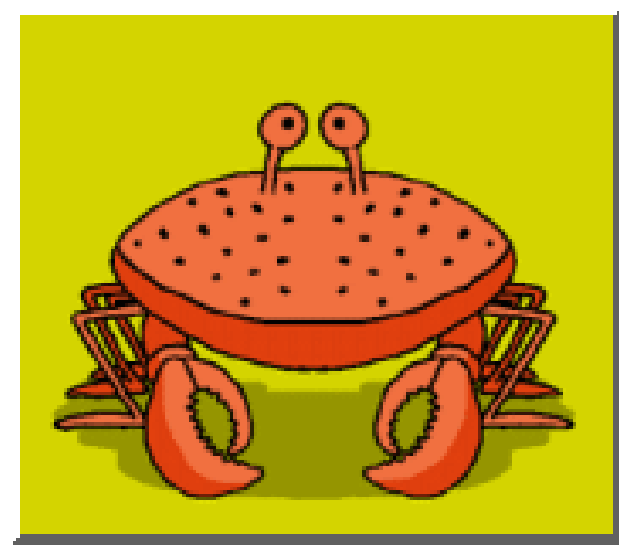


Podstata nádorové transformace buněk a etiopatogeneze nádorů

Kontrola buněčného cyklu
Nádorová transformace
Interakce nádoru a organismu
Metastazování



Nádory (tumory) - úvod

§ Nádor je patologický stav (nemoc) v důsledku porušené kontroly buněčného dělení

- příčinou porušené regulace je genetická změna nejčastěji 1 somatické (ale i germinativní) buňky
- buňky vycházející z patologického klonu se nekontrolovaně množí (různě rychle) a posléze event. šíří i na další sekundární místa (metastázy)

§ podle rychlosti proliferace rozlišujeme nádory

E benigní – většinou rostou jen v místě vzniku, nejsou agresivní, zachovávají si diferenciaci

E maligní – rostou rychle, invazivně a šíří se na další místa, nediferencované

§ Všechny nádory jsou důsledkem genetické poruchy, a to klíčových genů kontroly buněčného cyklu

§ (proto)onkogenů – normálně podporují dělení a růst buněk, pokud mutovány dělení je nekontrolované

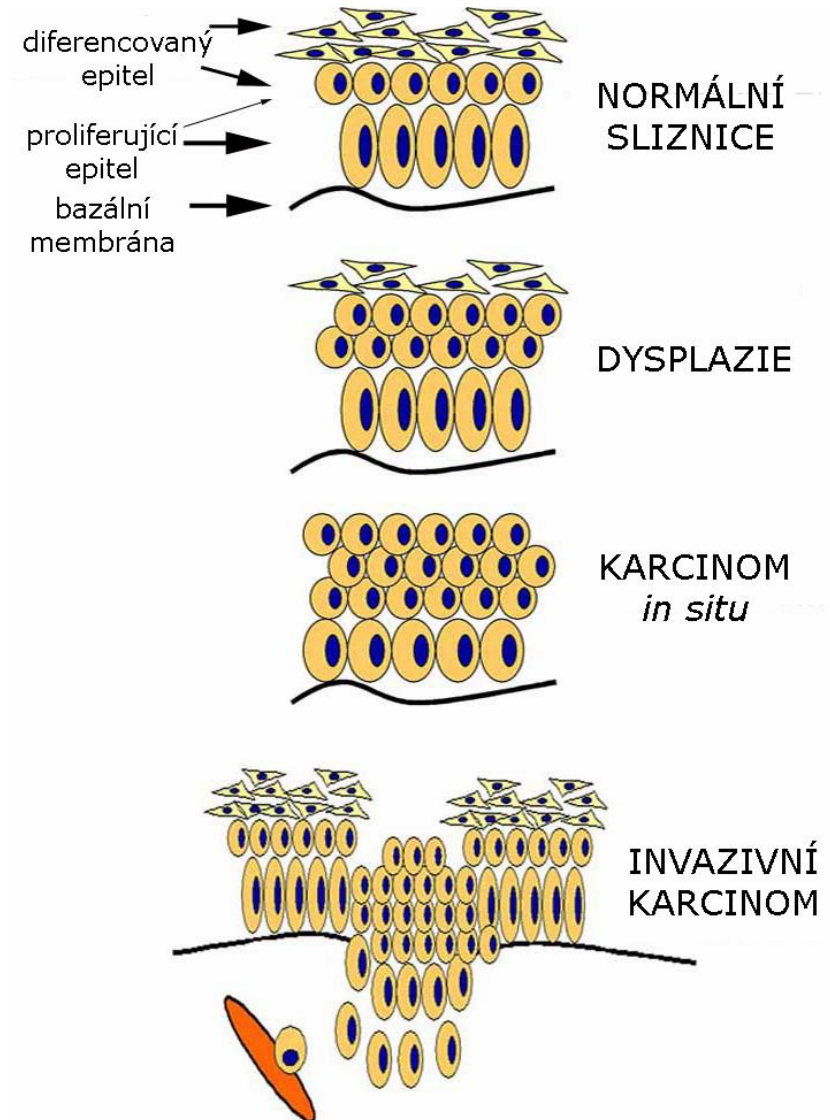
§ supresorových genů – normálně kontrolovaně potlačují dělení, pokud mutovány, umožňují nekontrolované dělení

§ DNA reparačních genů – normálně opravují DNA opravitelné změny, pokud mutovány neopravená změna může být přenesena do dceřinných bb.

- pouze některé jsou ovšem zároveň dědičné (tzv. familiární) = mutace v germinativní buňce
- většina nádorů jsou náhodné, tzv. sporadické = mutace v somatické buňce

Nádory – úvod

- § Genetická změna může vzniknout
 - chybou při DNA replikaci a dělení buňky
 - působením zevních faktorů (karcinogenů)
 - § fyzikálních – např. UV a ionizující záření
 - § chemických – organické látky, toxiny, těžké kovy
 - § biologických – některé RNA a DNA viry
- § Nádor zpravidla původně vychází z mutací 1 buňky (monoklonální)
 - proces nádorové transformace je ovšem vícestupňový (tj. postupná kumulace několika mutací), takže se postupně stává geneticky heterogenní
 - § nádor přechází ze stadia prekancerózy, přes benigní až k malignímu
- § Histologicky – tj. podle toho z jaké tkáně pochází – rozlišujeme 3 sk.
 - epiteliální
 - § kůže, sliznice, výstelky vývodů
 - E papilom, adenom (b.), karcinom (m.)
 - mesenchymální
 - § pojivo, endotel, sval. tkáň, hematopoetická a lymfatická tkáň, kosti
 - E fibrom, hemangiom, myom (b.), sarkom, lymfom, leukemie (m.),
 - neuroektodermové
 - § CNS a periferní nervy, pigmentové névy
 - E astrocytom, gliom, blastom, neurinom, melanom









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.
- § Obecně existuje šest (sedm?) základních vlastností plně maligního nádoru:

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

získaná schopnost

-  Soběstačnost v produkci růstových signálů
-  Necitlivost k signálům zastavujícím b.c.
-  Poškození apoptózy
-  Neomezený replikační potenciál
-  Posílení angiogeneze
-  Tvorba metastáz

