

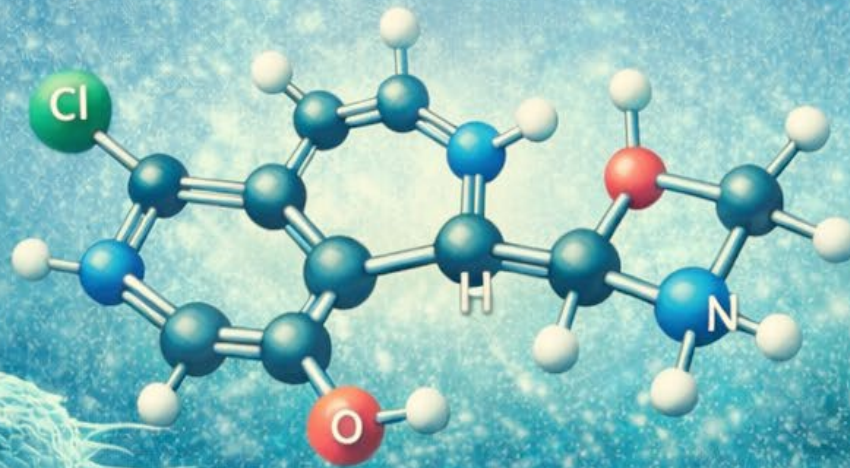


INSTITUT VĚDOMÉHO ZDRAVÍ™

IVERMEKTIN

Repurposing antiparazitika v onkologii

Přehled výzkumu, mechanismů účinku a klinických studií



Miloš Liška

Institut vědomého zdraví™

IVERMEKTIN – HISTORIE, FARMAKOLOGIE A ONKOLOGICKÝ VÝZKUM

(studijní informační materiál)

OBSAH

1. Historie objevu ivermektinu 3
2. Vývoj léčiva 5
3. Chemická povaha ivermektinu 7
4. Farmakokinetika 9
5. Vliv potravy na biologickou dostupnost 11
6. Bezpečnost ivermektinu 13

Ivermektin a onkologický výzkum

7. Ivermektin jako repurposing léčivo 15
8. Hlavní protinádorové mechanismy 17
9. Přehled experimentálních studií 21

Typy nádorů zkoumané ve studiích

10. Mapa nádorů ve výzkumu ivermektinu 27
11. Nádory s nejvyšší citlivostí 35

Molekulární mechanismy

12. Molekulární dráhy účinku 41
13. Kombinace s dalšími terapiemi 47

Přehled výzkumu

14. Chronologie výzkumu	53
15. Klinické studie	57

Srovnání antiparazitik

16. Ivermektin vs. mebendazol	63
17. Ivermektin vs. albendazol	65
18. Ivermektin vs. fenbendazol	67
19. Celkové shrnutí výzkumu	71

Jak číst tento dokument

- in vitro = pokus na buňkách
- in vivo = pokus na zvířeti
- klinická studie = výzkum na lidech

HISTORICKÝ ÚVOD: OBJEV IVERMEKTINU

Ivermektin patří mezi nejvýznamnější antiparazitární léky moderní medicíny. Jeho objev je výsledkem spolupráce mezi japonským mikrobiologem **Satoshi Ōmurou** a americkým parazitologem **Williamem Campbellem**.

V roce **1979** izoloval Satoshi Ōmura z půdních vzorků bakterii **Streptomyces avermitilis**, která produkuje skupinu látek nazývaných **avermektiny**. Tyto látky vykazovaly velmi silnou antiparazitární aktivitu.

Výzkumný tým společnosti **Merck** následně tyto přírodní avermektiny chemicky upravil a vytvořil jejich **semisyntetický derivát ivermektin**, který měl:

- vyšší stabilitu
- lepší bezpečnostní profil
- vyšší účinnost proti širokému spektru parazitů.

Ivermektin byl následně zaveden do veterinární medicíny a později také do medicíny humánní.

V roce **1987** byl ivermektin schválen americkou agenturou **FDA** pro léčbu **onchocerkózy (říční slepoty)** způsobené parazitem *Onchocerca volvulus*. Tato nemoc postihovala miliony lidí zejména v Africe a Latinské Americe.

Díky masovým léčebným programům se ivermektin stal jedním z nejvíce používaných antiparazitárních léků na světě a každoročně je podáván stovkám milionů lidí.

Za objev avermektinů a vývoj ivermektinu získali **Satoshi Ōmura a William Campbell v roce 2015 Nobelovu cenu za fyziologii a medicínu**.

Původ ivermektinu

Původní látky pocházejí z bakterie:

Streptomyces avermitilis

Tato bakterie produkuje přírodní směs molekul nazývanou **avermektiny**, které patří mezi makrocyclické laktony.

Rozdíl mezi avermektiny a ivermektinem

Látka	Charakteristika
Avermektiny	přírodní směs molekul produkovaných bakterií <i>Streptomyces</i>
Ivermektin	semisyntetický derivát avermektinů používaný jako léčivo

Chemickou úpravou avermektinů vznikl ivermektin s lepšími farmakologickými vlastnostmi a širším terapeutickým využitím.

Farmakologické vlastnosti ivermektinu

- působí na **chloridové kanály řízené glutamátem u parazitů**
- způsobuje **paralýzu a smrt parazitů**
- má velmi dobrý bezpečnostní profil u savců.

Kromě antiparazitárního účinku se v posledních letech studují i další biologické efekty ivermektinu, například:

- antivirové účinky
- imunomodulační účinky
- potenciální protinádorové mechanismy.

Zdroje:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7505114/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5835698/>

2. Vývoj léčiva

Ivermektin byl vyvinut v 70. letech firmou **Merck** jako derivát avermektinů.

Poprvé byl schválen pro humánní použití v roce **1987** pro léčbu **onchocerkózy (říční slepota)** způsobené parazitem *Onchocerca volvulus*.

Později se stal jedním z nejpoužívanějších antiparazitárních léků na světě.

Odhaduje se, že ivermektin každoročně užívá přibližně **200–250 milionů lidí**, především v programech eliminace parazitárních infekcí.

Zdroje:

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/050742s026lbl.pdf

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3043740/>

3. Chemická povaha ivermektinu

Ivermektin není původní bakteriální produkt, ale **semisyntetická směs dvou derivátů avermektinu**:

- 22,23-dihydroavermectin B1a
- 22,23-dihydroavermectin B1b

Tyto molekuly patří mezi **makrocyclické laktony**.

Jsou silně lipofilní, což má význam pro jejich distribuci v organismu a biologickou dostupnost.

Zdroje:

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/050742s026lbl.pdf

4. Farmakokinetika

Po perorálním podání ivermektinu:

- maximální koncentrace v plazmě nastává přibližně **4–5 hodin po podání**
- biologický poločas je přibližně **18–19 hodin**

Poločas (biologický poločas) je jednoduchý pojem z farmakologie. Znamená:

čas, za který se množství látky v těle sníží na polovinu. A pak zase na polovinu a pak opět, až do vymizení (18h 50%, 36h 25%, 54h 12.5%, 72 6,25%.....)

Nejde o to, že látka zmizí úplně — jen se **sníží na 50 % původní koncentrace**.

Metabolismus probíhá převážně v játrech prostřednictvím cytochromového systému **CYP3A4**.

V organismu vzniká několik metabolitů, většinou demetylovaných nebo hydroxylovaných.

Vylučování probíhá převážně **stolicí**, přibližně **1 % dávky se vylučuje močí**.

Zdroje:

https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/s/stromectol/stromectol_pi.pdf

5. Vliv potravy na biologickou dostupnost

Ivermektin je silně lipofilní látka.

Studie ukazují, že **vysokotučné jídlo může zvýšit biologickou dostupnost ivermektinu přibližně 2,5× oproti podání nalačno !!!**

Tento efekt souvisí s rozpustností ivermektinu v lipidech a absorpcí ve střevě.

Zdroje:

https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/s/stromectol/stromectol_pi.pdf

6. Bezpečnost ivermektinu

Studie Guzzo a kol. zkoumala bezpečnost vysokých dávek ivermektinu u zdravých dobrovolníků.

Byly testovány dávky:

- 30 mg
- 60 mg
- 90 mg
- 120 mg

Lék byl obecně dobře tolerován a nebyly pozorovány známky toxicity centrálního nervového systému.

