

# Nádorová transformace

Mgr. Katarína Kuricová

# Základní pojmy

## Nádor, tumor, neoplazma, novotvar

- je nová a abnormální tkáň v mnohobuněčném organismu, která v tomto organismu nemá fyziologickou funkci a roste neregulovaným způsobem
- je geneticky podmíněný abnormální přírůstek buněčné tkáňové hmoty klonálního charakteru. Jeho růst není v koordinaci s růstem okolních tkání a rovnovážným stavem organismu

# Klasifikace nádorů I

podle schopnosti infiltrovat se do jiné tkáně

- ▶ **Benigní (nezhoubné):** zůstávají v místě svého vzniku, nemigrují, neinvadují jiné tkáně.
- ▶ **Maligní (zhoubné):** pronikají do okolních tkání a prostřednictvím krevního a lymfatického systému do celého těla, v nových tkáních vyvolávají tvorbu sekundárních nádorů (metastází)
- ▶ Z tohoto pohledu lze klasifikovat nádory na **primární** a **sekundární**.

# Klasifikace nádorů II

podle typu buněk (tkání), ze kterých vznikají

- ▶ **karcinomy** – nádory epiteliálních buněk (asi 80-90% lidských nádorů)
- ▶ **sarkomy** – pevné nádory konektivních tkání – svalů, kostí, chrupavky
- ▶ **leukémie a lymfomy** - odvozené od hematopoietických buněk a buněk imunitního systému
- ▶ **neuroektodermální** - nádory odvozené z nervové tkáně
- ▶ **germinální nádory** – odvozené z totipotentní zárodečné buňky

# Klasifikace nádorů III

podle postiženého orgánu nebo tkáně

- ▶ karcinom plic
- ▶ kolorektální karcinom
- ▶ nádor prsu
- ▶ akutní myeloidní leukémie
  
- ▶ a mnoho dalších

# Klasifikace solidních nádorů v praxi

Co všechno stanovuje patolog?

- ▶ typing
- ▶ grading
- ▶ staging
- ▶ rating

# „Typing“

Přesný typ nádorového procesu. Vychází ze závazných klasifikací, obvykle doporučených WHO. Každá jednotka má přidělen svůj unikátní číselný kód **ICDO** (International Classification of Diseases for Oncology)

Např. kód 8850/0 je lipom.

První číslo za lomítkem označuje biologické vlastnosti:

**0**: benigní

**1**: nejisté chování

**2**: carcinoma in situ

**3**: maligní

**6**: metastáza

Např. kód 8850/3 je liposarkom.

# „Grading“

Stupeň diferenciace (jak moc se nádorové buňky podobají normálním buňkám)

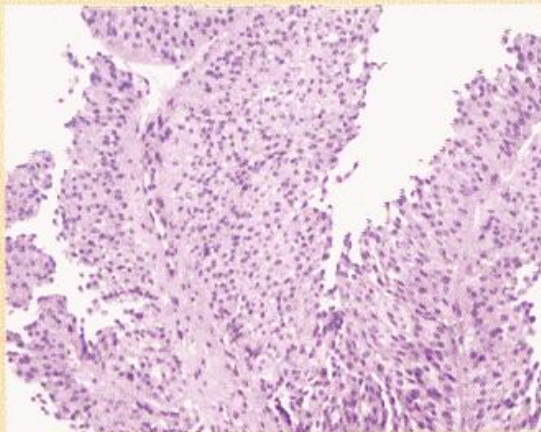
**G1**: dobře diferencovaný nádor s dobrou prognózou

**G2**: středně diferencovaný nádor s prostřední prognózou

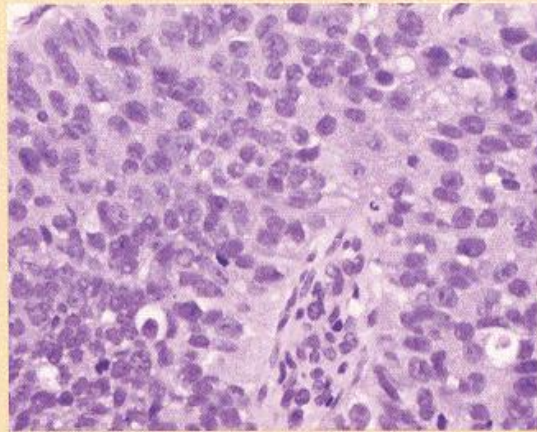
**G3**: málo diferencovaný nádor se špatnou prognózou

Příklad: karcinom močového měchýře

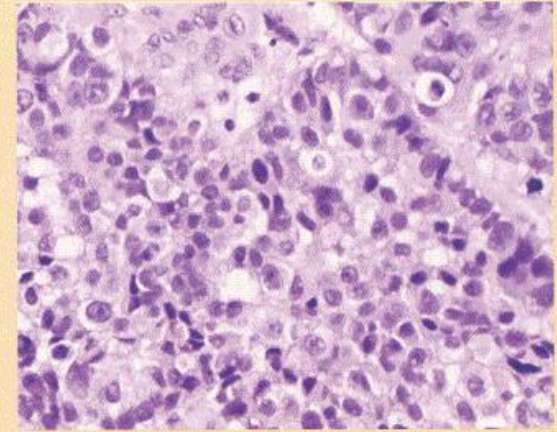
Grade 1  
dobře diferencované



Grade 2  
středně diferencované



Grade 3  
málo diferencované





# „Staging“

Anatomický rozsah choroby (jak dalece je nádor rozšířen) podle světově unifikovaných systémů.

Každá topika má svůj vlastní systém. Kategorizace podle velikosti a anatomických bariér, které nádor svým růstem překonal.

Příklad: karcinom močového měchýře

**T1:** malý lokalizovaný nádor

**T2:** větší, ale ohraničený uvnitř orgánu

**T3:** nádor na hranici orgánu

**T4:** nádor, který se lokálně rozšířil do dalších orgánů

# „Rating“

Změny detekovatelné na molekulární úrovni.

- ▶ Některé jsou přímo **diagnostické** pro danou nosologickou jednotku (např. specifické chromozomální translokace u lymfomů či některých sarkomů, specifický imunofenotyp u lymfomů či leukémií).
- ▶ Jiné mají vysokou **prognostickou** váhu a tím bezprostřední vliv na volbu terapie (např. amplifikace genu N-myc u neuroblastomu, amplifikace HER2/neu u karcinomu prsu).
- ▶ Další molekuly jsou cílem protinádorových léčiv a jejich přítomnost/stav v buňce **predikují** účinnost této léčby (např. Herceptin, Rituximab, Glivek,..).

# Kancerogeneze

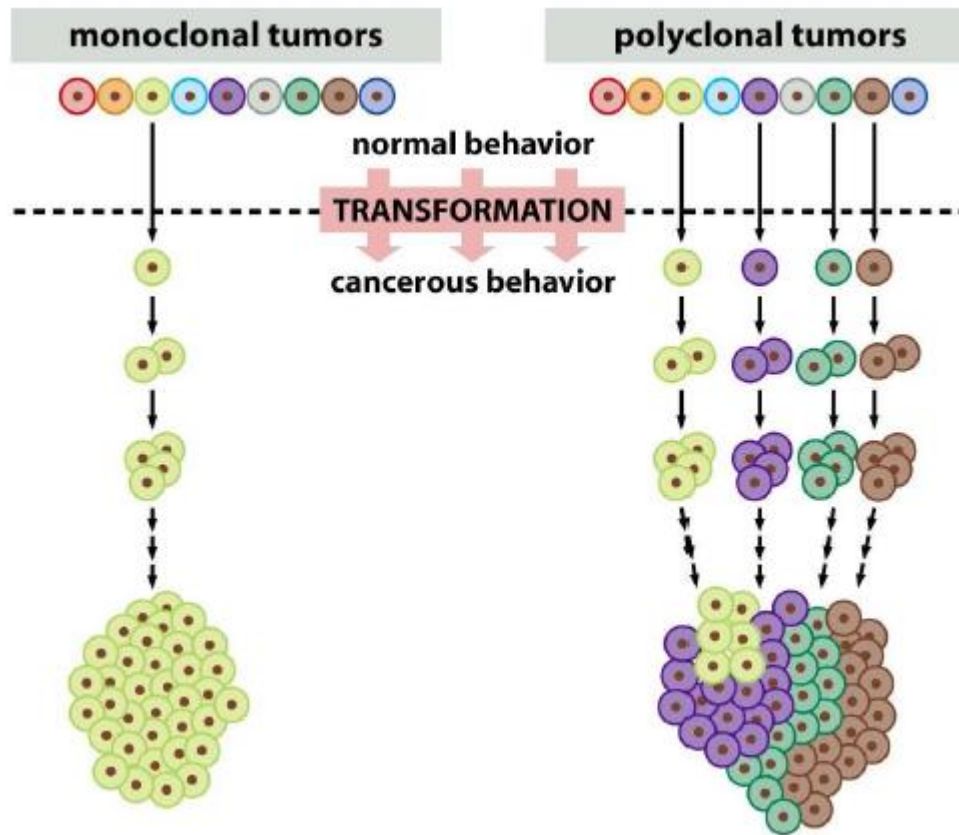
Je proces vzniku a vývoje nádoru

- ▶ je vícestupňový proces
- ▶ podstatou kancerogeneze je postupné hromadění genetických (a epigenetických) změn

