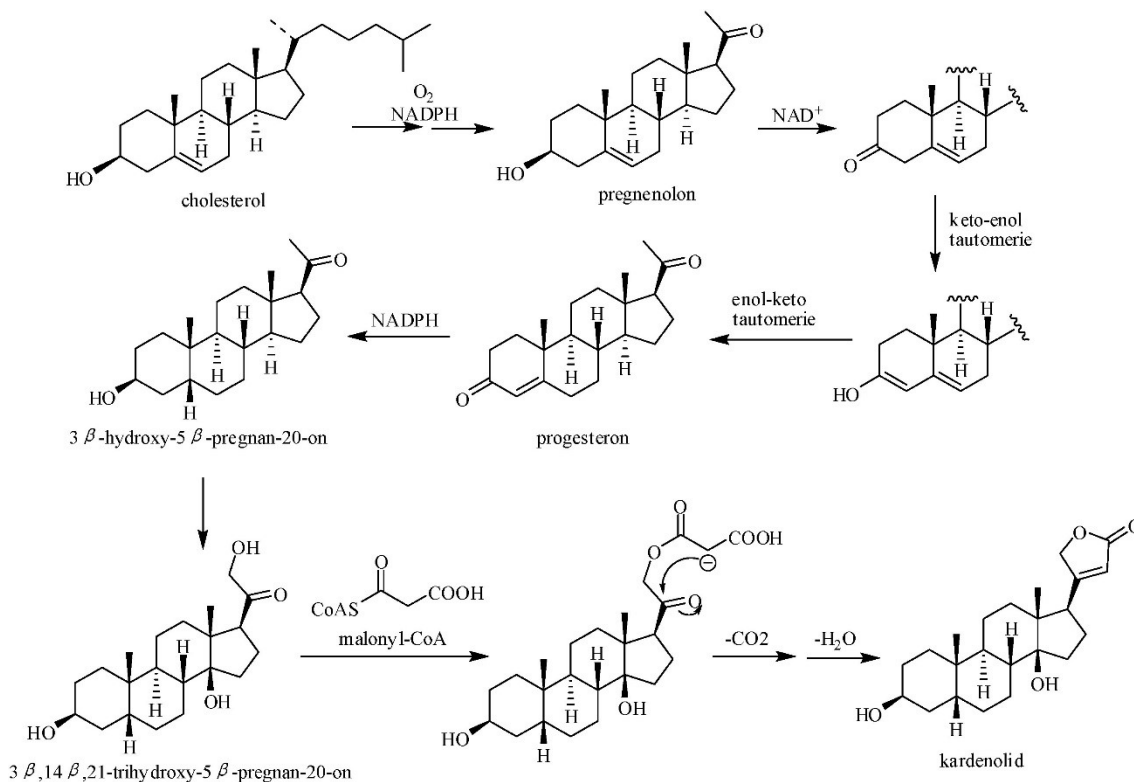
Hlavní interagující místo kardioglykosidů představuje Na^+/K^+ ATPáza. Jedná se o enzym zodpovědný za přežití, proliferaci, růst a smrt buněk. To může být řízeno různými signálními drahami. Jelikož je Na^+/K^+ ATPáza nádorových buněk distribuována a exprimována rozdílně od zdravých buněk, může být využita jako potenciální cíl léčby. Kardioglykosidy vystupují jako substráty s inhibičním potenciálem.¹⁰⁰

3.7.1 Struktura kardenolidů

Hlavní kostru kardioglykosidů čeledi Apocynaceae tvoří steroidní jádro složené ze 23 atomů uhlíku. Základní skelet vychází z cholesterolu viz. Obrázek 28. Řetězec cholesterolu, látky, která je přirozenou součástí buněčných membrán, podléhá hydroxylaci na C22 a poté na C20. Struktura nazývaná pregnenolon vzniká štěpením vazby mezi C20 a C22. Z tohoto hormonu se vytváří ženský pohlavní hormon progesteron. Ten je redukován oxidační reakcí a generuje A/B cyklus cis-kondenzovaný 3 β -5 β -pregnan-20-on. Tato látka β -hydroxyluje v poloze 14. β -hydroxylace v poloze 14 vede k C/D kruhové struktuře a produkují se cis kondenzované C/D kruhy. Adiční reakcí je připojen malonylkoenzym A, který se zacykluje na pětičlenný γ -laktonový kruh.¹⁰¹

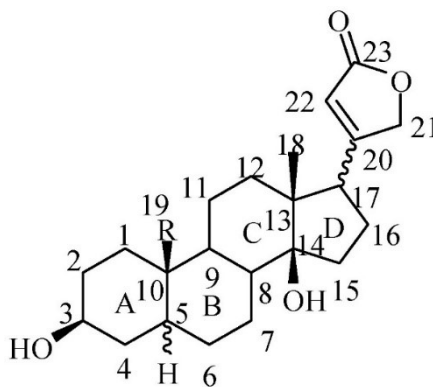
Kromě aglykonu tvoří kardenolidy ještě cukerná složka. Obvykle jedna až tři monosacharidové jednotky se vážou na 3 β -hydroxylovou skupinu⁹⁹. Jako cukry nacházíme připojeny např. D-glukózu, gentiobiózu, gentiotriózu,

D-digitalózu, D-diginózu, L-thevetózu. L-cukry nalézáme zásadně s α -glykosidovou vazbou, D-cukry obsahují β -glykosidové spojení.⁶



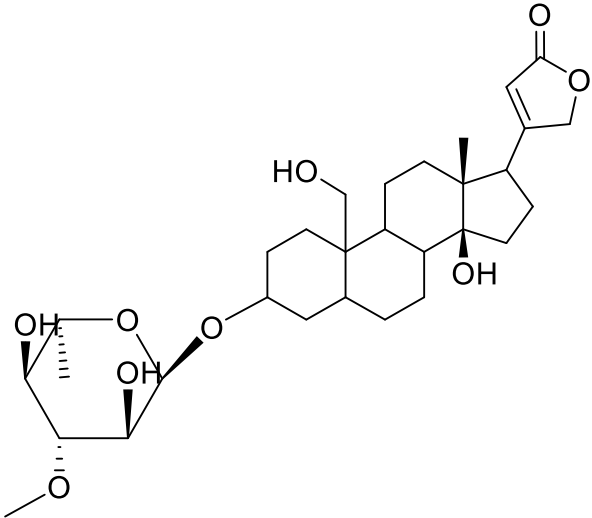
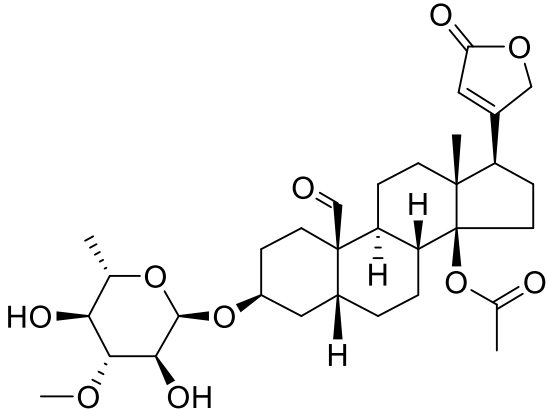
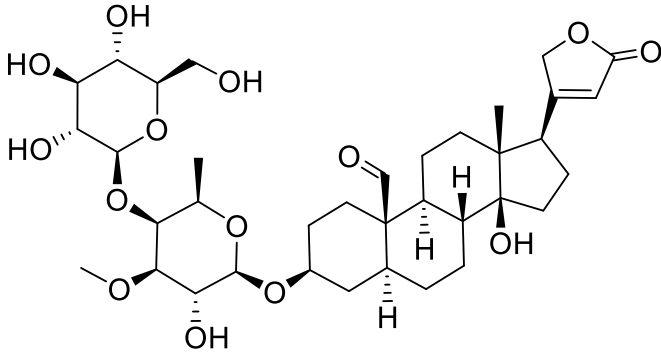
Obrázek 28: Vznik struktury kardenolidu⁹⁹

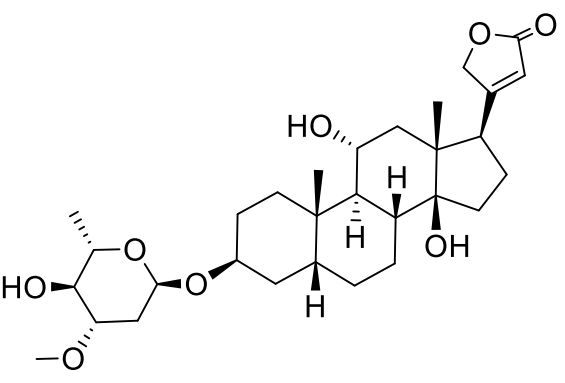
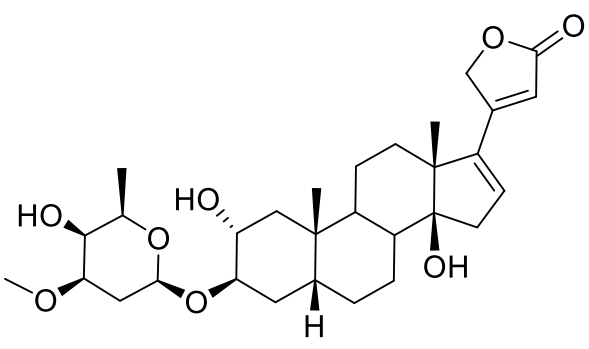
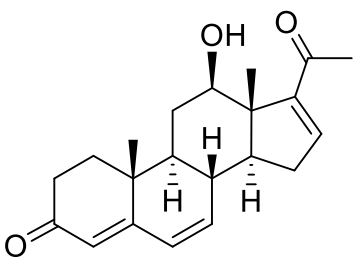
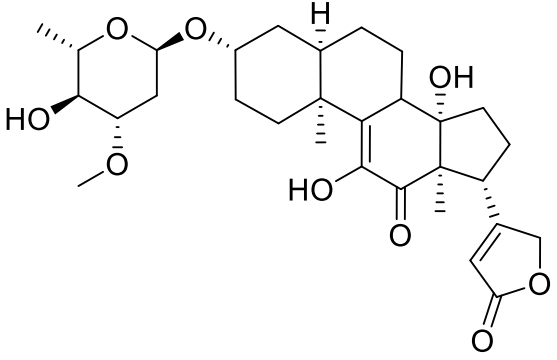
Celou řadu různých typů srdečních aglykonů odvozujeme ze základního skeletu viz. Obrázek 29, obměny viz. Tabulka 2. Oxidací methylové skupiny v poloze 10 vzniká hydroxymethylová skupina, formylová skupina nebo karboxylová skupina. Divarikosid, neriumosid a neridienon A řadíme k derivátům odvozené hydroxylací. Oxidační reakce umožňují vznik glukosyl oleandrosidu a decosidu. S násobnou vazbou se setkáváme např. u 7,8-dehydrocerberinu, neridienonu A nebo nerizosidu. Tyto vazby se formují po odštěpení protonu.⁹⁹

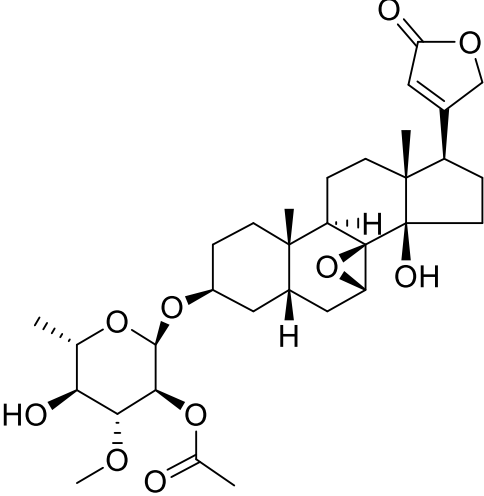
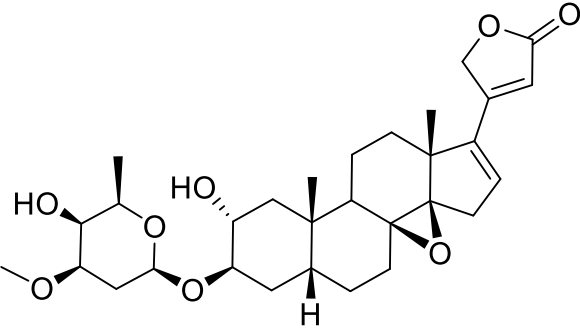


Obrázek 29: Základní struktura kardenolidu⁹⁹

Tabulka 2: Příklady obměny základního skeletu⁹⁹

Skupina	Zástupce, zdroj	Struktura
Hydroxymethyl -CH ₂ OH	Ruvosid (<i>Thevetia peruviana</i>)	
Formyl -CHO	Peruvosid monoacetát (<i>Thevetia peruviana</i>)	
Formyl -CHO	Boivinid A (<i>Strophantus boivinii</i>)	

<p>Hydroxyl -OH</p>	<p>Divarikosid (<i>Strophantus divaricatus</i>)</p>	
<p>Hydroxyl -OH</p>	<p>Neriumosid (<i>Nerium oleander</i>)</p>	
<p>Hydroxyl -OH</p>	<p>Neridienon A (<i>Nerium oleander</i>)</p>	
<p>Ketonová skupina</p>	<p>Decosid (<i>Strophantus divaricatus</i>)</p>	

<p>Epoxidový můstek</p>	<p>Tanghinin (<i>Cerbera manghas</i>)</p>	
<p>Epoxidový můstek</p>	<p>Kanerosid (<i>Nerium oleander</i>)</p>	

3.7.2 Cytotoxická aktivita

Přes 25 různých kardenolidů s prokázaným cytostatickým efektem bylo izolováno z čeledi Apocynaceae. Spektrum protinádorové aktivity je široké viz. Tabulka 3. Jako příklad můžeme uvést *in vitro* účinnost při léčbě karcinom prsu s působením na rozdílné buněčné linie. Na buněčnou linii BC cílí např. cerberin a tanghinin, na linii MCF7 a MAXF 401 NL např. oleandrin nebo odorosid A. Určitý vliv se projevil u celé řady dalších karcinomů: ledvin, jater, plic, prostaty, žaludku, tlustého střeva, mozku, ovárií, slinivky břišní, dělohy ale i nádorového onemocnění zasahující krev tzv. leukémii.⁹⁹

Cukerná složka v poloze C3 je zásadní pro značnou aktivitu zastavení růstu nádorových buněk. Cytotoxické účinky klesají v pořadí monosacharidy, disacharidy, trisacharidy a aglykony s 3 β -hydroxylovou skupinou¹⁰². Z uvedeného vyplývá, že samotný aglykon vykazuje nižší aktivitu v porovnání s kardenolidem⁹⁹.

Studie kardenolidů nejsou limitovány jen omezeným obsahem v rostlinách, ale také úzkým terapeutickým indexem, tedy nízkou bezpečností látek. Přesto prošel kardioglykosid známý jako oleandrin rozsáhlým testováním. Výchozí rostlina pro izolaci se jmenuje *Nerium oleander*. Výsledky testování poukazují na to, že by mohl potencovat ceramidem indukovanou apoptózu. Navíc takto působí pouze v buňkách nádorových. Již zmiňovaný enzym Na^+/K^+ ATPáza slouží jako vazebné místo pro oleandrin, který vystupuje v roli substrátu a způsobuje inhibici¹⁰³. Po vazbě dochází ke konformační změně. Tato ovlivňuje buněčnou signalizaci a nastává smrt nádorových buněk.

Přestože se protinádorová aktivita v laboratorních podmínkách jeví jako zjevná, vyskytují se kardenolidy v klinických studiích spíše ojediněle⁹⁹. Oleandrin jako významný zástupce prochází klinickými studiemi u pacientů s refrakterními malignitami. Ve Spojených státech amerických vstoupil do klinického hodnocení léčivý přípravek AnvirzelTM ¹⁰⁴. Jedná se o vodný výtažek z oleandru obsahující polysacharidy oleandrin a oleandrigenin.

Tabulka 3: Kardenolidy a jejich cytotoxicita^{99, 105}

Druh nádoru	Účinná látka
Rakovina prsu	17 β H-neriifolin, 17 α H-neriifolin, cerberin, 7,8-dehydrocerberin, tanghinin, deacetyltanghinin, neritalosid, odorosid H, odorosid A, oleandrin
Rakovina plic	17 β H-neriifolin, 17 α H-neriifolin, cerberin, deacetyltanghinin, tanghinin, neritalosid, odorosid H, oleandrigenin sarmentosid, oleandrin, peruvosid, ruvosid, thevefolin, thevebiosid
Dlaždicobuněčný karcinom	17 β H-neriifolin, 17 α H-neriifolin, cerberin, deacetyltanghinin, tanghinin, 7,8-dehydrocerberin
Karcinom prostaty	Glukosyl nerigosid, neritalosid
Karcinom žaludku	Neritalosid, odorosid H, odorosid A, oleandrigenin sarmentosid, oleandrin, peruvosid, 17 β H-neriifolin, thevefolin, thevebiosid, 19-nor-neriifolin
Karcinom jater	GHSC-73, nerigosid, oleandrigenin sarmentosid, oleandrigenin
Rakovina tlustého střeva	Oleandrin

Leukémie	Tanghinigenin
Rakovina vaječníku	Boivinid A, boivinid B, 8 β -hydroxyodorosid A, 5 α -adynerin
Nádor mozku	Glukosyl nerigosid, neritalosid
Karcinom pankreatu	Glukosyl nerigosid, neritalosid, peruvosid, 17 β H-neriifolin, ruvosid, thevefolin, 19-nor-neriifolin
Karcinom ledviny	Neritalosid, odorosid A, odorosid H, oleandrin, oleandrigenin sarmentosid
Rakovina dělohy	Neritalosid, odorosid A, odorosid H, oleandrin, oleandrigenin sarmentosid
Melanom	Neritalosid, odorosid A, odorosid H, oleandrin, oleandrigenin sarmentosid

V testech *in vitro* vykazují některé kardenolidy, např. oleandrin, oleandrigeninsarmentosid, neritalosid, odorosid H a odorosid A IC₅₀ v rozmezí 0,010 – 0,071 μ g/ml.¹⁰⁵ Chemoterapeutikum doxorubicin vykazuje u rakoviny prsu IC₅₀ 0,207 μ g/ml po 2 dnech, po 7 dnech 0,005 μ g/ml.

4 Hodgkinův lymfom

Jedná se o léčitelné maligní nádorové onemocnění lymfatického systému odvozené z buněk B-řady, tedy zralých mateřských B-lymfocytů¹⁰⁶. Hodgkinova nemoc (HL) patří k nejběžněji se vyskytujícím lymfomům západních zemí a vykazuje dobrou chemosenzitivitu^{106, 107}. Přibližně 0,5-1 % postižené tkáně tvoří nádorové buňky známé jako Hodgkinovy a Reedové-Sternbergovy (HRS) buňky¹⁰⁸. Zbylá tkáň se skládá z buněk nenádorových, zejména lymfocytů, leukocytů a fibroblastů¹⁰⁹. HRS buňky se podobají buňkám ze kterých vycházejí, některé charakteristické vlastnosti B-buněk ztrácí. Takto změněné buňky podléhají neregulovanému spouštění signálních drah a transkripčních faktorů a mohou exprimovat celou řadu různých druhů hematopoetických buněk.¹⁰⁶

Tato malignita postihuje především periferní lymfatické uzliny. Poškození nacházíme u některých životně důležitých orgánů, např. plic a dalších orgánů a tkání jako jsou játra nebo kostní dřeň, ve které probíhá krvetvorba¹⁰⁸. V některých situacích zasahuje slezinu, což spojujeme s poškozením jater a systémovými příznaky. Ty lze zaznamenat zhruba u 40 % pacientů. Lymfadenopatie, neboli zvětšení uzlin, doprovází většinu nemocných. Zduření lokalizujeme nejčastěji na cervikálních, supraklavikulárních a mediastinálních uzlinách¹¹⁰.

Lymfatická tkáň hraje zásadní roli v šíření klasického HL. Později nádorové buňky osidlují sousední tkáň a orgány. Úmrtnost spojená s touto chorobou pozvolna klesá. Asi 81 % nemocných přežívá 5 let.¹¹⁰

Častější hlášení o výskytu případů Hodgkinovy choroby pochází z ekonomicky vyspělých zemí. Výjimku představují mladší 15 let. Mezi nimi je pozorován vyšší výskyt v rozvojových zemích.¹¹¹

Virus zodpovědný za infekční mononukleózu známý jako Epstein-Barrové (EBV) infikuje v některých případech nádorové buňky. Tento proces zahrnuje zhruba 40 % případů HL a může hrát roli v patogenezi onemocnění.¹⁰⁶

4.1 Incidence

Hodgkinova choroba představuje jednu ze skupin poměrně vzácných onemocnění¹¹⁰. Roční incidence čítá přibližně 3 případy HL na 100 000 obyvatel¹⁰⁸. Stejně statistické údaje platí i pro Českou republiku, kde se počet případů pohybuje okolo 2,9/100 000. Až 80 % postižených je ve věku 17-35 let¹⁰⁹. Počet nových případů ve Spojených státech amerických přesahuje 7000 za rok¹¹¹.

4.2 Symptomy

Většinou se projevuje asymptomaticky a vytváří povrchovou adenopatii. Při blízkém ohledání můžeme vidět zvětšení uzlin, které nepůsobí bolestivě. Při rentgenovém vyšetření hrudníku můžeme zaznamenat zvětšení mediastina. Zduření břišních uzlin se objevuje častěji u starší populace.¹¹⁰

Asi u jedné třetiny pacientů se projevují systémové symptomy a zahrnují nejčastěji horečku, méně pak noční pocení a nevysvětlitelný pokles hmotnosti. Do vzácných projevů spadají syndrom horní duté žíly, akutní komprese míchy, střevní okluze, bolest po konzumaci alkoholu nebo léze centrálního nervového systému.¹¹⁰

4.3 Klasifikační systém

Roku 2008 začala Světová zdravotnická organizace (WHO) klasifikovat HL podle histologie na 2 druhy¹¹⁰. První typ nazýváme jako nodulární a druhý tzv. klasický (cHL). Klasický HL pod sebou skrývá 4 podtypy viz. Tabulka 4. Nejběžnějším je nodulární skleróza (cca 75-80 % všech cHL). Ostatní 3 zahrnují podtyp s převahou nodulárních lymfocytů (NLPHL), smíšené celulóznosti a s deplecí lymfocytů (chudý na lymfocyty)¹⁰⁸.¹¹⁰ V případě cHL nacházíme nádorové buňky s jedním, dvěma či více jádry. Ve vzácných případech pochází buňky z T-lymfocytů¹¹⁰.

Tabulka 4: Charakteristické rysy jednotlivých podskupin Hodgkinova lymfomu¹¹⁰

Typ	Stavba nádorových buněk a tkáně	Výskyt
Převaha nodulárních lymfocytů	Buňky lymfocytární a histiocytické L&H dosahují velkých rozměrů, mají nepravidelná jádra a malá jadérka s bohatou cytoplazmou, neshlukují se do hustých agregátů	Nezávislý na věku, spíše u dospělých mužů, často zasahuje periferní lymfatické uzliny (cervikální, tříselné, někdy i hluboce uložené)
Nodulární skleróza	Uzly jsou různě velké oddělené kolagenními vláknitými pásy, buňky R-S se jeví jako velké a vícejaderné	Častěji dospívající a mladí dospělí, mírně více u žen, postižení je mediastinální
Smíšená celulárnost	Nalézáme větší míru zastoupení R-S buněk než u nodulární sklerózy	Zejména dospělí, převažuje u mužů, postihuje lymfatické uzliny, slezinu, játra a kostní dřeň
Deplece lymfocytů (chudý na lymfocyty)	Strukturu lymfatických uzlin tvoří stav zvaný fibróza ¹¹² , tedy dochází k náhradě tkáně za vazivo, většina zbytkových buněk představuje R-S buňky	U starších pacientů ¹¹³ , nacházíme abdominální lymfadenopatii, postižení sleziny, jater a kostní dřeně, prognóza je nejméně příznivá

Nádorové Reedové-Sternbergovy buňky (R-S) viz. Obrázek 30.



Obrázek 30: Srovnání nádorové buňky se zdravým lymfocytém¹¹⁴

4.3.1 Imunofenotyp s převahou lymfocytů

Nádorové buňky L&H (lymfocytární a histiocytické) exprimují různé charakteristické znaky např. povrchový znak CD45 a další znaky B-buněk CD19, CD20, CD22, CD79a¹¹⁵. Dále vykazují CDw75 pozitivitu, EMA (epiteliální membránový antigen) pozitivitu či negativitu a CD15 negativitu. Povrchový protein CD30, známý též pod označením TNFRSF8, většinou schází. U tohoto typu nádoru probíhá exprese transkripčních faktorů PAX-5, OCT2, PU.1 a koaktivátoru BOB.1¹¹⁶.

4.3.2 Imunofenotyp nodulární skleróza, smíšená buněčnost, chudý na lymfocyty

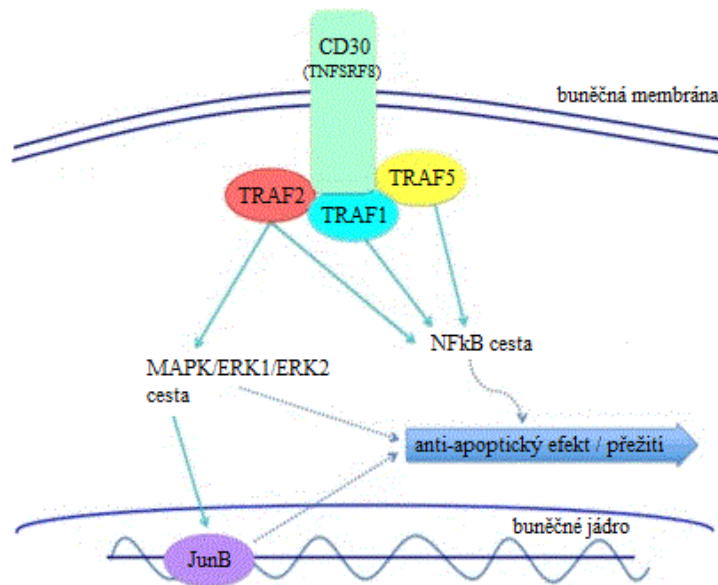
Při bližším zkoumání mají Reedové-Sternbergovy buňky CD30, PAX-5 pozitivní a CD45 negativní. Obvykle je také přítomen znak CD15¹¹⁷. Cca u 30-40 % pacientů s cHL detekce prokázala CD20¹¹⁸. Do běžně přítomných markerů patří MUM-1 a u čtvrtiny nemocných BLIMP-1. Oproti předchozímu typu s převahou lymfocytů chybí řada markerů: např. OCT2, BOB.1 a CD45¹¹⁰.

4.3.2.1 Vztah mezi CD30 a apoptózou

Nádorové buňky, ve kterých je znak CD30 upregulován, unikají apoptóze viz. Obrázek 31. Tuto vlastnost zprostředkovává prostřednictvím několika rozličných signálních drah. Signál se přenáší díky faktorům asociovaným s tumor nekrotizujícím faktorem tzv. TRAF. Největší význam přisuzujeme TRAF2. Svoji úlohu hrají ale i TRAF1 a TRAF5. Ty stimulují dráhu nukleárního faktoru kappa B (NFκB).¹¹⁹

Kromě toho se signalizace napojuje i na mitogenem aktivované proteinové kinázy (MAPK) zahrnující ERK1 a ERK2. Tyto v nádorových buňkách zodpovídají za anti-apoptotické schopnosti a přežití.¹¹⁹

Existence pozitivní zpětné vazby mezi dráhou MAPK/ERK a jaderným transkripčním faktorem JunB přispívá k překonání apoptózy a zároveň zvyšuje tvorbu CD30¹²⁰.



Obrázek 31: Role CD30 v přežívání nádorových buněk¹¹⁹

4.4 Markery

Buňkami germinálního centra (GC B) nazýváme zralé B-lymfocyty aktivované antigenem, které se účastí imunitní odpovědi závislé na T-buňkách¹⁰⁸. Markery, též znaky usnadňující identifikaci, charakteristické pro GC B buňky produkují i nádorové buňky. Jeden z hlavních transkripčních faktorů, BCL6, zaujímá funkci klíčového regulátoru GC B buněčného programu.¹²¹

Buňky nádoru vykazují strukturní podobnost s GC v místě spojení s folikulárními dendritickými a folikulárními Th buňkami¹⁰⁸. Nádorové buňky exprimují receptor B buněk BCR, který je nezbytný k jejich přežití.

