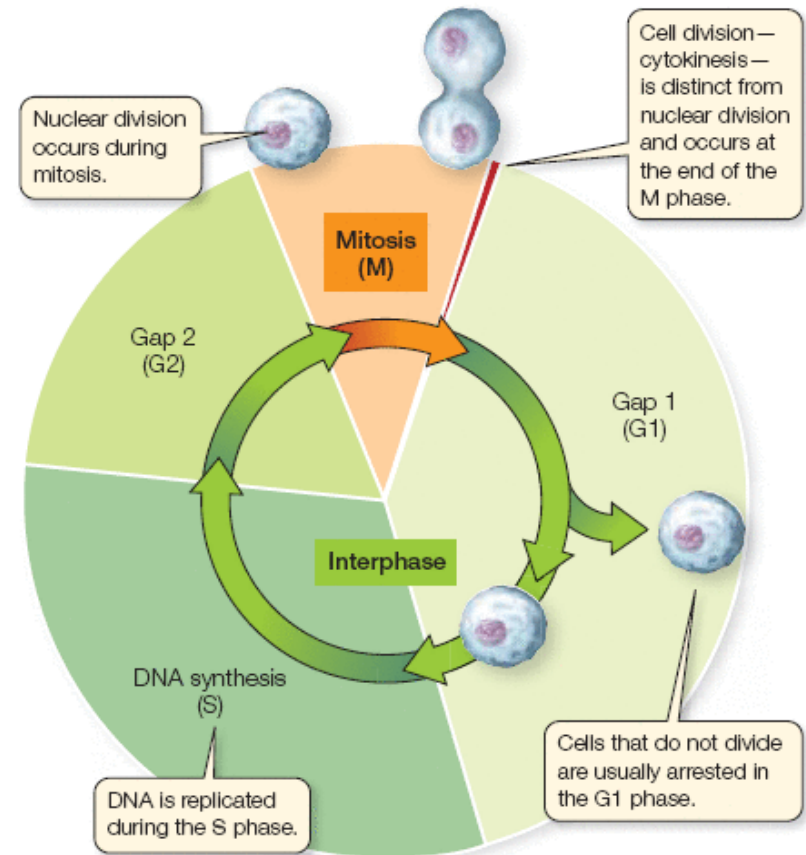


**Buněčná biologie, nádorová
transformace, onkogeny a
supresorové geny**

Buněčný cyklus

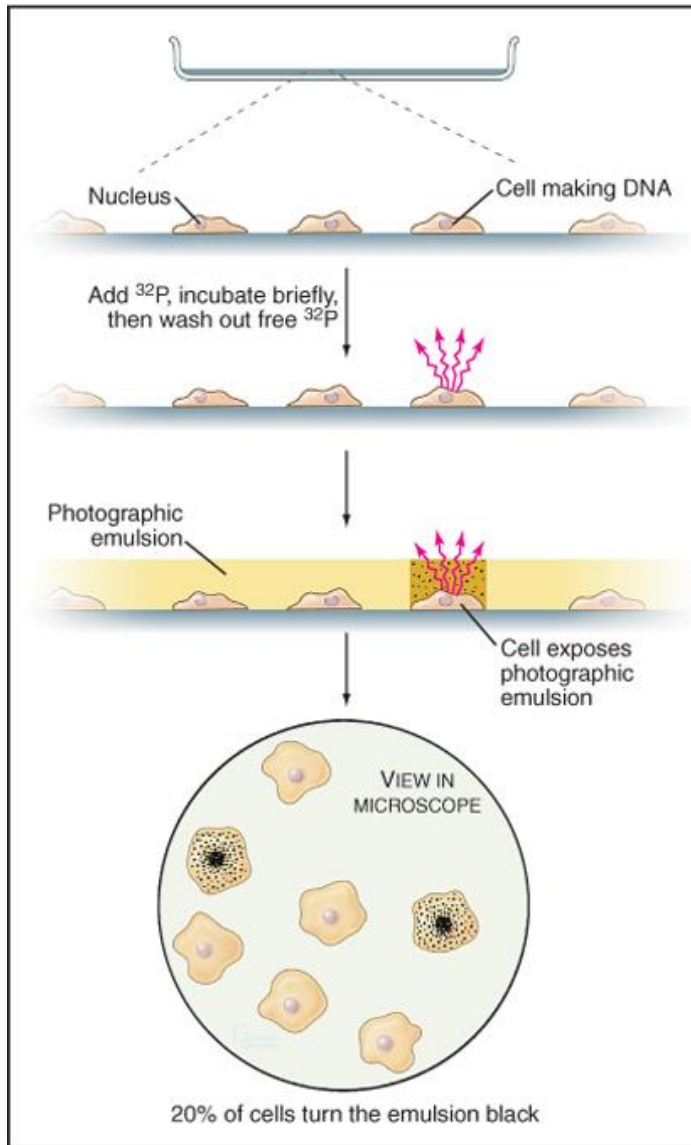
- interval mezi dvěma děleními buňky
 - kontinuální růst buňky
 - nesouvislé dělení buňky
- podobné mechanismy u všech eukaryot
 - od kvasinky po člověka
 - konzervované proteiny regulující buněčný cyklus
- Howard a Pelc
 - rostlinné buňky
 - 50. léta 20. stol.
- 4 fáze: G_1 , S, G_2 , M
 - buňky, které se nedělí setrvávají v G_0 fázi
 - interfáze = $G_1 + S + G_2$



Fáze buněčného cyklu

G₀ fáze	Klidová fáze – zastavení cyklu. Trvalá (buňka se už nikdy nedělí) nebo dočasná (po příslušném signálu - např. růstový faktor pokračuje v cyklu).
G₁ fáze	Od ukončení do začátku replikace DNA. Buňka roste (syntéza proteinů a RNA), zvyšuje se počet buň. struktur (ribozomy, mitochondrie, ER). Nejvariabilnější část buň. cyklu. Hlavní kontrolní bod cyklu.
S fáze	Replikace DNA, syntéza histonů. U dané buňky je trvání konstantní. Po skončení je v jádře dvojnásobné množství DNA.
G₂ fáze	Růst buňky – syntéza RNA, proteinů a tvorba buněčných struktur. Kontrolní bod.
M fáze	Vlastní rozdělení buňky. Kondenzace chromozomů, rozpad jaderné membrány, tvorba mitotického aparátu. Konec syntézy RNA a nízká proteosyntéza. Kontrolní bod.

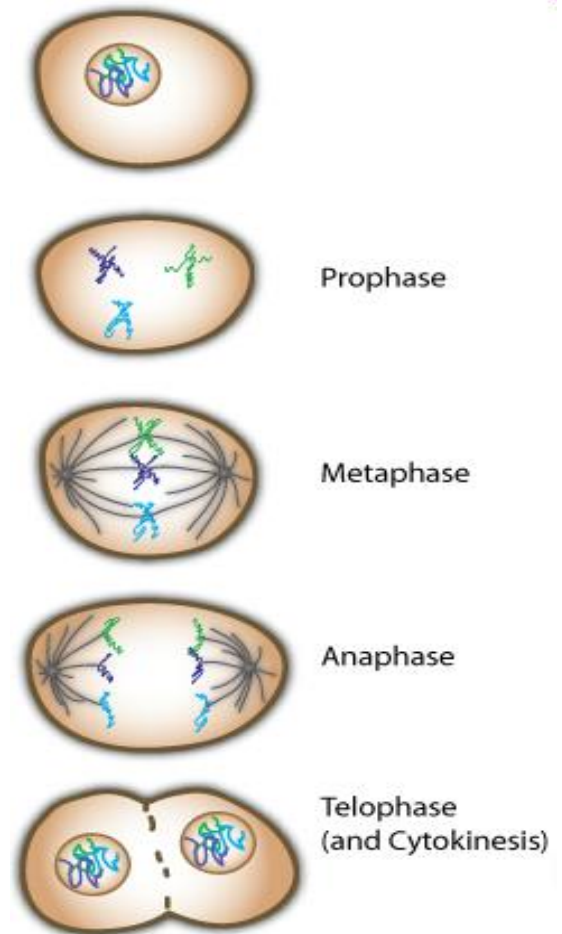
Studium buněčného cyklu - historie



- je DNA syntetizována pouze v určité fázi buněčného cyklu nebo konstantně celý cyklus?
- buňky kořene cibule
 - na mikroskopické sklo, inkubace s ^{32}P , převrstvení fotografickou emulzí a inkubace ve tmě
 - vyvolání emulze – mikroskop
 - buňky, ve kterých došlo k replikaci DNA jsou „označené“ (cca. 20% interfázních buněk)
 - výpočet délky S fáze (Pelc – Heredity – 1953)

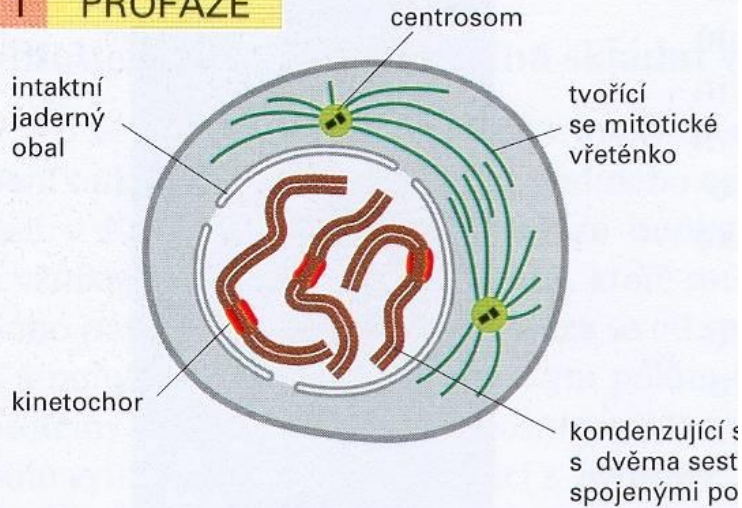
Mitóza

- kontinuální proces, konvenční dělení:
 - profáze
 - kondenzace chromozomů, tvorba vřeténka
 - metafáze
 - chromozomy v ekvatoriální rovině vřeténka, oddělují se chromatidy
 - anafáze
 - dceřinné chromozomy putují k pólům vřeténka
 - telofáze
 - tvorba membrán dceřinných jader, vřeténko mizí, dekonenzace chromozomů
 - cytokineze
 - zaškrcení a rozdělení buňky na 2 dceřinné pomocí kontraktálního prstence (mikrofilamenta z aktinových vláken)