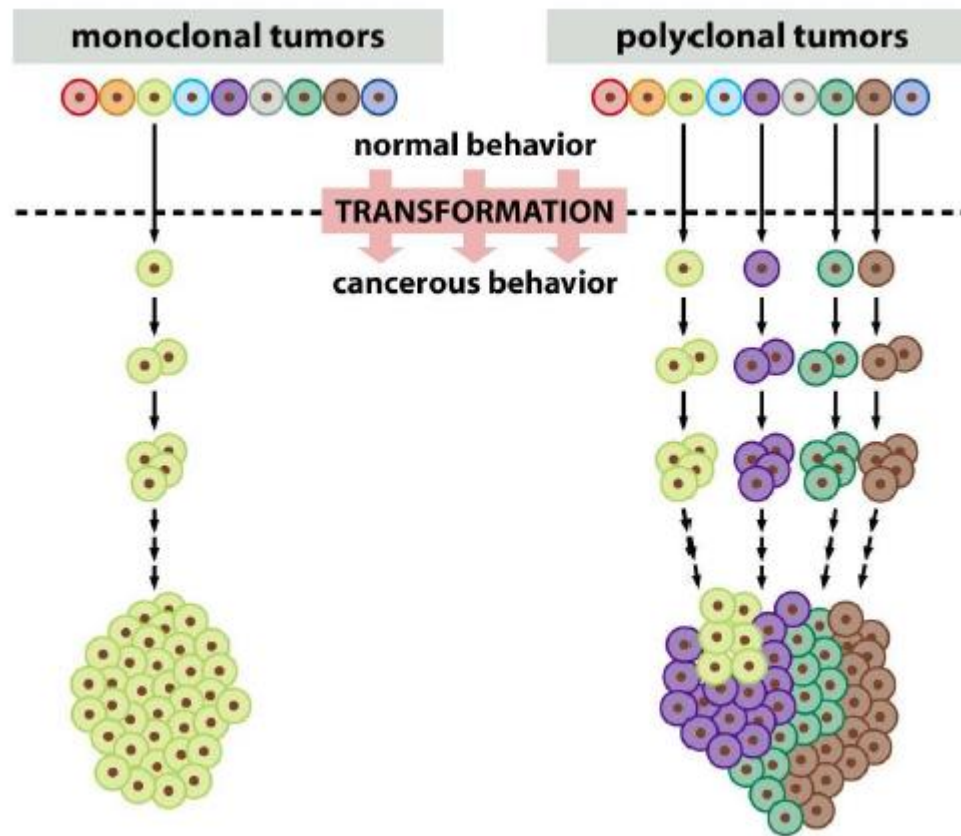
Neoplastická transformace - je přeměna somatické buňky v buňku nádorovou

**Podstatou kancerogeneze je postupné hromadění genetických změn**

# Jsou nádory monoklonální nebo polyklonální?



# Jsou nádory monoklonální nebo polyklonální?



- obecný konsensus říká, že nádory jsou většinou **monoklonální** a jejich vývoj začíná **jedinou odrodilou buňkou**.

# Histologická skladba nádoru

## 1. Nádorové stroma

- ▶ mezenchymální tkáňové složky: cévní komponenty, podpůrné mezenchymální tkáně, lymfocyty, makrofágy,..
- ▶ slouží hlavně k výživě parenchymu a jako kostra pro uspořádání parenchymu
- ▶ transportní úloha (přenos signálů, rezervoár růstových faktorů...)
- ▶ klíčová úloha při nádorové angiogenezi a metastázování

## 2. Nádorový parenchym

- ▶ vlastní nádorově transformovaný parenchym/buňky

# Kolik a které geny jsou změněny během kancerogeneze?

- ▶ Nádor není monogenní onemocnění.
- ▶ Odhaduje se, že pro vývoj nádoru je nezbytných 4-7 událostí (zásahů).
- ▶ Konkrétních genů, které mohou být během kancerogeneze změněny, jsou desítky, stovky.
- ▶ Obecně existuje šest (sedm?) základních vlastností plně maligního nádoru:

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



Soběstačnost v produkci růstových signálů



Necitlivost k signálům zastavujícím b.c.



Poškození apoptózy



Neomezený replikační potenciál



Posílení angiogeneze

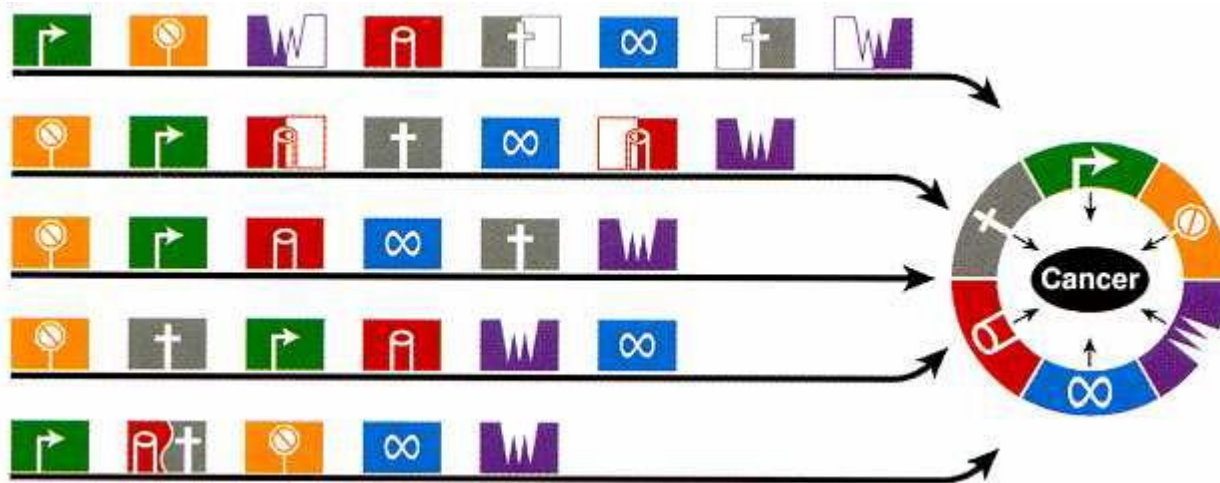


Tvorba metastáz

+ **nestabilita genomu** jako podmínka akumulace všech  
nutných změn.



# Kancerogeneze má individuální průběh



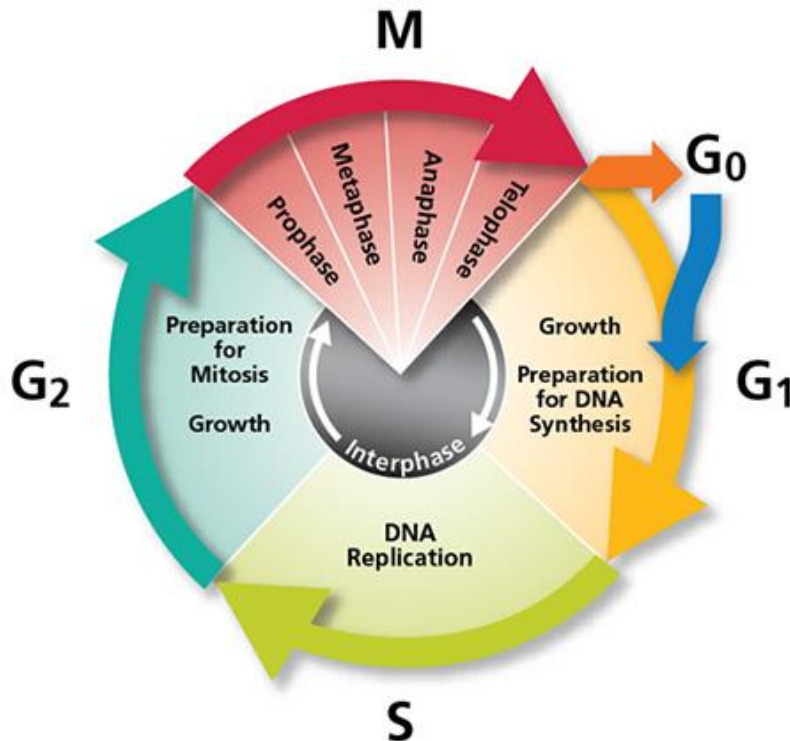
- Individuální je ▶ pořadí zásahů  
▶ počet zásahů  
▶ konkrétní zasažené geny



# Regulace buněčného cyklu

Rakovina jako nemoc buněčného cyklu?

- ▶ Ztráta regulace buněčného cyklu je kritická součást buněčné transformace.
- ▶ Ztráta regulace buněčného cyklu není jedinou součástí kancerogeneze, většinou sama o sobě není plně transformující



**G<sub>1</sub> fáze** - zdvojení buněčné hmoty, buňka roste, tvoří se RNA a proteiny, připravuje se zásoba nukleotidů a enzymů pro replikaci DNA

**S fáze** - DNA se replikuje na dvojnásobné množství

**G<sub>2</sub> fáze** - zdvojování organel, tvorba struktur potřebných pro dělení buňky – mitotické vřeténko

**M fáze** - dělení jádra (karyokineze), dělení buňky (cytokineze), výsledkem jsou dvě buňky o stejném počtu chromozómů

**G<sub>0</sub> fáze** - stárnoucí nebo dlouhodobě se nedělící buňky



# Regulace buněčného cyklu

Klíčové molekuly buněčného cyklu

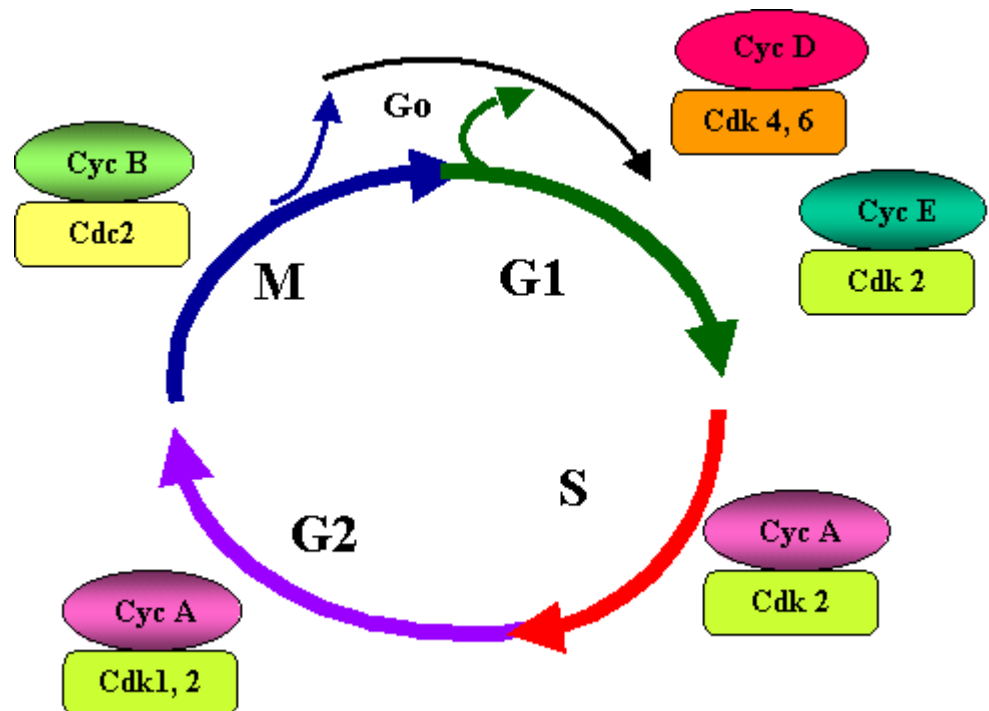
- každá fáze cyklu je katalyzována specifickými komplexy  
cyklin dependentní kinázy CDK a cyklinu

