

Vznik a vývoj nádorového onemocnění

se zaměřením na angiogenezi

Autor: Mojmír Račanský, **Školitel:** doc. MUDr. Svetlana Brychtová, Ph.D.

Co je to nádorové onemocnění?

Jde vlastně o nekontrolovaný růst našich vlastních buněk. Ty se vymknuly kontrole imunitního dozoru a účinkům růstových faktorů. Proto se začínají nekontrolovaně dělit. Jejich masa se rozrůstá na úkor okolní zdravé tkáně. Chovají se de facto jako parazit.

Nádor však netvoří jen buňky se špatným naprogramováním růstového cyklu. Jeho nedílnou součástí je i *stroma*. Jde o jakýsi zásobovací aparát tvořený jak buňkami (fibroblasty, imunitní bb., krevní elementy), tak složkou nebuněčnou (kolagenní vlákna, tkáňové hormony, ...).

Biologické chování nádorů

Svémi vlastnostmi se však nádory liší. Základní rozdíly nalézáme v jejich biologické povaze. Biologickým chováním označujeme chování nádoru vůči svému okolí. Může být omezen pouze na malou oblast, nenahodává okolní struktury a nesnaží se expandovat do vzdálených míst. Proto je mnohem jednodušší jeho terapie. Je tvořen buňkami, které jsou totožné s původní tkání, z níž vychází. Neznamená to však, že by byl zcela neškodný! Svým růstem odebírá živiny, působí tlakem na své okolí a může také produkovat různé hormonální působky. Takový nádory nazýváme *benigními*.

Druhou skupinou jsou potom tumory, jež jsou ze své podstaty zákeřnými vrahy. Rozpínají se do okolí, tvoří vzdálená ložiska a ničí strukturu orgánu. Poškozují tedy jejich funkci. Navíc rostou podstatně rychleji než nádory benigní a spotřebovávají tak mnohem více živin. Tím svého "hostitele" významně poškozují. Jedná se o nádory *maligní*, tedy rakovinu v pravém slova smyslu.

Etiologie

Rakovina se dnes skloňuje ve všech pádech. Hovoří se o ní v médiích, v čekárnách lékařů, v tramvajích a zejména na vědeckých konferencích. Chytré hlavy se totiž stále přou o to, co vlastně stojí za vznikem nádoru... V současné době se hovoří o tzv. *ovlivnitelných a neovlivnitelných rizikových faktorech*.

Mezi **ovlivnitelná rizika** zařazujeme hlavně prvky našeho životního stylu. Existují důkazy, že lidé žijící v relativním blahobytu západního světa trpí rakovinou daleko více než obyvatelé rozvojových oblastí. Stojí za tím přemíra tuku ve stravě, používání nekvalitních druhů olejů, přejídání, nedostatek pohybové aktivity atd. Také pracovní prostředí významně ovlivňuje náš život. Práce v provozech s rozpouštědly, galvanovny, lakovny... Tam všude se pracovníci denodenně setkávají s karcinogenními látkami. Stále diskutovaná je úloha kouření v rozvoji nádoru. Neoddiskutovatelná je vazba kouření na rozvoj karcinomu plic. Podmiňuje však i rozvoj onemocnění ledvin, střeva a jater!

Na předchozích řádcích jsme se seznámili s nejdůležitějšími ovlivnitelnými RF, nyní se podíváme blíže na to, co nám bylo dáno do vínku. Jak je to tedy s nádorovou *genetikou*? Rozeznáváme několik skupin genů, které se zapojují do regulace buněčného dělení, reparace tkáňových poškození a řízení imunitní kontroly. První z nich jsou tzv. *Onkogeny*. Tak se označují geny řídící buněčné dělení, kdy jejich nadměrná aktivace způsobí nekontrolovatelné množení buněk. Jsou schopny obejít proces *apoptózy*, jak se nazývá programovaná buněčná smrt. Tímto způsobem jsou z těla odstraňovány poškozené buňky, aniž by došlo k poškození organismu jako celku. Další skupinou genů regulujících buněčný cyklus jsou potom *tumorsupresorové geny*. Ty naopak zamezují nadměrnému růstu a působí jako záchranná brzda. Poslední důležité geny jsou *mutátory*. Odpovídají za opravování poruch DNA, které vznikají působením kyslíkových radikálů, radiace, či chemikálií z našeho životního prostředí. Korigují také chyby způsobené stárnutím organismu.