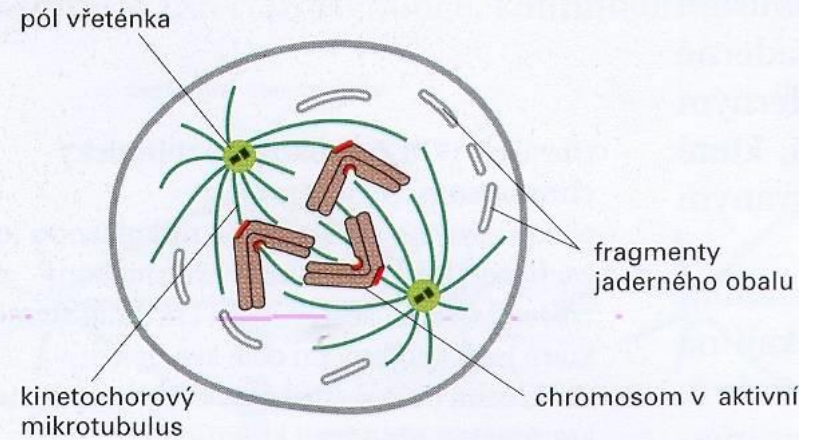


Mitóza

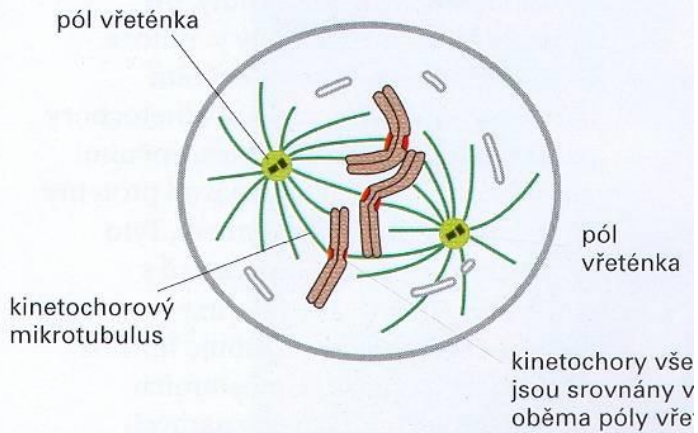
1 PROFÁZE



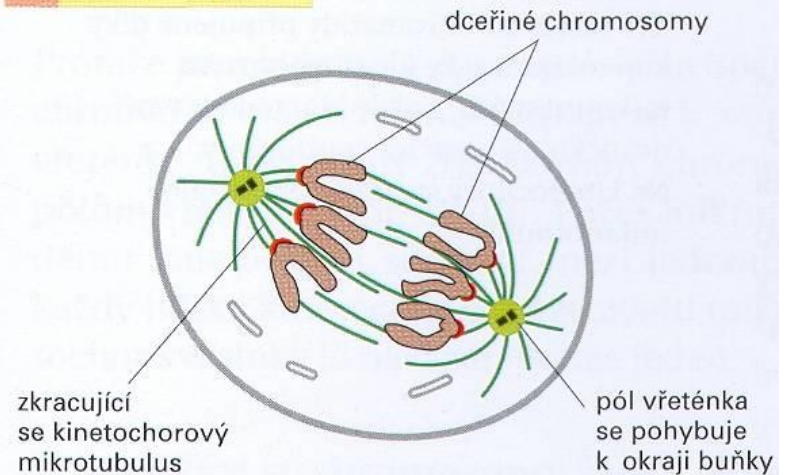
2 PROMETAFÁZE



3 METAFÁZE

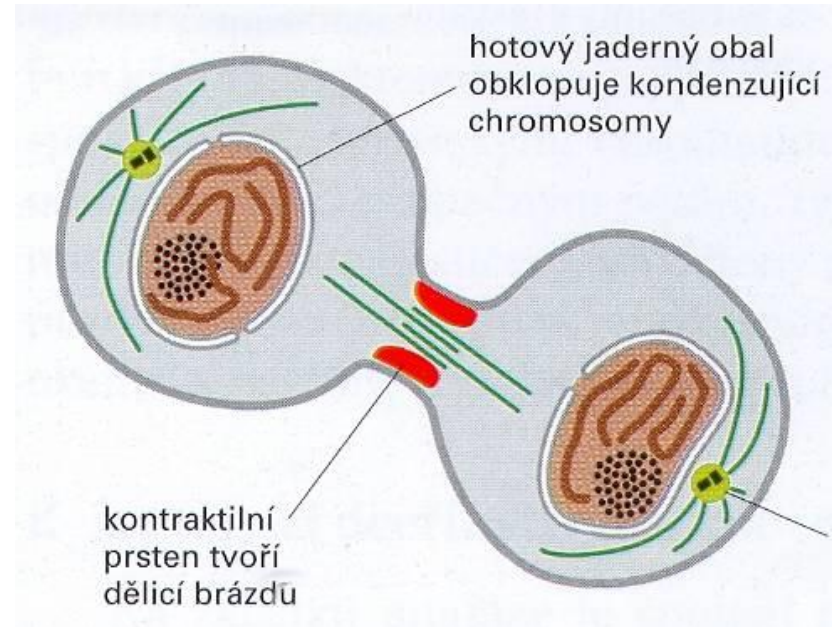
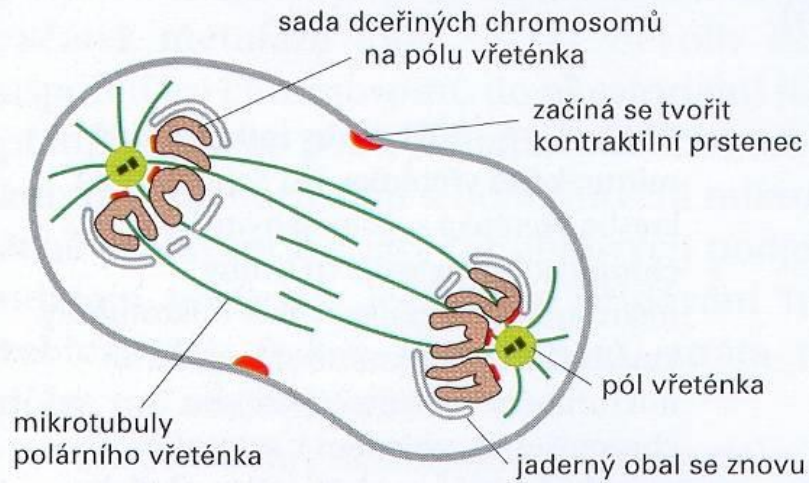


4 ANAFÁZE



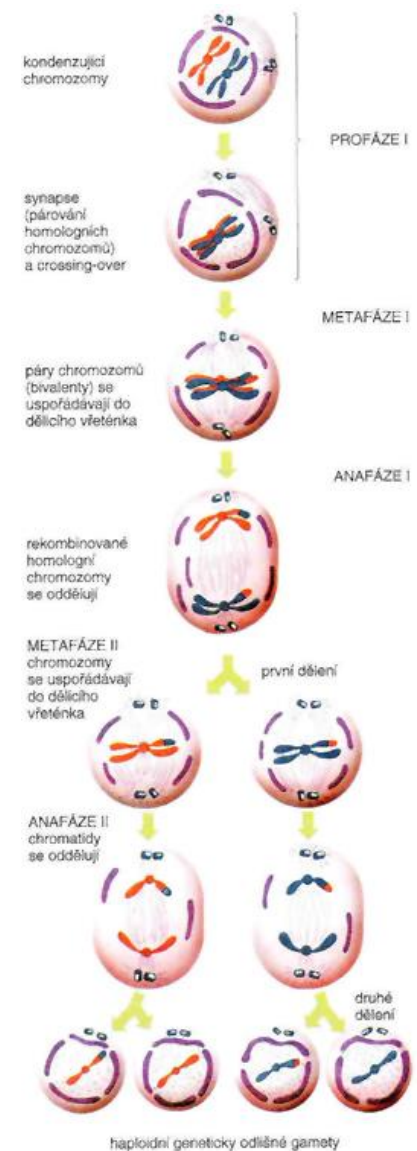
Mitóza

5 TELOFÁZE

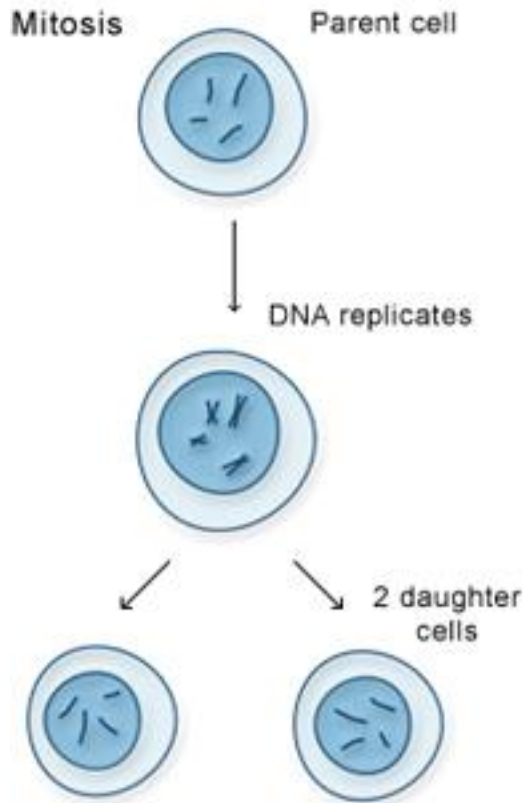


Meióza

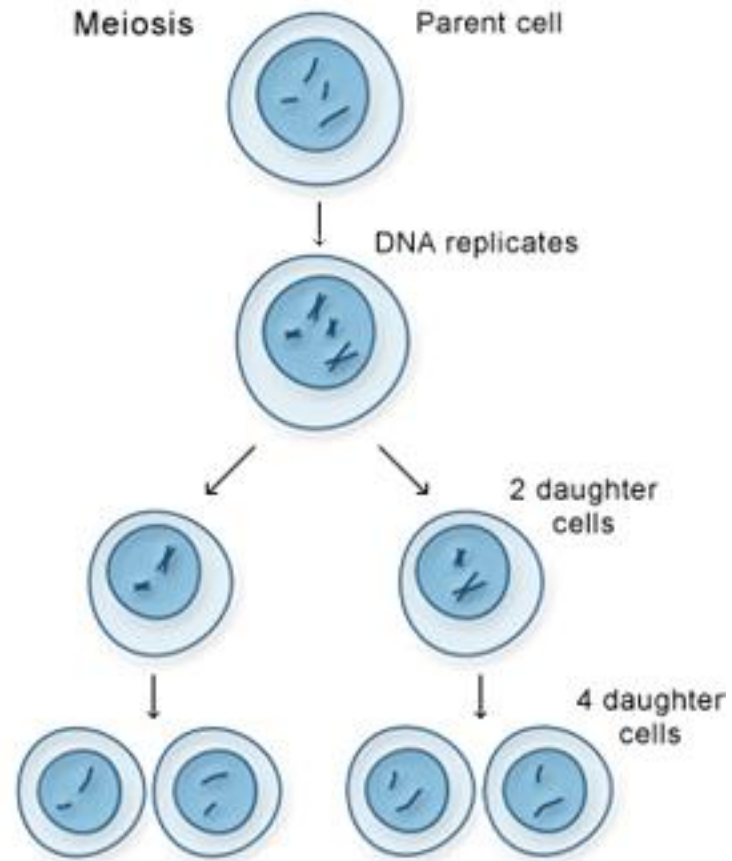
- specializované buněčné dělení – z 1 diploidní buňky vznikají 4 haploidní gamety
- první meiotické dělení
- druhé meiotické dělení
- abnormální meióza
 - nondisjunkce = homologní chromozomy se neoddělí
 - někt. gamety pak postrádají chromozom, u jiných naopak přebývá (př. Downův syndrom)



Mitóza vs. meióza



U.S. National Library of Medicine



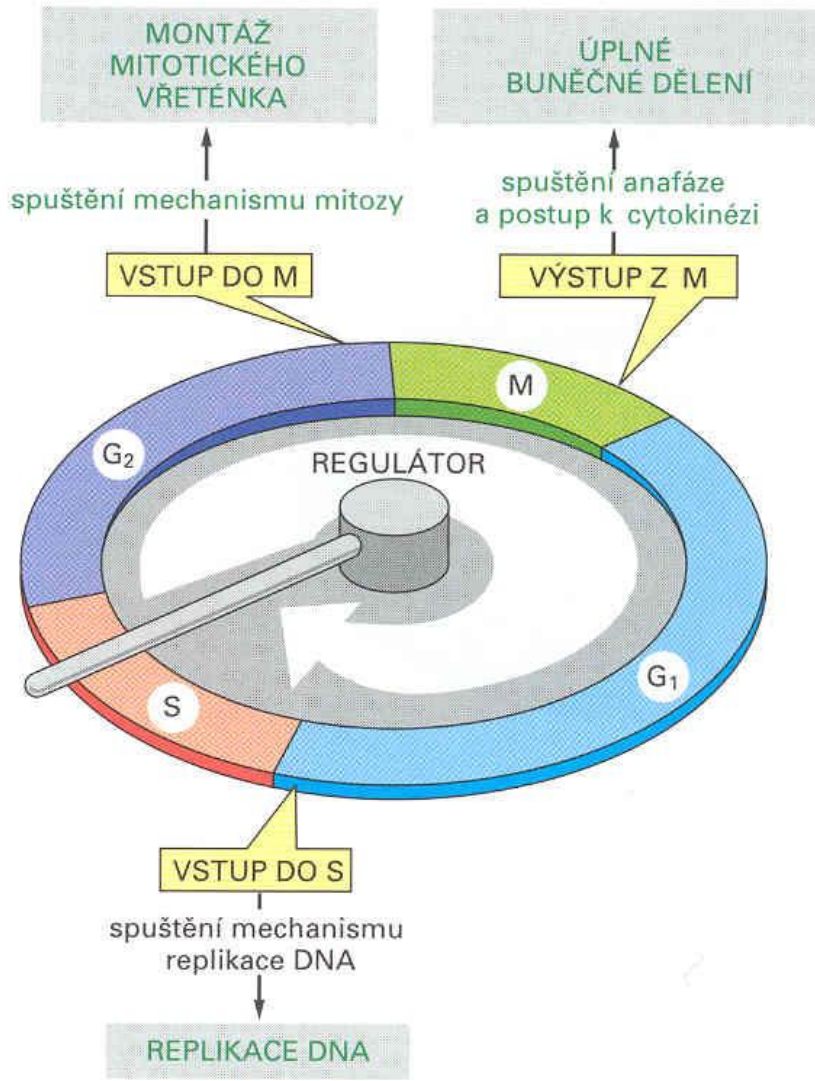
Regulace buněčného cyklu

- synchronizace dějů v buňce
- série biochemických změn, každá z nich vyvolá specifickou změnu na úrovni buňky
 - změny jsou binární (zapnuto/vypnuto)
 - kontrolní systémy jsou robustní, spolehlivé a adaptabilní
- komplexní síť regulačních proteinů, které řídí průběh buněčného cyklu
 - reagují na velikost buňky, replikaci genomu a extracelulární signály
 - zajišťují, že je DNA zdvojena v cyklu pouze jednou a že buňka bude po replikaci rozdělena

Regulace buněčného cyklu

- přechody mezi jednotlivými fázemi buněčného cyklu jsou striktně regulovány a uskutečňují se podle určitého genetického programu
- kontrolní body
 - G_1 (hlavní kontrolní bod)
 - spuštění syntézy DNA po dosažení určité velikosti buňky
 - G_2/M
 - kontrola replikace DNA – spuštění mitózy
 - M
 - kontrola mitotického dělení – spuštění cytokineze
- jsou-li aktivovány, zablokují průchod buněčným cyklem
 - dočasně nebo trvale
 - v někt. případech je spuštěna apoptóza

Kontrolní body buněčného cyklu

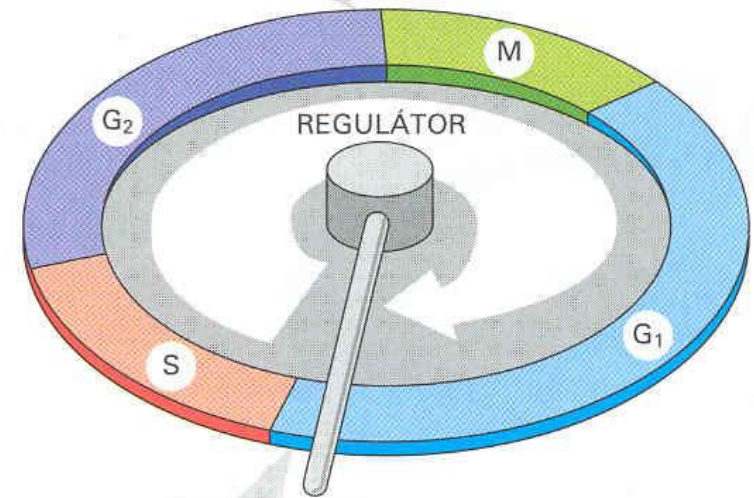


Je všechna DNA replikována?

Je buňka dostatečně velká?