Fenotyp HRS buněk se jeví jako velmi neobvyklý. Mají schopnost produkovat celou řadu tumorových markerů hematopoetických linií. Mezi exprimovanými markery nalézáme např. markery B buněk (PAX-5, CD20), T buněk (CD3, NOTCH1, GATA3), cytotoxických buněk (perforin, granzym B), dendritických buněk (fascin, CCL17), NK buněk (ID2), myeloidních buněk (CSF1R) a granulocytů (CD15).¹²¹

4.5 Rizikové faktory

Přesná příčina zůstává prozatím neznámá, některé faktory však zvyšují riziko. Za ně považujeme např. expozici virovým částicím, familiární vliv a imunosupresi.¹²²

Do rozvoje této nemoci se mohou zapojovat různé mechanismy. Jako příklad uvádíme infekční agens. U 30-50 % nemocných bez imunodeficitu, byl prokázán genom

viru Epstein-Barrové (EBV)¹²³. Vyšší pravděpodobnost vzniku Hodgkinovy nemoci se vyskytuje u pacientů s infekční mononukleózou spojenou s EBV. Mezi méně zásadními rizikovými faktory zmiňujeme např. oslabenou imunitu proti cizímu antigenu nebo sníženou reakci B-lymfocytů na virovou infekci. Jak již bylo zmíněno, svou vinu nese i genetická výbava. Velká pravděpodobnost nastává, pokud onemocněním trpí příbuzný 1. stupně (sourozenci).¹¹⁰

4.5.1 Role EBV v patogenezi

S infikací virem EBV se setkáváme poměrně často, číselně vyjádřeno se jedná až o 40 % případů klasického Hodgkinova lymfomu¹²⁴. U dětské populace dosahují až 90 % případů, které jsou latentně nakažené γ -herpes virem. Existuje více druhů latentní infekce virem EBV v HRS buňkách. V případě latence II dochází k expresi genů zprostředkované EBV jaderným antigenem (EBNA-1), latentním membránovým proteinem (LMP-1 a LMP-2)¹²⁵. Pro replikaci genomu EBV v proliferačně aktivních buňkách je nepostradatelný EBNA-1. Proteiny LMP-1 a LMP-2 ochraňují B-buňky s deficientním BCR před buněčnou smrtí. Vytvářejí se tak nesmrtelné EBV buněčné linie. Tímto se také nejspíše podepisuje na patogenezi Hodgkinova lymfomu, protože brání přirozené apoptóze změněných a nefunkčních buněk. Nádor obvykle sledujeme EBV pozitivní v případě, když BCR nemutuje.

Přítomnost viru EBV koreluje s typem smíšené celulórnosti a lokalizací mimo mediastinum. Prognostický rozdíl u pacientů EBV+ nebo EBV- je podle některých studií zanedbatelný.¹²⁶

4.5.2 Biologické a genetické charakteristiky

Buňky nádoru vycházejí ze 2 cest. Z B-buněk ve stádiu centroblastů (stav s nerozštěpeným jádrem) nacházejí svůj původ buňky L&H s převahou lymfocytů. Toto tvrzení se opírá o přítomnost přeskupených genů imunoglobulinu (Ig) a o mutaci ve variabilní oblasti těžkých řetězců Ig. Těchto změn si můžeme povšimnout na úrovni nukleových kyselin DNA a mRNA.¹²⁷

Z pre-apoptotických B-lymfocytů pochází R-S (Reedové-Sternbergovy) buňky¹²⁸. Často objevujeme mnohočetné chromozomální abnormality¹⁰⁶. Somatické hypermutace variabilních oblastí genu Ig nalzáme téměř vždy. Přibližně čtvrtina případů je doprovázena mutacemi a chromozomovými delecemi¹²⁹.

Za normálních okolností podléhají mutované buňky programované buněčné smrti. To znamená, že ústředním faktorem v patogenezi je schopnost vyhnout se apoptóze.¹⁰⁶

S objasněním vývoje a vzniku HL pomohla genomová hybridizace. Výsledky odhalily zvýšenou expresi 14 genů, naopak 141 genů podléhá downregulaci¹³⁰. Značná podobnost klasické Hodgkinovy choroby s primárním mediastinálním B-velkobuněčným lymfomem nelze popřít. Přes jednu třetinu genů exprimovaných ve větší míře prokazujeme u obou onemocnění¹³¹. Např. *PDL2*, regulátor aktivace T-buněk, se exprimuje výrazně v HL buňkách.

Nádorové HRS buňky mohou svým působením snížit tvorbu transkripčních faktorů B-buněk, např. OCT2, PU.1, BOB.1^{132,133}. To se podílí na down regulaci procesu genové exprese B-buněk. Uplatňují se ale i tzv. epigenetické faktory, např. acetylace histonů, zavedení metylu do DNA, nebo inaktivace chromozomu. Tyto modifikace umlčují geny B-buněk, což se také projeví na down regulaci. Dalším mechanismem pro potlačení genů je tvorba regulátorů linií krvetvorných buněk, např. NOTCH1 (faktor T-buněk) a ID2 (faktor NK-buněk)¹³⁴. Transkripční faktory STAT5A a STAT5B podporují down regulaci¹³⁵.

4.6 Staging

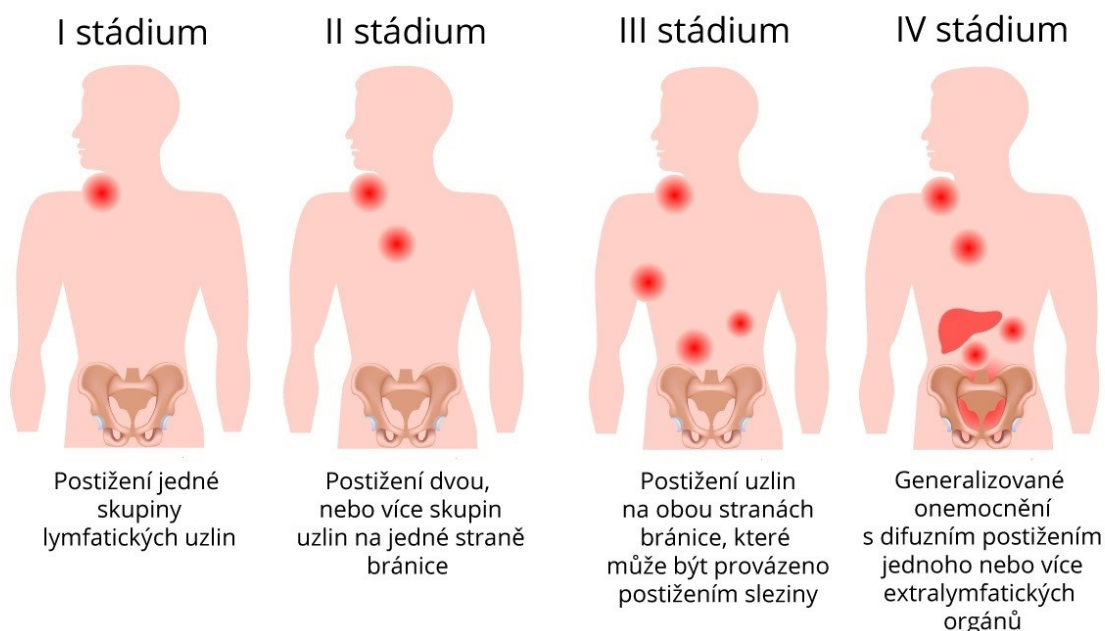
Pod pojmem staging označujeme systém, který se používá k hodnocení fáze onemocnění. V 70. letech 20. století byly na konferenci konané v Ann Arbor sepsány standardní postupy u pacientů s Hodgkinovou chorobou¹³⁶. Tento systém bere v úvahu počet a velikost postižených míst a lokalizaci lymfadenopatie. Hodnotí, jestli onemocnění zasahuje pod bránici a jestli extranodální postižení souvisí se systémovým šířením nemoci¹²² viz. Obrázek 32.

Jako nástroje stagingu slouží fyzické vyšetření, RTG (rentgenové vyšetření) hrudníku, CT (počítačová tomografie) břicha a hrudníku a také biopsie kostní dřeně¹¹⁰.

4.6.1 Prognostické faktory

Během konference Ann Arbor došlo k základnímu dělení do 2 prognostických skupin a to na: raná I, II a pokročilá stádia III a IV¹¹⁰. Mezi prognostické faktory v časném stádiu řadíme: objemné mediastinální masy, velká rychlost sedimentace, postižení více uzlových míst¹⁰⁷ a extranodálních míst, věk vyšší než 50 let a zvětšení sleziny¹²².

Hodgkinova nemoc



Obrázek 32: Stádia Hodgkinova lymfomu¹³⁷

4.7 Léčba

Nejen prognózu, ale i optimální léčbu odvozujeme z řady faktorů: ze stádia onemocnění, z přítomnosti klinických rizikových faktorů¹⁰⁶ a histologických rysů nádoru¹²². Příznivou prognózu ovlivňují stále se inovující metody multiagentní chemoterapie a zdokonalování radiačních technik. V závislosti na závažnosti Hodgkinova lymfomu může až 65-90 % pacientů dosáhnout po 5 letech vymizení onemocnění¹³⁸.

V různých randomizovaných studiích se uvádí, že chemoterapie kombinovaná s radiačními technikami dosahuje lepších výsledků než samostatná EF-RT (extended field radioterapie) tzv. velkoobjemová radioterapie. EF-RT byla později nahrazena IF-RT (involved field radioterapie). Optimální dávka záření se pohybuje v rozmezí 20-30 Gy. Kombinační léčba umožňuje lepší kontrolu tumoru.¹²²

Podle klinických stádií onemocnění rozlišujeme Hodgkinovu chorobu na časné stádium s příznivou prognózou, nepříznivé časné a pokročilé stádium¹⁰⁶.

4.7.1 Pacienti s příznivým časným stádiem I a IIa

Řada výzkumných studií se zabývala vlivem dávky radioterapie a počtem cyklů chemoterapie ABVD¹¹⁰. Názvy chemoterapeutických režimů odráží počáteční písmena léčiv, které obsahují. Zkratka ABVD pod sebou skrývá A jako adriamycin, též známý pod názvem doxorubicin, B jako bleomycin, V jako vinblastin a D jako dakarbazin. Standardní péče o pacienty s příznivou prognózou spočívá ve 2 cyklech chemoterapie ABVD následované radioterapií IF-RT o dávce 20 Gy.¹³⁹

4.7.2 Časné stádium s nepříznivou prognózou

Nejvíce účinnou se jeví chemoterapie ABVD v kombinaci s radiační metodou IF-RT. V rámci testování se hodnotila i jiná, méně toxická režimová seskupení např. EBVM (epirubicin, bleomycin, vinblastin, metotrexát), EVE (epirubicin, vinkristin, etoposid) a EBVP (epirubicin, bleomycin, vinblastin, prednison)¹¹⁰. Konvenční léčba nepříznivých časných stádií zahrnuje 4 cykly ABVD a 30 Gy IF-RT¹⁴⁰. V novějších studiích byl do testování zahrnut režim BEACOPP (bleomycin, adriamycin, etoposid, cyklofosfamid, vinkristin, prokarbazin a prednison). Podle německých odborníků by mohly 2 cykly eskalovaného BEACOPP následované 2 cykly ABVD a 30 Gy IF-RT představovat nový standard¹¹⁰.

4.7.3 Léčba pokročilého stádia IIb, III, IV

Stupeň IIb s výskytem systémových příznaků s masivním mediastinálním tumorem, který může nebo nemusí doprovázet extranodální postižení¹⁴¹ zahrnujeme buď do skupiny časných nepříznivých, nebo pokročilých stádií¹²². Prvním režimem používaným u těchto stádií byl MOPP (mechloreタミン, vinkristin, prokarbazin, prednison). Následně ho vystřídal účinnější režim ABVD, který spojujeme s nižším rizikem myelotoxicity¹⁴¹. Léčba pacientů s pokročilou formou nemoci se skládá ze 6-8 cyklů chemoterapie ABVD¹⁰⁶. Další způsob nalézáme v intenzivnějším eskalovaném režimu BEACOPP¹³⁹. Jedná se o účinnější, ale zároveň i toxičtější variantu. Bylo dokázáno, že metodou BEACOPP lze docílit lepší kontroly této choroby. K režimu BEACOPP se doporučuje obrátit až v případě, že předchozí méně toxická léčba ABVD nevede k příznivým odezvám¹⁰⁶. Další účinnou kombinaci představuje Stanford V

(vinblastin, doxorubicin, vinkristin, bleomycin, dusíkatý yperit, etoposid, prednison) s IF-RT radioterapií o úvodní dávce 36-44 Gy¹⁴¹.

Pozitivní vliv IF-RT byl prokázán u nemocných s parciální remisí po chemoterapii¹⁴². Pacienti v pokročilém stádiu s PET (pozitronová emisní tomografie) negativním nálezem léčení eskalovaným BEACOPP nevyžadují radioterapii.

Postupně se zavádí do léčby i substance s cílenou distribucí např. brentuximab vedotin, bortezomib nebo everolimus¹⁴¹.

4.7.4 Refrakterní a relabující formy Hodgkinova lymfomu

Terapeutické postupy těchto forem se do značné míry odvíjí od předchozí léčby a reakce na ní. Při výskytu relapsu lze uskutečnit léčbu režimem BEACOPP nebo MOPPEBVCAD (mechloretoamin, vinkristin, prokarbazin, prednison, epirubicin, bleomycin, vinblastin, lomustin, doxorubicin, vindesin)¹¹⁰. Řada studií potvrdila, že přístup HDC/ASCT, tedy vysokodávková chemoterapie a autologní transplantace kmenových buněk je standardem u těchto pacientů¹²². Tento přístup se uplatňuje i u forem nemoci rezistentní na konvenční způsob léčby. Charakter primární terapie, přítomnost systémových symptomů, rozsah onemocnění v době transplantace a odezva na léčbu ovlivňují účinek HDC/ASCT. Asi třetinu s refrakterní formou a necelé dvě třetiny případů po znovuobjevení nemoci lze léčit pomocí HDC/ASCT¹⁴³. Jako součást individualizované léčby můžeme využít režimy DHAP (dexametazon, cytarabin, cisplatina), ICE a IGEV (ifosfamid, gemcitabin, vinorelbin)¹¹⁰.

Lymfocyty jsou po transplantaci obohaceny o anti-lymfomovou aktivitu. Nemocní po tomto procesu užívají léky na snížení funkce imunitního systému, tzv. imunosupresiva. Tyto přípravky zvyšují riziko úmrtí. Jedná se zhruba o 20 % s klesající tendencí.¹⁴⁴

Pokud lymfom vykazuje rezistenci na terapii a HDC/ASCT nepomáhá, schyluje se k poslední možnosti léčby, a to sice k alogenní transplantaci, kdy se využívá kmenových buněk zdravého dárce.¹¹⁰

4.7.5 Léčba specifických skupin pacientů

4.7.5.1 Těhotné pacientky

Gravidita patří k přirozeným procesům v životě ženy. V tomto období se mění řada fyziologických dějů, včetně odpovědi na některá léčiva. Obecně se užívání léčiv

v těhotenství nedoporučuje, pokud to není nezbytné. Tento stav značně ztěžuje staging pro snahu vyhnout se CT a PET, ale i léčbu. Metodu, která se využívá k detekci subdiafragmatického onemocnění a neškodí plodu nazýváme břišní ultrasonografií. Prognóza se prakticky neliší od žen, které gravidní nejsou.¹¹⁰

Z důvodu organogeneze by léčba neměla být zahájena před dovršením 2. trimestru. Statisticky vyjádřeno, téměř 50 % pacientek zůstává bez léčby až do porodu¹⁴⁵. V případě zahájení léčby se indikuje většinou monoterapie vinblastinem nebo antracyklinem. Vinblastin podávaný v dávce 6 mg/m² většinou nijak nenarušuje přirozený porod¹⁴⁶. Během 2. a 3. trimestru lze do léčby začlenit chemoterapii ABVD u závažnějších případů. Celotělová dávka ozařování nesmí překročit fetální dávku 0,1 Gy¹¹⁰.

Pacientky, kterým je během 1. trimestru diagnostikován pokročilý Hodgkinův lymfom, by měly být ošetřujícím lékařem poučeny o doporučení ukončit těhotenství. Pak následuje staging a polychemoterapie.¹⁴⁷

4.7.5.2 Starší pacienti

Organismus starších pacientů prochází různými fyziologickými změnami. Mění se odpověď na léčiva a léčbu, rychlost vylučování léčiv. Snižuje se citlivost řady receptorů, obsah vody v těle. Přibývá množství tukové tkáně. Ovlivněna je i distribuce léčiv. Zvyšuje se výskyt nežádoucích účinků. Starší pacienti hůře reagují na léčbu Hodgkinova lymfomu, než mladí, zdraví jedinci. Starší populace je náchylnější k nemocem a u některých se setkáváme s tzv. polymorbiditou¹¹⁰. Prognózu u pacientů nad 60 let shledáváme horší než u mladších jedinců¹⁴⁸. Přežití 5 let dosahuje 57,5 % pacientů a 5 % umírá ještě před tím, než vstoupí do léčebného programu¹⁴⁹. V některých vyspělých zemích postihuje nemoc 10-20 % lidí starších 65 let¹⁴⁸. U starší populace převládá z hlediska histopatologie typ smíšené buněčnosti¹⁵⁰. Méně pak nacházíme typ nodulární sklerózy. Onemocnění často doprovází systémové symptomy a bývá mnohdy zachyceno až v pokročilém stádiu.

Hlavní úskalí léčby představuje horší tolerance na chemoterapii a její nežádoucí projevy. Proto se při úpravě chemoterapie přistupuje k nižším dávkám. Někdy se jako řešení jeví i zkoušení nových terapeutických možností, a to samostatně nebo v kombinacích. Polychemoterapii nelze primárně doporučit až u 50 % pacientů¹⁵¹. Zejména cytostatikum bleomycin vykazuje vysokou toxicitu, která se spojuje až s 25 %

mortalitou. Pacientům, kterým bylo zjištěno postižení kardiálním onemocněním, by měla být doporučena kúra bez kardiotoxického antracyklinu, např. režim COPP (cyklofosfamid, vinkristin, prokarbazin, prednison)¹⁴⁸. Měl by být kladen stále větší důraz na posouzení celkového zdravotního stavu, komorbidit a léčbu těmto skutečnostem přizpůsobit¹¹⁰.

4.7.5.2.1 Léčba časného stádia u seniorů

Při výběru se zohledňuje toxicita. Za cíl si dáváme dosáhnout co nejnižší toxicity při maximálním účinku. Léčbu pacientů, kteří netrpí závažnými komorbiditami zahajujeme polychemoterapií ABVD. Když se nevyskytnou rizikové faktory ani B-symptomy, tak se indikují 2 cykly ABVD nebo AVD následovanou radioterapií dávkou 20 Gy. Jako nevýhodně se ukazuje postup s 4 cykly ABVD kvůli plicní toxicitě, která až u 10 % pacientů může vést až k úmrtí.^{139, 148}

4.7.5.2.2 Časně stádium s rizikovými faktory u seniorů

Pro zamezení bleomycinové toxicity sledujeme standardem terapie 2 cykly ABVD s 2 cykly AVD doprovázené radioterapií o dávce 30 Gy nebo 4 cykly AVD s 30 Gy IF-RT.¹⁴⁸

4.7.5.2.3 Pokročilé stádium u seniorů

V rámci standardních postupů se používají 2 cykly chemoterapie ABVD se 4 cykly AVD (bleomycin se vysazuje po 2. cyklu při negativním PET). Za předpokladu PET pozitivity se léčba doplňuje o 30 Gy radioterapii. Režim BEACOPP nenachází uplatnění z důvodu špatné tolerance staršími pacienty. Potencionálně vhodným režimem se jeví CHOP (cyklofosfamid, doxorubicin, prednison, vinkristin) i když byl hodnocen na malém počtu pacientů.¹⁴⁸

4.7.5.2.4 Relabující a refrakterní formy u seniorů

Léčba těchto stádií onemocnění představuje vždy výzvu. Obecná doporučení, jak vést 2. linii standardní léčby nikde nedohledáme. Při relapsu lze vyzkoušet alkylační cytostatikum bendamustin. Jako vhodné režimy uznáváme COPP, DHAP, ESHAP (etoposid, metylprednisolon, cytarabin, cisplatina), GCD (gemcitabin, karboplatina, dexametazon), ICE (ifosfamid, karboplatina, etoposid), IGEV, MINE (etoposid,

ifosfamid, mesna, mitoxantron). Z nově vyvíjených léků se zkouší např. brentuximab vedotin nebo inhibitory PD nivolumab nebo pembrolizumab.¹⁴⁸

Terapeutické režimy nejen pro léčbu seniorů viz. Tabulka 5, 6, 7, 8.

Tabulka 5: Režim ABVD¹¹⁰

ABVD	Dávka (mg/m ²)	Den	Cesta podání	Frekvence
Doxorubicin	25	1, 15	i.v.	Cyklus se opakuje za 28 dní
Bleomycin	10	1, 15	i.v.	
Vinblastin	6	1, 15	i.v.	
Dakarbazin	375	1, 15	i.v.	

Tabulka 6: BEACOPP bazál¹¹⁰

BEACOPP (basic)	Dávka (mg/m ²)	Den	Podání
Bleomycin	10	8	i.v.
Etoposid	100	1-3	i.v.
Doxorubicin	25	1	i.v.
Cyklofosfamid	650	1	i.v.
Vinkristin	1,4	8	i.v.
Prokarbazin	100	1-7	p.o.
Prednison	40	1-14	p.o.

Tabulka 7: BEACOPP eskalovaný¹¹⁰

BEACOPP (escalated)	Dávka (mg/m ²)	Den	Podání
Bleomycin	10	8	i.v.
Etoposid	200	1-3	i.v.
Doxorubicin	35	1	i.v.
Cyklofosfamid	1250	1	i.v.
Vinkristin	1,4	8	i.v.
Prokarbazin	100	1-7	p.o.
Prednison	40	1-14	p.o.

Tabulka 8: Stanford V¹¹⁰

Stanford V	Dávka (mg/m ²)	Den	Podání
Doxorubicin	25	1, 15, 29, 43, 57, 71	i.v.
Vinblastin	6	1, 15, 29, 43, 57, 71	i.v.
Mechloreタミン	6	1, 29, 57	i.v.
Vinkristin	1,4	8, 22, 36, 50, 64, 78	i.v.
Bleomycin	5	8, 22, 36, 50, 64, 78	i.v.
Etoposid	60	15, 43, 71	i.v.
Prednison	40	Každý 2. den po 12 týdnů	p.o.

4.8 Vyhodnocení léčby

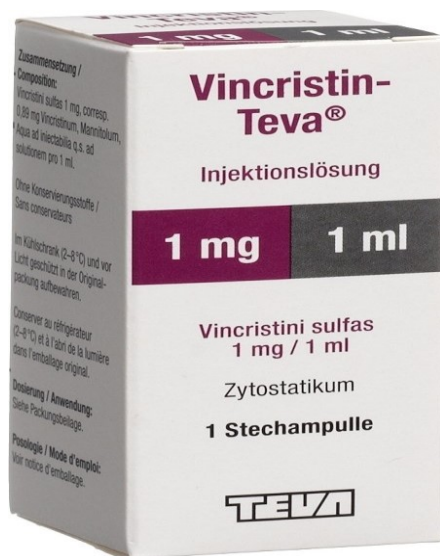
K posouzení prognózy a odezvy na léčbu slouží pozitronová emisní tomografie. V oblasti mezihrudí neboli mediastina mohou po léčbě přetrvat tzv. zbytkové masy, které mohou být perzistentní. Fibróza, tedy vazivovatění může tvořit tuto zbytkovou hmotu. Na CT vyšetření fibrózu od aktivního onemocnění nerozlišíme. Proto byl vyvinut ¹⁸FDG-PET přístup, který se jeví jako spolehlivější v hodnocení perzistentního onemocnění v aktivním stavu. ¹⁸FDG využívá jako aktivní nosič 2-deoxyglukózu značenou izotopem fluoru ¹⁸F.^{110, 122}

Pozitronová emisní tomografie ¹⁸FDG-PET se nevyhnula testování jako potencionální metody pro predikci terapie v rané fázi léčby chemoterapií. Jestliže vyšetření odhalí PET+, lze očekávat horší průběh nemoci. V opačném případě, když vyšetření vykazuje PET-, hodnotíme prognózu jako příznivou. Toto vyšetření se kvůli falešně pozitivním výsledkům rutinně nedoporučuje.¹¹⁰

Po skončení léčebné kúry by měli být pacienti v pravidelných intervalech 3-4 měsíců monitorováni po dobu 2 let. Od 3. do 5. roku se interval prodlužuje na 6 měsíců. Poté se doporučují roční kontroly. Při lékařském vyšetření se posuzuje riziko relapsu. Dále se hlídají sekundární projevy léčby, např. sekundární rakovina prsu nebo plic. Sleduje se i nástup kardiovaskulárních změn a funkce štítné žlázy.¹⁵²

4.9 Význam Vinca alkaloidů v léčbě Hodgkinova lymfomu

Alkaloidy rodu Vinca prosluly svými antimitotickými vlastnostmi prostřednictvím inhibice polymerace mikrotubulů. V řadě různých chemoterapeutických režimů k léčbě hematologických malignit nachází vinkristin a vinblastin nepostradatelné místo¹⁵³. Důležité uplatnění mají např. seskupení MOPP, ABVD, BEACOPP, EBVM, EBVP, EVE, MOPPEBVCAD nebo IGEV. V České republice státní autority registrovaly vinkristin pod obchodním názvem Vincristine TEVA¹⁵⁴ a vinblastin pod označením Vinblastin TEVA¹⁵⁵ viz. Obrázky 33,34.



Obrázek 33: Vincristin sulfát injekční roztok¹⁵⁶ Obrázek 34: Vinblastin sulfát injekční roztok¹⁵⁷

4.10 Nežádoucí účinky léčby

Terapii cytostatiky spojujeme s nespočtem nežádoucích projevů. Mezi ty nejvýznamnější řadíme sekundární neoplázii, poškození životně důležitých orgánů, zejména plic. Nelze vyloučit ani kardiovaskulární komplikace.¹⁵⁸

Plicní fibrózu připisujeme bleomycinu. Projevem pozdní toxicity režimu BEACOPP shledáváme sterilitu¹⁵⁸. Rozvoj sekundární akutní leukémie nebo myelodysplastického syndromu vyvolávají alkylační činidla např. ifosfamid, lomustin, bendamustin, cyklofosfamid nebo dakarbazin a tyto stavy mohou končit úmrtím¹⁵⁹. Popisují se i případy výskytu solidních tumorů v důsledku léčby.

Radioterapie způsobuje vymizení tukových tkání, nejčastěji v oblasti krku. Dalšími doprovodnými příznaky při ozařování mohou být edémy např. paže nebo stehna.

U žen se setkáváme s amenorrhoeou, tedy ztrátou menstruace. Může se objevit i neplodnost.¹¹⁰

Zejména kvůli závažným nežádoucím jevům, jako jsou např. sekundární nádory je vyvíjena snaha o maximální možné snížení aplikované dávky, se kterou toxicita souvisí, bez ztráty účinnosti léčby. Proto v současnosti dochází k vývoji cílených léčiv. Patří sem např. brentuximab vedotin.¹⁰⁶

4.11 Nové možnosti léčby, imunoterapie

V případě selhání konvenční terapie (chemoterapie, radioterapie) se testuje léčba inovativními substancemi.¹⁶⁰ U relabující formy onemocnění se zkouší bílkovina feritin značená yttriem společně s HDC/ASCT. Významné jsou i protilátky proti proteinům CD30, CD25, CD20 (např. ofatumumab) a tzv. bispecifické protilátky proti CD16 i CD30 (např. AFM13). Další možnost představují inhibitory histon-deacetylás panobinostat, domatinostat a resminostat, imunomodulátor lenalidomid, imunosupresivum everolimus, a to jak samostatně, tak v kombinační léčbě s HDC/ASCT.¹¹⁰ Rituximab jako potencionální léčivo je monoklonální protilátka anti CD20, používaná při B-buněčných non-Hodgkinových lymfomech¹⁶¹. Prokázalo se, že aktivity nabývá i v CD20 negativních formách nádorů a může R-S buňky připravit o signál přežití¹⁶².