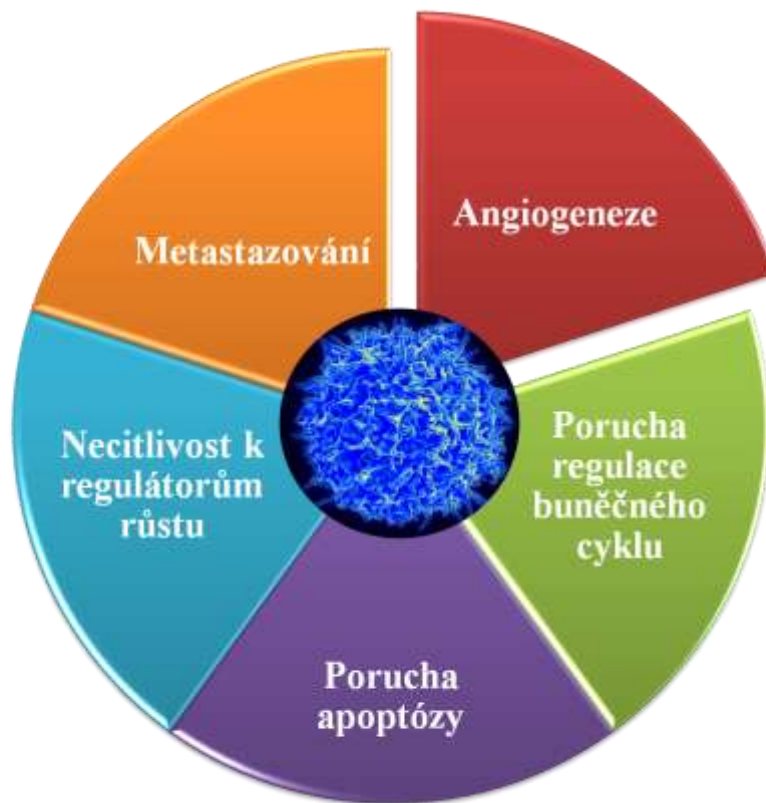
Mezi **neovlivnitelné faktory** patří také *pohlaví*. Některé nádory se totiž vyskytují téměř výhradně u žen - karcinom prsu, karcinom štítné žlázy... Jiným případem jsou potom nádory pohlavních orgánů - prostata, děložní sliznice, děložní tělo, vaječníky, varlata...

V neposlední řadě musíme také zmínit *věk*. V průběhu života se v našem organismu obnoví obrovského množství buněk. Nejvíce takových cyklů probíhá v kůži a na sliznicích, téměř vůbec potom v nervové soustavě. V průběhu života se zde ale mohou nahromadit různé chyby v genetickém kódu a právě tak vznikne nádor. Dalším problémem je potom také porucha enzymatických systémů telomeráz a DNA syntetáz.

Patogeneze

V následujícím schématu jsou shrnuty základní kameny nádorového bujení. Jde jednak o *poruchy buněčného dělení*, přerušení enzymatických kaskád startujících *apoptózu*, dále pak o ztrátu citlivosti buňky vůči řídicím mechanismům *růstových faktorů* a v neposlední řadě o *ztrátu přirozeného imunitního dohledu* nad organismem.

Obr. 1 Schéma patogeneze rozvoje nádoru



(vlastní tvorba)

Angiogeneze

Zásadní vliv na intenzitu rozvoje nádoru má jeho schopnost přinutit tělo, aby mu začalo přivádět živiny ve velkém. Vždyť už pouhý 1 ml tumorové masy bez nových cév odumírá. Není tedy vůbec žádným překvapením, že dokáže své okolí přinutit k jejich růstu. Procesu tvorby nových cév se odborně říká *neovaskularizace*. Stojí za ní zvýšená produkce růstových faktorů. Vytvářejí se jak v buňkách nádoru pod vlivem nedostatku kyslíku, tak buňkami stromatu. Nakonec se nastartuje začarovaný kruh, který končí metastatickým šířením a smrtí.

Cévy vznikají pučením z již stávajících pletení. Nejsou však plnohodnotné. Jejich průběh je velmi nepravidelný, zakroucený, jejich stěna není ze všech klasických vrstev. Jsou tenkostěnné a se spoustou větví. Nedokonalá stěna také propouští velké množství nádorových buněk do oběhu organismu. Dochází tak k systémovému postižení těla nádorem. Nejagresivnější nádory pak mají taky nejvyšší schopnost tvorby růstových faktorů... Nejdůležitějšími působky zapříčiňující růst cév je VEGF (cévní endoteliální RF), PDGF (destičkový RF), FGF (fibroblastový růstový faktor).

Využití poznatků v praxi

Teoretické základy onkogeneze je možné v dnešní době využít také v praxi. Lze díky nim zpřesnit jednak diagnostiku stavu rozvoje nádoru, a také ovlivnit jeho samotný růst.