příklad

aktivace H-*ras*

ztráta RB

produkce IGF

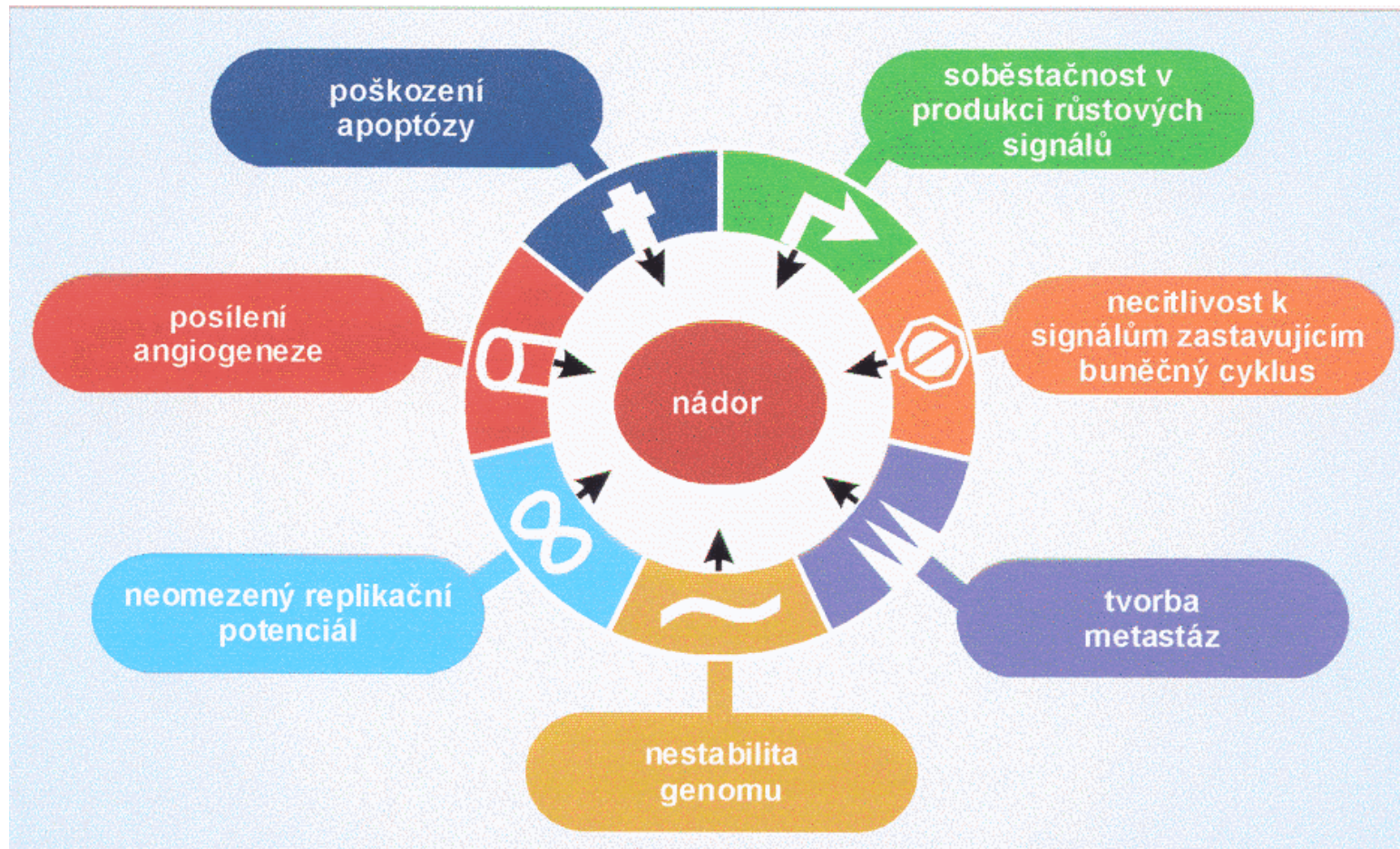
aktivace telomerázy

produkce VEGF

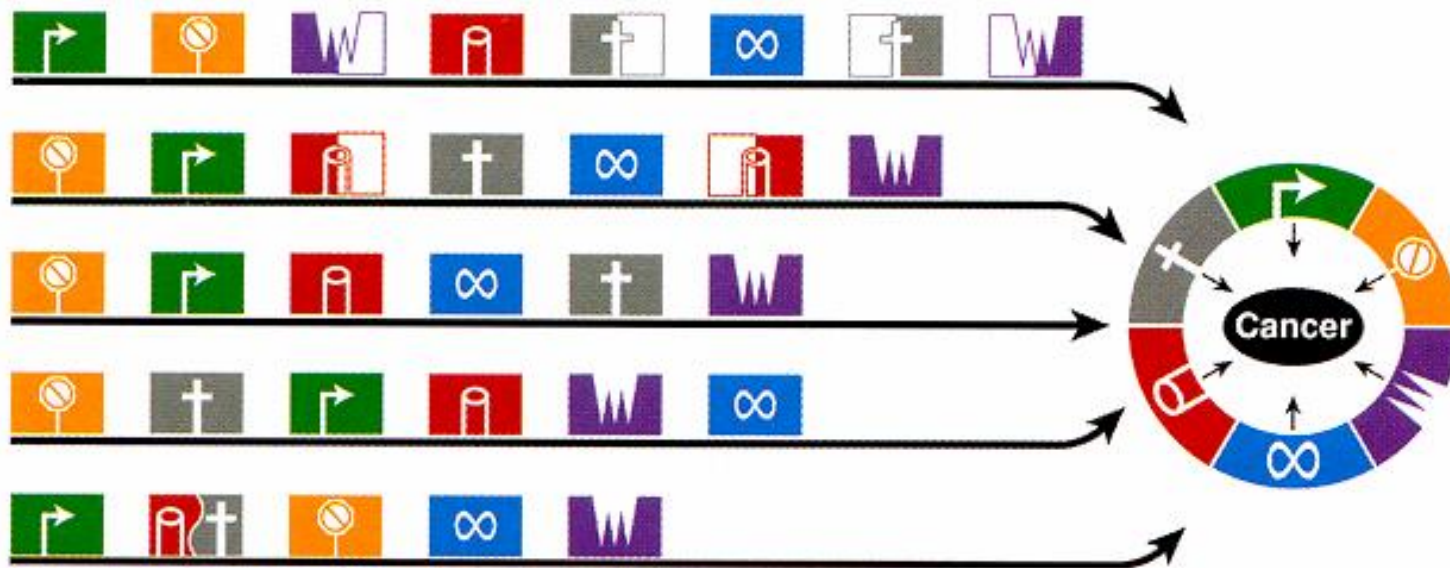
inaktivace E-cadherinu

Nestabilita genomu jako podmínka akumulace všech nutných změn.

Kancerogeneze má obecné rysy



Kancerogeneze má individuální průběh



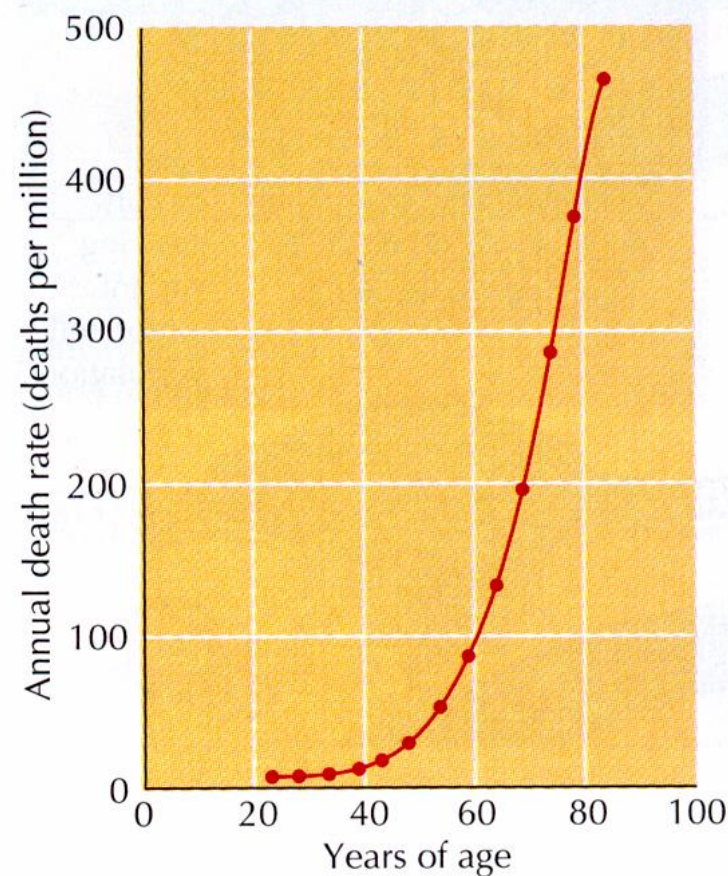
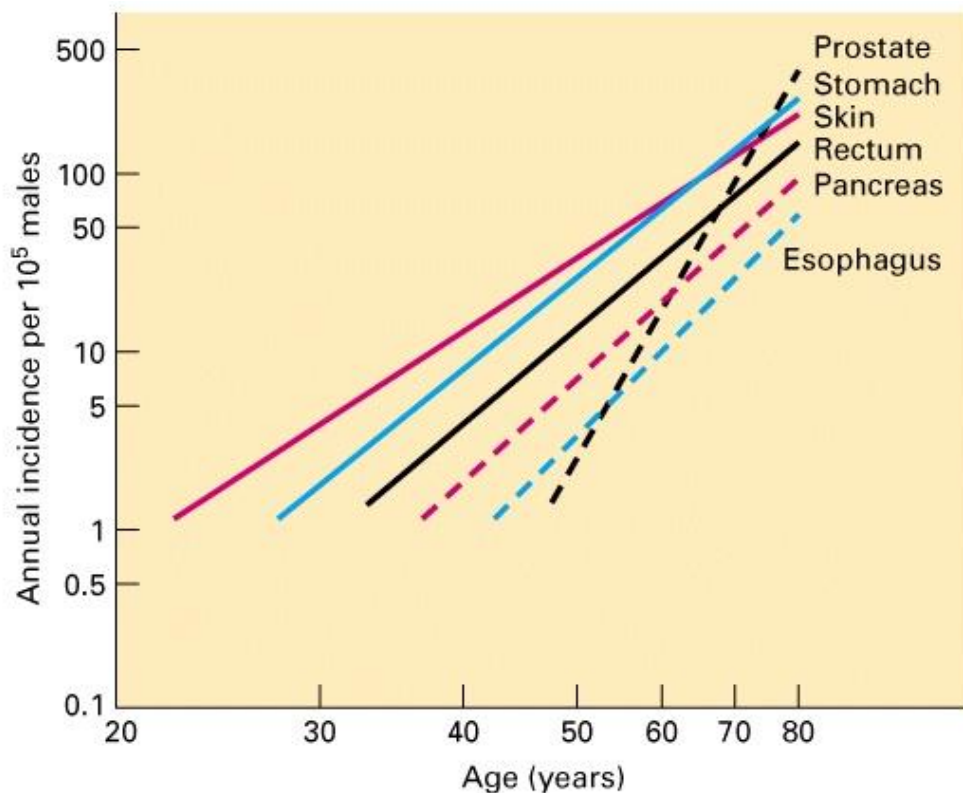
Individuální je - pořadí zásahů

- počet zásahů

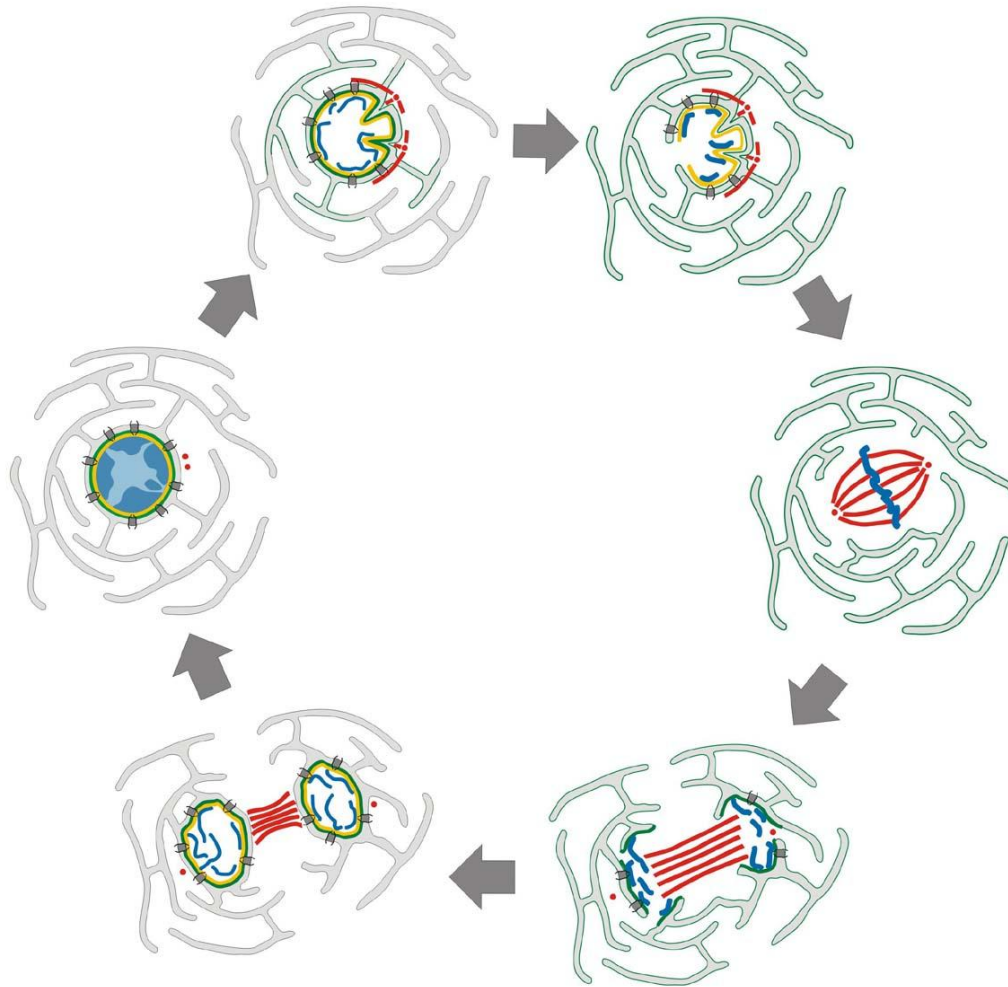
- konkrétní zasažené geny

Vývoj rakoviny je postupný proces kumulace změn

většina nádorů se objevuje v pokročilejším věku (např. frekvence výskytu rakoviny tlustého střeva se zvyšuje 10x mezi 30. - 50. rokem věku)



