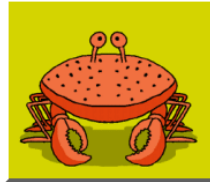


Etiopatogeneze nádorů

Kontrola buněčného cyklu
Nádorová transformace buňky
Interakce nádoru a organismu
Metastazování



1

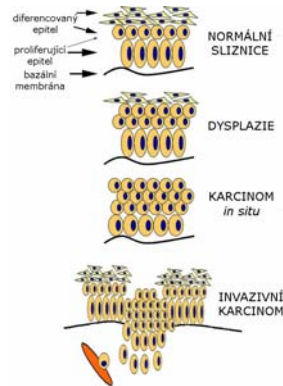
Nádory (tumory) - úvod

- Nádor je patologický stav (nemoc) v důsledku **porušené kontroly buněčného dělení**
 - příčinou porušené regulace je genetická změna nejčastěji 1 somatické (ale i germinativní) buňky
 - buňky vycházející z patologického klonu se nekontrolovaně množí (různě rychle) a posléze event. šíří i na další sekundární místa (**metastázy**)
 - podle rychlosti proliferace rozlišujeme nádory
 - benigni** - většinou rostou jen v místě vzniku, nejsou agresivní, zachovávají si diferenciaci
 - maligní** - rostou rychle, invazivně a šíří se na další místa, nediferencované
- Všechny nádory jsou důsledkem genetické poruchy, a to klíčových genů kontroly buněčného cyklu
 - (proto)onkogenů** - normálně podporují dělení a růst buněk, pokud mutovány dělení je nekontrolované
 - supresorových genů** - normálně kontrolovaně potlačují dělení, pokud mutovány, umožňují nekontrolované dělení
 - DNA reparačních genů** - normálně opravují DNA opravitelné změny, pokud mutovány neopravená změna může být přenesena do dceřiných bb.
- pouze některé jsou ovšem zároveň dědičné (tzv. **familiární**) = mutace v germinativní buňce
- většina nádorů jsou náhodné, tzv. **sporadické** = mutace v somatické buňce

2

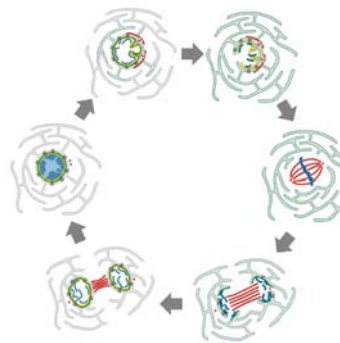
Nádory - úvod

- Genetická změna může vzniknout
 - chybou při DNA replikaci a dělení buňky
 - pusobením zevních faktorů (**karcinogenů**)
 - fyzikálních - např. UV a ionizující záření
 - chemických - organické látky, toxiny, těžké kovy
 - biologických - některé RNA a DNA viry
- Nádor zpravidla původně vychází z mutací 1 buňky (**monoklonální**)
 - proces nádorové transformace je ovšem vícestupňový (tj. postupná kumulace několika mutací), takže se postupně stává geneticky **heterogenní**
 - nádor přechází ze stadia prekancerózy, přes benigní až k malignitě
- Histologicky - tj. podle toho z jaké tkáně pochází - rozlišujeme 3 sk.
 - epiteliální
 - kůže, sliznice, výstelky vývodů
 - papilom, adenom (b.), karcinom (m.)
 - mesenchymální
 - pojivo, endotel, sval, tkáň, hematopoetická a lymfatická tkáň, kosti
 - fibrom, hemangiom, myom (b.), sarkom, lymfom, leukémie (m.),
 - neuroektodermové
 - CNS a periferní nervy, pigmentové névy
 - astrocytom, gliom, blastom, neurinom, melanom



3

Buněčný cyklus



- buněčný cyklus (4 fáze)
 - cyklická souhra reakcí zajišťujících růst buňky (G1-fáze), DNA replikaci (S-fáze), G2 a mitózu (M-fáze)
- b. cyklus probíhá při
 - bezchybném provedení jednotlivých kroků
 - správnost reakcí je kontrolována ve 3 kontrolních bodech
 - v G1-fázi - po skončení předcházející M-fáze
 - v G2-fázi - po skončení replikace
 - v M-fázi - metafáze
 - dostatek energetických substrátů
 - dostatek zevních stimulů
 - růstové faktory
- přirozeně je inhibován (bb. v G₀-fázi)
 - kontaktní inhibicí
 - produkty supresorových genů
 - inhibitory cdc (např. p21)
 - nedostatkem růstových faktorů
- porucha regulace → **nádorové bujení**