Cílená léčba vykazuje oproti chemoterapii příznivější profil toxicity¹⁶⁰.

4.11.1 Brentuximab vedotin

Velký význam v léčbě relabujícího a rezistentního Hodgkinova lymfomu přinesl brentuximab vedotin¹⁰⁹. Protein a tumorový marker CD30, který je nadměrně exprimován nádorovými buňkami¹⁰⁶ u klasického Hodgkinova lymfomu, představuje zajímavý cíl pro cílenou imunoterapii¹⁶³. Brentuximab vedotin je konjugát protilátky s léčivem a antitubulinovým činidlem¹¹⁰ monometyl auristatin E (MMAE) cílí na znak CD30¹⁶³. V organismu se transportuje mechanismem endocytózy¹⁶⁰. Do cytoplazmy se uvolňuje MMAE, který inhibuje tvorbu mikrotubulů¹⁶³. Následuje buněčná smrt nádorových buněk.

Brentuximab vedotin se v České republice indikuje při léčbě CD30+ cHL dospělých, CD30+ kožního T-buněčného lymfomu a systémového anaplastického velkobuněčného lymfomu^{109,160}. Ve 3 případech má úhradu zdravotní pojišťovny, a to v monoterapii relapsu po autologní transplantaci kmenových buněk, jako léčivo ve 3. linii

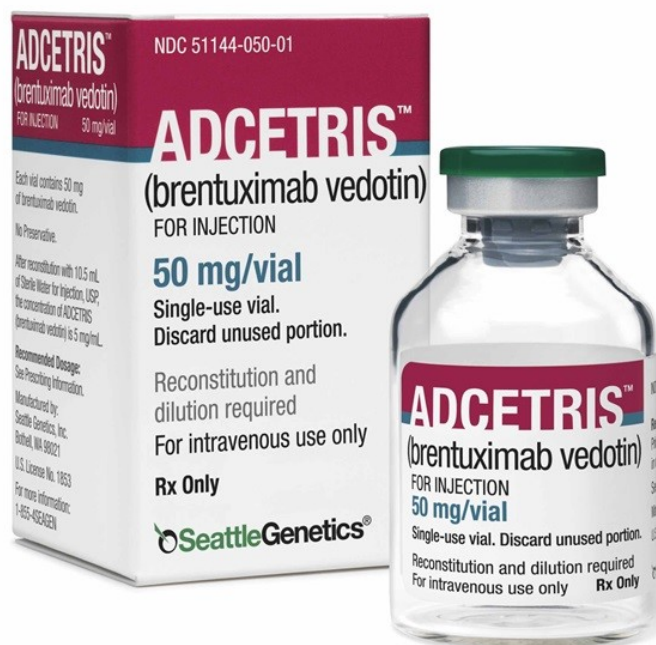
léčby a po neúspěchu vysokodávkové chemoterapie s autologní transplantací¹⁶⁰. U pacientů s relapsem po konvenční léčbě vykazuje až 75 % odpověď¹⁶³.

Dalším možným využitím je spolu v kombinaci s AVD jako 1. linie léčby IV. klinického stádia cHL. V České republice (ČR) v této indikaci zůstává nehrazený¹⁶⁰.

Podává se ve 3týdenních intervalech v dávce 1,8 mg/kg a podání se opakuje celkem 16krát. Objeví-li se u nemocných projev senzorické nebo motorické neuropatie, uvažuje se o dávce redukované, tedy 1,2 mg/kg.¹⁶⁰

Tento konjugát překvapil vysokou účinností a dobrou snášenlivostí.¹⁰⁶ Hlavním mínusem je neurotoxicita, kterou způsobuje metyl auristatin E působením na neurony. Riziko neuropatií lze snížit prodloužením intervalu mezi podáváním nebo snížit aplikovanou dávkou.¹⁰⁹ K vedlejším účinkům řadíme např. neutropenii, exantém, dyspepsii, infekce horních cest dýchacích, myalgie, artralgie a únavu.¹⁶⁰

Kombinace chemoterapeutika bendamustinu s brentuximab vedotinem viz. Obrázek 35 vykazuje lepší výsledky než konvenční chemoterapeutické režimy na bázi platiny nebo gemcitabinu¹⁶⁴.



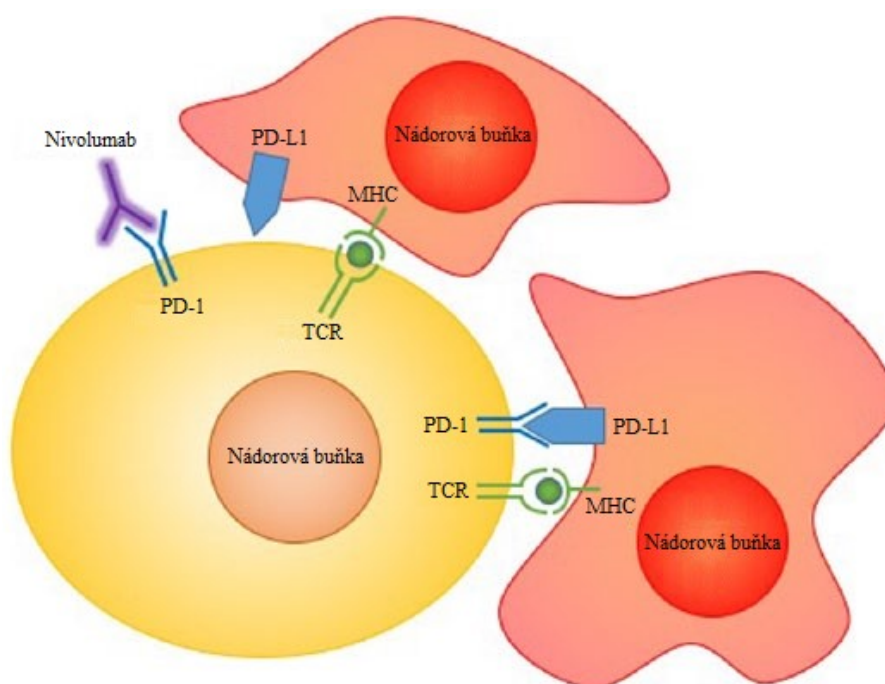
Obrázek 35: Brentuximab vedotin pod obchodním názvem AdcetrissTM 165

4.11.2 Inhibitory PD-1 – nivolumab, pembrolizumab

Běžně probíhající mutace mohou v nádorových buňkách vést k chromozomální alteraci 9p21.1. Tyto změny vyvolávají expresi ligandů PD-L1 a PD-L2 a způsobují indukci signalizace JAK/STAT¹⁶⁶. Vazbou PD-L1 a PD-L2 na své receptory se buňky nádoru stávají pro imunitní systém nerozpoznatelné. Tento děj lze kontrolovat a zastavit pomocí monoklonálních protilátek anti PD-1, které zablokují vazebné místo pro PD-L1. Je-li tvorba PD-L1 v nádorových buňkách nízká, pak odpovídá na tento typ léčby hůře, jak vyplývá z mechanismu účinku viz. Obrázek 36.

Při zhodnocení progresu při léčbě inhibitory PD-1 se doporučuje vyčkat s kontrolními histologickými vyšetřeními alespoň 2-3 měsíce¹⁶⁰.

Oproti chemoterapii se liší spektrem vedlejších účinků, vznikají v souvislosti s imunitou. Jedná se např. o imunitní pneumonitidu včetně intersticiálního plicního postižení (u 1,2-4,3 %), kolitida doprovázená průjmy (1,8-13,1 %), hepatitida (0,8-6,7 %). Méně často se vyskytují kožní projevy, cytopenie, endokrinopatie, nefritida a renální dysfunkce. Pokud se projeví nežádoucí účinky, tak se obvykle léčba přerušuje a nasazuje se imunosupresivní kortikoterapie. Podává se např. Solu Medrol obsahující metylprednisolon v dávce 1-2 mg/kg/den. U kortikosteroidů se dávkování snižuje postupně, aby nedošlo k detrakčnímu syndromu při náhlém vysazení.¹⁶⁰



Obrázek 36: Mechanismus účinku inhibitorů PD-1¹⁶⁷

4.11.2.1 Nivolumab

Nivolumab viz. Obrázek 37 v současné době patří k nejčastěji používaným léčivům ze skupiny inhibitorů PD-1. Zdravotní pojišťovna ho hraří v monoterapii relabujících a refrakterních případech klasického Hodgkina lymfomu po autologní transplantaci kmenových buněk. Aplikuje se intravenózně v dávce 240 mg každé 2 týdny do progrese onemocnění nebo neakceptovatelné toxicity. Obvykle se využívá v monoterapii ve třetí linii léčby.¹⁶⁰



Obrázek 37: Opdivo injekční roztok¹⁶⁸

4.11.2.2 Pembrolizumab

Tato protilátka se indikuje k léčbě relapsu u klasického Hodgkina lymfomu po předchozí terapii brentuximab vedotinem. V České republice je nezbytné žádat zdravotní pojišťovnu o souhlas s jeho úhradou. Pembrolizumab viz. Obrázek 38 má oproti nivolumabu jednu výhodu a sice, že nemusí selhat předchozí léčba transplantací.¹⁶⁰



Obrázek 38: Pembrolizumab pod obchodním názvem Keytruda¹⁶⁹

Dávkuje se 200 mg i.v. každé 3 týdny nebo vyšší dávka 400 mg v 6týdenních intervalech. Představuje ideální volbu u starších¹⁶⁰.

4.11.3 Imunoterapie a alogenní transplantace

K transplantaci se přistupuje spíše vzácně. Účinnost konvenčních přístupů léčby je vysoká. Nejvýznamnější předpoklad úspěchu terapie před zahájením alogenní transplantace představuje dosažení remise lymfomu.¹⁶⁹

Po předchozí aplikaci inhibitorů PD-1 se dodržuje alespoň 6týdenní odstup od zapojení alogenní transplantace, protože hrozí riziko rozvoje nemoci štěpu proti hostiteli (GvHD)¹⁷⁰. Tato reakce může končit fatálně. Pro snížení rizika rozvoje těžkého GvHD se posttransplantačně podává cyklofosfamid.

Pokud nastává léčba inhibitory PD-1, měla by být dávka u nivolumabu redukována na 0,5 mg/kg¹⁷¹. Další navyšování podávané dávky se odvozuje dle tolerance. Ve fázi klinických studií se nachází řada léčiv, která by mohla být cennou posilou v léčbě Hodgkinova lymfomu. Léčebný potenciál vykazují např. sintilimab a tislelizumab¹⁶⁹. Další testovanou látkou je konjugát monoklonální protilátky anti-CD25 s pyrrolbenz diazepinem zvaný camidanlumab tesirin. Do budoucna by mohla velký přínos přinést CAR-T buněčná terapie, která je z hlediska toxicity velice příznivá.

5 Non-Hodgkinovy lymfomy (Ne-Hodgkinovy, NHL)

Další různorodou skupinu hematologických malignit představují non-Hodgkinovy lymfomy¹⁷². Pod tímto označením se skrývá řada podtypů lišící se morfologií, imunofenotypem buněk, genetickými vlastnostmi a klinickými projevy. Stejně jako u Hodgkinových lymfomů je postižen imunitní systém, konkrétně systém lymfatických tkání¹⁷³. Ve srovnání s Hodgkinovým lymfomem se s non-Hodgkinovými lymfomy setkáváme častěji, a to v poměru přibližně 1:9¹⁷⁴. Jiné zdroje uvádějí 15 % zastoupení Hodgkinova lymfomu a zbylých 85 % náleží Ne-Hodgkinovým lymfomům¹⁷⁵. Svůj původ nacházejí nádorové buňky v B- a T- lymfocytech, nebo NK buněk v různém vývojovém stupni¹⁷³. K nejčastěji diagnostikovaným podtypům patří tzv. difúzní velkobuněčný B-lymfom¹⁷⁴. Druhé místo připadá folikulárnímu lymfomu.

O rozvoj poznatků a zlepšování výsledků na poli lymfomů se v ČR stará Kooperativní lymfomová skupina¹⁷².

5.1 Incidence

Tyto malignity řadíme k onemocněním s mírně rostoucí incidencí¹⁷⁴. V České republice se počet nových případů ročně pohybuje okolo 14-16 na 100 000 obyvatel¹⁷⁷. Existují důkazy o zvyšující se incidenci s rostoucím věkem¹⁷⁸. Odhaduje se, že přibližně 66 % diagnostikovaných pacientů dosáhlo seniorského věku.

5.2 Klinické projevy

Jednotlivé symptomy se odvíjí od podtypu non-Hodgkinova lymfomu¹⁷³. Objevit se mohou i systémové příznaky, které jsou obdobné jako u Hodgkinova lymfomu (horečka, noční pocení a výrazný nevysvětlitelný úbytek hmotnosti). Výjimkou není ani bezbolestná lymfadenopatie, která postihuje až 2/3 nemocných¹⁷⁴.

5.3 Klasifikační systém

K hodnocení lymfomů se používá klasifikace WHO z roku 2016, která zohledňuje charakteristické rysy nádoru (morfologii, genetické vlastnosti, imunofenotyp buněk a klinický obraz)¹⁷³. Nejznámější rozdělení vychází z původu buněk a rozděluje lymfomy na lymfomy B,T a NK-buněk viz. Tabulka 9, 10. Tyto buňky pak mohou být v různém

stupni vývoje. Dělí se na zralé nebo prekurzorové. Nejhojněji jsou zastoupeny B-buněčné lymfomy viz. Tabulka 9, které tvoří 85 % všech NHL.⁷⁵ Lymfomy T-buněk viz. Tabulka 10 jsou velmi často spojovány s agresivním chováním a zahrnují přibližně 10 % NHL¹⁷⁴.

Dále se setkáváme s dělením podle závažnosti a agresivity na tzv. indolentní (nízce agresivní) a agresivní lymfomy. Indolentní lymfomy mají lepší prognózu a roky nemusí vyžadovat žádnou léčbu.¹⁷³

Tabulka 9: Rozdělení B-buněčných lymfomů^{174,176}

Prekurzorové	B-akutní lymfocytární lymfoblastická leukémie nebo lymfom
Pocházející ze zralých B-buněk	Chronická lymfocytární leukémie/malobuněčný lymfocytický lymfom, lymfoplazmocytický lymfom, splenický lymfom z marginálních buněk, folikulární lymfom, Burkittův lymfom, difúzní velkobuněčný B-lymfom (DLBCL), lymfomy z pláštěvých buněk, primární mediastinální velkobuněčný lymfom, extranodální lymfom z buněk marginální zóny typu MALT, intravaskulární velkobuněčný B-lymfom, lymfomy se znaky mezi DLBCL a Burkittovým lymfomem (blíže neurčené), B-lymfomy s vlastnostmi mezi DLBCL a Hodgkinovým lymfomem (blíže neurčené)

Tabulka 10: Rozdělení T- a NK-buněčných lymfomů^{174, 176}

Prekurzorové	T-akutní lymfoblastická leukémie nebo lymfom
Ze zralých T- nebo NK-buněk	Kožní lymfom mycosis fungoides, kožní anaplastický velkobuněčný lymfom, anaplastický velkobuněčný lymfom ALK +/-, periferní T-lymfom (blíže nespecifikovaný), angioimunoblastový T-lymfom, T-buněčný lymfom dospělých, primární kožní γ/δ T-lymfom, kožní Sézaryho syndrom, primární kožní CD8+ lymfom, primární kožní CD4+ lymfom, enteropatický T-lymfom, hepatosplenický T-lymfom, T-lymfom typu subkutánní panikulitidy

5.4 Hodnocení stádia onemocnění

V dospělé populaci se používá Ann Arbor systém, který našel uplatnění pro staging i u Hodgkinových lymfomů¹⁷⁴ viz. Tabulka 11, u dětí se využívá St. Jude staginový systém viz. Tabulka 12.

Tabulka 11: Stádia NHL^{174, 179}

Stádium I	Zasažení jedné lymfatické uzliny nebo jednoho extranodálního orgánu nebo tkáně
Stádium II	Zapojení dvou nebo více oblastí lymfatických uzlin na jedné straně bránice nebo lokalizované zasažení extranodální tkáně nebo orgánu
Stádium III	Postižení lymfatických uzlin nebo orgánů na obou stranách bránice, současně se může vyskytnout i lokalizované postižení extranodálních orgánů, tkáně (IIIIE) nebo sleziny (IIIS) nebo obou (IIISE)
Stádium IV	Výskyt diseminovaného nebo difúzního postižení jednoho nebo více vzdálených extranodálních orgánů, které může nebo nemusí být doprovázeno postižením lymfatických uzlin

Tabulka 12: Murphyho/St. Jude stagingový systém u dětí¹⁸⁰

Stádium I	Přítomnost jediného nádoru nebo postižení jediné nodální oblasti s výjimkou břicha a mediastina
Stádium II	Jediný tumor se zasažením regionálních uzlin, dva nebo více tumorů na téže straně bránice s nebo bez postižení regionálních uzlin, primární nádor gastrointestinálního traktu kompletně resekovaný s nebo bez postižení regionálních uzlin
Stádium III	Dva nádory a dvě nebo více postižených oblastí lymfatických uzlin na obou stranách diaphragmy, primární nitrohruční onemocnění (mediastinální, brzlíkové nebo pleurální) všechny paraspinální nebo epidurální tumory Rozsáhlá primární nitrobršňní onemocnění

Stádium IV	Nádory s postižením kostní dřeně (pokud nalézáme více než 5 % maligních buněk v kostní dřeni) a/nebo centrálního nervového systému
-------------------	--

5.5 Difúzní velkobuněčný B-lymfom (DLBCL)

Přibližně 30 % až 40 % všech NHL připadá na DLBCL a představuje tak nejběžněji se vyskytující podtyp non-Hodgkinova lymfomu¹⁸¹. Z hlediska klasifikace řadíme DLBCL mezi agresivní lymfomy. Rozeznáváme různé podtypy DLBCL, které vytvářejí odlišné entity na základě morfologických, imunofenotypických a molekulárních vlastností. Dle rozličné biologie a prognózy rozeznáváme tzv. GCB (typ buněk germinálního centra) a ABC (typ aktivovaných B-buněk) subtypy¹⁸². Nejčastěji se vyvíjí jako nová entita (tyto lymfomy označujeme jako primární nebo též de novo). Ojediněle pak transformují nebo progredují z jiného, méně agresivního lymfomu, obvykle folikulárního nebo MALT¹⁷⁸. DLBCL postihuje více starší pacienty, střední věk se nachází mezi 6. a 7. dekádu¹⁸¹.

5.5.1 Prognóza

Prognóza závisí na řadě faktorů. Mezi známé prognostické faktory řadíme věk a výkonnost pacienta, stádium nádoru a jeho zátěž. Prognózu dále ovlivňuje přítomnost extranodálního postižení, agresivita nádoru (na kterou poukazuje hladina laktátdehydrogenázy (LDH) v séru a hladiny β 2-mikroglobulinu).¹⁸¹

K predikci prognózy se začal od roku 1993 používat tzv. Mezinárodní prognostický index (IPI), který podle výše rizika nabývá hodnoty 0-5 (0-1 nízké riziko, 2 středně nízké riziko, 3 středně vysoké riziko, 4-5 vysoké riziko)¹⁷⁹. Do klinické praxe však bylo zabudováno používání aaIPI, který zahrnuje klinické stádium, hladiny laktátdehydrogenázy a výkonnostní stav, ale na rozdíl od IPI nezohledňuje věk a počet extranodálních míst.¹⁸³

Nemocní s mírným stupněm onemocnění mají 5leté přežití bez progresu (PFS) přes 80 %. Pokud je onemocnění ve vyšších stádiích, mají prognózu značně horší. Tito pacienti dosahují 5letého PFS jen z 50 %.¹⁸¹

5.5.2 Rizikové faktory a etiologie

U většiny DLBCL přetrvává neznalost vyvolávající příčiny. Některé látky a stavy však mohou přispívat k rozvoji těchto malignit. Do predisponujících faktorů patří např. látky způsobující molekulární aberace a stavy imunodeficience, získané i vrozené¹⁸⁴. Výskyt lymfomů může zvyšovat ionizující záření v kombinaci s alkylačními činidly¹⁸¹. Na imunodeficienci se může podepsat i užívání imunosupresivní terapie, např. u pacientů po transplantacích. Novodobé studie potvrdily spojitost mezi virem EBV a širokým portfoliem lymfoproliferativních onemocnění, zahrnující mimo jiné i DLBCL. Infekce virem hepatitidy C (HCV)¹⁸⁵ a virem lidské imunodeficience (HIV) jsou také asociovány s určitými agresivními typy lymfomů¹⁸⁶. S výskytem lymfoidních malignit je spojen lidský herpes virus 8 (HHV-8)¹⁸⁷.

5.5.3 Diagnóza a staging

Při správném určování diagnózy hraje zásadní roli odběr a množství vzorku i samotná diagnostická metoda. Ideální metodou je tzv. excizní biopsie postižené lymfatické uzliny, která následuje po předchozím klinickém a radiografickém vyšetření. Tímto způsobem dochází ke kontrole největší množství tkáně a předchází se tak falešným výsledkům v důsledku odběru (tzv. aspirace) nehomogenního vzorku jemnou jehlou. K identifikaci genetických mutací se využívá fluorescenční *in situ* hybridizace.¹⁸⁸

Pro stagingovou klasifikaci se využívá Ann Arbor systém. Kromě přítomnosti systémových symptomů, počtu postižených míst, vztahu k bránici a přítomnosti extranodálního postižení zohledňuje i vyšetření zvětšených uzlin a popsání velikosti a lokalizace, prohlídku kůže, vyšetření hepatosplenomegalie. Důležité je i vyšetření krevního obrazu¹⁸⁹. Díky němu můžeme posuzovat výskyt lymfomových buněk. Pomocí vyšetření séra odhalujeme potencionální postižení jater nebo ledvin. V séru hodnotíme i LDH, která odráží aktivitu nádoru a hladiny kyseliny močové. Ty vypovídají o riziku urátové nefropatie. Dále by měl být otestován výskyt virů HIV, HBV, HCV¹⁸¹. Stěžejní význam má biopsie. Někdy jsou doporučovány i metody jako např. lumbální punkce a MRI mozku k posouzení progresu do CNS. Standardní vyšetření pro staging i hodnocení odezvy na terapii představuje již zmiňované PET¹⁹⁰. Výhodou této metody je schopnost rozlišení mezi fibrózou, nekrózou a lymfoidními útvary. Sledování během léčby může poskytnout falešně pozitivní výsledky.

5.5.4 Nádorové buňky a genetické změny

Do infiltrace zasažených tkání se zapojují středně velké až velké buňky s velkými jádérky. V důsledku jejich proliferace dochází ke změnám v základní architektuře lymfatické uzliny. CD19, CD20, CD22, CD79a a CD45 patří do skupiny pan-B-buněčných antigenů, které jsou charakteristicky exprimované maligními buňkami¹⁸⁸. Povrchový imunoglobulin se nachází u většiny buněk. S lepší prognózou obvykle spojujeme expresi znaku CD30, který se vyskytuje zhruba ve 14 % případů¹⁹¹. Tumory často nadměrně exprimují protoonkogen *MYC*, který zajišťuje proliferaci a buněčné přežívání¹⁸².

Podle publikovaných studií rozeznáváme 4 genetické podtypy. Patří sem podtyp MCD, BN2, N1 a EZB. Mutace genů *MYD88* a *CD79* se objevují u podtypu MCD. Podtyp BN2 je typický fúzí *BCL6* a mutacemi *NOTCH2*. U N1 se vyskytují mutace *NOTCH1*. Čtvrtý podtyp EZB zahrnuje translokace enzymu EZH2, který se účastní metylace histonů a onkogenu s antiapoptotickými vlastnostmi *BCL2*.¹⁹²

5.5.5 Další způsob klasifikace

Pro konkrétnější zařazení těchto hematopoetických a lymfoidních nádorů bylo zavedeno schéma WHO, které specifikuje a) DLBCL blíže neurčený (NOS), b) DLBCL s převládající extranodální lokalizací, c) lymfom terminálně diferencovaných B-buněk a d) hraniční stavy.¹⁸¹

V rámci profilování genové exprese definujeme tři odlišné podtypy. Příznivější prognózu sledujeme u podtypu vycházejícího z B-buněk germinálního centra. Horší výsledky doprovází podtyp ABC. Poslední kategorií jsou neklasifikovaná onemocnění.¹⁸²

5.5.5.1 Bližší klasifikace dle WHO

Nejrozsáhlejší skupinu tvoří DLBCL blíže neurčený (NOS). Buňky centroblastů a imunoblastů se obvykle vyskytují u těchto nádorů¹⁸¹. Nedávno provedené studie poukazují na skutečnost, že přítomnost čistého zastoupení imunoblastů představuje negativní prognostický indikátor. DLBCL NOS exprimuje znaky typické pro B-buňky, jako jsou CD19, CD20, CD22, CD79a¹⁹³. Objevuje se variabilní exprese znaku CD10, transkripčního represoru *BCL6*¹⁹⁴. Protein *BCL2* je produkován zhruba u 50 % DLBCL a je asociován s podtypem ABC nebo s translokací chromozomu t(14;18)¹⁹⁵. V případě

sekundárního lymfomu se může prokázat pozitivita *P53* z rodiny tumor supresorových genů, což jsou geny, které kontrolují chorobné změny. Molekulárně-genetické studie detekovaly aberantní somatické hypermutace, které doprovázejí více než 50 % DLBCL. Mezi nejčastějšími změnami nacházíme mutace *PIMI*, který kóduje protoonkogenní enzym PIM-1, přestavby *MYC*, který reguluje transkripční procesy a *PAX5*, což je tumor supresorový gen. K lymfogenezi přispívají chromozomální translokace 3q27, které jsou přítomny v přibližně 30-40 % DLBCL a tím vyvolávají přeuspořádání *BCL6*¹⁸¹. To způsobuje inaktivaci *P53* a vytváří se tak mikroprostředí, které podporuje tvorbu chyb ve struktuře DNA. V přibližně 20 % DLBCL nalézáme translokaci genu *BCL2*, přesněji t(14;18), což je typická mutace vyskytující se u folikulárního lymfomu. Mutace *MYC* pozorujeme asi u 10 % případů a přibližně 20 % nemocných se změnami *MYC* doprovází translokace *IGH-BCL2* a/nebo zlomy *BCL6*¹⁹⁶. Vzácněji se pak setkáváme s translokacemi *BCL8*, které také mohou podporovat tumorogenezi.

Následující jednotkou je B-lymfom bohatý na T-buňky a histiocyty.^{174,181} Dokazujeme expresi B-buněčných markerů, BCL2 a EMA, ale chybí znaky CD15, CD30 a CD138¹⁹⁷. Na pozadí se objevují T-buňky se znaky CD3+ a CD4+. Projevuje se diseminovaným onemocněním s postižením lymfatických uzlin, sleziny, jater a kostní dřeně.

Další entitu představuje DLBCL EBV+. Prevalence narůstá s věkem. Rozvoji tumoru nejspíše napomáhá upadající imunita, což je nedílnou součástí procesu stárnutí. Obvykle prokazujeme přítomnost CD20, CD79a a IRF4, zatímco CD10 a BCL6 jsou negativní.¹⁹⁸

DLBCL s převládající extranodální lokalizací zahrnuje několik samostatných jednotek. První z nich, tzv. primární mediastinální (thymický) velkobuněčný B-lymfom, je hlášen častěji u mladých žen. Svůj původ nejpravděpodobněji nachází v B-buňkách brzlíku. Projevuje se velkým mediastinálním útvarem. V případě relapsu dochází k diseminaci a může se rozšířit na extranodální místa, jako jsou ledviny, játra, nadledviny, nebo centrální nervový systém. Nemocní s diagnózou PMCL dosahují 5letého přežití v 70-75 % případů, z čehož vyplývá, že má příznivější prognózu než agresivní DLBCL NOS.¹⁹⁹

Dále zmiňujeme intravaskulární velkobuněčný B-lymfom. Z názvu vyvozujeme, že nádorové buňky rostou v kapilárním lumen a drobných až středně velkých cévách. Vzhledem k vysoké závažnosti nemoci si ho prakticky nelze povšimnout během života a obvykle je dokázán na základě výsledků pitvy.²⁰⁰

Kůži dolních končetin postihuje primární kožní DLBCL ‚leg type‘. Gen *BCL2* shledáváme silně pozitivním¹⁸¹.

