

Biologie nádorů

Doc. MUDr. Beatrice Mohelníková-
Duchoňová, PhD.

Karcinogeneze

- Nádorové onemocnění je onemocnění na úrovni DNA= tedy genetické onemocnění
- Je možné charakterizovat jako neregulovaný růst buněk o autonomní povaze
- Základem karcinogeneze je vznik mutace – maligní transformace vyžaduje vznik minimálně 4-6 klíčových mutací

Etapy karcinogeneze

- Iniciace- účinek zevních a vnitřních faktorů na buňku- může zůstat bez funkčních důsledků
- Promoce- poruchy diferenciac buněk- zřejmý klinický obraz
- Konverze+progrese-ztráta schopnosti odpovídat na regulační mechanismy, vznik maligního klonu- klonální divergence
- Metastázování –šíření mimo primární ložisko

Kancerogenní faktory I

- Fyzikální faktory-
 - ionizující záření
 - ultrafialové záření
 - elektromagnetické pole
 - tepelné záření
 - chronická traumata

Kancerogenní faktory II

- Chemické faktory
 - Aromatické uhlovodíky
 - Polycyklické aromatické uhlovodíky
 - Aromatické aminy
 - Sloučeniny arzenu, chromu, berylia, kadmia
 - Nitrozosloučeniny
 - ale i hormony – estrogeny u ca prsu či nádorů těla dělohy

Kancerogenní faktory III

- Biologické faktory: viry, bakterie, parazité

RNA viry:

- HTLV-1 – T- buněčné leukemie
- HCV – hepatocelulární karcinom
- HIV- sporný zda sám o sobě transformační potenciál či imunosupresí potencuje jiné

DNA viry:

- EBV - Burkittův lymfom, HBV
- HPV – karcinom děložního čípku, rekta, (inaktivace p53, p105-Rb,..liší se transformační aktivita subtypů)

Molekulární podstata karcinogeneze

Geny= úseky DNA- gen. informace pro vznik proteinů, včetně těch co řídí buněčné odchody

-1 gen- 2 alely

2 skupiny: **protoonkogeny**

tumor supresorové geny

Protoonkogeny I

Protoonkogen je strukturní gen eukaryotické buňky, který se svým translačním produktem podílí do značné míry na **regulaci dělení buněk** a jejich **diferenciaci**.

Onkogen je protoonkogen pozměněný nebo aktivovaný tak, že vyvolává neoplastickou transformaci buňky.

Aktivace protoonkogenu je přeměna protoonkogenu na onkogen-----trvalý mitotický signál----rozvoj nád. klonu

Mutace protoonkogenů jsou:

- aktivující
- dominantní- dostačující mutace pouze 1 alely
- vyskytují se v somatických buňkách a jen výjimečně v zárodečných buňkách

Protoonkogeny II

Růstové faktory- polypeptidy s afinitou k receptorům

- Mutace výjimečně, častější jejich overexprese způsobená alterací jiných protoonkogenů (K-ras)
- EGF, PDGF, IGF, NGF, CSF....
- Receptory mají extracelulární doménu (navázání signálu), intracelulární doménu (tyrosinkinázová aktivita)
- Navázáním růstového faktoru na receptor se vytvoří aktivní dimér, spouští se signální kaskáda
- V normální buňce dojde k jejich rychlé deaktivaci (internalizace a degradace), v nádorové ne (overexprese, narušení internalizace)