Kontrolní bod G₂

VSTUP DO M



VSTUP DO S

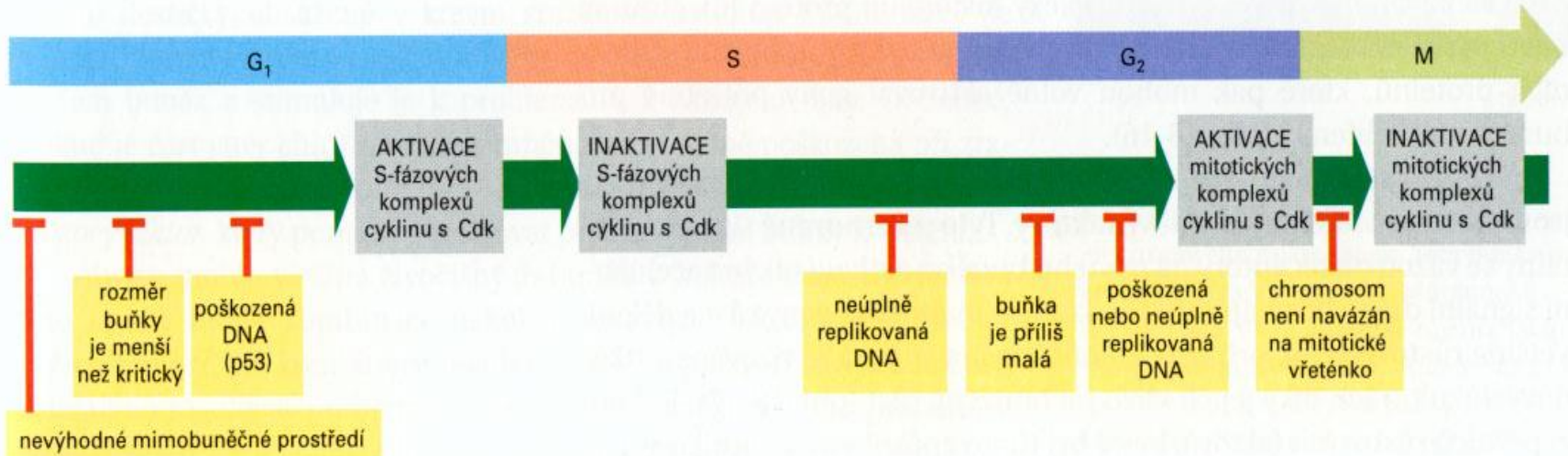
Kontrolní bod G₁

Je buňka dostatečně velká?

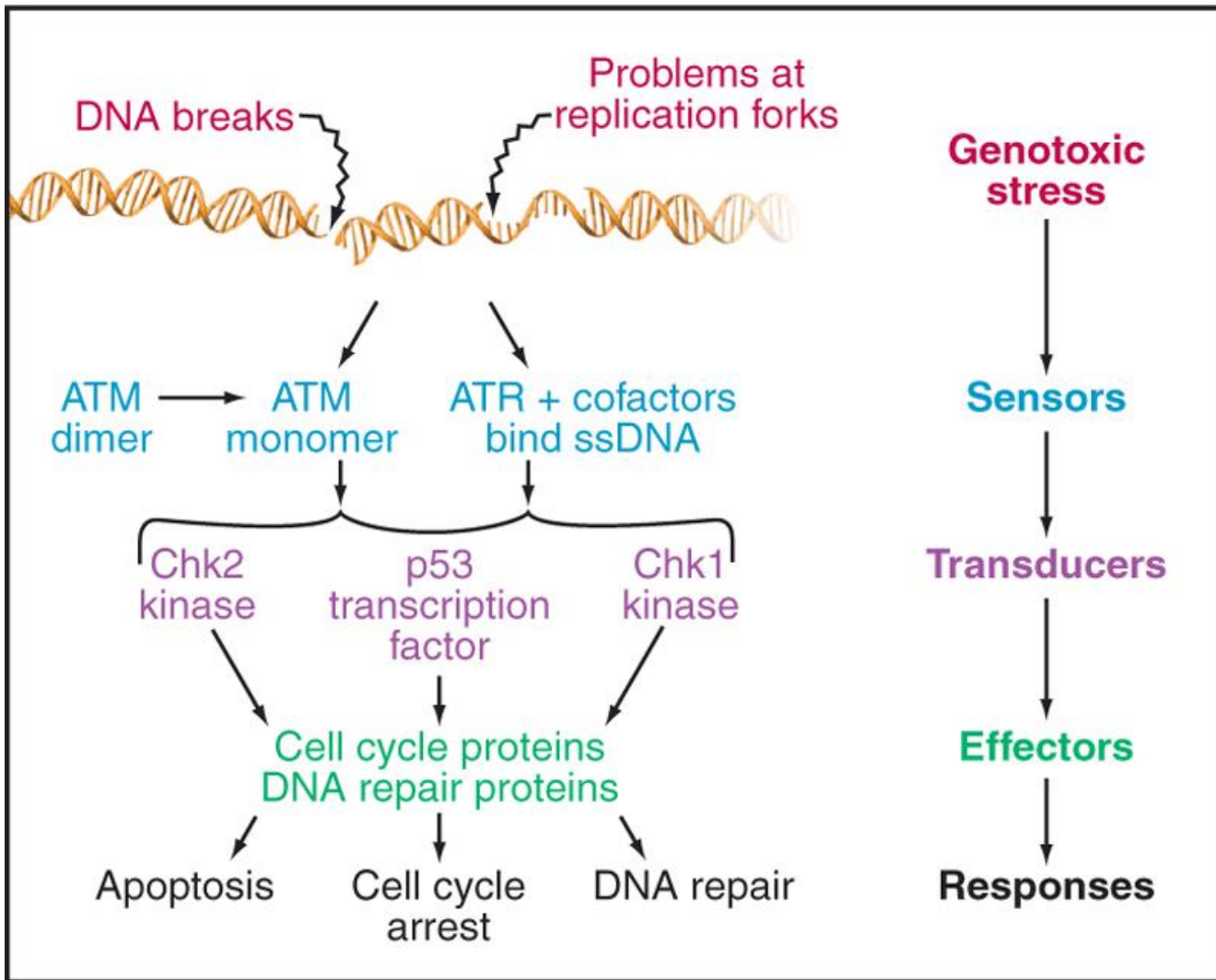
Je okolí pohostinné?

Je DNA poškozena?

Regulace buněčného cyklu

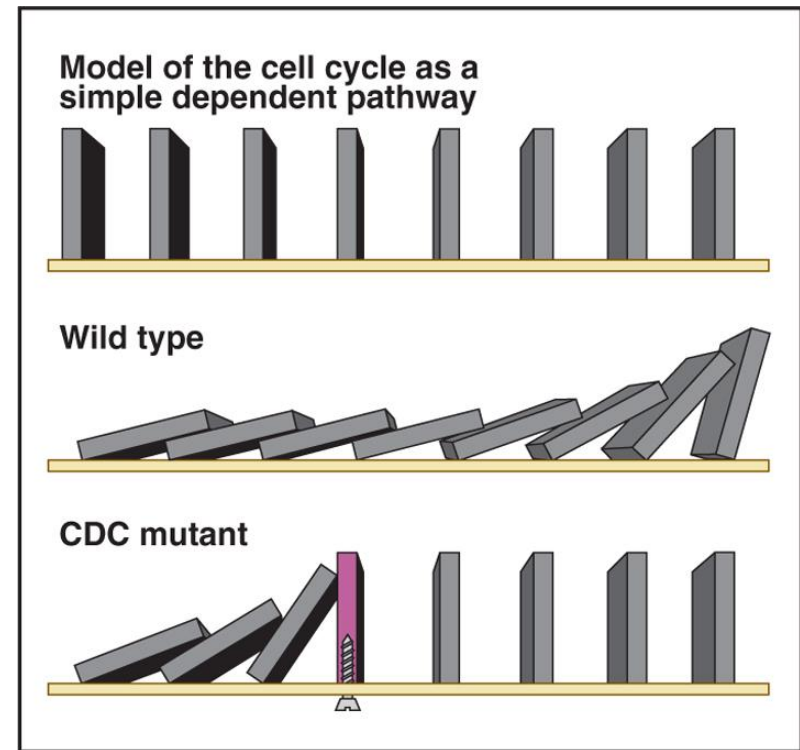


Aktivace kontrolního bodu v G₁



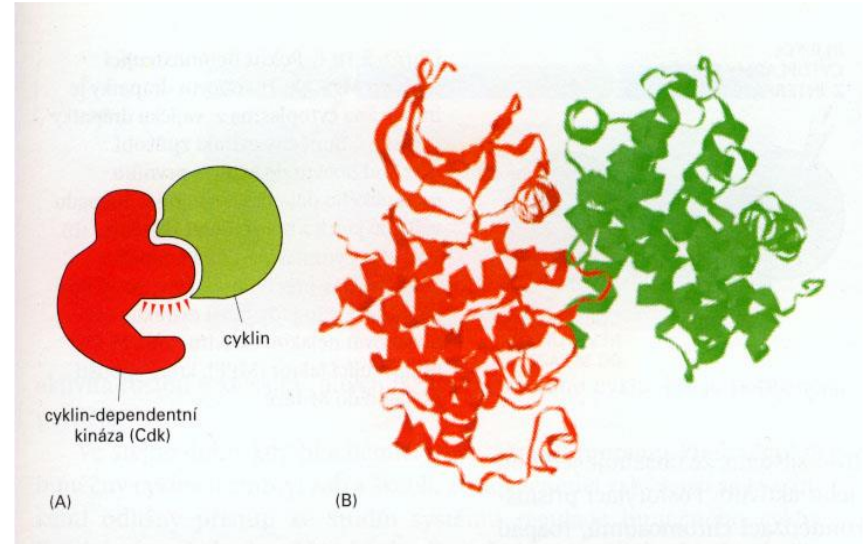
Modely buněčného cyklu

- domino
 - následující událost nezačne před předcházející
- budík
 - existuje nezávislý měřič času, který řekne, kdy se má spustit další fáze
- skutečnost
 - kombinace obou
 - domino
 - mitóza nezačne před úplnou replikací DNA
 - budík
 - buněčný cyklus je ovlivněn také faktory vnějšího prostředí



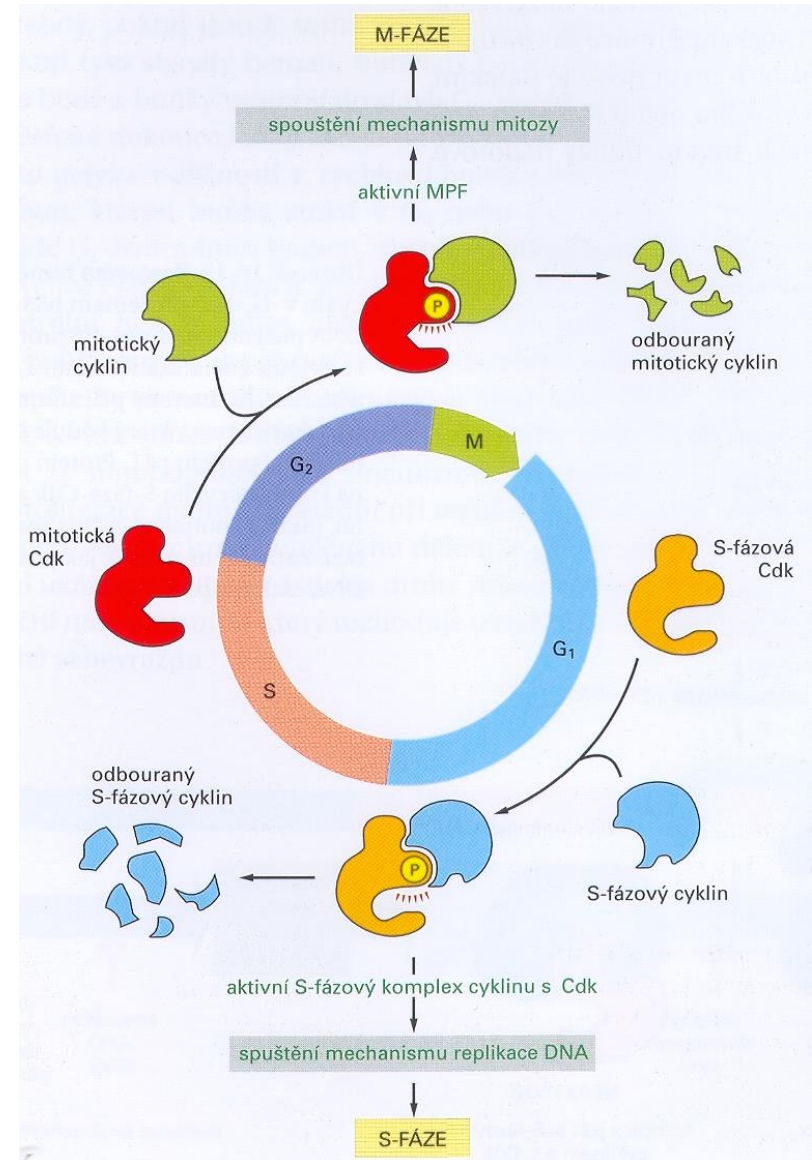
Cykliny

- katalytické podjednotky aktivních komplexů cyklin-cyklin-dependentní kináza (CDK)
 - 8 cyklinů (A-H)
 - nemají enzymovou aktivitu
- jejich buněčná hladina výrazně osciluje během buněčného cyklu vlivem transkripční regulace a různě rychlé degradace proteinu
 - změna koncentrace vede ke změně aktivity příslušné CDK