4

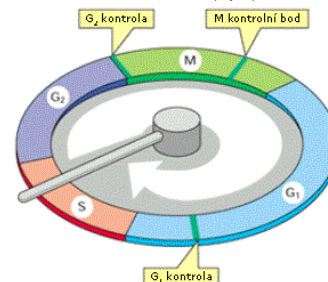
Jednotlivé fáze b. cyklu

G₀-fáze	klidová fáze buněčného cyklu, ve které buňka plní své základní funkce a udržuje bazální metabolismus
G₁-fáze	interval mezi ukončením mitózy a začátkem syntézy DNA - intenzivní syntéza všech typů RNA v jádře, v cytoplazmě probíhá proteosyntéza a buňka roste (délka G ₁ -fáze obvykle určuje délku celého b. cyklu)
S-fáze	v jádře probíhá replikace DNA a v cytoplazmě jsou syntetizovány histony; po ukončení S-fáze buněčné jádro obsahuje dvojnásobné množství DNA
G₂-fáze	interval mezi koncem syntézy DNA a začátkem mitózy, je typický dalším růstem buňky, proteosyntézou, přičemž ve zvýšené míře je syntetizován tubulin a další proteiny sloužící k výstavbě mitotického aparátu; v G ₂ -fázi cyklu probíhá kontrola ukončení DNA replikace před vstupem do mitózy
M-fáze	proces mitotického dělení sestává z řady na sebe navazujících změn (6 fází), z nichž prvních pět (profáze, prometáfae, metafáze, anafáze, telofáze) představuje dělení jádra; šestou fází je vlastní rozdělení buňky (cytokineze)

5

Kontrolní body b. cyklu

- je veškerá DNA replikována?
- je příznivé prostředí?
- je buňka dostatečně velká?
- jsou všechny chromozomy spojeny ve větěnku?



- je buňka dostatečně velká?
- je prostředí příznivé?

6

Regulační proteiny b. cyklu (1)

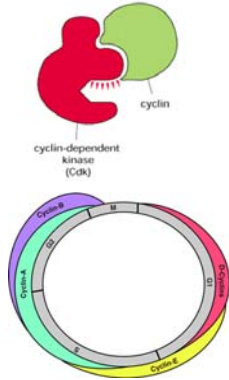
(proto)onkogeny

(1) cykliny

- 8 typů – A, B, C, D, E, F, G, H
- specifické pto jednotlivé fáze cyklu

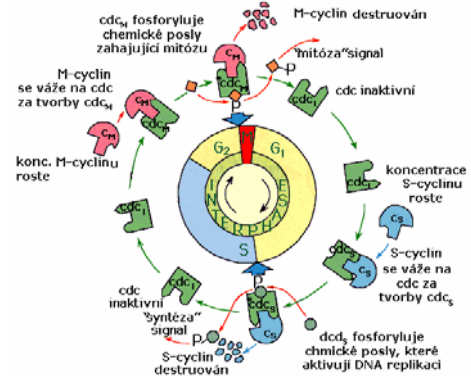
(2) cdk (cyclin-dependent kinases)

- 9 typů – cdk1 – cdk9
 - pouze komplex cdk s cyklinem je aktivní
 - fosforylují seriny a threoniny cílových proteinů a aktivují je
 - např. Rb-protein
 - součástí komplexů cyklin/cdc jsou inhibitory cdc (např. p21), teprve jejich proteolýza umožňuje aktivitu komplexu
- zatímco hladina cdk zůstává během cyklu v podstatě konstantní, exprese cyklinů se liší



7

Souhra cyklinů – cdk



8

Regulační proteiny b. cyklu (1)