Protoonkogeny III

Receptory růstových faktorů

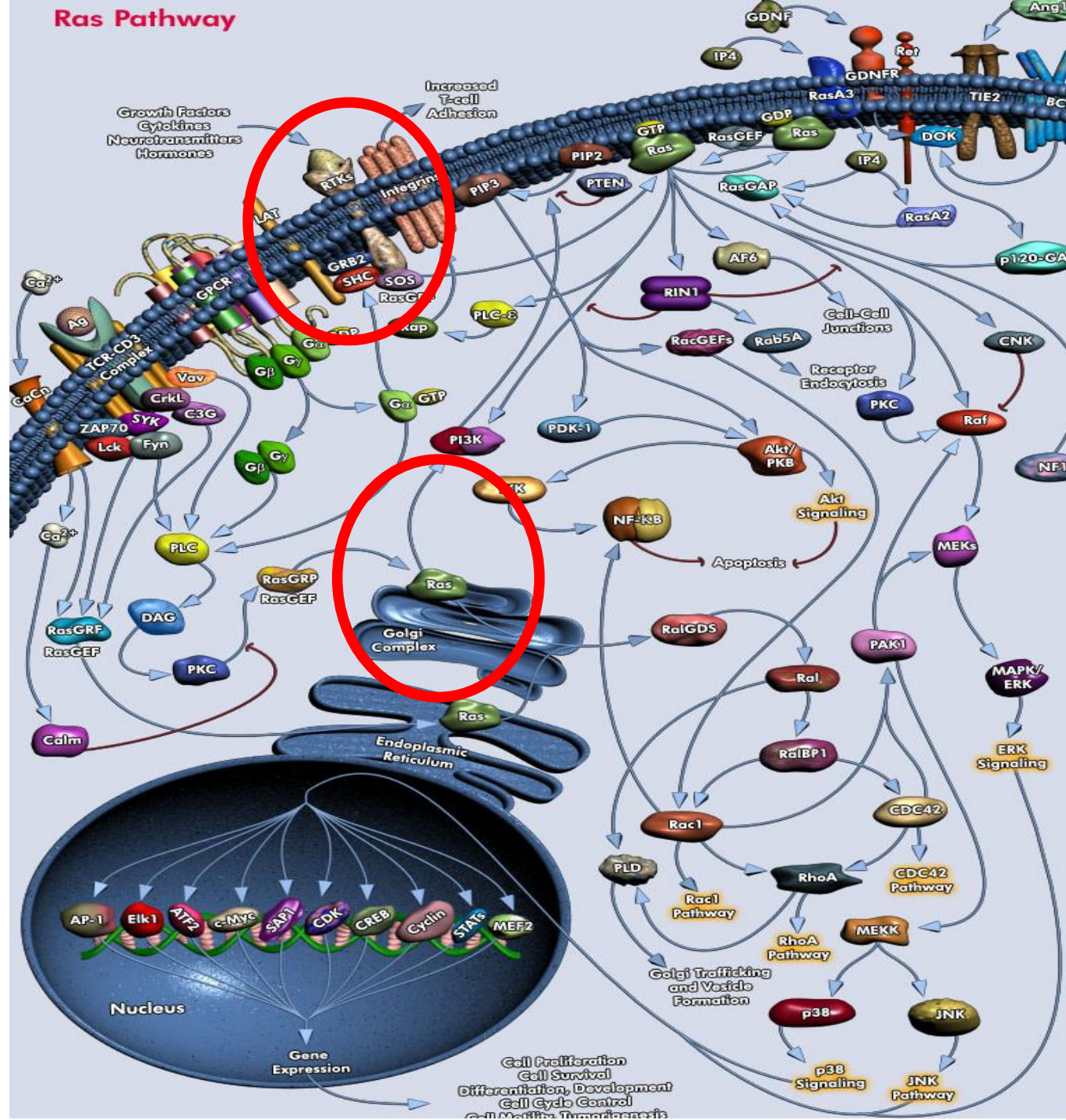
- **Rodina EGFR: c-erb-2/HER-2/neu u karcinomu prsu
EGFR u karcinomu kolorekta**
- **VEGFR u karcinomu ledviny - neovaskularizace**
- **RET u fam. Syndromů MEN2A/2B – trvale aktivní
receptor pro neurotropní faktor v důsledku mutace,
bez nutnosti navázání signálu**

Protoonkogeny IV

Signální transducery- přenos signálu do jádra

- **G-proteiny, nereceptorové tyrosinkinázy, adaptorové proteiny**
- **K-ras- GTP vázající proteiny, nejčastější mutace v nádorových buňkách (80% PDAC, 30-50% CRC)**
 - Jako „biotimer“ hraje centrální úlohu v integraci a transdukci mitogenních a metabolických signálů
- aktivuje se záměnou GDP za GTP, ke které dochází při navázání extracelulárního stimulu na membránový receptor
- v GTP-formě interaguje ras specificky s tzv. efektorovými proteiny
- tím iniciuje kaskádu protein-protein interakcí

Ras Pathway



Protoonkogeny IV

Transkripční faktory

- Proteiny lokalizované v jádře, zajišťující správnou expresi genů
- DNA- vázající doména a transaktivační doména pro interakci s dalšími regulačními proteiny
- Příklady: c-myc, c-jun, c-fos – kontrolují dělení a sebeobnovu tkání
- C-myc zejména v nezralých a rychle se dělících buňkách (hematopoetická tkáň, sliznice GIT)
- Mutace vedou pouze k populaci buněk immortalizovaných, ale s normálním fenotypem, nejsou samy o sobě schopny vyvolat nád. transformaci