Buněčný cyklus



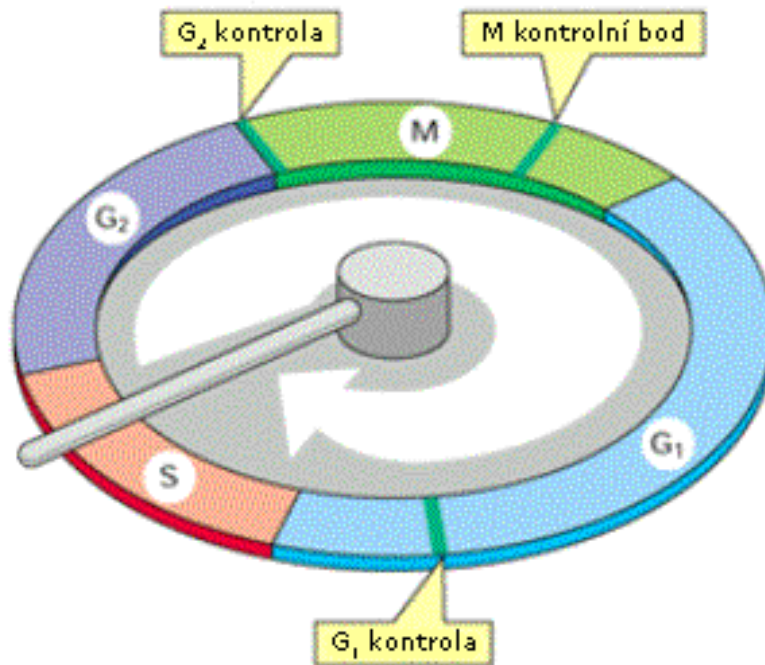
- § buněčný cyklus (4 fáze)
 - cyklická souhra reakcí zajišťujících růst buňky (G1-fáze), DNA replikaci (S-fáze), G2 a mitózu (M-fáze)
- § b. cyklus probíhá při
 - bezchybném provedení jednotlivých kroků
 - § správnost reakcí je kontrolována ve 3 kontrolních bodech
 - E v G1-fázi - po skončení předcházející M-fáze
 - E v G2-fázi - po skončení replikace
 - E v M-fázi - metafáze
 - dostatku energetických substrátů
 - dostatku zevních (mitogenních) stimulů
 - § růstové faktory
- § přirozeně je inhibován (bb. v G₀-fázi)
 - kontaktní inhibicí
 - produkty supresorových genů
 - § inhibitory cdc (např. p21)
 - nedostatkem růstových faktorů
- § porucha regulace → **nádorové bujení**

Jednotlivé fáze b. cyklu

GO-fáze	klidová fáze buněčného cyklu, ve které buňka plní své základní funkce a udržuje bazální metabolismus
G1-fáze	interval mezi ukončením mitózy a začátkem syntézy DNA - intenzivní syntéza všech typů RNA v jádře, v cytoplazmě probíhá proteosyntéza a buňka roste (délka G1-fáze obvykle určuje délku celého b. cyklu)
S-fáze	v jádře probíhá replikace DNA a v cytoplazmě jsou syntetizovány histony; po ukončení S-fáze buněčné jádro obsahuje dvojnásobné množství DNA
G2-fáze	interval mezi koncem syntézy DNA a začátkem mitózy, je typický dalším růstem buňky, proteosyntézou, přičemž ve zvýšené míře je syntetizován tubulin a další proteiny sloužící k výstavbě mitotického aparátu; v G2-fázi cyklu probíhá kontrola ukončení DNA replikace před vstupem do mitózy
M-fáze	proces mitotického dělení sestává z řady na sebe navazujících změn (6 fází), z nichž prvních pět (profáze, prometafáze, metafáze, anafáze, telofáze) představuje dělení jádra; šestou fází je vlastní rozdělení buňky (cytokineze)

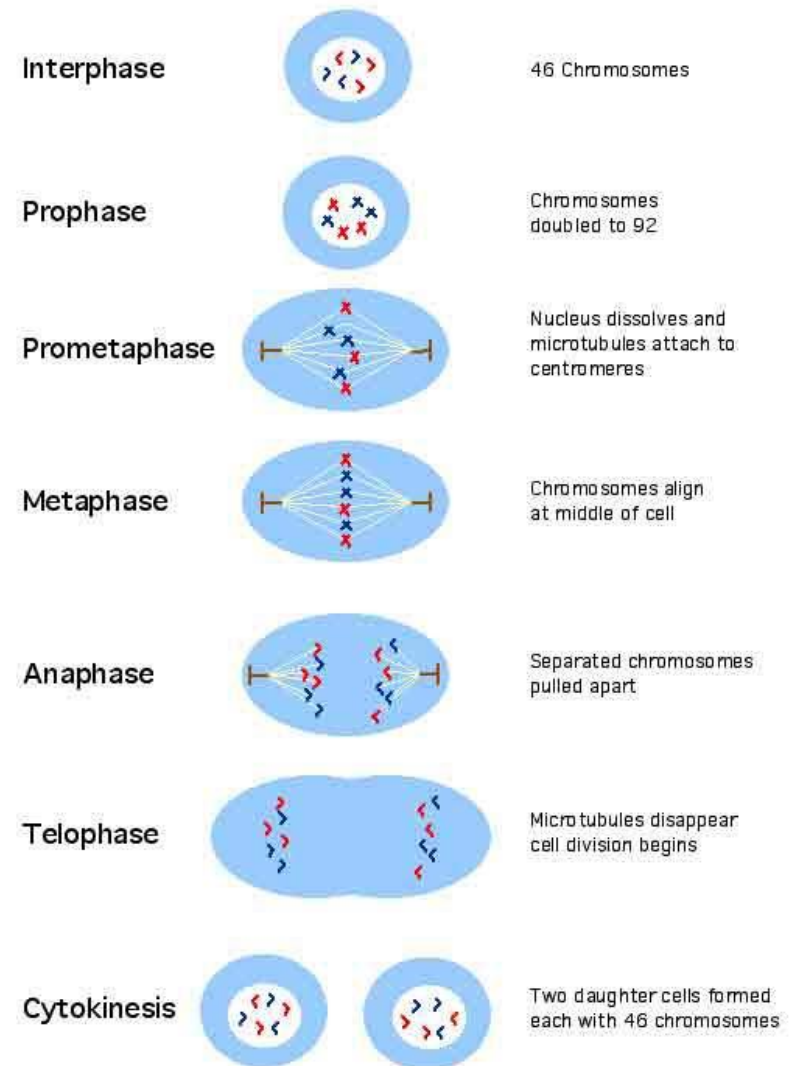
Kontrolní body b. cyklu / mitóza

- je veškerá DNA replikována?
- je příznivé prostředí?
- je buňka dostatečně velká?



- jsou všechny chromozomy spojeny ve vřeténku?

- je buňka dostatečně velká?
- je prostředí příznivé?



Regulační proteiny b. cyklu

- § (A) produkty (proto)onkogenů
 - cykliny
 - cyklin-dependentní proteinkinázy (cdk)
 - růstové faktory
 - receptory růstových faktorů
 - G-proteiny
 - membránové tyrozin-kinázy (např. abl)
 - cytoplasmatické signální proteiny (např. Raf)
 - transkripční faktory (např. jun, fos, myc)
- § (B) produkty supresorových genů
 - Rb
 - p53
 - p21
 - ...
- § (C) produkty genů kódujících DNA reparační enzymy
 - mismatch reparace
 - excisní reparace
 - homologní rekombinace

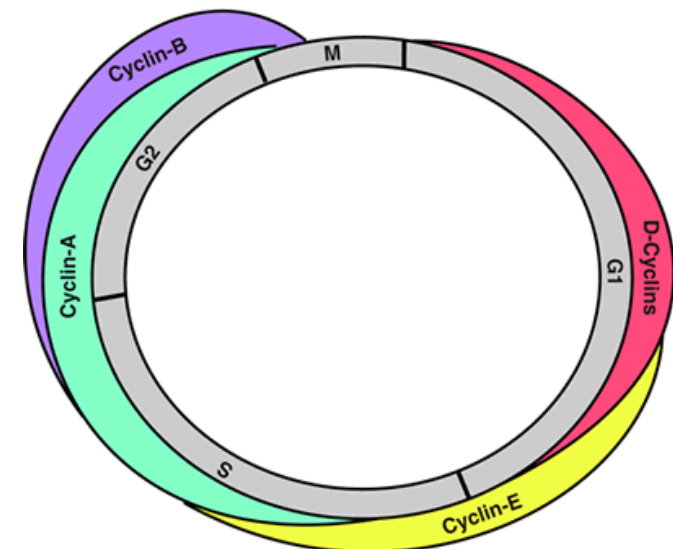
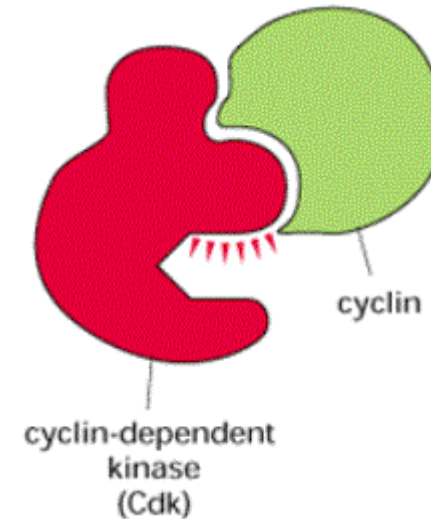
(A) Protoonkogeny