V té studii to **nebylo „na člověka bez ohledu na váhu“** v tom smyslu, jak se někdy píše na internetu. Ve skutečnosti je to potřeba chápat takto:

Jak byly dávky ve studii Guzzo (2002)

Studie testovala **pevné dávky tablet**:

- 30 mg
- 60 mg
- 90 mg
- 120 mg

Tyto dávky dostali **dospělí dobrovolníci**, ale když se pak spočítá jejich váha, vychází to přibližně na:

- **≈ 0,35–0,6 mg/kg** u 30 mg
- až kolem **≈ 2 mg/kg** u 120 mg

Takže realita je:

dávka	přibližná dávka na kg
30 mg	~0,4 mg/kg
60 mg	~0,8 mg/kg
90 mg	~1,2–1,5 mg/kg
120 mg	~2 mg/kg

Co je důležité

Standardní lékařská dávka ivermektinu je:

200 µg/kg = 0,2 mg/kg

To znamená:

- **120 mg ve studii ≈ 10× běžná dávka**
- přesto nebyla pozorována toxicita CNS u zdravých dobrovolníků

Pro představu podle váhy

váha člověka běžná dávka (0,2 mg/kg)

60 kg	12 mg
70 kg	14 mg
80 kg	16 mg
90 kg	18 mg

Takže když ve studii dali **120 mg**, je to přibližně:

- **7–10× běžné dávky** podle váhy.

Ještě jedna důležitá věc ze studie

Naměřili také farmakokinetiku:

- **poločas ivermektinu ≈ 18 hodin**
- **maximum v krvi asi 4 hodiny po dávce**

Zdroje:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12362927/>

Další studie hodnotily bezpečnost ivermektinu i při vyšších dávkách:

- až **0,8 mg/kg**
- až **2 mg/kg**

Tyto práce uvádějí relativně dobrou snášenlivost v experimentálních podmínkách.

Zdroje:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33278625/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12362927/>

7. Ivermektin jako repurposing lék v onkologii

Repurposing znamená využití již existujícího léku pro nové terapeutické indikace.

Ivermektin se stal předmětem onkologického výzkumu, protože ovlivňuje více buněčných signálních drah.

Tyto mechanismy byly popsány v řadě review článků.

Zdroje:

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5835698/>

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7505114/>

8. Hlavní protinádorové mechanismy ivermektinu

Termín	Velmi krátké vysvětlení
Indukce apoptózy	Spuštění programované buněčné smrti – buňka se sama kontrolovaně zničí.
Indukce autofagie	Buňka začne rozkládat vlastní poškozené části; při silné aktivaci může dojít i k její smrti.
Pyroptóza	Typ zánětlivé buněčné smrti spojený s prasknutím buňky a uvolněním zánětlivých signálů.
Inhibice PAK1	Zablokování proteinu PAK1, který podporuje růst, přežívání a migraci nádorových buněk.
Inhibice WNT/β-katenin dráhy	Potlačení signální dráhy, která řídí dělení buněk a často je nadměrně aktivní v nádorech.
Inhibice Akt/mTOR signalizace	Omezení buněčné dráhy kontrolující růst, metabolismus a přežívání buněk.
Mitochondriální dysfunkce	Narušení funkce mitochondrií, což snižuje tvorbu energie (ATP) a může vést k smrti buňky.
Zvýšení produkce ROS	Zvýšení reaktivních forem kyslíku, které poškozují DNA, proteiny a buněčné struktury.
Inhibice angiogeneze	Potlačení tvorby nových krevních cév, které nádory potřebují pro růst.
Ovlivnění nádorového mikroprostředí	Změna okolního prostředí nádoru (imunitní buňky, zánět, signální molekuly).
Regulace nádorových kmenových buněk	Ovlivnění malé populace buněk schopných obnovovat a udržovat růst nádoru.

Zdroje:

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5835698/>

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7505114/>

9. Studie: cholangiokarcinom (2019)

Studie Intuyod a kol. zkoumala účinek ivermektinu na buňky cholangiokarcinomu rezistentního na gemcitabin.

Výsledky ukázaly:

- inhibici proliferace nádorových buněk
- inhibici tvorby kolonií
- zastavení buněčného cyklu v S-fázi
- indukci buněčné smrti

Zdroje:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31519586/>

10. Studie: kolorektální karcinom (2021)

Studie Zhou a kol. testovala ivermektin na buněčných liniích kolorektálního karcinomu.

Výsledky:

- inhibice růstu nádorových buněk
- zvýšení apoptózy
- zvýšení produkce reaktivních forem kyslíku (ROS)
- zástava buněčného cyklu

Zdroje:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34483925/>

11. Studie: rakovina slinivky břišní (2022)

Studie Lee a kol. zkoumala kombinaci ivermektinu a gemcitabinu.

Výsledky:

- zástava buněčného cyklu v G1
- zvýšená mitochondriální dysfunkce
- inhibice růstu nádoru u myších modelů

Zdroje:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36091811/>

12. Studie: rakovina močového měchýře (2024)

Studie Fan a kol. z roku 2024 ukázala:

- inhibici růstu buněk karcinomu močového měchýře
- zvýšení oxidačního stresu
- poškození DNA
- aktivaci p53 signální dráhy

Zdroje:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38375808/>

13. Studie: plicní adenokarcinom (2023)

Studie Li a kol. ukázala, že ivermektin:

- inhibuje proliferaci buněk plicního adenokarcinomu
- indukuje apoptózu
- indukuje autofagii
- inhibuje PAK1 signalizaci

Zdroje:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37741955/>

14. Výzkum u dalších typů nádorů

Preklinické studie uvádějí potenciální účinky ivermektinu u:

- rakoviny prsu
- glioblastomu
- leukémií
- melanomu
- rakoviny vaječníků
- rakoviny prostaty
- hepatocelulárního karcinomu
- cholangiokarcinomu
- kolorektálního karcinomu

Zdroje:

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5835698/>

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7505114/>

15. Klinické studie

Klinická větev ivermektinu v onkologii je zatím omezená.

Jedna z veřejně známých studií je studie u **metastatického triple-negative breast cancer (TNBC)**, která testuje kombinaci ivermektinu s imunoterapií.

Zdroje:

<https://clinicaltrials.cedars-sinai.edu/view/IIT2022-07-YUAN-IB-TNBC>

Shrnutí

Ivermektin je semisyntetický derivát avermektinů objevených ve bakterii *Streptomyces avermitilis*. Jeho hlavní medicínské využití je antiparazitární léčba.

V posledních letech se stal předmětem intenzivního výzkumu v oblasti repurposingu, zejména v onkologii.

Preklinické studie ukazují široké spektrum mechanismů a potenciálních protinádorových účinků.

Klinická data u lidí jsou zatím omezená a výzkum pokračuje.

Přehled studií ivermektinu u rakoviny

Cholangiokarcinom (rakovina žlučových cest)

Typ studie:

in vitro

Co studie ukázala:

Ivermektin:

- inhiboval růst rakovinných buněk
- zastavil buněčný cyklus
- způsobil buněčnou smrt

Studie byla provedena na buňkách **cholangiokarcinomu rezistentního na gemcitabin**.

Zdroj:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31519586/>

Kolorektální karcinom

Typ studie:

in vitro

Co studie ukázala:

Ivermektin:

- inhiboval proliferaci buněk
- zvyšoval apoptózu
- zvyšoval produkci ROS
- zastavoval buněčný cyklus

Zdroj:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34483925/>

Rakovina slinivky (pankreas)

Typ studie:

in vitro + in vivo (myši)

Co studie ukázala:

Kombinace **ivermektin + gemcitabin:**

- zpomalila růst nádoru
- zastavila buněčný cyklus
- narušila mitochondriální funkci

U myši byl růst nádoru **výrazně potlačen.**

Zdroj:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36091811/>

Rakovina močového měchýře

Typ studie

in vitro + in vivo

Co studie ukázala

Ivermektin:

- inhiboval růst nádorových buněk
- vyvolal oxidační stres
- způsobil poškození DNA
- aktivoval p53 dráhu

Zdroj

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38375808/>

Plicní adenokarcinom

Typ studie

in vitro + in vivo

Co studie ukázala

Ivermektin:

- inhiboval růst nádorových buněk
- vyvolal apoptózu
- zvýšil autofagii
- inhiboval signální dráhu **PAK1**

Zdroj

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37741955/>

Glioblastom / gliom

Typ studie

review + preklinické studie

Co výzkum ukazuje

Ivermektin může:

- inhibovat růst gliomových buněk
- ovlivňovat mitochondriální metabolismus
- regulovat nádorové signální dráhy

Zdroj

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37814994/>

Prostata

Typ studie

in vitro

Co studie ukázala

Derivát ivermektinu (eprinomektin):

- inhiboval migraci buněk
- snížil markery rakovinných kmenových buněk
- indukoval apoptózu

Zdroj

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37234309/>

Klinické studie na lidech

Klinické studie s ivermektinem v onkologii jsou zatím **omezené**.

Jedna z probíhajících studií testuje kombinaci:

**ivermektin + imunoterapie (balstilimab)
u metastatického triple-negative breast cancer.**

Zdroj

<https://clinicaltrials.cedars-sinai.edu/view/IIT2022-07-YUAN-IB-TNBC>

Shrnutí

Dosavadní výzkum ukazuje:

- mnoho **in vitro** studií
- několik **in vivo** studií
- omezený počet **klinických studií**

Mechanistické studie ukazují, že ivermektin zasahuje více nádorových drah současně.