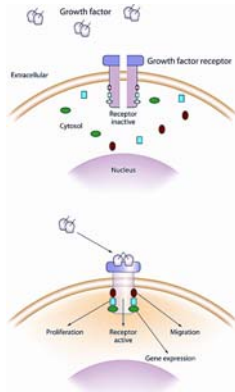
(proto)onkogeny - pokračování

(3) růstové faktory (GF – growth factor) a jejich receptory

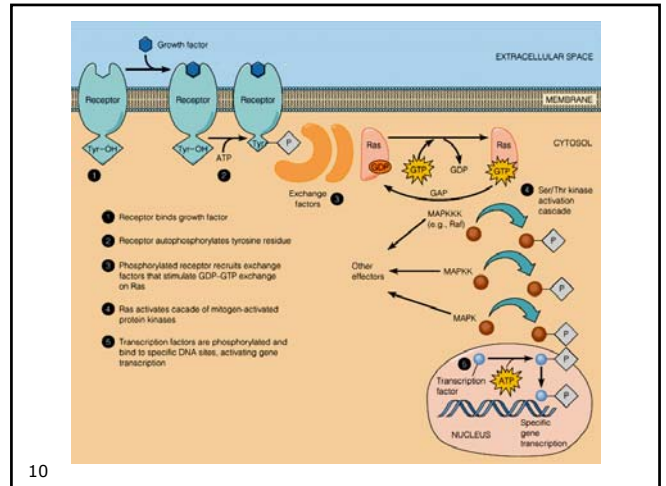
- GF působí ve velmi malých koncentracích, většinou parakrinně
 - např. TGF- β , PDGF, EGF, VEGF, ...

vazba na receptory GF (s tyrosinkináázovou aktivitou) → aktivace dalších kináz (MAPK) a transkripce genů

- geny "časné" odpovědi (cca 15 min)
 - např. proteiny **fos**, **jun** a **myc** (produkty protoonkogenů *fos*, *jun* a *myc*)
- geny "pozdní" odpovědi (cca 1 hod)
 - cykliny** a **cdk**
 - jejich exprese stimulována pomocí "časných" proteinů fos, jun, myc aj.



9



10

Regulační proteiny b. cyklu (2)

supresorové geny

- kódují inhibiční proteiny zastávající b. cyklus
- velmi důležité jsou proteiny Rb a p53

(1) Rb protein (ch. 13q14)

- hl. negativní regulátor b. cyklu, řídí přechod z G1- do S-fáze, aktivita řízena de-/fosforylací (pomocí cdk)
- mutace Rb (nejč. mikrolece) vedou ke vzniku retinoblastomu (nádor sítnice)

(2) p53 protein (ch. 17p13)

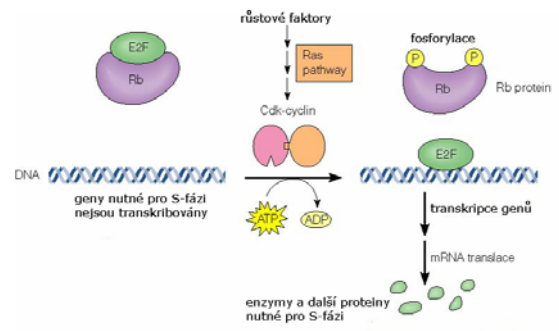
- "strážce genomu" – kontrola cyklu v G1 a G2 kontrolních bodech
- při poškození DNA se zvyšuje exprese p53
- funguje jako **transkripční faktor**

mutace v supresorových genech jsou podkladem dědičných typů rakovin

- často názvy podle typu nádoru, který vzniká při jejich mutaci, např.
 - Rb (retinoblastom)
 - WT (Wilmsův tumor)
 - NF1 a NF2 (neurofibromatóza)
 - APC (adenomatózní polypóza coli)
 - VHL (von Hippel-Lindau syndrom)

