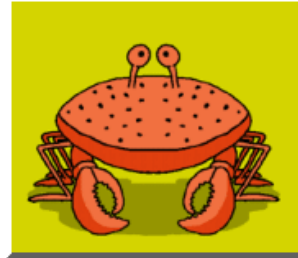


# Etiopatogeneze nádorů

Kontrola buněčného cyklu  
Nádorová transformace buňky  
Interakce nádoru a organismu  
Metastazování



1

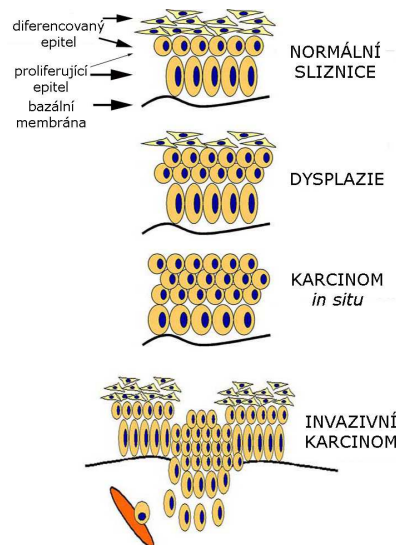
# Nádory (tumory) - úvod

- 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

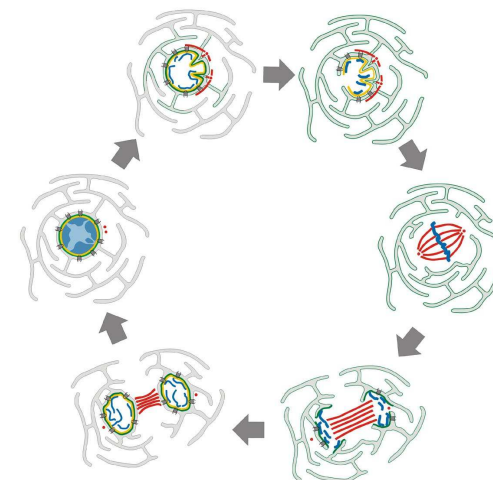
# Nádory – úvod

- Genetická změna může vzniknout
  - chybou při DNA replikaci a dělení buňky
  - působením 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, leukemie (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
  - dostatku energetických substrátů
  - dostatku zevních stimulů
    - růstové faktory
- přirozeně je inhibován (bb. v G<sub>0</sub>-fázi)
  - kontaktní inhibicí
  - produkty supresorových genů
    - inhibitory cdc (např. p21)
  - nedostatkem růstových faktorů
- porucha regulace → **nádorové bujení**

4

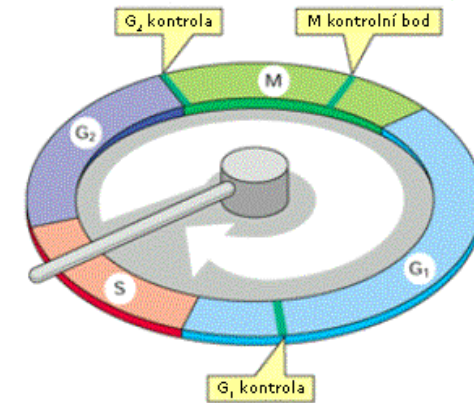
# Jednotlivé fáze b. cyklu

<b>G0-fáze</b>	klidová fáze buněčného cyklu, ve které buňka plní své základní funkce a udržuje bazální metabolismus
<b>G1-fáze</b>	interval mezi ukončením mitózy a začátkem syntézy DNA - intenzivní syntéza všech typů RNA v jádře, v cytoplazmě probíhá proteosyntéza a buňka roste (délka G1-fáze obvykle určuje délku celého b. cyklu)
<b>S-fáze</b>	v jádře probíhá replikace DNA a v cytoplazmě jsou syntetizovány histony; po ukončení S-fáze buněčné jádro obsahuje dvojnásobné množství DNA
<b>G2-fáze</b>	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 G2-fázi cyklu probíhá kontrola ukončení DNA replikace před vstupem do mitózy
<b>M-fáze</b>	proces mitotického dělení sestává z řady na sebe navazujících změn (6 fází), z nichž prvních pět (profáze, prometafáze, 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 vřeténku?



- je buňka dostatečně velká?
- je prostředí příznivé?