To je důvod, proč je zkoumán jako **repurposing kandidát v onkologii**.

IVERMEKTIN – PŘEHLED VÝZKUMU U RAKOVINY

Jak číst tento přehled

In vitro = pokus na rakovinných buňkách v laboratoři.

In vivo = pokus na živém organismu, nejčastěji na myších.

Klinická studie = výzkum na lidech.

To znamená:

- když je někde jen **in vitro**, víme, že látka něco dělala s buňkami v laboratoři
- když je **in vivo**, víme navíc, že se účinek ukázal i v živém organismu
- když je **klinická studie**, jde už o výzkum u pacientů

Zdroj:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7505114/>

MAPA NÁDORŮ, KDE BYL IVERMEKTIN VE VÝZKUMU ZKOUMÁN

1. Mozkové nádory – glioblastom / gliom

Co to znamená:

U gliomu a glioblastomu se ivermektin objevuje opakovaně v přehledových i preklinických pracích. Výzkum ukazuje, že může brzdit růst nádorových buněk, zasahovat do mitochondriálního metabolismu, do drah Akt/mTOR, WNT a dalších signálních os. U této skupiny nádorů je větev výzkumu poměrně silná na úrovni laboratorních a preklinických dat.

Typ důkazů:

in vitro + in vivo + review

Zdroj:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37814994/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7505114/>

2. Rakovina prsu, zvláště triple-negative breast cancer (TNBC)

Co to znamená:

U rakoviny prsu, zvláště u TNBC, se ivermektin zkoumá kvůli imunogenní buněčné smrti, P2X7 signalizaci, PAK1 a dalším drahám. U této oblasti už existuje i raná klinická větev, kde se ivermektin kombinuje s imunoterapií.

Typ důkazů:

in vitro + in vivo + klinická studie

Zdroj:

<https://clinicaltrials.cedars-sinai.edu/view/IIT2022-07-YUAN-IB-TNBC>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5835698/>

3. Kolorektální karcinom

Co to znamená:

U kolorektálního karcinomu studie ukázaly, že ivermektin brzdil růst buněk, podporoval apoptózu, zvyšoval ROS a zastavoval buněčný cyklus. To je dnes jedna z lépe popsaných laboratorních větví.

Typ důkazů:

in vitro

Zdroj:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34483925/>

4. Rakovina slinivky břišní

Co to znamená:

U pankreatického karcinomu se zkoumala kombinace ivermektin + gemcitabin. Výsledky ukázaly silnější potlačení růstu nádoru než u samotného gemcitabinu, a to přes mitochondriální dysfunkci, ROS a zástavu buněčného cyklu.

Typ důkazů:

in vitro + in vivo

Zdroj:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36091811/>

5. Cholangiokarcinom (rakovina žlučových cest)

Co to znamená:

Studie na buněčných liniích rezistentních na gemcitabin ukázala, že ivermektin tlumil proliferaci, koloniotvorbu, zastavoval buněčný cyklus v S-fázi a vedl k buněčné smrti. To je důležitá větev hlavně pro nádory rezistentní na chemoterapii.

Typ důkazů:

in vitro

Zdroj:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31519586/>

6. Plicní adenokarcinom

Co to znamená:

U plicního adenokarcinomu studie ukázala, že ivermektin snižoval životaschopnost nádorových buněk, bránil tvorbě kolonií, zvyšoval apoptózu a autofagii a souvisel s poklesem exprese PAK1. V práci byly i in vivo výsledky na myším modelu.

Typ důkazů:

in vitro + in vivo

Zdroj:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37741955/>

7. Rakovina močového měchýře

Co to znamená:

Studie z roku 2024 ukázala, že ivermektin u buněk karcinomu močového měchýře vedl k oxidačnímu stresu, poškození DNA, aktivaci ATM/p53 signální osy a potlačení růstu nádorových buněk. Efekt byl pozorován in vitro i in vivo.

Typ důkazů:

in vitro + in vivo

Zdroj:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38375808/>

8. Rakovina vaječníků

Co to znamená:

V přehledových a mechanistických pracích se rakovina vaječníků opakovaně objevuje v souvislosti s PAK1, apoptózou, autofagií a dalšími buněčnými mechanismy. U ovaria jde hlavně o preklinickou a review větev.

Typ důkazů:

preklinika + review

Zdroj:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7505114/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5835698/>

9. Leukémie a hematologické malignity

Co to znamená:

U leukémií je ivermektin zmiňován kvůli indukci buněčné smrti, zásahu do mitochondrií, chloridových kanálů a některých metabolických a signálních drah. U této větve jsou důležité hlavně preklinické a review práce.

Typ důkazů:

preklinika + review

Zdroj:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5835698/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7505114/>

10. Mnohočetný myelom

Co to znamená:

U mnohočetného myelomu se nově objevují práce hodnotící potenciál ivermektinu u geneticky definovaných podtypů, například t(4;14). Tato větev je zatím více translační a bioinformatická než klinická.

Typ důkazů:

translační výzkum / bioinformatika

Zdroj:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38292661/>

11. Rakovina prostaty

Co to znamená:

V této oblasti je často citován eprinomektin, což je příbuzný avermektinový derivát. Studie ukázala snížení migrace buněk, apoptózu, autofagii a snížení markerů rakovinných kmenových buněk. Není to čistý důkaz pro ivermektin samotný, ale pro širší avermektinovou skupinu je to důležité.

Typ důkazů:

in vitro

Zdroj:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37234309/>

12. Melanom

Co to znamená:

Melanom se objevuje v review literatuře mezi nádory, u nichž ivermektin zasahuje do signálních drah spojených s proliferací, apoptózou a migrací buněk. Přímé klinické důkazy zde zatím nejsou silné.

Typ důkazů:

review + preklinika

Zdroj:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5835698/>

13. Hepatocelulární karcinom a hepatobiliární nádory

Co to znamená:

U jaterních a žlučových nádorů se ivermektin zkoumá v souvislosti s YAP1, Akt/mTOR, mitochondriální funkcí a buněčnou smrtí. U cholangiokarcinomu už existuje konkrétní in vitro práce, u HCC je to víc review a mechanistická literatura.

Typ důkazů:

in vitro + review

Zdroj:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31519586/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7505114/>

14. Rakovina žaludku

Co to znamená:

Žaludek se objevuje v přehledových textech mezi nádory, kde může být relevantní hlavně osa YAP1 a některé další signální dráhy. Jde hlavně o mechanistickou a review vrstvu.

Typ důkazů:

review

Zdroj:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7505114/>

15. Uroteliální nádory**Co to znamená:**

Sem patří hlavně novější větev karcinomu močového měchýře. Uroteliální oblast začala být v roce 2024 lépe podložena konkrétní experimentální studií.

Typ důkazů:

in vitro + in vivo

Zdroj:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38375808/>

RYCHLÁ ORIENTAČNÍ TABULKA**Nádor: Glioblastom / gliom**

Co máme: laboratorní a zvířecí data + review

Zdroj: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37814994/>

Nádor: TNBC / rakovina prsu

Co máme: laboratorní a zvířecí data + klinická studie

Zdroj: <https://clinicaltrials.cedars-sinai.edu/view/IIT2022-07-YUAN-IB-TNBC>

Nádor: Kolorektální karcinom

Co máme: laboratorní data

Zdroj: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34483925/>

Nádor: Pankreas

Co máme: laboratorní + zvířecí data

Zdroj: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36091811/>

Nádor: Cholangiokarcinom

Co máme: laboratorní data

Zdroj: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31519586/>

Nádor: Plicní adenokarcinom

Co máme: laboratorní + zvířecí data

Zdroj: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37741955/>

Nádor: Močový měchýř

Co máme: laboratorní + zvířecí data

Zdroj: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38375808/>

Nádor: Ovarium

Co máme: review + preklinika

Zdroj: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7505114/>

Nádor: Leukémie

Co máme: preklinika + review

Zdroj: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5835698/>

Nádor: Mnohočetný myelom

Co máme: translační výzkum

Zdroj: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38292661/>

Nádor: Prostata

Co máme: laboratorní data u příbuzného avermektinu

Zdroj: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37234309/>

CO JE ZATÍM NA LIDECH

Klinická větev je zatím úzká. Nejlépe dohledatelná veřejná studie je u metastatického triple-negative breast cancer, kde se ivermektin kombinuje s imunoterapií. To znamená, že ivermektin už není jen laboratorní hypotéza, ale zatím ještě ani ne hotová standardní onkologická léčba.