Protoonkogeny a Familiární formy nádorů

MEN- c-ret (tyrosinkinázový receptor, GDNF)

Mnohočetná neuroendokrinní dysplasie

- MEN2A : medulární karcinom štítnice, hyperparathyreoidismus, feochromocytom,
- MEN2B: medulární karcinom štítnice, feochromocytom, ganglioneuromy GIT, neuromy sliznic,
- Familiární medulární karcinom štítnice

Hereditární papilární karcinom ledviny (c-met, HGF)

Nádorové supresory I

- v normálních buňkách nevyvolávají proliferaci, ale naopak ji potlačují a udržují buňky ve stadiu klidu (G_0). Jejich ztráta se projevuje neregulovanou proliferací.

Mutace nádorových supresorů jsou:

- inaktivující –nutno funkčně vyřadit obě alely
- recesivní (spojeno s LOH) („recesivní onkogeny“)
- vyskytují se v somatických a také v zárodečných buňkách

Cave! Rodokmen autosomálně dominantní dědičnost

Nádorové supresory II

- Zejména regulace buněčného cyklu

Zejména ve spojení s familiárními syndromy

Jedna zděděná alela, druhá se poškodí během života

Rb gen: retinoblastom (Knudson, teorie dvojího zásahu)

- Rb je jaderný fosfoprotein váže transkripční faktory, čímž nedovoluje přechod do S-fáze b. cyklu

somatické mutace popsány i u NSCLC, glioblastomu..

P53: patrně nejznámější, „strážce genomu“, 17 chromosom

- mutace ve více než 50% všech lidských nádorů
- Li-Fraumeni syndrom- vznik nádorových onemocnění před 50 rokem- sarkomy, nádory mozku, leukemie, karcinomy dřeně nadledvin, prsu....

Nádorové supresory III

APC: regulující β - katenin (transkripční proliferační faktor)

- Vznik četných polypů, familiální polypóza TS

ANF-1: neurofibromin reguluje aktivitu K-ras

- Neurofibromatóza 1

VHL: von Hippel-Lindauova choroba

- hemangiomy CNS, angiomy retiny, karcinom ledviny, feochromocytom

FAMMM: familial atypical multiple mole melanoma

- delece 1. chromosomu
- riziko melanomu skoro 100 %

SMAD 4: časté delece u karcinomu pankreatu, GIT

Nádorové supresory IV

- **BRCA1/2:** oprava dvojitých zlomů DNA, význam v diagnostice i terapii
 - nádory prsu se objevují u žen v mladém věku (před menopauzou)
 - vyskytují se zde nádory vaječníků
 - u někoho v rodině se mohou vyskytnout dva i více nezávislých nádorů (např. dva nádory prsu u stejné osoby)
 - mohou se vyskytnout i nádory střeva, slinivky a u mužů prostaty i prsu
- **Přenašečky 10x vyšší riziko karcinomu prsu a 30x vyšší riziko nádorů vaječníků!**

Geny regulující apoptosu

- prodloužené přežívání buněk, ztráta schopnosti sebedestrukce
- dominantní, ale mohou se chovat i recesivně
- Bcl- 2 u folikulárních lymfomů z B-buněk

Další geny podílející se na kancerogenezi:

- Reparační geny- opravující změny DNA
 - HNPCC- mutace MMR, MSH2, MSH6, PMS1/2
 - NER- xeroderma pigmentosum
- Geny metabolismu karcinogenů apod....(CYP,ADH...)

Šest získaných vlastností maligního nádoru (Robert A. Weinberg 2000)

získaná schopnost	příklad
 Soběstačnost v produkci růstových signálů	aktivace H-ras
 Necitlivost k signálům zastavujícím b.c.	ztráta RB
 Poškození apoptózy	produkce IGF
 Neomezený replikační potenciál	aktivace telomerázy
 Posílení angiogeneze	produkce VEGF
 Tvorba metastáz	inaktivace E-cadherinu

Nestabilita genomu jako podmínka akumulace všech
nutných změn.