Cykliny

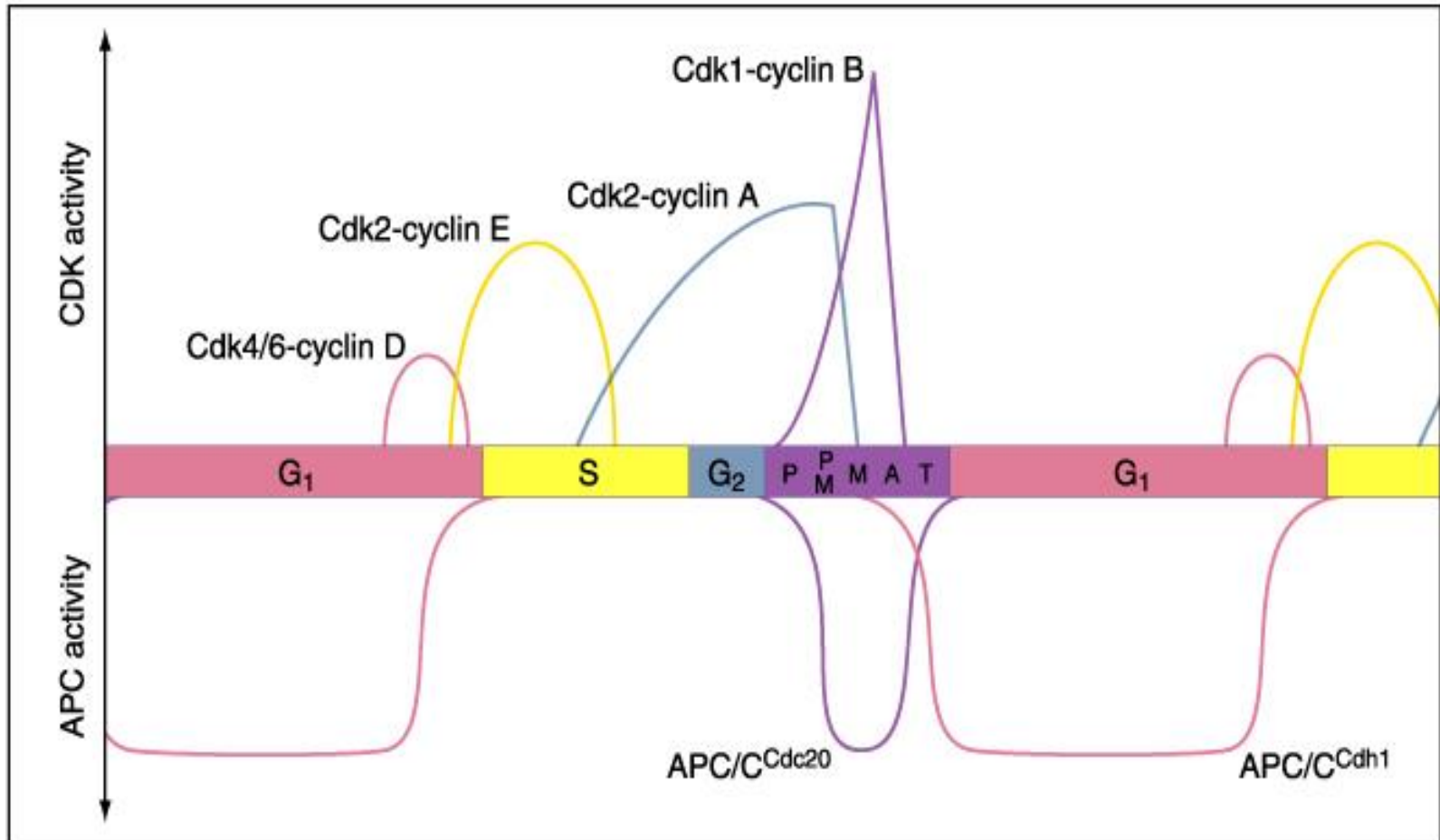
- v komplexu s CDK určují jejich substrátovou specifitu
- různé varianty cyklinů v různých fázích cyklu
 - G_1 – cykliny D1, D2 a D3
 - přechod G_1/S – cyklin E
 - později cykliny A a B



Cyklin-dependentní kinázy

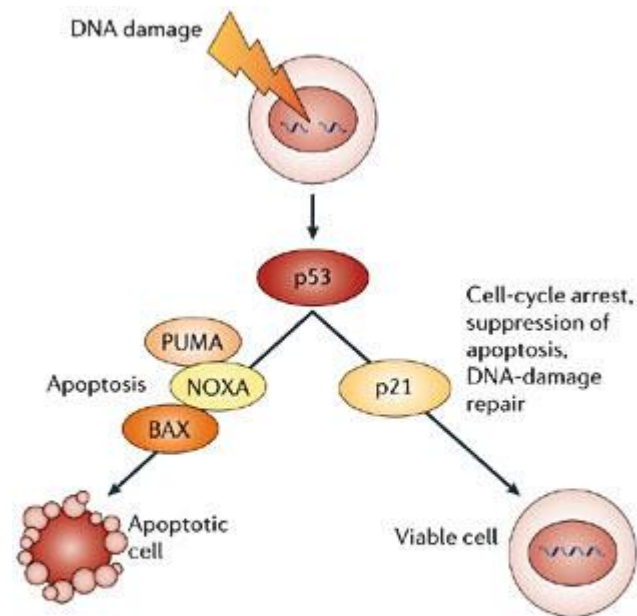
- enzymy fosforylující specifické cílové proteiny
 - výsledkem je většinou aktivace těchto proteinů
 - malé proteiny (34- 40 kDa), serin/threonin proteinkinázy
 - aktivní pouze v komplexu s příslušnými cykliny
 - struktura
 - kinázová podjednotka – katalytická funkce
 - cyklin – regulační funkce a změna konformace CDK na aktivní formu
- živočišná buňka – min. 9 typů (CDK1-CDK9)
- CDK1
 - pravděpodobně jediná nepostradatelná CDK
 - schopna zajistit průběh všech fází buněčného cyklu
 - některé specializované buňky potřebují i jiné CDK
 - některé typy nádorových buněk jsou zcela závislé na další CDK (např. CDK4)
 - ačkoliv buňky, ze kterých vznikají, ne (buňky normální mléčné žlázy vs. buňky karcinomu prsu)
 - terapeutický potenciál?

Profil CDK v průběhu buněčného cyklu



Inhibitory cyklin-dependentních kináz

- vazbou na CDK tlumí její aktivitu
- protein p21
 - vazbou na E/CDK1 zabrání vstupu do S fáze
 - intenzivně syntetizován při poškození DNA
 - vazba na CDK a přerušení buněčného cyklu
 - buňka může uskutečnit reparaci
 - inhibiční účinek p21 navozen nahromaděním aktivního proteinu p53

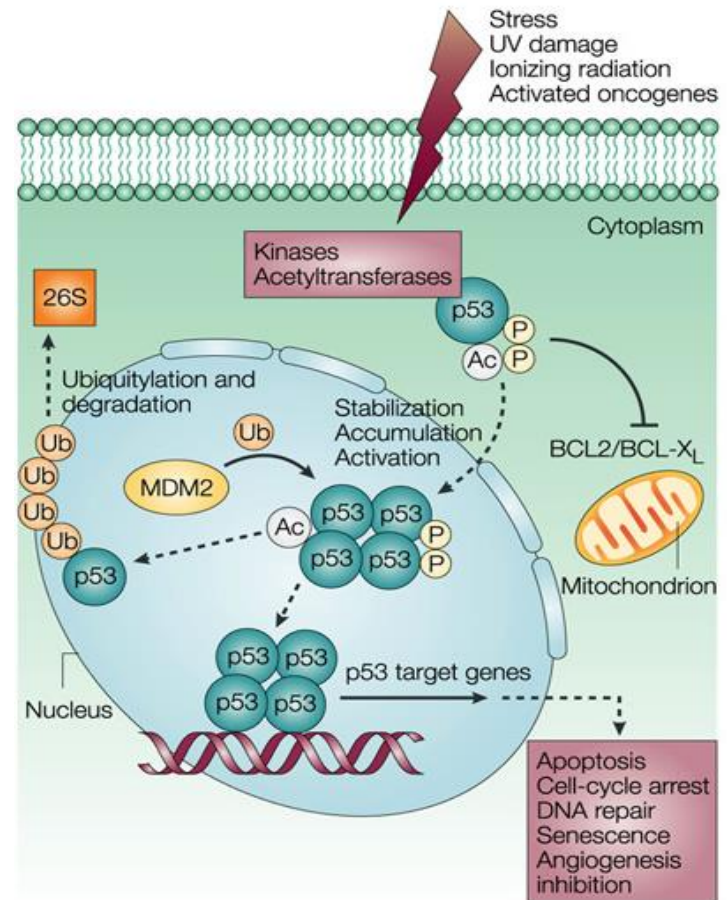


Geny účastníci se regulace buň. cyklu

- protoonkogeny
 - regulují transkripci genů, jejichž produkty (cykliny a CDK) se podílí na řízení cyklu
 - geny myc, fos a jun
 - myc gen
 - vazba růstového faktoru na receptor – přenos signálu do jádra, nárůst koncentrace proteinu myc, pak pokles (negativní zpětná vazba)
 - překonání G_1 kontrolního bodu
 - zvýšená exprese myc
 - deregulace proliferace
 - potlačení exprese myc
 - buňky se nedělí ani v přítomnosti růstových faktorů
- tumor-supresorové geny
 - jejich produkty se uplatňují při inhibici proliferace a růstu buněk
 - podílí se na zastavení cyklu především v G_1
 - jejich inaktivace způsobuje nekontrolované dělení buňky
 - Rb protein
 - hl. negativní regulátor buněčného cyklu, řídí přechod G_1/S
 - aktivita řízena de-/fosforylací (pomocí CDK4/6 + cyklin D)
 - mutace RB vede k retinoblastomu (nádor sítnice)
 - p53
 - inhibitory cyklin-dependentních kináz
 - pro-apoptické
 - Bcl

Protein p53

- gen TP53, chromozom 17p13.1
- jaderný protein (53 kDa)
 - aktivní jako fosforylovaný tetramer, transkripční faktor
- negativní regulátor přechodu G₁/S
 - zvyšuje expresi inhibitorů b. cyklu
 - p21
 - aktivuje reparaci DNA
 - zvyšuje expresi GADD45 – excizní oprava DNA
 - indukuje apoptózu
 - při neúspěšné reparaci
- inaktivace obou alel u řady nádorů
 - karcinom tlustého střeva, prsu a plic
- aktivován poškozením DNA
 - ionizující záření, mutageny