## CDK

- fosforylují své substráty
- mají katalytickou a regulační podjednotku, aktivita závislá na cyklinu

## cykliny

- jejich hladina kolísá v závislosti na fázi b.c.
- v příslušné fázi cyklu aktivují příslušnou CDK, pak jsou rychle odbourány





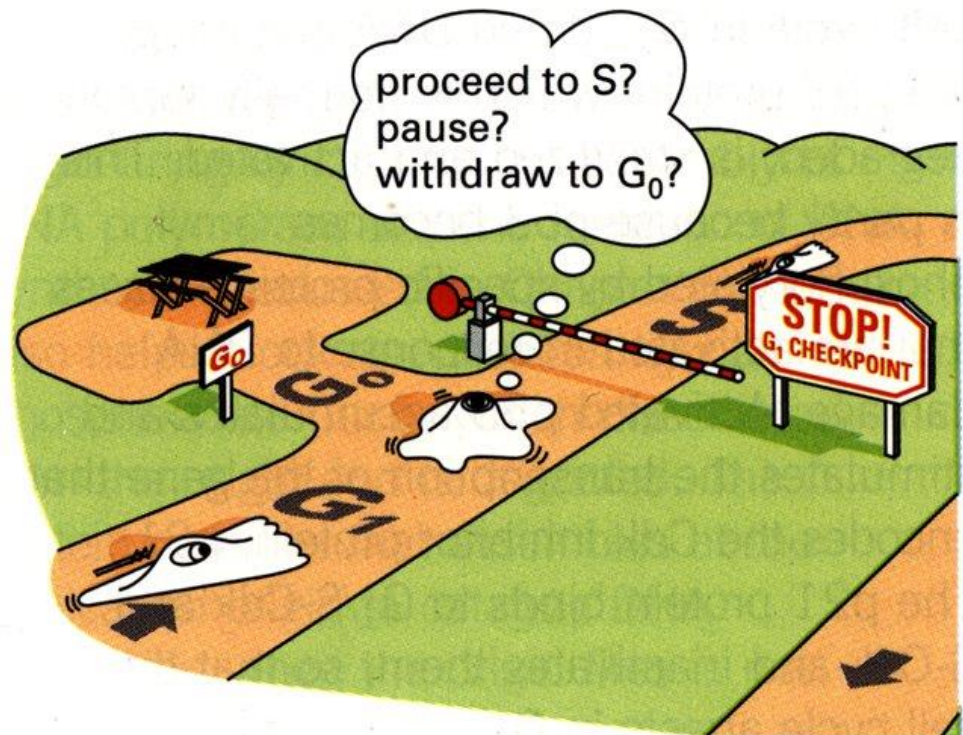
# Regulace buněčného cyklu

## Cell cycle clock:

- označuje mechanismus kontroly všech možných signálů přicházejících zevnitř i vnějšku buňky a rozhoduje tak o dalším osudu buňky – jestli vstoupí do aktivního buněčného cyklu nebo naopak ustoupí do neproliferačního stavu

- ▶ kontrola poškození DNA
- ▶ dostatek živin (mitogény)
- ▶ signály apoptózy
- ▶ dokončená syntéza DNA

...





# Regulace buněčného cyklu

## Kontrolní bod v G1 = restrikční bod

- těsně před vstupem do S fáze
- klíčové rozhodnutí, zda se bude buňka dělit, dělení bude oddáleno, nebo buňka vstoupí do klidové fáze G0
- příjem signálů z vnějšího prostředí - mitogenni stimulační navozuje buněčný cyklus
- řízen především **CKI-p16** - inhibuje komplex **CDK4/6-cyklinD<sub>1</sub>**
- růstové faktory → komplex **CDK4/6-cyklinD<sub>1</sub>** → pRb → E2F → cyklin E → dělení buňky

## Kontrolní bod v G2

- bezprostředně před dělením
- kontrola mnohých vnitřních faktorů

## Kontrolní bod v anafázy

- kontrola jsou-li všechny chromozomy navázány na kinetochorové mikrotubuly dělicího vřeténka





# Regulace buněčného cyklu

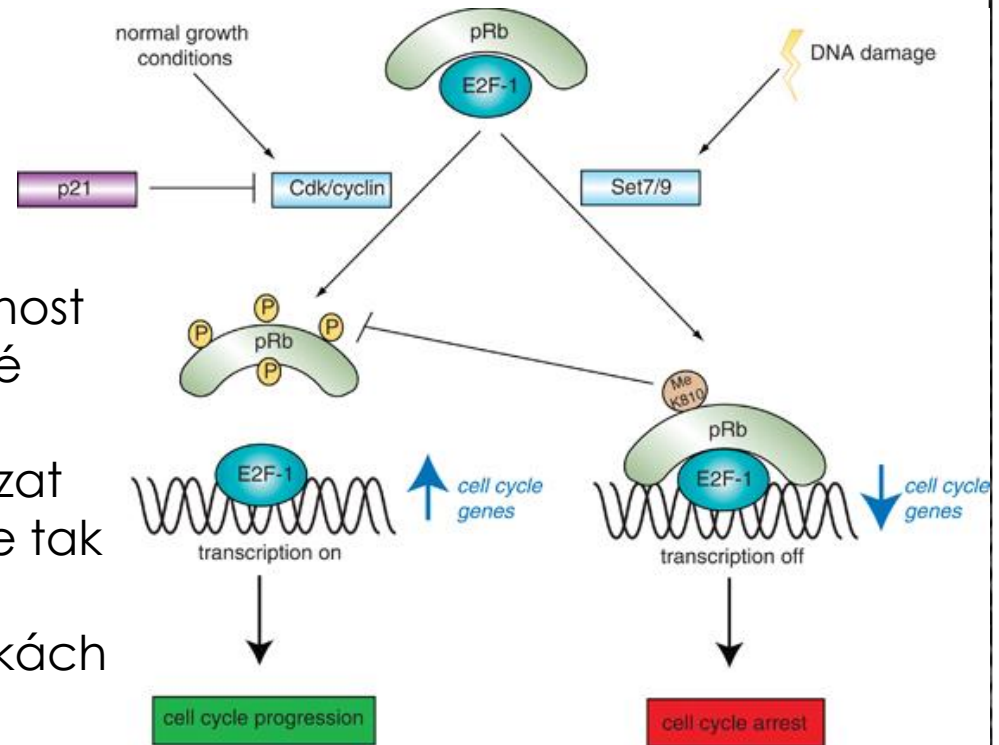
**pRB** - spínač buněčného cyklu

▶ v málo fosforylovaném nebo nefosforylovaném stavu blokuje průchod bodem restrikce:

interaguje s E2F a blokuje schopnost transaktivovat cílové geny, nutné pro S fázi

▶ fosforylaci ztrácí schopnost vázat E2F a průchod bodem restrikce je tak možný

▶ hladina proteinu pRB se v buňkách nemění během b.c., ale mění se stupeň fosforylace



Poškození u nádorové transformaci:

- nádorový supresor pRB → retinoblastom
- nádorový supresor p16, p15, p27 (inhibitory CDK) → melanom
- protoonkogeny cykliny (amplifikace, translokace):  
cyklin D<sub>1</sub> → nádor prsu



# Poškození apoptózy

- ▶ Rychlost růstu tkání je určována na jedné straně rychlostí **buněčného dělení** a na straně druhé rychlostí **buněčné smrti**.
- ▶ Při homeostáze jsou oba procesy v rovnováze.
- ▶ U nádoru je rovnováha mezi buněčným dělením a buněčnou smrtí porušena.

## Apoptóza

- ▶ postihuje jednotlivé buňky
- ▶ indukována fyziologickými stimuly (nedostatek růstových faktorů, změny hormonálních hladin, ..)
- ▶ fagocytóza okolních buněk nebo makrofágy
- ▶ žádná zánětlivá reakce

## Nekróza

- ▶ týká se skupiny postižených buněk
- ▶ vyvolána nefyziologickým poškozením (virová infekce, hypotermie, hypoxie ...)
- ▶ fagocytóza makrofágy
- ▶ významná zánětlivá reakce



# Poškození apoptózy

Apoptóza je fyziologický proces

Buněčná smrt se v mnohobuněčném organismu objevuje během celého vývoje. Je součástí embryogeneze a organogeneze:

- ▶ hormonálně regulovaná involuce „pulčního“ ocasu během vývoje
- ▶ odumírání neuronů během vytváření CNS
- ▶ odumírání buněk během tvorby končetin,...