Méně než 1 % všech NHL a cca 2-3 % mozkových tumorů řadíme do skupiny známé jako primární DLBCL centrálního nervového systému. Drtivá většina primárních mozkových a nitroočních lymfomů spadají do tohoto podtypu. U těchto nádorů nacházíme pozitivitu CD20, CD22 nebo CD79a, což jsou B-buněčné markery. Tyto malignity exprimují znaky CD10 v 10-20 % případů, BCL6 v 60-80 % a IRF4/MUM1 v 90 % případů²⁰¹. Častá je i produkce BCL2. Po zavedení antimetabolitu kyseliny listové metotrexátu do chemoterapeutických režimů, došlo k výraznému zlepšení prognózy¹⁸¹.

Onemocnění související s virem EBV a imunodeficitem nazýváme lymfomatoidní granulomatóza. Lymfoidní infiltráty zasahují plíce, což může vést k projevům hemoptýzy, dušnosti nebo kašle. Infiltráty se mohou rozšířit do dalších tělních orgánů, např. do mozku, ledvin, jater nebo kůže.²⁰²

Do spojitosti s imunosupresí, pozitivitou viru EBV nebo HHV-8 dáváme lymfomy terminálně diferencovaných B-lymfocytů. Nádorové buňky, které společně s krevními elementy nacházejí původ v kmenových buňkách, představují poslední vývojové stádium a mají terminálně diferencovaný fenotyp. Za normálního stavu výchozí kmenová buňka podléhá apoptóze. U nádorů však získá schopnost imortalizace a tím je zajištěno nekontrolované dělení. U těchto buněk může být variabilní nebo zcela chybějící exprese CD20 a méně často znaku CD79a. Nalézáme i znaky typické pro plazmatické buňky, CD38 a CD138.¹⁸¹

S morfologicky jednotvárnými buňkami se setkáváme u ALK-pozitivního velkobuněčného B-lymfomu. U tohoto lymfomu, který postihuje zejména mladou mužskou populaci, studie potvrdily mutace t(2;17) nebo t(2;5), které vedou k expresi ALK proteinu. Klinický průběh shledáváme velmi agresivním.²⁰³

Velmi špatnou odezvu na léčbu vykazuje plazmablastický lymfom. Většinou se vyskytuje extranodální postižení, např. ústní sliznice, nebo gastrointestinálního traktu. Na rozvoji tumoru se podílí imunosuprese, nejčastěji v důsledku infekce virem HIV, méně pak imunosupresivní léčba, a to včetně terapie po transplantacích. Tyto lymfomy jsou většinou asociovány s pozitivitou EBV.²⁰⁴

Další entitou s pozitivitou viru HHV-8 a často i EBV je primární efuzní lymfom (PEL). Většinu nemocných s PEL doprovází imunokompromitní stavy. Buňky lymfomy obvykle postrádají markery B-buněk.¹⁸¹

S existencí hnisu v pohrudniční dutině (tzv. pyothorax) spojujeme DLBCL spojený s chronickým zánětem. Tento druh diagnostikujeme zejména u mužů po dovršení 70 let. Tento agresivní obvykle EBV pozitivní tumor je doprovázen variabilní tvorbou CD138, IRF4 a CD30.²⁰⁵

Raritní skupina lymfomů může nést znaky charakteristické pro více druhů. Řadíme sem novotvar B-buněk se znaky mezi DLBCL a Burkittovým lymfomem (BL). U těchto lymfomů vznikají translokace t(14;18) nebo méně přestavby *BCL6* spojené s t(8;14). Přeskupení *MYC* a znaky B-buněk CD20, CD10 a *BCL6* a exprese *BCL2* bývají přítomny. Můžeme u nich nacházet morfologii BL s atypickým fenotypem, nebo přesný opak.²⁰⁶

Větší zastoupení u mužů nacházíme u novotvaru s rysy mezi DLBCL a cHL. Buňky mohou vytvářet zánětlivé infiltráty. U tohoto nádoru nechybí exprese B-lymfocytárních znaků např. CD20, CD79a, BOB.1, OCT2 a PAX-5. Exprimovány jsou i znaky CD15 a CD30. U podtypů podobných nodulární skleróze expresi CD15 nenajdeme.²⁰⁷

5.5.6 Léčba

Léčba by měla být volena individuálně na základě IPI skóre.¹⁸¹

5.5.6.1 Léčba starší populace

Ve stáří je potřeba upřednostnit méně toxické režimy. V současnosti je hlavním strategickým terapeutickým režimem R-CHOP. Po zapojení rituximabu do léčby došlo k výraznému zlepšení terapeutické odpovědi. Přínos protokolu R-CHOP byl prokázán pro všechny podskupiny IPI. Prováděné studie porovnávaly výsledky po 6 cyklech R-CHOP a R-CHOEP (navíc etoposid) podávané v 14 nebo 21denních intervalech²⁰⁸. Nejlépe výsledky dopadly u režimu R-CHOP podávaném každých 14 dnů. Po přidání dalších 2 cyklů chemoterapie nebyly u pacientů pozorovány prakticky žádné benefity¹⁸¹.

Starší pacienti profitují z tzv. prefázové léčby zahrnující 1 mg injekční formy vinkristinu a 7 dní p.o. podávání kortikosteroidu prednisonu. Toto opatření přispívá ke snížení toxicity léčby.¹⁸¹

U této populace se zejména kvůli vyššímu věku a komorbiditám neuplatňuje transplantace. Různé studie se však zaměřují na vývoj nových chemoterapeutik a biologik, která by mohla výraznou měrou přispět k terapii lymfomů.¹⁸¹

5.5.6.2 Léčba mladších pacientů s velmi nízkým a nízkým rizikem dle IPI

U pacientů do 60 let s velmi nízkým rizikem se uplatňuje postup s 4 cykly R-CHOP. U PET pozitivních tumorů se někdy setkáváme i s RT¹⁷⁷.

Běžně využívaným postupem pro léčbu pacientů s nízkým rizikem je R-CHOP v šesti cyklech¹⁷⁸. Do studií byl zahrnut i přístup R-ACVBP (rituximab, doxorubicin, cyklofosfamid, vindesin, bleomycin, prednison), který dosahoval lepších výsledků, ale také vykazuje větší hematologickou toxicitu¹⁸¹.

5.5.6.3 Terapie nemocných s IPI ve vysokém riziku

U pacientů s vysoce rizikovým IPI se zhruba ve 30 % případů setkáváme s přechodem do refrakterního onemocnění. To znamená, že i po zahájení léčby lymfom progreduje, nebo se po dokončení terapie do jednoho roku vrátí. Chemoterapie spolu s ASCT je preferovaným způsobem pouze u mladých pacientů, u kterých nedošlo ke kompletní remisi, nebo u chemosenzitivních DLBCL v případě relapsu.²⁰⁹

5.5.6.4 Refrakterní a relabující formy (R/R)

Tito pacienti mají obecně špatnou prognózu. Nemocní, u kterých nastane relaps do 12 měsíců, jsou vysoce riziková z hlediska brzkého úmrtí. V číselném vyjádření nastává relaps zhruba u 10-20 % pacientů v nízkém riziku a 30-50 % nemocných ve vysokém riziku dle IPI. K vysocedávkové chemoterapii se v případě R/R forem přidává ASCT, a to zejména u mladších pacientů.¹⁸¹

Určité studie popisují účinnost terapie na bázi platiny, např. gemcitabin + oxaliplatinu u R/R forem DLBCL a patří tak do skupiny tzv. záchranné léčby¹⁸¹. Využití nalézáme i u dalších režimů, např. COP (cyklofosfamid, vinkristin, prednison) a COEP (navíc obsahuje etoposid a bendamustin), R-ICE, R-DHAP nebo R-ESHAP^{173,178}.

5.5.6.5 CNS profylaxe

DLBCL představuje agresivní tumor, který se šíří i do dalších tkání, např. CNS. Jedná se o závažnou komplikaci, která nastává zhruba v 5 % případů DLBCL a pro pacienty končí fatálně. Postižení CNS nalezneme pravděpodobněji u pacientů, u nichž DLBCL vznikl v extranodálním orgánu, zejména varleti, vedlejších nosních dutinách,

očnici nebo kostní dřeni. Do rizikových faktorů spadá i vysoké riziko dle IPI, zvýšená hladina LDH nebo zapojení více extranodálních míst.¹⁸¹

V současnosti je dostupnou metodou prevence tzv. intratekální chemoterapie. Jedná se v podstatě o intratekální podání metotrexátu, cytarabinu a steroidů. Začlenění rituximabu zlepšilo výsledky a snížilo riziko relapsu kvůli lepší kontrole onemocnění, nikoliv však přímým působením v CNS, do kterého proniká velmi omezeně.²¹⁰

5.5.6.6 Inovativní léčebné možnosti

Velký vývoj byl zaznamenán zejména v oblasti biologických látek, které jsou bezpečnější a zároveň selektivnější. Mezi skupinu tzv. imunomodulancí řadíme lenalidomid, inhibitory m-TOR temsirolimus a everolimus. Další látky s účinností u NHL patří do skupiny inhibitorů proteazomu (bortezomib), inhibitorů histondeacetylás (vorinostat) a antiangiogenetických látek zkráceně anti-VEGF (bevacizumab). Selektivním inhibitorem PKC a AKT drah je enzastaurin. Některé látky se nacházejí ve fázi výzkumu, např. konjugát ozogamicin, protilátka anti-CD20 nazývaná GA101.¹⁸¹

Mezi novými přístupy, které jsou zatím testovány v rámci malých klinických studií u R/R NHL, nalézáme kombinaci chemoterapie ICE s inhibitorem Brutonovy kinázy ibrutinibem. Léčba vykazovala vysokou toleranci nežádoucích účinků a u 90 % pacientů došlo k odpovědi na léčbu. Z nich přibližně u poloviny nastala kompletní remise a u přibližně třetiny došlo k částečné odpovědi. K potvrzení potřebujeme další rozsáhlejší klinické studie. Dalším omezením, které by mohlo limitovat terapii je rozvoj rezistence.¹⁸²

V léčbě DLBCL se zkoumají i další látky např. fimepinostat, inhibitor histon deacetylás, nebo inhibitory kontrolních bodů buněčného dělení např. nivolumab, ipilimumab, polatuzumab-vedotin, MOR208, blinatumomab. Léčebná odpověď se liší v rámci podtypů NHL.¹⁸²

5.6 Folikulární lymfom (FL)

Folikulární lymfom zaujímá z hlediska četnosti 2. místo ze všech NHL (což je cca 20 %) ¹⁷³. Zároveň představuje i nejhojněji zastoupenou skupinu indolentních lymfomů ²¹¹. FL vychází z B-buněk germinálního centra. Medián věku výskytu dosahuje hranice 60 let ²¹². Častější výskyt spojujeme s ženským pohlavím. ²¹¹ U tohoto nevléčitelného onemocnění nacházíme translokace chromozomu t(14;18)(q32;q21), která vyvolává expresi BCL2 ²¹². Tento pomalu progredující lymfom sestává z malých B-buněk tzv. centrocytů a větších centroblastů a dále obsahuje nenádorové buňky např. dendritické buňky, T-lymfocyty a makrofágy. Část FL transformuje na agresivnější podtypy, a to zejména v případě relapsu, nebo při vývoji rezistence na léčbu.

Klinicky se manifestuje bezbolestnou periferní lymfadenopatií. Onemocnění může postihovat i kostní dřeň, játra a slezinu. U pacientů se může klinický průběh značně lišit. U některých probíhá dlouhou dobu asymptomaticky a nevyžadují léčbu spousty let. Jiní mají značné orgánové postižení, u kterého včasná léčba hraje důležitou roli ¹⁷⁴. Vzhledem k bezpříznakovému průběhu bývá onemocnění diagnostikováno obvykle ve III-IV. stádiu dle Ann Arbor ¹⁷³.

5.6.1 Patogeneze

U FL mohou mutovat určité části chromozomů. Zhruba v 85-90 % případů dochází k reciproční translokaci t(14;18)(q32;q21) ²¹³. Bylo zjištěno, že tyto genetické změny ovlivňují BCL2, podporují indukci, což se projevuje přežíváním buněk lymfomu v důsledku inhibice apoptózy a nekontrolovatelnou proliferací buněk v germinálních centrech ²¹².

Zajímavé je, že translokace t(14;18) byla zaznamenána i u 50 % zdravých jedinců ²¹⁴. Na rozvoji lymfomu se tedy zřejmě podílejí i další faktory, např. změny genů KMT2D a CREBBP ²¹².

5.1.6.1 Genetické změny

V genomu registrujeme ztráty chromozomů 1p36 a 6q a naopak získ chromozomů 7 a 18 ²¹².

Lymfomová onemocnění doprovází i epigenetické změny. Pod nimi si představujeme úpravu struktury DNA, zejména přidání nebo odstranění funkčních

skupin nebo histonů. V B-buněčných lymfomech byly identifikovány změny v modifikátorech chromatinu, struktur, které dohromady tvoří chromozomy²¹². Lymfomové mutace vyvolávají rozsáhlé změny v transkripci a dochází tak k deregulované genové expresi. U velké části FL, asi 70 % nacházíme mutace genu *KMT2D*²¹⁵. Zhruba se stejnou frekvencí výskytu se setkáváme u změn *CREBBP*²¹⁶. V důsledku jejích mutací nastává defektní acetylace *BCL6* a *TP53*. Všechny tyto genetické abnormality se jistým dílem podílejí na lymfomagenezi. U nádorových buněk se můžeme shledat i s tzv. hypometylací v důsledku narušení procesu metylace DNA²¹².

Určité druhy mutací mohou ovlivňovat průběh nemoci. S vysoce nepříznivou prognózou se shledáváme u pacientů s delecí p16, *CDKN2A/B* a *RBI* a ziskem chromozomu 12 s *CDK4*.²¹²

5.1.6.2 Signální dráhy

Protein B-buněčného lymfomu a transkripční faktor tzv. *BCL6* nese zodpovědnost za tvorbu a udržování zárodečných center. *BCL6* ovlivňuje průběh buněčného cyklu i reakce na poškození DNA. Exprese *BCL6* probíhá až u 95 % nemocných. Studie prováděné Yingem a kol. ukázaly, že *MEF2B* podléhá genetickým změnám. Tyto změny vyvolávají zvýšení transkripční aktivity tohoto genu a napomáhá deregulované expresi *BCL6*. *BCL6* pravděpodobně potlačuje expresi genů dráhy *NOTCH2*.²¹⁷

Další abnormalitou, související s FL je delece genu *SESTRIN 1* (též *SESNI*). *SESNI* se aktivuje při poškození DNA prostřednictvím *TP53*. U FL nastává umlčení *SESNI* prostřednictvím zmutovaného *EZH2*, což aktivuje dráhu *mTORC1*, která ovlivňuje buněčný růst a proliferaci.²¹⁸

Mutace genů *TNFRSF14* postihují asi 30-40 % pacientů. Ukazuje se, že ztráta *TNFRSF14* zapříčiní zesílení mitogenních signálů B-buněk.²¹⁹

U cca 11 % nemocných byly po sekvenování exomu nalezeny změny *STAT6*. Přibližně 10-25 % případů doprovází inaktivující mutace v *SOCS1*, což je známý inhibitor signální dráhy *JAK/STAT*. Vědci se domnívají, že genetické změny *SOCS1* zapříčiňují neregulovanou aktivitu *STAT* dráhy.²²⁰

5.6.2 Varianty folikulárního lymfomu

Mluvíme-li o premaligním stavu, máme na mysli tzv. *in situ* folikulární neoplázií. U toho typu zaznamenáváme změny typické pro FL, jen s nižší frekvencí. Do FL však může progredovat.²¹²

Podtyp, u kterého chybí charakteristická mutace t(14;18) či jiné změny *BCL2*, označujeme jako t(14;18)- negativní folikulární lymfom. Tvoří přibližně 10-15 % všech FL. U pacientů se nevyskytuje exprese znaku CD10. Nacházíme však přítomnost tvorby IRF4 a translokace *BCL6*.²²¹

Velkou rozličnost od FL nacházíme u tzv. „pediatrického typu FL“ též FL dětského typu. Ten se liší tím, že po excizi nerelabuje²¹².

Polyploidní léze na sliznici a podslizniční submukóze se vyskytují u duodenálního typu FL. Tyto lymfomy se vyznačují nízkým indexem proliferace²²².

5.6.3 FLIPI

FLIPI představuje prognostický index využívaný u FL. Zahrnuje faktory jako jsou věk, hladina hemoglobinu, aktivita laktátdehydrogenázy, stádium nemoci a počet zasažených uzlin. Členění pacientů dle rizika je obdobné, jako u IPI.²¹¹

5.6.4 Léčba

Radioterapie IF-RT představuje hlavní terapeutickou metodu k léčbě lokalizovaných forem FL¹⁷³. Případně je možné doplnit léčbu o rituximab¹⁷⁷. U asymptomatických nemocných se doporučuje zvážit přínos léčby i kvality života. Důkazy nenaznačují, že by okamžitá léčba asymptomatických pacientů vedla ke zlepšení přežití¹⁷⁴. V případě symptomatického onemocnění se volí léčba založená na systémové chemoterapii v případě CD20 pozitivních lymfomů s rituximabem¹⁷³. Standardními režimy u FL jsou R-CHOP, případně u křehčích pacientů COP. Lepších výsledků dosahujeme protilátkou anti-CD20 obinutuzumabem, která od 1.10.2020 dostala úhradu v kombinační léčbě FL ve středním a vysokém riziku v 1. linii léčby¹⁷⁷. U mladších pacientů s vysoce agresivními a časně relabujícími formami se zvažuje přínos vysocedávkové chemoterapie s autologní nebo alogenní transplantací¹⁷³.

5.6.4.1 Rituximab a jeho význam v udržovací léčbě

Řadou randomizovaných studií byl prokázán přínos z udržovací terapie. U pacientů po indikační terapii byl podáván rituximab v dávkách 375 mg/m² v různém časovém období. Pro rekurentní lymfomy se využívá dávkování rituximabu po 2-3 měsících po dobu 2 let a tento přístup prokazatelně zlepšuje celkové přežití.²¹¹

5.6.4.2 Novější přístupy v terapii

Potenciálně přínosnými látkami se jeví např. lenalidomid, idelalisib, anti-CD19 protilátka tafasitamab nebo inhibitor EZH2 metyltransferázy tazemetostat. Účinná je i CAR-T terapie, nebo cílená terapie pomocí 90Y-ibritumomab tiuxetanu, monoklonální anti-CD20 protilátky¹⁷³ viz. Obrázek 39. Ve Spojených státech amerických byl autoritami schválen 131I-tositumomab¹⁷⁴.



Obrázek 39: Protilátka ibritumomab v registrovaném přípravku Zevalin²²³

5.7 Lymfoblastický lymfom (LBL)

Podle statistik zhruba 2 % lymfomů řadíme do skupiny LBL. Tyto malignity vycházejí z prekursorových B- nebo T-lymfocytů. Přibližně 85-90 % spadá do skupiny T-LBL a zbylých 10-15 % připadá na B-LBL²²⁴. LBL postihuje zejména muže. Nejvíce zastoupený je v dětské populaci a v období adolescence. Tato malignita zasahuje uzliny, slezinu, postižení se může objevit i v játrech nebo CNS. Jedná se o agresivní lymfom. Léčbu je proto potřeba zahájit co nejdříve¹⁷³.

5.7.1 Incidence

Incidence v evropských zemích se pohybuje okolo 1,5 případů na 100 000 obyvatel za rok²²⁵. Nejvyšší zastoupení nacházíme v dětském věku, kdy počet nových případů přesahuje 3,5 na 100 000 obyvatel. V dospělosti klesá incidence pod 1 a následně opět narůstá po dovršení 65 let²²⁶.

5.7.2 Rizikové faktory

Mezi vlivy, které napomáhají rozvoji lymfomu, patří např. autoimunitní onemocnění a léky ovlivňující imunitu²²⁴. Bylo prokázáno, že expozice ionizujícímu záření, zejména v prenatálním období a dětství, může ovlivnit vznik lymfomu²²⁷. Některé virové infekce taktéž přispívají k rozvoji hematologických malignit, např. viry HIV a HHV-8²²⁶. Virus hepatitidy C souvisí s rozvojem B-buněčných NHL. Jako rizikové faktory vnímáme i genetické predispozice, socioekonomický status, délka kojení nebo prodělané očkování.

Vystavení některým chemickým látkám může taktéž působit toxicky na lidský organismus. Rizikové pro rozvoj lymfomu jsou např. expozice benzenu²²⁸, 1, 3-butadienu, fenytoinu, elektromagnetickému poli či ionizujícímu záření²²⁶. Mezi rizikové faktory řadíme i vystavení pesticidům v období před početím.

5.7.3 Morfologie a histologie

Při morfologickém vyšetření se u LBL můžeme setkat s malými lymfoblasty až po větší buňky s mnohočetnými jádérky²²⁹.

Prekurzory, ze kterých vycházejí buňky LBL, tzv. blasty, vykazují při histochemickém vyšetření pomocí Schiffova činidla pozitivitu. Zároveň jsou negativní na myeloperoxidázu.²²⁶

5.7.4 LBL B-řady

U těchto lymfomů prokazujeme přítomnost znaků B-buněk, jako jsou CD19, CD72a a CD22. Většinou nechybí ani exprese markerů CD10, CD24, PAX-5. Znaky CD20, CD34 se nacházejí spíše proměnlivě.²²⁶

5.7.5 T-LBL

U T-LBL se obvykle setkáváme s tvorbou znaků CD1a, CD2, CD3, CD4, CD5, CD7 a CD8, z nichž specifický pro T-linii je znak CD3. Poměrně specifickými markery se u těchto lymfomů nabízí deoxytransferáza (TdT), CD99, CD34 a CD1a.²²⁶

5.7.6 Genetika

LBL může být doprovázen genetickými změnami. Mezi nimi nacházíme zejména přítomnost trizomie nebo tetrazomie 21. chromozomu²³⁰. Někdy se vyskytuje přeuspořádání genů lehkých i těžkých řetězců imunoglobulinů. Tyto abnormality se mohou vyskytovat v obou liniích²²⁶.

5.7.7 Diagnóza a klinické projevy

Prvotní postupy zahrnují fyzikální, hematologické a biochemické vyšetření, CT, biopsii, vyšetření kostní dřeně a mozkomíšního moku. Magnetická rezonance se osvědčila při podezření na zasažení páteře, srdce, lebky a mozku.²²⁶

Největší význam v rozlišení mezi B- a T-LBL přikládáme imunofenotypizaci. Tato metoda posuzuje typ LBL pomocí detekce povrchových markerů prostřednictvím průtokové cytometrie.²³¹

Symptomatologie zahrnuje lymfadenopatii. LBL může zasahovat kůži, kosti, centrální nervový systém, či varlata²³². S postižením kostní dřeně a mediastinální masami se setkáváme zejména u T-LBL. U nemocných s objemnými mediastinálními masami se mohou projevovat známky syndromu horní duté žíly či tracheální obstrukce. Mohou se tvořit i perikardiální či pleurální výpotky²³³.

5.7.8 Prognóza a její faktory

Prognostické faktory pro tento typ lymfomu je nutno blíže zkoumat. Obecně je lepší prognóza shledána u pacientů s LBL vycházející z B-buněčné řady²³². Podle některých studií by se faktor pro přežití mohl odvíjet od zvýšené hladiny LDH. Jiné výzkumné studie uvádějí horší prognózu spojenou s přítomností postižení CNS při diagnóze. U dětí má velmi agresivní průběh lymfom s t(9;17)(q34;3)²³⁴. Role PET v prognóze souvisí zejména s detekcí reziduálního onemocnění, podle čehož se rozhoduje o použití terapeutických režimů²²⁶.

5.7.9 Léčba

Terapie se inspiruje protokoly pro léčbu akutní lymfoblastické leukémie²³². Terapie se může skládat z léčiv jako jsou např. metotrexát, cyklofosfamid, antracykliny, kortikoidy (prednison nebo dexametazon), vinkristin, etoposid, deriváty nitrosomočoviny, cytarabin, thioguanin či L-asparaginása²²⁶. Kromě chemoterapie se provádí profylaktické či léčebné ozáření lebky, popřípadě mediastina²³³. Jelikož se LBL vyskytuje převážně v dětském věku, představuje profylaxe ozařováním i značná rizika, zejména psychologické poruchy, malý vzrůst a výskyt sekundárních nádorů. Nejúčinnějším přístupem v profylaxi CNS postižení je kombinace ozáření s intratekální terapií. Studie z roku 2015 prokázaly příznivé výsledky pro kombinaci metotrexátu 5g/m² s intratekálním cytarabinem ve formě liposomů²³⁵.

Nejčastěji se léčba skládá z prefáze, ve které se indikuje kortikoid (prednison, dexametazon). Následuje indukční terapie. Standard představuje podání 2 cyklů kortikoidů, antracyklinů, vinkristinu, cytosin arabinosidu a případně metotrexátu a asparaginázy. Konsolidační léčbu tvoří 6-8 cyklů metotrexátu, asparaginázy, cytosin arabinosidu, etoposidu, cyklofosfamidu, merkaptopurinu a kortikoidů.¹⁷⁷

U velké části pacientů s T-LBL dochází k postižení mediastina. Tyto mediastinální masy mohou být příčinou, proč pacient nedosáhne kompletní remise²³⁶. Lymfomy mediastina mohou často recidivovat. Terapeuticky účinnou možností je RT mediastina. RT mediastina vede k řadě komplikací, např. srdeční onemocnění, pneumonie či sekundární tumory²²⁴. U většiny dětských režimů se RT neprovádí. Nižší výskyt relapsu přisuzujeme i podávání vysokých dávek metotrexátu. Mezi hlavní nežádoucí projevy metotrexátu patří nefrotoxicita²³⁷. U dospělých byly prováděny studie s vysocedávkovou chemoterapií bez RT a míra relapsu se jeví podobně nízká jako

v případě lokálního ozařování²³⁸. Největší výzvou je tedy selekce pacientů vhodných k lokální RT k prevenci recidivy²²⁴.

Pohledy na roli autologní nebo alogenní transplantace (SCT) se liší. Jisté důkazy napovídají, že by SCT mohla zlepšit prognózu hlavně u vysoce rizikových pacientů nebo nemocných s neuspokojivou odpovědí po chemoterapii²²⁶.

U pacientů s relabující formou dosud nebyl určen žádný standardní postup²²⁶. Většina záchranných režimů se zdá být neúčinná. Revoluci v léčbě by mohly přinést nové léky jako např. nelarabin, klofarabin či forodesin, které působí selektivně na T-buňky. Protilátky proti znakům na maligních buňkách např. anti-CD3 a anti-CD52 alemtuzumab by mohly být cenným přínosem. Své postavení v terapii by mohl zaujmout i bortezomib. Tyto poměrně nové látky se využívají i u režimů v léčbě akutní lymfoblastické leukémie. Místo v terapii má i rituximab, inotuzumab, ozogamycin či blinatumomab nebo CAR-T terapie, a to zejména při fenotypu B-LBL²³⁹. Brentuximab vedotin přinesl velký zvrát v léčbě CD30 pozitivních lymfomů, a to i rezistentních či relabujících²²⁶. V léčbě T-LBL představují zajímavé místo inhibitory gama sekretázy, které blokují aktivaci NOTCH1. Tyto inhibitory jsou doprovázeny značnou gastrointestinální toxicitou, která je mírněna podáváním dexametazonu.