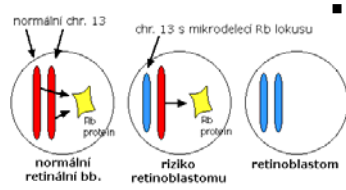
11

Rb protein



12

Rb protein - retinoblastom

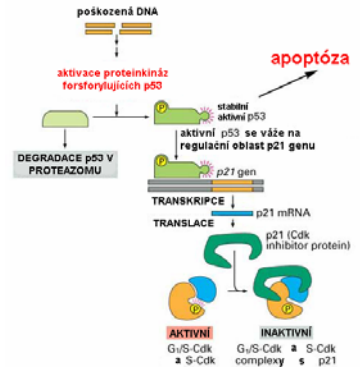


- mikrodelece v oblasti chr. 13q14 vedou k poruše Rb
 - vrozené – familiární retinoblastom
 - pacient zdědil jednu mutovanou alelu, druhá mutace brzy v průběhu života
 - ☛ ztráta vrozené heterozygosity (LOH)
 - získané – sporadický retinoblastom
 - inaktivace Rb mutacemi obou alel v průběhu života

13

Protein p53

- při poškození DNA se aktivuje p53, který dále zprostředkuje:
 - expresi inhibitorů b. cyklu (p21) → dočasné zastavení b. cyklu v G1/S kontrolním bodě, které umožní reparaci DNA
 - zvyšuje expresi GADD 45 (Growth Arrest and DNA Damage) → excizní reparace DNA
 - pokud není oprava úspěšná, zvyšuje expresi Bax → apoptóza
- mutace p53 jsou přítomny cca u 50% všech nádorů!!!



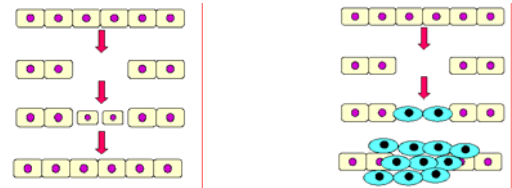
14

Regulační proteiny b. cyklu (3)

- DNA reparační (mutátorové) geny
 - geny reparace chybného párování ("mismatch repair") → nestabilita délkymikrosatelitových lokusů
 - např. HNPCC (Hereditary Non-Polypous Colon Cancer)
 - excizní reparace
 - vrozená porucha reparačních genů je podkladem několika dědičných typů nádorových onemocnění
 - ataxia telangiectatica
 - Bloomův syndrom
 - Fanconiho anemie
 - xeroderma pigmentosum
 - Syndrom fragilního X

15

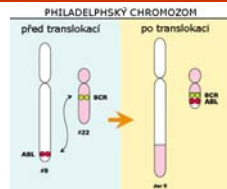
Další faktory ovlivňující b. cyklus



- kontaktní inhibice
- mezibuněčná komunikace
 - integriny
 - kadheriny

16

Proces nádorové transformace



- jakákoliv mutace v kritickém místě DNA
 - ☛ tj. protoonkogen, supresor, reparační gen
 - numerické změny chromozomů
 - aneuploidie
 - polyploidie
 - chromozomové aberace
 - translokace
 - duplikace
 - inserce
 - délce
 - genové mutace
 - bodové mutace
 - délkové (insidel)
 - změny vznikají působením mutagenů/karcinogenů nebo spontánně (a nejsou následně odstraněny)
 - prekancerózy = chronická iritace tkáně zánětem
 - Barrettův jícn při GER
 - ulcerózní kolitida a Crohnova nemoc
 - divertikulitida

17

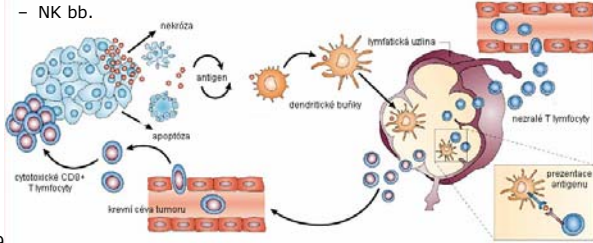
Mutageny/karcinogeny

- fyzikální
 - UV (karcinom a basalion kůže, melanom)
 - ionizující záření a RTG záření (leukemie, št. žláza, kosti, ...)
- chemické
 - polycyklické aromatické a chlorované uhlovodíky, aromatické aminy, nitrosaminy
 - těžké kovy
 - mykotoxiny
 - některé jsou toxické až po metabolické transformaci v organizmu, popř. při tepelném zpracování (potrava)
 - ☛ nádory GIT jako důsledek expozice karcinogenům v dietě
 - ☛ nádory plic jako důsledek kouření
 - ☛ alkoholická cirhóza
- biologické = inkorporace virového genomu do hostitelského, opět v kritických místech
 - DNA viry
 - herpes (EBV - lymfomy)
 - hepadnaviry (HBV - hepatocelulární ca)
 - papovaviry (papilomaviry - ca děložního čípku, hrtanu, ústní dutiny)
 - adnaviry
 - RNA viry - retroviry
 - HIV - Kaposiho sarkom, B-lymfom
 - HTLV - T-buněčná leukemie

