

# Úvod do biologie nádorové buňky

**Stjepan Uldrijan**

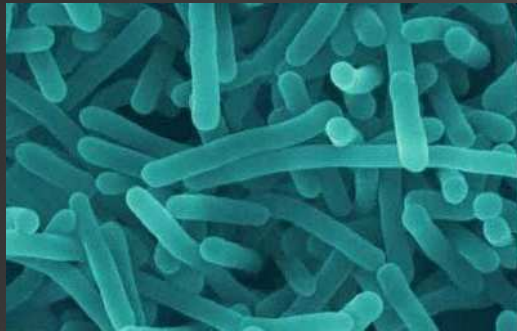
Biologický ústav  
Lékařská fakulta  
Masarykova Univerzita Brno

[uldrijan@med.muni.cz](mailto:uldrijan@med.muni.cz)

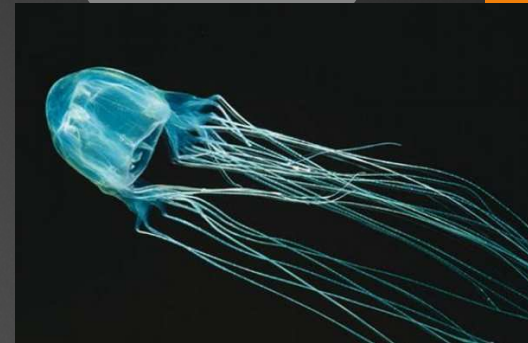


**Biologický ústav**  
Lékařská fakulta • Masarykova univerzita

## Jednobuněčné x mnohobuněčné organismy



×



Během života proběhne v lidském těle asi  $10^{16}$  buněčných dělení (10 000 000 000 000 000!!!) a každé z těchto buněčných dělení by mohlo vést ke vzniku zhoubného nádoru, pokud by se vymklo kontrole.

## Základní dělení nádorů

- **Benigní (nezhoubné) nádory**

- Rostou lokalizovaně a neinvadují přilehlé tkáně
- Epiteliální nádory považujeme za nezhoubné, pokud nejsou schopny penetrovat **bazální membránu** (specializovaný typ buněčné matrix, který odděluje epiteliální buňky od podpůrné vrstvy pojivové tkáně – stroma)
- Některé nezhoubné nádory se mohou rozvinout v nádory maligní

- **Maligní (zhoubné) nádory**

- Prorůstají do okolních tkání a mohou se šířit ve formě metastáz
- Primární nádor x metastázy

# Nádory narušují normální architekturu tkání

# Retinoblastom

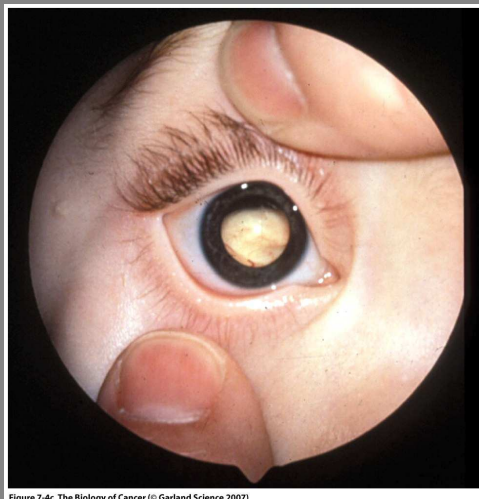
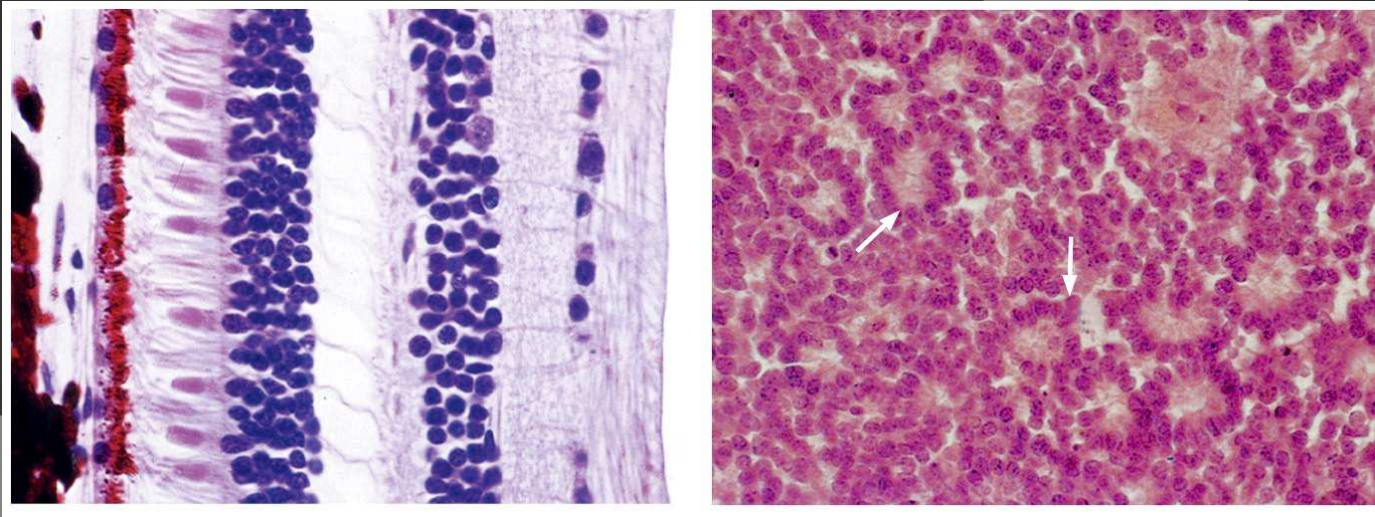


Figure 7-4c The Biology of Cancer (© Garland Science 2007)

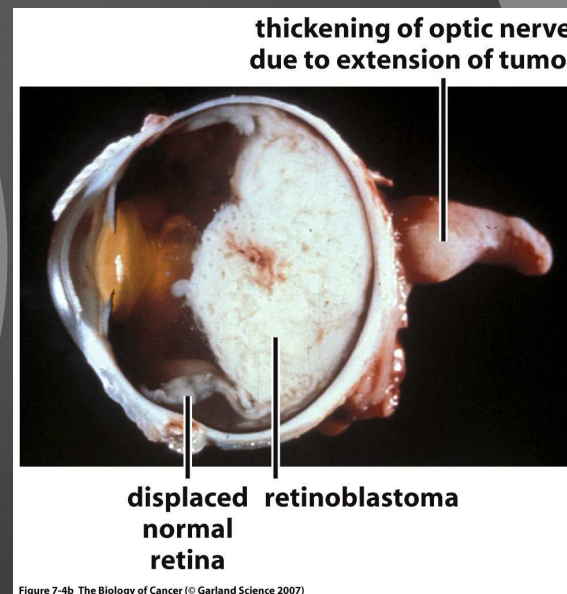


Figure 7-4b The Biology of Cancer (© Garland Science 2007)

Metastázy maligních nádorů jsou zodpovědné za asi 90%  
všech úmrtí na nádorová onemocnění

A



Figure 2-2b The Biology of Cancer (© Garland Science 2007)

B

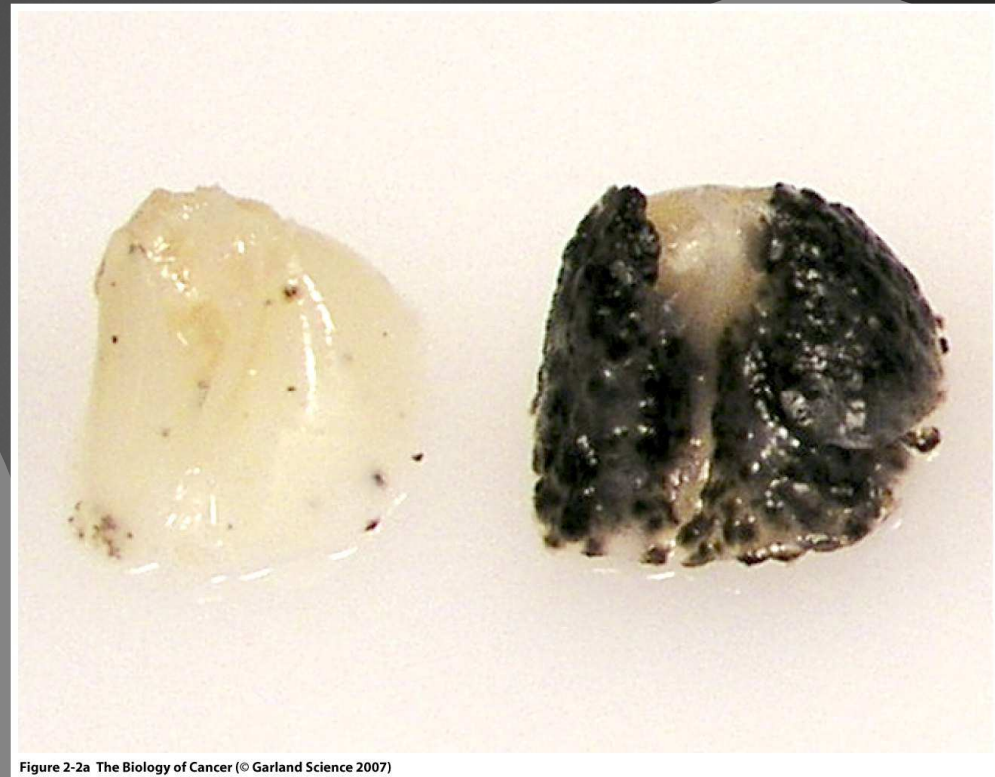
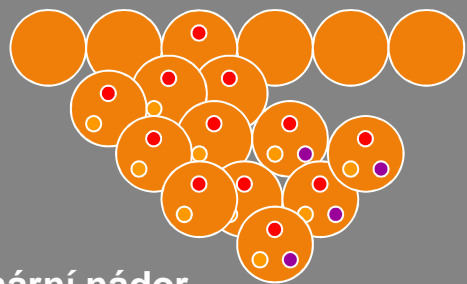
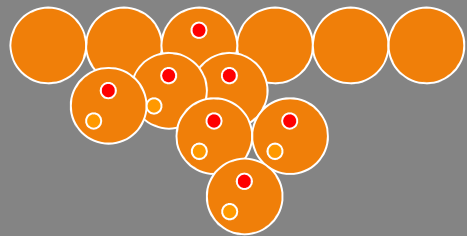
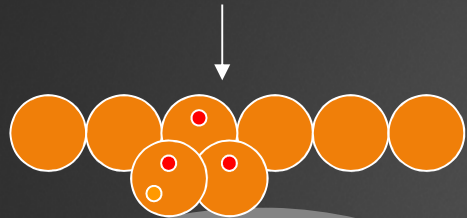


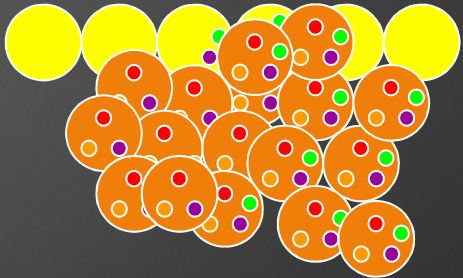
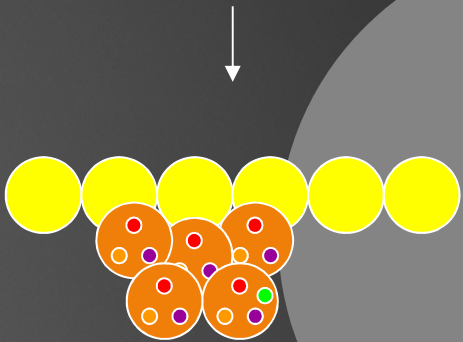
Figure 2-2a The Biology of Cancer (© Garland Science 2007)

A: Jaterní metastázy karcinomu tlustého střeva  
B: Metastázy maligního melanomu do plic (myší model)

Nádory jsou klony pocházející z jedné původní aberantní buňky



Primární nádor

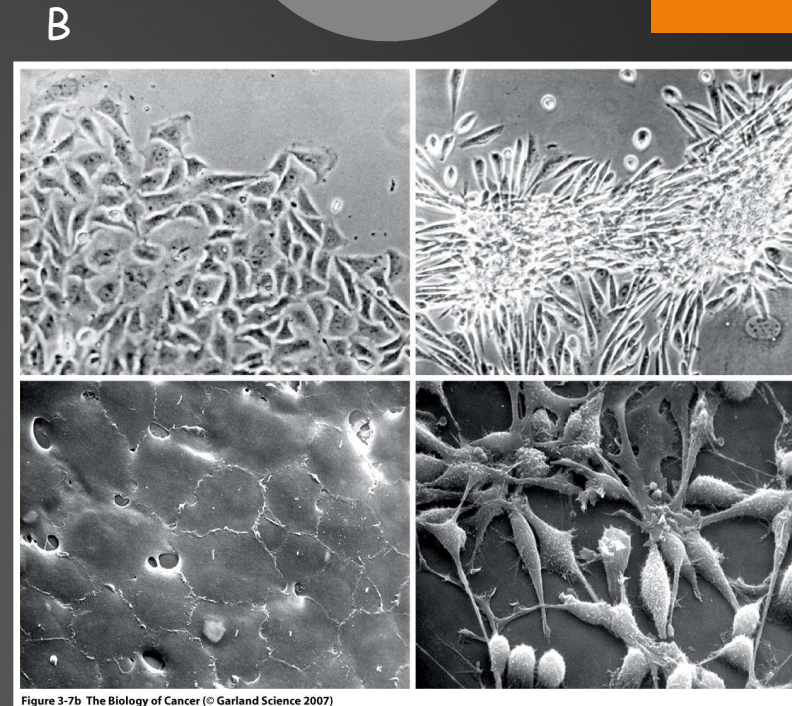
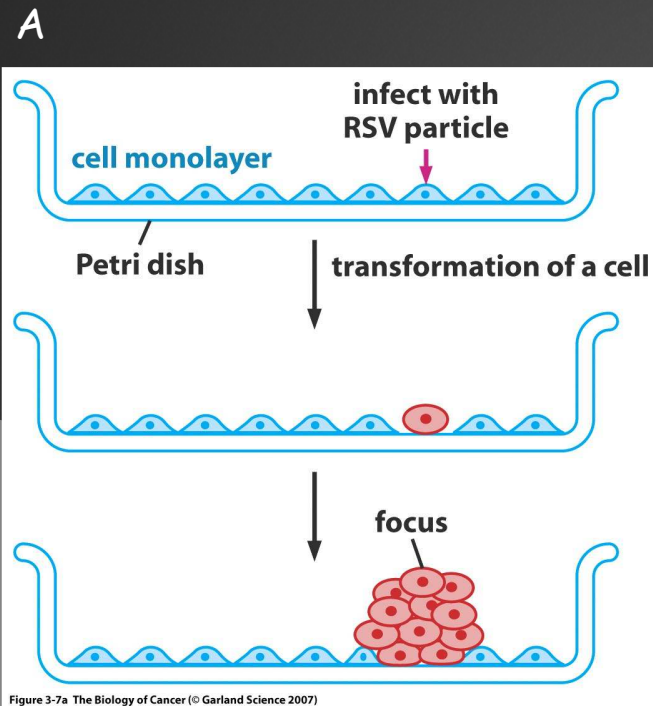


Metastáza

- 1. mutace
- 2. mutace
- 3. mutace
- 4. mutace
- atd.

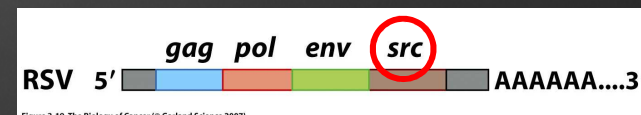
Buňky kumulují mutace, které jim poskytují růstové výhody

# Příklad růstové výhody – ztráta kontaktní inhibice při transformaci kuřecích fibroblastů virem Rousova sarkomu



A: Normální fibroblasty rostou pouze v jedné vrstvě (“monolayer”). Je tomu tak proto, že u nich funguje tzv. **kontaktní inhibice**, tj. zástava dělení vzájemně se těsně dotýkajících buněk. Naproti tomu fibroblasty infikované RSV se zakulatí a ztrácí kontaktní inhibici, tj. dělí se dále, přestože se vzájemně těsně dotýkají.

B: Transformace indukovaná RSV (normální fibroblasty vlevo, fibroblasty transformované RSV vpravo)



# Geny nejčastěji postižené mutacemi v nádorových buňkách

## 1. Proto-onkogeny / Onkogeny – v nádorových buňkách dochází k jejich aktivaci.

- Kódují proteiny, které se účastní přenosu různých signálů v buňce a regulují buněčné dělení nebo diferenciaci.
- Mutace nebo zvýšená exprese (produkce) těchto proteinů vede k nadměrnému zvýšení jejich aktivity v buňce (proto-onkogen se mění na onkogen)

Příklady: EGFR, Ras, Raf, Src, Myc

## 2. Nádorové supresory – v nádorech dochází k vyřazení jejich funkce

- Zabraňují množení poškozených nebo neregulovaně rostoucích buněk.
- Jiné n.s. se podílí na opravách poškozené DNA a zabraňují akumulaci mutací v buňkách.