Obecně tedy můžeme říci, že léčebné režimy vycházejí z protokolů pro ALL jsou účinnější než léčebné režimy používané u ostatních NHL.²²⁶

5.8 Burkittův lymfom (BL)

Z B-řady buněk odvozujeme i další vysoce agresivní lymfom, a to Burkittův. Toto onemocnění nacházíme zejména u dětských pacientů, vzácněji pak u lidí středního věku²⁴⁰. Až polovinu případů dětských NHL přisuzujeme BL²⁴¹. Nejhojnější výskyt v dětské populaci nalezneme v oblasti rovníkové Afriky. Významnou roli v patogenezi hraje imunoprese. Onemocnění doprovází infekce virem EBV. Charakteristickou genetickou mutací je translokace, která aktivuje onkogen *MYC*²⁴⁰.

Dle WHO dělíme BL na tři varianty: endemické, sporadické a spojené s imunodeficiencí²⁴². Hlášení o výskytu endemických forem pochází zejména z oblastí rovníkové Afriky. Projevují se postižením obličejových kostí, hlavně čelisti a očné. Existuje souvislost mezi malárií, infekcí EBV a endemickou variantou^{243,244}. Střeva a horní cesty dýchací osidluje sporadická forma, jejíž výskyt je charakteristický pro vyspělé země. S HIV infekcí a imunopresí (včetně posttransplantační) se setkáváme u imunodeficientních forem²⁴⁰.

5.8.1 Incidence

Počet nových případů endemické varianty ročně činí cca 40-50 na milion dětí do 18 let²⁴⁵. Dvakrát častěji se BL vyskytuje u chlapců. Sporadickou formu nacházíme přibližně u 2 osob na 1 000 000 obyvatel²⁴⁰. Incidence varianty s imunodeficiencí odhadujeme na cca 22 případů na 100 000 obyvatel²⁴⁶.

5.8.2 Genetické změny

Ve 20. století byla identifikována přítomnost dalšího úseku na chromozomu 14. Následně došlo ke zjištění, že část chromozomu 8 chybí. Z toho vyplývá, že při cca 85 % BL dochází k translokaci t(8;14) a nalézáme jí jak u variant EBV pozitivních, tak EBV negativních. U některých BL zaznamenáváme translokace t(2;8) a t(8;22)^{240,247}. Všechny mutace přispívají deregulaci v expresi onkogenu *MYC*²⁴⁰.

Objevit můžeme i změny tumor supresorových genů *TP53*²⁴⁰.

5.8.3 Klinická manifestace

Sporadické formy BL se projevují zejména bolestí břicha, zvracením, nevolností nebo gastrointestinálním krvácením²⁴⁸. Dalšími obvyklými příznaky jsou

lymfadenopatie, postižení nosu, hlavy, krku, mandlí, dutin či orofaryngu²²⁶. Vzácně se může objevit zasažení mediastina, kůže, centrálního nervového systému, varlat, prsou a štítné žlázy. Infiltraci se nevyhne ani kostní dřev.

Kostní dřev bývá vynechána u endemického typu²²⁶. Nacházíme otoky čelisti a postihuje zejména tkáň a orgány v oblasti břicha (střevo, vaječníky, ledviny)²⁴⁹.

5.8.4 Morfologie a typické znaky

Buňky lymfomu dorůstají středně velkých rozměrů a vyznačují se značnou rychlostí proliferace. Přítomny jsou znaky B-buněk, zejména CD20, CD79a. Běžně exprimují znaky CD10 a BCL6. Vykazují BCL2 negativitu.²⁵⁰

5.8.5 Diagnóza

Diagnóza spočívá v provedení mikroskopických a imunocytochemických vyšetření. Pro odběr vzorku tkáň se opět využívá excizní biopsie. Pro potvrzení diagnózy se provádí vyšetření krevního obrazu, moči, jaterní testy, screening srážení krve, stanovení hladin LDH a urátů v séru. Doporučuje se provést i RTG nebo CT hrudníku a CT břišních oblastí, dále vyšetření aspirátů kostní dřevě a mozkomíšního moku.²⁴⁰

5.8.6 Léčba

Jak již bylo zmíněno i u jiných druhů NHL tak i léčba BL prošla značným vývojem. Většina léčebných režimů se odráží od dětských režimů. Dobrých výsledků dosahují cykly intenzivní chemoterapie. U pacientů po odstranění lokalizovaných forem se využívá středně intenzivní režim zahrnující cyklofosfamid, vinkristin, prednisolon a doxorubicin. V případě stádia III a reziduálních forem BL se uplatňuje režim složený ze 4 cyklů chemoterapie (obvykle 2 cykly cyklofosfamid, vinkristinu, doxorubicinu, prednisolonu) a vysokými dávkami metotrexátu a následně 2 cykly cytarabinu s metotrexátem. Pokud se onemocnění rozšíří do CNS a kostní dřevě, je někdy potřeba využít až 8 cyklů chemoterapie. Po 4 cyklech intenzivní terapie následují 4 cykly udržovací terapie s různými kombinacemi vinkristinu, prednisolonu, etoposidu, doxorubicinu, cytarabinu, cyklofosfamid a metotrexátu. Léčba může být doplněna o intratekální terapii. Některé studie dokládají i pozitivní efekt rituximabu.²⁴⁰

Se špatnou prognózou se setkáváme u pacientů, u kterých dochází k relapsu do 6 měsíců, mají více než dvojnásobné hodnoty laktátdehydrogenázy v porovnání s normálními hodnotami, nebo v případě špatné léčebné odpovědi na indukční léčbu.²⁵¹

V léčbě dospělých nachází svou roli režim s cyklofosfamidem, vinkristinem, doxorubicinem, metotrexátu ve vysokých dávkách, které se střídají s ifosfamidem, etoposidem a vysokodávkovým cytarabinem. U pacientů nad 75 let je léčba stále výzvou. Své místo v léčebných režimech mají např. cyklofosfamid, vinkristin, doxorubicin, prednisolon a rituximab. Terapie je v tomto věkovém rozmezí doporučena pro paliativní účely.²⁴⁰

Z biologických molekul je využívána monoklonální protilátka rituximab. Dále se testují např. protilátka CD22 epratuzumab, inhibitor histondeacetylás depsipeptid. Převrat by mohly přinést látky inhibující produkci *c-MYC*.²⁴¹

5.9 Anaplastický velkobuněčný lymfom (ALCL)

Dalším agresivním lymfomem vyskytujícím se v lidské populaci je tzv. anaplastický velkobuněčný lymfom²⁵². Tato skupina tvoří cca 2 % všech NHL²⁵³. U těchto lymfomů byla zjištěna translokace t(2;5). Tato mutace může vyvolávat tvorbu anaplastické lymfomové kinázy (ALK)²⁵². Zhruba 50-75 % případů se ukázalo jako ALK pozitivní. Buňky exprimují povrchový znak CD30, ten je ale typický pro další druhy NHL. Nádorové buňky nesou fenotyp T-, B-buněk či nulový fenotyp, i když převahu nacházíme u ALCL z B-buněk. ALK pozitivní lymfomy nacházíme zejména v dětské populaci a mladších věkových skupinách do 40 let. U ALCL bývají postiženy extranodální místa, hlavně kůže, měkké tkáně, plíce a kosti, méně často pak mediastinum. Obecně platí, že pacienti ALK+ mají lepší prognózu než ALK-²⁵³.

S lepší prognózou souvisí kromě ALK+ i další faktory např. věk pod 60 let, normální hladiny laktátdehydrogenázy, celkový zdravotní stav pacienta, přítomnost postižení extranodálních míst a IPI skóre menší nebo rovno 3. Pro srovnání lze uvést 5leté celkové přežití u ALK+ je 79 % u ALK- 46 %.²⁵²

5.9.1 Histologické a imunofenotypové vlastnosti, cytologie

Obvykle dorůstají nádorové buňky velkých rozměrů a vytvářejí neobvyklé útvary. Podle histologických rysů rozlišujeme: lymfohistiocytární, malobuněčnou a nejméně zastoupenou sarkomatoidní variantu. První typ je tvořen nízkým počtem nádorových buněk. U malobuněčné varianty nacházíme převážně malé buňky, výjimečně buňky velkých rozměrů. Poslední sarkomatoidní typ zahrnuje neoplastické buňky tvaru vřetena.²⁵³

Buňky jsou obdařené schopností exprimovat různé povrchové znaky, které se liší od výchozích buněk. U ALCL odvozených z B-lymfocytů nalézáme CD20, CD79a. K T-řadě přiřazujeme lymfomy CD3 a/nebo CD45RO pozitivní. Nulová linie postrádá markery T- a B-buněk²⁵². Často prokážeme i další znak, který ale není specifický pro ALCL, a sice CD30. Vyšetření na ALK pro potvrzení pozitivitu spočívá v barvení protilátkami. Převážná většina ALK+ ALCL vykazují BCL2 a CD15 negativitu²⁵³.

ALK, s jejíž expresí se setkáváme u ALK+ ALCL, označujeme jako znak CD246. Patří do skupiny enzymů zvaných tyrosinkinázy²⁵⁴. Fyziologickou tvorbu ALK nacházíme v periferním i centrálním nervovém systému²⁵³. ALK je exprimována i dalšími

patologickými stavy mimo ALCL, např. solidními tumory, neuroblastomy, gliomy, melanomy nebo rhabdomyosarkomy²⁵⁵. Existují domněnky, že k výskytu ALK u těchto nádorů dochází kvůli jejich přirozené existenci v buňkách původu, ale na patogenezi se nepodílí. Ve vzácných případech byla hlášena exprese ALK u DLBCL²⁵³.

U onemocnění ALK negativních zaznamenáváme případy pozitivní na infekci EBV na rozdíl od pacientů ALK⁺²⁵⁶. U kožních forem ALCL se exprese ALK prakticky nevyskytuje²⁵³. Kožní formy v některých případech mohou progredovat do sarkomatoidní varianty ALCL.

Při cytogenetických vyšetřeních bylo zjištěno, že u všech ALCL jsou typické buňky s podkovovitým či ledvinovitým jádrem. U většiny nemocných byla prokázána vícejadernost nádorových buněk.²⁵²

5.9.2 Terapie

Léčba sestává z podání dexametazonu a cyklofosfamidu před zahájením chemoterapie. Podle rizika se pak volí 3-6 bloků chemoterapie, která se skládá z vinblastinu, adriamycinu (doxorubicin), bleomycinu a metotrexátu.¹⁷⁷

5.10 Lymfom z plášt'ových buněk (MCL)

Další samostatnou jednotkou odvozenou z B-buněčné řady je lymfom z plášt'ových buněk. Obvykle se vyskytují ve starší populaci a častěji u mužů (cca 2,5:1). Tyto malignity představují zhruba 6 % B-NHL a doprovází je translokace t(11;14)(q13,q32), které vyvolávají odchýlnou expresi cyklinu D₁^{257,258}. To ovlivňuje průběh buněčného cyklu. U nemocných zaznamenáváme i mutace tumor supresorového genu *TP53*. S MCL souvisí nadměrná exprese *BCL2*, antiapoptotického činitele. CD19, CD20 a CD5 jsou typické exprimované markery²⁵⁷.

Literatura uvádí rozdělení MCL na základně morfologických charakteristik na méně agresivní a agresivní blastoidní varianty. U závažnějšího blastoidního typu objevujeme genetické změny *MYC* a další aberace.²⁵⁷

Onemocnění se projevuje postižením uzlin, sleziny, zasahuje však i extranodální oblasti. Infiltrace kostní dřeně není výjimkou. Do periferní krve se mohou vyplavovat klony MCL buněk. Poměrně ve velké míře nacházíme u postižení GIT. Zejména u blastoidní varianty se mohou neoplastické buňky šířit do likvoru.²⁵⁷

Diagnostika i zhodnocení prognózy obnáší obdobné kroky jako jiné non-HL.²⁵⁷

U mladších pacientů s dobrým výkonnostním stavem upřednostňujeme vysokodávkovanou chemoterapii. Léčebné protokoly se skládají z alkylačních činidel (cyklofosfamid, doxorubicin, antracyklin), vinkristinu, cytarabinu, glukokortikoidů a rituximabu. Standard tvoří 6 cyklů aplikovaných po 21 dnech²⁵⁹. Pokud je detekováno postižení CNS, provádí se intratekální terapie²⁵⁷.

V léčbě starších křehčích osob se uplatňují méně intenzivní a méně toxické režimy R-CHOP. U všech pacientů následuje udržovací terapie rituximabem.²⁶⁰

Při výskytu relapsu nebo progresu se podávají vysokodávkované režimy zahrnující platinová cytostatika, vysokodávkovaný cytarabin (DHAP), etoposid (ESHAP) nebo gemcitabin (GDP – navíc cisplatina, dexametazon). Nedílnou součástí všech léčebných možností jsou glukokortikoidy a protilátka rituximab.²⁵⁷

Neustále se rozvíjí nové možnosti léčby. Temsirolimus byl v Evropě schválen pro R/R formy MCL²⁶¹. Bortezomib nachází uplatnění také u R/R MCL, ale zatím jen ve Spojených státech amerických²⁶². Překvapivých výsledků dosáhl lenalidomid. V kombinaci s rituximabem se osvědčil bendamustin²⁶³. Další užitečnou látkou je ibrutinib, který inhibuje přenos signálu z B-buněčného receptoru (BCR) do buňky, což působí letálně na MCL buňky²⁶⁴.

5.11 Primární kožní lymfomy (PCL)

Další část pacientů napadají kožní non-HL vycházející z B-, T- nebo NK-buněk a představují tak vysoce rozmanitou skupinu onemocnění. Označení primární odkazuje na to, že se postižení v době diagnózy lokalizuje jen na kůži²⁶⁵. Většina kožních lymfomů má indolentní průběh. Velký důraz by měl být kladen na mezioborovou spolupráci mezi hematologem, dermatologem či radioonkologem. Jako u všech lymfomů je zásadní včasná diagnóza. K těmto účelům slouží biopsie. Ideální místo odběru činí kůže, která nebyla vystavena slunečnímu záření²⁶⁶.

Mezi nejčastěji se vyskytující kožní lymfom patří tzv. mycosis fungoides. Projevy tohoto indolentního lymfomu mohou být u různých pacientů odlišné. Často se objevuje svědění a začervenalé ostře ohraničené skvrny²⁶⁷. Při infiltraci T-buňkami se vytvářejí plaky až tumory. S velkou frekvencí dochází k vypadávání vlasů, tzv. alopecii²⁶⁶.

Vysoce agresivní chování vykazuje Sézaryho syndrom (SS). Pod tímto názvem se skrývá leukemická varianta mycosis fungoides. Klinicky se projevuje deskvamující erytdermií (zánět s olupováním kůže). Pacienty může trápit ztráta vlasů, hyperkeratóza v oblasti dlaní a plosek nohou či pruritus. Onemocnění doprovází generalizovaná lymfadenopatie. SS má negativní prognózu.²⁶⁸

Mezi zástupce CD30+ kožních lymfomů řadíme lymfomatoidní papulózu (LyP) a primárně kožní anaplastický velkobuněčný lymfom (PCALCL)²⁶⁵. U LyP nejvíce kůži končetin postihují recidivující výsevy nodulů a papul s ulcerózní tendencí. Na kůži u PCALCL nalézáme ulcerující tumory²⁶⁶. Prognózu shledáváme příznivou²⁶⁸.

Indolentní chování má i primární kožní B-buněčný lymfom marginální zóny (PCMZL). Na infiltrované kůži lymfom produkuje noduly a papuly. Postihuje části jako je trup a horní končetiny.²⁶⁹

Dalším indolentním lymfomem s obdobnou symptomatologií je kožní folikulocentrický lymfom (PCFCL). Nejčastěji se rozsev nachází na hlavě, krku a trupu.²⁷⁰

Mezi kožní lymfomy s indolentním průběhem patří i málo se vyskytující primární kožní CD4+ pleomorfní T-lymfom a T-buněčný lymfom typu subkutánní panikulitidy²⁶⁵.

Do lymfomů s agresivním chováním patří kožní difúzní velkobuněčný B-lymfom (končetinový typ). Postižení se projeví hlavně na jedné či obou dolních končetinách. Vyznačuje se modročervenými noduly a tumory²⁶⁸. Dalším agresivním lymfomem je

např. primární kožní agresivní CD8+ T-lymfom nebo primární kožní T-buněčný lymfom nespecifikovaný²⁶⁵.

5.11.1 Léčba

Pro hodnocení kožních lymfomů se používá charakterizace projevů a plochy zasaženého povrchu.²⁶⁶

Terapie by měla být založena na individuálním přístupu k nemocným, a i k jednotlivým typům lymfomů. SS a mycosis fungoides sledáváme prozatím nevyléčitelnými. Léčba napomáhá ulevit od symptomů, snížit objem nádoru a zpomalit progresi²⁷¹. Terapie zahrnuje buď cílenou nebo systémovou terapii. Systémová terapie se nasazuje v případě refrakterních a pokročilých stádiích onemocnění²⁶⁶. Někdy lékaři volí metodu sledování. Jako lék volby se uplatňují zevní kortikosteroidy. Další terapeutickou možností je fototerapie. Aplikuje se ultrafialové B-záření o délce 311 nm. V léčbě některých lymfomů, např. mycosis fungoides, má význam radioterapie. Kvůli své místní iritaci se postupně odstupuje od lokálního karmustinu v individuálně připravovaných léčivých přípravcích. Mimo ČR byly registrovány mechlorethamin a bexaroten gel.

Systémová terapie se skládá z antineoplastik, využívá se např. metotrexát, bexaroten a interferon- α . Ty se kombinují s fototerapií, radioterapií nebo lokálními kortikoidy.²⁷²

Podpůrně se podávají emolienta, antiseptika či antibiotika. Pruritus tlumí i další látky např. H1-antihistaminika, gabapentin či mirtazapin.²⁶⁶

5.12 Lymfomy marginální zóny (MZL)

S postižením sliznice spojujeme 3. nejčastější podtyp non-Hodgkinských lymfomů, a to lymfom marginální zóny¹⁷⁴. Z hlediska chování vykazují indolentní průběh¹⁷³. Rozlišujeme 3 základní typy a sice extranodální lymfom z marginální zóny slizniční tkáně (MALT lymfom), splenický (SMZL) a nodální (NMZL) lymfom z marginální zóny.

Jelikož lymfomy odvozujeme z B-buněk marginální zóny, exprimují lymfomy markery B-buněk, např. CD20, CD79a.²⁷³

Na patogenezi se zřejmě podepisuje dlouhodobá antigenní stimulace, vzniká tak chronický zánět. V rozvoji onemocnění se uplatňují různé patologické organismy, např. *Helicobacter pylori* asociujeme s MALT žaludku, *Campylobacter jejuni* s MALT střeva, *Borrelia burgdorferi* s MALT kůže, *Chlamydia psittaci* s MALT očnice. S MALT slinných žláz spojujeme autoimunitu způsobenou Sjögrenovým syndromem. U všech MZL detekujeme zisk chromozomů 3p a 18p a delecí 6q23-24. Dále byly nalezeny i další genetické změny, např. delecce 7q u SMZL, u MALT t(11,18)(q21,q21) a t(14,18)(q32,q21), méně pak t(3,14)(p13,q32). Všechny uvedené mutace přispívají k deregulaci dráhy NF kappa-B.²⁷³

5.12.1 Extranodální lymfomy z marginální zóny slizniční lymfoidní tkáně

Přibližně 60 % MZL tvoří MALT lymfomy²⁷⁴. Lymfomy se vyskytují na slizniční tkáni, nejvíce žaludku (až 50 % MALT), dále pak očnici, oční adnex, slinné žlázy, kůže, tlusté a tenké střevo a plíce²⁷⁵. K diagnóze slouží histologický průkaz. U MALT žaludku se uplatňuje endoskopie či endosonografie²⁷³. Dále se používá zobrazování pomocí CT či magnetické rezonance.

MALT trávicího ústrojí mohou být asymptomatické nebo se projevují dyspepsií, pyrózou, regurgitací, nechutenstvím, bolestí v nadbřišku a ztrátou hmotnosti. U lymfomů očnice dochází k zarudnutí, otoku, svědění, dvojitému vidění nebo poruše ostrosti. Dušnost a suchý kašel může doprovázet plicní lymfomy.²⁷³

Léčba se určuje na základě typu a závažnosti lymfomu. U MALT žaludku s průkazem *Helicobacter pylori* se provádí antibiotická eradikace²⁷³. U lymfomů s mutací t(11,18) může být eradikační terapie neúspěšná²⁷⁶. V případě lokalizovaného onemocnění

se využívá radioterapie IF-RT v dávce 24-30 Gy²⁷³. U lymfomů, kde lokální terapie nezabírá, se podává kombinovaná imunochemoterapie. Vysoké míry dlouhodobé odpovědi dosahují režimy jako jsou R-COP, R-CHOP, bendamustin-rituximab a protokoly s purinovými deriváty²⁷⁷. V případě relapsů podáváme různé chemoterapeutické režimy, včetně fludarabinových a platinových režimů.

5.12.2 Splenický lymfom

Dalších cca 10 % MZL přiřazujeme ke splenickým lymfomům (SMZL). K postiženým místům patří slezina a kostní dřev. Symptomatologie zahrnuje hlavně splenomegálii, postižení uzlin se vyskytuje v malé míře nebo vůbec. Postižení se může šířit do jater. Přibližně u pětiny nemocných se rozvíjí autoimunitní hemolytická anémie nebo imunitní trombocytopenie. V diagnóze se opět využívá histologických metod. V periferní krvi třetiny nemocných objevujeme charakteristické vlasaté buňky.¹⁷³

U asymptomatických pacientů se vývoj onemocnění sleduje, u symptomatických se doporučuje začít s léčbou. V případě pozitivní infekce virem hepatitidy C se podávají antivirotika, což může v některých případech navodit remisi. Standardní terapeutickou možností je splenektomie. Léčba 1. linie spočívá v podávání 4-6 cyklů po 375 mg/m² i.v. rituximabu v týdenních intervalech. Pokud je u pacientů prokázáno pokročilé stádium nemoci, nacházíme uplatnění v kombinované imunochemoterapii (R-COP, R-CHOP).²⁷⁸

5.12.3 Nodální lymfomy (NMZL)

Zhruba zbylá pětina patří do skupiny nodálních lymfomů²⁷⁴. Onemocnění zůstává inkurabilní a dochází tak po léčbě k opakovaným relapsům²⁷³. U třetiny nemocných infiltruje kostní dřev.

Terapeutické využití nacházíme v lokální radioterapii u lokalizovaných lymfomů, metodu sledování u lymfomů s malou nádorovou masou a u symptomatických pacientů nalézáme řešení v systémové imunochemoterapii.²⁷³

Zvrat v léčbě by mohly nastolit nové látky, zejména lenalidomid, inhibitory fosfatidyl-inositol-3-kinázy a Brutonovy tyrosinkinázy.²⁷³

5.13 Primární testikulární lymfomy

Do skupiny extranodálních lymfomů náleží primární testikulární lymfomy představující 1-2 % NHL a 5 % všech malignit varlete. Histologicky bývá řazen k B-velkobuněčným lymfomům (cca 85 %), raritněji k lymfoblastické, folikulární variantě lymfomu či periferním T-lymfomům.²⁷⁹

Genetické mutace nacházíme ve formě delece na 6. chromozomu, změn v části 3. chromozomu (3q27). V nedávné době byly charakterizovány mutace v oblasti 9. chromozomu. Tato genetická abnormalita je spojena s nadměrnou expresí PD-L1 a PD-L2. Faktor NF- κ B vykazuje vyšší aktivitu.²⁷⁹

Onemocnění se typicky projevuje nebolestivým zvětšením varlete. Často pacienti obtěžuje diskomfort lokalizovaný ve skrótu. Přibližně u 15-35 % nemocných jsou postižena obě varlata. Systémové příznaky postihují cca třetinu nemocných.²⁸⁰

Diagnóza se stanovuje na základě ultrasonografických, histologických a imunohistologických vyšetření. Pro vyhodnocení prognózy používají odborníci IPI skóre.²⁸⁰

Testikulární lymfomy vykazují sklon k častým recidivám, a to včetně relapsů v CNS. K recidivám obvykle dochází i v dalších místech, zejména extranodálních, např. v plicích, měkkých tkáních, kůži či pohrudnici²⁷⁹. Obvykle se známky recidivy vyskytují do 2 let od léčby, méně často k nim dochází po 10-15 letech a nazýváme je jako pozdní relapsy²⁸¹.

Při léčbě volíme kombinaci orchiektomie, chemoimunoterapie, profylaktické radioterapie nepostiženého varlete a profylaxe CNS. Jako u dalších lymfomů standard terapie tvoří protokol R-CHOP. Při projevech relapsu se uplatňují záchranné režimy s platinou a přídatná transplantace kmenových buněk.²⁸²

5.14 Další druhy lymfomů

Primárním místem rozsevu lymfomu mohou být oči (primární lymfomy oka), GIT (primární lymfomy GIT), CNS (primární lymfomy CNS), štítná žláza (primární lymfomy štítné žlázy), orbita a oční adnexy (primární lymfomy orbity a očních adnex). Mezi ještě nezmíněné lymfomy patří lymfom z malých lymfocytů.¹⁷⁷

5.15 Novější terapeutické možnosti

5.15.1 CAR-T terapie

CAR-T terapie zahájila převrat v léčbě refrakterních a relabujících forem některých B-buněčných non-Hodgkinských lymfomů²⁸³ (DLBCL, akutní lymfoblastické leukémie, folikulárního lymfomu, lymfomu z plášťových buněk). Terapie využívá geneticky upravené T-lymfocyty pacienta. Ty následně rozpoznávají antigen na nádorových buňkách a vedou k eliminaci nádorové buňky. V USA jsou schváleny státní agenturou FDA tyto látky: tisagenlecleucel, lisocabtagene maraleucel a axicabtagene ciloleucel. Všechny sdílí společný cíl, kterým je marker CD19. Pro léčbu lymfomu z plášťových buněk se ve Spojených státech amerických využívá brexucabtagene autoleucel. U lymfomů vycházejících z T-buněk se CAR-T terapie neosvědčila.²⁸⁴

5.15.2 Lenalidomid

Do skupiny léčiv s imunomodulačním účinkem řadíme lenalidomid viz. Obrázek 40. Ten podporuje proliferaci a aktivaci přirozených zabíječů (NK) buněk a inhibuje proliferaci lymfomových buněk a angiogenezi. V experimentální fázi vykazoval synergické působení s rituximabem, dexametazonem, bortezomibem a dalšími biologickými látkami.²⁸⁵



Obrázek 40: Lenalidomid vyráběný společností Glenmark²⁸⁶

6 ZÁVĚR

Cílem diplomové práce bylo vypracovat ucelený přehled na téma význam sekundárních metabolitů čeledi Apocynaceae, jejich uplatnění v klinické praxi a v léčbě Hodgkinovy choroby a non-Hodgkinových lymfomů.

První část se týká sekundárních metabolitů čeledi Apocynaceae a jejich uplatnění v praxi. V práci jsou zmíněny hlavní zástupci čeledi Apocynaceae, jejich popis, obsahové látky a jejich využití. Zaměřuje se na nejvýznamnější zástupce sekundárních metabolitů s cytotoxickým účinkem. Jsou zmíněny Vinca alkaloidy. K nejvýznamnějším patří vinkristin, vinblastin, ale v praxi se uplatnily i polosyntetické (vinorelbin, vindesin nebo vinflunin) či syntetické (vinflunin) deriváty. Odvozujeme je od aminokyseliny tryptofanu. Vinca alkaloidy jsou široce využívány v terapii nádorových onemocnění. Cytotoxický účinek spočívá v inhibici buněčného dělení po interakci s mikrotubuly. Terapie může být značně omezena nežádoucími účinky. K jejich zamezení je vyvíjena snaha o formulaci cílených lékových forem. Účinek Vinca alkaloidů může být ovlivněn rozvojem rezistence na cytotoxický účinek. Významný cytotoxický účinek byl prokázán i u kardenolidů. Tyto látky jsou odvozeny od steroidu cholesterolu. Využití kardenolidů v praxi je značně limitováno jejich úzkým terapeutickým indexem.