18

Imunitní systém vs. nádor

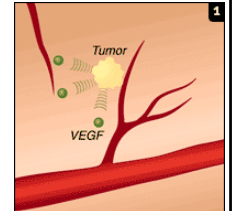
- nádorové bb. mají některé imunologické odlišnosti
 - změny přirozených povrchových antigenů (např. ztráta MHC)
 - unikají imunitnímu rozpoznání a likvidaci
 - exprese nových (tzv. onkofetálních) antigenů
 - diagnostické markery (např. CEA, α -fetoprotein aj.)
- v protinádorové imunitě se uplatňují cytotoxické mechanismy
 - CD8+ T-lymfocyty
 - NK bb.



19

Růst tumoru - angiogeneze

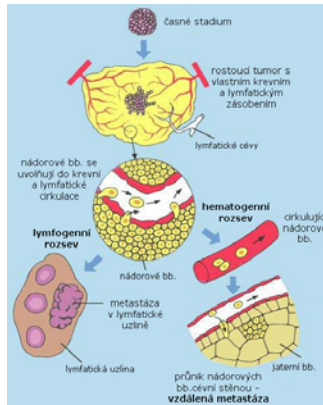
- v nádoru obecně převaha proliferace nad zánikem buněk
 - potřeba energie** (kyslík a substráty)
 - buněčná masa velikosti okolo 1mm^3 (cca 1×10^6 buněk) není bez vaskularizace schopna dále růst (proliferace je v rovnováze s apoptózou)
 - v odpovědi na **hypoxii** je produkován hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1), který po translokaci do jádra ovlivňuje transkripci řady genů, mimo jiné vascular endothelial growth factor (VEGF)
 - tento stimuluje novotvorbu cév (**angiogeneze**) nutných pro další růst nádoru
 - produkce proteolytických enzymů nádor. bb. (matrix metalloproteináz) degraduje extracelulární matrix a umožňuje "pučení" nových cév z existujících
 - proliferace a migrace endotelií je dále potencována angiogenními faktory secernovanými nádorem (např. VEGF, basic fibroblast growth factor (bFGF), transforming growth factor- β (TGF- β), and platelet-derived growth factor (PDGF))
 - novotvořené cévy tumoru umožňují jeho invazi do kr. řečiště a event. vzdálené **metastazování**
 - hormonální stimulace**
 - růst některých tumorů je výrazně potencován hormony (nejč. pohlavními)
 - čs prsu, dělohy, vaječníku, prostaty



20

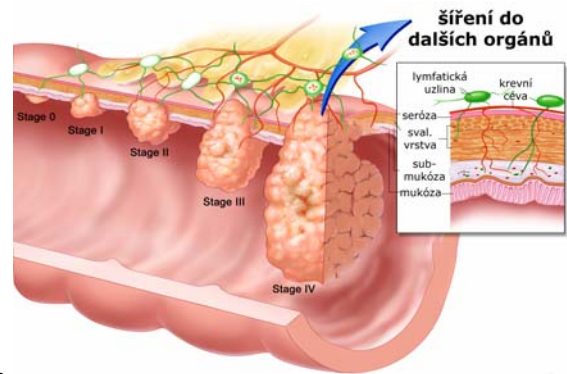
Metastazování

- vytváření dceřinných nádorů vzdálených od primárního ložiska
 - krví
 - často po směru toku
 - např. z GIT do jater
 - např. venózní krví do plic
 - např. z plic tepennou krví do kostí a mozku
 - lymfou
 - nejprve nejbližší lymf. uzliny, poté vzdálenější