**Ionizující záření
Karcinogeny
Mutageny**

**Buňka normální
(wild-type p53)**



**Buňky s mutací
v p53 genů nebo
jeho delecí**



Hypoxie

Poškození DNA

Poškození DNA

**Aktivace p53 a
jeho vazba na DNA**

Neaktivní p53

**Zvýšení transaktivace
cílových genů**

**Nedochází
k zastavení
buněčného
cyklu**

**Nedochází
k DNA
reparaci**

**p21
(CDK inhibitor)**

**GADD45
(DNA reparace)**

**bax
(apoptotický gen)**

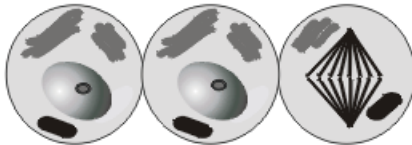
Mutované buňky

G1 arrest

Úspěšná reparace

Neúspěšná repapace

**Expanse buňek
a vznik dalších
mutací**



Normální buňky

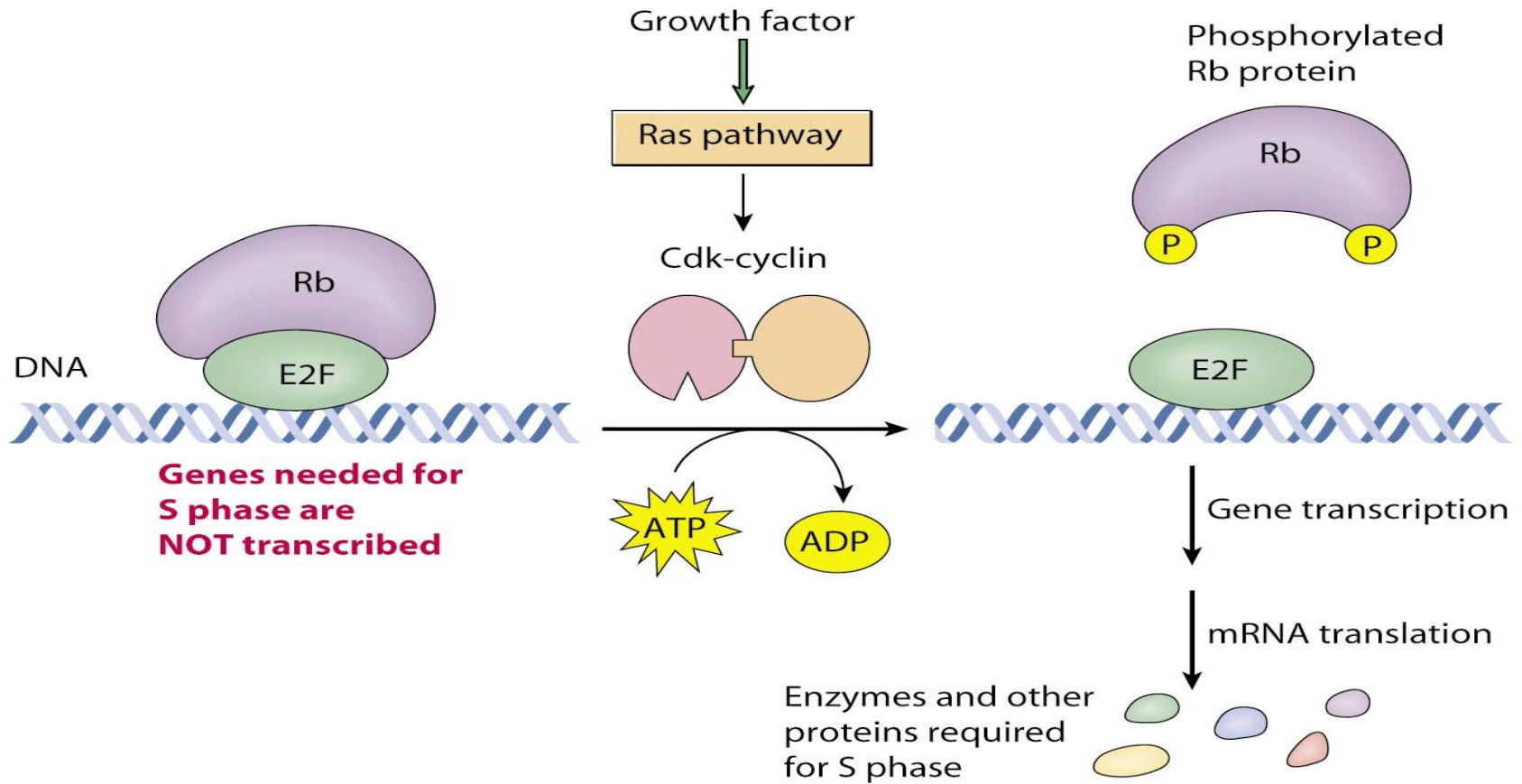


Apoptoza

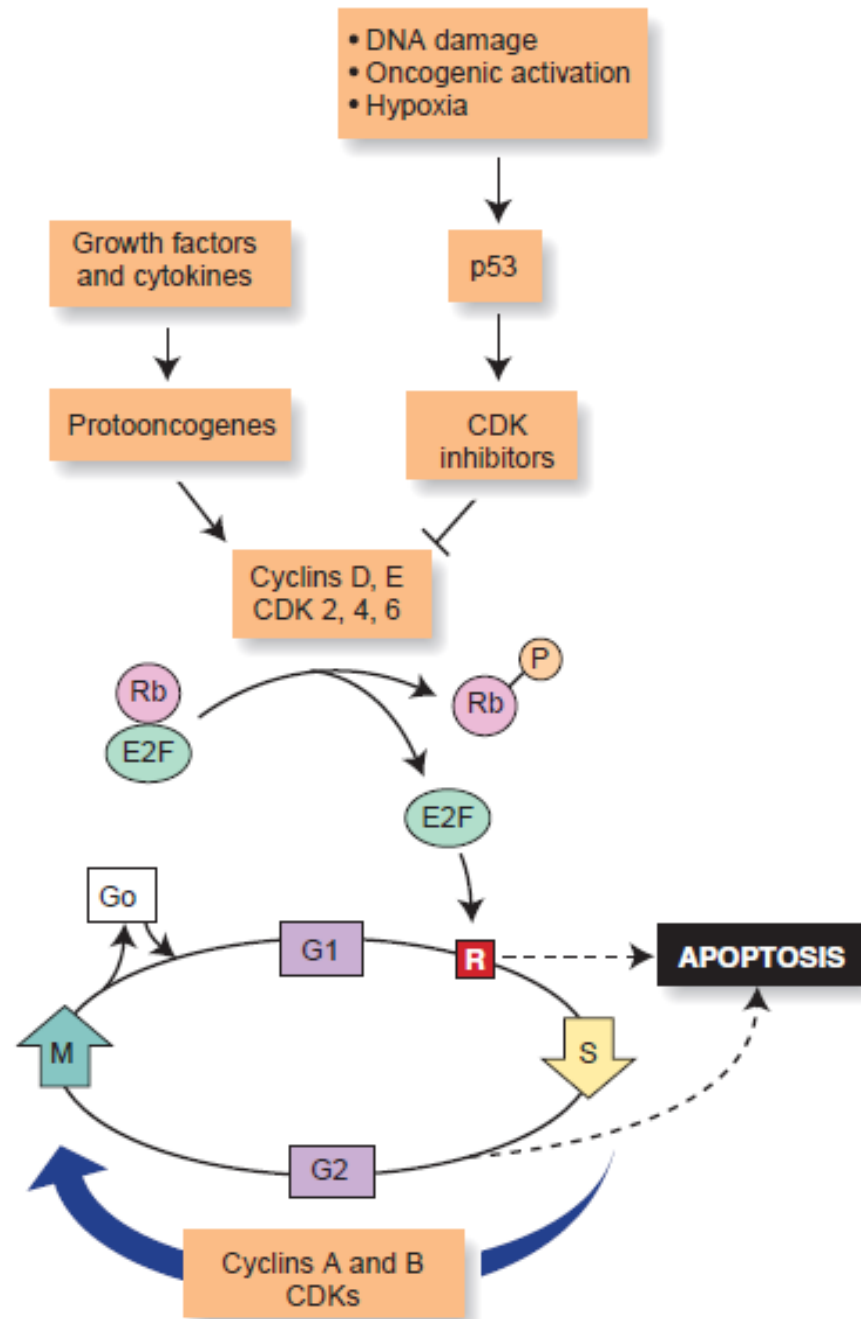


Maligní nádor

Rb protein (kontrolní bod Rb/E2F G₁)



Regulace buněčného cyklu



Nádory - terminologie

- nádor
 - patologický útvar tvořený tkání, jejíž růst se vymkl kontrole organismu
 - benigní
 - roste ohraničeně a metastázy nezakládá
 - maligní
 - ničí okolní tkáně a zakládá metastázy
- novotvar
- nádor
 - primární
 - vzniklý prvotně v určitém orgánu
 - sekundární
 - metastázy

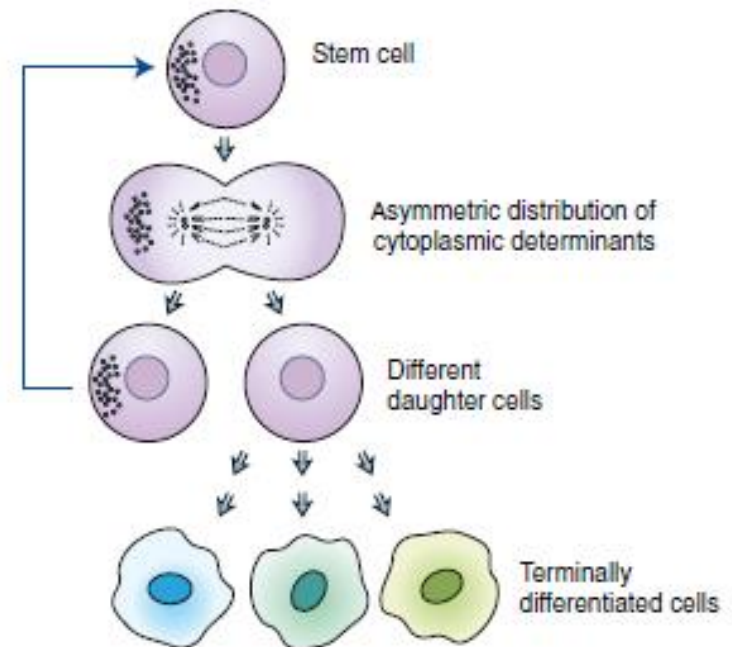
TISSUE TYPE	BENIGN TUMORS	MALIGNANT TUMORS
Epithelial		
Surface	Papilloma	Squamous cell carcinoma
Glandular	Adenoma	Adenocarcinoma
Connective		
Fibrous	Fibroma	Fibrosarcoma
Adipose	Lipoma	Liposarcoma
Cartilage	Chondroma	Chondrosarcoma
Bone	Osteoma	Osteosarcoma
Blood vessels	Hemangioma	Hemangiosarcoma
Lymph vessels	Lymphangioma	Lymphangiosarcoma
Lymph tissue		Lymphosarcoma
Muscle		
Smooth	Leiomyoma	Leiomyosarcoma
Striated	Rhabdomyoma	Rhabdomyosarcoma
Neural Tissue		
Nerve cell	Neuroma	Neuroblastoma
Glial tissue	Glioma	Glioblastoma, astrocytoma, medulloblastoma, oligodendroglioma
Nerve sheaths	Neurilemmoma	Neurilemmal sarcoma
Meninges	Meningioma	Meningeal sarcoma
Hematologic		
Granulocytic		Myelocytic leukemia
Erythrocytic		Erythrocytic leukemia
Plasma cells		Multiple myeloma
Lymphocytic		Lymphocytic leukemia or lymphoma
Monocytic		Monocytic leukemia
Endothelial Tissue		
Blood vessels	Hemangioma	Hemangiosarcoma
Lymph vessels	Lymphangioma	Lymphangiosarcoma

Benigní vs. maligní nádory

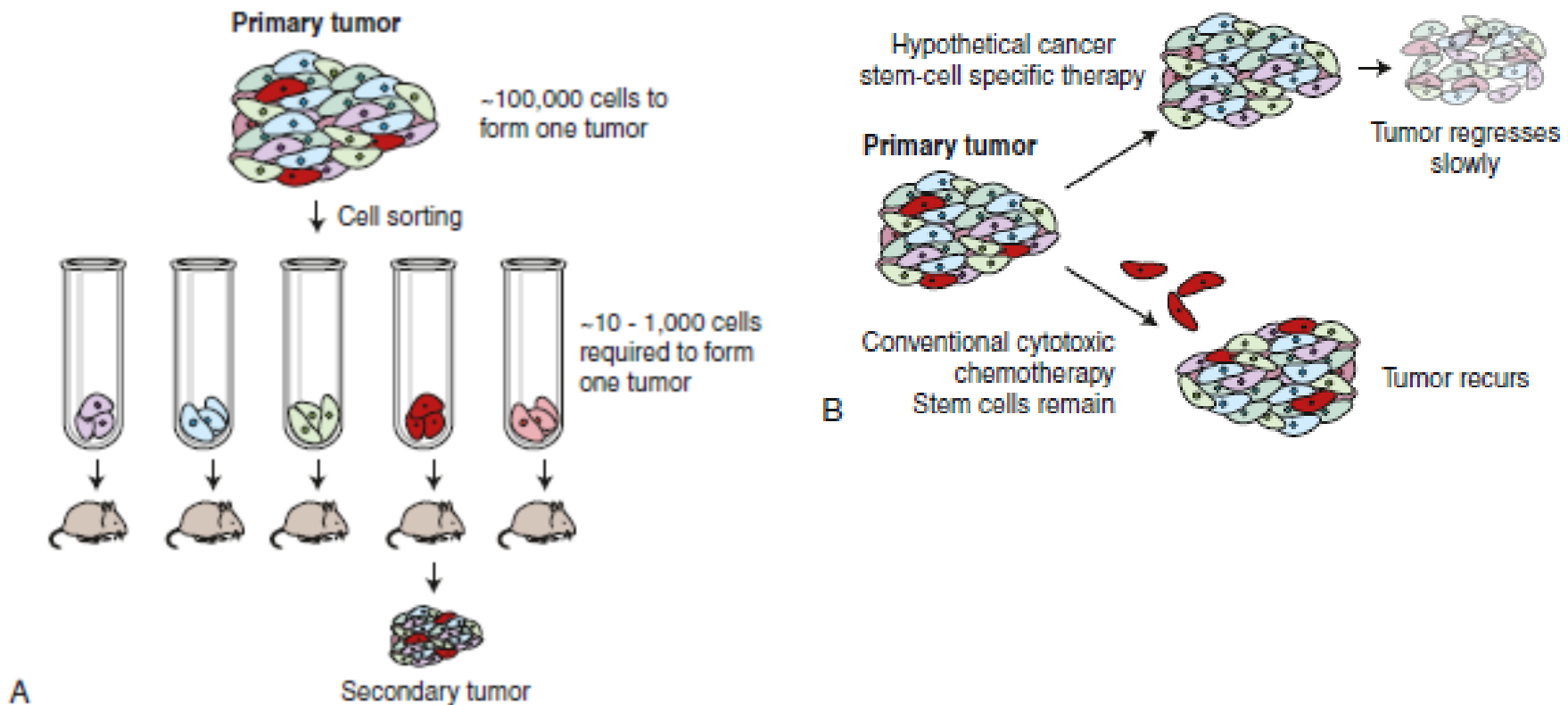
	benigní	maligní
charakteristika buněk	diferencované, připomínají buňky, ze kterých vznikly	nediferencované buňky, anaplazie, atypická struktura
rychlost růstu	většinou progresivní, pomalý	různá, závisí na stupni diferenciaci
způsob růstu	expanduje aniž by invadoval do okolních tkání, většinou s obalem	invazivní růst, výběžky infiltrují okolní tkáň
metastázy	bez metastáz	metastázuje do různých částí těla

Kmenové buňky

- kmenové buňky
 - sebeobnova
 - schopnost diferencovat v různé buněčné typy



Koncept nádorové kmenové buňky



Jsou nádory mono- nebo polyklonální?

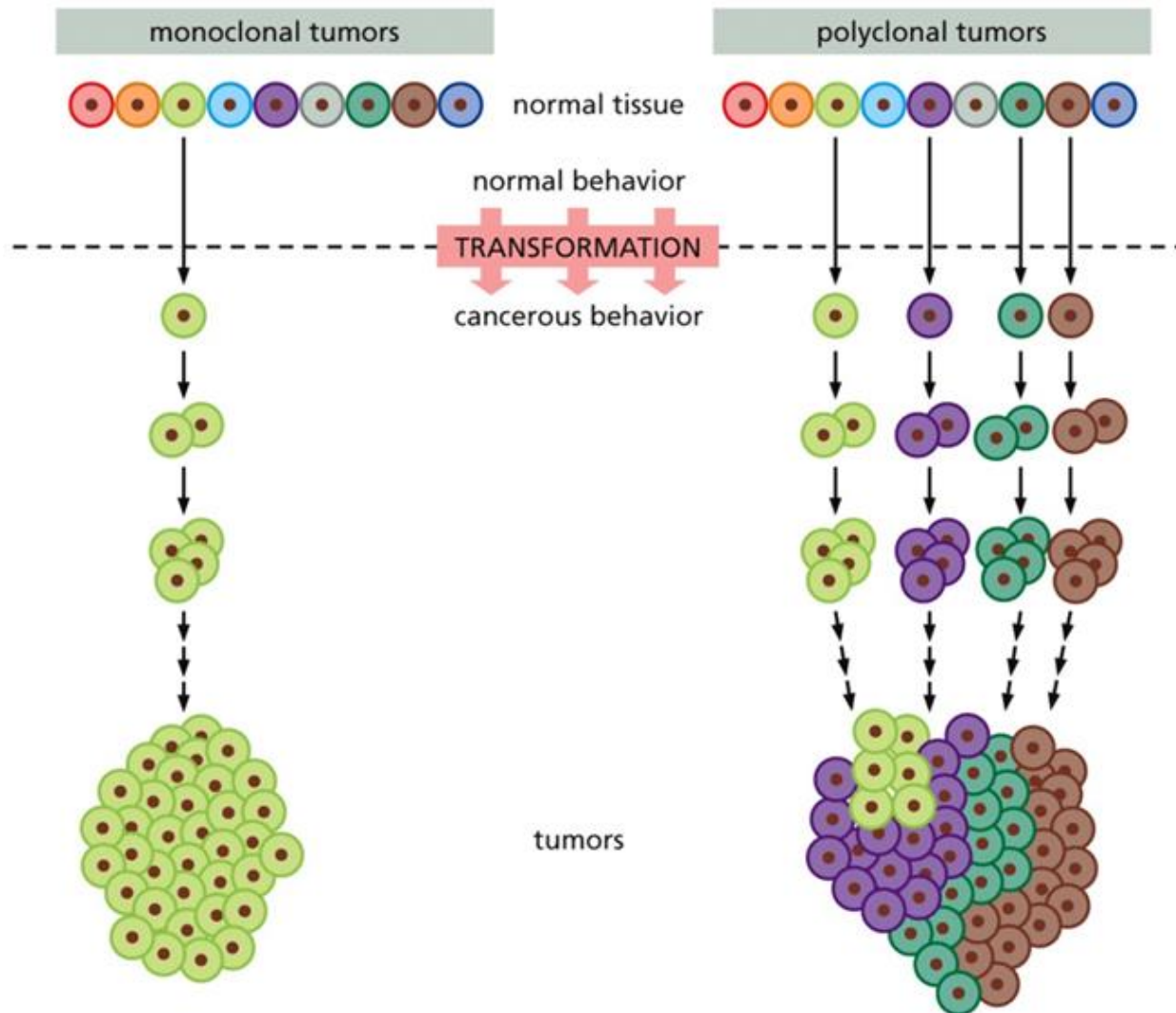


Figure 2.19 The Biology of Cancer (© Garland Science 2014)