Apoptóza odstraňuje škodlivé buňky:

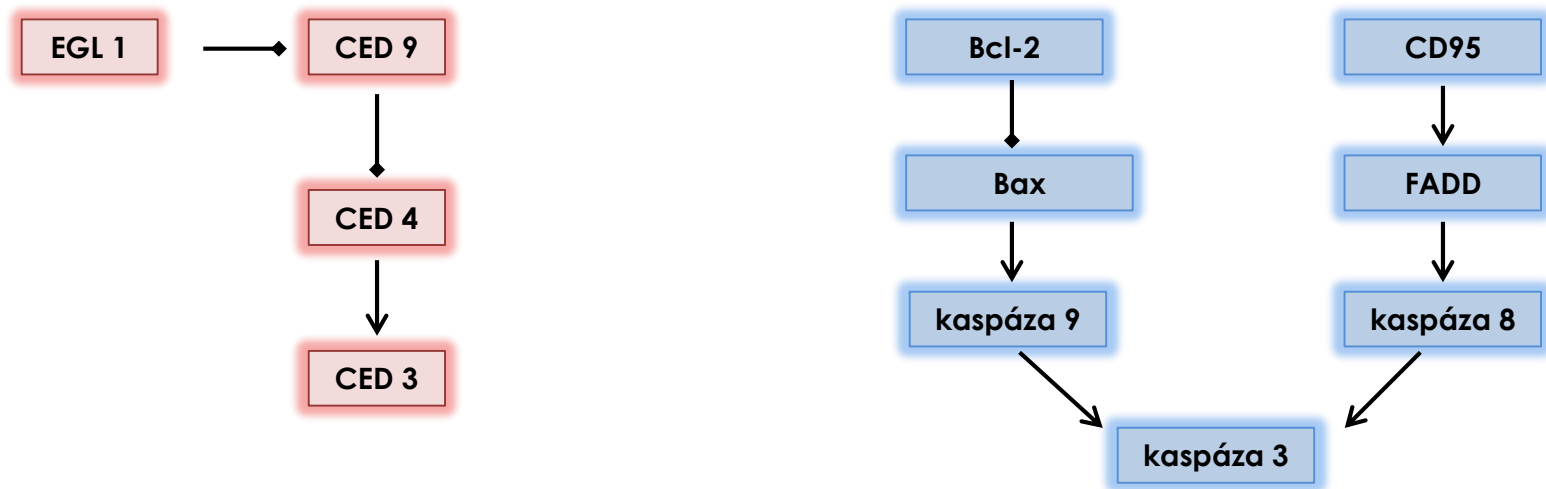
- ▶ negativní selekce autoreaktivních lymfocytů
- ▶ smrt buněk rozpoznaných jako buněk napadených virem
- ▶ buňky s mutací DNA





# Poškození apoptózy

První model pro studium molekulárních mechanismů apoptózy  
*Caenorhabditis elegans*



► vnější cesta – receptorová

vazba ligandu na receptor smrti → prokaspáza 8

► vnitřní cesta

signalizací (např. p53) aktivovaný systém Bcl-2/Bax →  
mitochondrie → apoptozóm → prokaspáza 9

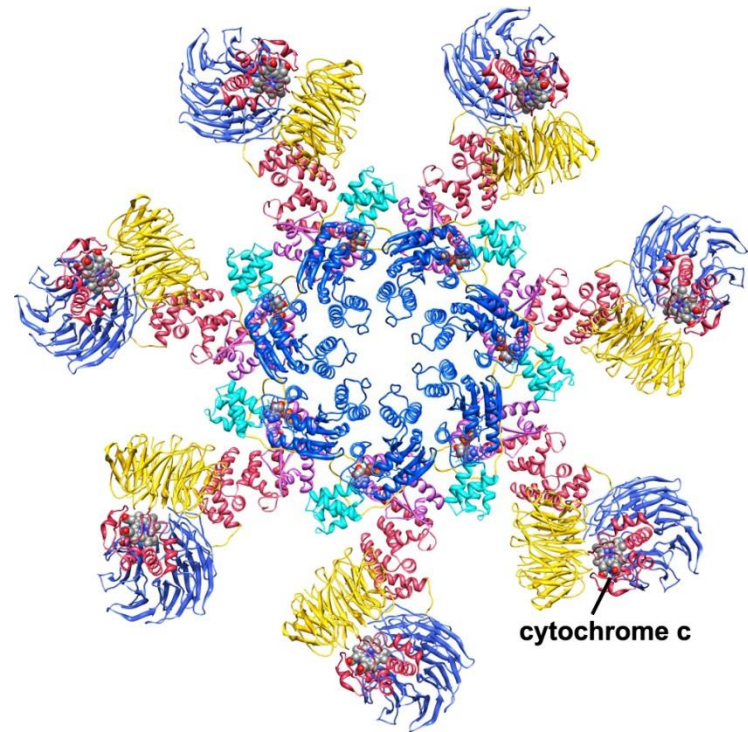


# Poškození apoptózy

## ► úloha mitochondrií v apoptóze

Pro průběh apoptózy je klíčové vytvoření **apoptozómu**, proteinového komplexu, který je nutný k aktivaci iniciační kaspázy. Apoptozóm je tvořen **cytochromem C**, **Apaf-1** a **prokaspázou-9**. Kritické pro vytvoření apoptozómu je uvolnění cytochromu C z mitochondrií.

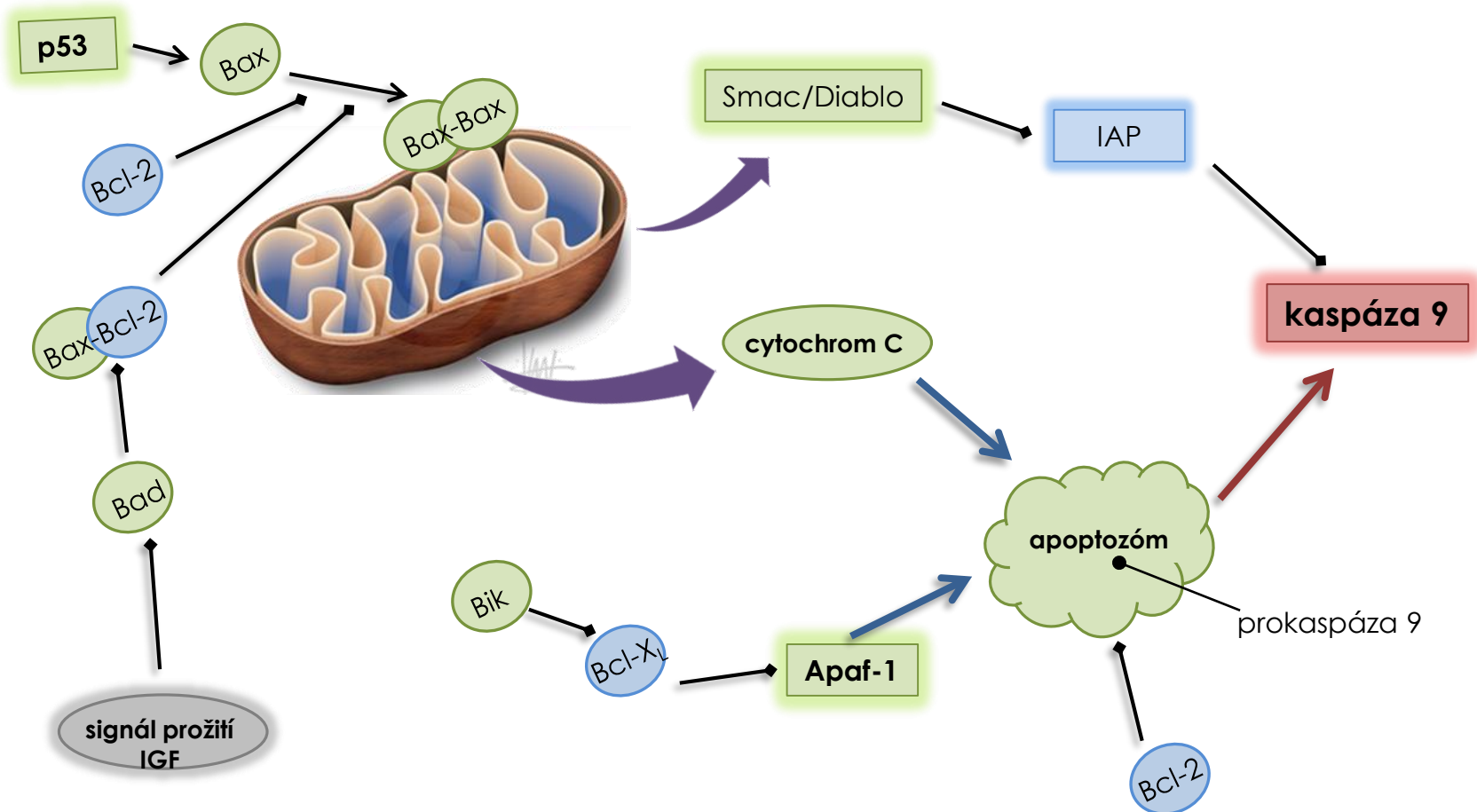
► Cytochrom C je v mitochondriích uložen mezi vnější a vnitřní mitochondriální membránou.