6

# Regulační proteiny b. cyklu (1)

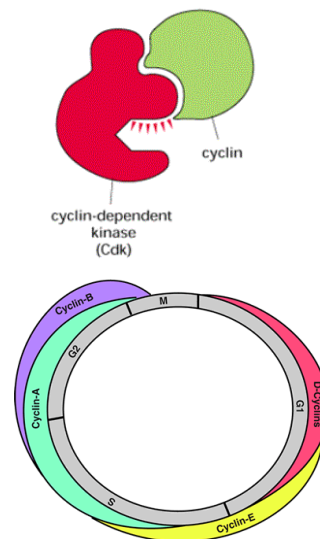
## ▪ (proto)onkogeny

### - (1) cykliny

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

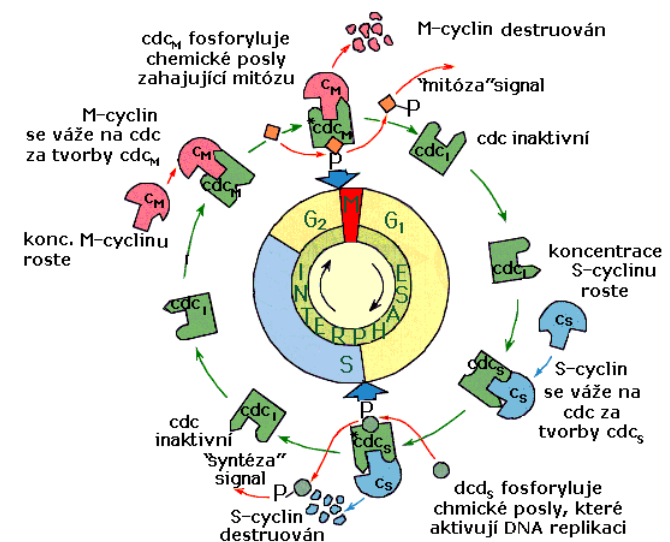
### - (2) cdk (cyclin-dependent kinases)

- 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

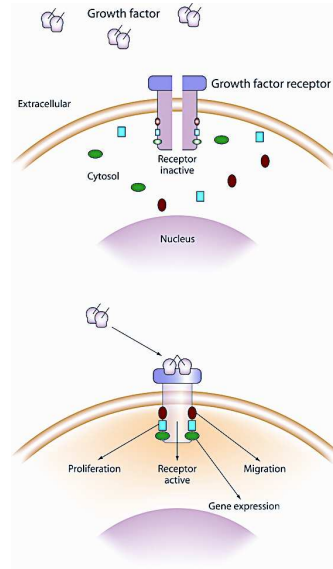
# Souhra cyklinů – cdk



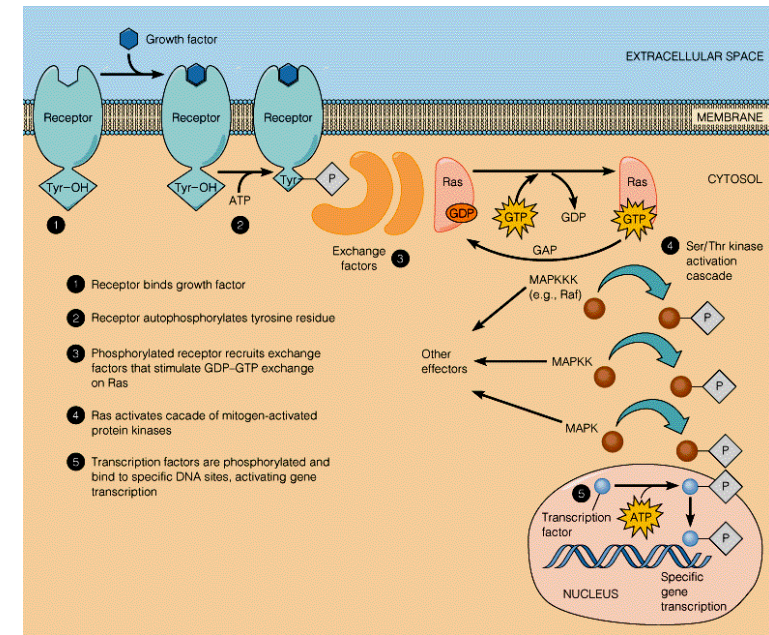
8

## 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- $\beta$ , PDGF, EGF, VEGF, ...
  - vazba na receptory GF (s tyrosinkinázovou 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