Charakteristiky nádorových buněk

- abnormální a rychlá proliferace
- ztráta diferenciacce
 - = anaplazie
 - morfologické změny buněk
 - často aneuploidie
 - atypické mitotické figury
- pleomorfismus
 - variabilita velikosti a tvaru buněk a jadra
- grading nádorů
 - cytologický/histologický
 - podle stupně diferenciacce a počtu proliferujících buněk
 - čím jsou buňky podobnější normální tkáň tím nižší grade

Normální vs. nádorová tkáň

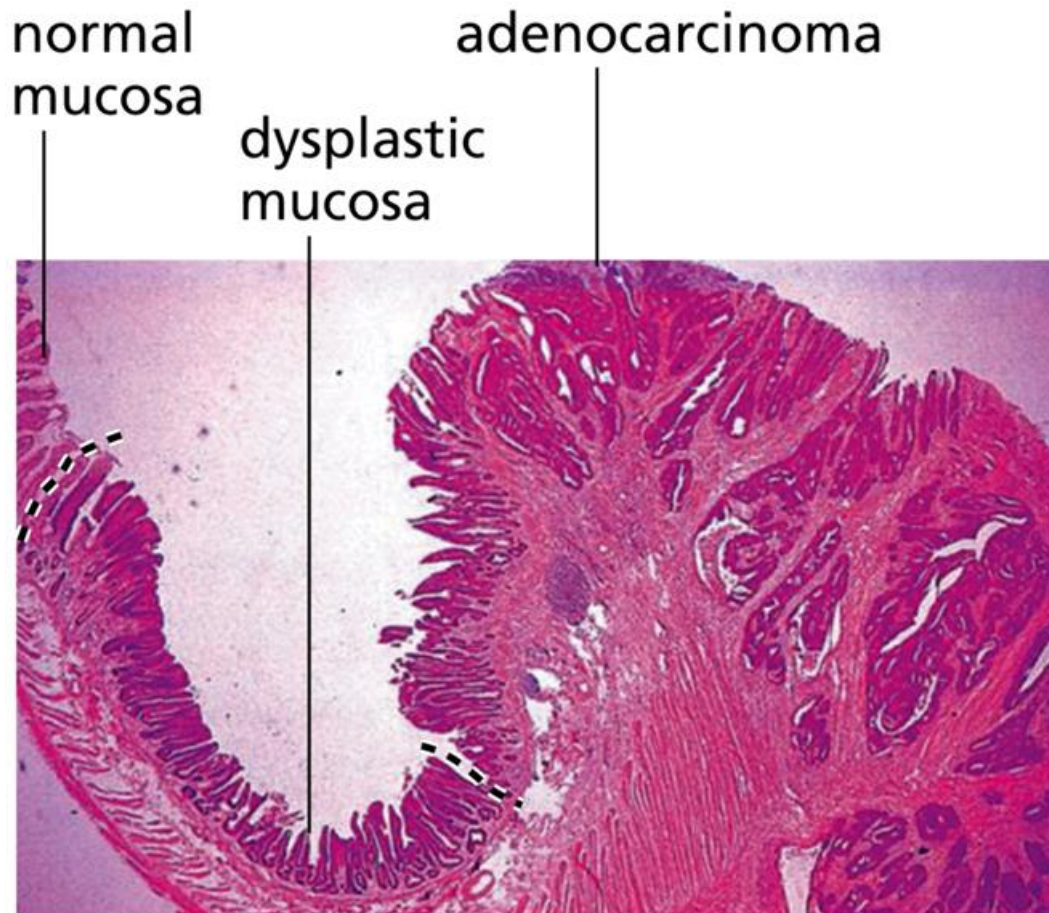
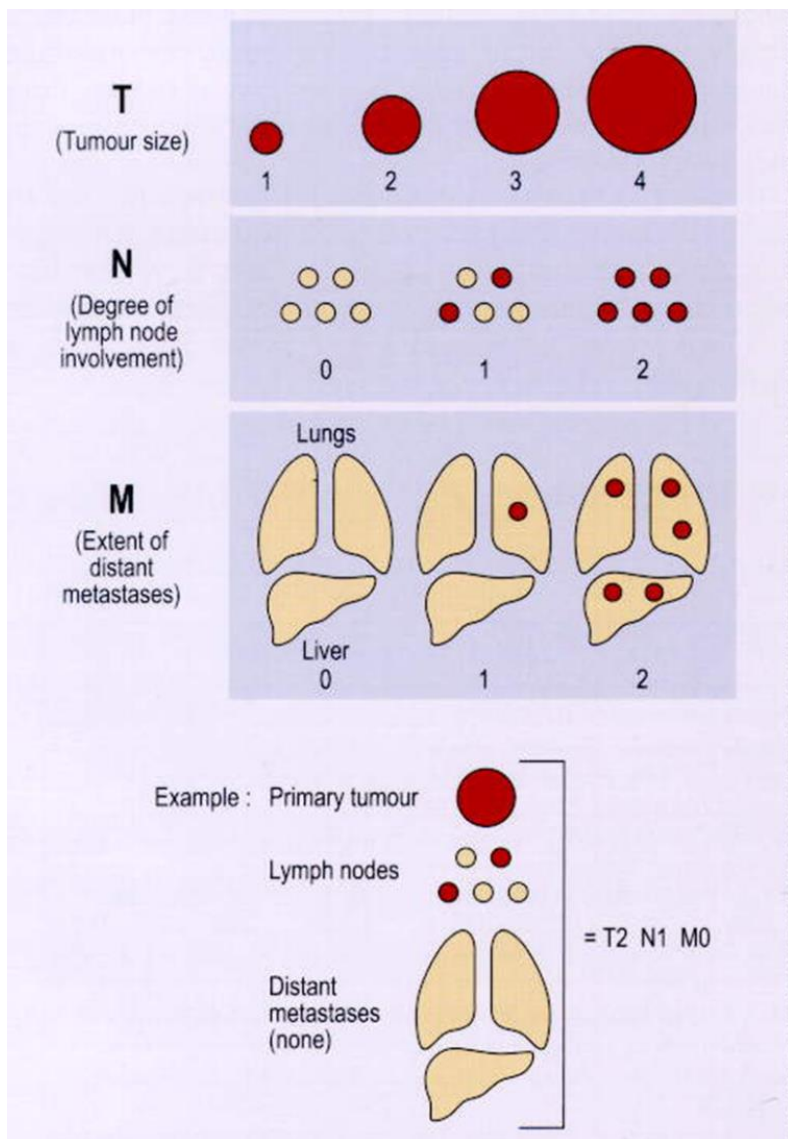


Figure 2.1a The Biology of Cancer (© Garland Science 2014)

Patomorfologické vyšetření

- **typing**
 - histologická klasifikace, určení typu nádorového procesu
 - klasifikační schéma – ICDO kód
- **grading**
 - stupeň diferenciacce
 - zásadní vliv na léčbu
 - různá schémata pro různé typy nádorů
 - Gleasonovo skóre
- **staging**
 - anatomický rozsah choroby
 - TNM klasifikace
 - popis primárního nádoru
 - podle velikost a bariér, které růstem překonal
 - popis uzlinových metastáz
 - počet a lokalizace postižených uzlin
 - popis vzdáleného metastatického postižení

TNM klasifikace



Změny u nádorových buněk

- genetická nestabilita
 - častá aneuploidie
 - intrachromozomální
 - inzerce, delece, amplifikace
 - mikrosatelity
 - bodové mutace
- nezávislost na růstových faktorech
 - růst nádorových buněk v médiu bez séra
- ztráta kontaktní inhibice
 - vysvětlení
- ztráta soudržnosti a adheze
 - uvolnění povrchových buněk nádoru
 - kadherin-katenin-aktin
 - regulace migrace, apoptózy a buněčného cyklu
 - méně E-kadherinu na povrchu buňky

Změny u nádorových buněk

- „přichycení k okolí“
 - oddělení normální buňky od ostatních nebo od ECM vyvolá apoptózu
 - anoikis
 - neplatí pro nádorové buňky
- komunikace mezi buňkami
 - změny proteinů gap junctions
- délka života
 - u normálních buněk je počet dělení omezen
 - 50 při *in vitro* kultivaci
 - nádorové buňky se dělí bez omezení
 - delší telomery, více enzymu telomerázy
- exprese antigenů
 - často antigeny embryonálních buněk tkáně, ze které jsou odvozeny

Změny u nádorových buněk

- tvorba enzymů,
hormonů a dalších látek
 - degradační enzymy
 - tvorba hormonů
 - produkce látek s
prokoagulačním
působením
- změny cytoskeletu
 - abnormální
intermediální filamenta,
aktinová filamenta nebo
mikrotubuly

Srovnání normální a nádorové buňky

CHARACTERISTICS	NORMAL CELLS	CANCER CELLS
Growth	Regulated	Unregulated
Differentiation	High	Low
Genetic stability	Stable	Unstable
Growth factor dependence	Dependent	Independent
Density-dependent	High	Low inhibition
Cell-to-cell adhesion	High	Low
Anchorage dependence	High	Low
Cell-to-cell communication	High	Low
Cell life span	Limited	Unlimited
Antigen expression	Absent	May be present
Substance production (<i>e.g.</i> , proteases, hormones)	Normal	Abnormal
Cytoskeletal composition and arrangement	Normal	Abnormal

Metabolismus normální a nádorové buňky

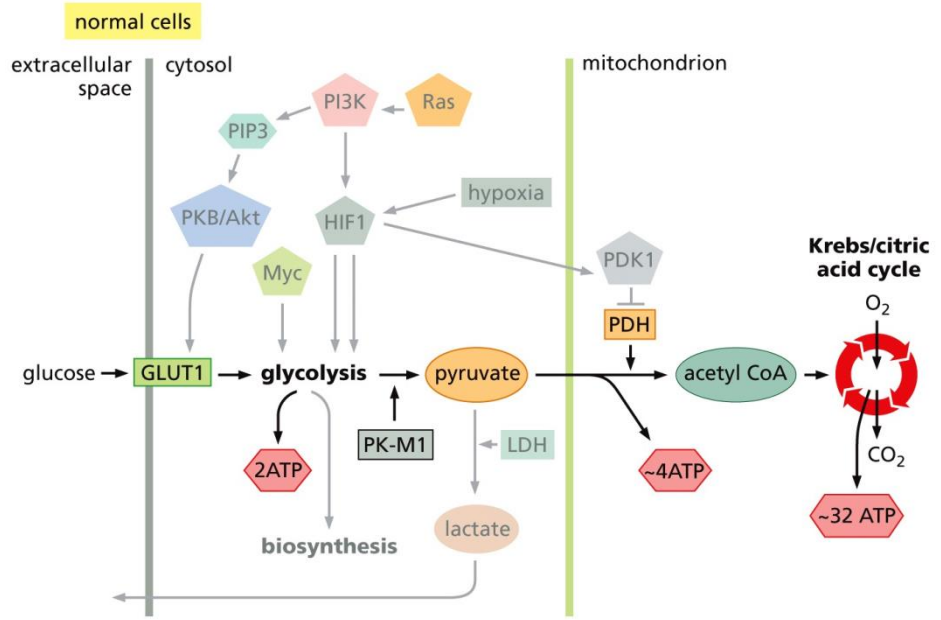


Figure 2.22a The Biology of Cancer (© Garland Science 2014)

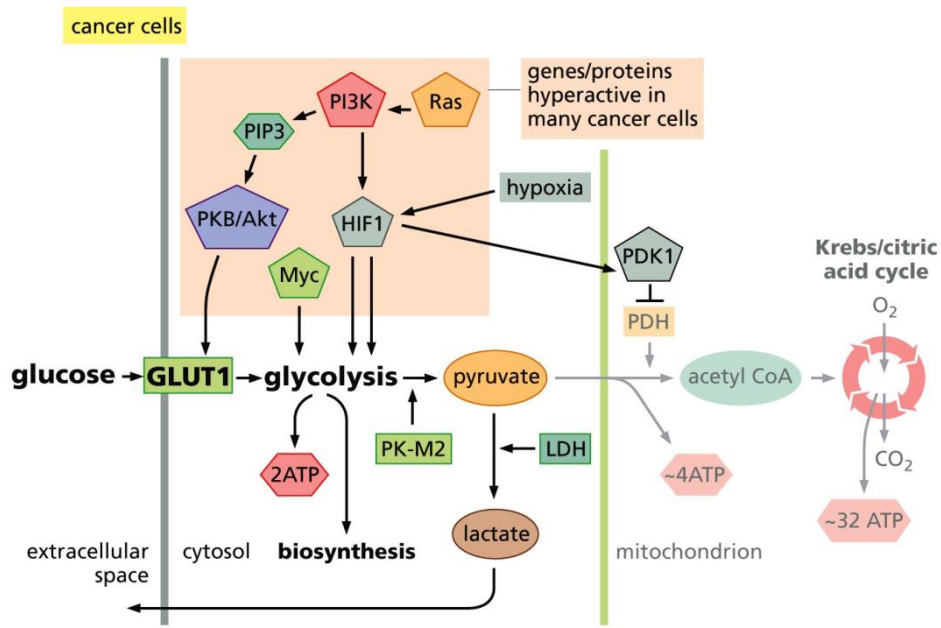


Figure 2.22b The Biology of Cancer (© Garland Science 2014)

Invazivita a metastázování

- šíření do tělních dutin
 - často do peritoneální
 - spojeno s akumulací tekutiny
- metastáza
 - vznik sekundárního nádoru v místě vzdáleném od primárního nádoru
 - často jsou zachovány charakteristiky primárního nádoru
 - někdy jsou detekovány dříve než primární nádor
 - nádor ledviny – metastázy v plicích
- šíření nádorových b.
 - lymfou
 - krví
 - GIT, pankreas a slezina – krev do jater
- sentinelová uzlina
 - první spádová lymfatická uzlina v daném směru od zhoubného nádoru
- někdy metastázy ve vzdálených místech
 - vhodné mikroprostředí
 - transferin v plicích