Zdroj:

<https://clinicaltrials.cedars-sinai.edu/view/IIT2022-07-YUAN-IB-TNBC>

CELKOVÉ SHRNTÍ DO JEDNOHO Odstavce

Ivermektin má v onkologickém výzkumu širokou preklinickou stopu. Nejlépe vystupují gliom/glioblastom, TNBC, kolorektální karcinom, pankreatický karcinom, cholangiokarcinom, plicní adenokarcinom a nově i karcinom močového měchýře. U většiny těchto nádorů už existují laboratorní studie, u některých i zvířecí modely, ale klinická větev u lidí je zatím omezená. Hlavní význam ivermektinu dnes spočívá v tom, že zasahuje více nádorových drah současně, zejména apoptózu, autofagii, ROS, mitochondrie, PAK1, WNT/ β -katenin a Akt/mTOR.

Zdroje:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5835698/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7505114/>

<https://clinicaltrials.cedars-sinai.edu/view/IIT2022-07-YUAN-IB-TNBC>

NÁDORY S NEJVYŠŠÍ CITLIVOSTÍ NA IVERMEKTIN VE STUDIÍCH

Na základě dosavadních laboratorních, preklinických a raně klinických dat se jako nejcitlivější nebo nejčastěji pozitivně reagující nádory na ivermektin jeví především tyto skupiny:

1. Glioblastom / gliom

U glioblastomu a gliomu se ivermektin objevuje opakovaně v přehledových i preklinických pracích. Výzkum ukazuje, že může brzdit růst nádorových buněk, zasahovat do mitochondriálního metabolismu, do drah Akt/mTOR, WNT a dalších signálních os. U této skupiny nádorů je výzkumná větev poměrně silná na úrovni laboratorních a preklinických dat.

Proč je tato skupina důležitá:

gliomy a glioblastomy patří mezi nádory, u kterých se opakovaně objevují mechanismy související s WNT signalizací, nádorovými kmenovými buňkami, mitochondriální funkcí a apoptózou. To jsou současně oblasti, do kterých ivermektin podle literatury zasahuje.

Zdroj:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37814994/>

2. Triple-negative breast cancer (TNBC) rakovina prsu

U rakoviny prsu, zvláště u triple-negative breast cancer, se ivermektin zkoumá kvůli imunogenní buněčné smrti, P2X7 signalizaci, PAK1 a dalším drahám. U této oblasti už existuje i raná klinická větev, kde se ivermektin kombinuje s imunoterapií.

Proč je tato skupina důležitá:

u TNBC se neobjevují jen laboratorní studie, ale i klinický směr kombinace ivermektinu s imunoterapií. To z této skupiny dělá jednu z nejnvýraznějších oblastí celého onkologického výzkumu ivermektinu.

Zdroj:

<https://clinicaltrials.cedars-sinai.edu/view/IIT2022-07-YUAN-IB-TNBC>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5835698/>

3. Kolorektální karcinom

U kolorektálního karcinomu studie ukázaly, že ivermektin brzdil růst buněk, podporoval apoptózu, zvyšoval ROS a zastavoval buněčný cyklus. To je dnes jedna z lépe popsaných laboratorních větví.

Proč je tato skupina důležitá:

kolorektální karcinom patří mezi nádory, kde byl účinek ivermektinu v buněčných modelech popsán poměrně jasně a opakovaně, zejména přes oxidativní stres, zástavu buněčného cyklu a apoptózu.

Zdroj:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34483925/>

4. Cholangiokarcinom

Studie na buněčných liniích rezistentních na gemcitabin ukázala, že ivermektin tlumil proliferaci, koloniotvorbu, zastavoval buněčný cyklus v S-fázi a vedl k buněčné smrti. To je důležitá větev hlavně pro nádory rezistentní na chemoterapii.

Proč je tato skupina důležitá:

u cholangiokarcinomu je zajímavé, že šlo o buňky rezistentní na gemcitabin. To znamená, že ivermektin zde nebyl testován jen na běžných nádorových buňkách, ale na buňkách se sníženou citlivostí ke standardní léčbě.

Zdroj:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31519586/>

5. Pankreatický karcinom

U pankreatického karcinomu se zkoumala kombinace ivermektin + gemcitabin. Výsledky ukázaly silnější potlačení růstu nádoru než u samotného gemcitabinu, a to přes mitochondriální dysfunkci, ROS a zástavu buněčného cyklu.

Proč je tato skupina důležitá:

pankreatický karcinom patří mezi agresivní nádory s omezenými možnostmi léčby. Z hlediska výzkumu ivermektinu je důležitý hlavně tím, že se zde objevuje kombinační efekt s gemcitabinem.

Zdroj:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36091811/>

6. Plicní adenokarcinom

U plicního adenokarcinomu studie ukázala, že ivermektin snižoval životaschopnost nádorových buněk, bránil tvorbě kolonií, zvyšoval apoptózu a autofagii a souvisel s poklesem exprese PAK1. V práci byly i in vivo výsledky na myším modelu.

Proč je tato skupina důležitá:

plicní adenokarcinom patří mezi nádory, kde byl popsán poměrně konkrétní mechanismus přes PAK1, autofagii a apoptózu, a navíc jsou zde i zvířecí data.

Zdroj:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37741955/>

7. Rakovina močového měchýře

Studie z roku 2024 ukázala, že ivermektin u buněk karcinomu močového měchýře vedl k oxidačnímu stresu, poškození DNA, aktivaci ATM/p53 signální osy a potlačení růstu nádorových buněk. Efekt byl pozorován in vitro i in vivo.

Proč je tato skupina důležitá:

jde o jednu z novějších a mechanisticky velmi konkrétních větví výzkumu, kde byl efekt popsán přes oxidační stres, poškození DNA a p53 dráhu.

Zdroj:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38375808/>

RYCHLÉ PRAKTICKÉ SHRNU TÍ

Za nádory s nejvýraznější citlivostí nebo nejvýraznější výzkumnou stopou vůči ivermektinu lze podle dosavadních studií považovat především:

- glioblastom / gliom
- triple-negative breast cancer
- kolorektální karcinom
- cholangiokarcinom
- pankreatický karcinom
- plicní adenokarcinom
- karcinom močového měchýře

Tyto nádory se opakují nejčastěji a zároveň u nich byly popsány poměrně konkrétní mechanismy účinku, například ROS, mitochondriální dysfunkce, apoptóza, autofagie, PAK1, WNT/ β -katenin nebo Akt/mTOR.

IVERMEKTIN A RAKOVINA – SYSTEMATICKÝ PŘEHLED VÝZKUMU A TABULKA

Vysvětlení pojmů

In vitro

experiment na buněčných kulturách v laboratoři.

In vivo

experiment na živém organismu (nejčastěji myši).

Klinická studie

výzkum na lidských pacientech.

Zdroje:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7505114/>

ROZŠÍŘENÁ MAPA VÝZKUMU IVERMEKTINU PODLE TYPŮ NÁDORŮ

Nádor	Typ studie	Co studie ukázala	Zdroj
Glioblastom / gliom	in vitro + in vivo + review	inhibice růstu nádorových buněk, zásah do mitochondriálního metabolismu, regulace drah Akt/mTOR a WNT	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37814994/
Medulloblastom	in vitro	potlačení proliferace buněk a aktivace apoptózy	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5835698/
Rakovina prsu (TNBC)	in vitro + in vivo + klinická studie	imunogenní buněčná smrt, ovlivnění P2X7 signalizace a PAK1; probíhá klinická studie kombinace s imunoterapií	https://clinicaltrials.cedars-sinai.edu/view/IIT2022-07-YUAN-IB-TNBC
Rakovina prsu (hormonálně pozitivní)	in vitro	obnovení citlivosti na tamoxifen a inhibice růstu buněk	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7505114/
Kolorektální karcinom	in vitro	inhibice proliferace buněk, zvýšení apoptózy, zvýšení ROS a zástava buněčného cyklu	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34483925/
Rakovina slinivky	in vitro + in vivo	kombinace ivermektin + gemcitabin zpomalila růst nádoru a narušila mitochondriální funkci	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36091811/
Cholangiokarcinom	in vitro	inhibice proliferace buněk rezistentních na gemcitabin, zástava buněčného cyklu a buněčná smrt	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31519586/
Hepatocelulární karcinom	review + preklinika	vliv na YAP1 a Akt/mTOR signalizaci	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7505114/
Rakovina žaludku	review	možné zapojení dráhy YAP1 a dalších regulačních mechanismů	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7505114/
Rakovina jícnu	preklinika	inhibice proliferace a migrace nádorových buněk	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7505114/
Rakovina plic (adenokarcinom)	in vitro + in vivo	inhibice proliferace, indukce apoptózy a autofagie, snížení exprese PAK1	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37741955/