Příklady: p53, p16, Rb, APC, MLH1, MSH2, BRCA1, BRCA2

**Ke vzniku maligního nádoru je u člověka třeba 4-6 mutací !**

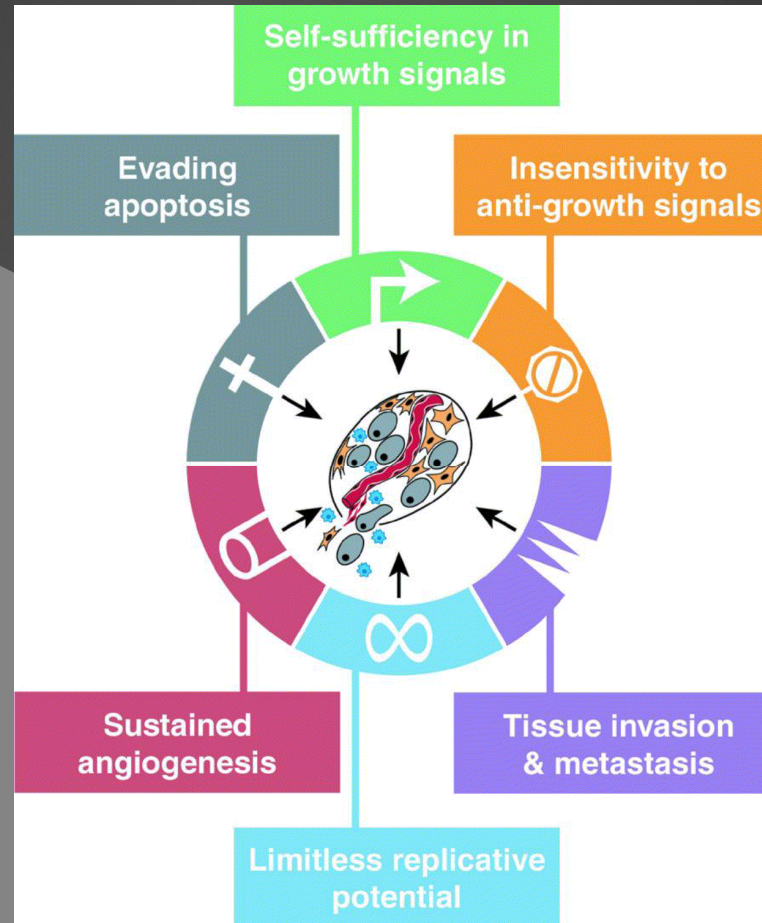


Všechny maligní nádory musí během svého vývoje získat několik důležitých vlastností a schopností (růstových výhod)

Růst za nepřítomnosti vnějších růstových signálů

Inhibice apoptózy

Indukce angiogeneze

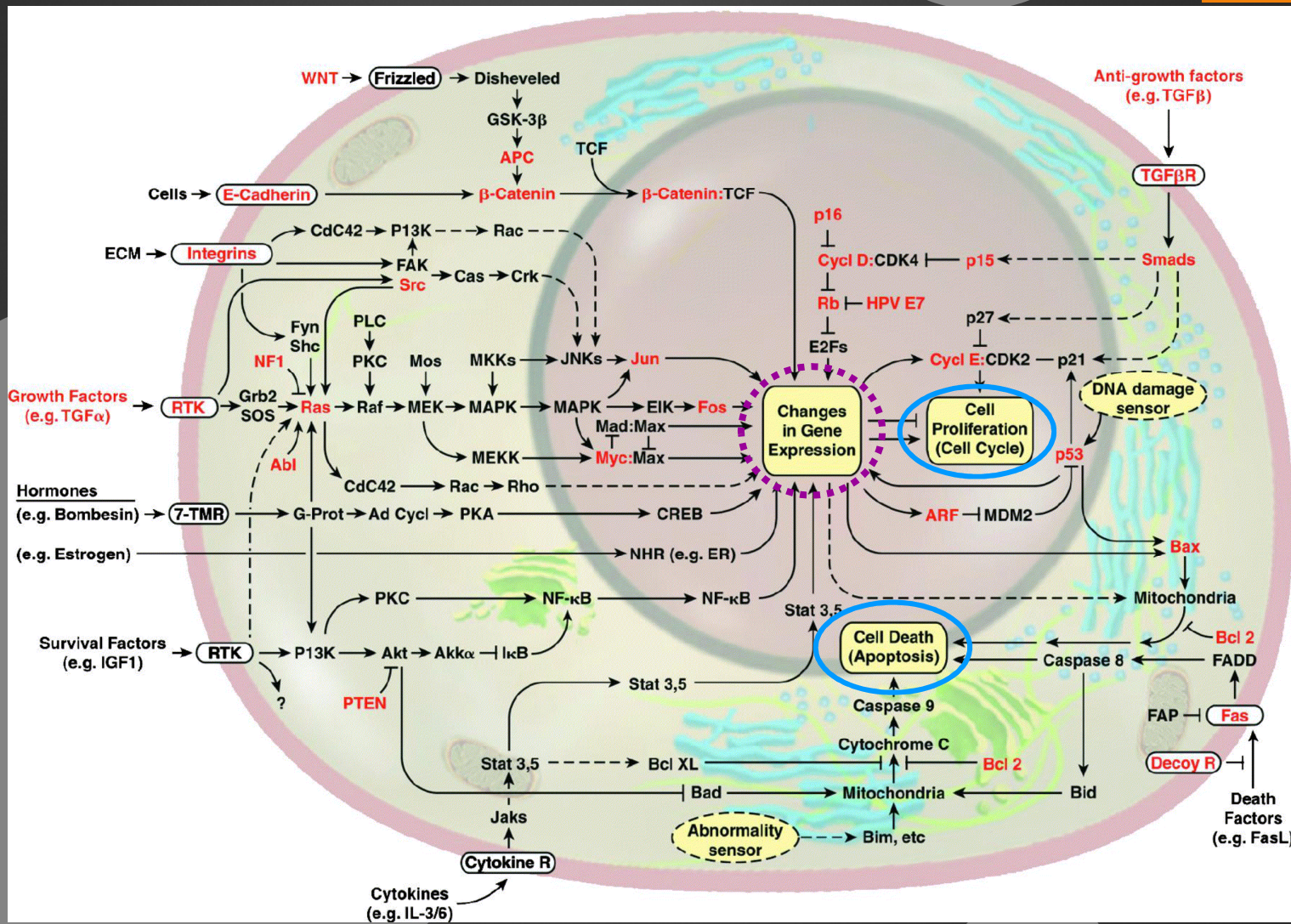


Růst v přítomnosti inhibičních signálů

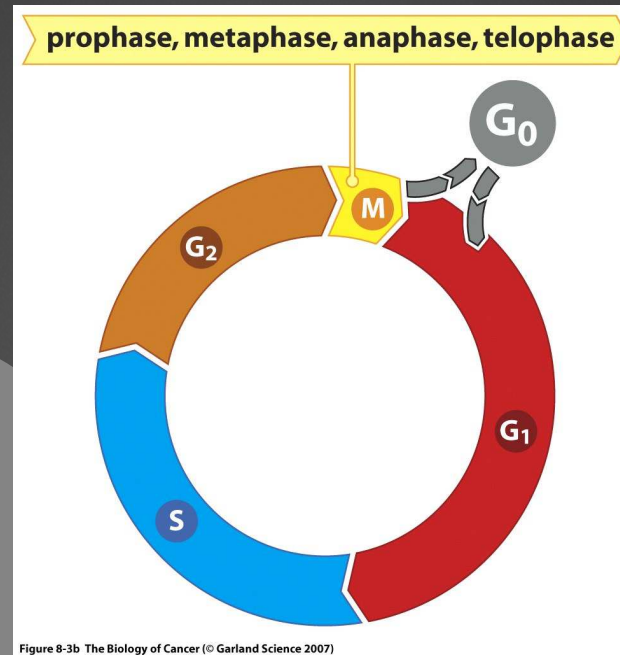
Invaze do okolní tkáně a tvorba metastáz

Neomezené dělení

# Příklady signálních drah, které regulují buněčnou proliferaci a mohou být mutovány v nádorových buňkách

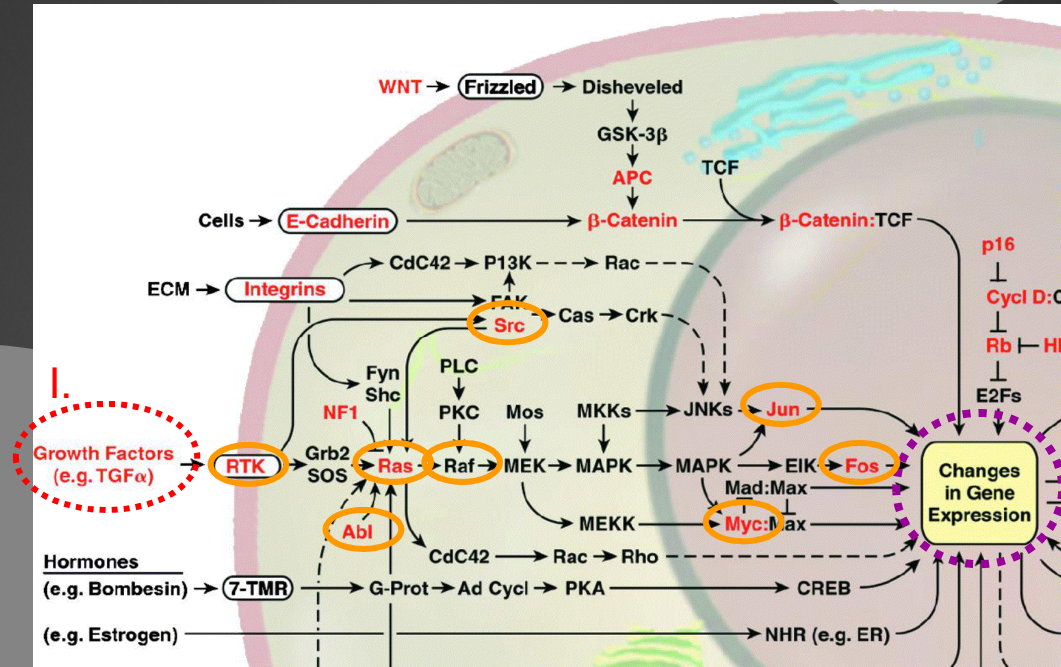


U normálních buněk rozhodují signály z vnějšího prostředí o tom, jestli se v  $G_1$  fázi buněčného cyklu zastaví, nebo budou pokračovat do S fáze



Přítomnost růstových signálů umožní normální buňce ukončit  $G_1$  a přejít do S fáze. Za absence růstových (mitogenních) faktorů nebo v přítomnosti faktorů inhibujících růst (např. TGF $\beta$ ) buňky opustí buněčný cyklus a vstupují do tzv.  $G_0$  fáze

# Příklady buněčných onkogenů



## I. Autokrinní růstové faktory

# Autokrinní růstové faktory

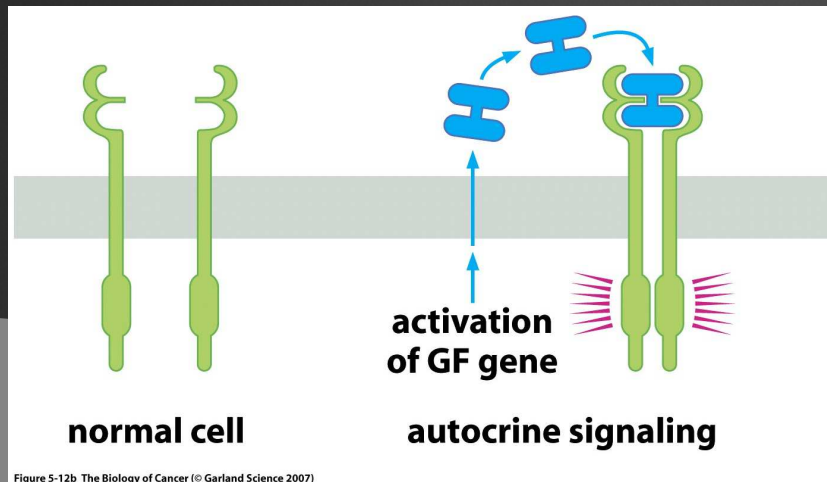


Figure 5-12b The Biology of Cancer (© Garland Science 2007)

Table 5.3 Examples of human tumors making autocrine growth factors

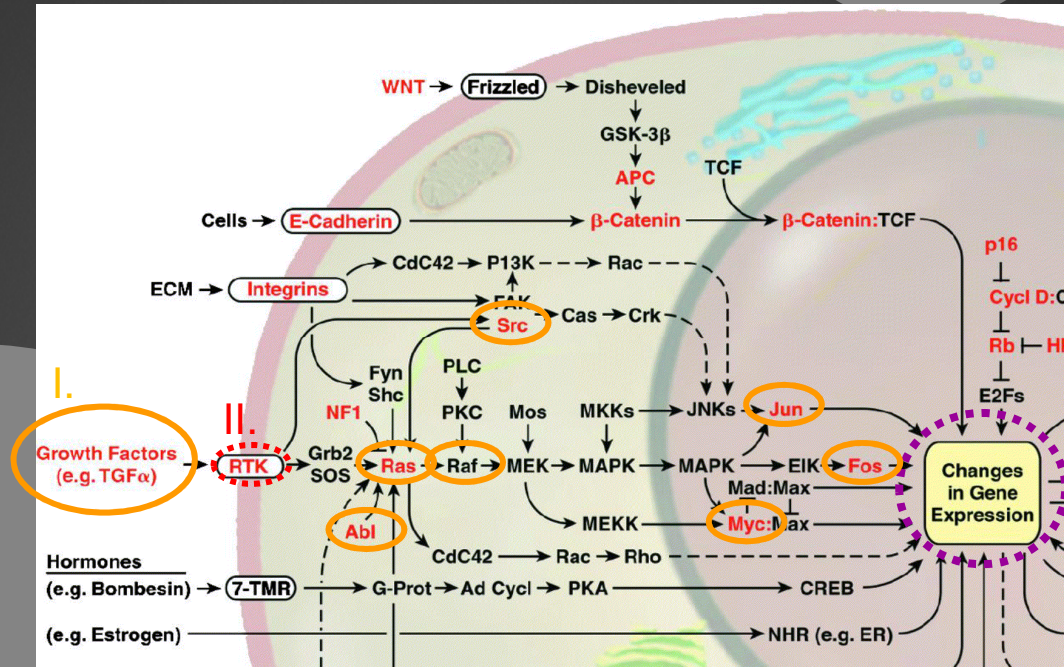
Ligand	Receptor	Tumor type(s)
HGF	Met	miscellaneous endocrinal tumors, invasive breast and lung cancers, osteosarcoma
IGF-2	IGF-1R	colorectal
IL-6	IL-6R	myeloma, HNSCC
IL-8	IL-8R A	bladder cancer
NRG	ErbB2 <sup>a</sup> /ErbB3	ovarian carcinoma
PDGF-BB	PDGF-R $\alpha$ / $\beta$	osteosarcoma, glioma
PDGF-C	PDGF- $\alpha$ / $\beta$	Ewing's sarcoma
PRL	PRL-R	breast carcinoma
SCF	Kit	Ewing's sarcoma, SCLC
VEGF-A	VEGF-R (Flt-1)	neuroblastoma, prostate cancer, Kaposi's sarcoma
TGF- $\alpha$	EGF-R	squamous cell lung, breast and prostate adenocarcinoma, pancreatic, mesothelioma
GRP	GRP-R	small-cell lung cancer

<sup>a</sup>Also known as HER2 or Neu receptor.

Table 5-3 The Biology of Cancer (© Garland Science 2007)

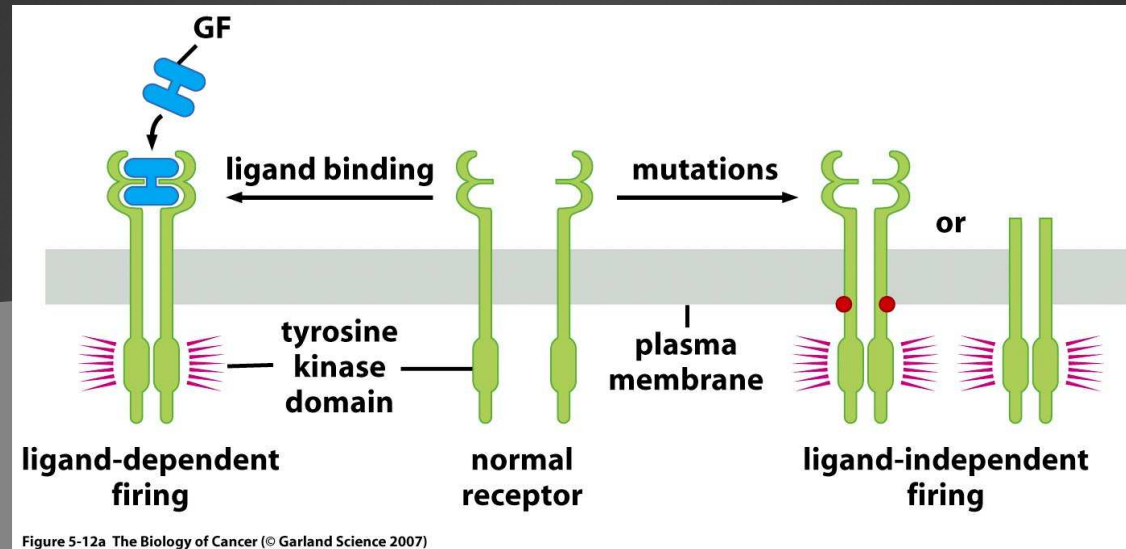
- Normální buňky obvykle neprodukují růstový faktor, jehož receptor nesou na svém povrchu
- Nádorové buňky někdy aktivují expresi genu, jenž takový růstový faktor kóduje a začnou jej produkovat. Tím samy sebe stimulují k růstu a dělení (autokrinní signalizace).

# Příklady buněčných onkogenů



- I. Autokrinní růstové faktory
- II. Receptorové tyrosin kinázy

## Mutace receptorových tyrosin kináz



- Za normální situace receptor aktivuje buněčné signální dráhy jen pokud je na něj navázaný specifický ligand (růstový faktor, growth factor –GF)
- Mutace v genu kódujícím receptor mohou způsobit, že receptor je aktivní neustále, i za nepřítomnosti růstového faktoru

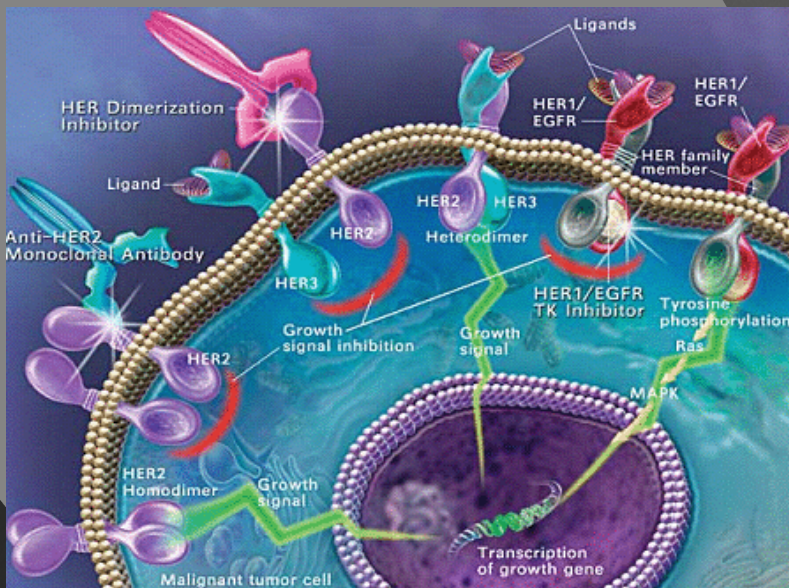
# HER2+ nádory – příklad možné cílené léčby maligních nádorů

Table 5.2 Tyrosine kinase GF receptors altered in human tumors<sup>a</sup>

Name of receptor	Main ligand	Type of alteration	Types of tumor
EGF-R/ErbB1	EGF, TGF- $\alpha$	overexpression	non-small cell lung cancer; breast, head and neck, stomach, colorectal, esophageal, prostate, bladder, renal, pancreatic, and ovarian carcinomas; glioblastoma
EGF-R/ErbB1		truncation of ectodomain	glioblastoma, lung and breast carcinomas
ErbB2/HER2/Neu	NRG, EGF	overexpression	30% of breast adenocarcinomas
ErbB3, 4	various	overexpression	oral squamous cell carcinoma
FIt-3	FL	tandem duplication	acute myelogenous leukemia
Kit	SCF	amino acid substitutions	gastrointestinal stromal tumor
Ret		fusion with other proteins, point mutations	papillary thyroid carcinomas, multiple endocrine neoplasias 2A and 2B
FGF-R3	FGF	overexpression; amino acid substitutions	multiple myeloma, bladder and cervical carcinomas

<sup>a</sup>See also Figure 5.17.