§ (1) cykliny

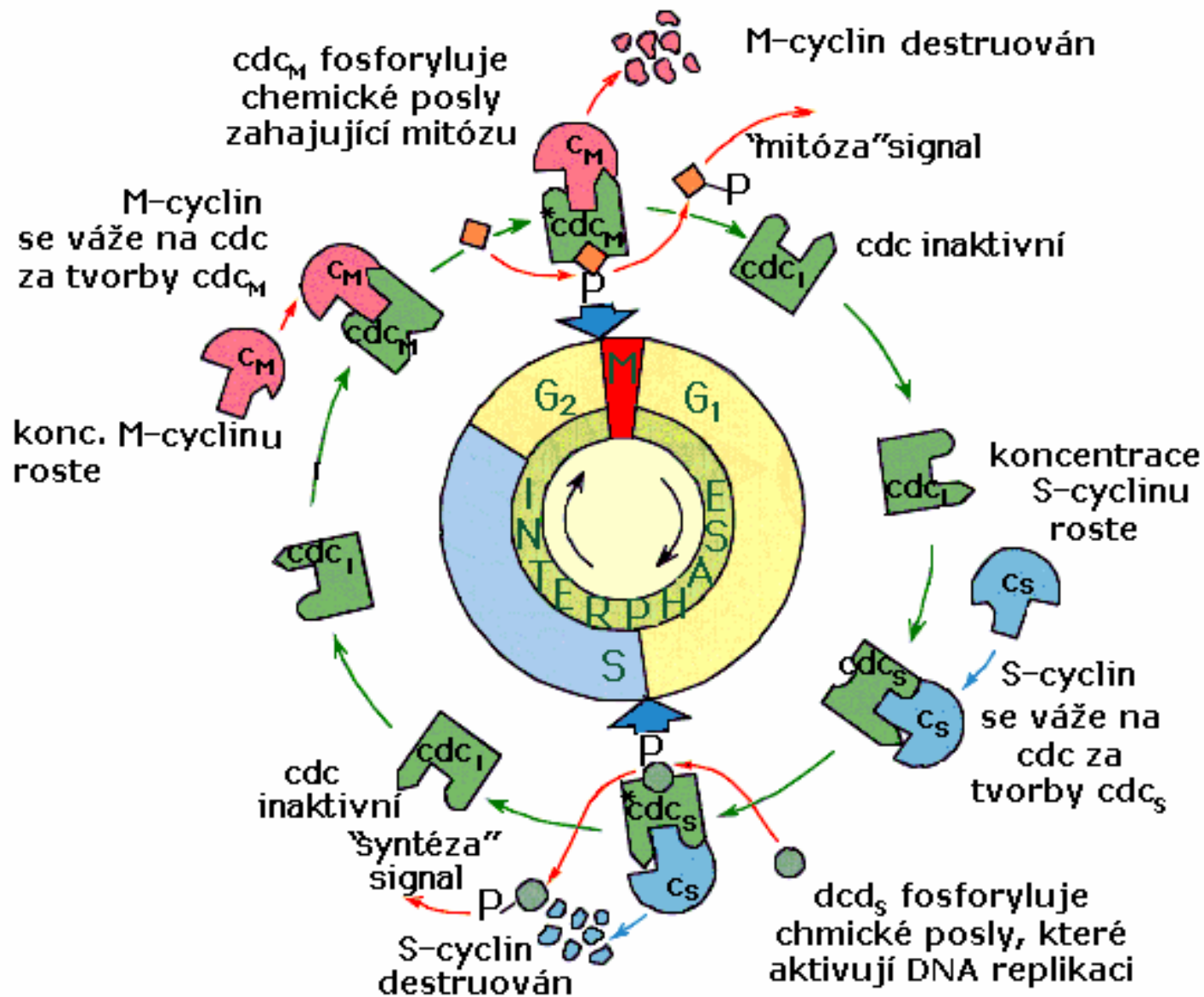
- 8 typů – A, B, C, D, E, F, G, H
- specifické pro jednotlivé fáze cyklu
 - § např. Cdk2 + cyklin E v G1 fázi

§ (2) cdk (cyclin-dependent kinases)

- 9 typů – cdk1 – cdk9
 - § pouze komplex cdk s cyklinem je aktivní
 - § fosforylují seriny a threoniny cílových proteinů a aktivují je
 - E např. Rb-protein à iniciace DNA replikace
 - § součástí komplexů cyklin/cdk jsou inhibitory cdc (např. p21), teprve jejich proteolýza umožňuje aktivitu komplexu
- zatímco hladina cdk zůstává během cyklu v podstatě konstantní, exprese cyklinů se liší
 - § je striktně kontrolována podle potřeb okolní tkáně!!!



Souhra cyklinů – cdk



(A) Protoonkogeny

§ (3) růstové faktory

- působí ve velmi malých koncentracích, většinou parakrinně, tkáňově specificky
- § např. TGF- β , PDGF, EGF, VEGF, ...

§ (4) receptory růstových faktorů

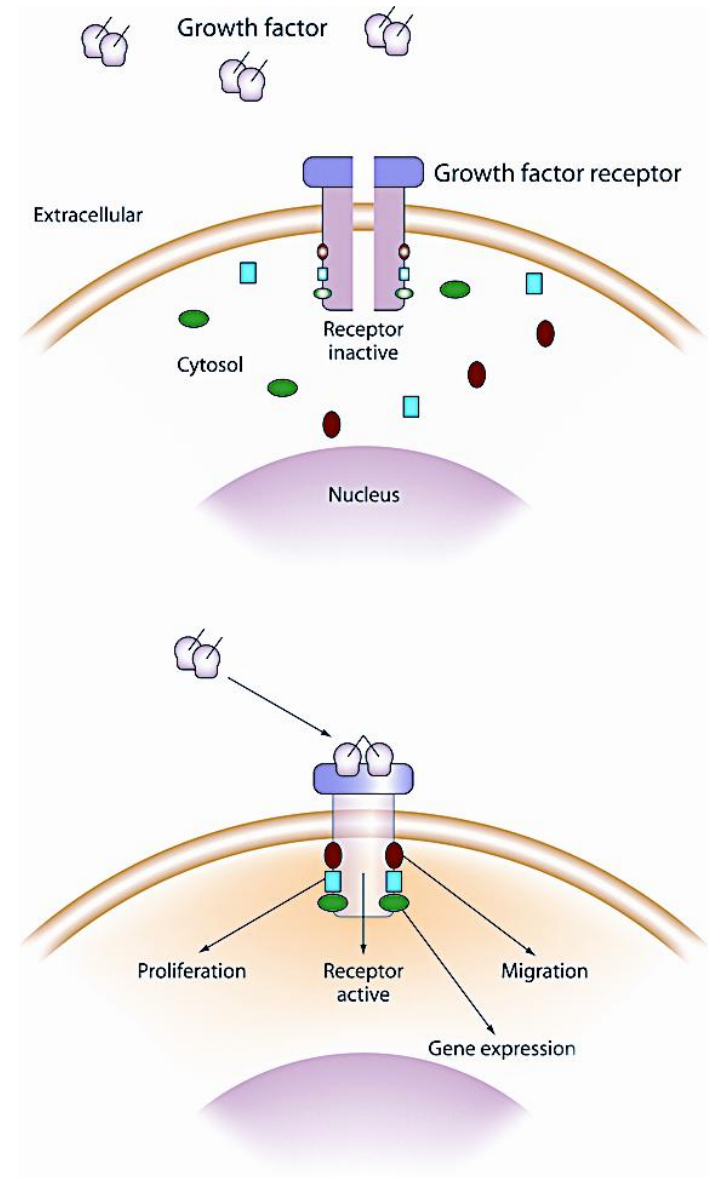
- tyrosinkinázová aktivita \rightarrow aktivace dalších kináz (MAPK – Mitogen Activated Protein Kinase) a transkripce genů

§ geny "časné" odpovědi (cca 15 min) = (5) **transkripční faktory**

E např. proteiny fos, jun a myc (produkty protoonkogenů *fos*, *jun* a *myc*)

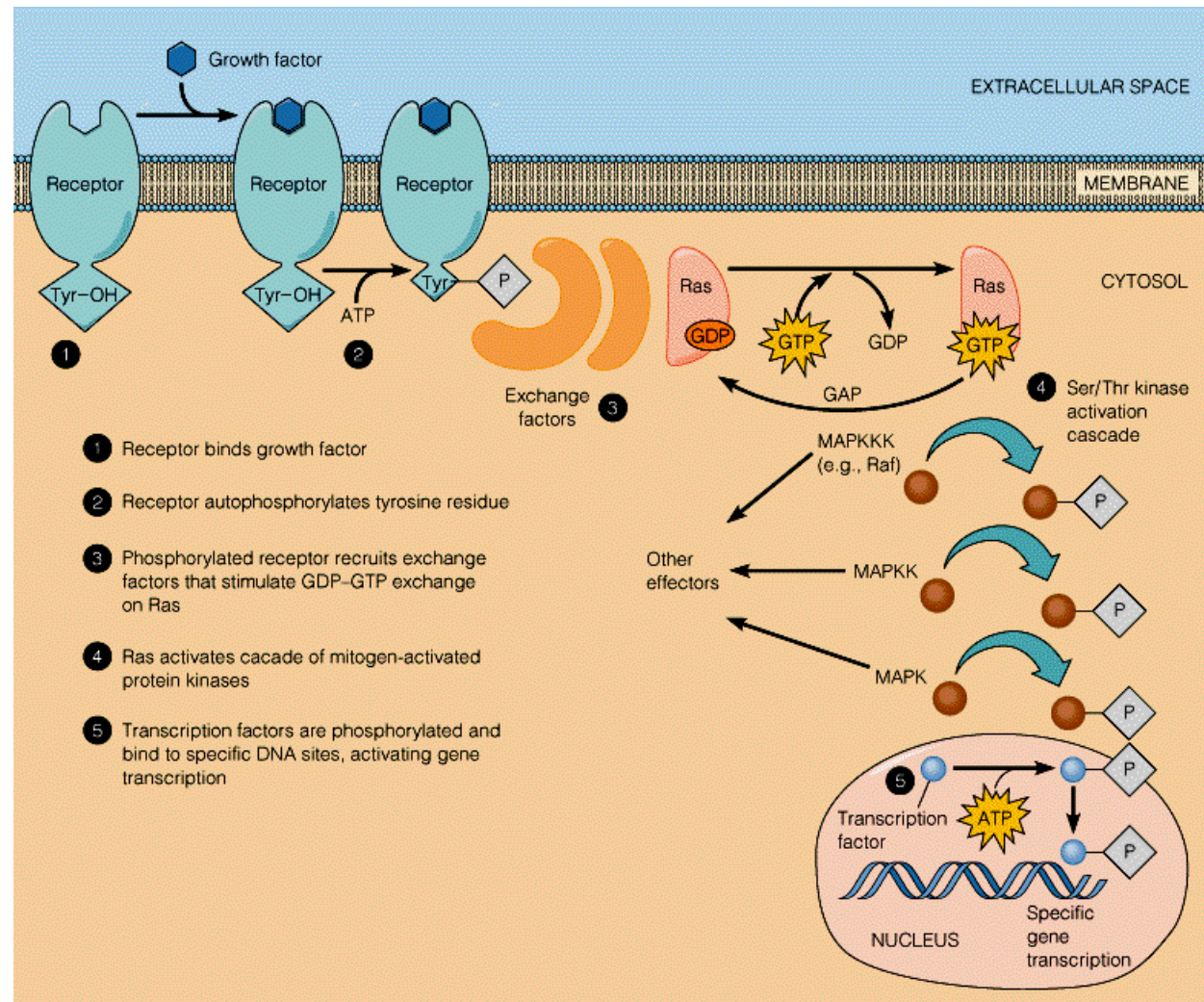
§ geny "pozdní" odpovědi (cca 1 hod)
- cykliny (cyklin D)

E jejich exprese stimulována pomocí "časných" proteinů fos, jun, myc aj.