# Poškození apoptózy

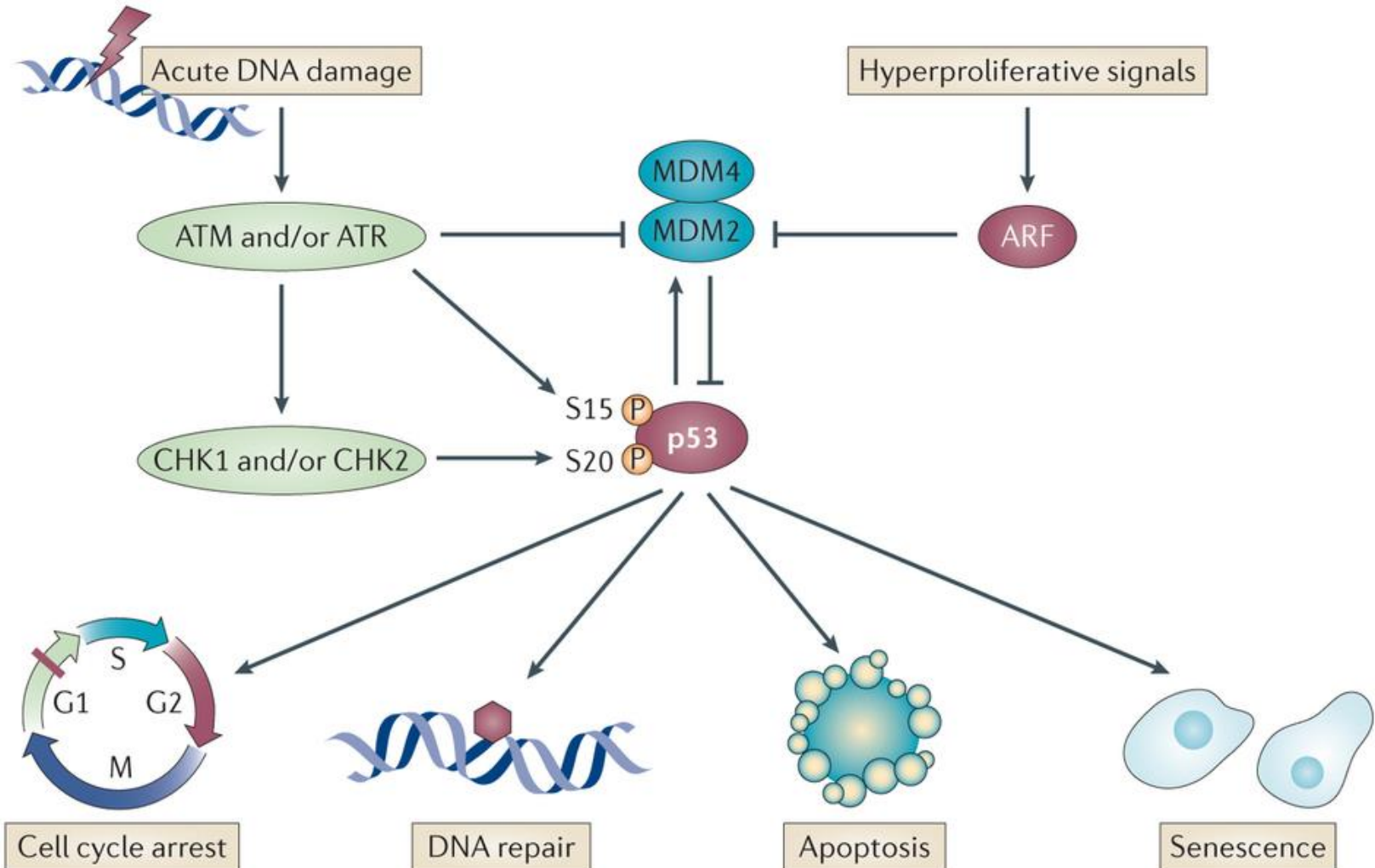
## ► úloha mitochondrií v apoptóze





# Poškození apoptózy

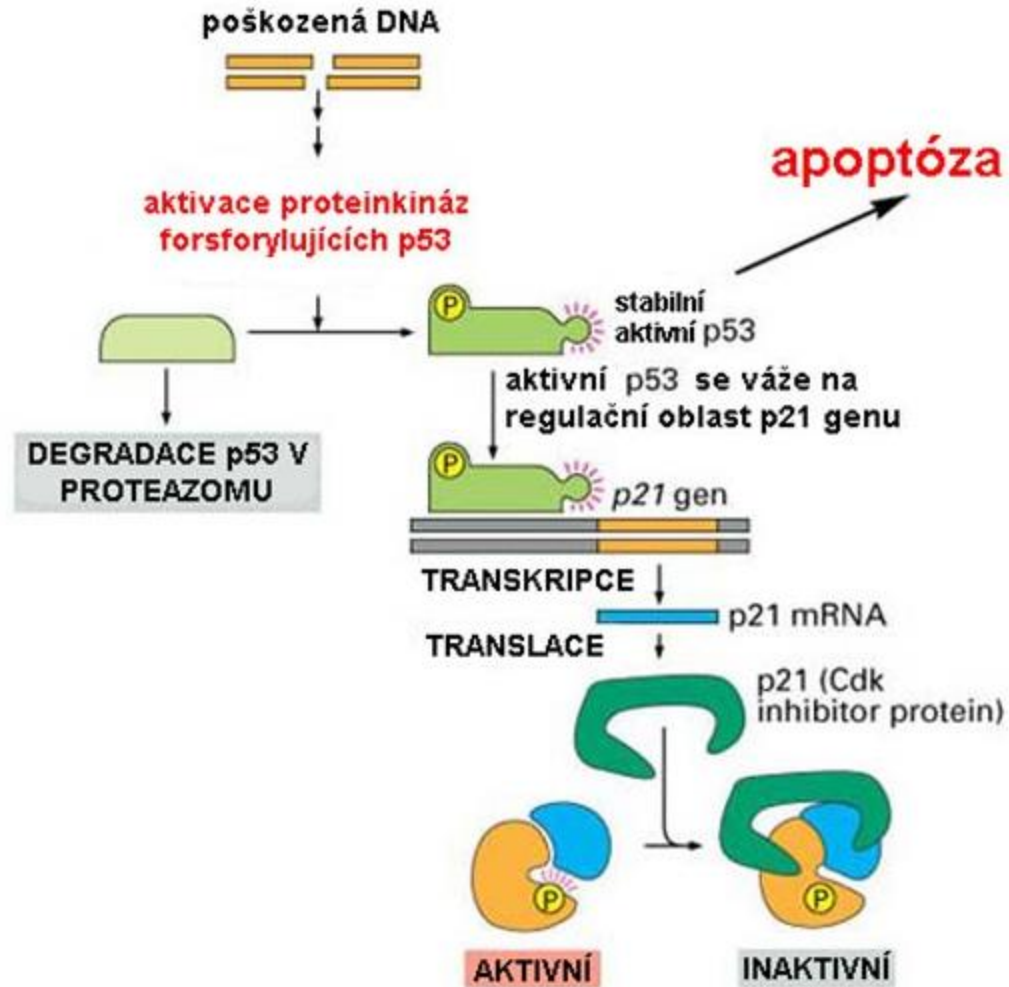
► p53 = strážce genomu





# Poškození apoptózy

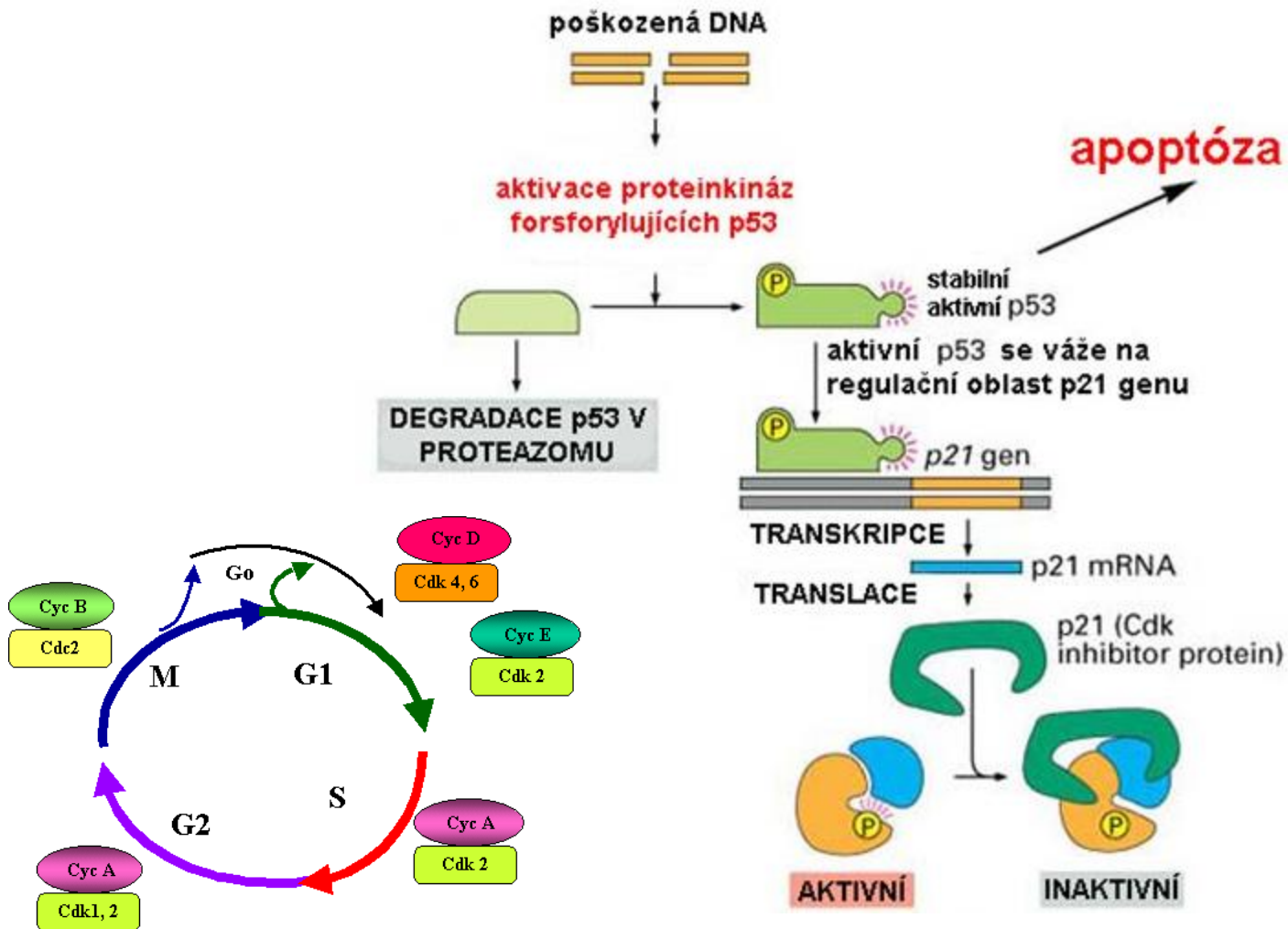
## ► p53 a regulace BC





# Poškození apoptózy

## ► p53 a regulace BC







# Poškození apoptózy

**Nádory** používají nejrůznější strategie, jak zmenšit šanci na vstup do apoptózy. Buď snižují hladinu/aktivitu proapoptotických (zeleně) proteinů, nebo zvyšují hladinu/aktivitu antiapoptotických (modře) proteinů.