Nádor	Typ studie	Co studie ukázala	Zdroj
Nemalobuněčný karcinom plic	in vitro	potlačení proliferace a metastatického potenciálu	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5835698/
Rakovina močového měchýře	in vitro + in vivo	oxidační stres, poškození DNA, aktivace p53 dráhy, inhibice růstu buněk	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38375808/
Uroteliální karcinom	in vitro + in vivo	inhibice růstu buněk močového měchýře, oxidační stres a poškození DNA	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38375808/
Rakovina vaječníků	review + preklinika	zapojení PAK1, apoptózy a autofagie v nádorových buňkách	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7505114/
Rakovina děložního čípku	in vitro	inhibice buněčného růstu a aktivace apoptózy	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5835698/
Rakovina prostaty	in vitro	derivát avermektinu snížil migraci buněk a markery nádorových kmenových buněk	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37234309/
Rakovina ledvin	preklinika	inhibice proliferace a migrace nádorových buněk	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7505114/
Melanom	review + preklinika	zásah do proliferace a apoptózy nádorových buněk	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5835698/
Rakovina hlavy a krku	in vitro	inhibice buněčné proliferace a migrace	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7505114/
Nasofaryngeální karcinom	preklinika	indukce buněčné smrti prostřednictvím mitochondriálních mechanismů	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7505114/
Leukémie (AML)	preklinika	indukce buněčné smrti a ovlivnění chloridových kanálů	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5835698/
Leukémie (CML)	preklinika	narušení mitochondriální funkce a apoptóza buněk	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5835698/
Lymfom	review + preklinika	inhibice proliferace a indukce buněčné smrti	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5835698/
Mnohočetný myelom	translační výzkum	bioinformatická analýza potenciálu ivermektinu u genetických podtypů myelomu	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38292661/

Nádor

Typ studie Co studie ukázala

Zdroj

Sarkomy	preklinika	omezení proliferace nádorových buněk	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5835698/
Osteosarkom	in vitro	snížení proliferace buněk a indukce apoptózy	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5835698/

VYSVĚTLIVKY K POJMŮM V MAPĚ

Review

Přehledový odborný článek, který nesděljuje jen jeden nový experiment, ale shrnuje více starších studií do jednoho celku.

Preklinika

Souhrnně období výzkumu před testováním na lidech. Patří sem hlavně:

- in vitro
- in vivo
- mechanistické a laboratorní práce

Translační výzkum

Přechod mezi laboratorním výzkumem a budoucím klinickým použitím. Často jde o propojení genetiky, bioinformatiky, buněčných dat a hledání konkrétních terapeutických cílů.

Inhibice růstu nádorových buněk

Znamená zpomalení nebo zastavení růstu rakovinných buněk.

Mitochondriální metabolismus

Soubor procesů, jimiž mitochondrie vytvářejí energii. Když do něj látka zasáhne, nádorová buňka může ztratit schopnost dobře fungovat a přežívat.

Akt/mTOR dráha

Jedna z hlavních růstových a metabolických signálních drah v nádorových buňkách. Její utlumení obvykle znamená nižší růst, nižší přežívání a slabší metabolickou aktivitu nádoru.

WNT dráha / WNT-β-katenin

Důležitá signální cesta spojená s růstem, dělením, metastázami a nádorovými kmenovými buňkami. U mnoha nádorů bývá nadměrně aktivní.

Imunogenní buněčná smrt

Takový typ smrti nádorové buňky, který zároveň upozorní imunitní systém, aby ji rozpoznal a reagoval na ni.

P2X7 signalizace

Signalizace přes purinergní receptor P2X7, který se účastní zánětu, buněčné smrti a komunikace mezi buňkami. V nádorovém prostředí může hrát roli v přežívání i likvidaci buněk.

Inhibice proliferace buněk

Proliferace znamená množení buněk dělením. Inhibice proliferace znamená, že se buňky množí pomaleji nebo se přestanou množit.

Apoptóza

Programovaná buněčná smrt. Buňka se řízeně „vypne“ a rozloží bez chaotického rozpadu.

ROS

Reactive Oxygen Species = reaktivní formy kyslíku. Chemicky velmi aktivní molekuly, které mohou poškozovat bílkoviny, membrány i DNA. Rakovinné buňky na ně bývají citlivé.

Zástava buněčného cyklu

Buňka se zastaví v určité fázi svého dělení a nemůže pokračovat v množení.

Gemcitabin

Chemoterapeutický lék používaný například u pankreatu, žlučových cest a některých dalších nádorů.

Buňky rezistentní na gemcitabin

Rakovinné buňky, které se staly vůči gemcitabinu méně citlivé nebo na něj přestaly reagovat.

Buněčná smrt

Obecný pojem pro zánik buňky. Může proběhnout více způsoby, například apoptózou, autofagií nebo jinými mechanismy.

Autofagie

Proces, při kterém buňka rozkládá své vlastní části. Někdy je to ochranný mechanismus, jindy přispívá k zániku nádorové buňky.

Expresí PAK1

Míra, s jakou je v buňce vytvářen protein PAK1. Snížení exprese PAK1 znamená, že buňka vytváří méně tohoto růstového a regulačního proteinu.

PAK1

Proteinová kináza zapojená do růstu, pohybu, přežívání a agresivity nádorových buněk.

Oxidační stres

Stav, kdy je v buňce nadbytek reaktivních forem kyslíku a buňka je nedokáže dostatečně vyrovnat. To může vést k poškození buněčných struktur.

Poškození DNA

Narušení genetické informace buňky. Pokud je poškození velké, buňka se nemůže správně dělit nebo spustí smrt.

p53 dráha

Ochranná regulační dráha kolem proteinu p53. Pomáhá hlídat poškození DNA, zastavit buněčný cyklus a spustit apoptózu.

Zapojení PAK1, apoptózy a autofagie v nádorových buňkách

Znamená, že ve studii nebo přehledu byly tyto tři mechanismy identifikovány jako součást účinku látky na nádorové buňky.

Chloridové kanály

Iontové kanály v buněčné membráně, které řídí pohyb chloridových iontů. Mohou ovlivňovat elektrický stav buňky, objem buňky i přežívání.

Bioinformatická analýza

Počítačové zpracování genetických, transkriptomických nebo molekulárních dat s cílem najít vzorce, cíle léčby nebo citlivé podskupiny nádorů.

Genetické podtypy myelomu

Různé molekulární varianty mnohočetného myelomu, které se liší genetickými změnami a mohou jinak reagovat na léčbu.

Markery nádorových kmenových buněk

Znaky nebo molekuly spojené s podskupinou buněk, které se podílejí na recidivě, agresivitě a metastázování.

YAP1

Protein a signální uzel důležitý pro růst, přežívání a regeneraci buněk. V nádorech bývá často spojen s agresivitou a rezistencí.

Regulační mechanismy

Širší soubor drah a procesů, které řídí chování buňky, například růst, dělení, smrt, metabolismus nebo migraci.

CHRONOLOGIE VÝZKUMU IVERMEKTINU V ONKOLOGII

Rok	Autor	Typ studie	Nádor	Hlavní zjištění	Zdroj
2012	Hashimoto	in vitro	Leukémie	ivermektin aktivoval chloridové kanály a indukoval smrt leukemických buněk	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5835698/
2015	Melotti	in vitro	Glioblastom	inhibice WNT dráhy a potlačení proliferace buněk	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5835698/
2017	Dou	in vitro	Rakovina prsu	inhibice růstu buněk a aktivace apoptózy	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5835698/
2018	Juarez	review	více nádorů	první velký přehled repurposingu ivermektinu v onkologii	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5835698/
2019	Intuyod	in vitro	Cholangiokarcinom	zastavení buněčného cyklu a buněčná smrt nádorových buněk	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31519586/
2020	Tang	review	více nádorů	shrnutí molekulárních mechanismů protinádorového účinku	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7505114/
2021	Zhou	in vitro	Kolorektální karcinom	zvýšení ROS, apoptóza a inhibice proliferace	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34483925/
2022	Lee	in vitro + in vivo	Rakovina slinivky	ivermektin zesiluje účinek gemcitabinu	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36091811/

Rok	Autor	Typ studie	Nádor	Hlavní zjištění	Zdroj
2022	Liu	review	více nádorů	detailní analýza molekulárních drah ivermektinu	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36113673/
2023	Li	in vitro + in vivo	Plicní adenokarcinom	inhibice PAK1 a aktivace autofagie	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37741955/
2023	Samy	in vitro	Rakovina prostaty	snížení migrace buněk a markerů kmenových buněk	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37234309/
2024	Fan	in vitro	Rakovina močového měchýře	oxidační stres, poškození DNA a aktivace p53	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38375808/
2024	Hu	review	Gliom	komplexní přehled potenciálu ivermektinu u mozkových nádorů	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37814994/

Nádory s nejvyšší citlivostí na ivermektin (podle výzkumu)

1. Glioblastom / gliom

Jedna z nejčastěji zkoumaných oblastí.

Mechanismus účinku:

- inhibice **WNT/β-*katenin***
- narušení **nádorových kmenových buněk**
- zvýšení **ROS**
- indukce **apoptózy**

Zajímavost:

glioblastom je často závislý na **WNT signalizaci**, kterou ivermektin potlačuje.