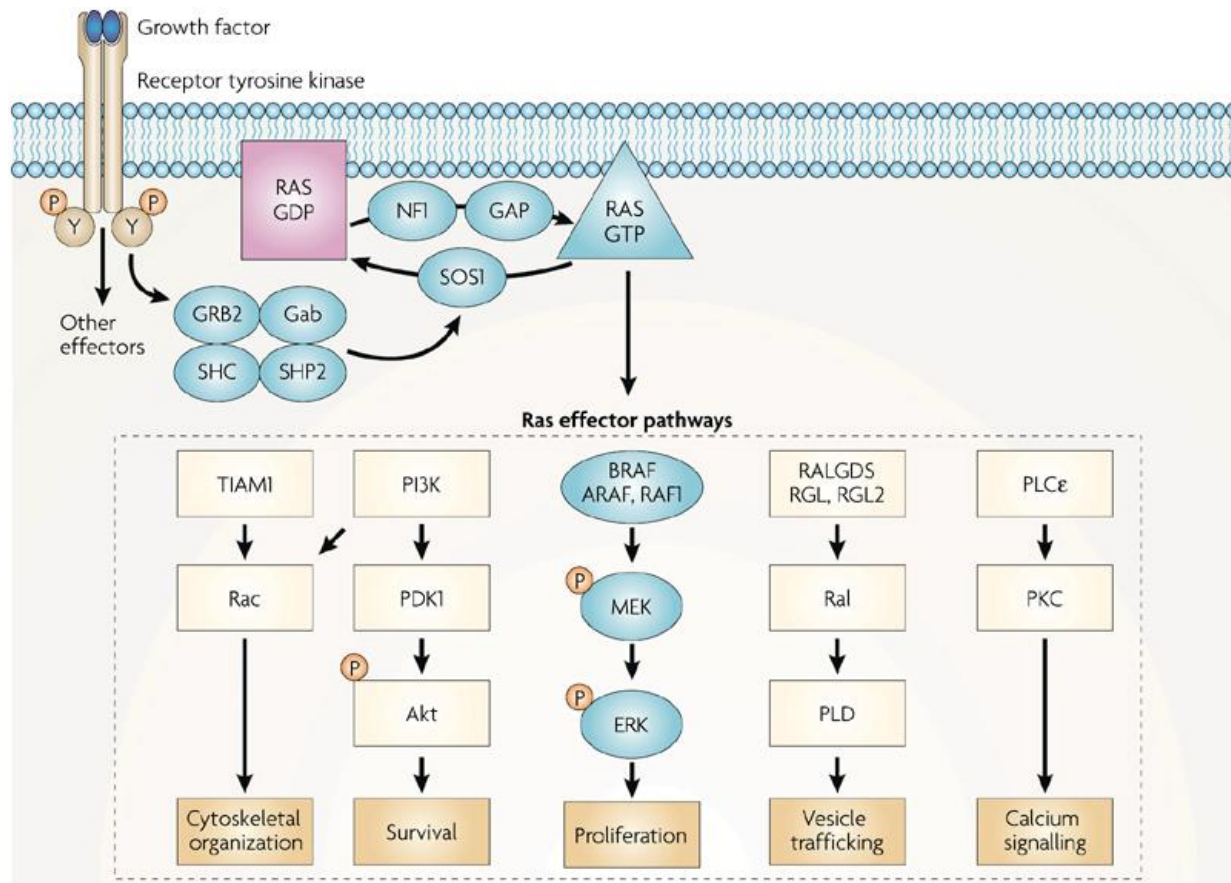


(A) Protoonkogeny

§ (6) cytoplasmatické Tyr- (Src, Abl, ...) a Ser/Thr-kinázy (Raf) a GTP-ázy (Ras)



Ras signalizace



(B) - Supresorové geny

§ kódují inhibiční proteiny zastavující b. cyklus

– (1) **Rb protein** (ch. 13q14)

§ hl. negativní regulátor b. cyklu, řídí přechod z G1- do S-fáze, aktivita řízena de-/fosforylací (pomocí cdk4/6 + cyklin D)

§ mutace Rb (nejč. mikrolece) vedou ke vzniku retinoblastomu (nádor sítnice)

– (2) **p53 protein** (ch. 17p13)

§ "strážce genomu" – kontrola cyklu v G1 a G2 kontrolních bodech

§ při poškození DNA se zvyšuje exprese p53

§ funguje jako transkripční faktor genů reparace DNA a apoptózy

– (3) **p21**

§ hl. cílový gen p53 = inhibitor Cdk – zastavení cyklu v G1 fázi inhibicí Cdk2/cyklin E komplexu

– (4) **BRCA1 a BRCA2**

§ součást detekčního systému DNA poškození

§ mutace v supresorových genech jsou podkladem dědičných typů rakovin

– často názvy podle typu nádoru, který vzniká při jejich mutacích, např.

§ Rb (retinoblastom)

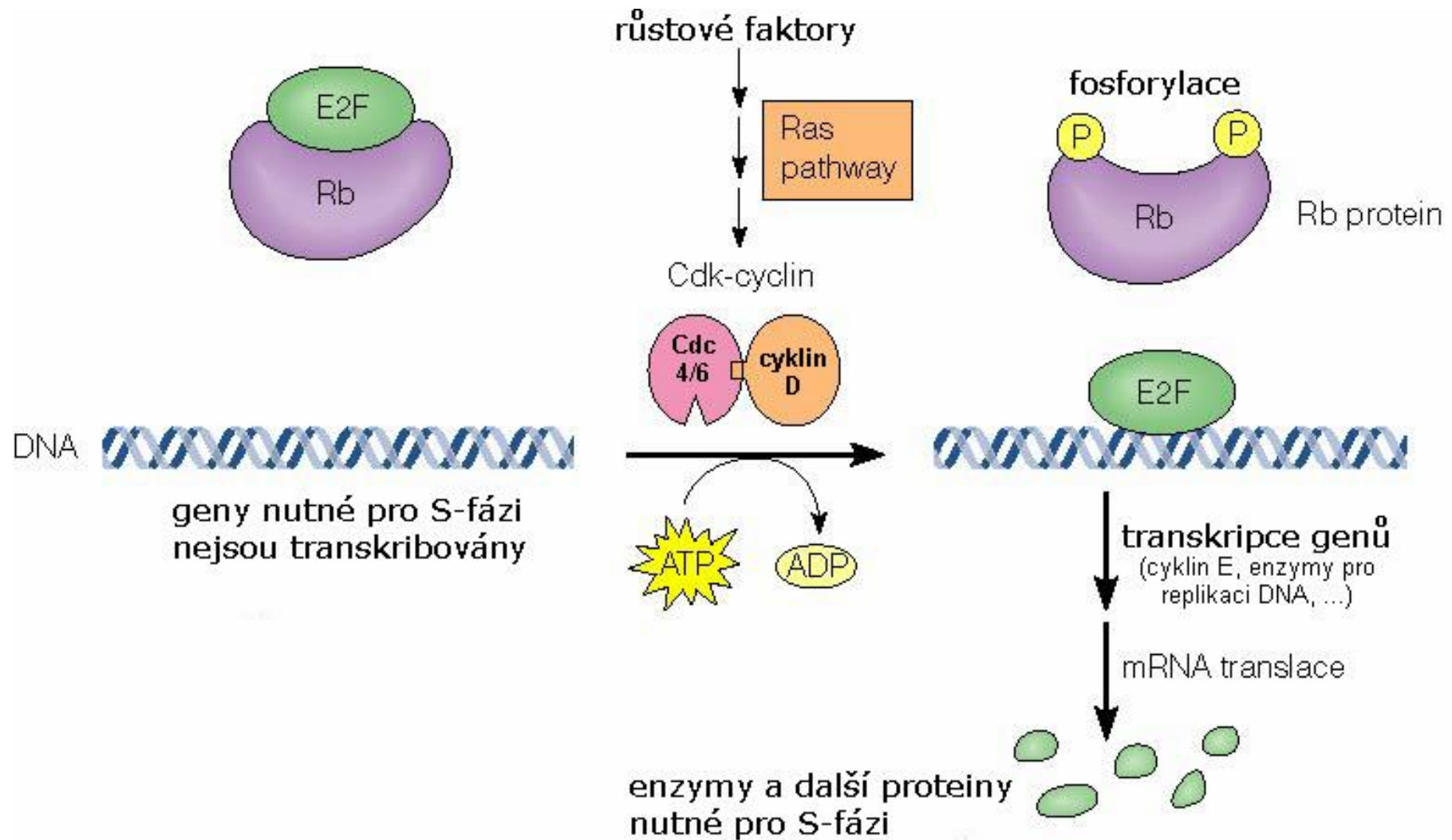
§ WT (Wilmsův tumor)

§ NF1 a NF2 (neurofibromatóza)