Kancerogeneze má obecné rysy



Cílená léčba v onkologii

- Nesprávně označovaná jako biologická léčba
- Podstatou je „cílené“ ovlivnění určitého biologického procesu (biomarkeru) v nádorové buňce, který je patologicky aktivován v průběhu karcinogeneze a je jednou z příčin maligní transformace
- Výsledkem by mělo být maximální ovlivnění nádorového procesu při minimálním ovlivnění zdravých tkání (na rozdíl od konvenční chemoterapie)

Možnosti cílené léčby

- Inhibice růstových faktorů
- Inhibice receptorových tyrosinkináz
- Inhibice nereceptorových proteinů s proteinkinázovou aktivitou (tyrosin kinázovou, serin-threonin kinázovou) , GTPázovou aktivitou, lipidových kináz (PI3K)...
- Inhibice transkripčních faktorů

Rozdělení cílené léčby

- Dle úrovně signální dráhy:

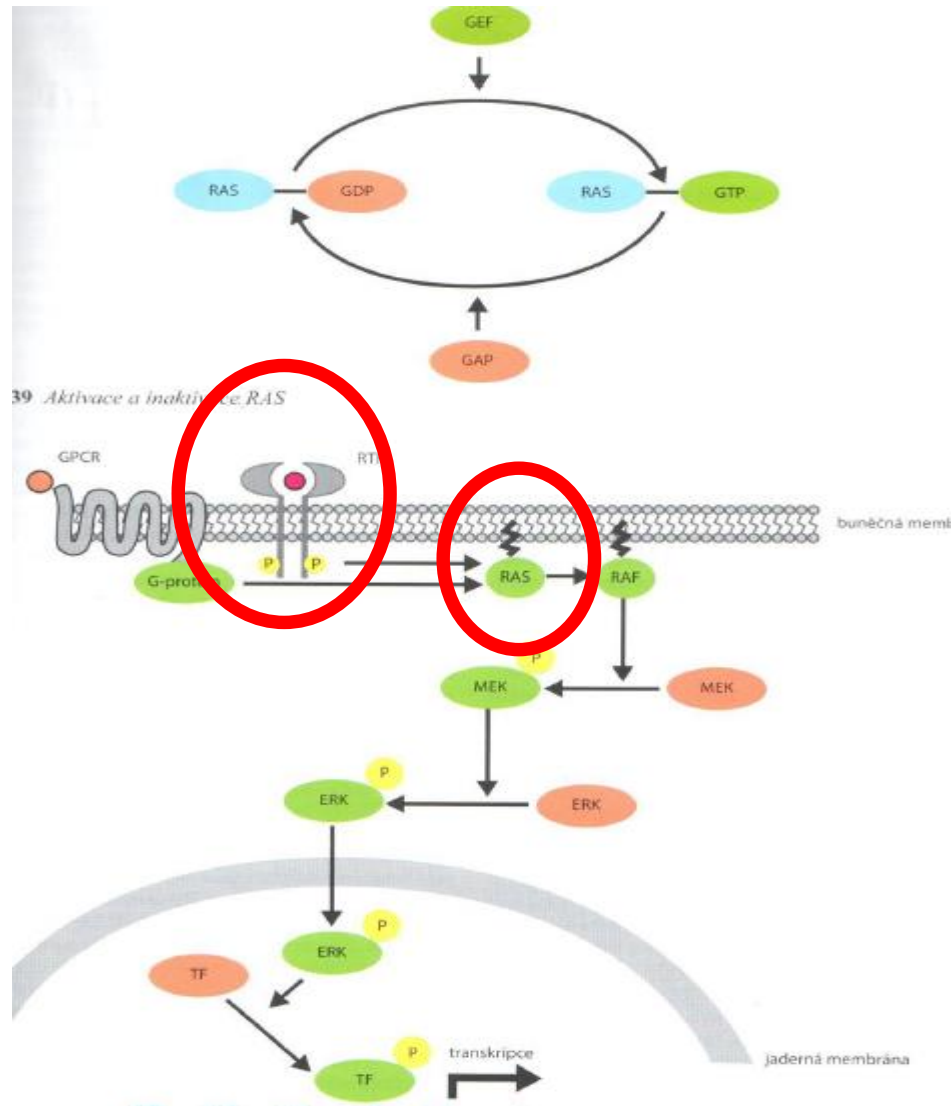
Ligand-receptor-přenašeč 1- přenašeč 2- přenašeč X- transkripční f

- Dle protinádorového efektu:

- Léky inhibující sebeobnovu buněk: imunomodulační látky, inhibitory neovaskularizace, inhibitory invaze a metastázování
- Léky inhibující proliferaci
- Léky inhibující apoptósu