Studie:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37814994/>

2. Triple-negative breast cancer (TNBC)

Jedna z nejvíce citlivých linií buněk ve studiích.

Mechanismus:

- inhibice **PAK1**
- potlačení **proliferace**
- indukce **autofagie**
- aktivace **imunitní odpovědi**

U tohoto nádoru existuje dokonce **klinická studie kombinace s imunoterapií**.

Studie:

<https://clinicaltrials.cedars-sinai.edu/view/IIT2022-07-YUAN-IB-TNBC>

3. Kolorektální karcinom

Ve studiích byl pozorován výrazný efekt na:

- **ROS**
- **mitochondriální stres**
- **zástavu buněčného cyklu**

Studie:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34483925/>

4. Cholangiokarcinom

Velmi zajímavé výsledky v laboratorních studiích.

Mechanismus:

- **zástava buněčného cyklu**
- **apoptóza**
- potlačení proliferace

Studie:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31519586/>

5. Pankreatický karcinom

Velmi agresivní nádor.

Ivermektin zde ve studiích:

- zvyšoval účinnost **gemcitabinu**
- ovlivňoval **mitochondrie**
- zvyšoval **oxidační stres**

Studie:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36091811/>

6. Plicní adenokarcinom

Zajímavý mechanismus:

- inhibice **PAK1**
- indukce **autofagie**

Studie:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37741955/>

Přehled v jednoduché tabulce

Nádor	Hlavní mechanismus
Glioblastom	WNT inhibice, ROS
TNBC	PAK1 inhibice
Kolorektální karcinom	ROS, mitochondrie
Cholangiokarcinom	buněčný cyklus
Pankreas	synergismus s gemcitabinem
Plicní adenokarcinom	PAK1, autofagie

MOLEKULÁRNÍ DRÁHY ÚČINKU IVERMEKTINU

Výzkum ukazuje, že ivermektin může ovlivňovat **více buněčných mechanismů současně**.

Mechanismus	Co znamená	Zdroj
Apoptóza	programovaná buněčná smrt nádorových buněk	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7505114/
Autofagie	degradace buněčných struktur vedoucí k oslabení nádorové buňky	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37741955/
ROS	zvýšení reaktivních forem kyslíku v nádorových buňkách	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34483925/
Mitochondriální dysfunkce	narušení energetického metabolismu nádorových buněk	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36091811/

Mechanismus	Co znamená	Zdroj
PAK1 inhibice	blokování signální dráhy spojené s růstem nádorů	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37741955/
WNT / β -katenin	potlačení proliferace a metastáz	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5835698/
Akt / mTOR	omezení buněčného růstu a metabolismu	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7505114/
MAPK	regulace buněčného dělení	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7505114/
YAP1	regulace růstu nádorů	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7505114/
P2X7	imunogenní buněčná smrt nádorových buněk	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7505114/
RNA helicase	omezení proliferace gliomových buněk	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7505114/
EMT inhibice	omezení metastáz	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7505114/
Angiogeneze	blokování tvorby cév v nádoru	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7505114/
Epigenetická regulace	změna genové exprese nádorových buněk	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5835698/
Nádorové kmenové buňky	snížení buněk zodpovědných za metastázy a recidivu	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37234309/

KOMBINACE IVERMEKTINU S DALŠÍMI TERAPIEMI VE VÝZKUMU

Kombinace	Typ nádoru	Pozorovaný efekt	Zdroj
ivermektin + gemcitabin	rakovina slinivky	zvýšení citlivosti nádorových buněk	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36091811/
ivermektin + imunoterapie	TNBC	zkoumá se v klinické studii	https://clinicaltrials.cedars-sinai.edu/view/IIT2022-07-YUAN-IB-TNBC
ivermektin + tamoxifen	rakovina prsu	obnovení citlivosti na hormonální léčbu	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7505114/

Kombinace	Typ nádoru	Pozorovaný efekt	Zdroj
ivermektin + chemoterapie	více nádorů	zvýšení účinku cytostatik	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7505114/

HLAVNÍ MECHANISTICKÉ REVIEW ČLÁNKY

Rok	Autor	Charakter práce	Zdroj
2018	Juarez	první velký přehled repurposingu ivermektinu v onkologii	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5835698/
2020	Tang	shrnutí mechanismů cytotoxicity a buněčné smrti	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7505114/
2024	Hu	přehled ivermektinu u gliomu	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37814994/

KLINICKÉ STUDIE

Studie	Popis	Zdroj
TNBC + imunoterapie	kombinace ivermektin + balstilimab u metastatického triple-negative breast cancer	https://clinicaltrials.cedars-sinai.edu/view/IIT2022-07-YUAN-IB-TNBC

CELKOVÉ SHRUTÍ

Výzkum ivermektinu v onkologii je založen především na:

- laboratorních studiích na buněčných liniích

- zvířecích modelech
- přehledových mechanistických studiích

Tyto práce ukazují, že ivermektin může ovlivňovat více nádorových drah současně, zejména apoptózu, autofagii, ROS, mitochondriální metabolismus a signální dráhy PAK1, WNT a Akt/mTOR.

Nejvíce zkoumané nádory jsou:

- glioblastom
- triple-negative breast cancer
- kolorektální karcinom
- pankreatický karcinom
- cholangiokarcinom
- plicní adenokarcinom
- karcinom močového měchýře

Zdroje:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5835698/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7505114/>

<https://clinicaltrials.cedars-sinai.edu/view/IIT2022-07-YUAN-IB-TNBC>

SROVNÁNÍ REPURPOSED ANTIPARAZITIK VE VÝZKUMU RAKOVINY

Repurposing znamená využití již existujících léčiv pro nové indikace.

V posledních letech se ve výzkumu onkologie objevuje několik antiparazitárních látek, které vykazují potenciální protinádorové účinky.

Nejčastěji studované jsou:

- ivermektin

- mebendazol
- albendazol
- fenbendazol

Zdroje:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5835698/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7505114/>

MAPA ANTIPARAZITIK VE VÝZKUMU RAKOVINY

Typ nádoru	<u>Ivermektin</u>	<u>Mebendazol</u>	<u>Albendazol</u>	<u>Fenbendazol</u>	Zdroj
Glioblastom	preklinika	klinické studie	preklinika	preklinika	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7505114/
Medulloblastom	preklinika	preklinika	preklinika	omezená data	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5835698/
Rakovina prsu	preklinika + klinická studie	preklinika	preklinika	omezená data	https://clinicaltrials.cedars-sinai.edu/view/IIT2022-07-YUAN-IB-TNBC
Kolorektální karcinom	preklinika	preklinika	preklinika	omezená data	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34483925/
Rakovina slinivky	preklinika	omezená data	preklinika	omezená data	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36091811/
Cholangiokarcinom	preklinika	omezená data	omezená data	omezená data	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31519586/
Rakovina plic	preklinika	preklinika	omezená data	preklinika	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37741955/
Rakovina močového měchýře	preklinika	omezená data	omezená data	omezená data	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38375808/
Rakovina prostaty	preklinika	omezená data	omezená data	omezená data	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37234309/
Leukémie	preklinika	preklinika	omezená data	omezená data	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5835698/
Lymfomy	preklinika	omezená data	omezená data	omezená data	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5835698/

Typ nádoru	<u>Ivermektin</u>	<u>Mebendazol</u>	<u>Albendazol</u>	<u>Fenbendazol</u>	Zdroj
Mnohočetný myelom	bioinformatická analýza	omezená data	omezená data	omezená data	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38292661/
Melanom	preklinika	preklinika	omezená data	omezená data	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5835698/
Rakovina vaječníků	preklinika	preklinika	omezená data	omezená data	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7505114/
Hepatocelulární karcinom	preklinika	omezená data	preklinika	omezená data	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7505114/

HLAVNÍ MECHANISMY ANTINÁDOROVÉHO ÚČINKU TĚCHTO LÉKŮ

Lék	Hlavní mechanismy	Zdroj
<u>Ivermektin</u>	PAK1 inhibice, ROS, mitochondriální dysfunkce, WNT inhibice, imunogenní buněčná smrt	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7505114/
<u>Mebendazol</u>	destabilizace mikrotubulů, inhibice angiogeneze, apoptóza	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5835698/
<u>Albendazol</u>	inhibice tubulinu, narušení metabolismu nádorových buněk	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5835698/
<u>Fenbendazol</u>	inhibice mikrotubulů, změna metabolismu glukózy v nádorových buňkách	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5835698/

HLAVNÍ ROZDÍLY MEZI TĚMITO LÁTKAMI

Lék	Původní použití	Stav výzkumu v onkologii
<u>Ivermektin</u>	antiparazitikum (endektocid)	rozsáhlé preklinické studie, omezené klinické studie
<u>Mebendazol</u>	anthelmintikum	nejvíce klinických dat z této skupiny

Lék	Původní použití	Stav výzkumu v onkologii
<u>Albendazol</u>	anthelmintikum	hlavně preklinický výzkum
<u>Fenbendazol</u>	veterinární anthelmintikum	omezené laboratorní studie

CELKOVÉ SROVNÁNÍ

Výzkum repurposingu antiparazitárních léků v onkologii ukazuje, že tyto látky mohou zasahovat do několika biologických procesů:

- buněčný cyklus
- mitochondriální metabolismus
- apoptózu
- angiogenezi
- signální dráhy nádorových buněk

Nejvíce studovanými látkami jsou:

- ivermektin
- mebendazol

které mají největší počet publikovaných experimentálních studií.