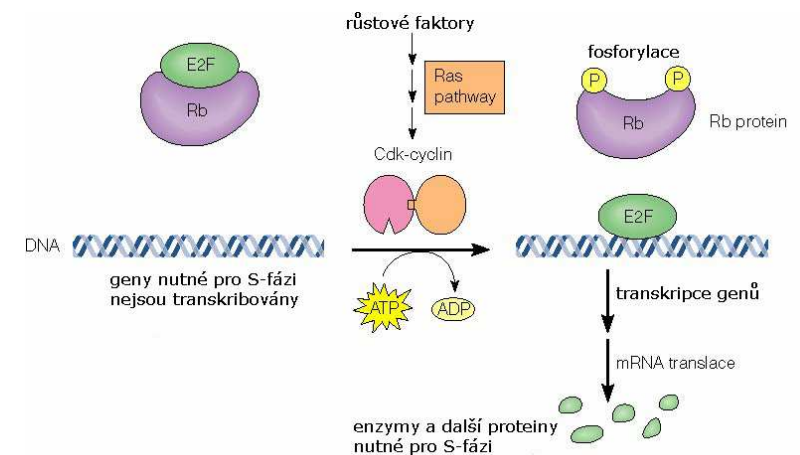


10

## Regulační proteiny b. cyklu (2)

- supresorové geny
  - kódují inhibiční proteiny zastavující 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)

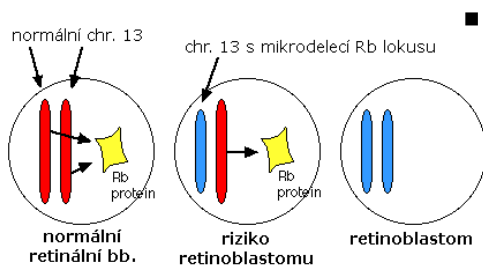
## Rb protein



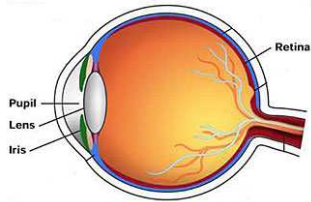
12

11

## Rb protein - retinoblastom



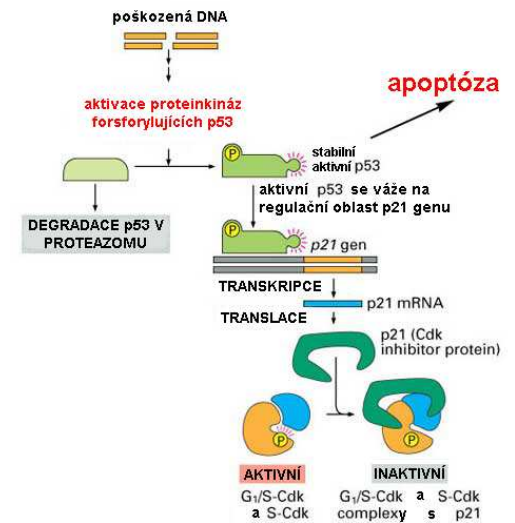
- mikrodelače v oblasti chr. 13q14 vedou k poruše Rb
  - vrozené – familiární retinoblastom
    - pacient zdědil jednu mutovanou alelu, druhá mutace brzy v průběhu života
      - ☛ ztráta vrozené heterozygosity (LOH)
  - získané – sporadický retinoblastom
    - inaktivace Rb mutacemi obou alel v průběhu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



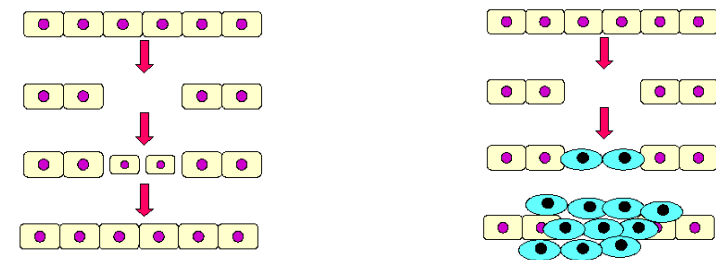
14

## 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

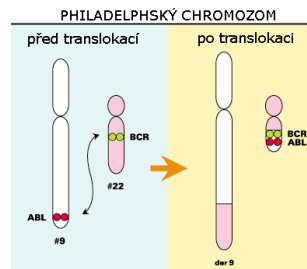
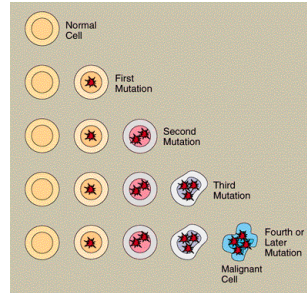