Table 5-2 The Biology of Cancer (© Garland Science 2007)

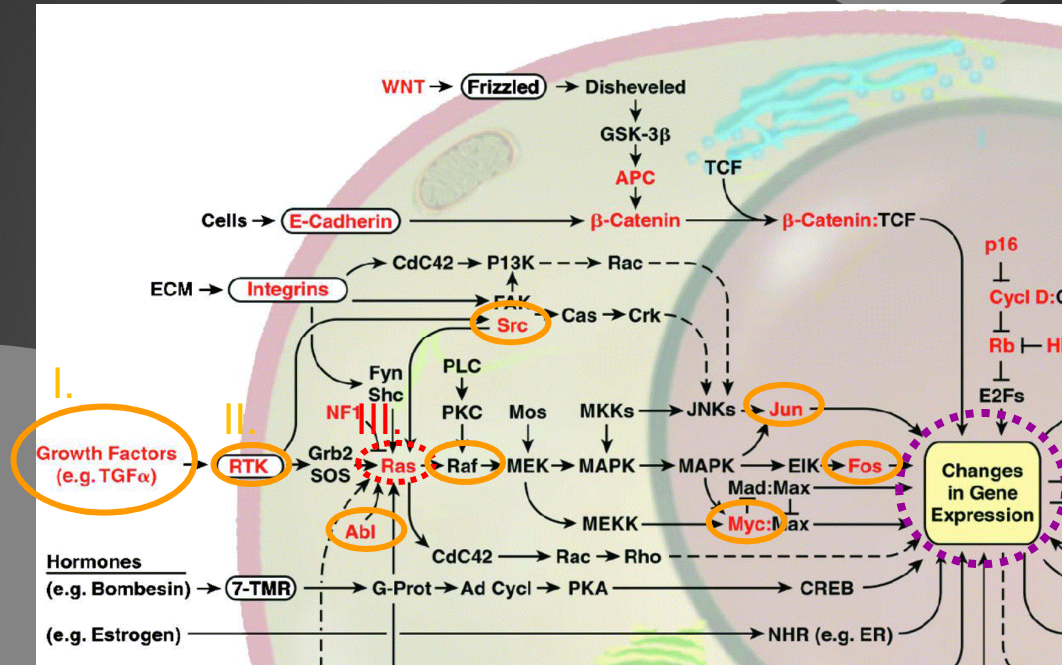


**Herceptin (trastuzumab)** – monoklonální protilátka určená pro léčbu HER2+ nádorů, tj. nádorů produkujících nadměrné množství receptoru pro epidermální růstový faktor ErbB2. Herceptin inhibuje funkci receptoru a současně označuje buňky nádoru a ty pak mohou být lépe rozeznány imunitním systémem pacienta

[http://www.interpharma.ch/biotechlerncenter/\\_downloads/img\\_herceptin.gif](http://www.interpharma.ch/biotechlerncenter/_downloads/img_herceptin.gif)

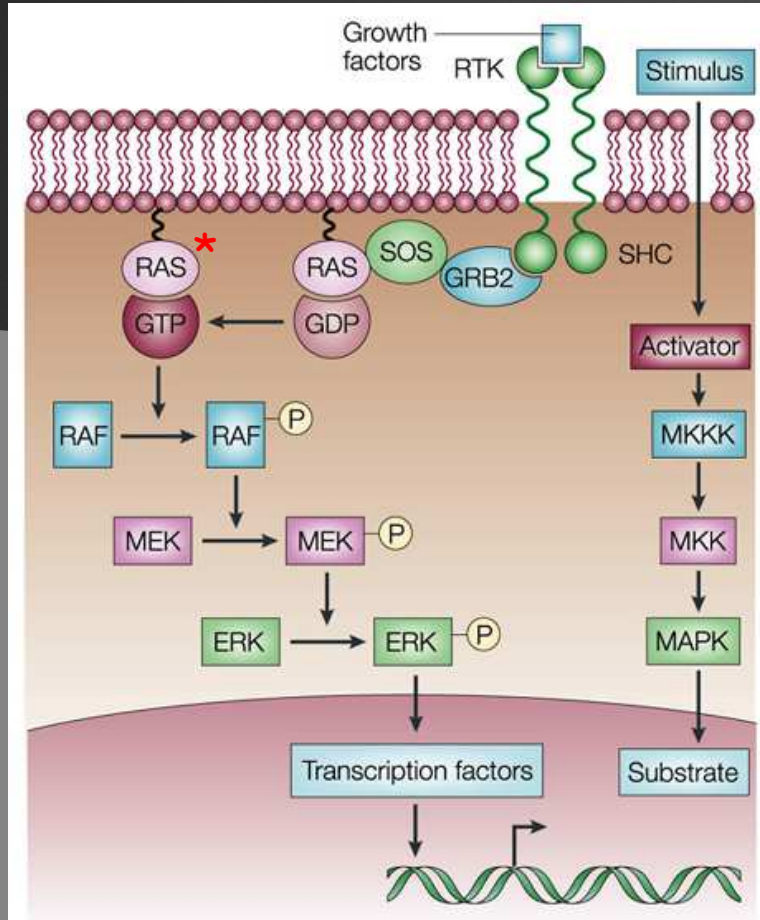


## Příklady buněčných onkogenů



- I. Autokrinní růstové faktory
- II. Receptorové tyrozin kinázy
- III. **Malé G-proteiny: onkogen Ras**

# Aktivace receptorové tyrozin kinázy umožní sestavení proteinového komplexu, který aktivuje protein Ras



**Table 4.2** A list of point-mutated *ras* oncogenes carried by a variety of human tumor cells

Tumor type	Proportion (%) of tumors carrying a point-mutated <i>ras</i> gene <sup>a</sup>
Pancreas	90 K
Thyroid (papillary)	60 (H, K, N)
Thyroid (follicular)	55 (H, K, N)
Colorectal	45 (K)
Seminoma	45 (K, N)
Myelodysplasia	40 (N, K)
Lung (non-small-cell)	35 (K)
Acute myelogenous leukemia	30 (N)
Liver	30 (N)
Melanoma	15 (K) <b>N</b>
Bladder	10 (K)
Kidney	10 H

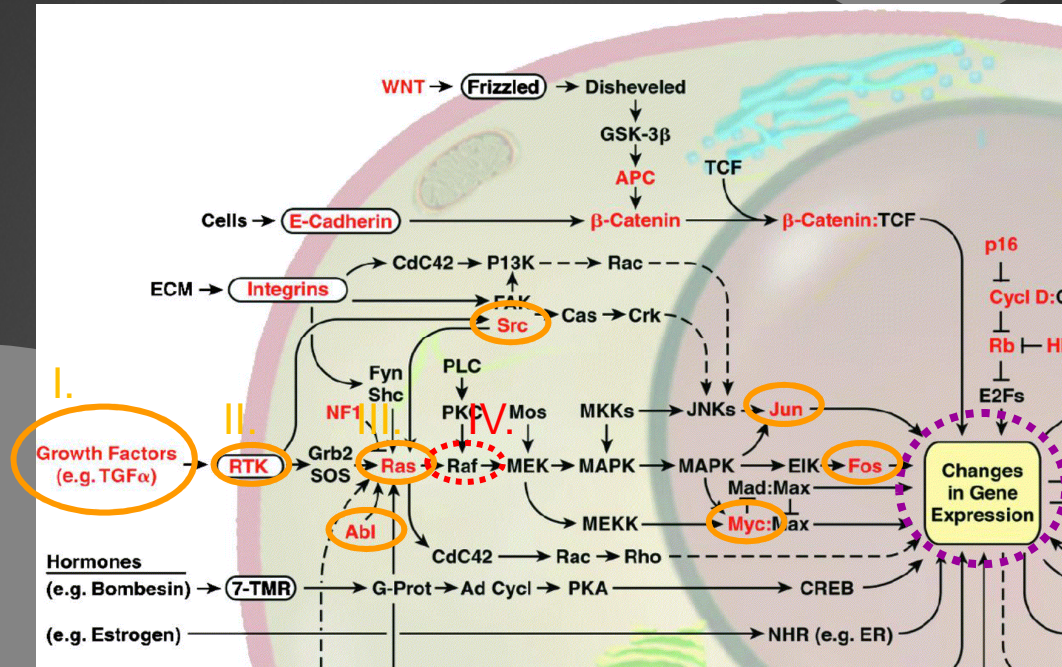
<sup>a</sup>H, K, and N refer to the human *H-RAS*, *K-RAS*, and *N-RAS* genes, respectively.

Adapted from J. Downward, *Nat. Rev. Cancer* 3:11–22, 2003.

Table 4-2 The Biology of Cancer (© Garland Science 2007)

Weinberg RA. The biology of cancer, Garland Science 2007

## Příklady buněčných onkogenů



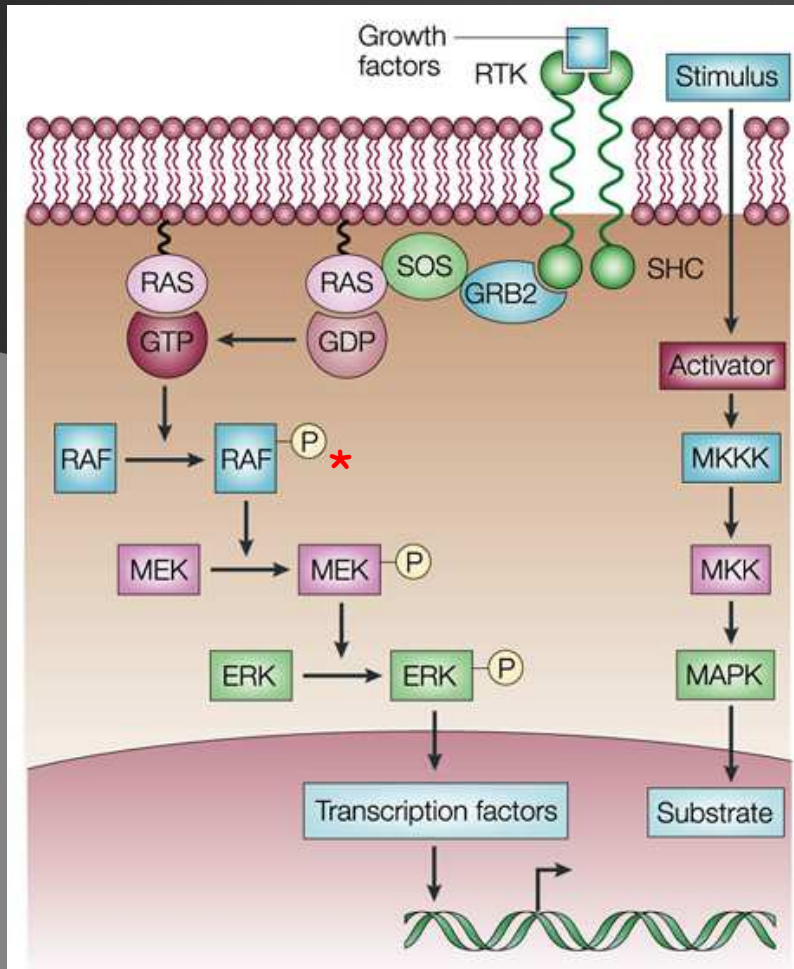
- I. Autokrinní růstové faktory
- II. Receptorové tyrozin kinázy
- III. Malé G-proteiny: onkogen Ras
- IV. Kináza Raf

## B-Raf

- serin/threonin kináza, která se podílí na přenosu mitogenních signálů v buňce

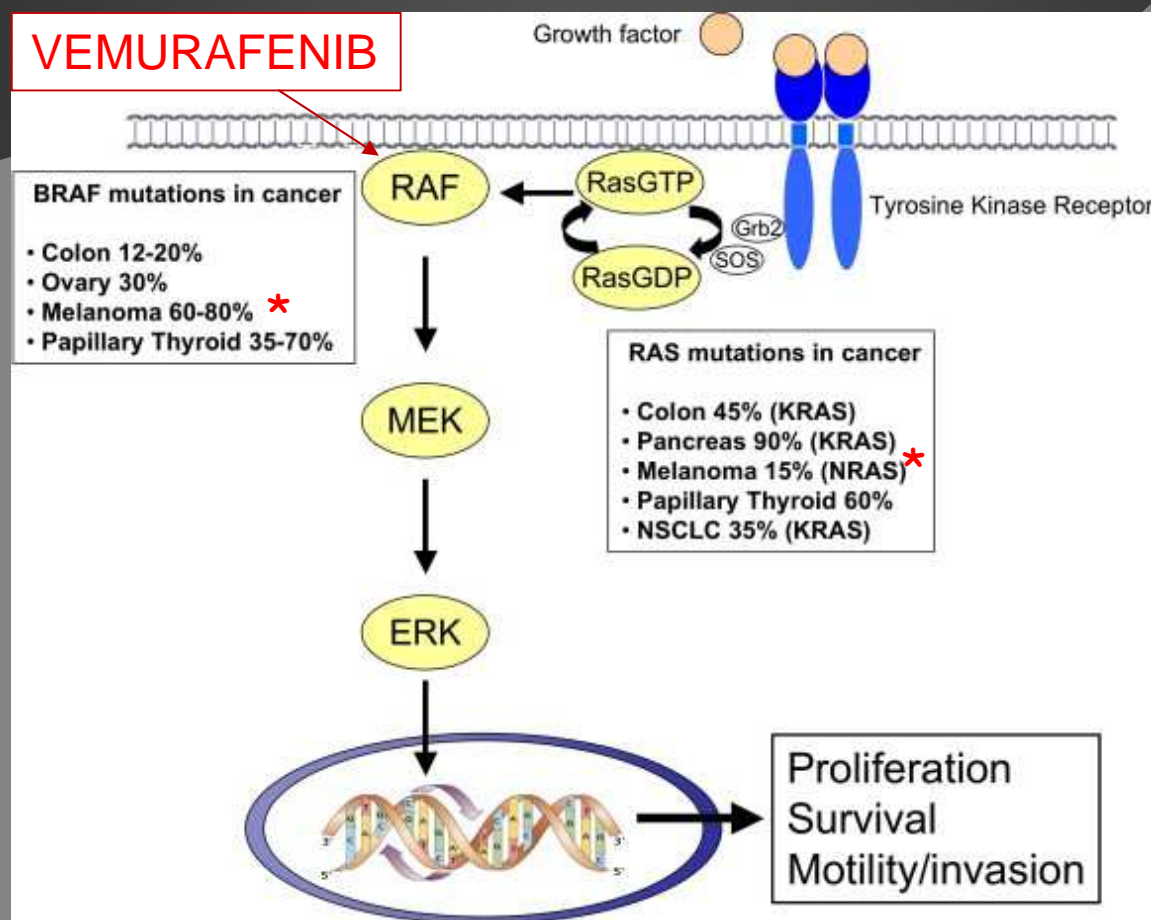
- mutován v různých typech nádorů, např. karcinomu ovarií, štítné žlázy, kolorektálním karcinomu a zejména v asi 70 % případů maligního melanomu

- k mutacím v genu *B-Raf* dochází již v ranné fázi vývoje maligního melanomu (jsou přítomny v asi 80% benigních névů)



<http://www.diseaseaday.com/wp-content/uploads/2009/03/melanoma.jpg>  
<http://www.lib.uiowa.edu/hardin/MD/dermnet/melanoma1.html>

# Dráha ERK je v nádorech aktivována mutacemi

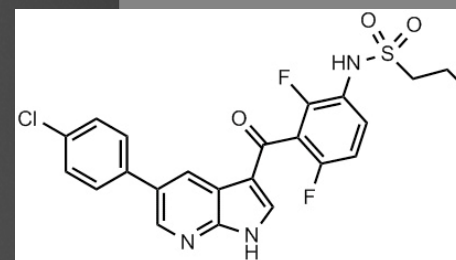


# Cílená léčba maligního melanomu - inhibice kinázy BRAF



PET scan: Pacient s metastázami maligního melanomu před léčbou a po dvou týdenní léčbě vemurafenibem

VEMURAFENIB

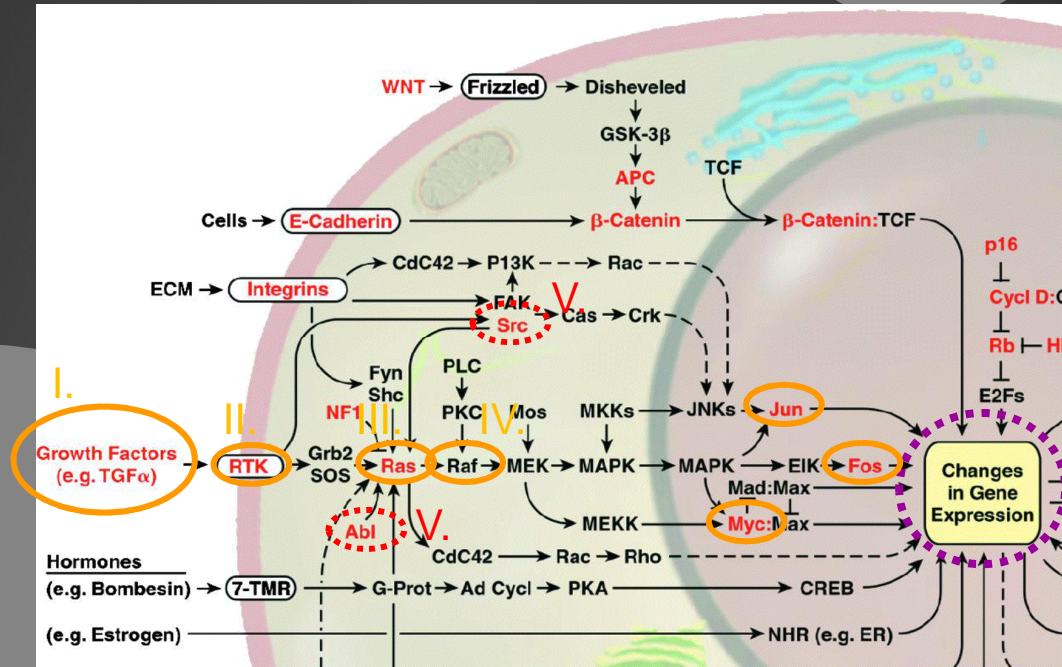


Rezistence nádorových buněk:

Během několika měsíců se metastázy opět objeví a na léčbu již nereagují..