Zdroje:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5835698/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7505114/>

DALŠÍ ROZŠÍŘENÍ DOKUMENTU

Tento dokument lze dále rozšířit o několik kapitol, které se často objevují ve vědeckých přehledech o **repurposingu léků v onkologii**.

Možné další části zahrnují:

1. Kompletní mapu molekulárních drah ivermektinu

Grafické schéma přibližně **15 molekulárních drah**, které mohou být ovlivněny ivermektinem, například:

- PAK1
- WNT / β -katenin
- Akt / mTOR
- MAPK
- YAP1
- ROS
- mitochondriální metabolismus
- apoptóza
- autofagie
- epigenetická regulace
- angiogeneze
- nádorové kmenové buňky
- P2X7 signalizace
- EMT (metastázy)
- RNA helicase

Takové schéma umožňuje přehledně zobrazit, jak může ivermektin zasahovat do více biologických procesů současně.

2. Mapa repurposed léků zkoumaných v onkologii

Ve výzkumu repurposingu se kromě ivermektinu studuje řada dalších již existujících léčiv, například:

- mebendazol
- albendazol
- fenbendazol
- niclosamid
- metformin
- disulfiram
- doxycyklin
- statiny
- chloroquine / hydroxychloroquine
- artesunát
- itraconazol
- propranolol
- celecoxib
- digoxin
- melatonin
- valproát
- rapamycin
- aspirin

Tyto látky se zkoumají pro jejich potenciální vliv na metabolismus nádorových buněk, signalizační dráhy nebo nádorové mikroprostředí.

3. Srovnání hlavních antiparazitárních látek ve výzkumu rakoviny

Látka	Původní použití	Stav výzkumu v onkologii
Ivermektin	antiparazitikum	rozsáhlé preklinické studie, omezené klinické studie
Mebendazol	anthelmintikum	nejvíce klinických dat z této skupiny
Albendazol	anthelmintikum	převážně preklinické studie
Fenbendazol	veterinární anthelmintikum	omezené laboratorní studie

Doplňující kapitola:

Koncentrace používané ve studiích

Většina laboratorních (in vitro) studií testujících účinek ivermektinu na nádorové buňky používá koncentrace přibližně v rozmezí 1–20 μM . Tyto koncentrace jsou běžné v experimentech na buněčných kulturách a slouží především k analýze molekulárních mechanismů účinku.

Biologické cíle ivermektinu

Výzkum identifikoval několik hlavních molekulárních cílů ivermektinu, které mohou vysvětlovat jeho biologické a potenciální protinádorové účinky:

- Glutamátové chloridové kanály – původní antiparazitární mechanismus ivermektinu.
- PAK1 – proteinová kináza spojená s růstem a přežíváním nádorových buněk.
- Importin α/β – transportní systém umožňující vstup některých proteinů do buněčného jádra.
- WNT / β -katenin – důležitá signální dráha regulující proliferaci a metastázy.

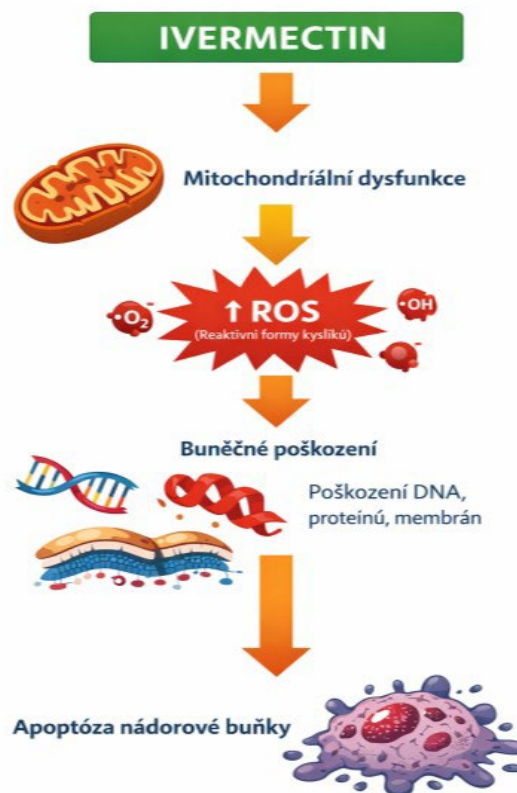
Schematické shrnutí mechanismu

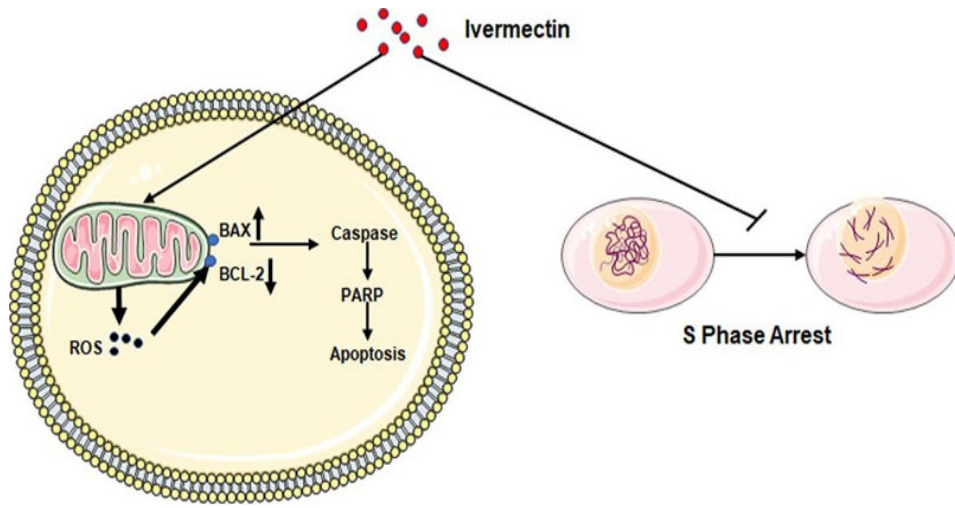
Jednoduché schéma, které shrnuje jeden z často popisovaných mechanistických modelů:

ivermektin → narušení mitochondriální funkce → zvýšení ROS → poškození buněčných struktur → apoptóza nádorové buňky

Přehlednější verze

Krok	Co se děje
1.	Ivermektin ovlivní funkci mitochondrií
2.	Zvýší se produkce ROS (reaktivní kyslíkové radikály)
3.	ROS způsobí oxidační stres v buňce
4.	Poškodí se DNA, proteiny a buněčné membrány
5.	Aktivuje se mitochondriální apoptotická dráha
6.	Buňka spustí programovanou smrt (apoptózu)





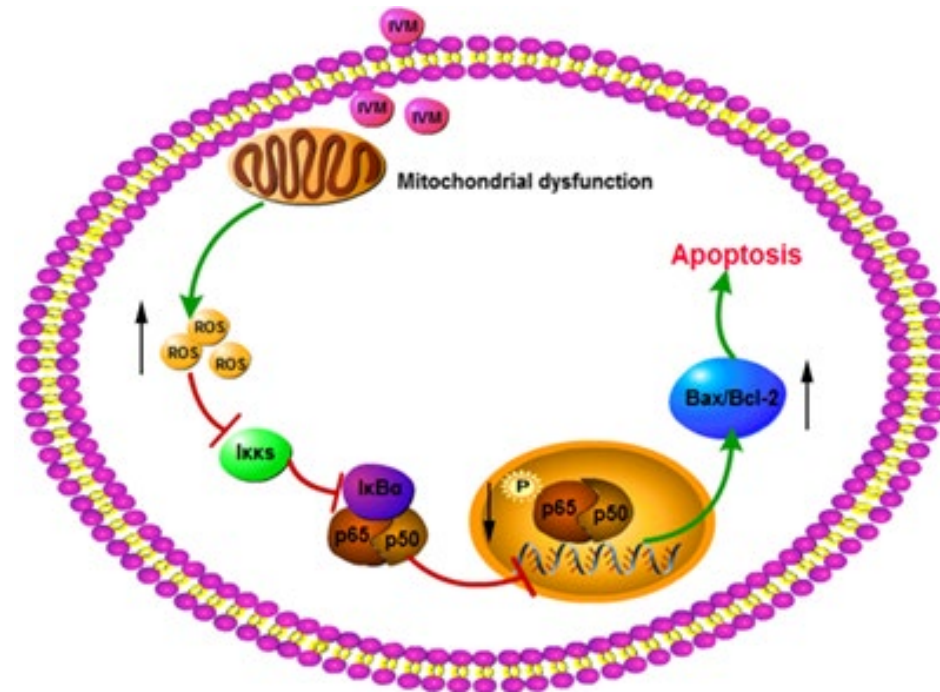
Tento obrázek shrnuje:

- ROS
- mitochondrie
- PAK1
- Akt/mTOR
- WNT/β-katenin
- autofagii
- angiogenezi
- nádorové kmenové buňky

molekulární dráhy

Schéma ROS → mitochondrie → apoptóza

- Ivermectin může narušovat funkci mitochondrií v buňce.
- Dochází ke zvýšení produkce reaktivních forem kyslíku (ROS).
- Zvýšený oxidativní stres poškozuje buněčné struktury.
- Poškozeny mohou být DNA, proteiny a buněčné membrány.
- Z mitochondrií se může uvolnit cytochrom C.
- Aktivují se kaspázy, které spouštějí apoptotickou dráhu.
- Výsledkem je programovaná buněčná smrt (apoptóza).