Mechanizmy nádorové metastázy

Carcinoma in situ

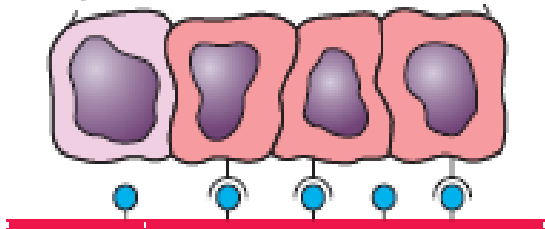
Basement membrane



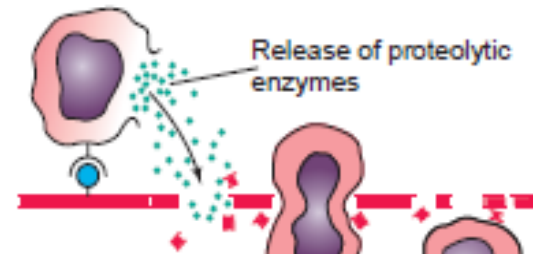
A cancer cell becomes capable of invasion (expresses surface adhesion molecules)



Tumor cell adhesion molecules bind to underlying extracellular matrix

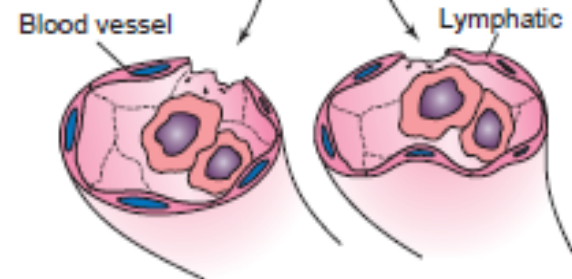


Tumor cells disrupt and invade extracellular matrix

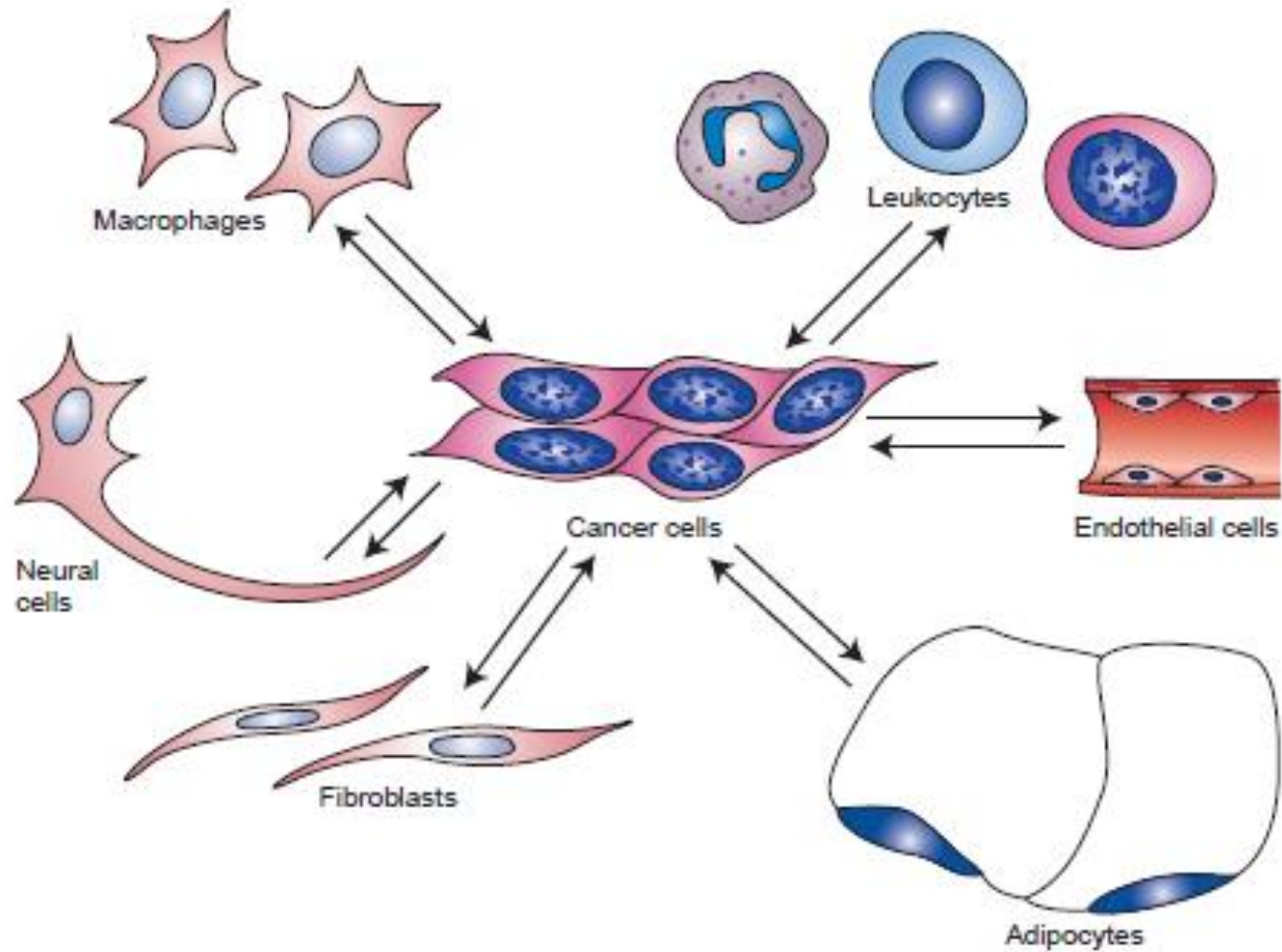


Repeated binding to and dissolution of extracellular matrix

Tumor cells metastasize by way of blood vessels or lymphatics



Mikroprostředí nádorové buňky



Růst nádoru

- závisí na
 - počet dělících se buněk
 - trvání buněčného cyklu
 - poměr zaniklých a nových buněk
- nádory
 - více dělících se buněk
- růstová frakce
 - dělící se b./b. v klidové fázi
- detekce nádoru
 - od velikosti 1 cm
 - 10^9 buněk
 - po 35 děleních 10^{12} b.
 - dostatečné k usmrcení

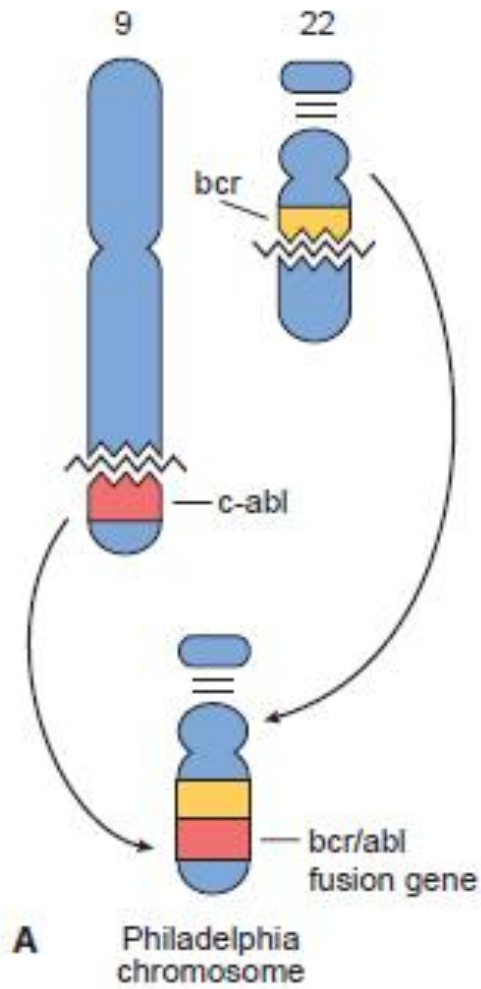
Molekulární patogeneze nádorů - geny

- protoonkogeny
 - kódují normální buněčné proteiny
 - růstové faktory, jejich receptory a signální molekuly, transkripční faktory podporující růst b.
 - C-myc
 - mutací vzniká onkogen
 - zvýšená aktivita
- tumor-supresorové geny
 - mutace snižující jejich aktivitu podporuje vznik nádoru
 - RB gen
 - normálně brání dělení
 - TP53
 - normálně spouští apoptózu je-li poškozena DNA

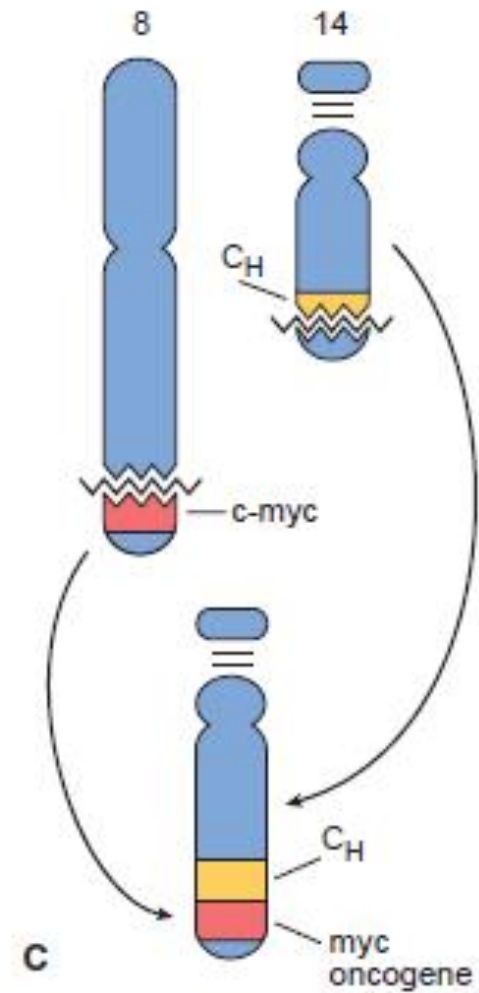
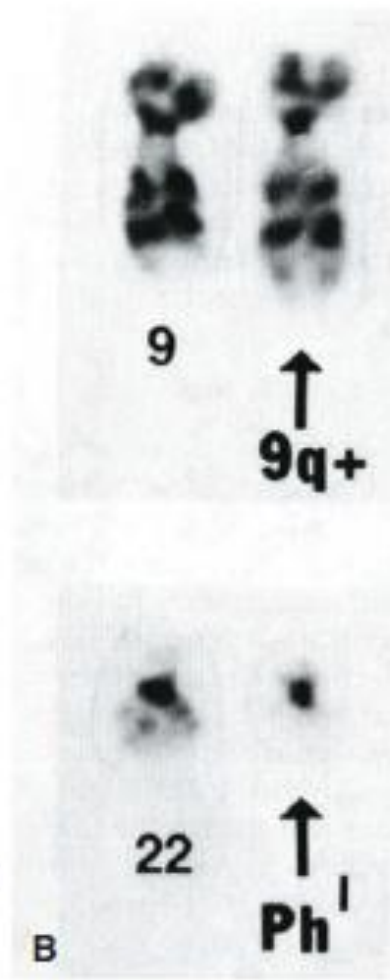
Aktivace onkogenu

- různé genetické změny
 - bodová mutace
 - Ras
 - chromozomální translokace
 - Burkittův lymfom
 - protoonkogen c-myc z chrom. 8 na chrom. 14 do blízkosti genu pro těžký řetězec Ig
 - chronická myeloidní leukemie
 - translokace 9, 22
 - vzniklý hybridní onkogenní bcr-abl podporuje proliferaci b.
- genová amplifikace
 - receptor 2 pro lidský epidermální růstový faktor (HER-2/neu)
 - často amplifikovaný u nádorů prsu
 - Herceptin – monoklonální protilátka proti HER-2

Aktivace onkogenu chrom. translokací



Chronická myeloidní leukemie

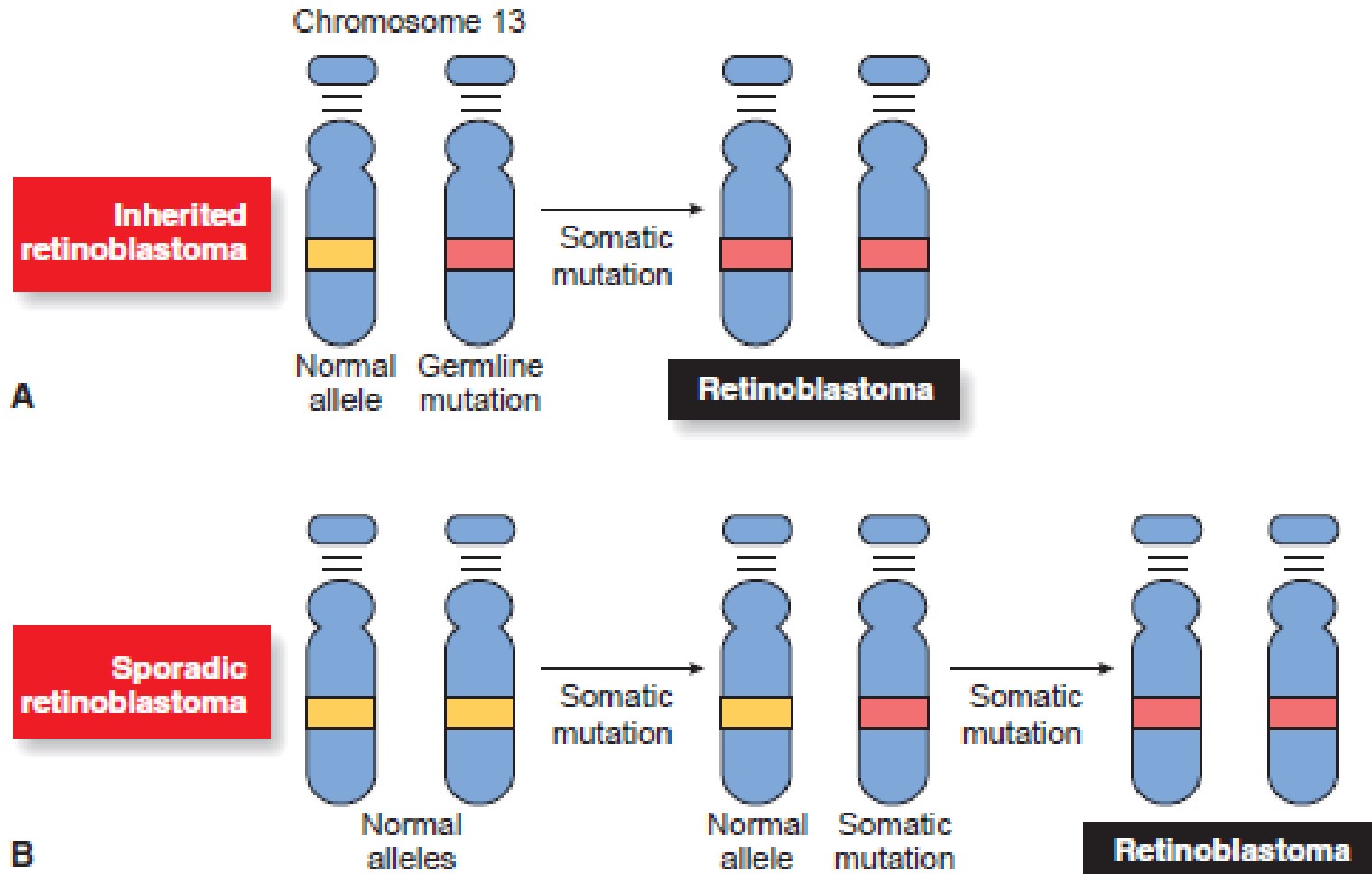


Burkittův lymfom

Inaktivace tumor supresorového genu

- protein p53
 - mutovaný u nádorů plic, prsu a kolorekta
- dvou zásahová hypotéza karcinogeneze
 - první a druhý zásah
 - úplná ztráta funkce
 - dědičná forma RB
 - mutace od rodiče – ve všech buňkách těla
 - druhý hit postihne buňku retiny
 - ztráta heterozygosity
 - sporadická forma
 - 2 mutace musí postihnout jednu buňku