- ▶ up-regulace bcl-2 (chromozomální translokací) v lymfomech
- ▶ up-regulace faktorů přežití IGF-1, IGF-2
- ▶ mutace receptoru smrti Fas
- ▶ down-regulace Fas
- ▶ mutace Bax
- ▶ inaktivace p53 (regulace apoptozy přes transaktivaci Bax a přímá regulace mitochondrií)
- ▶ u některých nádorů je zvýšená exprese survivinu (IAP protein obsahující BIR)



# Replikační potenciál

## Stárnutí buněk

- ▶ normální diploidní buňky se nemohou dělit nekonečně, ale mají naprogramovaný (tzn. určený vnitřními faktory) konečný počet buněčných dělení, kterými mohou projít
- ▶ po dosažení tohoto počtu dělení se u buněk vyvine senescentní fenotyp: buňky změní morfologii, jsou nadále metabolicky aktivní, ale nedělí se.
- ▶ blok buněčného cyklu je ve stárnoucích buňkách udržován signalizací přes proteiny **p53/p21** a **p16/RB**.
- ▶ Poškození těchto signalizací – buňky se mohou stát nesmrtelnými.





# Replikační potenciál

**Telomery** jsou repetitivní sekvence na koncích lineárních chromozomů, na které se váží proteinové komplexy. Jejich hlavní funkcí je ochrana konců lineárních chromozomů

**Telomeráza** je ribonukleoproteinový enzym, který je nutný pro kompletní replikaci konců DNA, tj. pro udržování stabilní délky telomer.

Většina buněk neexprimuje telomerázu a telomery se proto progresivně zkracují při každém buněčném dělení. To souvisí s problémem neúplné replikace chromozomů

Při dosažení kritické délky telomer jsou indukovány signály, které navodí stav **senescence**. Při dalším dělení (inaktivace p53 a RB) se telomery dále zkracují a způsobují chromozomální nestabilitu, která vyvolá krizi.

Zkracování telomer funguje jako mitotické počítadlo, které určuje proliferativní kapacitu všech buněčných typů, které nemají telomerázovou aktivitu.



# Replikační potenciál

## Buňky s aktivní telomerázou:

- ▶ Zárodečné buňky
- ▶ Některé kmenové buňky
- ▶ Některé somatické buňky za určitých fyziologických podmínek:
  - buňky endometria ve vztahu k proliferaci během menstruačního cyklu
  - mitogenně stimulované lymfocyty
  - buňky v proliferativní zóně střevních krypt
  - buňky proliferativní bazální vrstvy kůže
  - buňky lobulárního endotelia prsu během těhotenství
  
- ▶ Nádorové buňky: 85-90% všech nádorových buněk má aktivní telomerázu! K aktivaci telomerázy dochází v pozdních stádiích kancerogeneze.



# Replikační potenciál

## Telomery a stárnutí

### ▶ **Hutchison-Gilford progeria**

- zrychlené stárnutí již od 2 let; kratší postava, abnormální držení těla, typický fenotyp stárnutí: holohlavost, ztuhlost kloubů, atrofická a vrásčitá kůže, ateroskleróza, stav cév – angina pectoris, infarkt myokardu...
- fibroblasty těchto pacientů mají kratší telomery než fibroblasty kontrol, vstupují do fáze senescence rychleji

### ▶ **Wernerův syndrom**

- předčasné stárnutí včetně vaskulárních nemocí, diabetes mellitus, katarakta (šedý oční zákal), atrofie kůže, šedivé vlasy, nádory, průměrná délka života 47 let

### ▶ **Trisomie 21 – Downův syndrom**

- zrychlené stárnutí
- délka telomer lymfocytů se zkracuje 3x rychleji než u zdravých jedinců



# Posílení angiogeneze

- ▶ Schopnost nádoru indukovat proliferaci nových krevních vlásečnic.
- ▶ Má vliv na růst primárního nádoru, schopnost tvořit metastázy a na růst sekundárního nádoru
- ▶ Nádor bez angiogeneze doroste maximálně do několika milionů buněk (několik kubických milimetrů) - nedoroste do klinicky detekovatelné velikosti
- ↳ tím je schopnost tvořit metastázy omezena (nikoli vyloučena! - dormantní mikrometastazy - např. nádoru prsu do plic).

Angiogeneze je nutná pro maligní fenotyp nádoru, ale není dostatečná - tj. i benigní nádory mohou být angiogenní.



# Posílení angiogeneze

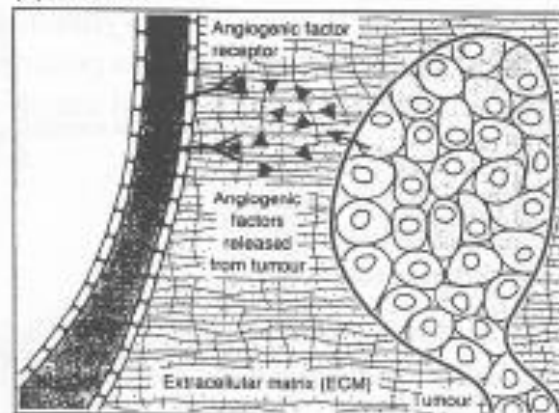
**Vaskulogeneze** - endoteliální buňky *de novo* diferencují z mezodermálních progenitorů (angioblastů a hemangioblastů) a proliferují *in situ* v původně avaskulární tkáni. Proces je nezávislý na stávajících cévách. Uplatňuje se zejména při tvorbě primitivních embryonálních cév.

**Angiogeneze** - následuje vaskulogenezi, uplatňuje se v hojení ran, embryogenezi, ovulaci...

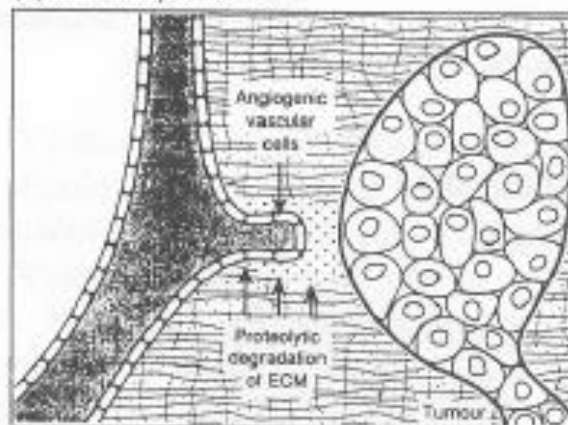


# Posílení angiogeneze

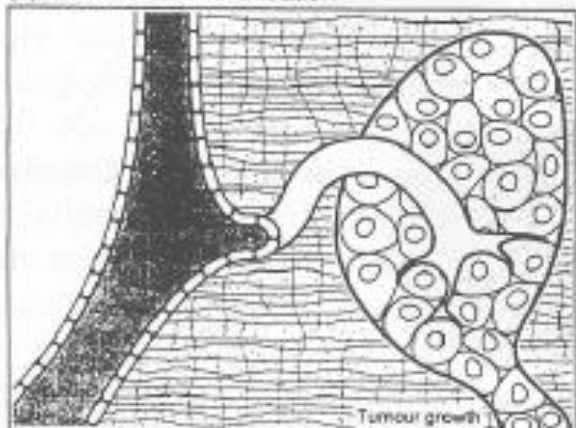
(a) Initiation



(b) Invasion/proliferation



(c) Maturation/differentiation



**Iniciace** začíná uvolňováním angiogenních stimulátorů nádorovými buňkami. Tyto faktory stimulují proliferaci a invazivní chování vaskulárních buněk.

**Invaze/proliferace:** Vaskulární buňky sekretují proteolytické enzymy a zároveň proteiny ECM. Dochází k remodelaci ECM, tvoří se prostor pro nové cévy.

**Maturace/diferenciace:** Vznikající céva produkuje komponenty bazální membrány, které udržují endoteliální b. v klidovém stavu. Nové výběžky fúzíjí a nový cévní systém se uzavírá.





# Posílení angiogeneze

## Nádorová vaskulatura je funkčně i strukturně abnormální

- ▶ Nádorová vaskulatura je vysoce neorganizovaná: kapiláry se nepravidelně kroutí, jsou roztažené, s nepravidelným průměrem, s nadměrným větvením, přerušované, nezralé, bez souvisle bazální membrany, téměř bez podpůrných buněk pericytů,....
- ▶ Tok krve je chaotický a velice různý v různých částech systému. Proto vznikají v nádoru místa s hypoxií a nadměrnou kyselostí.

Na neovaskularizaci se podílí:

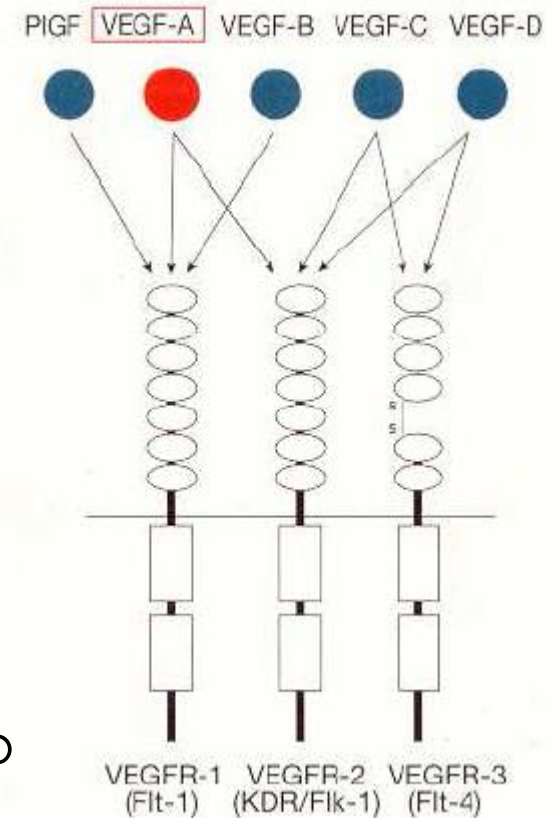
- **VEGF** a receptory **VEGFR**
- **Angiopoietiny** a receptory **Tie**
- inhibitor **trombospondin** (regulován p53)



# Posílení angiogeneze

## VEGF a receptory VEGFR

- ▶ VEGF vaskulární endoteliální růstový faktor
- ▶ první charakterizovaný faktor specifický pro vaskularizaci
- ▶ Je kritický pro iniciaci vaskulogeneze i pro angiogenní větvení.
- ▶ Popsáno 6 různých VEGF faktorů a 4 různé receptory:
  - všechny faktory mají podobnou strukturu a překrývají se
  - specifitu - všechny jsou schopny interagovat s receptory a indukovat je. Jsou označeny jako **VEGF-A** až **E**