Další část se týká Vinca alkaloidů v léčbě Hodgkinovy choroby a non-Hodgkinových lymfomů. Hodgkinovy a non-Hodgkinovy lymfomy jsou nádory lymfatického systému. V práci jsou popsány jednotlivé typy non-Hodgkinových lymfomů. Podle závažnosti a druhu onemocnění se aplikují různě intenzivní chemoterapeutické režimy. U indolentních lymfomů může být volena strategie pozorování. U agresivních lymfomů by měla být léčba zahájena co nejdříve. Vinca alkaloidy se staly nedílnou součástí řady režimů. Vinblastin je zahrnut do terapeutického režimu ABVD. Vinkristin je využíván v režimech BEACOPP, COPP, CHOP, MOPP nebo R-CHOP. Stanford V představuje kombinovaný režim složený z obou cytotoxických alkaloidů. Významný přínos v léčbě přineslo zavedení monoklonální protilátky rituximabu. Důležitou součástí léčby může být i profylaxe CNS nebo autologní transplantace kmenových buněk. Pozitivní vliv na léčbu by mohly mít i novější terapeutické přístupy (T-CAR terapie, lenalidomid, brentuximab vedotin, inhibitory PD-1, inhibitory m-TOR nebo monoklonální protilátky), které se snaží o cílenou terapii. Vývoj nových chemoterapeutik je založený především na rozdílech mezi zdravou a nádorovou buňkou.

7 POUŽITÁ LITERATURA

1. Stříteský J.: Patologie. EPAVA Olomouc, 2001. ISBN 80-86297-06-3
2. Jahodář L.: Farmakobotanika: semenné rostliny. Vyd 3. upravené a doplněné - Nakladatelství Karolinum, Praha 2011. ISBN 978-80-246-2015-2
3. SŠ zemědělská a veterinární Lanškroun [online]. Dostupné z: <https://www.szes-la.cz/objekty/botanika---Celedi-rostlin.pdf>, staženo 25.02.2021.
4. Chan, E. W. C., Wong, S. K., & Chan, H. T. (2016). Apocynaceae species with antiproliferative and/or antiplasmodial properties: a review of ten genera. *Journal of integrative medicine*, 14(4), 269-284.
5. Botany. [online]. Dostupné z: <https://botany.cz/cs/apocynaceae/>, staženo: 3. 11. 2020.
6. Spilková J. a kol.: Farmakognosie. Univerzita Karlova v Praze - Nakladatelství Karolinum, Praha 2016. ISBN 978-80-246-3264-3
7. Magazín zahrada. [online]. Dostupné z: <https://www.magazinzahrada.cz/pestre-kvety-katarantusu-na-kazdy-balkon-nezahubi-je-ani-nejvetsi-diletant-galerie/3/>, staženo: 25.02.2021.
8. Magazín zahrada. [online]. Dostupné z: <https://www.magazinzahrada.cz/pestre-kvety-katarantusu-na-kazdy-balkon-nezahubi-je-ani-nejvetsi-diletant-galerie/9/>, staženo: 25.02.2021.
9. Natura Bohemica [online]. Dostupné z: <https://www.naturabohemica.cz/vinca-minor/>, staženo: 26.02.2021
10. PRIMA receptář [online]. Dostupné z: <https://prima-receptar.cz/barvinek-mensi-brcal/>, staženo: 26.02.2021
11. IReceptář [online]. Dostupné z: <https://www.ireceptar.cz/galerie/nenarocny-barvinek-pestovani-mnozeni-lecive-ucinky-20200315.html?photo=6>, staženo: 26.02.2021
12. Truhlíkov.cz [online]. Dostupné z: <https://www.truhlikov.cz/barvinek-mensi-sebastian-s-beste-2-3-litru>, staženo: 26.02.2021
13. *Medicine ayurveda* [online]. Dostupné z: <https://www.medicineayurved.com/ingredients/rauwolfia-serpentina/>, staženo: 1.03.2021
14. Asklepios seeds [online]. Dostupné z: <https://www.asklepios-seeds.de/gb/rauwolfia-vomitoria-seeds.html>, staženo: 1.03.2021
15. Botany [online]. Dostupné z: <https://botany.cz/cs/strophanthus-gratus/>, staženo: 2.03.2021
16. Wikimedia commons [online]. Dostupné z: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Climbing_Oleander_\(Strophanthus_gratus\).jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Climbing_Oleander_(Strophanthus_gratus).jpg), staženo: 2.03.2021

17. Wikipedia [online]. Dostupné z: https://de.wikipedia.org/wiki/Marsdenia_cundurango#/media/Datei:Condurango1.JPG, staženo: 3.03.2021
18. Matebie, W. A., Zhang, W., Zhang, S., & Xie, G. (2019). Triterpenoids from *Acokanthera schimperi* in Ethiopia. *Records of Natural Products*, 13(3), 182-188.
19. Pl@ntNet [online]. Dostupné z: <https://bs.plantnet.org/image/o/43a4f415b4d17d899e933592a03109d766435474>, staženo: 3.03.2021
20. Pl@ntNet [online]. Dostupné z: <https://bs.plantnet.org/image/o/df5a9ce221530d094a560405546e097c103b3d25>, staženo: 3.03.2021
21. Silveira, D. A. M. A. R. I. S., de Melo, A. F., Magalhães, P. O., & Fonseca-Bazzo, Y. M. (2017). *Tabernaemontana* species: Promising sources of new useful drugs. *Studies in Natural Products Chemistry*, 54, 227-289.
22. Marinho, F. F., Simões, A. O., Barcellos, T., & Moura, S. (2016). Brazilian *Tabernaemontana* genus: Indole alkaloids and phytochemical activities. *Fitoterapia*, 114, 127-137.
23. Basavaraj, P., Shivakumar, B., & Shivakumar, H. (2011). Anxiolytic activity of *Tabernaemontana divaricata* (Linn) R. Br. flowers extract in mice. *International Journal of Pharma and Bio Sciences*, 2(3), 65-72.
24. Nicola, C., Salvador, M., Escalona Gower, A., Moura, S., & Echeverrigaray, S. (2013). Chemical constituents antioxidant and anticholinesterasic activity of *Tabernaemontana catharinensis*. *The Scientific World Journal*, 2013.
25. Boligon, A. A., & Athayde, M. L. (2012). Phytochemical investigation and cytotoxic properties of *Tabernaemontana catharinensis* A. DC. cultivated in Brazil. *Research Journal of Phytochemistry*, 6(4), 127-131.
26. Athipornchai, A. N. A. N. (2018). A review on *tabernaemontana* spp.: Multipotential medicinal plant. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 11, 45-53.
27. ZHANG, H. R., Dan, L. I., Hui, C. A. O., Xiao, L., CHU, Y. K., BAI, Y. F., ... & HUA, J. L. (2013). Conophylline promotes the proliferation of immortalized mesenchymal stem cells derived from fetal porcine pancreas (iPMSCs). *Journal of Integrative Agriculture*, 12(4), 678-686.
28. Thind, T. S., Agrawal, S. K., Saxena, A. K., & Arora, S. (2008). Studies on cytotoxic, hydroxyl radical scavenging and topoisomerase inhibitory activities of extracts of *Tabernaemontana divaricata* (L.) R. Br. ex Roem. and Schult. *Food and chemical toxicology*, 46(8), 2922-2927.

29. Naidoo, C. M., Naidoo, Y., Dewir, Y. H., Murthy, H. N., El-Hendawy, S., & Al-Suhaibani, N. (2021). Major Bioactive Alkaloids and Biological Activities of *Tabernaemontana* Species (Apocynaceae). *Plants* (Basel, Switzerland), 10(2), 313.
30. Wikipedia [online]. Dostupné z: https://en.wikipedia.org/wiki/Tabernaemontana_divaricata#/media/File:Crape_Jasmine.jpg, staženo: 3.03.2021
31. Awaken your soul [online]. Dostupné z: <https://awakenyoursoul.co/iboga-costa-rica/>, staženo: 3.03.2021
32. Slapšytė, G., Dedonytė, V., Adomėnienė, A., Lazutka, J. R., Kazlauskaitė, J., Ragažinskienė, O., & Venskutonis, P. R. (2019). Genotoxic properties of *Betonica officinalis*, *Gratiola officinalis*, *Vincetoxicum luteum* and *Vincetoxicum hirundinaria* extracts. *Food and Chemical Toxicology*, 134, 110815.
33. Prajapati, S., Sharma, M., Kumar, A., Tripathi, A., Kumar, G. V., Singh, S., ... & Gupta, P. (2021). AYUSH Preparations as Immunity Booster in the Management of SARS-CoV-2: A Review. *Current Traditional Medicine*, 7(4), 534-540.
34. Wikipedia [online]. Dostupné z: https://en.wikipedia.org/wiki/Vincetoxicum_hirundinaria#/media/File:Vincetoxicum_hirundinaria_sl3.jpg, staženo: 4.03.2021
35. Pilulka.cz [online]. Dostupné z: <https://www.pilulka.cz/engystol-tbl-50>, staženo: 4.03.2021
36. Danilovič M., Tóth Š., Hnát A., & Šoltysová B. (2021). Invasive Common Milkweed (*Asclepias syriaca* L.) and Sugar Beet. *Listy Cukrovarnické a řepářské*, 137(1), 19.
37. Wikipedia [online]. Dostupné z: https://cs.wikipedia.org/wiki/Klejicha_hedv%C3%A1bn%C3%A1#/media/Soubor:Pink_f lowers_of_a_common_milkweed_plant_asclepias_syriaca.jpg, staženo: 4.03.2021
38. Gouws, C., Smit, T., Willers, C., Svitina, H., Calitz, C., & Wrzesinski, K. (2021). Anticancer Potential of *Sutherlandia frutescens* and *Xysmalobium undulatum* in LS180 Colorectal Cancer Mini-Tumors. *Molecules* (Basel, Switzerland), 26(3), 605.
39. Dwarka, D., Agoni, C., Mellem, J. J., Soliman, M. E., & Baijnath, H. (2020). Identification of potential SARS-CoV-2 inhibitors from South African medicinal plant extracts using molecular modelling approaches. *South African journal of botany : official journal of the South African Association of Botanists = Suid-Afrikaanse tydskrif vir plantkunde : amptelike tydskrif van die Suid-Afrikaanse Genootskap van Plantkundiges*, 133, 273–284.
40. Thakur, A., Chun, Y. S., October, N., Yang, H. O., & Maharaj, V. (2019). Potential of South African medicinal plants targeting the reduction of A β 42 protein as a treatment of Alzheimer's disease. *Journal of ethnopharmacology*, 231, 363–373.

41. PlantZAfrika [online]. Dostupné z: <https://pza.sanbi.org/xysmalobium-undulatum>, staženo: 4.03.2021
42. National Pharmacopoeia Commission. Pharmacopoeia of the People's Republic of China. Volume 1. Beijing Chemical Industry Press; Beijing, China: 2015. pp. 257–258.
43. Zhang, Y. H. (2003). Recent advances of chemical constituents of *Periploca* plants. *Natural Product Research and Development*, 15, 157-161.
44. Luo, J. R., & Qian, J. F. (2006). *Advances of Research on Periploca Plants*. Faculty of Pharmacy, Dali University, Dali, Yunnan, 671000.
45. Zhang, L., LU, G., Zhang, Y., Liu, G., & Shan, B. (2003). Periplocin of Cortex Periplocae inhibits Stat3 signaling and induces apoptosis in human hepatocellular carcinoma cell line SMMC-7721. *Journal of Third Military Medical University*.
46. Wikimedia [online]. Dostupné z: https://species.wikimedia.org/wiki/Periploca_graeca#/media/File:Periploca_graeca.JPG, staženo: 4.03.2021
47. Christopoulos, M. V., Rouskas, D., Tsantili, E., & Bebeli, P. J. (2010). Germplasm diversity and genetic relationships among walnut (*Juglans regia* L.) cultivars and Greek local selections revealed by Inter-Simple Sequence Repeat (ISSR) markers. *Scientia Horticulturae*, 125(4), 584-592.
48. Khan, F., Sarker, M., Rahman, M., Ming, L. C., Mohamed, I. N., Zhao, C., ... & Rashid, M. A. (2019). Comprehensive review on phytochemicals, pharmacological and clinical potentials of *Gymnema sylvestre*. *Frontiers in pharmacology*, 1223.
49. Senthilkumar, M. (2015). Phytochemical screening and antibacterial activity of *Gymnema sylvestre* r. br. ex schult. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 6(6), 2496.
50. Yue, L. I. U., Tun-Hai, X. U., Zhang, M. Q., Xue, L. I., Ya-Juan, X. U., Jiang, H. Y., ... & Dong-Ming, X. U. (2014). Chemical constituents from the stems of *Gymnema sylvestre*. *Chinese journal of natural medicines*, 12(4), 300-304.
51. Garai, S. (2014). Triterpenoid saponins. *Natural Products Chemistry & Research*, 2(6), 1000148.
52. Khanna, V. G., & Kannabiran, K. (2010). Non-proliferative activity of saponins isolated from the leaves of *Gymnema sylvestre* and *Eclipta prostrata* on HepG2 cells-*In vitro* study. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 1(8), 38.
53. Tamaki, H., Satoh, H., Hori, S., Ohtani, H., & Sawada, Y. (2010). Inhibitory effects of herbal extracts on breast cancer resistance protein (BCRP) and structure-inhibitory potency relationship of isoflavonoids. *Drug metabolism and pharmacokinetics*, 25(2), 170-179.

54. Mathew, M. (2004). Aromatic and Medicinal Plants Research Station, Odakkali-A Centre for Promoting Medicinal and Aromatic Plants. The Indian Coconut Journal-Cochin, 34(10), 10-15.
55. AIMIL: Power of Ayurveda [online]. Dostupné z: <https://www.aimil.eu/gymnema-sylvestre>, staženo: 8.03.2021
56. Arulmozhi, S., Mazumder, P. M., Ashok, P., & Narayanan, L. S. (2007). Pharmacological activities of *Alstonia scholaris* Linn.(Apocynaceae)-A review. Pharmacognosy Reviews, 1(1).
57. Nadkarni, K., & Nadkarni, A. K. (1976). Indian Materia Medica, Popular Prakashan Pvt. Ltd., Bombay, 1, 799.
58. Keawpradub, N., Eno-Amooquaye, E., Burke, P. J., & Houghton, P. J. (1999). Cytotoxic activity of indole alkaloids from *Alstonia macrophylla*. Planta medica, 65(04), 311-315.
59. Bihani, T. (2021). *Plumeria rubra* L.–A review on its ethnopharmacological, morphological, phytochemical, pharmacological and toxicological studies. Journal of Ethnopharmacology, 264, 113291.
60. Ziegler, J., & Facchini, P. J. (2008). Alkaloid biosynthesis: metabolism and trafficking. Annual review of plant biology, 59, 735–769.
61. O'Connor, S. E., & Maresh, J. J. (2006). Chemistry and biology of monoterpene indole alkaloid biosynthesis. *Natural product reports*, 23(4), 532-547.
62. Irmeler, S., Schröder, G., St-Pierre, B., Crouch, N. P., Hotze, M., Schmidt, J., ... & Schröder, J. (2000). Indole alkaloid biosynthesis in *Catharanthus roseus*: new enzyme activities and identification of cytochrome P450 CYP72A1 as secologanin synthase. The Plant Journal, 24(6), 797-804.
63. Sottomayor, M., Lopez-Serrano, M., DiCosmo, F., & Ros Barceló, A. (1998). Purification and characterization of α -3', 4'-anhydrovinblastine synthase (peroxidase-like) from *Catharanthus roseus* (L.) G. Don. FEBS letters, 428(3), 299-303.
64. Farahanikia, B., Akbarzadeh, T., Jahangirzadeh, A., Yassa, N., Shams Ardekani, M. R., Mirnezami, T., Hadjiakhoondi, A., & Khanavi, M. (2011). Phytochemical Investigation of *Vinca minor* Cultivated in Iran. Iranian journal of pharmaceutical research : IJPR, 10(4), 777–785.
65. Garcia-Oliveira, P., Otero, P., Pereira, A. G., Chamorro, F., Carpena, M., Echave, J., Fraga-Corral, M., Simal-Gandara, J., & Prieto, M. A. (2021). Status and Challenges of Plant-Anticancer Compounds in Cancer Treatment. Pharmaceuticals (Basel, Switzerland), 14(2), 157.
66. Desai, A., & Mitchison, T. J. (1997). Microtubule polymerization dynamics. Annual review of cell and developmental biology, 13(1), 83-117.

67. Moudi, M., Go, R., Yien, C. Y. S., & Nazre, M. (2013). Vinca alkaloids. *International journal of preventive medicine*, 4(11), 1231.
68. Martino, E., Casamassima, G., Castiglione, S., Cellupica, E., Pantalone, S., Papagni, F., ... & Collina, S. (2018). Vinca alkaloids and analogues as anti-cancer agents: Looking back, peering ahead. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 28(17), 2816-2826.
69. Zhang, Y., Yang, S. H., & Guo, X. L. (2017). New insights into Vinca alkaloids resistance mechanism and circumvention in lung cancer. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 96, 659-666.
70. Mitchison, T. J. (2012). The proliferation rate paradox in antimetabolic chemotherapy. *Molecular biology of the cell*, 23(1), 1-6.
71. Pellegrini, F., & Budman, D. R. (2005). Tubulin function, action of antitubulin drugs, and new drug development. *Cancer investigation*, 23(3), 264-273.
72. Gigant, B., Wang, C., Ravelli, R. B., Roussi, F., Steinmetz, M. O., Curmi, P. A., ... & Knossow, M. (2005). Structural basis for the regulation of tubulin by vinblastine. *Nature*, 435(7041), 519-522.
73. Yang, H., Ganguly, A., & Cabral, F. (2010). Inhibition of cell migration and cell division correlates with distinct effects of microtubule inhibiting drugs. *Journal of biological chemistry*, 285(42), 32242-32250.
74. Himes, R. H. (1991). Interactions of the catharanthus (Vinca) alkaloids with tubulin and microtubules. *Pharmacology & therapeutics*, 51(2), 257-267.
75. Zee-Cheng, R. K., & Cheng, C. C. (1978). Antineoplastic agents. Structure-activity relationship study of bis (substituted aminoalkylamino) anthraquinones. *Journal of medicinal chemistry*, 21(3), 291-294.
76. Rowinsky, E. K., & Donehower, R. C. (1991). The clinical pharmacology and use of antimicrotubule agents in cancer chemotherapeutics. *Pharmacology & therapeutics*, 52(1), 35-84.
77. Sethi, V. S., Jackson, D. V., White, D. R., Richards, F., Stuart, J. J., Muss, H. B., ... & Spurr, C. L. (1981). Pharmacokinetics of vincristine sulfate in adult cancer patients. *Cancer research*, 41(9 Part 1), 3551-3555.
78. Kufe, D. W., Holland, J. F., & Frei, E. (2003). *Cancer medicine 6 (Vol. 2)*. BC Decker.
79. Lengsfeld, A. M., Dietrich, J., & Schultze-Maurer, B. (1982). Accumulation and release of vinblastine and vincristine by HeLa cells: light microscopic, cinematographic, and biochemical study. *Cancer Research*, 42(9), 3798-3805.
80. Dyke, R. W., Nelson, R. L., & Brade, W. P. (1979). Vindesine a short review of preclinical and first clinical data. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 2(4), 229-232.
81. Joel, S. (1995). The comparative clinical pharmacology of vincristine and vindesine: does vindesine offer any advantage in clinical use?. *Cancer treatment reviews*, 21(6), 513-525.

82. Gregory, R. K., & Smith, I. E. (2000). Vinorelbine—a clinical review. *British journal of cancer*, 82(12), 1907-1913.
83. Bellmunt, J., Théodore, C., Demkov, T., Komyakov, B., Sengelov, L., Daugaard, G., ... & von der Maase, H. (2009). Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *Journal of Clinical Oncology*, 27(27), 4454-4461.
84. Bennouna, J., Delord, J. P., Campone, M., & Nguyen, L. (2008). Vinflunine: a new microtubule inhibitor agent. *Clinical cancer research*, 14(6), 1625-1632.
85. Johnson, I. S., Armstrong, J. G., Gorman, M., & Burnett, J. P. (1963). The vinca alkaloids: a new class of oncolytic agents. *Cancer research*, 23(8 Part 1), 1390-1427.
86. Jackson, D. V., & Bender, R. A. (1979). Cytotoxic thresholds of vincristine in a murine and a human leukemia cell line *in vitro*. *Cancer Research*, 39(11), 4346-4349.
87. Scalone, S., Sorio, R., Bortolussi, R., Lombardi, D., La Mura, N., & Veronesi, A. (2004). Vinorelbine-induced acute reversible peripheral neuropathy in a patient with ovarian carcinoma pretreated with carboplatin and paclitaxel. *Acta Oncologica*, 43(2), 209-211.
88. Perše, M., & Večerić-Haler, Ž. (2018). Cisplatin-induced rodent model of kidney injury: characteristics and challenges. *BioMed research international*, 2018.
89. El-Sayed, R. M., Abo El Gheit, R. E., & Badawi, G. A. (2021). Vincamine protects against cisplatin induced nephrotoxicity via activation of Nrf2/HO-1 and hindering TLR4/ IFN- γ /CD44 cells inflammatory cascade. *Life sciences*, 272, 119224.
90. Blumenthal, M., Busse, W. R., Goldberg, A., Gruenwald, J., Hall, T., Riggins, C. W., ... & Rister, R. S. (1998). Plantain. *The complete german commission E monographs-therapeutic guide to herbal medicines*. American Botanical Council in Cooperation with Integrative Medicine Communications, Boston, 107-123.
91. Vas, A., & Gulyas, B. (2005). Eburnamine derivatives and the brain. *Medicinal research reviews*, 25(6), 737-757.
92. Al-Rashed, S., Baker, A., Ahmad, S. S., Syed, A., Bahkali, A. H., Elgorban, A. M., & Khan, M. S. (2021). Vincamine, a safe natural alkaloid, represents a novel anticancer agent. *Bioorganic chemistry*, 107, 104626.
93. Lee, S. H., Lee, J., Herald, T., Cox, S., Noronha, L., Perumal, R., ... & Smolensky, D. (2020). Anticancer activity of a novel high phenolic sorghum bran in human colon cancer cells. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2020.
94. Wenzel, U., Nickel, A., & Daniel, H. (2005). Melatonin potentiates flavone-induced apoptosis in human colon cancer cells by increasing the level of glycolytic end products. *International journal of cancer*, 116(2), 236-242.

95. University of Minnesota Duluth [online]. 2015. Dostupné z: https://www.d.umn.edu/~jfitzake/Lectures/DMED/Antineoplastics/GeneralConcepts/MD_R.html, staženo: 30.03.2021
96. Wang, Y., Dou, L., He, H., Zhang, Y., & Shen, Q. (2014). Multifunctional nanoparticles as nanocarrier for vincristine sulfate delivery to overcome tumor multidrug resistance. *Molecular pharmaceutics*, 11(3), 885-894.
97. Noble, C. O., Guo, Z., Hayes, M. E., Marks, J. D., Park, J. W., Benz, C. C., ... & Drummond, D. C. (2009). Characterization of highly stable liposomal and immunoliposomal formulations of vincristine and vinblastine. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 64(4), 741-751.
98. ResearchGate [online]. Dostupné z: https://www.researchgate.net/figure/Schematic-representation-of-the-different-types-of-liposomal-drug-delivery-systems-A_fig1_285573036, staženo: 19.08.2021
99. Wen, S., Chen, Y., Lu, Y., Wang, Y., Ding, L., & Jiang, M. (2016). Cardenolides from the Apocynaceae family and their anticancer activity. *Fitoterapia*, 112, 74–84.
100. Babula, P., Masarik, M., Adam, V., Provaznik, I., & Kizek, R. (2013). From Na⁺/K⁺-ATPase and cardiac glycosides to cytotoxicity and cancer treatment. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents)*, 13(7), 1069-1087.
101. Dewick, P. M. (2002). *Medicinal natural products: a biosynthetic approach*. John Wiley & Sons.
102. Wilson, W. E., Sivitz, W. I., & Hanna, L. T. (1970). Inhibition of Calf Brain Membranal Sodium-and Potassium-Dependent Adenosine Triphosphatase by Cardioactive Sterols: A Binding Site Model. *Molecular Pharmacology*, 6(5), 449-459.
103. Xie, Z., & Cai, T. (2003). Na⁺-K⁺-ATPase-mediated signal transduction: from protein interaction to cellular function. *Molecular interventions*, 3(3), 157.
104. Pathak, S., Multani, A. S., Narayan, S., Kumar, V., & Newman, R. A. (2000). AnvirzelTM, an extract of *Nerium oleander*, induces cell death in human but not murine cancer cells. *Anti-cancer drugs*, 11(6), 455-463.
105. Rashan, L. J., Franke, K., Khine, M. M., Kelter, G., Fiebig, H. H., Neumann, J., & Wessjohann, L. A. (2011). Characterization of the anticancer properties of monoglycosidic cardenolides isolated from *Nerium oleander* and *Streptocaulon tomentosum*. *Journal of ethnopharmacology*, 134(3), 781-788.
106. Küppers, R., Engert, A., & Hansmann, M. L. (2012). Hodgkin lymphoma. *The Journal of clinical investigation*, 122(10), 3439-3447.
107. Král Z. (2010). Současné názory na léčbu Hodgkinova lymfomu. *Onkologie*, 154-158

108. Swerdlow, S. H., Campo, E., Harris, N. L., Jaffe, E. S., Pileri, S. A., Stein, H., ... & Vardiman, J. W. (2008). World Health Organization classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues.
109. Doležalová L. (2016). Cílená léčba u nádorových onemocnění krve. *Praktické lékařství* 12(4), 133-137
110. Gobbi, P. G., Ferreri, A. J., Ponzoni, M., & Levis, A. (2013). Hodgkin lymphoma. *Critical reviews in oncology/hematology*, 85(2), 216-237.
111. Correa, P., & O'Connor, G. T. (1973). Geographic pathology of lymphoreticular tumors: summary of survey from the geographic pathology committee of the international union against cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 50(6), 1609-1617.
112. Lukes, R. J., & Butler, J. J. (1966). The pathology and nomenclature of Hodgkin's disease. *Cancer research*, 26(6 Part 1), 1063-1081.
113. Kant, J. A., Hubbard, S. M., Longo, D. L., Simon, R. M., DeVita, V. T., & Jaffe, E. S. (1986). The pathologic and clinical heterogeneity of lymphocyte-depleted Hodgkin's disease. *Journal of Clinical Oncology*, 4(3), 284-94.
114. Wikiskripta [online]. Dostupné z: https://www.wikiskripta.eu/w/Hodgkin%C5%AFv_lymfom#/media/Soubor:Reed-Sternberg_lymphocyte_nci-vol-7172-300.jpg, staženo: 12.09.2021
115. Schmid, C., Pan, L., Diss, T., & Isaacson, P. G. (1991). Expression of B-cell antigens by Hodgkin's and Reed-Sternberg cells. *The American journal of pathology*, 139(4), 701.
116. Jaffe, E. S. (2001). Hepatosplenic T-cell lymphoma. *World Health Organization Classification of Tumours; Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic Lymphoid Tissues*.
117. Pellegrini, W., Bresciani, G., De Zorzi, A., Marocolo, D., Ungari, M., & Facchetti, F. (2007). MMA monoclonal antibody is a superior anti-CD15 reagent for the diagnosis of classical Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*, 92(5), 708-709.
118. Buettner, M., Greiner, A., Avramidou, A., Jäck, H. M., & Niedobitek, G. (2005). Evidence of abortive plasma cell differentiation in Hodgkin and Reed-Sternberg cells of classical Hodgkin lymphoma. *Hematological oncology*, 23(3-4), 127-132.
119. van der Weyden, C., Pileri, S., Feldman, A. et al. (2017). Understanding CD30 biology and therapeutic targeting: a historical perspective providing insight into future directions. *Blood Cancer J.* 7, e603
120. Boddicker, R. L., Kip, N. S., Xing, X., Zeng, Y., Yang, Z. Z., Lee, J. H., ... & Feldman, A. L. (2015). The oncogenic transcription factor IRF4 is regulated by a novel CD30/NF- κ B positive feedback loop in peripheral T-cell lymphoma. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 125(20), 3118-3127.