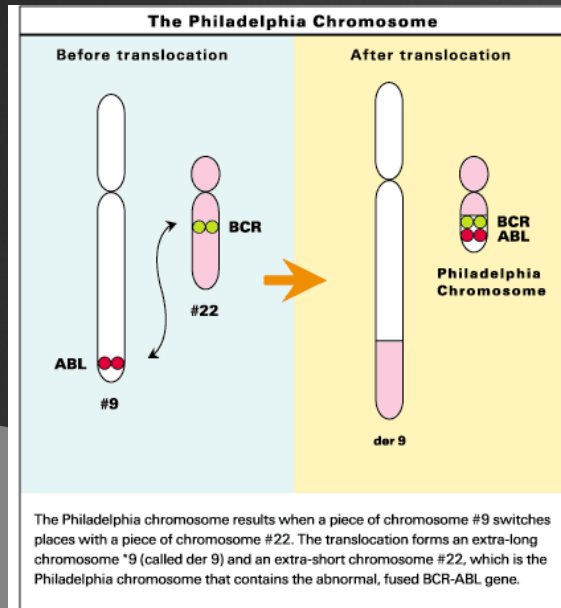
Potřeba testovat nové přístupy k léčbě nádorů neodpovídajících na

## Příklady buněčných onkogenů

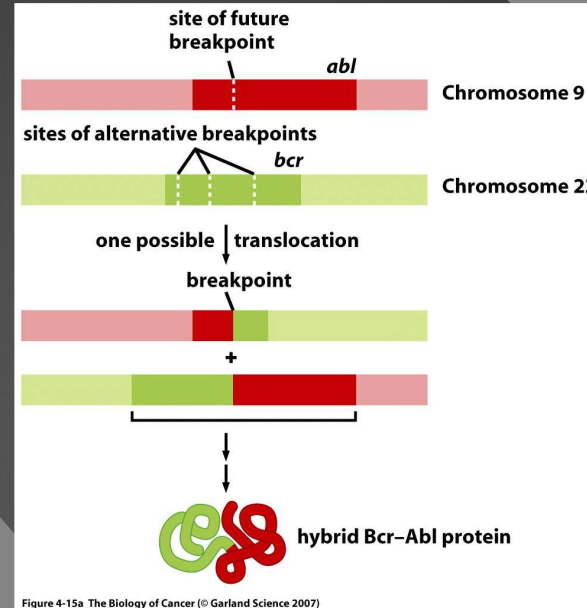


- I. Autokrinní růstové faktory
- II. Receptorové tyrosin kinázy
- III. Malé G-proteiny: onkogen Ras
- IV. Kináza Raf
- V. Nereceptorové tyrosin kinázy

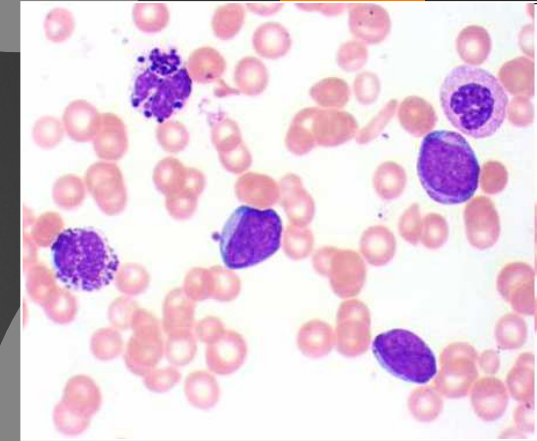
## Příklad cílené terapie - inhibice kinázy Abl u CML



[www.antigenics.com/diseases/cml.html](http://www.antigenics.com/diseases/cml.html)



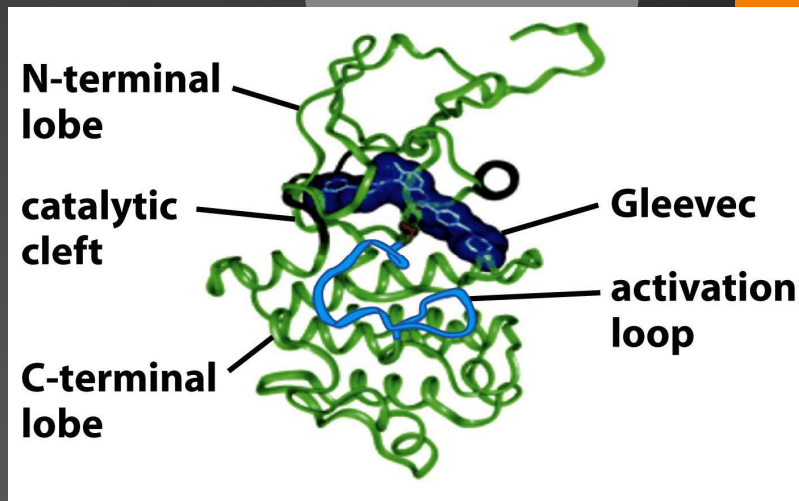
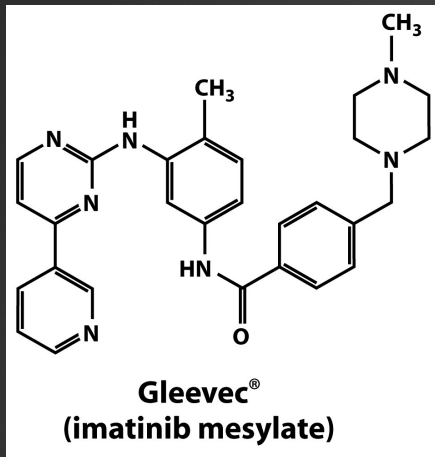
Weinberg RA. The biology of cancer, Garland Science 2007



<http://rebeccanelson.com/leukemia/cml.html>

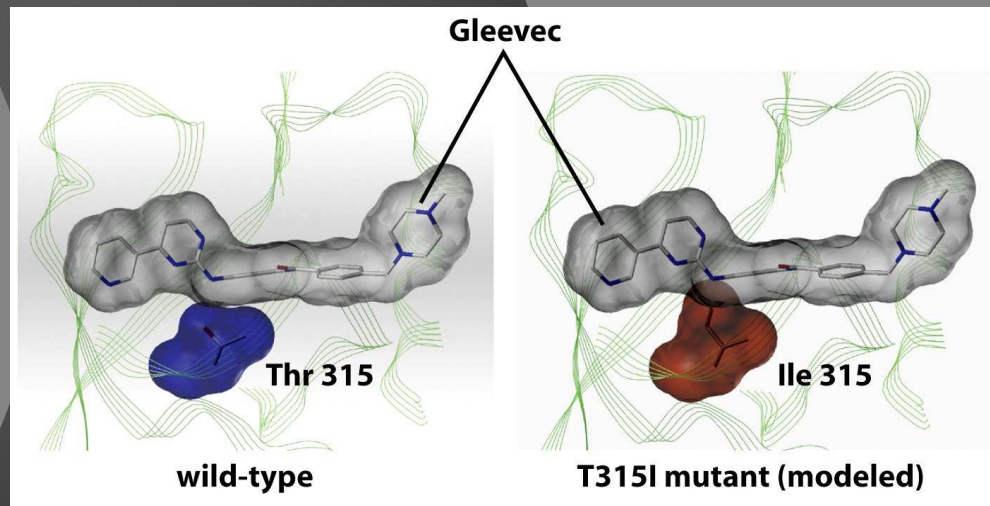
Tzv. Filadelfský chromozóm je detekován ve více než **95% případů chronické myeloidní leukémie (CML)**.  
**Reciproční translokace mezi chromozomy 9 a 22 vede k tvorbě fúzního proteinu Bcr-Abl**, který si zachovává svoji kinázovou aktivitu, ale tato aktivita není správně regulována.



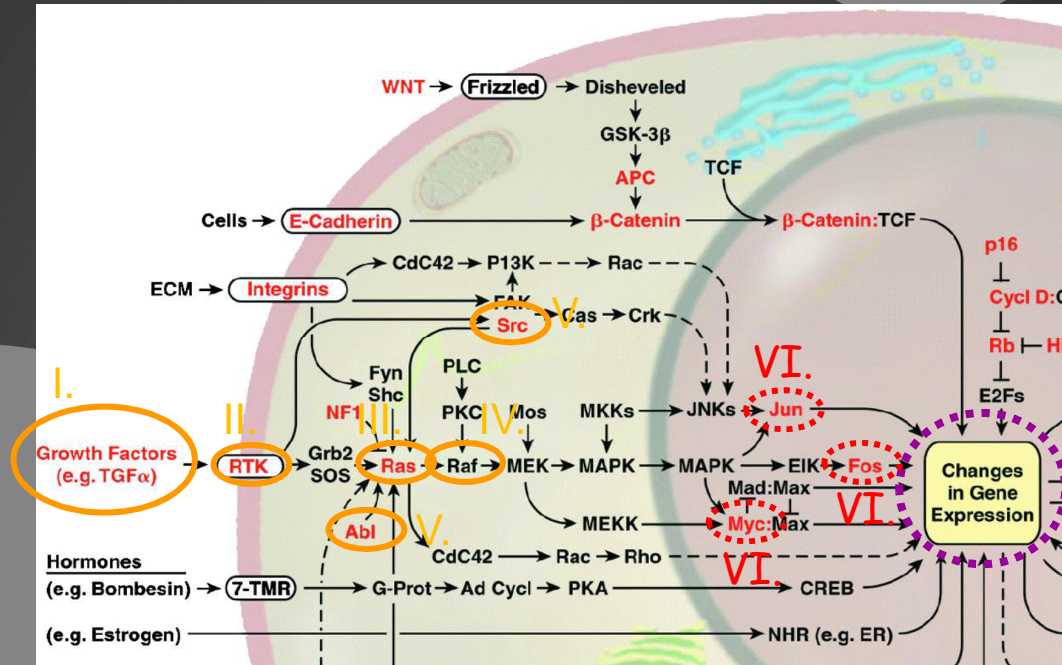


Model kinázy Abl

Na Gleevec odpovídá až 90% pacientů v chronické fázi CML, postupně se však u buněk CML může vyvinout rezistence.

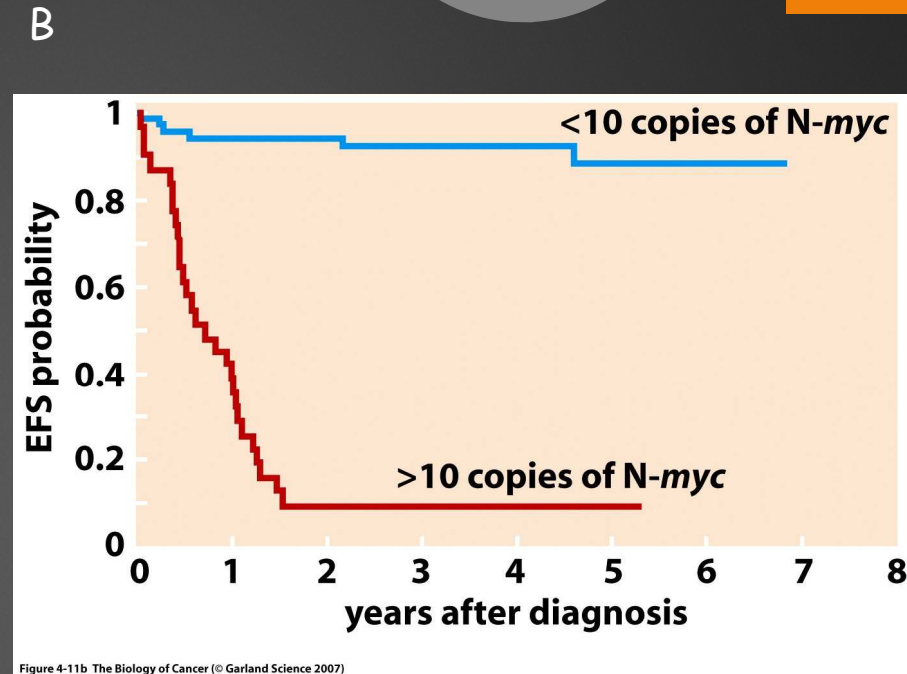
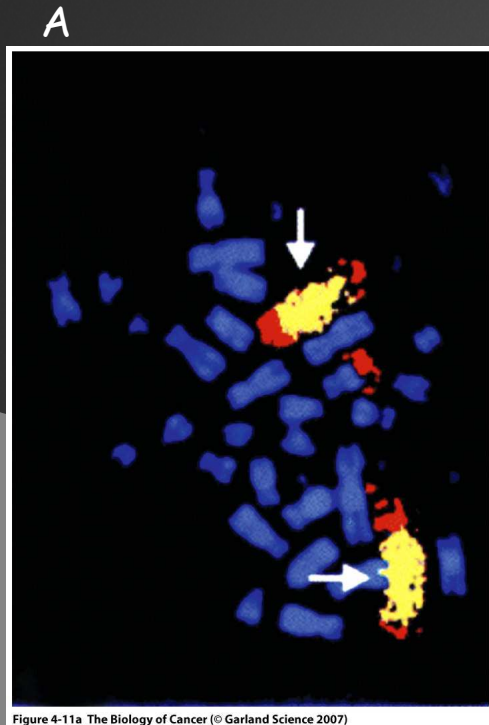


## Příklady buněčných onkogenů



- I. Autokrinní růstové faktory
- II. Receptorové tyrozin kinázy
- III. Malé G-proteiny: onkogen Ras
- IV. Kináza Raf
- V. Nereceptorové tyrozin kinázy
- VI. **Transkripční faktory**

## Amplifikace genu *N-myc* u neuroblastomu

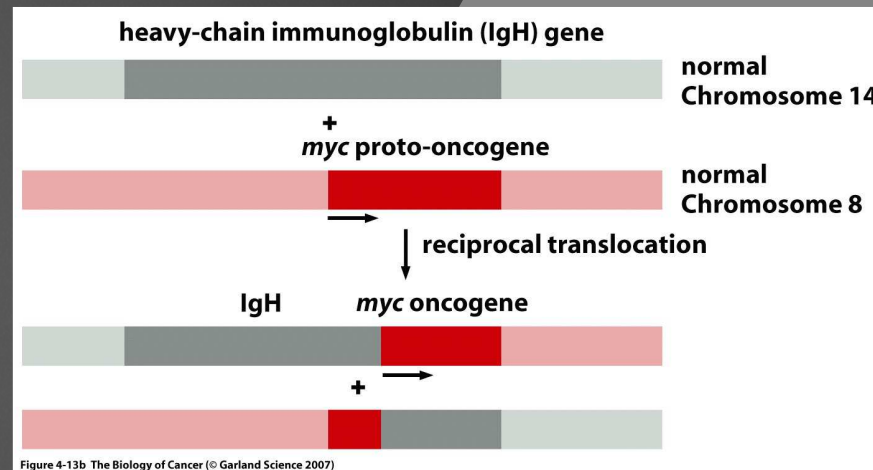
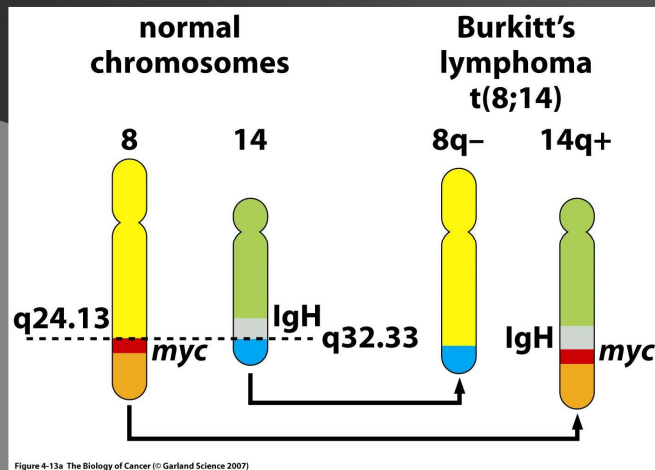


A: Gen *N-myc* je amplifikován v asi 40% případů neuroblastomu.

B: Prognóza onemocnění je velmi dobrá u dětí, které mají v buňkách neuroblastomu jen minimální nebo vůbec žádnou amplifikaci genu *N-myc*. Naopak pacienti s výraznou amplifikací genu *N-myc* mají výrazně horší prognózu.