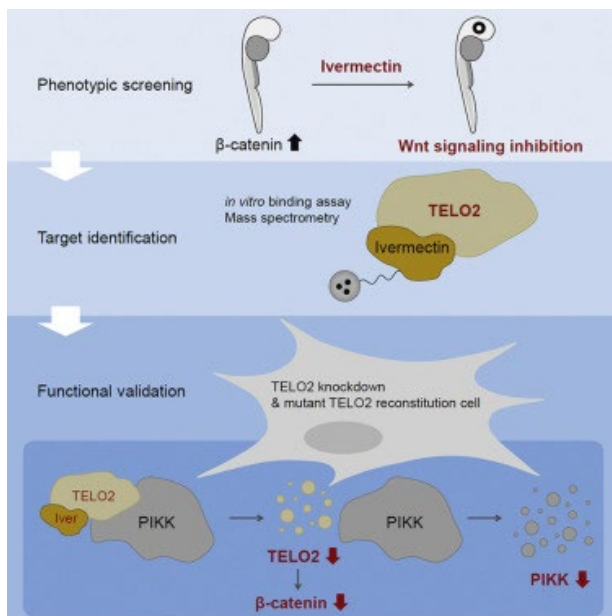


Diagram signálních drah nádoru

Ukazuje vliv ivermektinu na:

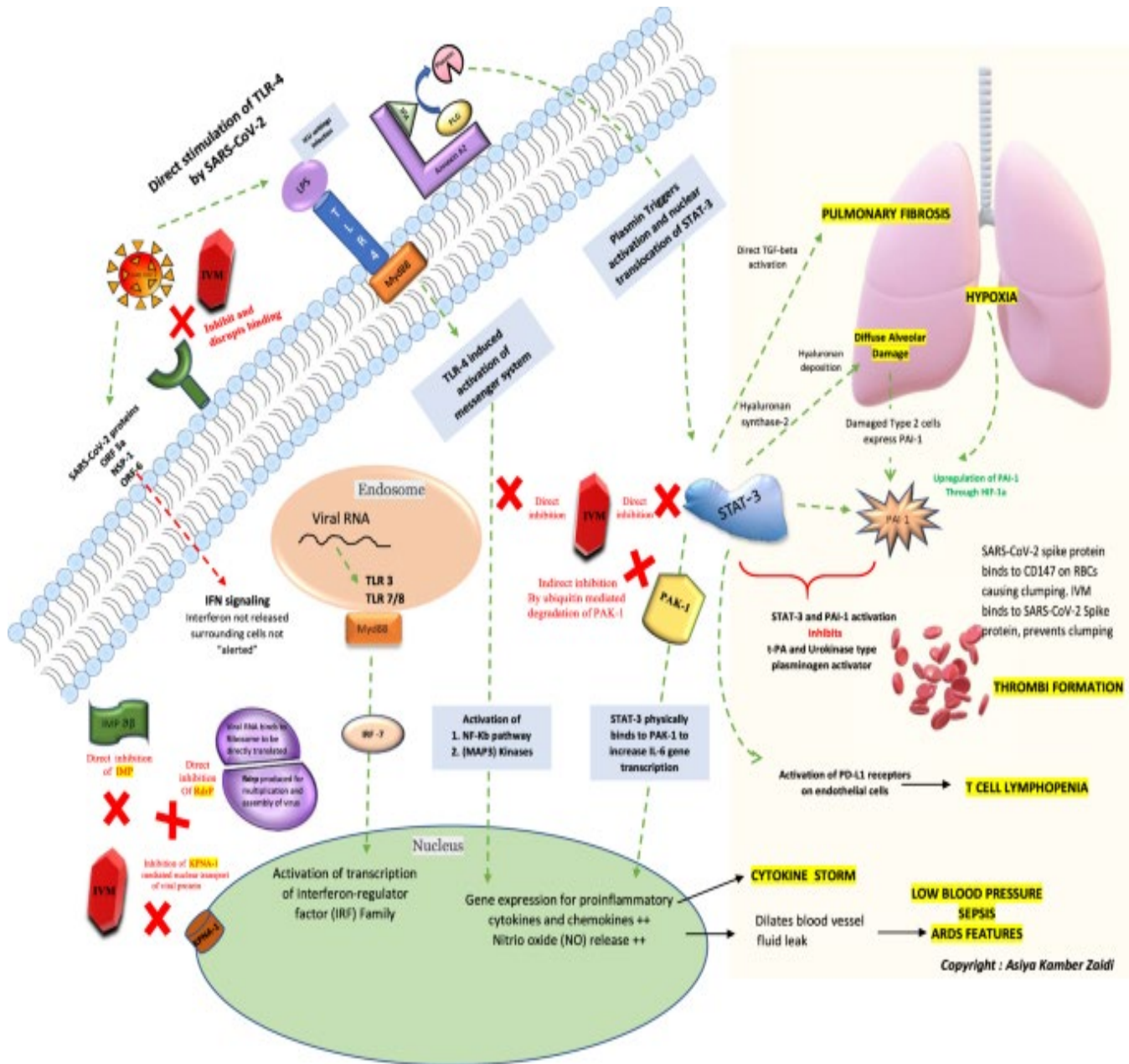
- PI3K/Akt/mTOR
- WNT/ β -katenin
- PAK1
- buněčný cyklus
- apoptózu.

Schéma mechanismu při infekci SARS-CoV-2 (COVID-19) a imunitní odpovědi buňky

Schéma znázorňuje buněčné procesy, které mohou probíhat při infekci virem SARS-CoV-2. Virus se váže na receptor ACE2 na povrchu buňky a po vstupu do buňky uvolňuje svou RNA. Tu rozpoznávají receptory vrozené imunity (např. TLR3 nebo TLR7/8), což aktivuje imunitní odpověď a produkci interferonů a zánětlivých cytokinů.

Součástí diagramu jsou také signální dráhy a regulační proteiny, které mohou ovlivňovat průběh zánětlivé reakce. Pokud je tato reakce příliš silná, může dojít k nadměrné produkci cytokinů („cytokinová bouře“). To může vést k poškození plicní tkáně, zhoršenému oxysličení krve (hypoxii), tvorbě krevních sraženin a dalším komplikacím.

Obrázek tedy ukazuje, jak může virová infekce aktivovat buněčné signální dráhy imunitní odpovědi a jak mohou tyto procesy přispět k poškození tkání při těžkém průběhu onemocnění.



Popis obrázku – v bodech

- Virus SARS-CoV-2 se váže na receptor **ACE2** na povrchu buňky a vstupuje do buňky.
- V buňce se uvolňuje **virová RNA**, která je rozpoznána receptory vrozené imunity (**TLR3, TLR7/8**).
- Aktivují se signální dráhy vedoucí k produkci **interferonů a zánětlivých cytokinů**.
- **Importin α/β transportní systém** přenáší virové a buněčné proteiny do buněčného jádra.
- **Ivermektin může inhibovat komplex importin α/β** , čímž omezuje transport některých proteinů do jádra.
- Diagram také ukazuje možné ovlivnění signalizačních proteinů **STAT3 a PAK1**, které regulují zánětlivou odpověď.
- Aktivace těchto drah může vést ke zvýšené produkci **cytokinů a chemokinů**.
- Nadměrná zánětlivá reakce může způsobit **cytokinovou bouři**.
- V plicích může dojít k **poškození alveolů, hypoxii a plicní fibróze**.
- Aktivace koagulačních procesů může vést k tvorbě **krevních sraženin (trombóza)**.
- Pokles počtu **T-lymfocytů** může oslabit imunitní odpověď organismu.