Vznik retinoblastomu

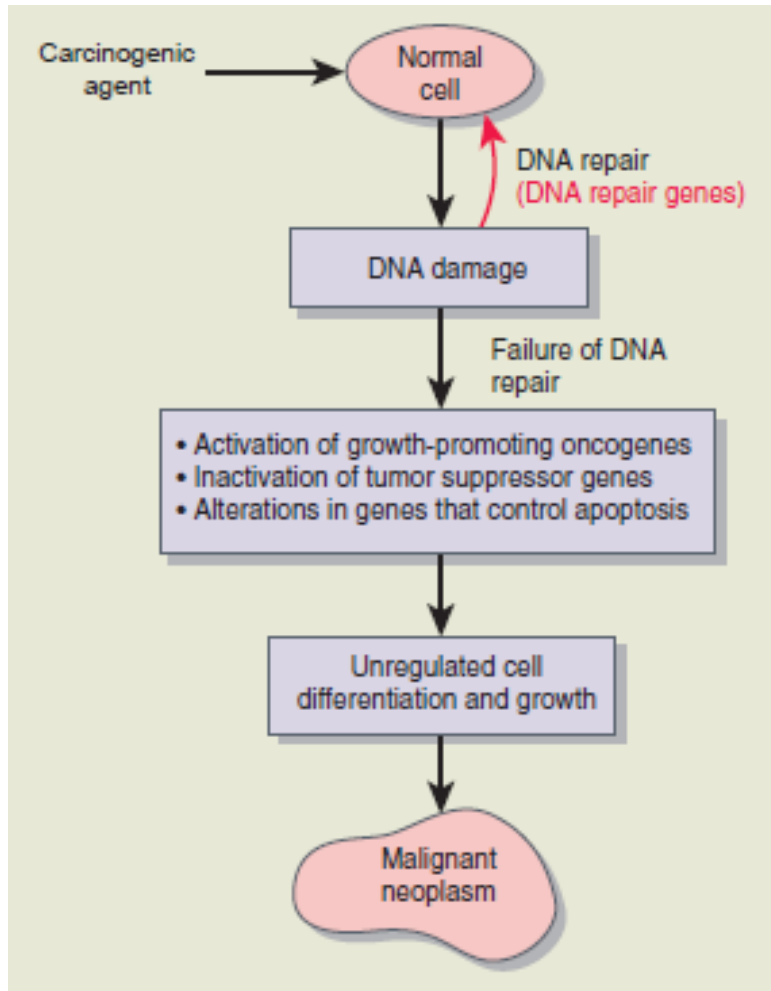


Epigenetické mechanismy

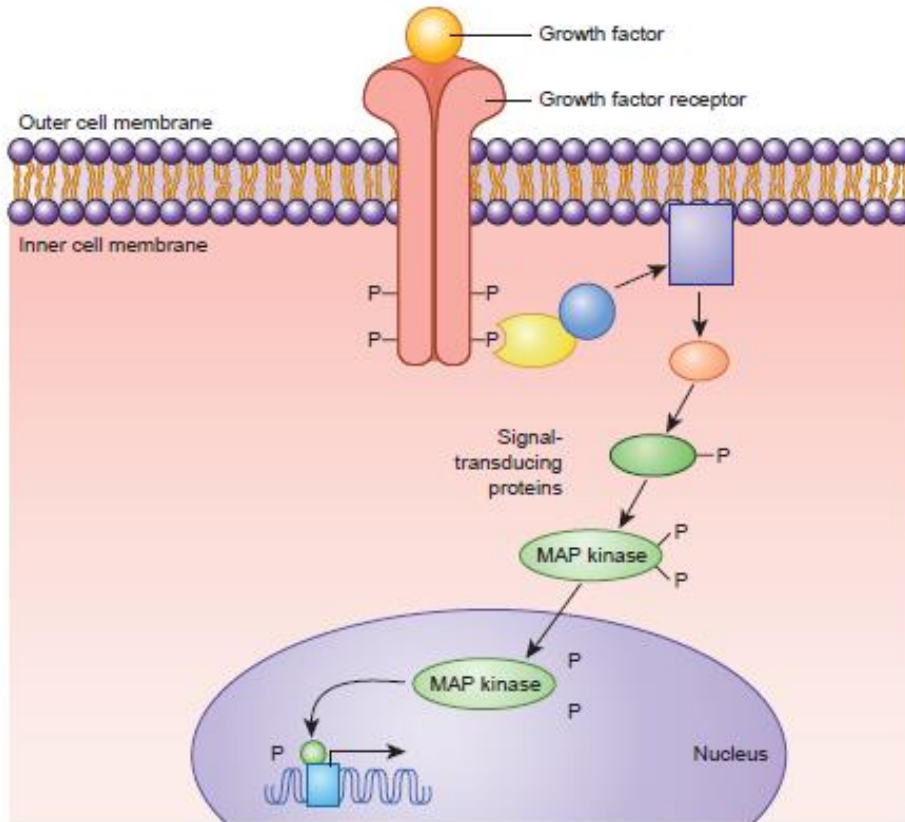
- změna genové exprese bez změny DNA
- mechanismus inaktivace
 - metylace DNA
 - může představovat 1. zásah
- léky s hypometylačním efektem
 - azacitidin, decitabin
 - myelodysplastický syndrom - léčba

Molekulární a buněčné dráhy

Poruchy reparace DNA



Defekty signálních drah růstových faktorů



- mutace v genech kontrolujících signalizaci růstového faktoru
- př. CML
 - mutace protoonkogenů kontrolujících tyrozin kinázy

Další dráhy

- abnormální apopóza
 - Ras
 - mutace TP53
 - TRAIL
 - stabilizace mitochondrií
 - metylace kaspázy 8
 - NF- κ B
 - Bcl-2 (antiapoptotický efekt)
- abnormální stárnutí
 - telomeráza

Aktivovaná angiogeneze

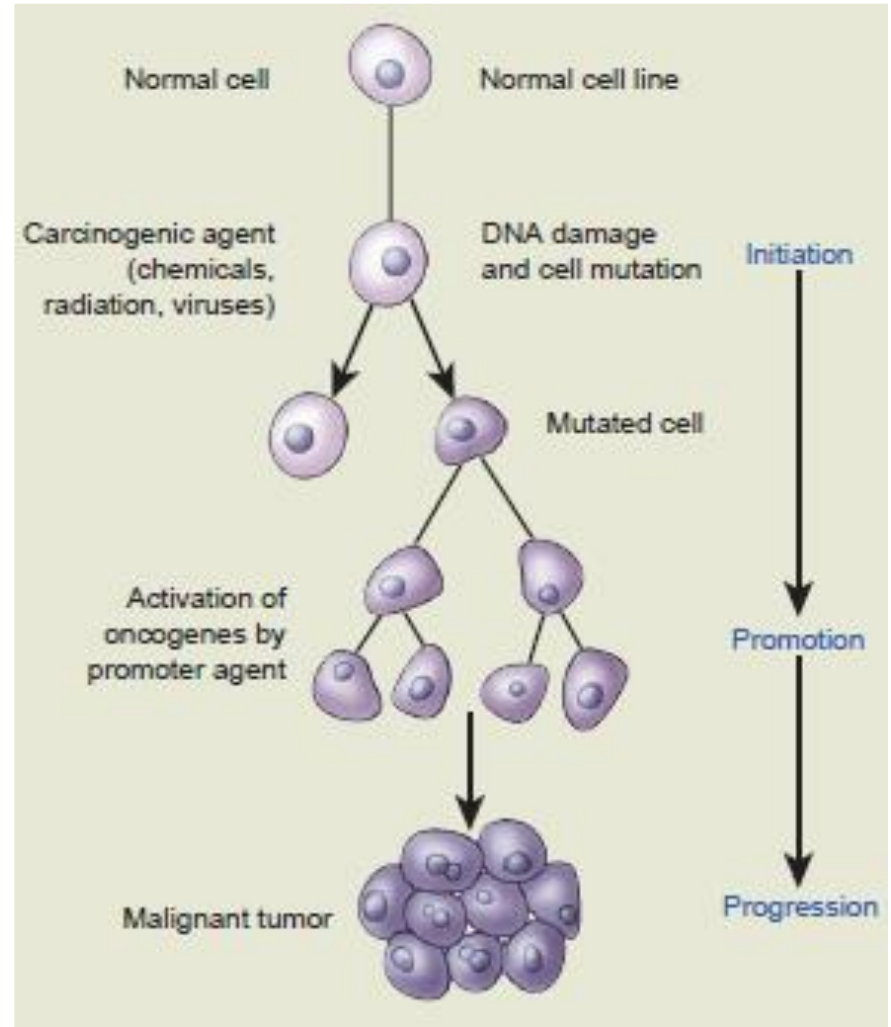
- ↑ tvorba angiogenních faktorů
- ztráta angiogenních inhibitorů
 - p53 – regulace trombospondinu-1
- Bevacizumab
 - protilátka proti VEGF
 - léčba CRC, nádorů ledviny, prsu, plic aj.

Mikroprostředí

- různé buněčné typy
 - makrofágy, fibroblasty, endotelie, b. imunitního systému
- extracelulární matrix
- různé mediátory
 - cytokiny, chemokiny, hormony

Karcinogeneze

- stadia
 - iniciace
 - expozice karcinogennímu agens
 - ireverzibilní
 - promoce
 - reverzibilní
 - progrese



Rizikové faktory - dědičnost

- predispozice popsána u 50 typů nádorů
- rakovina prsu
 - BRCA1 (breast carcinoma 1)
 - BRCA2 (breast carcinoma 2)
 - „lifetime“ risk (85 let) – 80 %
 - zvýšené riziko rakovina vaječníků, prostaty, pankreatu, CRC a jiných
- někdy autozomálně dominantní dědičnost
 - RB – 30 % dědičných

Další rizikové faktory

- imunitní systém
 - ↑ incidence nádorů u lidí s imunodeficitem i u transplantovaných s imunosupresivní léčbou
 - také u starších lidí
- nádorové antigeny
 - u většiny nádorových b.
 - unikátní
 - vyskytující se i na normálních buňkách
- hormony

Rizikové faktory – chemické karcinogeny

- karcinogeny reagují
 - přímo
 - nepřímo
 - prokarcinogeny (iniciátory)
 - indukce tvorby radikálů
 - ovlivnění replikace a kontroly buněčného cyklu
 - promotory
 - zesilují karcinogenicitu někt. látek
- faktory životního stylu
 - kouření
 - prokarcinogeny i promotory
 - faktory životního stylu
 - dieta
 - aflatoxiny
 - polycyklické aromatické uhlovodíky
 - aktivovány při tepelné úpravě potravy
 - tuky, vláknina, červené maso
 - obezita, fyzická aktivita
 - alkohol
 - etanol
 - metylace DNA, metabolismus retinoidů
 - acetaldehyd
 - bodové mutace

Kouření jako rizikový faktor

Table 2.6 Relative risk of lung cancer as a function of the number of cigarettes smoked per day^a

	Lifelong nonsmoker	Smokers			
Most recent number of cigarettes smoked (by subjects) per day before onset of disease	—	≥1, <5	≥5, <15	≥15, <25	≥25
Relative risk	1	8	12	14	27

^aThe relative risk indicates the risk of contracting lung cancer compared with that of a nonsmoker, which is set at 1.

From R. Doll and A.B. Hill, *BMJ* 2:739–748, 1950.

Table 2.6 The Biology of Cancer (© Garland Science 2014)

Rizikové faktory – onkogenní viry

- u člověka 4 onkogenní DNA viry
 - HPV
 - 60 genet. rozdílných typů
 - typy 16 a 18 – cervical cancer
 - EBV
 - HBV
 - HHV-8
- 1 retrovirus
 - HTLV-1

Systemové projevy nádorů

- obecné příznaky
 - subfebrilie a febrilie
 - produkce endogenních pyrogenů
 - Il-1, Il-6, TNF- α
 - přenastavení termoregulačního centra
 - prostaglandin E2
 - nechuť k jídlu, úbytek hmotnosti
 - přenastavení centra sytosti v hypotalamu
 - zhoršená průchodnost GITu
 - změna prahu vnímání chutí
 - nádorová kachexie
 - nechutenství, ztráta hmotnosti
 - svalová atrofie
 - projevy snížené imunity
 - infekce
 - častější, závažnější, hůře a déle reagující na léčbu
- hematologické příznaky
 - anemie
 - leukocytóza
 - trombocytóza
 - hyperkoagulace

Paraneoplastické syndromy

- příznaky nepravidelně doprovázející některé nádory
- př. produkce ACTH
 - v buňkách bronchogenního nádoru
 - zvýšená tvorba adenomem hypofýzy