## Nadměrná exprese genu *c-myc* u Burkittova lymfomu

- Maligní nádor B-lymfocytů
- Nejčastější dětský nádor v rovníkové Africe
- Na vzniku choroby se podílí chronická infekce virem Epstein-Barové (EBV = lidský herpesvirus 4, způsobuje infekční mononukleózu) a současně parazity způsobujícími malárii



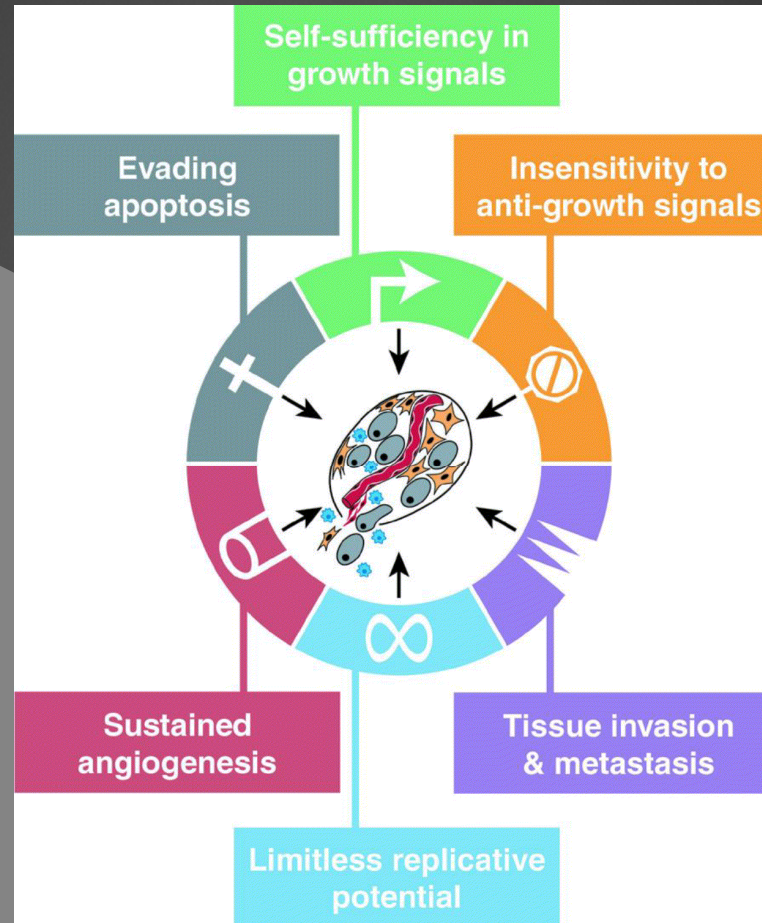
V genomu buněk Burkittova lymfomu je **exprese genu *c-myc* řízena regulačními sekvencemi DNA, které normálně zajišťují silnou expresi těžkého řetězce imunoglobulinu. Příčinou je reciproká translokace mezi chromozómy 8 a 14.**

Všechny maligní nádory musí během svého vývoje získat několik důležitých vlastností a schopností (růstových výhod)

Růst za nepřítomnosti vnějších růstových signálů

Inhibice apoptózy

Indukce angiogeneze



Růst v přítomnosti inhibičních signálů

Invaze do okolní tkáně a tvorba metastáz

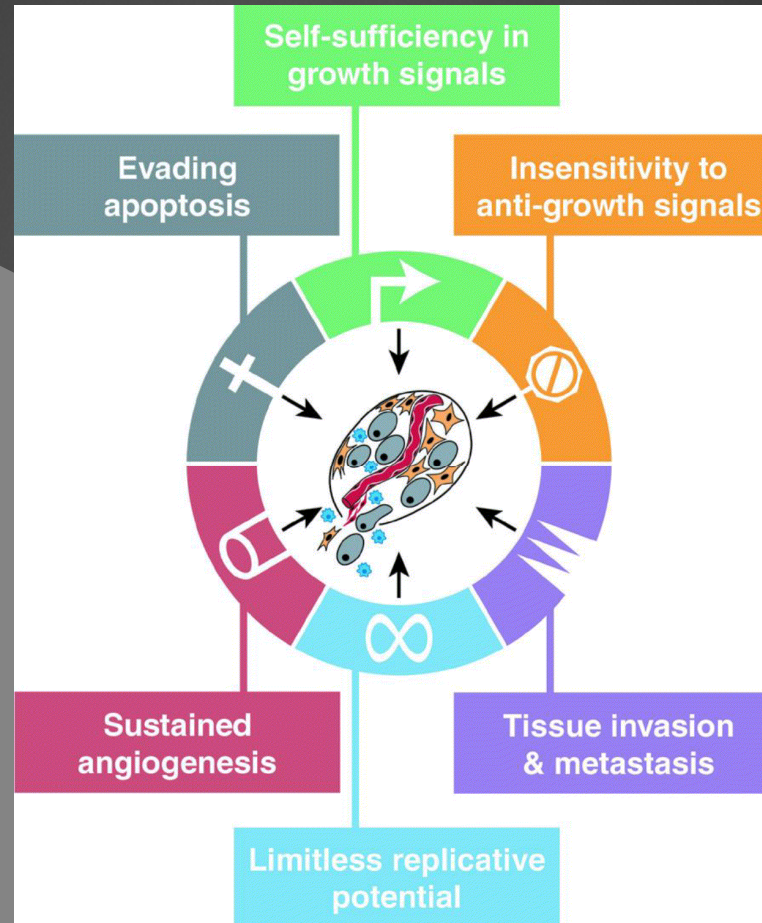
Neomezené dělení

Všechny maligní nádory musí během svého vývoje získat několik důležitých vlastností a schopností (růstových výhod)

Růst za nepřítomnosti vnějších růstových signálů

Inhibice apoptózy

Indukce angiogeneze



Růst v přítomnosti inhibičních signálů

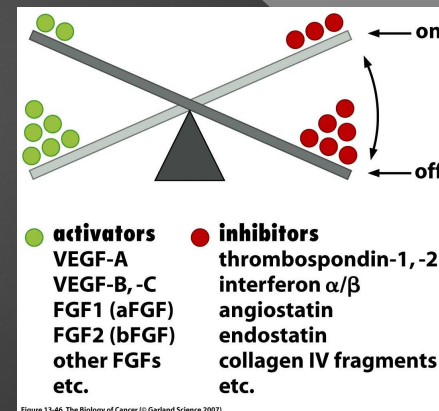
Invaze do okolní tkáně a tvorba metastáz

Neomezené dělení

# VEGF

- **Kyslík se v tkáních přenáší difuzí účinně do vzdálenosti asi 0,2 mm.** Buňky, které rostou ve větší vzdálenosti od krevní vlásečnice přestávají růst protože trpí nedostatkem kyslíku (**hypoxie**) a živin. Pokud není přísun kyslíku zajištěn, buňky odumřou.
- **Primární nádor nebo metastáza**, která dosáhne objemu asi **2 mm<sup>3</sup>** si musí zajistit napojení na **krevní oběh**, aby mohla pokračovat v růstu.
- **Buňky v hypoxii vysílají signál ve formě VEGF** (vascular endothelial growth factor).
- **VEGF se váže na specifický receptor na povrchu buněk cévního endotelu a indukuje jejich proliferaci a migraci směrem k nádoru.**

VEGF ale není jediným regulátorem angiogeneze. Rozsah tvorby nových krevních cév závisí na rovnováze těchto faktorů v dané tkáni.



Chaotické uspořádání cév zásobujících nádor je způsobeno deregulací mechanismů zodpovědných za jejich růst (nadměrná produkce VEGF buňkami nádoru)

Avastin (bevacizumab)

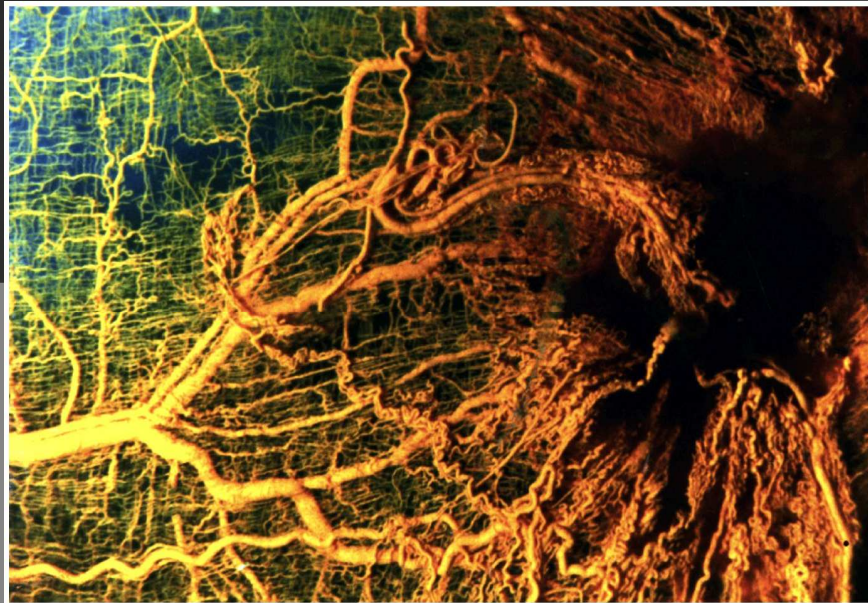
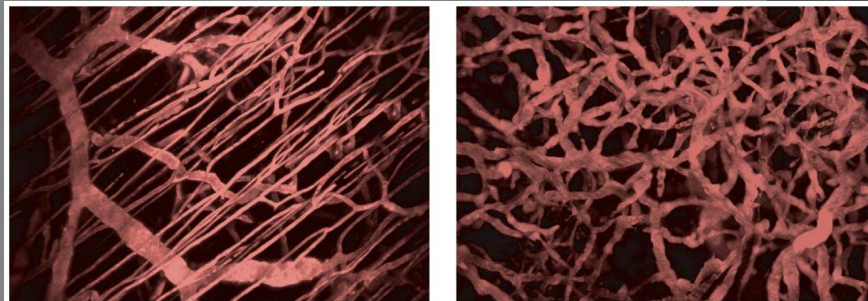


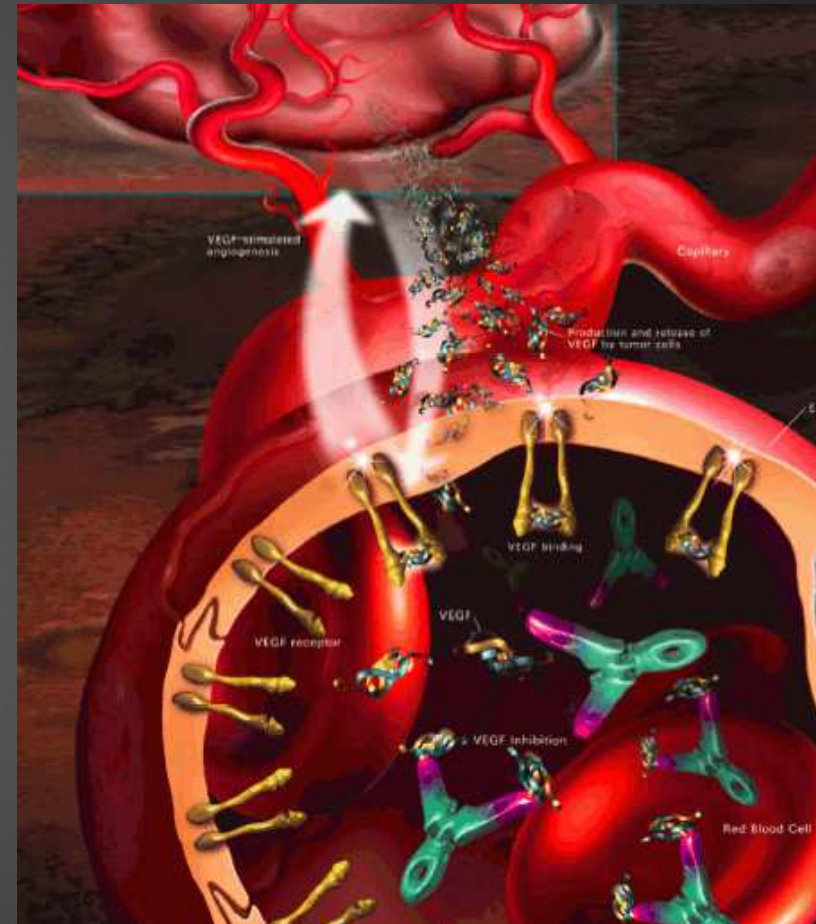
Figure 13-34a The Biology of Cancer (© Garland Science 2007)



normal tissue

tumor

Figure 13-34b The Biology of Cancer (© Garland Science 2007)



[http://www.interpharma.ch/biotechlerncenter/\\_downloads/img\\_avestin.gif](http://www.interpharma.ch/biotechlerncenter/_downloads/img_avestin.gif)



Všechny maligní nádory musí během svého vývoje získat několik důležitých vlastností a schopností (růstových výhod)

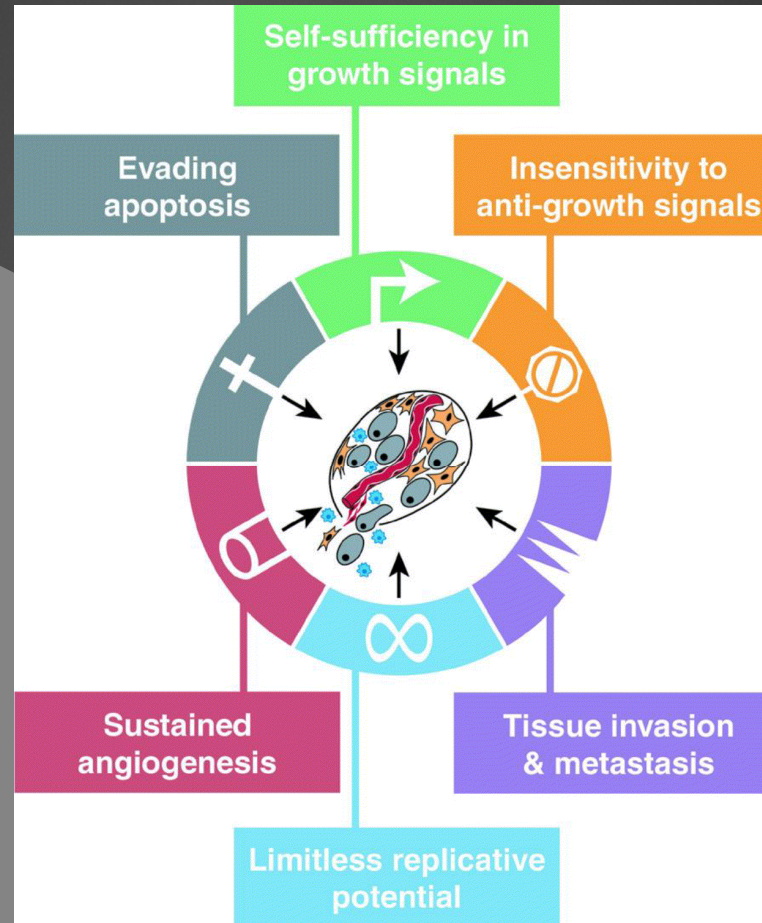
Růst za nepřítomnosti vnějších růstových signálů

Inhibice apoptózy

Růst v přítomnosti inhibičních signálů

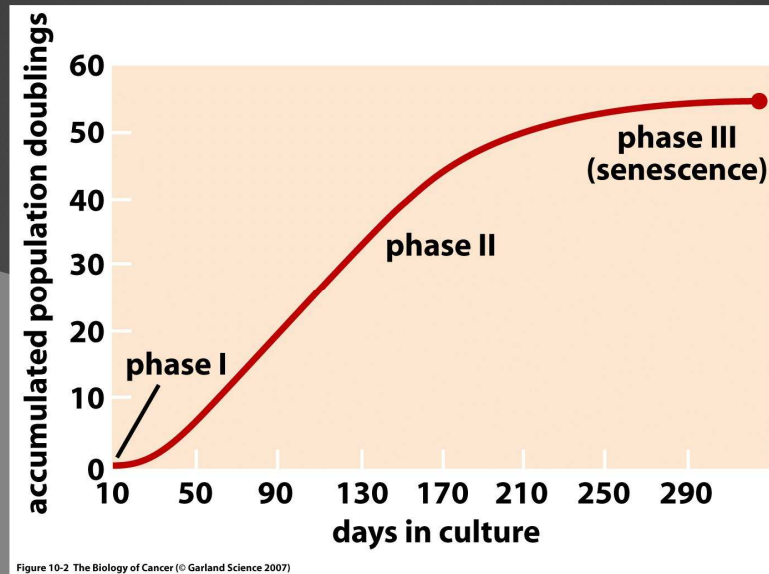
Indukce angiogeneze

Invaze do okolní tkáně a tvorba metastáz



Neomezené dělení

Normální buňky mají omezený replikační potenciál,  
tzn. že se nemohou dělit do nekonečna



Např. lidské fibroblasty se v kultuře intenzivně dělí po asi 60 generací a pak se dělit přestanou a vstoupí do stavu, kterému se říká (replikativní) **senescence**, kdy sice zůstávají životaschopné po velice dlouhou dobu, ale buněčný cyklus navždy opustily.

## Senescence vede k výrazné změně morfologie buňky

A

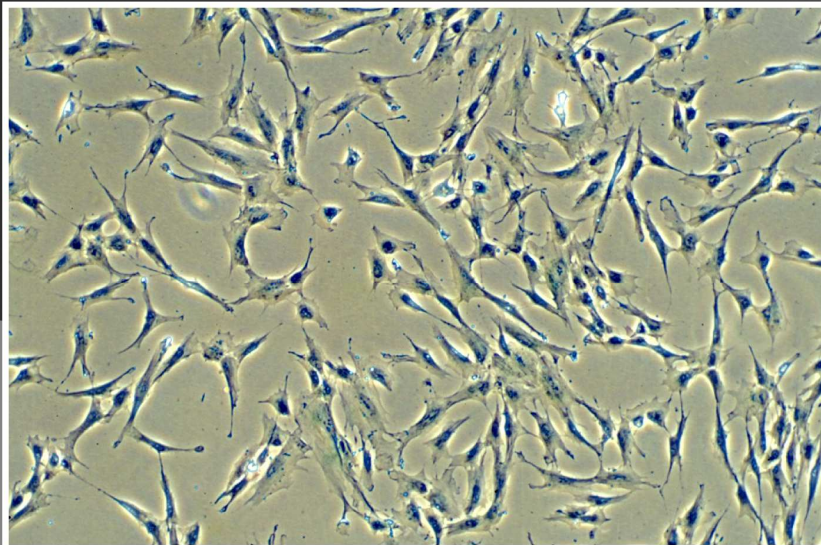


Figure 10-3a The Biology of Cancer (© Garland Science 2007)

B

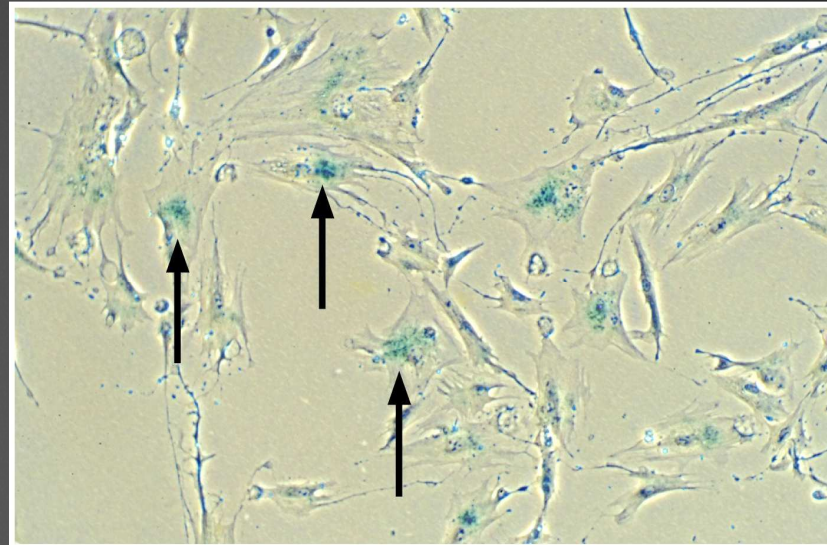


Figure 10-3b The Biology of Cancer (© Garland Science 2007)

A: Pre-senescentní lidské fibroblasty, které se normálně dělí

B: Senescentní buňky změny tvar a začnou produkovat některé markery senescence, například zvláštní formu **β-galaktosidázy**, enzymu, jehož přítomnost můžeme v buňkách snadno detekovat pomocí chromogenního substrátu (modré zbarvení buněk)

# Buněčný cyklus je řízen komplexy cyklinů s cyklin-dependentními kinázami

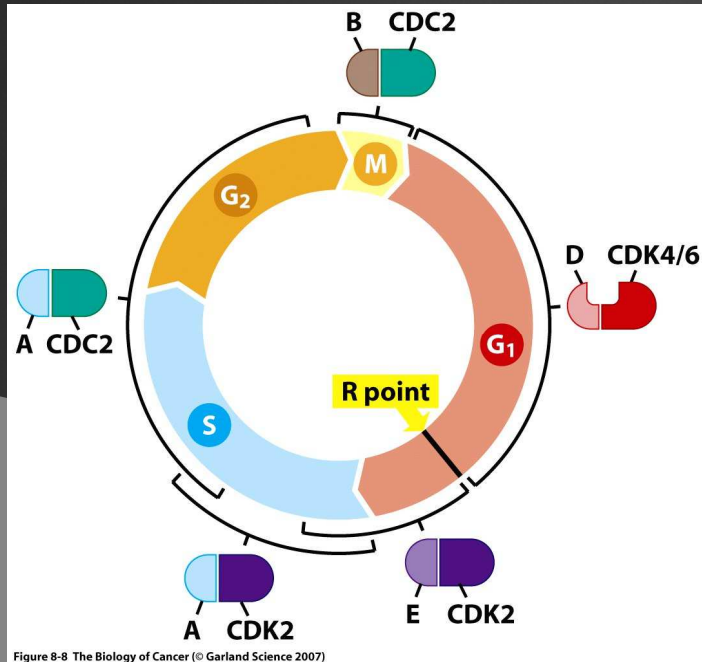


Figure 8-8 The Biology of Cancer (© Garland Science 2007)

- Každý typ cyklinů interaguje se specifickou cyclin-dependentní kinázou (CDK)
- CDK fosforylují cílové proteiny na aminokyselině serinu nebo threoninu
- Vazba cyklinu zvyšuje enzymatickou aktivitu CDK, např. navázání cyklinu A na CDK2 zesílí aktivitu of CDK2 400000 x !