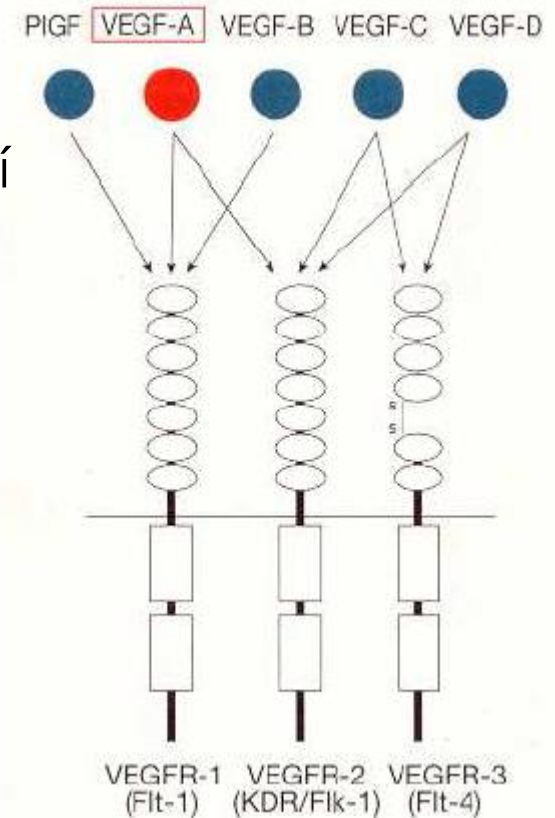




# Posílení angiogeneze

## VEGF a receptory VEGFR

- ▶ VEGF je kritický vaskulární regulátor - jeho hladina musí být perfektně **regulována**
- ▶ Poškození i jedině alely VEGF je u myši letální během embryonálního vývoje. Na druhou stranu se zda, že je celkem postradatelný v dospělosti.
- ▶ Nadměrná exprese VEGF (nebo samotné podání VEGF) v dospělých tkáních vede k tvorbě propustných vlásečnic, které vedou ke krvácení, a to vyvolává zánětlivou reakci a otoky

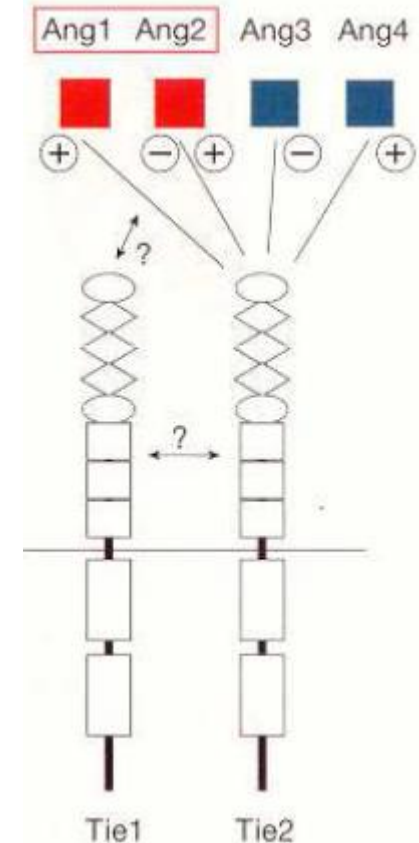




# Posílení angiogeneze

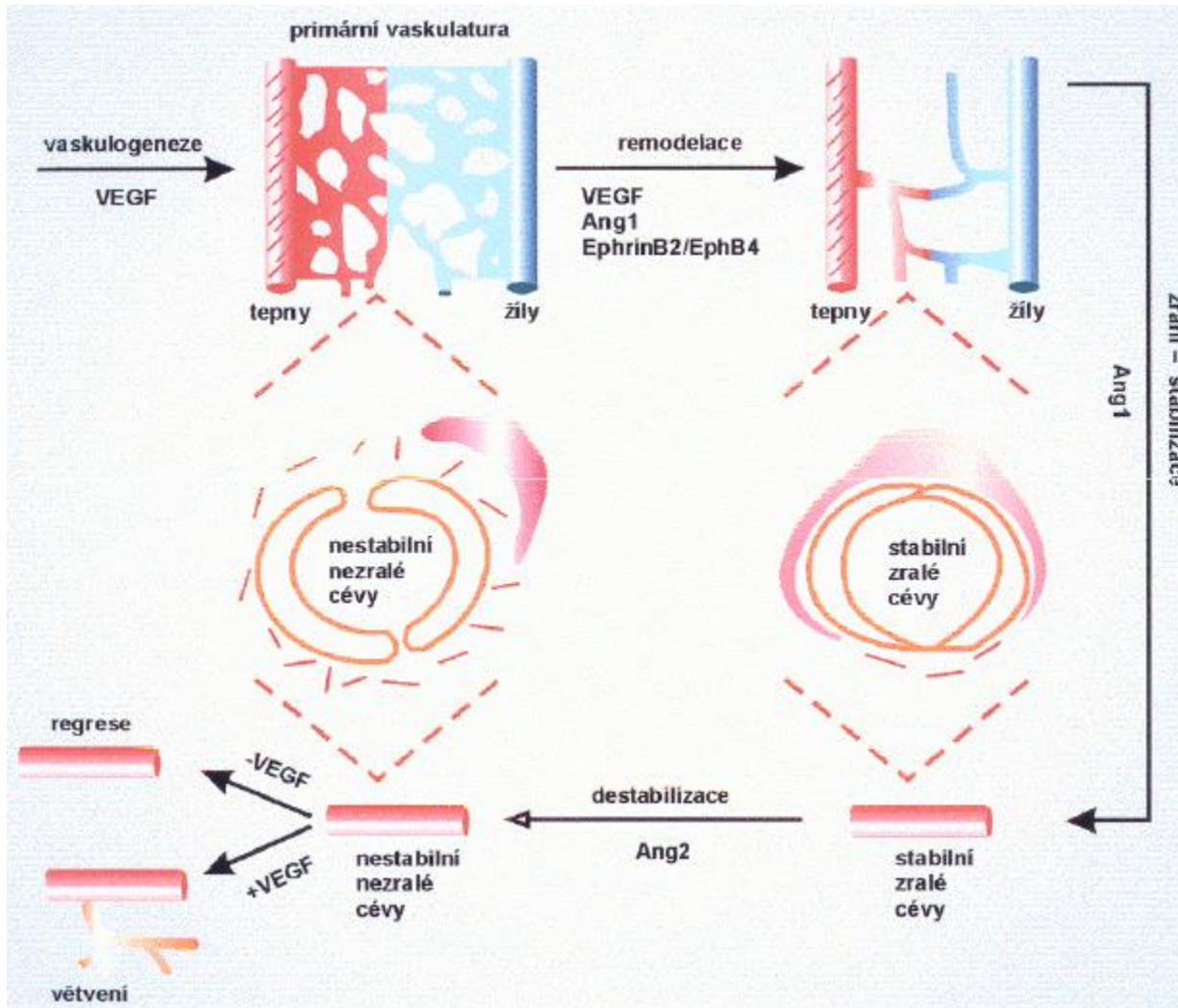
## Angiopoietiny a receptory Tie

- ▶ Popsány alespoň čtyři typy angiopoetinů Ang1 až 4 a dva typy receptorů Tie1 a Tie2.
- ▶ **Ang1** je nezbytný k udržování klidového stádia a stability již zralé vaskulatury.
- ▶ Naopak porušení této stability je nezbytné pro reiniciaci přestavby vaskulatury v dospělosti (např. reprodukční systém žen), která je zajištěna působením antagonisty Ang1 a to **Ang2**.
- ▶ Angiopoetiny tvoří nejvýznamnější partnery faktorů VEGF při tvorbě vaskulatury.
- ▶ Angiopoietiny se váží primárně na **Tie2**; Tie1 je vazebným místem spíše jako součást heterodimeru.





# Posílení angiogeneze





# Tvorba metastáz

- ▶ Metastázy jsou **nejzhoubnějším** jevem při nádorovém onemocnění a jsou příčinou asi 90 % úmrtí pacientů s nádorovým onemocněním.
- ▶ Méně častou příčinou je **bezprostřední působení primárního nádoru**. Většina primárních nádorů vzniká jako benigní a jsou relativně neškodné. Leda, že narůstající masa utlačuje vitální orgány (**nádory mozku**) nebo uvolňuje nebezpečné množství hormonů.
  - **Langerhansovy ostrůvky** - nadprodukce inzulínu - hypoglykémie
  - **Thyroidní adenomy** (premaligní epiteliální růst) mohou způsobit uvolnění nadměrného množství thyroideálního hormonu, což vede k hyperthyroidismu.
  - **Adenomy hypofýzy** mohou uvolňovat do oběhu nadměrné množství růstového hormonu
  - **Leukémie, lymfomy**
- ▶ **Více než 70 %** pacientů s invazivním nádorem má zjevně nebo skrytě metastázy v době stanovení diagnózy.