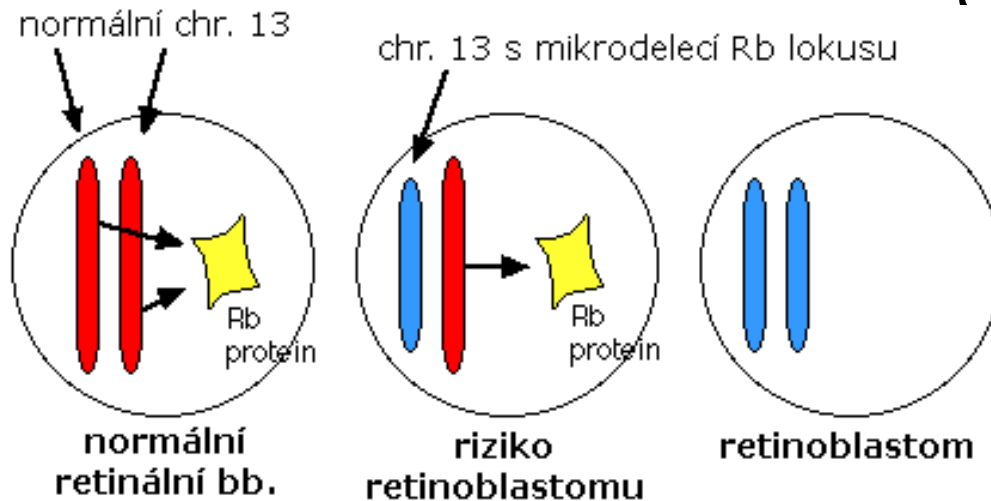
§ APC (adenomatózní polypóza coli)

§ VHL (von Hippel-Lindau syndrom)

Rb protein (Rb/E2F G₁ checkpoint)



Rb protein - retinoblastom



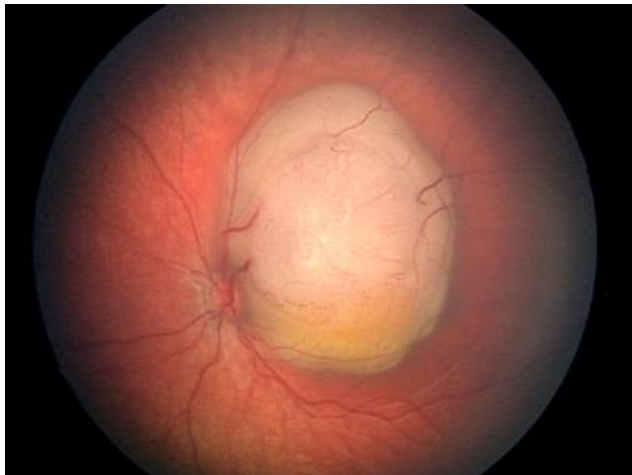
◌ mikrodelece v oblasti chr. 13q14 vedou k poruše Rb – vrozené – familiární retinoblastom

§ pacient zdědil jednu mutovanou alelu, druhá mutace brzy v průběhu života

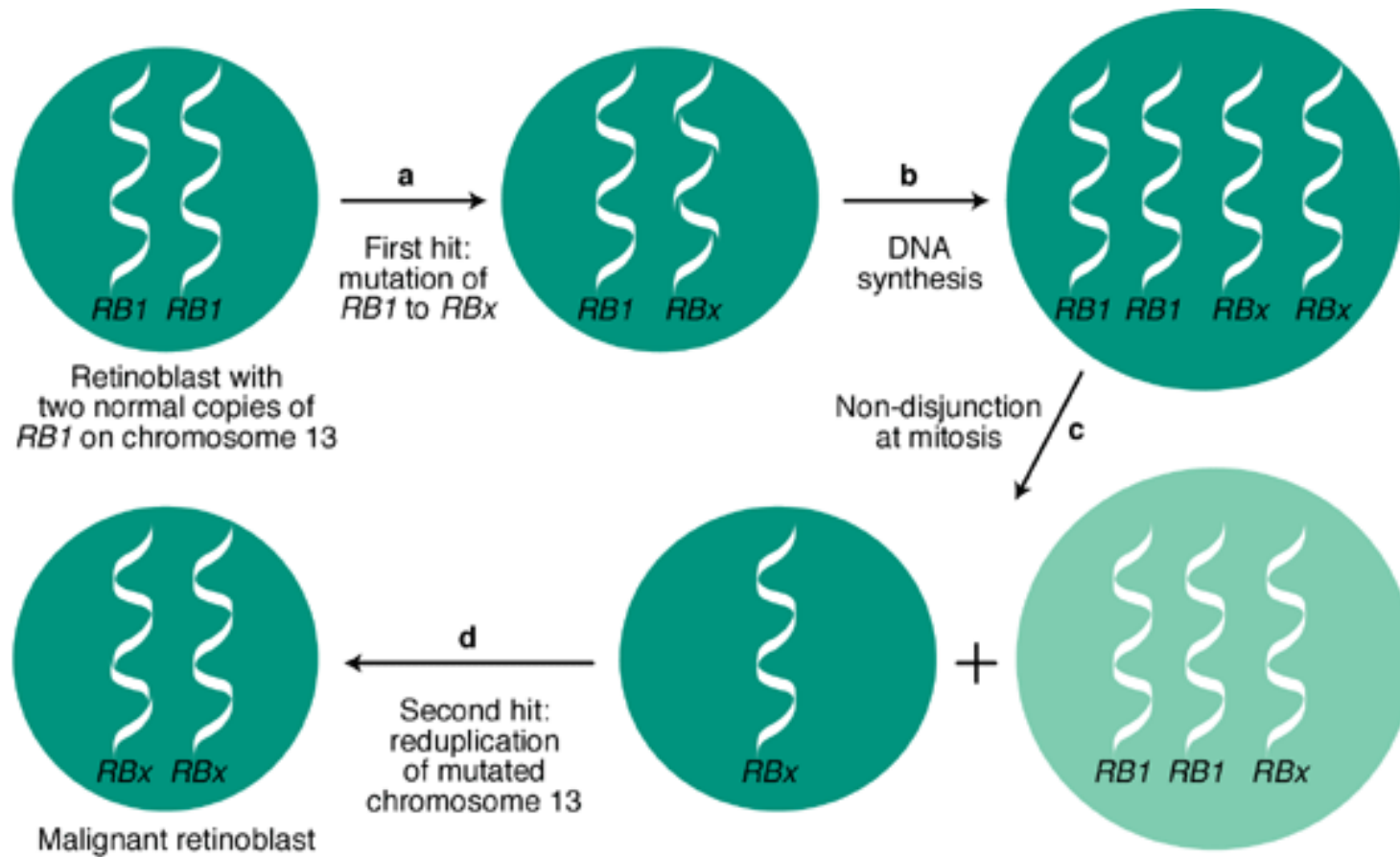
↳ ztráta vrozené heterozygosity (LOH)

– získané – sporadický retinoblastom

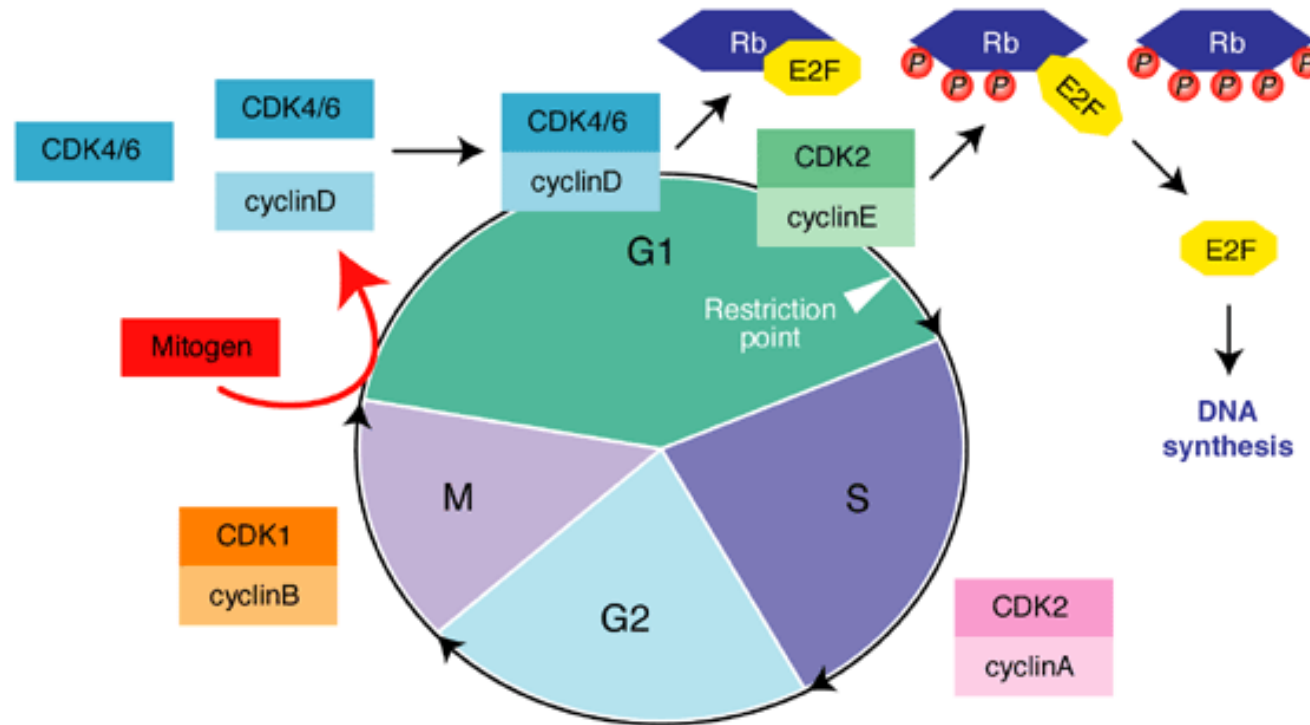
§ inaktivace Rb mutacemi obou alel v průběhu života