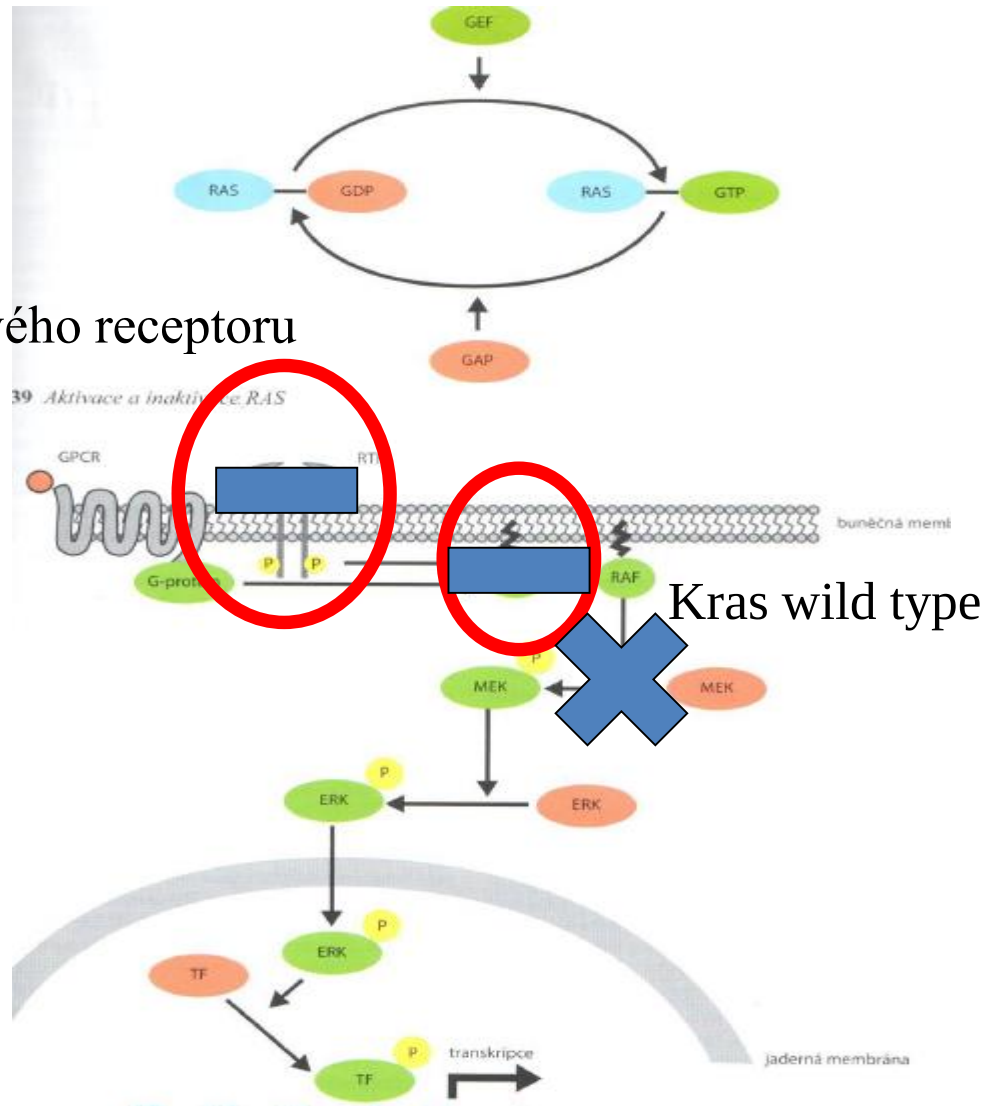
+ řada dalších dělení např. dle struktury (protilátky, nízkomolekulární inhibitory....

