

## Abstrakt

Antiestrogenní (hormonální) terapie je užívána při léčbě nádoru prsu s pozitivním nálezem hormonálních receptorů pro estrogen. Vznik tohoto typu rakoviny je důsledkem dlouhodobé hormonální expozice v průběhu života. Tamoxifen patří mezi nejdůležitější zástupce hormonálních léčiv, které blokují účinky těchto hormonů v prsní nádorové tkáni prostřednictvím kompetitivní vazby na odpovídající receptory. Afinita tamoxifenu k těmto receptorům není dostatečná, avšak v organismu dochází k jeho aktivaci na metabolity, které vykazují afinitu o poznání větší, jmenovitě 4-hydroxytamoxifen a endoxifen. Tvorbu těchto meziproductů katalyzují enzymy ze skupiny cytochromů P450. Ve druhé fázi jeho biotransformace dochází především k sulfataci těchto produktů katalyzovanou sulfotransferasami a jeho eliminaci z organismu. Vedle těchto aktivních meziproductů, které svými účinky potlačují další růst nádoru, existují i produkty metabolismu tamoxifenu působící negativně v jiných tkáních organismu. Jedná se především o  $\alpha$ -hydroxytamoxifen, který po další aktivaci generuje kovalentní adukty s DNA v jaterní tkáni potkanů a endometriu ženské dělohy. Léčba tamoxifenem je doprovázena četnými vedlejšími účinky, z nichž největší pozornost je věnována možnému vývoji rakoviny endometria či rezistenci nádoru vůči léčbě. Účinky terapie tamoxifenem jsou závislé na aktivitě jednotlivých biotransformačních enzymů, která se v populaci liší v rámci výskytu genetických polymorfismů. V úvahu je též nutné brát interakce tamoxifenu s jinými léčivy, a tím možné snížení účinnosti terapie.