Vznik sporadického retinoblastomu mechanismem LOH



Shrnutí – nastartování b. cyklu



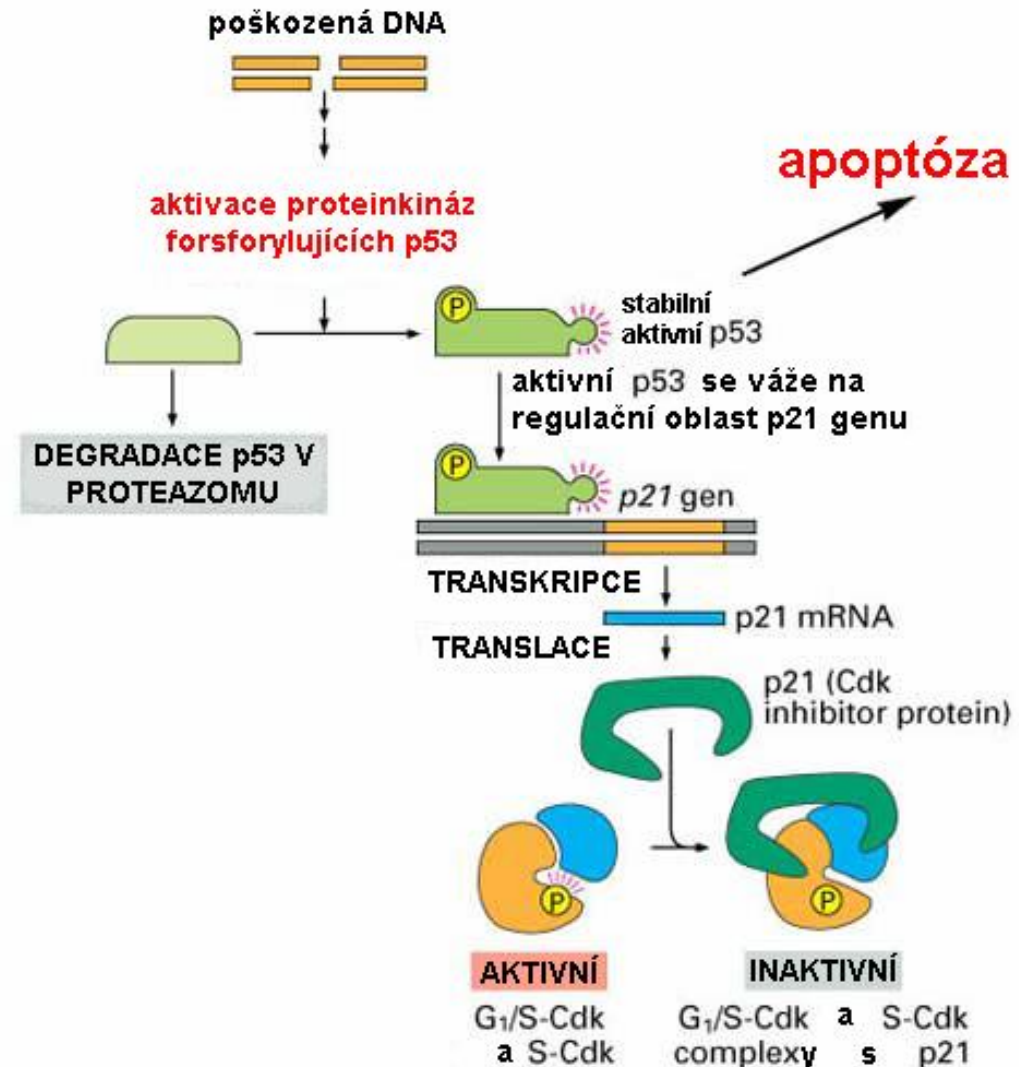
- § mitogeny startují b. cyklus indukci cyklinu D a inaktivací Rb proteinu
- průběh cyklu je koordinován postupnou aktivací jednotl. CDKs a jejich podjednotek – cyklinů (oscilujících mezi rychlou syntézou a degradací)
 - exprese cyklinu D (a do jisté míry cyklinu E) indukovaná mitogeny představuje začátek cyklu
 - § cyclin D- a cyclin E-dependentní kinázy fosforylují a tak blokují Rb protein, hl. kontrolní bod přechodu G1 do S fáze
 - inaktivace Rb proteinu představuje moment, kdy b. cyklus přestává být závislý na mitogenech
 - § inaktivací Rb se uvolní E2F transkripční faktory, které stimulují expresi dalších cyklinů a ostatních genů nutných pro DNA syntézu

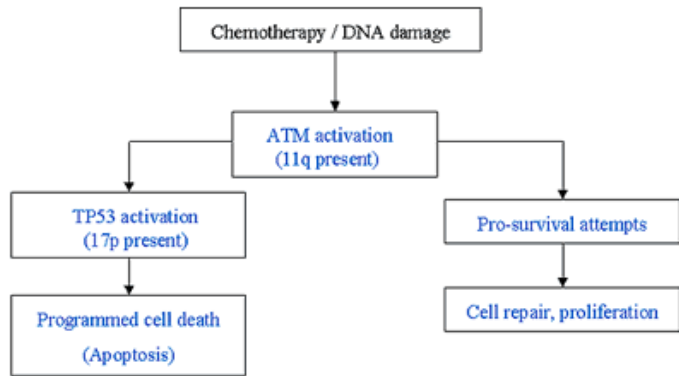
Protein p53 (ch. 17p13)

- § při poškození DNA se aktivuje p53
- stabilizací (↓ ubiquitin ligázy MDM2)
 - fosforylací prostřednictvím ATM

- § p53 dále zprostředkuje:
- (1) expresi inhibitorů b. cyklu (p21) → dočasné zastavení b. cyklu v G1/S kontrolním bodě, které umožní reparaci DNA
 - (2) zvyšuje expresi GADD 45 (Growth Arrest and DNA Damage) → excizní reparace DNA
 - (3) pokud není oprava úspěšná, zvyšuje expresi Bax → apoptóza

- § mutace p53 jsou přítomny cca u 50% všech nádorů!!!



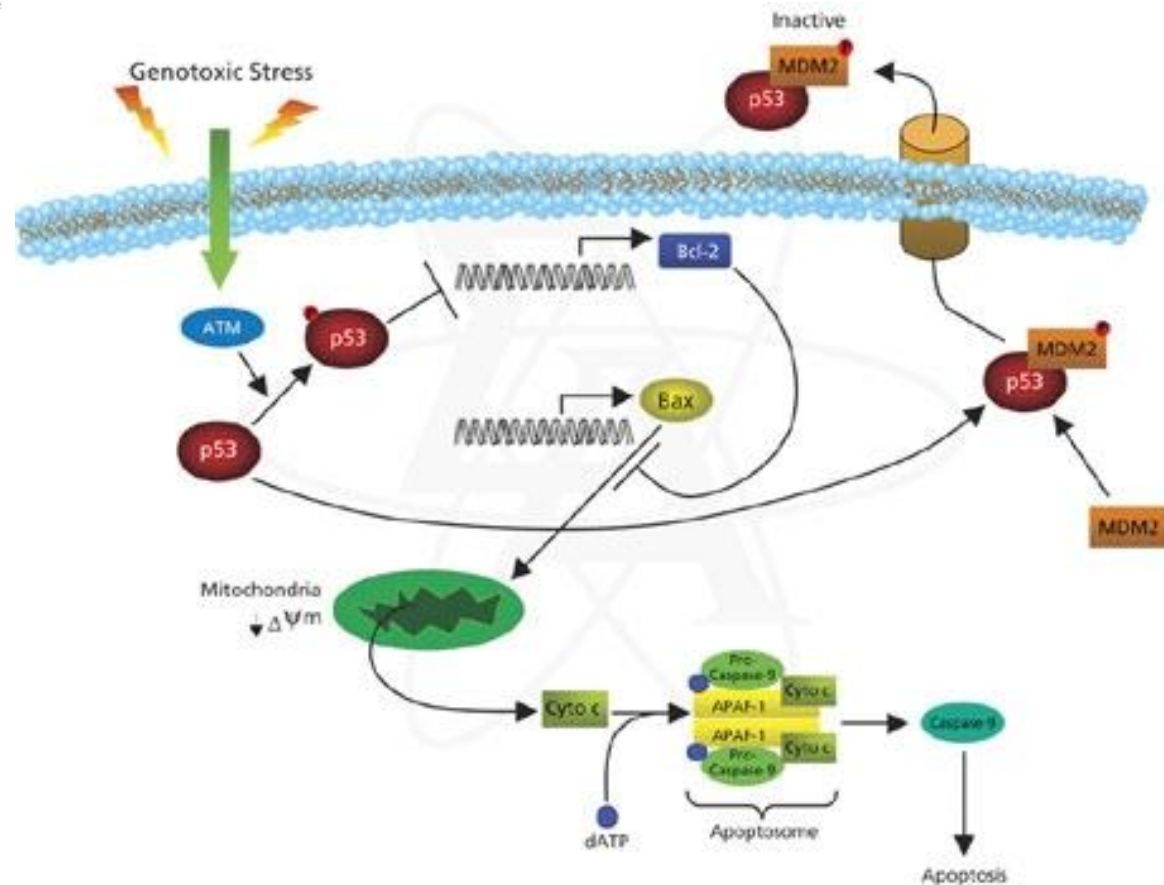


When the damage is too great cell dies on command

If the cell can still be saved, it is repaired, can proliferate

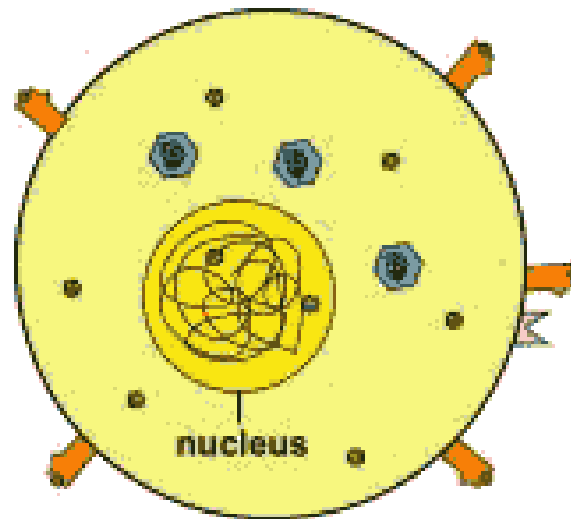
Both 11q and 17p present
The way things are supposed to work

The ataxia telangiectasia-mutated gene (ATM) encodes a protein kinase that acts as a tumor suppressor. ATM activation, via IR damage to DNA, stimulates DNA repair and blocks cell cycle progression. One mechanism through which this occurs is ATM dependent phosphorylation of p53. p53 can cause growth arrest of the cell at a checkpoint to allow for DNA damage repair or can cause the cell to undergo apoptosis if the damage cannot be repaired. The critical role of p53 is evident by the fact that it is mutated in over 50% of all human cancers.