- kontaktní inhibice
  - po dosažení souvislé epitelializace resp. regenerace tkáně se buňky již nedělí
  - proteiny účastné mezibuněčných spojení fungují jako "supresorové" geny
- mezibuněčná komunikace
  - integriny- buňky s extracelulární matrix
  - cadheriny – buňky mezi sebou

16

# Proces nádorové transformace

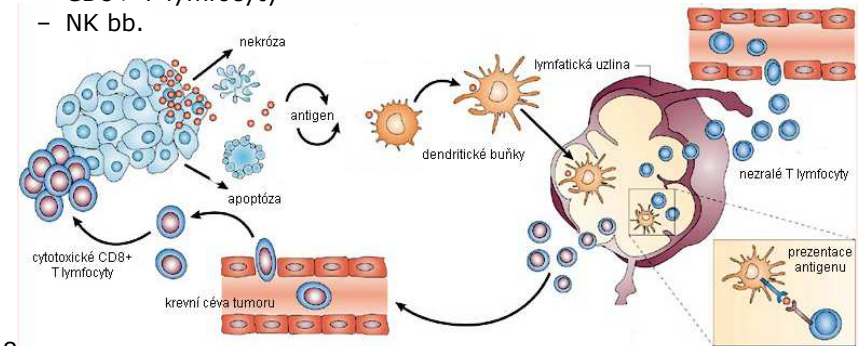
- jakákoliv mutace v kritickém místě DNA
  - ☛ tj. protoonkogen, supresor, reparační gen
- chromozomové aberace
  - translokace
  - inzerce
  - delece
- genové mutace
  - bodové mutace
  - délkové (ins/del)
- mutageny/karcinogeny
  - fyzikální
    - UV (karcinom a basaliom kůže, melanom)
    - ionizující záření a RTG záření (leukemie, št. žláza, kosti, ...)
  - chemické
    - polycyklické aromatické a chlorované uhlovodíky, aromatické aminy, nitrosaminy, těžké kovy, mykotoxiny
    - některé toxické až po metabolické transformaci v organismu, 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)
      - ☛ adnoviry
    - RNA viry – retroviry
      - ☛ HIV - Kaposiho sarkom, B-lymfom
      - ☛ HTLV – T-buněčná leukemie
  - prekancerózy = chronická iritace tkáně zánětem
    - Baretův jícen při GER
    - ulcer=ozní kolitida a Crohnova nemoc
    - divertikulitida



17

# Imunitní systém vs. nádor

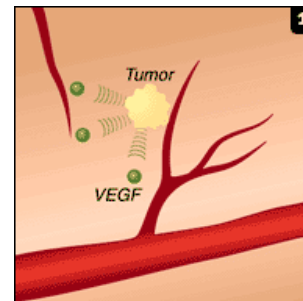
- nádorové bb. mají některé imunologické odlišnosti
  - změny přirozených povrchových antigenů (např. ztráta MHC)
    - unikají imunitnímu rozpoznání a likvidaci
  - exprese nových (tzv. onkofetálních) antigenů
    - diagnostické markery (např. CEA,  $\alpha$ -fetoprotein aj.)
- v protinádorové imunitě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