121. Schmitz, R., Stanelle, J., Hansmann, M. L., & Küppers, R. (2009). Pathogenesis of classical and lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 4, 151-174.
122. Ansell, S. M. (2015, November). Hodgkin lymphoma: diagnosis and treatment. In *Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 90, No. 11, pp. 1574-1583). Elsevier.
123. Armstrong, A. A., Alexander, F. E., Paes, R. P., Morad, N. A., Gallagher, A., Krajewski, A. S., ... & Jarrett, R. F. (1993). Association of Epstein-Barr virus with pediatric Hodgkin's disease. *The American journal of pathology*, 142(6), 1683.
124. Kapatai, G., & Murray, P. (2007). Contribution of the Epstein–Barr virus to the molecular pathogenesis of Hodgkin lymphoma. *Journal of clinical pathology*, 60(12), 1342-1349.
125. Kilger, E., Kieser, A., Baumann, M., & Hammerschmidt, W. (1998). Epstein–Barr virus-mediated B-cell proliferation is dependent upon latent membrane protein 1, which simulates an activated CD40 receptor. *The EMBO journal*, 17(6), 1700-1709.
126. Murray, P. G., Constandinou, C. M., Crocker, J., Young, L. S., & Ambinder, R. F. (1998). Analysis of major histocompatibility complex class I, TAP expression, and LMP2 epitope sequence in Epstein-Barr virus–positive Hodgkin's disease. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 92(7), 2477-2483.
127. Marafioti, T., Hummel, M., Anagnostopoulos, I., Foss, H. D., Falini, B., Delsol, G., ... & Stein, H. (1997). Origin of nodular lymphocyte-predominant Hodgkin's disease from a clonal expansion of highly mutated germinal-center B cells. *New England Journal of Medicine*, 337(7), 453-458.
128. Schmid, C., Pan, L., Diss, T., & Isaacson, P. G. (1991). Expression of B-cell antigens by Hodgkin's and Reed-Sternberg cells. *The American journal of pathology*, 139(4), 701.
129. R. Küppers. *Molecular biology of Hodgkin's lymphoma. Advances in Cancer Research*, 84 (2002), pp. 277-312
130. Kluiver, J., Kok, K., Pfeil, I., de Jong, D., Blokzijl, T., Harms, G., ... & van den Berg, A. (2007). Global correlation of genome and transcriptome changes in classical Hodgkin lymphoma. *Hematological oncology*, 25(1), 21-29.
131. Rosenwald, A., Wright, G., Leroy, K., Yu, X., Gaulard, P., Gascoyne, R. D., ... & Staudt, L. M. (2003). Molecular diagnosis of primary mediastinal B cell lymphoma identifies a clinically favorable subgroup of diffuse large B cell lymphoma related to Hodgkin lymphoma. *Journal of Experimental Medicine*, 198(6), 851-862.
132. Stein, H., Marafioti, T., Foss, H. D., Laumen, H., Hummel, M., Anagnostopoulos, I., ... & Falini, B. (2001). Down-regulation of BOB. 1/OBF. 1 and Oct2 in classical Hodgkin disease but not in lymphocyte predominant Hodgkin disease correlates with immunoglobulin transcription. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 97(2), 496-501.

133. Torlakovic, E., Tierens, A., Dang, H. D., & Delabie, J. (2001). The transcription factor PU. 1, necessary for B-cell development is expressed in lymphocyte predominance, but not classical Hodgkin's disease. *The American journal of pathology*, 159(5), 1807-1814.
134. Jundt, F., Acikgöz, Ö., Kwon, S. H., Schwarzer, R., Anagnostopoulos, I., Wiesner, B., ... & Dörken, B. (2008). Aberrant expression of Notch1 interferes with the B-lymphoid phenotype of neoplastic B cells in classical Hodgkin lymphoma. *Leukemia*, 22(8), 1587-1594.
135. Scheeren, F. A., Diehl, S. A., Smit, L. A., Beaumont, T., Naspetti, M., Bende, R. J., ... & Spits, H. (2008). IL-21 is expressed in Hodgkin lymphoma and activates STAT5: evidence that activated STAT5 is required for Hodgkin lymphomagenesis. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 111(9), 4706-4715.
136. Carbone, P. P., Kaplan, H. S., Musshoff, K., Smithers, D. W., & Tubiana, M. (1971). Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification. *Cancer research*, 31(11), 1860-1861.
137. SYMPTOMY [online]. Dostupné z: <https://www.symptomy.cz/nemoc/hodgkinova-nemoc>, staženo: 14.09.2021
138. Eichenauer, D. A., & Engert, A. (2011). Personalized Medicine in Hodgkin Lymphoma?. In *Hodgkin Lymphoma* (pp. 367-372). Springer, Berlin, Heidelberg.
139. Engert, A., Plütschow, A., Eich, H. T., Lohri, A., Dörken, B., Borchmann, P., ... & Diehl, V. (2010). Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *New England Journal of Medicine*, 363(7), 640-652.
140. Eich, H. T., Diehl, V., Görngen, H., Pabst, T., Markova, J., Debus, J., ... & Engert, A. (2010). Intensified chemotherapy and dose-reduced involved-field radiotherapy in patients with early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD11 trial. *Journal of Clinical Oncology*, 28(27), 4199-4206.
141. Móciková H.: Současné pohledy na léčbu nemocných v pokročilém stádiu Hodgkinova lymfomu. *Onkologie*, 8(3), 117-120 (2014)
142. Johnson, P. W., Sydes, M. R., Hancock, B. W., Cullen, M., Radford, J. A., & Stenning, S. P. (2010). Consolidation radiotherapy in patients with advanced Hodgkin's lymphoma: survival data from the UKLG LY09 randomized controlled trial (ISRCTN97144519). *Journal of Clinical Oncology*, 28(20), 3352-3359.
143. Lavoie, J. C., Connors, J. M., Phillips, G. L., Reece, D. E., Barnett, M. J., Forrest, D. L., ... & Nevill, T. J. (2005). High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for primary refractory or relapsed Hodgkin lymphoma: long-term outcome in the first 100 patients treated in Vancouver. *Blood*, 106(4), 1473-1478.
144. Anderlini, P., Saliba, R., Acholonu, S., Okoroji, G. J., Donato, M., Giralt, S., ... & Champlin, R. E. (2005). Reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation in relapsed

- and refractory Hodgkin's disease: low transplant-related mortality and impact of intensity of conditioning regimen. *Bone marrow transplantation*, 35(10), 943-951.
145. Pereg, D., Koren, G., & Lishner, M. (2007). The treatment of Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma in pregnancy. *Haematologica*, 92(9), 1230-1237.
 146. Connors, J. M. (2008). Challenging problems: coincident pregnancy, HIV infection, and older age. *ASH Education Program Book*, 2008(1), 334-339.
 147. Rizack, T., Mega, A., Legare, R., & Castillo, J. (2009). Management of hematological malignancies during pregnancy. *American journal of hematology*, 84(12), 830-841.
 148. Móciková H., Sýkorová A., Marková J.: Hodgkinův lymfom seniorského věku. *Onkologie*, 11(3), 121-126 (2017)
 149. Pulte, D., Jansen, L., Gondos, A., Emrich, K., Holleczeck, B., Katalinic, A., ... & GEKID Cancer Survival Working Group. (2014). Improved population level survival in younger Hodgkin lymphoma patients in Germany in the early 21st century. *British journal of haematology*, 164(6), 851-857.
 150. Engert, A., Ballova, V., Haverkamp, H., Pfistner, B., Josting, A., Dühmke, E., ... & Diehl, V. (2005). Hodgkin's lymphoma in elderly patients: a comprehensive retrospective analysis from the German Hodgkin's Study Group. *Journal of Clinical Oncology*, 23(22), 5052-5060.
 151. Halbsguth, T. V., Böll, B., Borchmann, P., & Diehl, V. (2011). The unique characteristics and management of patients over 60 years of age with classic Hodgkin lymphoma. *Current hematologic malignancy reports*, 6(3), 164-171.
 152. Brusamolino, E., Bacigalupo, A., Barosi, G., Biti, G., Gobbi, P. G., Levis, A., ... & Tura, S. (2009). Classical Hodgkin's lymphoma in adults: guidelines of the Italian Society of Hematology, the Italian Society of Experimental Hematology, and the Italian Group for Bone Marrow Transplantation on initial work-up, management, and follow-up. *Haematologica*, 94(4), 550.
 153. Klener P., Klener P. jr.: Léky přírodního původu a jejich potencionální protinádorový účinek (2013). *Onkologie*, 7(1), 47-49
 154. SÚKL [online]. Dostupné z: https://www.sukl.cz/modules/medication/search.php?data%5Bsearch_for%5D=&data%5Bcode%5D=&data%5Bcat_group%5D=&data%5Bmaterial%5D=vinkristin&data%5Bpath%5D=&data%5Breg%5D=&data%5Bradio%5D=none&data%5Brc%5D=&data%5Bcheckbox%5D%5B%5D=brail-yes&data%5Bcheckbox%5D%5B%5D=brail-no&data%5Bcheckbox%5D%5B%5D=brail-def&data%5Bwith_adv%5D=0&search=Vyhledat&data%5Blisting%5D=20, staženo: 21.09.2021

155. SÚKL [online]. Dostupné z: https://www.sukl.cz/modules/medication/search.php?data%5Bsearch_for%5D=&data%5Bcode%5D=&data%5Bcategory_group%5D=&data%5Bmaterial%5D=vinblastin&data%5Bpath%5D=&data%5Breg%5D=&data%5Bradio%5D=none&data%5Brc%5D=&data%5Bcheckbox%5D%5B%5D=braille-yes&data%5Bcheckbox%5D%5B%5D=braille-no&data%5Bcheckbox%5D%5B%5D=braille-def&data%5Bwith_adv%5D=0&search=Vyhledat&data%5Blisting%5D=20, staženo: 21.09.2021
156. ADLER APOTHEKE [online]. Dostupné z: <https://www.adlershop.ch/p/35472/vincristin-teva-injektionsloesung-1mg-ml-durchstechflasche-1ml>, staženo: 21.09.2021
157. IndiaMART [online]. Dostupné z: <https://www.indiamart.com/proddetail/vinblastine-11121728630.html>, staženo: 21.09.2021
158. Franklin, J., Pluetschow, A., Paus, M., Specht, L., Anselmo, A. P., Aviles, A., ... & Yahalom, J. (2006). Second malignancy risk associated with treatment of Hodgkin's lymphoma: meta-analysis of the randomised trials. *Annals of oncology*, 17(12), 1749-1760.
159. Pedersen-Bjergaard, J., Larsen, S. O., Struck, J., Hansen, H., Specht, L., Ersbøll, J., ... & Nissen, N. (1987). Risk of therapy-related leukaemia and preleukaemia after Hodgkin's disease: relation to age, cumulative dose of alkylating agents, and time from chemotherapy. *The Lancet*, 330(8550), 83-88.
160. Michalka J., Janíková A., Král Z. (2020). Imunoterapie v léčbě klasického Hodgkinova lymfomu. *Onkologie*, 14(5), 221-225
161. Schulz, H., Rehwald, U., Morschhauser, F., Elter, T., Driessen, C., Rüdiger, T., ... & Reiser, M. (2008). Rituximab in relapsed lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: long-term results of a phase 2 trial by the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG). *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 111(1), 109-111.
162. Oki, Y., & Younes, A. (2010). Does rituximab have a place in treating classic Hodgkin lymphoma?. *Current hematologic malignancy reports*, 5(3), 135-139.
163. Lobastova, L., Lettau, M., Babatz, F., de Oliveira, T. D., Nguyen, P. H., Pauletti, B. A., Schauss, A. C., Dürkop, H., Janssen, O., Paes Leme, A. F., Hallek, M., & Hansen, H. P. (2021). CD30-Positive Extracellular Vesicles Enable the Targeting of CD30-Negative DLBCL Cells by the CD30 Antibody-Drug Conjugate Brentuximab Vedotin. *Frontiers in cell and developmental biology*, 9, 698503.
164. Broccoli, A., Argnani, L., Botto, B., Corradini, P., Pinto, A., Re, A., ... & Zinzani, P. L. (2019). First salvage treatment with bendamustine and brentuximab vedotin in Hodgkin lymphoma: a phase 2 study of the Fondazione Italiana Linfomi. *Blood Cancer Journal*, 9(12), 1-8.

165. 3S Corporation [online]. Dostupné z: <https://www.3scorporation.com/products/adcetris-brentuximab-vedotin-50-mg/>, staženo: 23.09.2021
166. Roemer, M. G., Advani, R. H., Ligon, A. H., Natkunam, Y., Redd, R. A., Homer, H., ... & Shipp, M. A. (2016). PD-L1 and PD-L2 genetic alterations define classical Hodgkin lymphoma and predict outcome. *Journal of Clinical Oncology*, 34(23), 2690.
167. ResearchGate [online]. Dostupné z: https://www.researchgate.net/figure/Mechanism-of-action-of-nivolumab_fig1_305783413, staženo: 24.09.2021
168. MPR The Right Dose of Information [online]. Dostupné z: <https://www.empr.com/drug/opdivo/>, staženo: 24.09.2021
169. TheSocialMedwork [online]. Dostupné z: <https://thesocialmedwork.com/keytruda-pembrolizumab>, staženo: 24.09.2021
170. Nieto, J. C., Roldan, E., Jimenez, I., Fox, L., Carabia, J., Orti, G., ... & Barba, P. (2020). Posttransplant cyclophosphamide after allogeneic hematopoietic cell transplantation mitigates the immune activation induced by previous nivolumab therapy. *Leukemia*, 34(12), 3420-3425.
171. Herbaux, C., Merryman, R., Devine, S., Armand, P., Houot, R., Morschhauser, F., & Haverkos, B. (2018). Recommendations for managing PD-1 blockade in the context of allogeneic HCT in Hodgkin lymphoma: taming a necessary evil. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 132(1), 9-16.
172. Trněný M. (2019). Non-Hodgkinův lymfom v České republice. *Transfuze a hematologie dnes*, 25, 81-86
173. Kiss I., Němeček R., Doubek M., Vyzula R. a kol.: *Klinická onkologie pro mediky*. Vyd 3. upravené a doplněné – Masarykova univerzita 2021. ISBN 978-80-210-9908-1
174. Shankland, K. R., Armitage, J. O., & Hancock, B. W. (2012). Non-hodgkin lymphoma. *The Lancet*, 380(9844), 848-857.
175. Zámečník J.: Úloha radioterapie v léčbě maligních lymfomů. IV. Blok – Radioterapie, 25-27
176. Pytlík R., Berková A., Ptáčník V. (2013). Moderní diagnostika a léčba nehodgkinských lymfomů. *Interní medicína pro praxi*, 15(3-4), 105-108
177. Belada D., Trněný M.: Diagnostické a léčebné postupy u nemocných s maligními lymfomy. CLSG KLS (Czech Lymphoma Study Group a Česká hematologická společnost ČLS JEP), jedenácté (9. tištěné), doplněné a přepracované vydání. ISBN 978-80-86780-61-0
178. Janíková A. (2017). Ne-Hodgkinovy lymfomy v seniorském věku. *Onkologie*, 11(3), 128-133
179. Sýkorová A., Belada D., Smolej L., Pytlík R., Benešová K., Vášová I., Papajík T., Šálek D., Procházka V., Matuška M., Brejcha M., Kubáčková K., Kabičková E., Móciková H.,

- Campr V., Trněný M. (2010). Určování rozsahu onemocnění u non-Hodgkinových lymfomů – doporučení Kooperativní lymfomové skupiny. *Klinická onkologie*, 23(3), 146-154
180. PDQ Pediatric Treatment Editorial Board. (2021). Childhood Non-Hodgkin Lymphoma Treatment (PDQ®): Health Professional Version. In PDQ Cancer Information Summaries. National Cancer Institute (US).
 181. Martelli, M., Ferreri, A. J., Agostinelli, C., Di Rocco, A., Pfreundschuh, M., & Pileri, S. A. (2013). Diffuse large B-cell lymphoma. *Critical reviews in oncology/hematology*, 87(2), 146-171.
 182. Liu, Y., & Barta, S. K. (2019). Diffuse large B-cell lymphoma: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *American journal of hematology*, 94(5), 604-616.
 183. Shipp, M. A. (1993). International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Eng J Med*, 329, 987-994.
 184. Hartge, P., & Wang, S. S. (2004). Overview of the etiology and epidemiology of lymphoma. *Non-Hodgkin's lymphomas*, 11, 711-727.
 185. De Vita, S., Sacco, C., Sansonno, D., Gloghini, A., Dammacco, F., Crovatto, M., ... & Zagonel, V. (1997). Characterization of overt B-cell lymphomas in patients with hepatitis C virus infection. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 90(2), 776-782.
 186. Raphael, M. (2008). Lymphomas associated with HIV infection. *World Health Organization classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*, 340-342.
 187. Isaacson, P. G. (2008). Large B-cell lymphoma arising in HHV8-associated multicentric Castleman disease. *WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*, 258-259.
 188. Swerdlow, S. H., Campo, E., Pileri, S. A., Harris, N. L., Stein, H., Siebert, R., ... & Jaffe, E. S. (2016). The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 127(20), 2375-2390.
 189. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. (1993). The international non-Hodgkin's lymphoma prognostic factors project. *The New England Journal Medicine*, 329(14), 987-994.
 190. Seam, P., Juweid, M. E., & Cheson, B. D. (2007). The role of FDG-PET scans in patients with lymphoma. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 110(10), 3507-3516.
 191. Hu, S., Xu-Monette, Z. Y., Balasubramanyam, A., Manyam, G. C., Visco, C., Tzankov, A., ... & Young, K. H. (2013). CD30 expression defines a novel subgroup of diffuse large B-cell lymphoma with favorable prognosis and distinct gene expression signature: a report

- from the International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program Study. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 121(14), 2715-2724.
192. Chapuy, B., Stewart, C., Dunford, A. J., Kim, J., Kamburov, A., Redd, R. A., ... & Shipp, M. A. (2018). Molecular subtypes of diffuse large B cell lymphoma are associated with distinct pathogenic mechanisms and outcomes. *Nature medicine*, 24(5), 679-690.
 193. Stein, H., Warnke, R. A., Chan, W. C., Jaffe, E. S., Chan, J. K. C., Gatter, K. C., & Campo, E. (2008). Diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified. *WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*, 2, 233-237.
 194. Meyer, P. N., Fu, K., Greiner, T. C., Smith, L. M., Delabie, J., Gascoyne, R. D., ... & Weisenburger, D. D. (2011). Immunohistochemical methods for predicting cell of origin and survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab. *Journal of Clinical Oncology*, 29(2), 200.
 195. Kramer, M. H. H., Hermans, J., Wijburg, E., Philippon, K., Geelen, E., Van Krieken, J. H. J. M., ... & Kluin, P. M. (1998). Clinical relevance of BCL2, BCL6, and MYC rearrangements in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 92(9), 3152-3162.
 196. Dyomin, V. G., Rao, P. H., Dalla-Favera, R., & Chaganti, R. S. K. (1997). BCL8, a novel gene involved in translocations affecting band 15q11-13 in diffuse large-cell lymphoma. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 94(11), 5728-5732.
 197. Pittaluga, S., & Jaffe, E. S. (2010). T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma. *Haematologica*, 95(3), 352.
 198. Oyama, T., Yamamoto, K., Asano, N., Oshiro, A., Suzuki, R., Kagami, Y., ... & Nakamura, S. (2007). Age-related EBV-associated B-cell lymphoproliferative disorders constitute a distinct clinicopathologic group: a study of 96 patients. *Clinical Cancer Research*, 13(17), 5124-5132.
 199. Campo, E., Harris, N. L., Jaffe, E. S., Pileri, S. A., Stein, H., Thiele, J., & Vardiman, J. W. (2008). *WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues (Vol. 2, p. 439)*. S. H. Swerdlow (Ed.). Lyon: International Agency for Research on Cancer.
 200. Ponzoni, M., Ferreri, A. J., Campo, E., Facchetti, F., Mazzucchelli, L., Yoshino, T., ... & Nakamura, S. (2007). Definition, diagnosis, and management of intravascular large B-cell lymphoma: proposals and perspectives from an international consensus meeting. *Journal of Clinical Oncology*, 25(21), 3168-3173.
 201. Lin, C. H., Kuo, K. T., Chuang, S. S., Kuo, S. H., Chang, J. H., Chang, K. C., ... & Cheng, A. L. (2006). Comparison of the expression and prognostic significance of differentiation markers between diffuse large B-cell lymphoma of central nervous system origin and peripheral nodal origin. *Clinical cancer research*, 12(4), 1152-1156.

202. Pittaluga, S. (2008). Lymphomatoid granulomatosis. WHO Classification of Tumours of Hematopoietic and Lymphoid Tissues, 247-249.
203. Delsol, G., Campo, E., & Gascoyne, R. D. (2008). ALK-positive large B-cell lymphoma. In WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues (pp. 254-255). International Agency for Research on Cancer, Lyon, France.
204. Stein, H. (2008). Plasmablastic lymphoma. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, 256-257.
205. Pileri, S., Agostinelli, C., Campidelli, C., Bacci, F., Sabattini, E., Giunti, M., ... & Piccaluga, P. (2010). Chronic inflammation, including autoimmunity, and lymphomagenesis. In The lymphoid neoplasms (pp. 416-431). Hodder Arnold London, UK.
206. Kluin, P. M. (2008). B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and Burkitt lymphoma. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, 265-266.
207. Jaffe, E. S. (2008). B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and classical Hodgkin lymphoma. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, 267-268.
208. Pfreundschuh, M., Trümper, L., Kloess, M., Schmits, R., Feller, A. C., Rübke, C., ... & German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group (DSHNHL). (2004). Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL. *Blood*, 104(3), 634-641.
209. Milpied, N., Deconinck, E., Gaillard, F., Delwail, V., Foussard, C., Berthou, C., ... & Harousseau, J. L. (2004). Initial treatment of aggressive lymphoma with high-dose chemotherapy and autologous stem-cell support. *New England Journal of Medicine*, 350(13), 1287-1295.
210. Barosi, G., Carella, A., Lazzarino, M., Marchetti, M., Martelli, M., Rambaldi, A., ... & Tura, S. (2005). Management of nodal indolent (non marginal-zone) non-Hodgkin's lymphomas: practice guidelines from the Italian Society of Hematology, Italian Society of Experimental Hematology and Italian Group for Bone Marrow Transplantation. *Haematologica*, 90(9), 1236-1257.
211. Janíková A., Mayer J., Michalka J., Vášová I., Král Z. (2009). Aktuální pohled na diagnostiku a léčbu folikulárního lymfomu. *Onkologie*, 3(3), 147-151
212. Lackraj, T., Goswami, R., & Kridel, R. (2018). Pathogenesis of follicular lymphoma. *Best Practice & Research Clinical Haematology*, 31(1), 2-14.
213. Tsujimoto, Y., Finger, L. R., Yunis, J., Nowell, P. C., & Croce, C. M. (1984). Cloning of the chromosome breakpoint of neoplastic B cells with the t (14; 18) chromosome translocation. *Science*, 226(4678), 1097-1099.

214. Limpens, J., Stad, R., Vos, C., de Vlaam, C., de Jong, D., Van Ommen, G. J., ... & Kluin, P. M. (1995). Lymphoma-associated translocation t (14; 18) in blood B cells of normal individuals.
215. Zhang, J., Dominguez-Sola, D., Hussein, S., Lee, J. E., Holmes, A. B., Bansal, M., ... & Pasqualucci, L. (2015). Disruption of *KMT2D* perturbs germinal center B cell development and promotes lymphomagenesis. *Nature medicine*, 21(10), 1190-1198.
216. Horton, S. J., Giotopoulos, G., Yun, H., Vohra, S., Sheppard, O., Bashford-Rogers, R., ... & Huntly, B. J. (2017). Early loss of Crebbp confers malignant stem cell properties on lymphoid progenitors. *Nature cell biology*, 19(9), 1093-1104.
217. Valls, E., Lobry, C., Geng, H., Wang, L., Cardenas, M., Rivas, M., ... & Melnick, A. (2017). BCL6 antagonizes NOTCH2 to maintain survival of human follicular lymphoma cells. *Cancer discovery*, 7(5), 506-521.
218. Oricchio, E., Katanayeva, N., Donaldson, M. C., Sungalee, S., Pasion, J. P., Béguelin, W., ... & Wendel, H. G. (2017). Genetic and epigenetic inactivation of *SESTRINI* controls mTORC1 and response to EZH2 inhibition in follicular lymphoma. *Science translational medicine*, 9(396), eaak9969.
219. Boice, M., Salloum, D., Mourcin, F., Sanghvi, V., Amin, R., Oricchio, E., ... & Wendel, H. G. (2016). Loss of the HVEM tumor suppressor in lymphoma and restoration by modified CAR-T cells. *Cell*, 167(2), 405-418.
220. Mottok, A., Renné, C., Seifert, M., Oppermann, E., Bechstein, W., Hansmann, M. L., ... & Bräuninger, A. (2009). Inactivating *SOCS1* mutations are caused by aberrant somatic hypermutation and restricted to a subset of B-cell lymphoma entities. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 114(20), 4503-4506.
221. Horsman, D. E., Okamoto, I., Ludkovski, O., Le, N., Harder, L., Gesk, S., ... & Gascoyne, R. D. (2003). Follicular lymphoma lacking the t (14; 18)(q32; q21): identification of two disease subtypes. *British journal of haematology*, 120(3), 424-433.
222. Schmatz, A. I., Streubel, B., Kretschmer-Chott, E., Püspök, A., Jäger, U., Mannhalter, C., ... & Chott, A. (2011). Primary follicular lymphoma of the duodenum is a distinct mucosal/submucosal variant of follicular lymphoma: a retrospective study of 63 cases. *Journal of Clinical Oncology*, 29(11), 1445-1451.
223. PrescriptionGiant.com [online]. Dostupné z: <https://prescriptiongiant.com/product/ibritumomab-injection/>, staženo: 4.12.2021
224. Cortelazzo, S., Ponzoni, M., Ferreri, A. J., & Hoelzer, D. (2011). Lymphoblastic lymphoma. *Critical reviews in oncology/hematology*, 79(3), 330-343.
225. Groves, F. D., Linet, M. S., Travis, L. B., & Devesa, S. S. (2000). Cancer surveillance series: non-Hodgkin's lymphoma incidence by histologic subtype in the United States from 1978 through 1995. *Journal of the National Cancer Institute*, 92(15), 1240-1251.