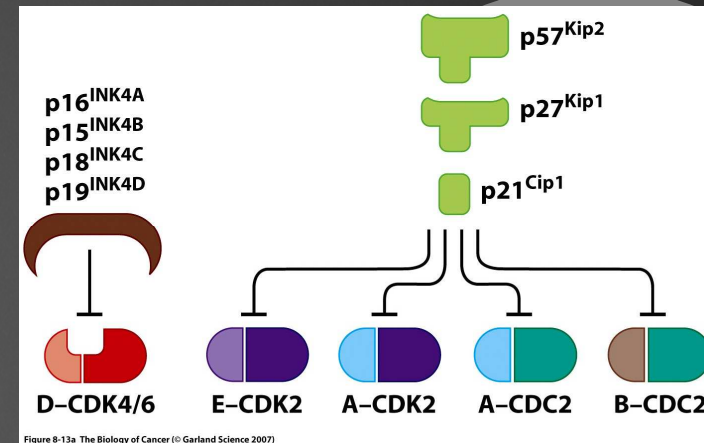
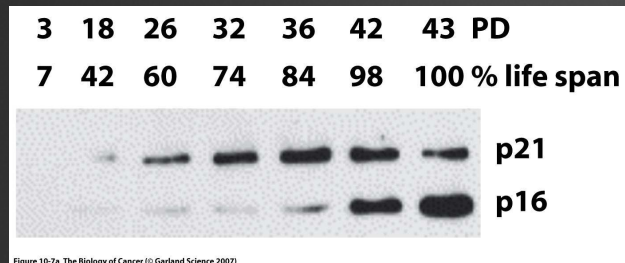


Figure 8-13a The Biology of Cancer (© Garland Science 2007)

- Inhibitory CDK jsou proteiny, které se vážou na CDK a inhibují jejich kinázovou aktivitu
- Tyto inhibitory jsou indukovány různými signálními drahami. Např. p15 je indukován TGFβ a umožní vstup do G<sub>0</sub>, p16 se podílí na indukci senescence, p21 je indukován nádorovým supresorem p53 při poškození DNA

## K senescenci zřejmě vede postupné zvyšování exprese některých inhibitorů CDK

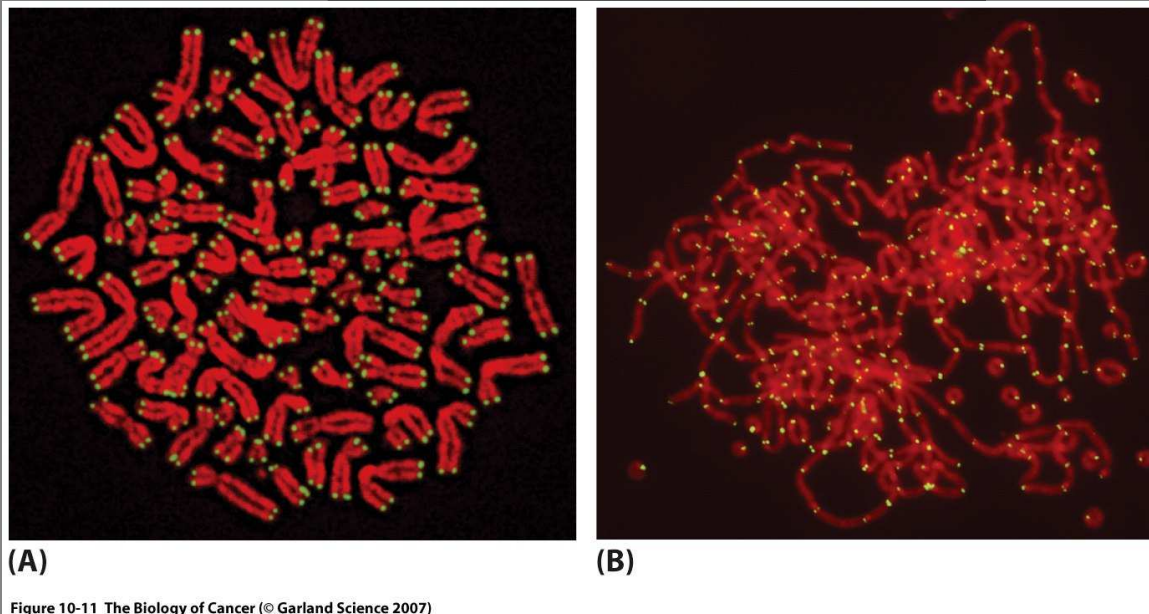


Např. fibroblasty v kultuře začínají produkovat dva důležité **inhibitory cyklin-dependentních kináz**, které jsou schopny inhibovat dělení buněk: **p21 a p16**

- Uměle indukovaná exprese proteinu p16 ve fibroblastech vede u těchto buněk ke stejným změnám, jaké pozorujeme při replikativní senescenci.
- Nádorové buňky expresi p21 a p16 ztrácí a zřejmě právě tímto způsobem dokáží senescenci zabránit

## Počet dělelní buněk také omezuje délka jejich telomer

- **Telomery jsou tvořeny několika tisíci opakováními krátké sekvence DNA (6 bp)**
- **Funkcí telomer je ochrana konců chromozomů (A)**
- **DNA polymeráza nedokáže účinně replikovat konce chromozomů a tak dochází při každém rozdělení buňky ke ztrátě asi 50-100 bp z konce telomer**
- **Příliš krátké telomery nedokáží plnit svou ochrannou funkci a chromozomy začínají fúzovat (B) a buňky vstupují do tzv. stavu krize (anglicky crisis).**
- **Fúzané chromozomy se nedokáží oddělit během mitózy a dochází ke zlomům, které vedou k velkým změnám karyotypu a obvykle končí programovanou smrtí buňky (apoptózou)**



## Krátké telomery mohou vést k opakovaným fúzím a zlomům chromozomů

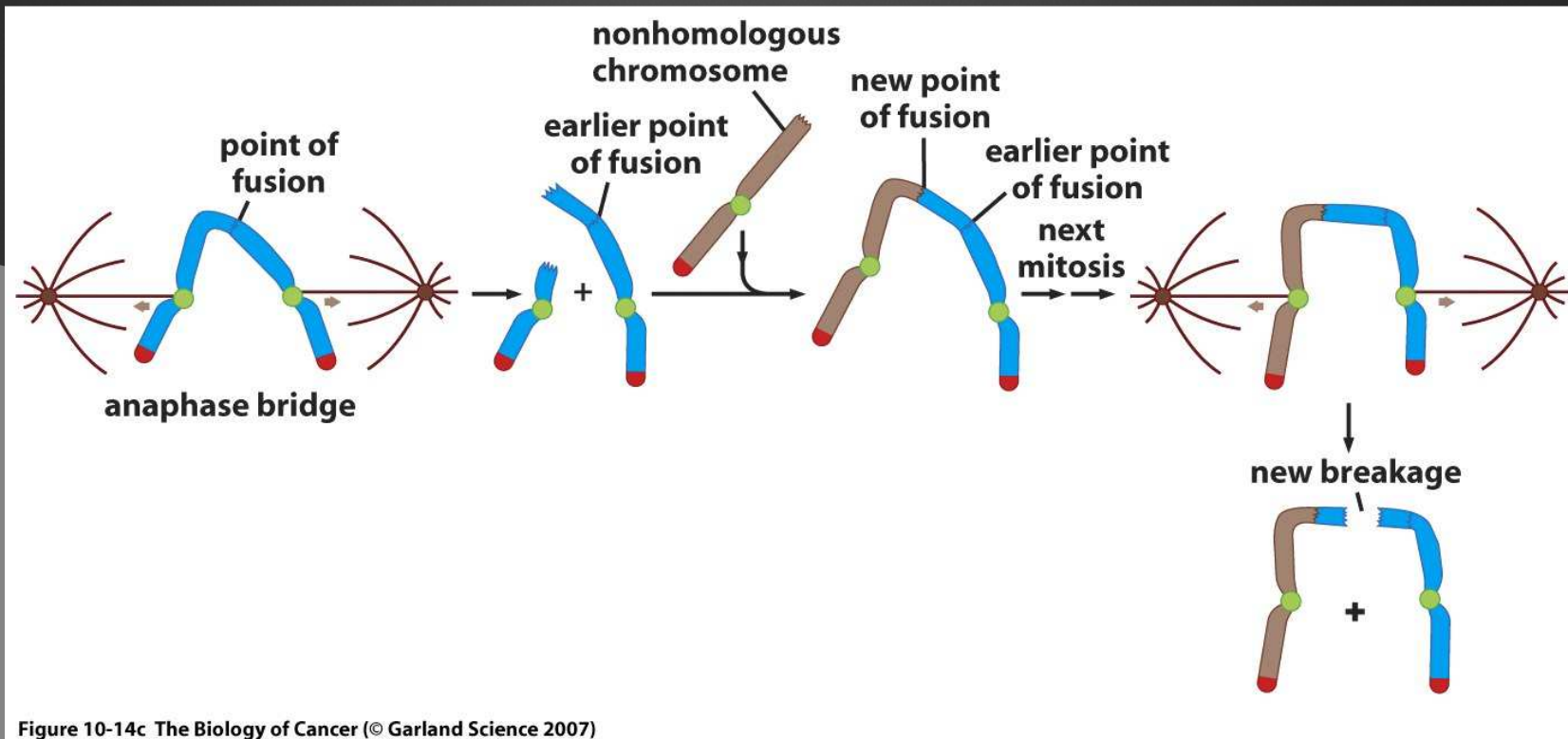
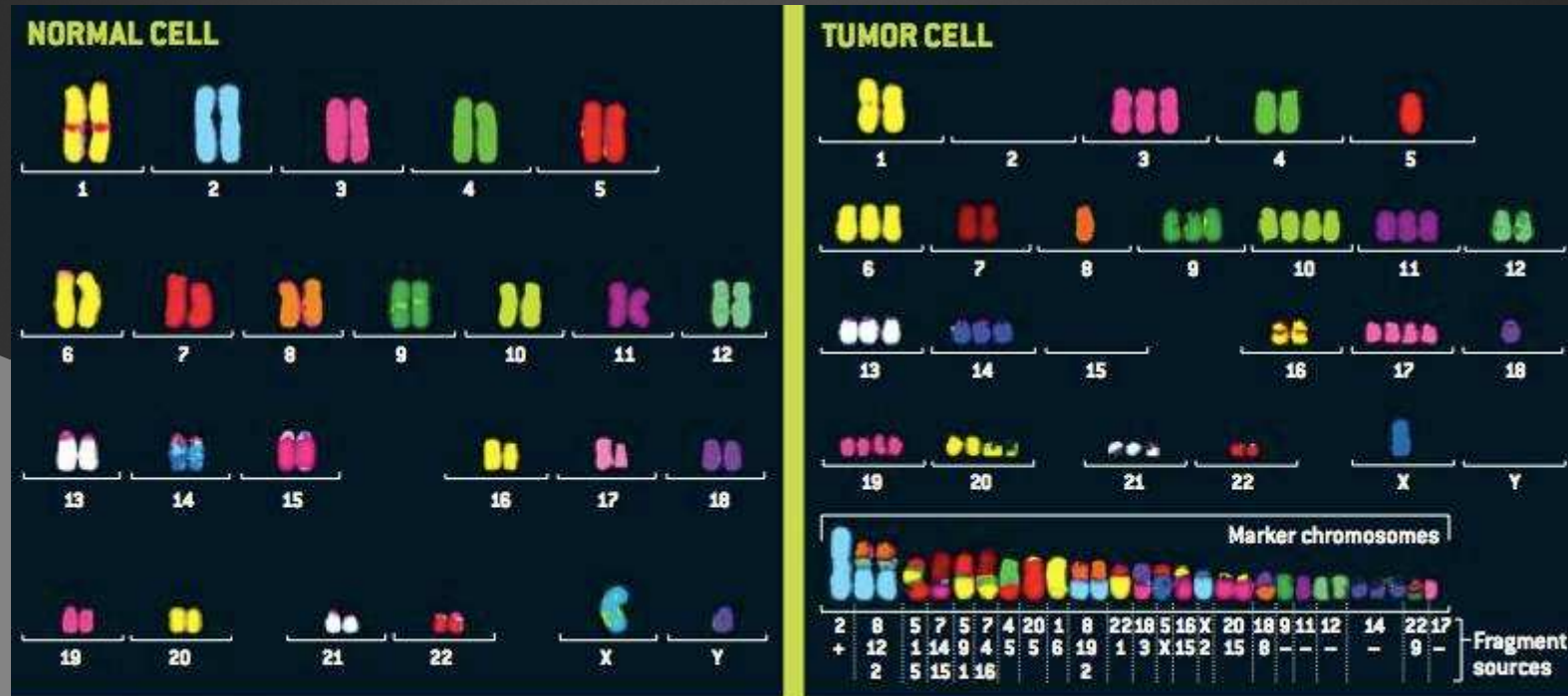


Figure 10-14c The Biology of Cancer (© Garland Science 2007)

## Příklad karyotypu normální a nádorové buňky

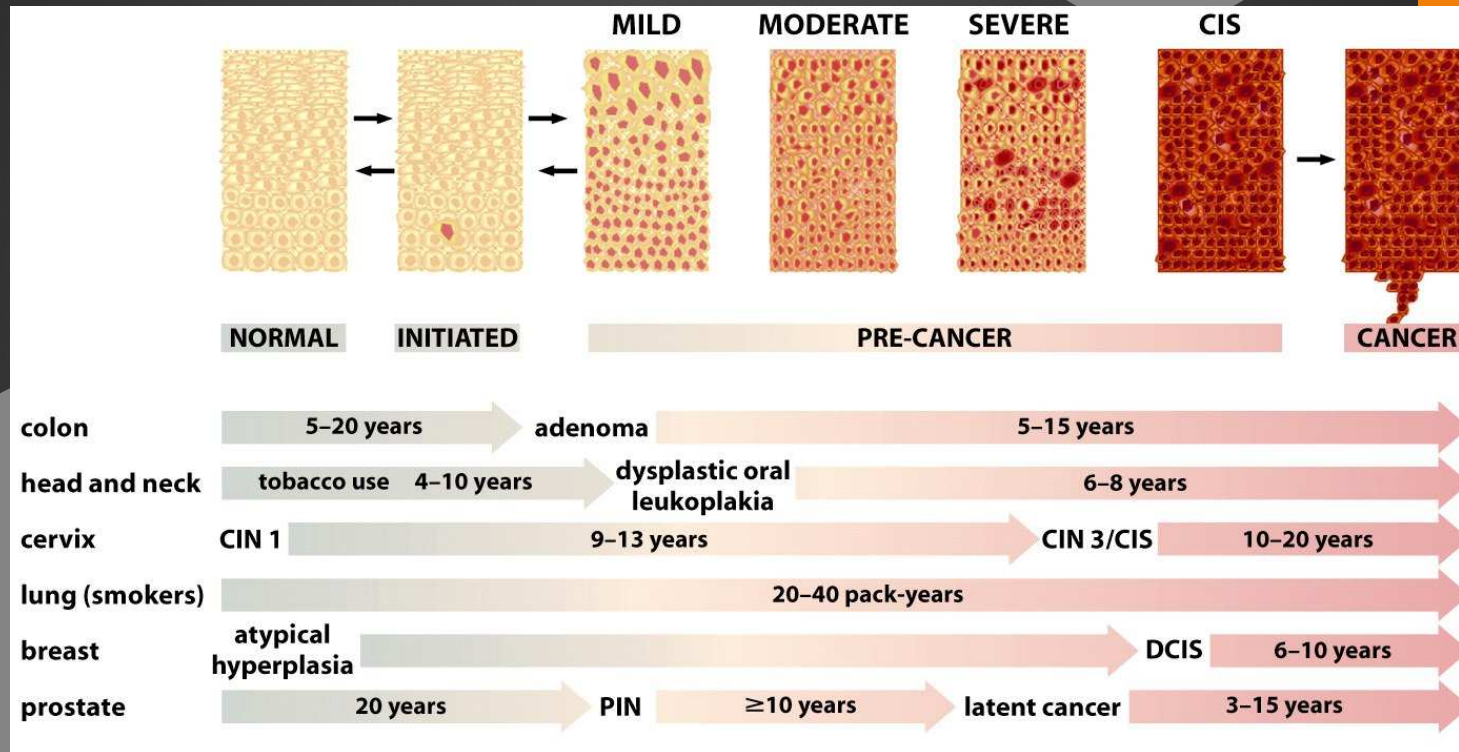


**ORDER AND ANARCHY:** A normal human cell's chromosome set, or karyotype (*left*), includes pairs of 23 standard chromosomes, whereas a tumor cell, like all cancers, exhibits the irregular karyotype (*right*) described as aneuploid: some whole chromosomes are missing, extra copies of others are present, and many have traded

fragments. Among these are so-called marker chromosomes, whose distinctive structural rearrangements are seen in all the tumor's cells, indicating changes that originated in the cell that spawned the cancer. Numbers under each one specify the sources of its fragments; plus and minus signs identify those that are larger or smaller than usual.