18

# Růst tumoru - angiogeneze

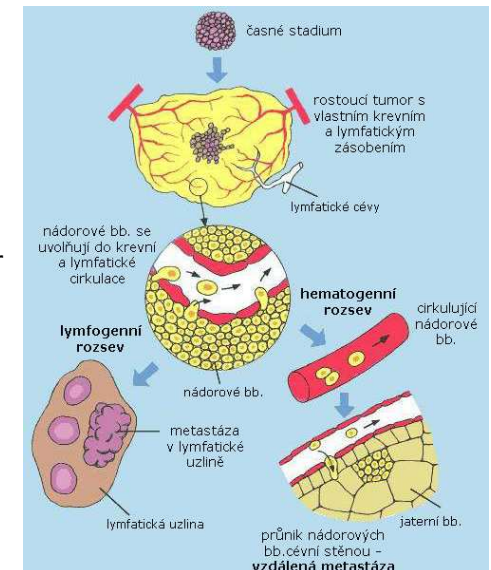
- v nádoru obecně převaha proliferace nad zánikem buněk
  - **potřeba energie** (kyslík a substráty)
    - buněčná masa velikosti okolo 1mm<sup>3</sup> (cca 1x10<sup>6</sup> buněk) není bez vaskularizace schopna dále růst (proliferace je v rovnováze s apoptózou)
    - v odpovědi na **hypoxii** je produkován hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ), 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 endotelíj je dále potencionována angiogenními faktory secernovanými nádorem (např. VEGF, basic fibroblast growth factor (bFGF), transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), 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 potencionován hormony (nejč. pohlavními)
      - ☛ ca prsu, dělohy, vaječníků, prostaty



19

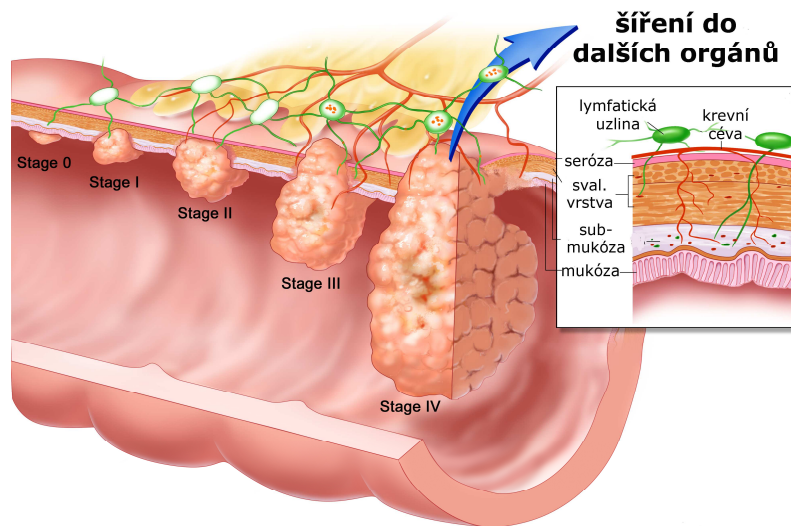
# Metastazování

- 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



20

## Příklad – kolorektální karcinom



21

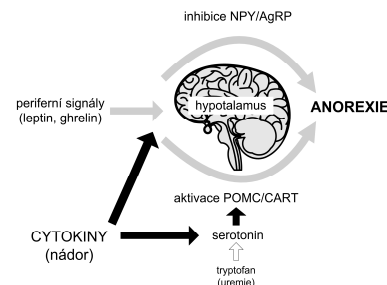
## Interakce nádoru a hostitele

- 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 $\alpha$ )
  - nádorová anorexie/kachexie
    - kombinovaný důsledek
  - paraneoplastické syndromy
    - některé tumory produkují hormony (adenomy)- důležitý diagnostický znak!
      - pigmentace, endokrinopatie (např. Cushing), hyperkalcemie, atd.

22

## Nádorová anorexie/kachexie

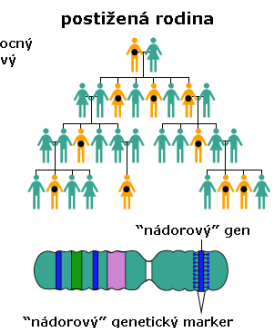
- je důsledkem sekundární anorexie u nádorového onemocnění
  - iničiální anorexie je zřejmě součástí nespecifických obranných mechanismů organismu (energetická deprivace rostoucího nádoru)
  - postupně se stává přítěžující komplikací vedoucí k progresivní kachektizaci a dalšímu narušení obranyschopnosti 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- $\alpha$ ), stimuluji uvolňování serotoninu a tím perzistentní aktivaci POMC/CART neuronů



23

## 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, leukemií)
  - 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



24

## Klasifikace nádorů

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