226. Cortelazzo, S., Ferreri, A., Hoelzer, D., & Ponzoni, M. (2017). Lymphoblastic lymphoma. *Critical reviews in oncology/hematology*, 113, 304-317.
227. Anderson, L. M., Diwan, B. A., Fear, N. T., & Roman, E. (2000). Critical windows of exposure for children's health: cancer in human epidemiological studies and neoplasms in experimental animal models. *Environmental health perspectives*, 108(suppl 3), 573-594.
228. Vlaanderen, J., Lan, Q., Kromhout, H., Rothman, N., & Vermeulen, R. (2011). Occupational benzene exposure and the risk of lymphoma subtypes: a meta-analysis of cohort studies incorporating three study quality dimensions. *Environmental health perspectives*, 119(2), 159-167.
229. Borowitz, M. J. (2008). T lymphoblastic leukaemia/lymphoma. *WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*, 176-178.
230. M.J. Borowitz, J.K.S.H. Chan Swerdlow, E. Campo, N.L. Harris, et al. (Eds.) (2008), *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues* (4th ed.), International Agency for Research on Cancer, pp. 171-175
231. Soslow, R. A., Bhargava, V., & Warnke, R. A. (1997). MIC2, TdT, bcl-2, and CD34 expression in paraffin-embedded high-grade lymphoma/acute lymphoblastic leukemia distinguishes between distinct clinicopathologic entities. *Human pathology*, 28(10), 1158-1165.
232. Hoelzer, D., Gökbuget, N., Digel, W., Faak, T., Kneba, M., Reutzel, R., ... & Walewski, J. (2002). Outcome of adult patients with T-lymphoblastic lymphoma treated according to protocols for acute lymphoblastic leukemia. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 99(12), 4379-4385.
233. Hoelzer, D., & Gökbuget, N. (2002). Treatment of lymphoblastic lymphoma in adults. *Best practice & research Clinical haematology*, 15(4), 713-728.
234. Kaneko, Y., Shikano, T., Maseki, N., Sakurai, M., Takeda, T., Hiyoshi, Y., ... & Fujimoto, T. (1988). Clinical characteristics of infant acute leukemia with or without 11q23 translocations. *Leukemia*, 2(10), 672-676.
235. Bassan, R., Masciulli, A., Intermesoli, T., Audisio, E., Rossi, G., Pogliani, E. M., ... & Rambaldi, A. (2015). Randomized trial of radiation-free central nervous system prophylaxis comparing intrathecal triple therapy with liposomal cytarabine in acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*, 100(6), 786.
236. Ingram, L., Mott, M. G., Mann, J. R., Raafat, F., Darbyshire, P. J., & Morris Jones, P. H. (1987). Second malignancies in children treated for non-Hodgkin's lymphoma and T-cell leukaemia with the UKCCSG regimens. *British journal of cancer*, 55(4), 463-466.
237. Reiter, A., Schrappe, M., Ludwig, W. D., Tiemann, M., Parwaresch, R., Zimmermann, M., ... & Riehm, H. (2000). Intensive ALL-type therapy without local radiotherapy provides a

- 90% event-free survival for children with T-cell lymphoblastic lymphoma: a BFM group report. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 95(2), 416-421.
238. Lepretre, S., Touzart, A., Vermeulin, T., Picquenot, J. M., Schmidt-Tanguy, A., Salles, G., ... & Dombret, H. (2016). Pediatric-like acute lymphoblastic leukemia therapy in adults with lymphoblastic lymphoma: the GRAALL-LYSA LL03 study. *Journal of Clinical Oncology*, 34(6), 572.
 239. Horton, T. M., Lu, X., O'Brien, M. M., Borowitz, M. J., Devidas, M., Raetz, E. A., ... & Children's Oncology Group. (2013). Bortezomib reinduction therapy to improve response rates in pediatric ALL in first relapse: A Children's Oncology Group (COG) study (AALL07P1).
 240. Molyneux, E. M., Rochford, R., Griffin, B., Newton, R., Jackson, G., Menon, G., ... & Bailey, S. (2012). Burkitt's lymphoma. *The Lancet*, 379(9822), 1234-1244.
 241. Yustein, J. T., & Dang, C. V. (2007). Biology and treatment of Burkitt's lymphoma. *Current opinion in hematology*, 14(4), 375-381.
 242. Jaffe, E. S. (2009). The 2008 WHO classification of lymphomas: implications for clinical practice and translational research. *ASH Education Program Book*, 2009(1), 523-531.
 243. Niedobitek, G., Agathangelou, A., Rowe, M., Jones, E. L., Jones, D. B., Turyaguma, P., ... & Young, L. S. (1995). Heterogeneous expression of Epstein-Barr virus latent proteins in endemic Burkitt's lymphoma.
 244. Rainey, J. J., Mwanda, W. O., Wairiumu, P., Moormann, A. M., Wilson, M. L., & Rochford, R. (2007). Spatial distribution of Burkitt's lymphoma in Kenya and association with malaria risk. *Tropical Medicine & International Health*, 12(8), 936-943.
 245. Orem, J., Mbidde, E. K., Lambert, B., De Sanjose, S., & Weiderpass, E. (2007). Burkitt's lymphoma in Africa, a review of the epidemiology and etiology. *African health sciences*, 7(3).
 246. Guech-Ongey, M., Simard, E. P., Anderson, W. F., Engels, E. A., Bhatia, K., Devesa, S. S., & Mbulaiteye, S. M. (2010). AIDS-related Burkitt lymphoma in the United States: what do age and CD4 lymphocyte patterns tell us about etiology and/or biology?. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 116(25), 5600-5604.
 247. Bernheim, A., Berger, R., & Lenoir, G. (1981). Cytogenetic studies on African Burkitt's lymphoma cell lines: t (8; 14), t (2; 8) and t (8; 22) translocations. *Cancer genetics and cytogenetics*, 3(4), 307-315.
 248. Patte, C., Philip, T., Rodary, C., Zucker, J. M., Behrendt, H., Gentet, J. C., ... & Pein, F. (1991). High survival rate in advanced-stage B-cell lymphomas and leukemias without CNS involvement with a short intensive polychemotherapy: results from the French Pediatric Oncology Society of a randomized trial of 216 children. *Journal of Clinical Oncology*, 9(1), 123-132.

249. Hesselting, P., Molyneux, E., Kamiza, S., Israels, T., & Broadhead, R. (2009). Endemic Burkitt lymphoma: a 28-day treatment schedule with cyclophosphamide and intrathecal methotrexate. *Annals of tropical paediatrics*, 29(1), 29-34.
250. Jaffe, E. S. (Ed.). (2001). *Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues* (Vol. 3). International Agency for Research on Cancer.
251. Hesselting, P. B., Molyneux, E., Kamiza, S., & Broadhead, R. (2008). Rescue chemotherapy for patients with resistant or relapsed endemic Burkitt's lymphoma. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 102(6), 602-607.
252. Gascoyne, R. D., Aoun, P., Wu, D., Chhanabhai, M., Skinnider, B. F., Greiner, T. C., ... & Weisenburger, D. D. (1999). Prognostic significance of anaplastic lymphoma kinase (ALK) protein expression in adults with anaplastic large cell lymphoma. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 93(11), 3913-3921.
253. Medeiros, L. J., & Elenitoba-Johnson, K. S. (2007). Anaplastic large cell lymphoma. *American journal of clinical pathology*, 127(5), 707-722.
254. Pulford, K., Morris, S. W., & Turturro, F. (2004). Anaplastic lymphoma kinase proteins in growth control and cancer. *Journal of cellular physiology*, 199(3), 330-358.
255. Lamant, L., Pulford, K., Bischof, D., Morris, S. W., Mason, D. Y., Delsol, G., & Mariamé, B. (2000). Expression of the ALK tyrosine kinase gene in neuroblastoma. *The American journal of pathology*, 156(5), 1711-1721.
256. Herling, M., Rassidakis, G. Z., Jones, D., Schmitt-Graeff, A., Sarris, A. H., & Medeiros, L. J. (2004). Absence of Epstein-Barr virus in anaplastic large cell lymphoma: a study of 64 cases classified according to World Health Organization criteria. *Human pathology*, 35(4), 455-459.
257. Klener P. Jr., Trněný M. (2015). Lymfom z plášťových buněk – současný stav poznání a možnosti léčby. *Klinická onkologie*, 28 (Suppl 3), 3S80-3S86
258. Dreyling, M. (2014). Mantle cell lymphoma: biology, clinical presentation, and therapeutic approaches. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*, 34(1), 191-198.
259. Merli, F., Luminari, S., Ilariucci, F., Petrini, M., Visco, C., Ambrosetti, A., ... & Federico, M. (2012). Rituximab plus HyperCVAD alternating with high dose cytarabine and methotrexate for the initial treatment of patients with mantle cell lymphoma, a multicentre trial from Gruppo Italiano Studio Linfomi. *British journal of haematology*, 156(3), 346-353.
260. Kluin-Nelemans, H. C., Hoster, E., Hermine, O., Walewski, J., Trneny, M., Geisler, C. H., ... & Dreyling, M. H. (2012). Treatment of older patients with mantle-cell lymphoma. *New England Journal of Medicine*, 367(6), 520-531.
261. Hess, G., Herbrecht, R., Romaguera, J., Verhoef, G., Crump, M., Gisselbrecht, C., ... & Coiffier, B. (2009). Phase III study to evaluate temsirolimus compared with investigator's

- choice therapy for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, 27(23), 3822-3829.
262. Robak, T. (2015). Bortezomib in the treatment of mantle cell lymphoma. *Future Oncology*, 11(20), 2807-2818.
263. Robinson, K. S. (2008). Bendamustine plus rituximab in patients with relapsed indolent B-cell and mantle cell non-Hodgkin's lymphoma: a phase II multicenter study. *Journal of Clinical Oncology*, 26, 4473-4479.
264. Wang, M. L., Rule, S., Martin, P., Goy, A., Auer, R., Kahl, B. S., ... & Blum, K. A. (2013). Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *New England Journal of Medicine*, 369(6), 507-516.
265. Langerová E. (2015). Primární kožní lymfomy – základní dělení a charakteristika. *Dermatologie pro praxi*, 9(3), 141-142
266. Ettlér J., Polívka J., Arenberger P. (2018). Primární kožní lymfomy v dermatologické praxi. *Onkologie*, 12(3), 111-116
267. Olsen, E. A., Whittaker, S., Kim, Y. H., Duvic, M., Prince, H. M., Lessin, S. R., ... & Vonderheid, E. C. (2011). Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sézary syndrome: a consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 29(18), 2598.
268. Ettlér, J., Mužík, J., & Polívka, J. (2018). Epidemiologie primárních kožních lymfomů v České republice podle dat Národního onkologického registru z let 2005–2015. *Onkologie*, 12(3), 100-104.
269. Goodlad, J. R., Davidson, M. M., Hollowood, K., Ling, C., MacKenzie, C., Christie, I., ... & Ho-Yen, D. O. (2000). Primary cutaneous B-cell lymphoma and *Borrelia burgdorferi* infection in patients from the Highlands of Scotland. *The American journal of surgical pathology*, 24(9), 1279-1285.
270. Senff, N. J., Hoefnagel, J. J., Jansen, P. M., Vermeer, M. H., van Baarlen, J., Blokx, W. A., ... & Willemze, R. (2007). Reclassification of 300 primary cutaneous B-Cell lymphomas according to the new WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas: comparison with previous classifications and identification of prognostic markers. *Journal of Clinical Oncology*, 25(12), 1581-1587.
271. Ettlér, J., Arenberger, P., & Polívka, J. (2018). Aktuální trendy v léčbě primárních kožních T-buněčných lymfomů. *Dermatol. praxi*, 12(1), 31-35.
272. Trautinger, F., Eder, J., Assaf, C., Bagot, M., Cozzio, A., Dummer, R., ... & Knobler, R. (2017). European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus

- recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome—Update 2017. *European Journal of Cancer*, 77, 57-74.
273. Ďuraš J., Kaščák M., Hájek R. (2017). Lymfomy z B-buněk marginální zóny. *Onkologie*, roč. 12(5), 344-349
274. Olszewski, A. J., & Castillo, J. J. (2013). Survival of patients with marginal zone lymphoma: analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Cancer*, 119(3), 629-638.
275. De Boer, J. P., Hiddink, R. F., Raderer, M., Antonini, N., Aleman, B. M. P., Boot, H., & De Jong, D. (2008). Dissemination patterns in non-gastric MALT lymphoma. *Haematologica*, 93(2), 201-206.
276. Liu, H., Ye, H., Ruskone-Fourmesttraux, A., De Jong, D., Pileri, S., Thiede, C., ... & Du, M. Q. (2002). T (11; 18) is a marker for all stage gastric MALT lymphomas that will not respond to *H. pylori* eradication. *Gastroenterology*, 122(5), 1286-1294.
277. Raderer, M., Wöhrer, S., Streubel, B., Drach, J., Jäger, U., Turetschek, K., ... & Chott, A. (2006). Activity of rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin/mitoxantrone, vincristine and prednisone in patients with relapsed MALT lymphoma. *Oncology*, 70(6), 411-417.
278. Dreyling, M., Thieblemont, C., Gallamini, A., Arcaini, L., Campo, E., Hermine, O., ... & Zucca, E. (2013). ESMO Consensus conferences: guidelines on malignant lymphoma. part 2: marginal zone lymphoma, mantle cell lymphoma, peripheral T-cell lymphoma. *Annals of Oncology*, 24(4), 857-877.
279. Motyčková M., Vosáhlová V., Belada D., Šimkovič M., Žák P (2017): Primární testikulární lymfomy. *Vnitřní lékařství*, 63(6), 415-422
280. Vitolo, U., Ferreri, A. J., & Zucca, E. (2008). Primary testicular lymphoma. *Critical reviews in oncology/hematology*, 65(2), 183-189.
281. Zucca, E., Conconi, A., Mughal, T. I., Sarris, A. H., Seymour, J. F., Vitolo, U., ... & Gospodarowicz, M. K. (2003). Patterns of outcome and prognostic factors in primary large-cell lymphoma of the testis in a survey by the International Extranodal Lymphoma Study Group. *Journal of Clinical Oncology*, 21(1), 20-27.
282. Cheah, C. Y., Wirth, A., & Seymour, J. F. (2014). Primary testicular lymphoma. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 123(4), 486-493.
283. Casadei, B., Argnani, L., Guadagnuolo, S., Pellegrini, C., Stefoni, V., Broccoli, A., Nanni, L., Morigi, A., Lolli, G., Guarino, M., Spinardi, L., Pierucci, E., Fanti, S., Bartoletti, M., Dicaldo, M., Sabattini, E., Bonifazi, F., & Zinzani, P. L. (2021). Real World Evidence of CAR T-Cell Therapies for the Treatment of Relapsed/Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma: A Monocentric Experience. *Cancers*, 13(19), 4789.

284. Safarzadeh Kozani, P., Safarzadeh Kozani, P., & Rahbarizadeh, F. (2021). CAR-T cell therapy in T-cell malignancies: Is success a low-hanging fruit?. *Stem cell research & therapy*, 12(1), 527.
285. Gribben, J. G., Fowler, N., & Morschhauser, F. (2015). Mechanisms of Action of Lenalidomide in B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 33(25), 2803–2811.
286. Glenmark [online]. Dostupné z: <https://www.glenmarkpharma.sk/lenalidomid-glenmark/>, staženo: 8.01.2022

8 PŘEHLED OBRÁZKŮ

Obrázek 1: <i>Catharantus roseus</i>	13
Obrázek 2: <i>Vinca minor</i> – barevné odrůdy, listy a celá rostlina	14
Obrázek 3: <i>Rauwolfia serpentina</i>	15
Obrázek 4: <i>Rauwolfia vomitoria</i>	15
Obrázek 5: <i>Strophantus gratus</i>	16
Obrázek 6: <i>Nerium oleander</i>	16
Obrázek 7: <i>Condurango cortex</i>	17
Obrázek 8: <i>Acokanthera schimperi</i> květ a plod – bobule	17
Obrázek 9: <i>Tabernaemontana divaricata</i>	18
Obrázek 10: <i>Tabernanthe iboga</i>	18
Obrázek 11: <i>Vincetoxicum hirundinaria</i> , Engystol	19
Obrázek 12: <i>Asclepias syriaca</i>	19
Obrázek 13: <i>Xysmalobium undulatum</i>	20
Obrázek 14: <i>Periploca graeca</i>	21
Obrázek 15: <i>Gymnema sylvestre</i>	21
Obrázek 16: <i>Plumeria rubra</i>	22
Obrázek 17: Schéma syntézy secologaninu	24
Obrázek 18: Vznik klíčového meziprojektu 4,21-dehydrogeissoschizinu	25
Obrázek 19: Strukturní vzorec yohimbinu	26
Obrázek 20: Strukturní vzorec ajmalinu	26
Obrázek 21: Strukturní vzorec reserpinu	26
Obrázek 22: Schéma biosyntézy různých větví MIA	27
Obrázek 23: Schéma syntézy bisindolového alkaloidu vinblastinu	28
Obrázek 24: Strukturní vzorec vintafolidu	32
Obrázek 25: Mechanismus účinku <i>Vinca</i> alkaloidů	33
Obrázek 26: Mechanismus rezistence na léčiva způsobené P-glykoproteinem	38
Obrázek 27: Různé druhy lipozomů	39
Obrázek 28: Vznik struktury kardenolidu	41
Obrázek 29: Základní struktura kardenolidu	41
Obrázek 30: Srovnání nádorové buňky se zdravým lymfocytem	49
Obrázek 31: Role CD30 v přežívání nádorových buněk	51
Obrázek 32: Stádia Hodgkinova lymfomu	54

Obrázek 33: Vinkristin sulfát injekční roztok.....	61
Obrázek 34: Vinblastin sulfát injekční roztok	61
Obrázek 35: Brentuximab vedotin pod obchodním názvem Adcetris™	63
Obrázek 36: Mechanismus účinku inhibitorů PD-1	64
Obrázek 37: Opdivo injekční roztok.....	65
Obrázek 38: Pembrolizumab pod obchodním názvem Keytruda	65
Obrázek 39: Protilátka ibritumomab v registrovaném přípravku Zevalin.....	81
Obrázek 40: Lenalidomid vyráběný společností Glenmark	97

9 PŘEHLED TABULEK

Tabulka 1: Strukturální vzorce některých Vinca alkaloidů	29
Tabulka 2: Příklady obměny základního skeletu	42
Tabulka 3: Kardenolidy a jejich cytotoxicita.....	45
Tabulka 4: Charakteristické rysy jednotlivých podskupin Hodgkinova lymfomu	49
Tabulka 5: Režim ABVD	59
Tabulka 6: BEACOPP bazál.....	59
Tabulka 7: BEACOPP eskalovaný	59
Tabulka 8: Stanford V.....	60
Tabulka 9: Rozdělení B-buněčných lymfomů	68
Tabulka 10: Rozdělení T- a NK-buněčných lymfomů	68
Tabulka 11: Stádia NHL	69
Tabulka 12: Murphyho/St. Jude stagingový systém u dětí.....	69

10 SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

AAE	acetylajmalin esteráza
ABC	subtyp DLBCL, typ aktivovaných B-buněk
ABVD	chemoterapeutický režim složený z adriamycinu, bleomycinu, vinblastinu a dakarbazinu
AKT	„Protein kinase B pathway“, signální dráha
ALCL	anaplastický velkobuněčný lymfom
ALK	enzym kináza anaplastického lymfomu
ASCT	autologní transplantace kmenových buněk
AVD	režim z adriamycinu, vinblastinu a dakarbazinu
A549	buňky karcinomu plic
BC	buněčná linie
BCL	„B-cell lymphoma“ proteiny
<i>BCL</i>	„B-cell lymphoma“ geny
BCR	B-buněčný receptor
BEACOPP	chemoterapeutický režim založený na bleomycinu, adriamycinu, etoposidu, cyklofosfamidu, vinkristinu, prokarbazinu a prednisonu
BEAS-2B	buňky karcinomu plic
BLIMP-1	transkripční faktor
BL	Burkittův lymfom
BN2	podtyp difúzního velkobuněčného B-lymfomu
BOB.1	transkripční faktor
CCL17	„C-C motif chemokine ligand“, marker
CD	povrchový znak (antigen)
cDNA	komplementární deoxyribonukleová kyselina
cHL	klasický Hodgkinův lymfom
CNS	centrální nervový systém
COEP	režim cyklofosfamid, vinkristin a prednison, etoposid a bendamustin
COP	režim cyklofosfamid, vinkristin a prednison
COPP	režim zahrnující cyklofosfamid, vinkristin, prokarbazin a prednison
COR-L23	buněčná linie karcinomu plic

CSF1R	receptor faktoru stimulující kolonie
CT	počítačová tomografie
ČR	Česká republika
DAT	desacetylvindolin-4-O-acetyltransferáza
DHAP	režim složený z dexametazonu, cytarabinu a cisplatinu
DLBCL	difúzní velkobuněčný B-lymfom
D4H	desacetoxyvindolin-4-hydroxyláza
EBNA-1	EBV jaderný antigen
EBV	virus Epstein-Barrové
EBVM	režim epirubicin, bleomycin, vinblastin, metotrexát
EBVP	režim epirubicin, bleomycin, vinblastin, prednison
EF-RT	extended field radioterapie
EMA	epiteliální membránový antigen
ERK	mitogenem aktivované proteinové kinázy
ESHAP	režim složený z etoposidu, metylprednisolonu, cytarabinu, cisplatinu
EVE	režim epirubicin, vinkristin, etoposid
EZB	podtyp difúzního velkobuněčného B-lymfomu
FDA	Úřad pro kontrolu potravin a léčiv
FL	folikulární lymfom
GATA3	transkripční faktor
GBC	subtyp DLBCL, typ buněk germinálního centra
GC B-buňky	buňky germinálního centra
GCD	režim gemcitabin, karboplatina a dexametazon
GDP	guanosindifosfát
GDP režim	režim složený z gemcitabinu, dexametazonu a cisplatinu
GIT	gastrointestinální trakt
GTP	guanosintrifosfát
Gy	jednotka absorbované dávky záření gray
HBV	virus hepatitidy B
HCV	virus hepatitidy C
HDC	vysokodávková terapie
HER	humánní epidermální receptor
HHV-8	lidský herpes virus 8

HIV	virus lidské imunodeficiencie
HL	Hodgkinův lymfom
HRS	Hodgkinovy a Reedové-Sternbergovy buňky
IC ₅₀	inhibiční koncentrace, která sníží aktivitu procesu o 50 %
ICE	režim s ifosfamidem, karboplatinou a etoposidem
ID2	„DNA-binding protein inhibitor“, marker
IF-RT	involved field radioterapie
Ig	imunoglobulin
IGEV	režim zahrnující ifosfamid, gemcitabin a vinorelbin
IPI	mezinárodní prognostický index
IPP	izopentyldifosfát
JAK/STAT	„Janus Kinase/Signal transducer and activator of transcription“ signální dráha
LBL	lymfoblastický lymfom
LDH	laktátdehydrogenáza
LMP	latentní membránový protein
LRP	„Lung resistance protein“, protein rezistence
LyP	lymfomatoidní papulóza
L&H	lymfocytární a histiocytické buňky
MALT lymfom	extranodální lymfom z marginální zóny slizniční tkáně
MAPK	mitogenem aktivované proteinové kinázy
MAXF 401 NL	buněčná linie karcinomu prsu
MCD	podtyp difúzního velkobuněčného B-lymfomu
MCF7	buněčná linie karcinomu prsu
MIA	monoterpenoidní indolové alkaloidy
MINE	režim etoposid, ifosfamid, mesna a mitoxantron
MMAE	monometyl auristatin E
MOR-P	buněčná linie karcinomu plic
MOR208	protilátka proti CD19
mRNA	mediátorová ribonukleová kyselina
MRP	„Multidrug resistance protein“, protein rezistence
mTOR	serin/threonin kináza
MUM-1	„Multiple myeloma“ protein
<i>MYC</i>	protoonkogen

MZL	lymfomy marginální zóny
NADPH	nikotinamidadenindinukleotidfosfát
Na ⁺ /K ⁺ -ATPáza	Na ⁺ /K ⁺ -adenosin trifosfatáza
NFκB	nukleární faktor kappa B
NK	přirození zabíječi
NLPHL	podtyp HL s převahou nodulárních lymfocytů
NMZL	nodální lymfomy
NOTCH	dráha
NOTCH1,2	„Neurogenic locus notch homolog protein“, marker
<i>NOTCH1,2</i>	gen
N1	podtyp difúzního velkobuněčného B-lymfomu
OCT2	„Organic cation transporter“ – transportéry organických kationtů
PAX-5	„Paired box“ protein, marker
<i>PAX5</i>	„Paired box“ gen
PCALCL	primární kožní anaplastický velkobuněčný lymfom
PCFCL	primární kožní folikulocentrický lymfom
PCMZL	primární kožní B-buněčný lymfom marginální zóny
<i>PDL2</i>	„Programmed cell death ligand“ gen
PD-1	„Programmed cell death“ protein
PD-L1, PD-L2	„Programmed cell death ligand“
PEL	primární efuzní lymfom
PET	pozitronová emisní tomografie
<i>PIMI</i>	„Moloney murine leukemia virus“, protoonkogen
PIM-1	„Moloney murine leukemia virus“, protein
PKC	signální dráha proteinkinázy C
PU.1	transkripční faktor
<i>p53</i>	tumor supresorový gen
R-ACVBP	režim rituximab, doxorubicin, cyklofosfamid, vindesin, bleomycin a prednison
R-DHAP	režim složený z rituximabu, dexametazonu, cytarabinu a cisplatiny
R-ESHAP	režim složený z rituximabu, etoposidu, metylprednisolonu, cytarabinu, cisplatiny
R-CHOEP	režim rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, etoposid a prednison

R-CHOP	režim rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin a prednison
R-ICE	režim s rituximabem, ifosfamidem, karboplatinou a etoposidem
ROS	reaktivní formy kyslíku
RT	radioterapie
RTG	rentgen (rentgenové vyšetření)
R-S buňky	Reedové-Sternbergovy buňky
SARS-CoV-2	koronavirové onemocnění
SARS-CoV-2 RBD	vazebná doména
SCT	alogenní transplantace kmenových buněk
<i>SESN1</i>	gen, též označován <i>SESTRIN</i>
SGD	striktosidin β -glukosidáza
SMZL	splenický lymfom
SS	Sézaryho syndrom
STAT	„Signal transducer and activator of transcription“ transkripční faktor, dráha
STR	secologanin striktosidinsyntáza
TDC	tryptofandekarboxyláza
TNFRSF8	„Tumor necrosis factor receptor superfamily member 8“, povrchový znak CD30
<i>TNFRSF14</i>	„Tumor necrosis factor receptor superfamily member 14“, gen
TRAF	proteiny asociované s tumor nekrotizujícím faktorem
T16H	tabersonin 16-hydroxyláza
VEGF	„Vascular endothelial growth factor“, vaskulární endoteliální růstový faktor
WHO	Světová zdravotnická organizace
3T3-L1	buněčná linie karcinomu prsu

ABSTRAKT

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmakognozie a farmaceutické botaniky

Student: Kristýna Měšťanová

Vedoucí diplomové práce: PharmDr. Marcela Šafratová, Ph.D.

Název diplomové práce: Sekundární metabolity čeledi Apocynaceae jako zdroj cytotoxicky účinných látek

Diplomová práce je zaměřena na vypracování uceleného přehledu problematiky sekundárních metabolitů čeledi Apocynaceae se zaměřením na jejich uplatnění v praxi a význam Vinca alkaloidů v léčbě Hodgkinova lymfomu a non-Hodgkinových lymfomů.

Nejprve jsou zmíněni významní zástupci čeledi Apocynaceae, jejich obsahové látky a mechanismy účinku. Dále jsou popsány způsoby využití a jaké mají žádoucí i nežádoucí účinky. Nejsou opomenuty ani účinky kardenolidů.

Práce se dále věnuje Hodgkinově chorobě a non-Hodgkinovým lymfomům, jejich incidenci, symptomatologii a klasifikaci těchto chorob. Jsou uvedeny rizikové faktory včetně biologické a genetické charakteristiky. Dále je rozpracována tematika stagingu a samotného léčení těchto chorob podle jednotlivých stádií onemocnění, rozdíly terapie a specifických skupin pacientů.

Podrobně jsou rozepsány jednotlivé typy lymfomů, jejich diagnostika a následná léčba včetně nežádoucích účinků. Cílem bylo vymezit roli Vinca alkaloidů v léčbě těchto malignit. V závěru práce jsou nastíněny též nové možnosti terapie a význam imunoterapie.

Klíčová slova: Sekundární metabolity, Apocynaceae, cytotoxická aktivita, Vinca alkaloidy, kardenolidy, Hodgkinův lymfom, non-Hodgkinův lymfom, terapie

ABSTRACT

Charles University

Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of Pharmacognosy and Pharmaceutical Botany

Student: Kristýna Měšťanová

Thesis supervisor: PharmDr. Marcela Šafratová, Ph.D.

Thesis title: Secondary metabolites of the Apocynaceae family as a source of cytotoxically active substances

The diploma thesis is focused on elaborating a comprehensive overview of secondary metabolites of the Apocynaceae family with a focus on their application in practice and the importance of Vinca alkaloids in the treatment of Hodgkin's and non-Hodgkin's disease.

First, the major representatives of the Apocynaceae family, their constituents and mechanisms of action are mentioned. The uses and the desired and side effects are described and the effects of cardenolides are also stated.

The work also deals with Hodgkin's and non-Hodgkin's disease, their incidence, symptomatology and classification of these diseases. Risk factors, including biological and genetic characteristics, are listed. Furthermore, the topic of staging and the treatment of these diseases according to the individual stages of the disease and differences in therapy of specific groups of patients are elaborated.

The individual types of lymphomas, their diagnosis and subsequent treatment, including side effects, are described in detail. The aim was to define the role of Vinca alkaloids in the treatment of these malignancies. At the end of the work, new possibilities of therapy and the importance of immunotherapy are also outlined.

Key words: Secondary metabolites, Apocynaceae, cytotoxic activity, Vinca alkaloids, cardenolides, Hodgkin's lymphoma, non-Hodgkin's lymphoma, therapy