Teorie a in vitro modely



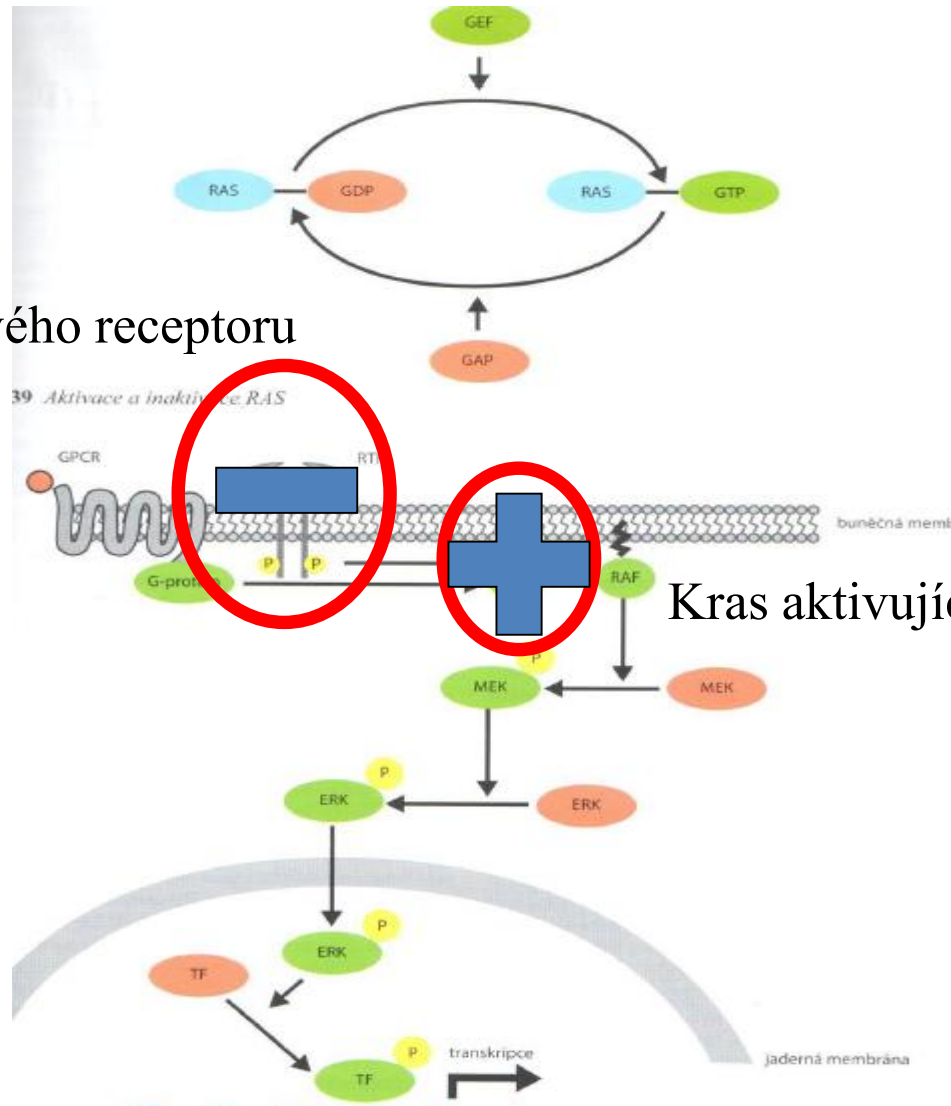
Teorie a in vitro modely

Inhibice membránového receptoru

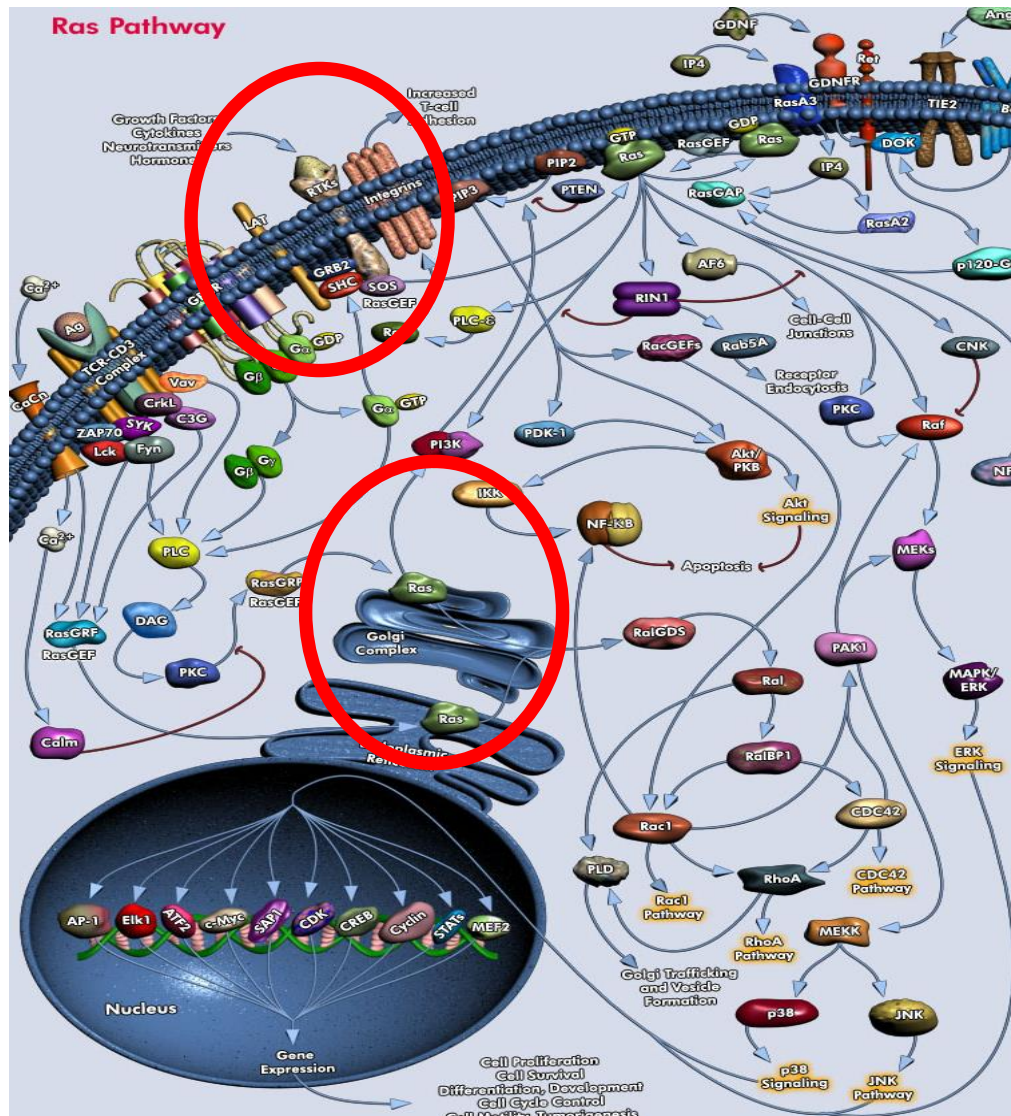


Teorie a in vitro modely

Inhibice membránového receptoru



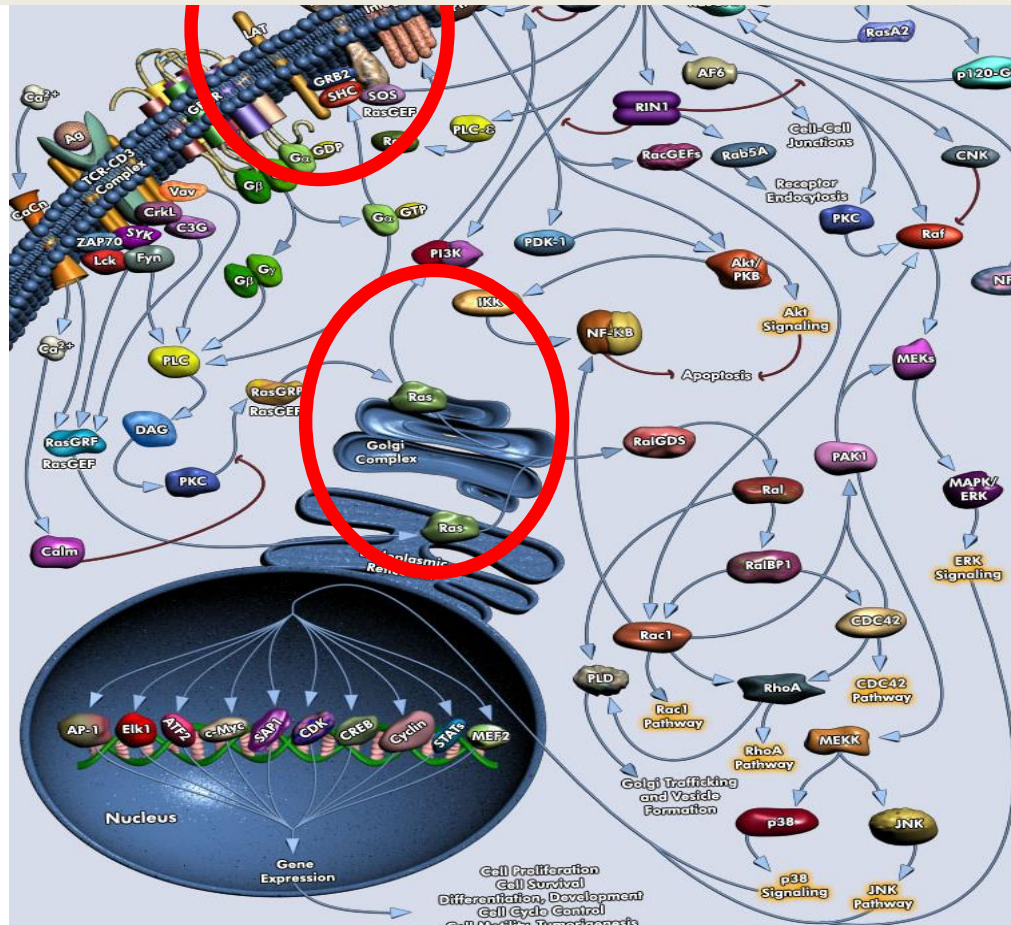
Klinická Praxe



Klinická Praxe

Ras Pathway

Aktivace kolaterální dráhy



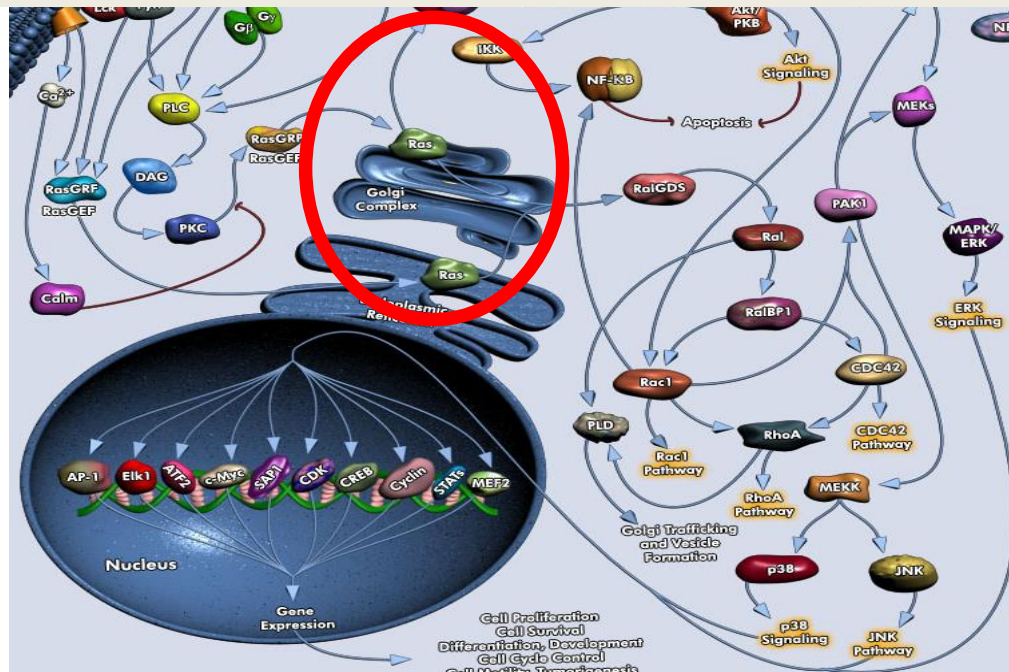
Klinická Praxe



Aktivace kolaterální dráhy



**Nádorová tkáň není homogenní, ne všechny buňky vyhazují
alteraci cílené terapie.....selekce rezistentního klonu**



Klinická Praxe



Aktivace kolaterální dráhy