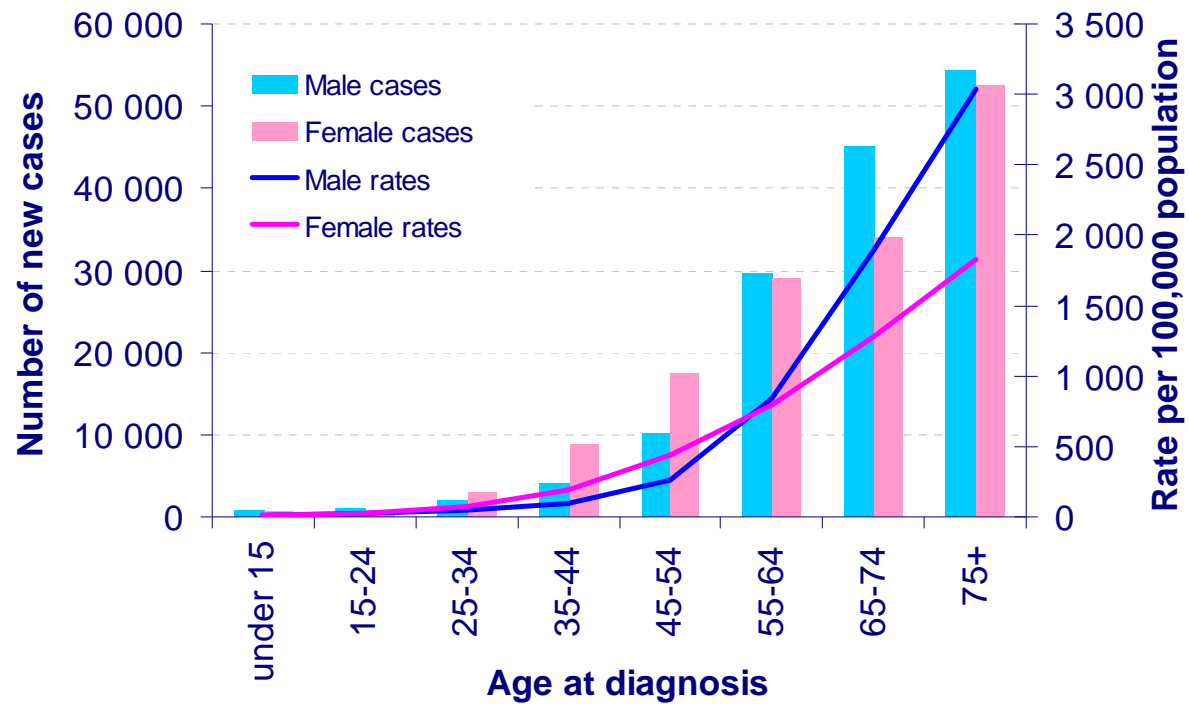
Vývoj rakoviny je postupný pomalý proces, často trvající desítky let



Ke vzniku maligního nádoru je u člověka třeba 4-6 mutací !

## Rakovina je převážně nemocí vyššího věku

**Figure 2.1: Number of new cases and rates, by age and sex, all malignant neoplasms (exc NMSC), UK, 2006**



# Kumulace mutací a progresi adenokarcinomu střeva

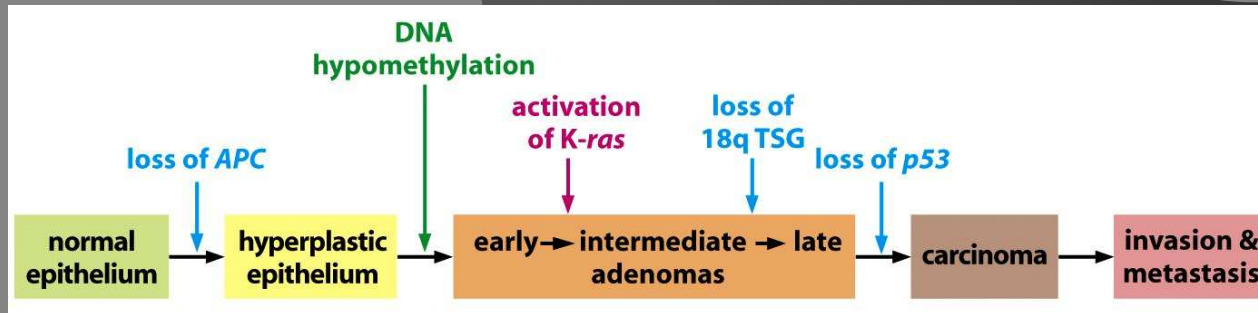
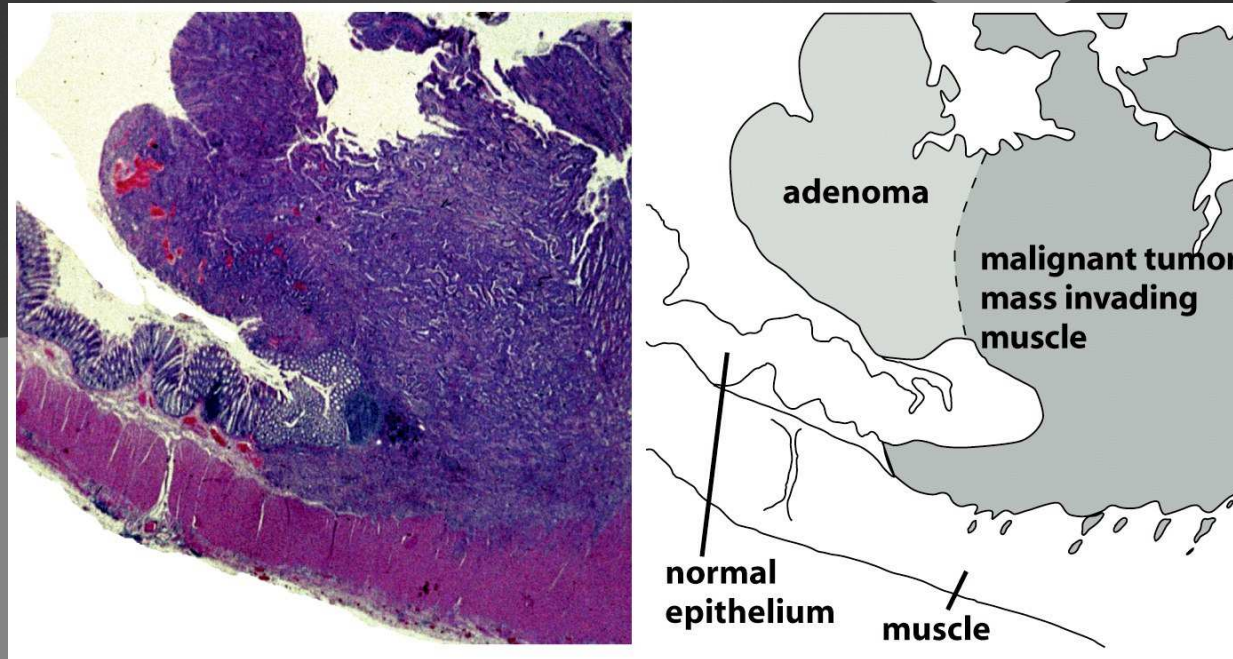


Figure 11.8a *The Biology of Cancer* (© Garland Science 2007)

Figure 11.10 *The Biology of Cancer* (© Garland Science 2007)

## Mutace vedoucí ke vzniku nádorů

1. **Somatické mutace** – vynikají *de novo* v somatických buňkách a mění jejich vlastnosti. Přenáší se do dceřiných buněk, ale nedědí se.
2. **Zárodečné mutace** – vznikají v genomu spermie nebo vajíčka, nebo jejich prekurzorů v gonádách. Mutace se mohou přenášet na potomstvo a mohou predisponovat k různým typům nádorů.

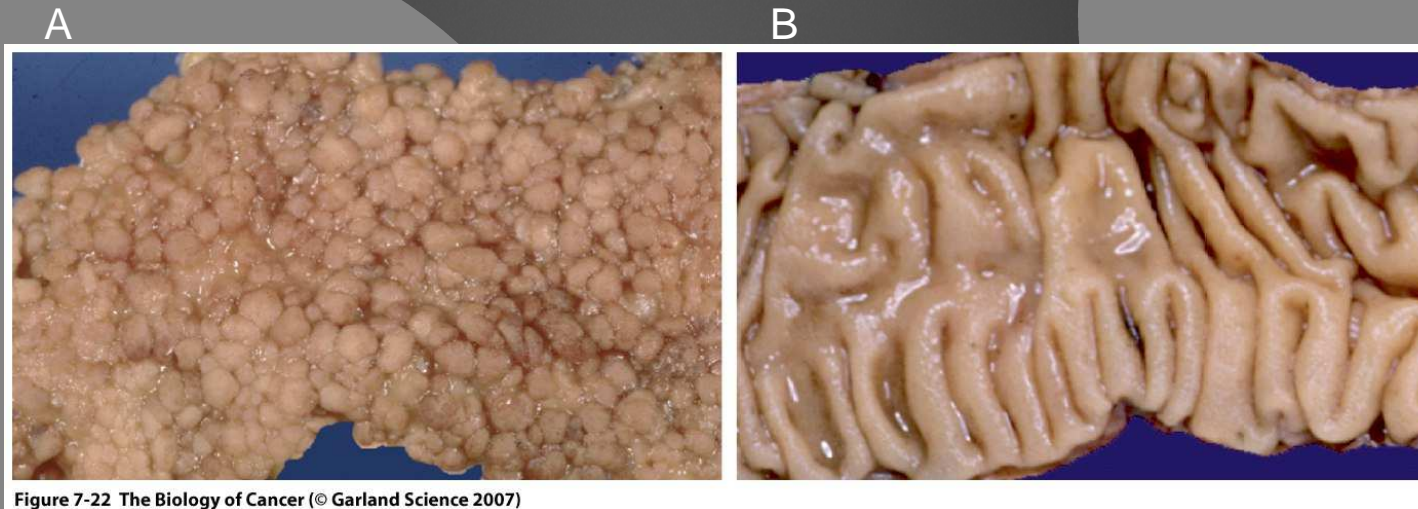


Figure 7-22 The Biology of Cancer (© Garland Science 2007)

A: Stěna tlustého střeva jedince postiženého familiální adenomatózní polypózou (obvykle způsobena zárodečnými mutacemi v nádorovém supresoru APC).  
B: Normální tlusté střevo

# Kumulace mutací a progresi adenokarcinomu střeva

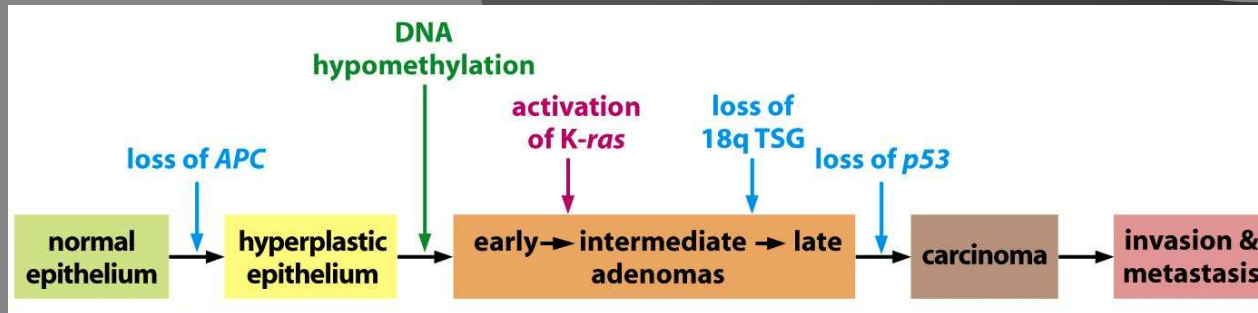
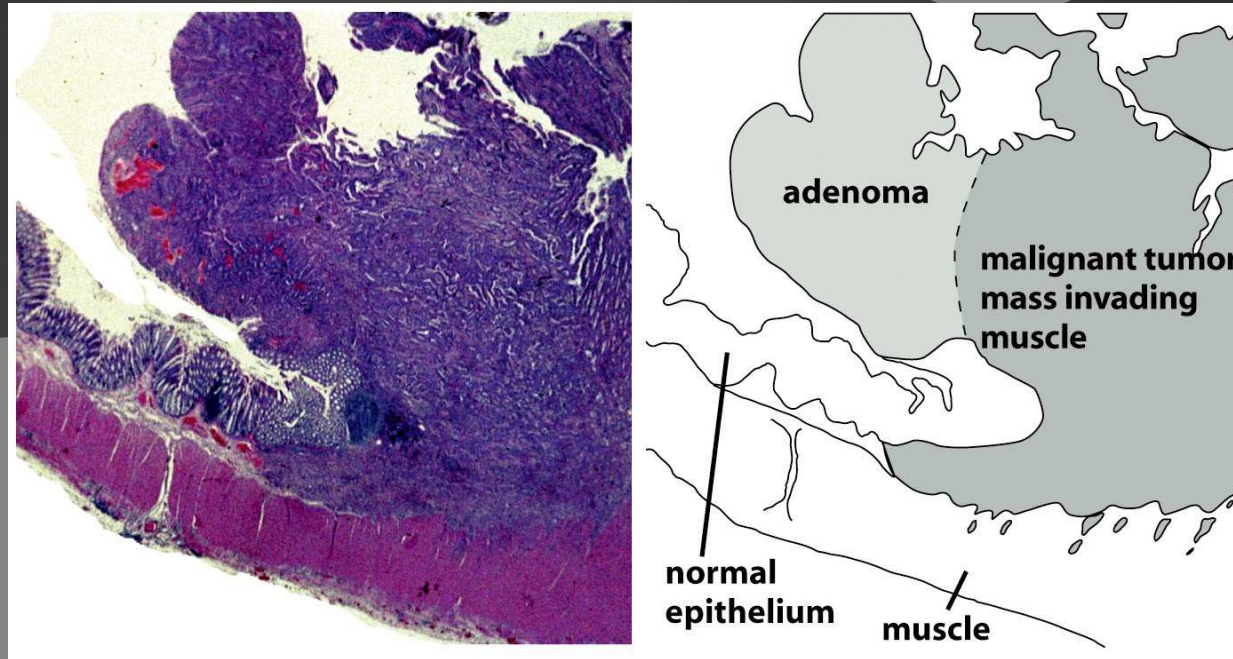
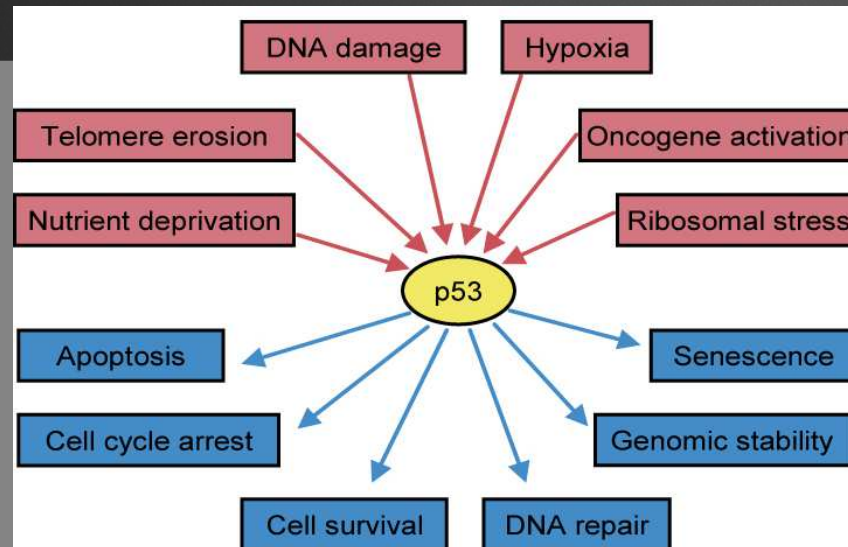


Figure 11.8a *The Biology of Cancer* (© Garland Science 2007)

Figure 11.10 *The Biology of Cancer* (© Garland Science 2007)

# Nádorový supresor p53 a kontrola buněčné odpovědi na stresové podněty

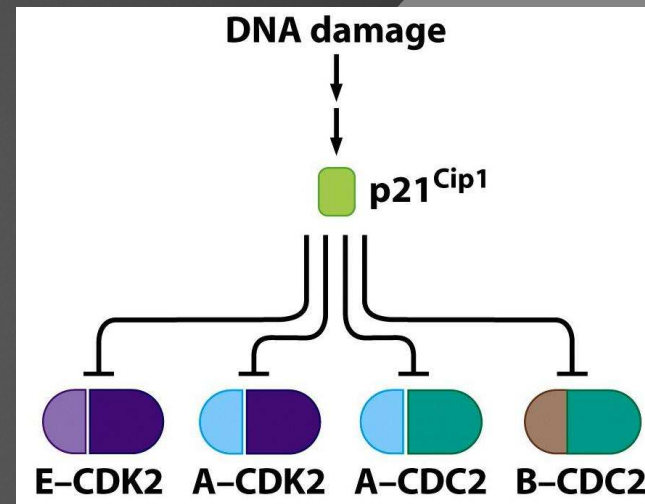
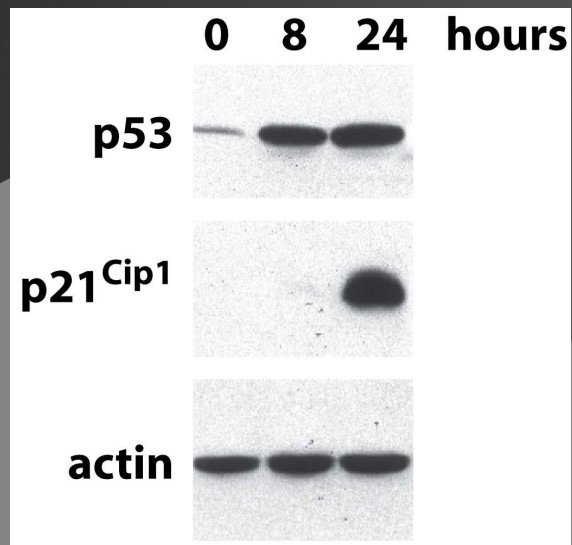
p53 je transkripční faktor, který reguluje odpověď na různé stresové podněty