21

Příklad - kolorektální karcinom



22

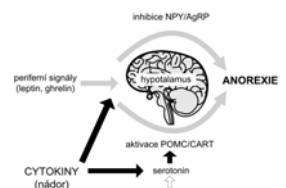
Interakce nádoru a hostitele

- místní působení nádoru
 - mechanický útlak (např. nádory mozku)
 - obstrukci (např. nádory žl. cest)
 - krvácení, snadná tvorba modřin (leukemie)
 - krvácení do GIT (nádory střeva a žaludku)
 - edém (např. lymfomy)
 - trombózy (DIC)
 - porucha zraku (útlak zrak. nervu adeomem hypofýzy)
 - porucha hlasu (ca hrtanu)
 - kašel (ca plic)
 - porucha polykání (ca jícnu)
 - zlomenina kosti (myelom)
- celkové působení
 - zvýšení teploty
 - produkce cytokinů (pyrogenů) nádorem (např. IL1, TNF α)
 - nádorová kachexie
 - kombinovaný důsledek
 - paraneoplastické syndromy
 - některé tumory produkují hormony (adenomy)- důležité diagnostický znak!
 - pigmentace, endokrinopatie (např. Cushing), hyperkalcemie, atd.

23

Nádorová kachexie

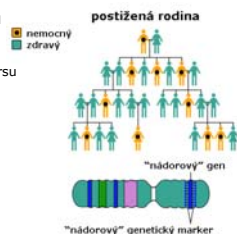
- je důsledkem sekundární anorexie u nádorového onemocnění
 - iniciální anorexie je zřejmě součástí nespecifických obranných mechanismů organismu (energetická deprivace - rostoucí nádor)
 - postupně se stává přetrvávající komplikací vedoucí k progresivní kachexizaci a dalším narušení obranných schopností nemocného
- anorexie u nádorových onemocnění (patogeneticky spjatá s existencí nádoru jak bylo experimentálně prokázáno) je odlišná od nevolnosti a zvracení, které vzniká jako vedlejší efekt léčby!
- důsledky nádorové anorexie jsou rovněž závažnější než efekt pouhého hladovění u jinak zdravého člověka, protože jsou vlivem onemocnění zvýšeny energetické nároky (opět na vrub rostoucího tumoru).
- patofyziologicky se při rozvoji nádorové anorexie primárně uplatňuje změněná aktivace regulačních center v hypothalamu, ovlivňujících příjem potravy (zejm. n. arcuatus) v důsledku působení cytokinů produkovaných nádorem, popř. imunitním systémem hostitele
 - v hypothalamických centrech dochází k dlouhodobému snížení koncentrace NPY a naopak k hyperaktivaci systému POMC/CART
 - cytokiny produkované nádorem, popř. imunitním systémem hostitele (IL-1, IL-6, TNF- α), stimuluji uvolňování serotoninu a tím perzistentní aktivaci POMC/CART neuronů



24

Typy nádorů s familiárním výskytem

- (1) některé vzácné typy nádorů v důsledku vrozených mutací (většinou se vyskytují v dětském věku):
 - retinoblastom (nádor sítnice)
 - Wilmsův tumor (nádor ledvin)
 - Li-Fraumeni syndrom (různé typy nádorů vč. sarkomů, nádorů mozku, leukemii)
 - familiální adenomatózní polypóza (nádory tl. střeva)
- (2) jiné mutace zvyšují pravděpodobnost k běžným typům nádorů (za spolupůsobení faktorů prostředí): ~5 – 10% všech nádorů
 - nicméně protože tyto typy nádorů jsou velmi běžné i malé procento reprezentuje velký absolutní počet osob! (např. 1/300 žen je nositelkou mutace predisponující k rakovině prsu a přibližně totéž platí pro rakovinu střeva)
 - nádory kolorekta
 - nádory prsu
 - varianty BRCA1 genu
- možná predikce – genetické vyšetření a poradenství



25

Klasifikace nádorů

- morfologická diagnostika = **typing**
 - určení histologického typu
- hodnocení invazivity = **grading**
 - stupeň benignity × malignity
- určení iniciačního rozsahu = **staging**
 - TNM klasifikace (T = tumor, N = node (uzliny), M = metastasis)

26