V diagnostických postupech se v současnosti uplatňuje zejména zjišťování množství nově vzniklých cév. Měří se tzv. MVD (microvascular density). Díky speciálnímu postupu barvení za použití speciálních protilátkových barvicích setů zvýrazníme pouze nově vznikající cévy. Je to umožněno právě poznatky o neovaskularizaci. Díky intenzivnímu výzkumu tohoto děje totiž známe specifické molekuly, které se objevují pouze při novém rozrůstání cévního řečiště. Mezi takové markery řadíme bílkovinu *nestin*, či povrchový buněčný antigen *CD90/Thy1*. Tohoto postupu se využívá např. při zjišťování stupně rozvoje maligního melanomu, či karcinomu tlustého střeva. Je tak možné připravit terapii dříve a individuálně pro každého pacienta přesně podle jeho potřeb.

Další parketou pro využití teoretických znalostí z oblasti angiogeneze je také cílená léčba nádoru. V dnešní době existuje poměrně široká paleta přípravků, které účinně blokují růst cév. Toho se s úspěchem využívá např. u nádorů ledvin nebo tlustého střeva. Jde o preparáty fungující na principu reakce mezi povrchovou strukturou na nově vytvořené cévě s uměle připravenou protilátkou. Takto připravené léčivo způsobí nejenom zástavu růstu, dokonce dojde k zániku již existujících defektních struktur. S výhodou se těchto preparátů využívá u tumorů s velkou potřebou krevního zásobení. Nejužívanějším preparátem je *bevacizumab*, který blokuje účinky VEGF.

Prevence

Možností terapie tumorů se v průběhu posledních let posunují mílovými kroky, ale stále platí, že nejúčinnější terapií je vlastně prevence rozvoje onemocnění. V tomto případě to platí dvojnásob. Vždyť podle epidemiologických studií můžeme vypočítat obrovský vliv životního stylu právě na rozvoj rakoviny. Nevhodné návyky ve stravování, kouření, nedostatek pohybu, stres a další výtoky naší civilizace také stojí za nárůstem počtu nádorů. Měli bychom se tedy zamyslet nad naším životním stylem a snažit se dodržovat alespoň některé ze zásad správné životosprávy.

Velmi podstatnou součástí prevence jsou i *screeningová vyšetření* v rámci preventivních programů ministerstva zdravotnictví. Právě včasné zachycení nádoru v počátku jeho vývoje je předpokladem pro jeho zdárné vyléčení. Tato vyšetření jsou možná nepříjemná, ale skutečně přínosná. Jednoduchý test na okultní krvácení ve stolici může napovědět o přítomnosti nádoru tlustého střeva, pravidelné mammografické vyšetření zobrazí i drobná ložiska v prsu, prosté vyšetření konečníku může včas odhalit nebezpečnou strukturu na prostatě... Sice nejde o kdovíjak příjemné procedury, ale rozhodně

to není nic ve srovnání s léčbou pokročilého nádorového onemocnění. Nepodceňujme tedy pozvánky od praktických lékařů!

Závěr

Rakovina se stává stále větším problémem dnešní medicíny. Nádorových onemocnění stále přibývá. Můžeme najít množství faktorů, které k jejich rozvoji přispívají. Ať už jde o rostoucí věk populace, znečištění životního prostředí, či nevhodný životní styl. Vždy je ovšem dobré mít na paměti, že nejlepší ochranou je prevence!

Seznam použité literatury

Odborné publikace

1. POVÝŠIL, Ctibor, ŠTEIER, Ivo et al. *Obecná patologie*. 1.vyd. Praha: Galén, 2011. 290 s. ISBN 978-80-7262-773-8.
2. POVÝŠIL, Ctibor, ŠTEIER, Ivo et al., *Speciální patologie*. 2.vyd. Praha: Galén, 2007. 430 s. ISBN 978-80-7262-494-2.

Internetové zdroje

1. ÚZIS: Screeningové programy onkologických onemocnění [online[online]]. ÚZIS [31.3.2015[online]]. Dostupné z: <http://www.uzis.cz/screeningove-programy-onkologickych-onemocneni>
2. SVOD: Epidemiologie zhoubných nádorů v ČR [online[online]]. SVOD [31.3.2015[online]]. Dostupné z: <http://www.svod.cz/>
3. GENOTOXICITA A KARCINOGENEZE, PŘÍRODOVĚDECKÁ FAKULTA MASARYKOVY UNIVERZITY: Angiogeneze [online[online]]. Genotoxicita a karcinogeneze, výukový portál [31.3.2015[online]]. Dostupné z: http://is.muni.cz/do/rect/el/estud/prif/ps13/genotox/web/pages/11_angiogeneze.html