Nádorová tkáň není homogenní, ne všechny buňky vykazují alteraci cílené terapie.....selekce rezistentního klonu



Nežádoucí účinky- nikdy není off-target 0!



Nádorový růst

- Nekontrolovaná proliferace- paradoxně delší trvání buněčného cyklu
- Růstová frakce- poměr proliferujících buněk ku neproliferujícím- v počátečních fázích 100% - exponenciální růst, potom klesá
- Velikost růstové frakce tedy závisí na velikosti nádoru a typu
- Klonogenní (G0!!!), determinované, stroma

Metastazování

- Zase vícestupňový proces- 4 stupňová kaskáda:
 - Invaze do okolí – pomocí receptorů pro laminin a integriny (váže fibronectin) přilne k bazální membráně, E-cadherin působí ztrátu soudržnosti a MMP (metaloproteinázy-kolagenázy), serin a cystein proteinázy naruší membránu
 - Transport

Metastazování

- Nidace a zpětný průnik do tkání –v kapilární síti parenchymatosních orgánů – mikroembolus, adheze destiček, jejich degranulace, uvolnění CAMs, tromboxan A₂, PDGF, mikrotrombus se obaluje fibrinem
- Růst metastázy v novém prostředí

Závěr

- Kancerogeneze – vícestupňový komplexní děj
- Klíčové geny: protoonkogeny, tumor supresorové geny, regulátory apoptosy, reparační geny
- Ovlivnění signálních drah vede k neregulované proliferaci, potlačení apoptosy, dediferenciaci, agresivitě, invazi a metastazování
- Využití: v etiologii, diagnostice i terapii

Děkuji za Vaši pozornost