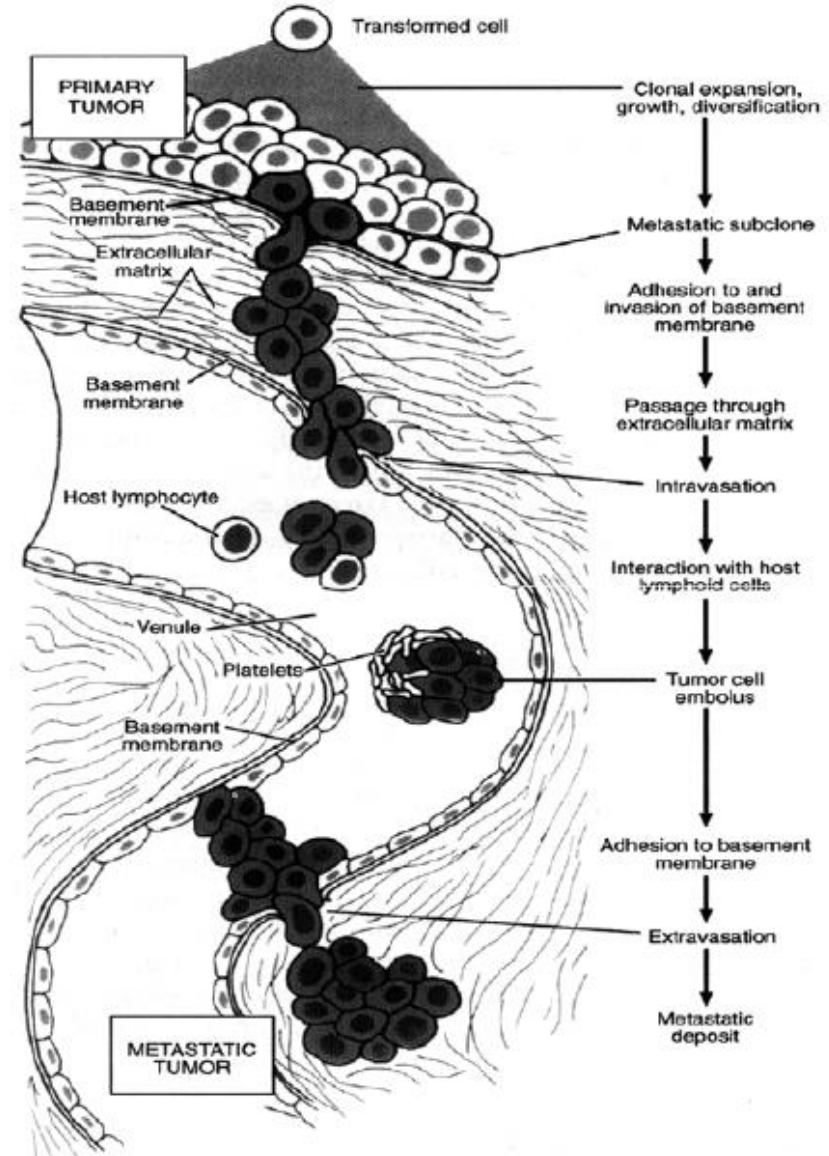
# Tvorba metastáz

## Metastatická kaskáda

1. Uvolnění nádorové buňky z primárního nádoru (lokální invaze).
2. Prostoupení ECM a bazální membrány, vstup do cirkulačního systému (intravazace).
3. Migrace cirkulačním systémem.
4. = 2 (extravazace).
5. Tvorba sekundárního nádoru (kolonizace).

Tvorba metastáz má fyziologickou podstatu

► Nádorová invaze může být deregulovanou formou fyziologických invazivních procesů (prorůstání neurálních výběžků během vývoje mozku, remodelace tkání, tvorba cévního systému, hojení ran)





# Tvorba metastáz

## Mechanismus invaze nádorových buněk

- ▶ Invazi lze chápat jako pohyb buněk spojený s regulovanou adhezí a uvolňováním adheze (od ECM, mezi buňkami navzájem) a proteolýzou ECM.
- ▶ Při remodelaci ECM musí existovat souhra mezi degradací (ECM) a procesem, který inhibuje proteolytické enzymy, aby byla umožněna postupná adheze.



# Tvorba metastáz

## Epiteliální mezenchymální tranzice – EMT

- ▶ Vývojový program, biologický proces, který umožňuje polarizovaným **epiteliálním buňkám**, které normálně interagují s bazální membránou, prodělat četné biochemické změny, které jim umožní získat fenotyp **mezenchymálních buněk**, jako zvýšenou migrační kapacitu, invazivitu, zvýšenou rezistenci k apoptóze a zvýšenou produkci komponent ECM.
- ▶ Dokončení EMT se projevuje degradací bazální membrány a vznikem mezenchymálních buněk, které migrují z epiteliální vrstvy, kde vznikly.
- ▶ Tento program transdiferenciace může být aktivován během vývoje, ale i v dospělosti, například v souvislosti s reparací tkání, patologickým stresem (zánět).





# Tvorba metastáz

## Epiteliální mezenchymální tranzice – EMT

► Transice/přepnutí epiteliální buňky v buňku mezenchymální vyžaduje změnu morfologie, buněčné architektury, adheze a migrační kapacity.

### Fenotypické znaky

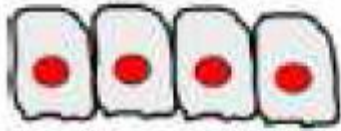
- zvýšená migrační kapacita
- trojrozměrná invaze
- rezistence k anoikis, k apoptóze

### Molekulární znaky

- zvýšená exprese N-kadherinu a vimentinu
- jaderna lokalizace s-ateninu
- zvýšená produkce transkripčních faktorů jako Snail 1, Snail2, Twist, EF1/ZEB1, SIP1/ZEB2
- inhibice exprese E-kadherinu



# Tvorba metastáz



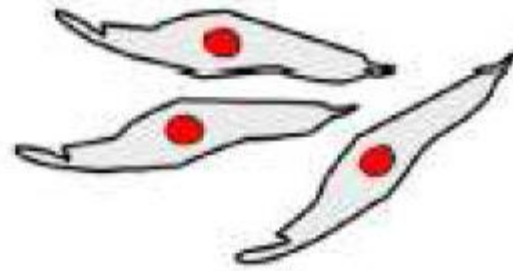
## epiteliální buňky

- adherentní spoje
- pevné spoje
- apiko-bazální polarita
- **stacionární**
- cytokeratiny
- E-kadherin



## metastatické buňky

- zbytkový kadherin
- polarita?
- **pohyb vrstev?**
- N-kadherin?
- jaderný  $\beta$ -katenin
- cytokeratiny a vimentin



## mezenchymální buňky

- žádné spoje
- fokální adheze
- rezistence k anoikis
- **pohyblivé a invazivní**
- předozadní polarita
- vimentin



# Tvorba metastáz

## Úloha adhezivních komplexů při tvorbě metastáz

- ▶ Každý krok při tvorbě metastáz zahrnuje zrušení stávajících a ustavení nových adhezivních interakcí.
- ▶ Adhezivní interakce jsou funkcí buněčných receptorů, jejichž exprese a funkce je přísně regulována.
- ▶ Nádorové buňky jsou obecně méně adhezivní než buňky normální a vytvářejí méně extracelulární matrix.

## Hlavní skupiny adhezivních receptorů:

- ▶ Kadheriny
- ▶ Integriny
- ▶ Immunoglobulinová nadrodina
- ▶ Selektiny



# Tvorba metastáz

## Orgánově specifické metastazování

- ▶ Nádory prsu často metastazují do kosti a plic a méně často do jater a mozku.
- ▶ Nádory prostaty preferenčně metastazují do kosti.
- ▶ Pacienti s kolorektálními nádory mají často metastázy v játrech.
- ▶ Melanomy mají tendenci metastazovat do jater.
- ▶ Neuroblastomy, karcinomy štítné žlázy, prostaty, ledvin metastazují nejčastěji do kosti.
- ▶ Nádory ledvin, trávicího traktu a plic často metastazují do mozku.

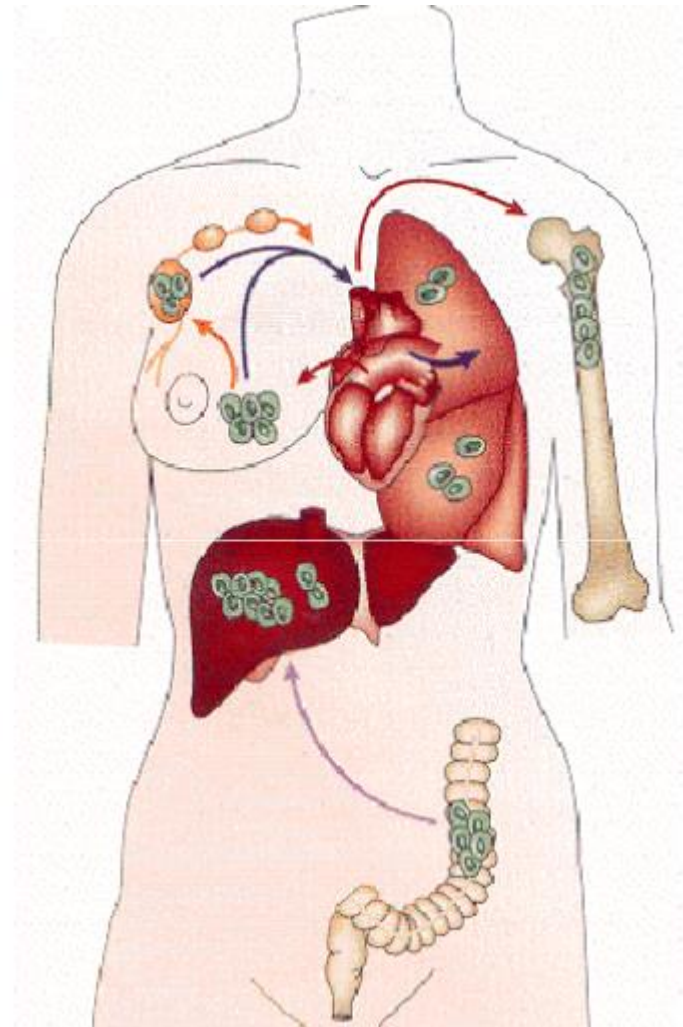
Teorie „seed and soil“ - Stephen Paget, 1889



# Tvorba metastáz

## Způsoby šíření nádoru

- ▶ hematogenní - šíření cévním systémem
- ▶ lymfogenní - šíření lymfatickým systémem (posléze může vstoupit do žilního systému)
- ▶ porogenní - šíření tělními dutinami





# Tvorba metastáz

To zda vzniknou metastázy ovlivňuje několik faktorů:

- ▶ Druh nádoru - Ne všechny druhy nádorů jsou schopny metastázovat. Například retinoblastom klasicky vytváří metastázy, ale jeho blízký příbuzný retinocytom je přísně benigní.
- ▶ Velikost primárního tumoru - Zde platí jednoduchá úměra, čím větší je nádor, tím více vytvoří metastáz.
- ▶ Angiogenní procesy - Opět platí, že čím pokročilejší je angiogenní činnost tumoru, tím pravděpodobněji bude metastázovat.