## Li-Fraumeni syndrom

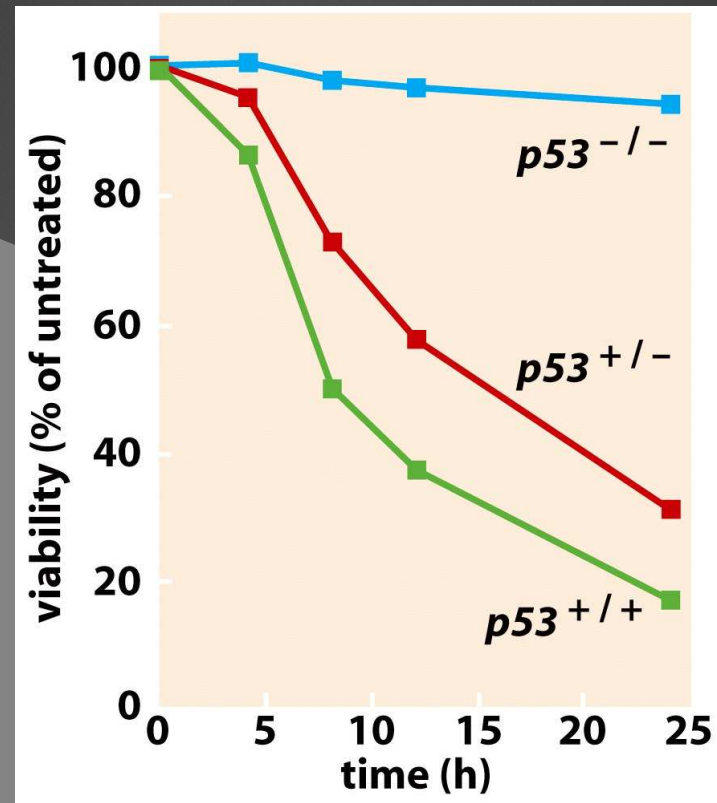
- Dědičný nádorový syndrom
- Postižení jedinci nesou **mutace v genu pro p53**
- Jsou **náchylní k celé řadě různých nádorů**: sarkomy, nádory mozku, prsu, plic atd.
- Některé z těchto nádorů se objevují již v dětství nebo v průběhu dospívání

## Indukce p53 a zástava buněčného cyklu při poškození DNA ionizujícím zářením



Poškození DNA indukuje rychlou stabilizaci p53 a indukci exprese cílových genů, např. inhibitoru CDK p21, což vede k zástavě buněčného cyklu, která umožní opravy poškozené DNA

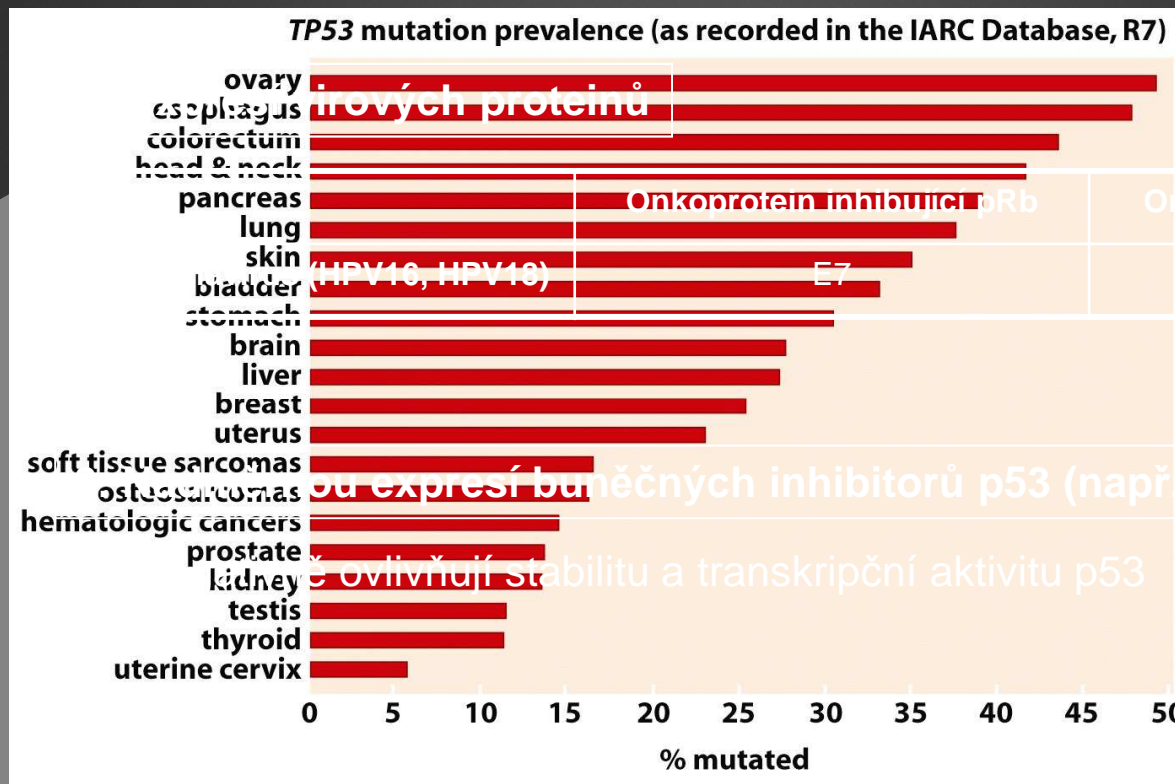
Thymocyty (leukocyty v brzlíku) myši s vyřazeným genem p53 jsou rezistentní k apoptóze vyvolané ionizujícím zářením





V nádorech je obvykle vyřazena funkce nádorového supresoru p53:

1. mutací v genu pro p53 (asi 40-50% lidských nádorů)



onkogených proteinů

Onkoprotein inhibující pRb

Onkoprotein inhibující p53

(HPV16, HPV18)

E7

E6

du expresí buněčných inhibitorů p53 (např. Mdm2, MdmX)

č ovlivňují stabilitu a transkripční aktivitu p53

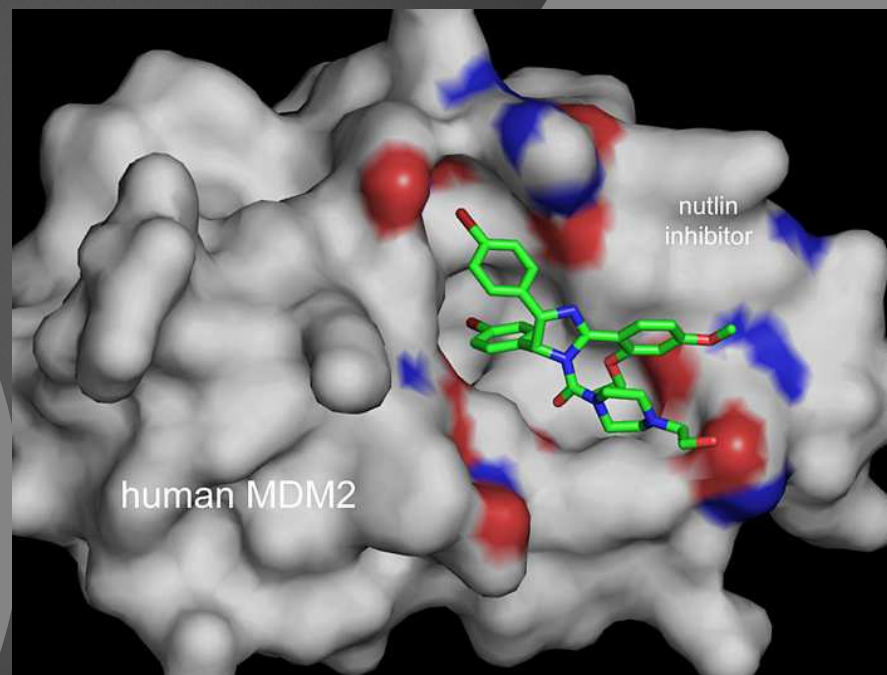
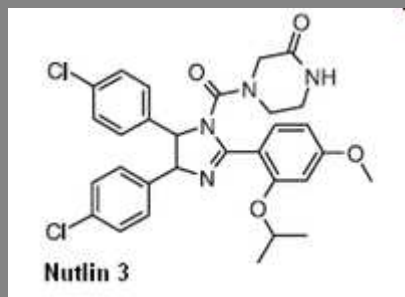
## Příklad cílené terapie pro nádory exprimující nadměrné množství Mdm2



### In Vivo Activation of the p53 Pathway by Small-Molecule Antagonists of MDM2

Lyubomir T. Vassilev, Binh T. Vu, Bradford Graves, Daisy Carvajal, Frank Podlaski, Zoran Filipovic, Norman Kong, Ursula Kammlott, Christine Lukacs, Christian Klein, Nader Fotouhi, Emily A. Liu

*Science* **303**, 844 (2004)

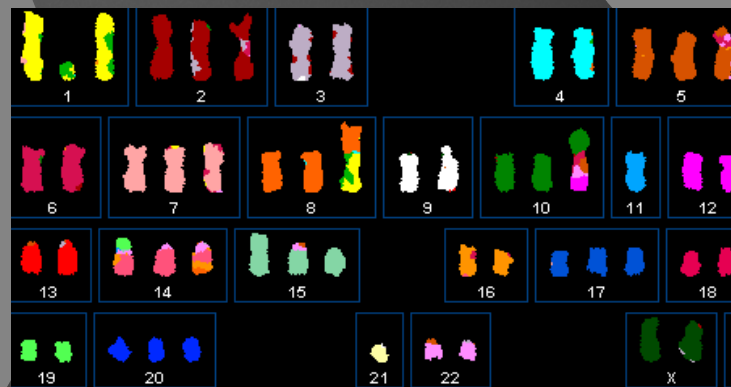
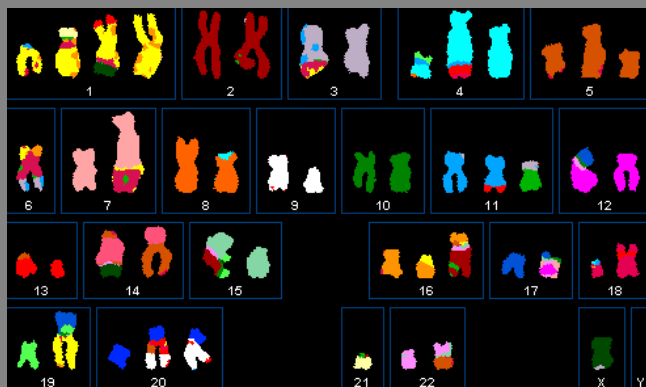
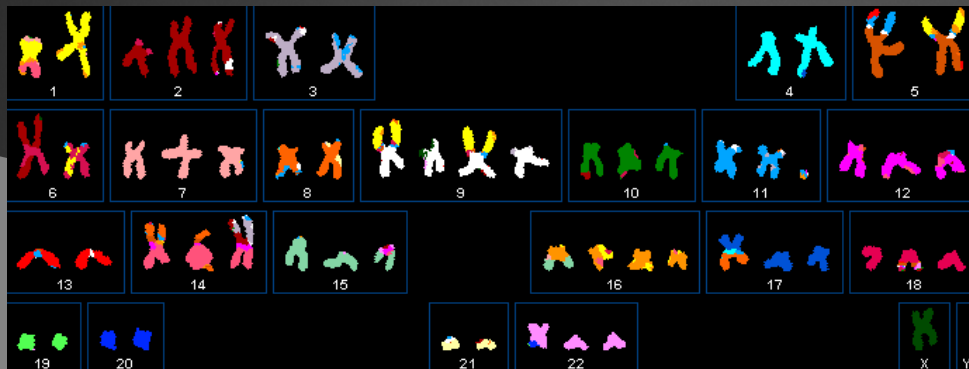


<http://www.bioscience.org/2008/v13/af/3175/figures.htm>

# Není možné nalézt univerzální lék pro léčbu všech zhoubných nádorů !

## Rakovina není jedno onemocnění !

- Zhoubné bujení může postihnout mnoho různých buněčných typů
  - Existuje **více než 100 různých typů nádorů**
- I v rámci jednoho typu nádoru může k jeho vzniku vést **celá řada různých mutací**, což komplikuje cílenou léčbu



Příklady karyotypů tří různých buněčných linií karcinomu plic

<http://www.path.cam.ac.uk/~pawefish/cell%20line%20catalogues/lung-cell-lines.htm>

**Problém včasné detekce onemocnění:  
Nádor o velikosti 1 cm<sup>3</sup> obsahuje asi 10<sup>9</sup> buněk!**

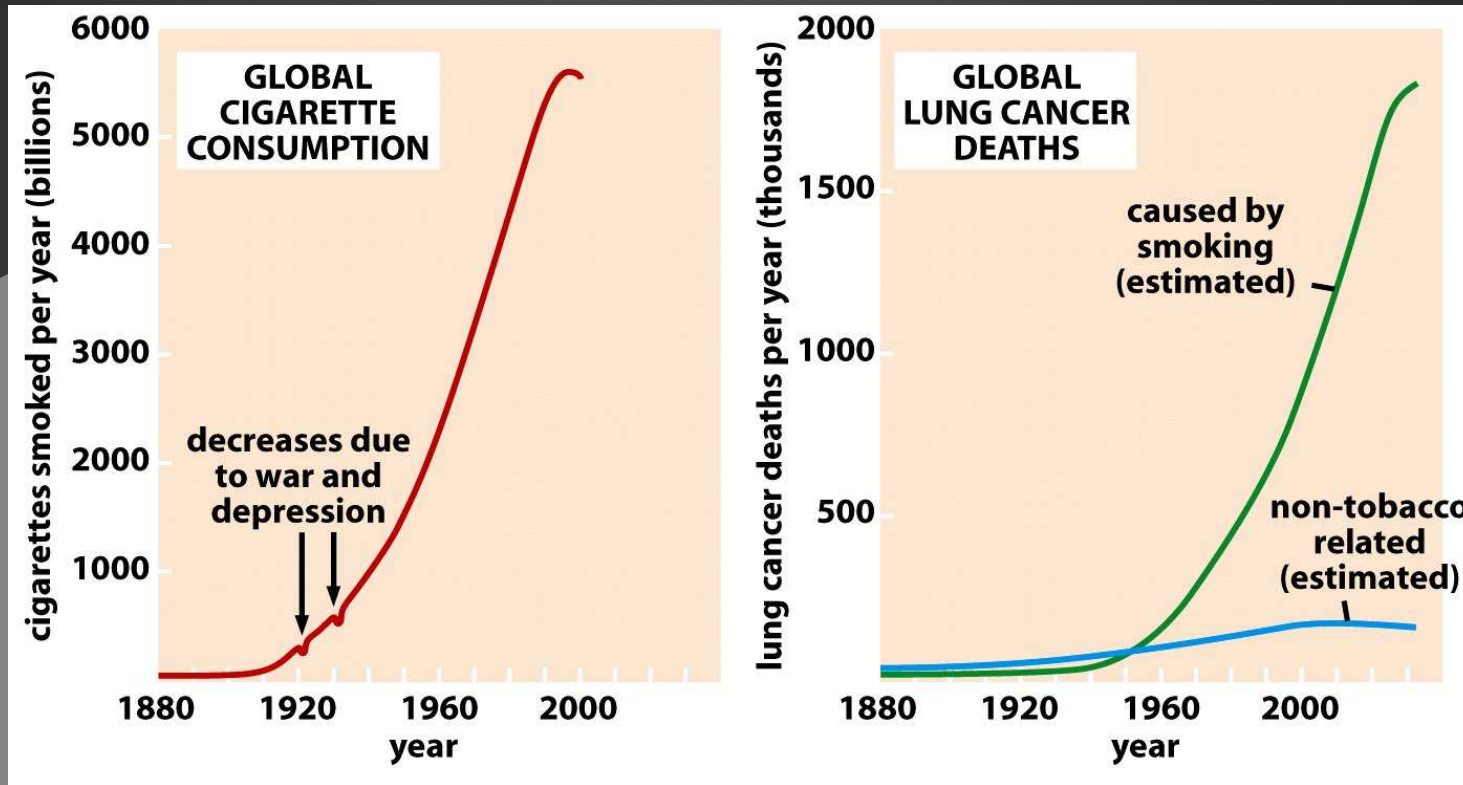
## Význam prevence !!!

Pravděpodobnost onemocnění nejčastějšími zhoubnými nádory je významně ovlivněna stravou, životním stylem a dalšími faktory životního prostředí

Table 2.7 Known or suspected causes of human cancers

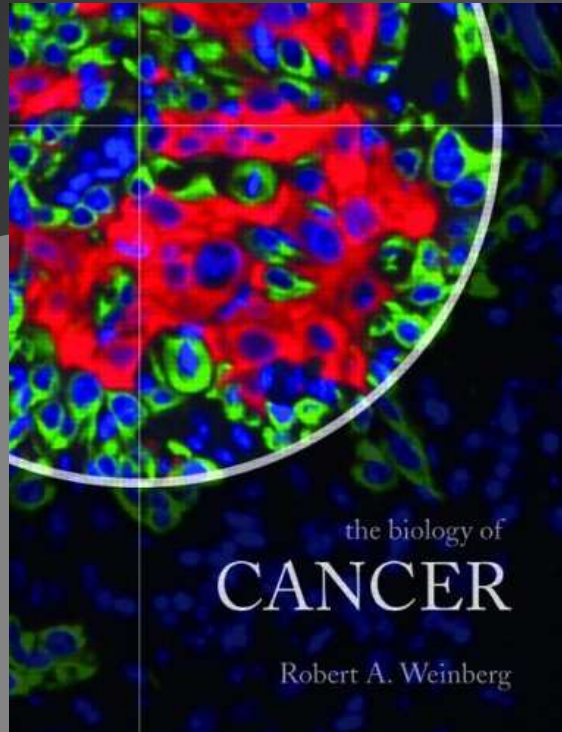
Environmental and lifestyle factors known or suspected to be etiologic for human cancers in the United States <sup>a</sup>	
Type	% of total cases <sup>b</sup>
Cancers due to occupational exposures	1-2
Lifestyle cancers	
Tobacco-related (sites: e.g., lung, bladder, kidney)	34
Diet (low in vegetables, high in nitrates, salt) (sites: e.g., stomach, esophagus)	5
Diet (high fat, lower fiber, broiled/fried foods) (sites: e.g., bowel, pancreas, prostate, breast)	37
Tobacco and alcohol (sites: mouth, throat)	2

Rakovina plic bývala velice vzácným nádorovým onemocněním !!!



Nárůst počtu úmrtí na rakovinu plic opožděn za nárůstem spotřeby cigaret o 30 let !!!

Děkuji Vám za pozornost...



Robert A. Weinberg