Apoptóza

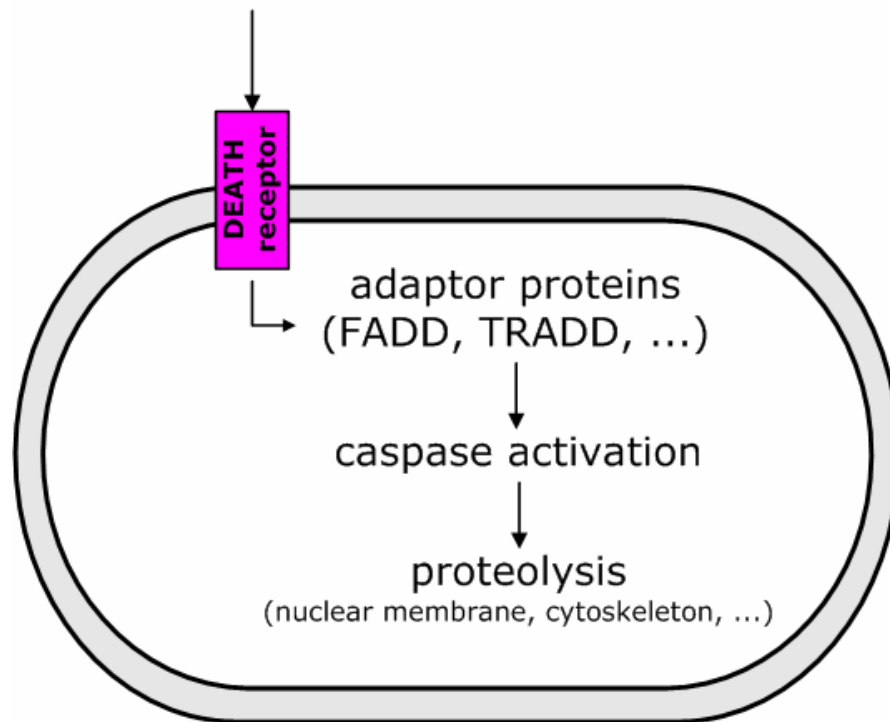
APOPTOSIS



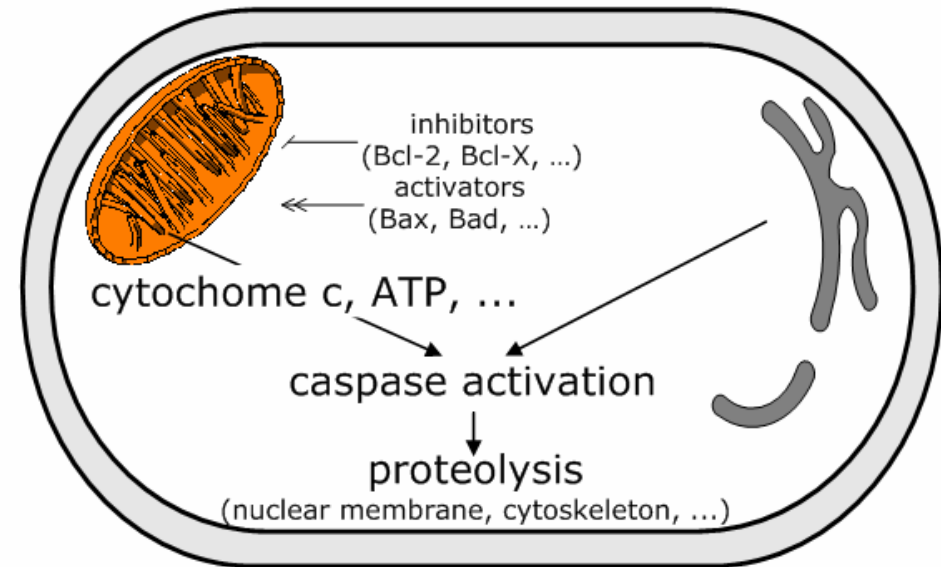
Dráhy aktivace apoptózy

EXTRINSIC PATHWAY

ligands: TNF- α , LTA, TRAIL, Fas-L

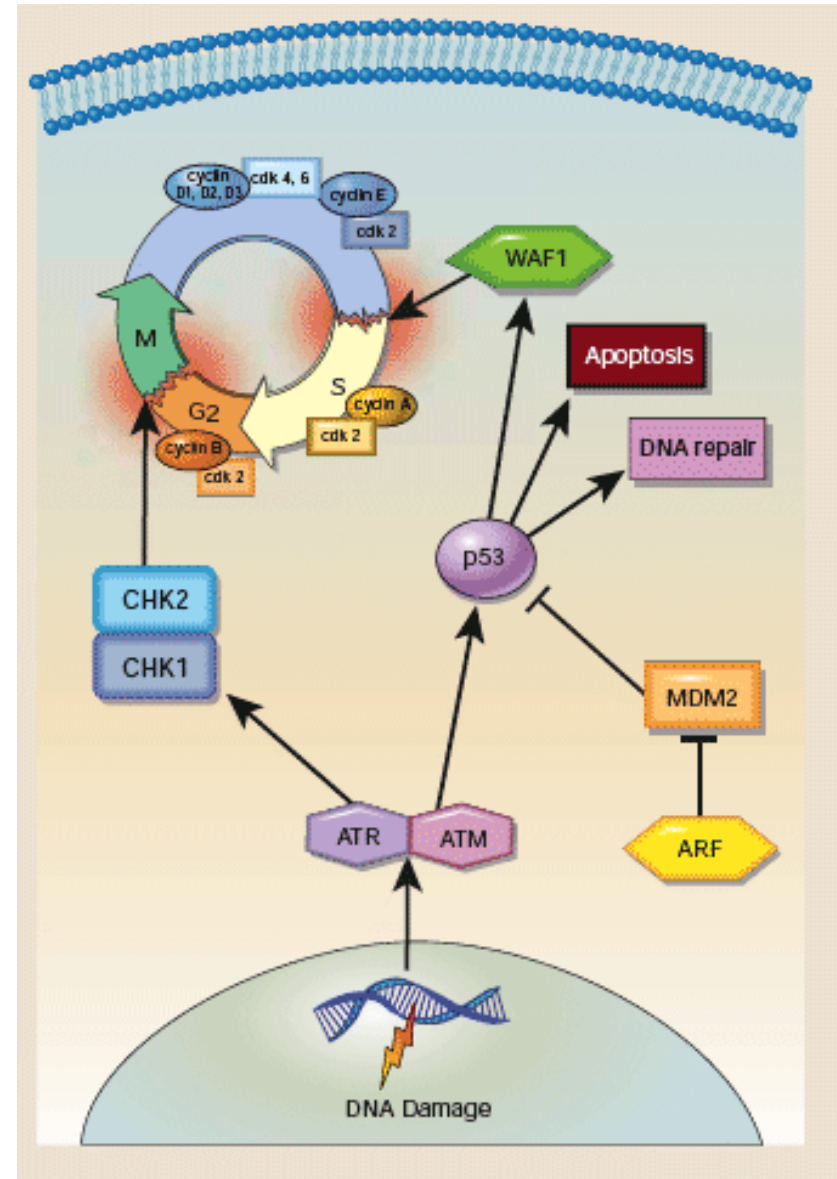


INTRINSIC PATHWAY - mitochondria-related ER-related



(C) - DNA reparační geny

- § (1) geny reparace chybného párování ("mismatch repair")
 - → nestabilita délky mikrosatelitových lokusů (např. HNPCC = Hereditary Non-Polypous Colon Cancer)
- § (2) geny excizní reparace
- § (3) geny homologní rekombinace
 - hlavní dráha aktivovaná při poškození DNA (double strand break) zahrnuje: ATM (ATR)/CHK2 (CHK1) → p53/MDM2 → p21 → "growth arrest"
- § vrozená porucha reparačních genů je podkladem několika dědičných typů nádorových onemocnění
 - § ataxia telangiectatica
 - § Bloomův syndrom
 - § Fanconiho anemie
 - § xeroderma pigmentosum
 - § Syndrom fragilního X



Proces nádorové transformace

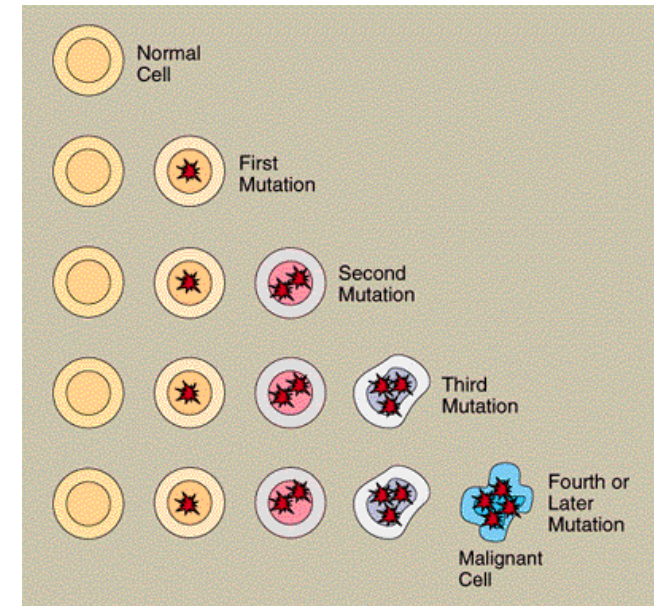
§ jakákoliv mutace v kritickém místě DNA

E tj. protoonkogen, supresor, reparační gen

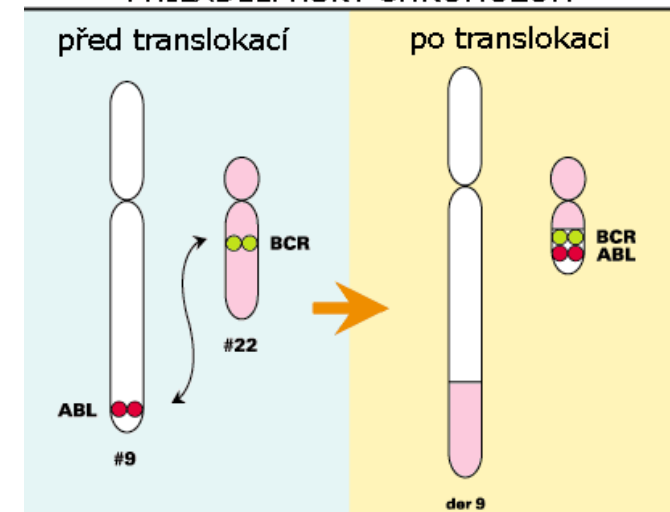
- chromozomové aberace
 - § translokace, inserce, delece, duplikace
- genové mutace
 - § bodové mutace, délkové (ins/del)

§ mutageny/karcinogeny

- fyzikální
 - § UV (karcinom a basalion kůže, melanom)
 - § ionizující záření a RTG záření (leukemie, št. žláza, kosti, ...)
- chemické
 - § polycyklické aromatické a chlorované uhlovodíky, aromatické aminy, nitrosaminy, těžké kovy, mykotoxiny
 - § některé toxické až po metabolické transformaci v organizmu, popř. při tepelném zpracování (potrava)
 - E nádory GIT jako důsledek expozice karcinogenům v dietě
 - E nádory plic jako důsledek kouření
 - E alkoholická cirhóza
- biologické = inkorporace virového genomu do hostitelského, opět v kritických místech
 - § DNA viry
 - E herpes (EBV - lymfomy)
 - E hepdnaviry (HBV – hepatocelulární ca)
 - E papovaviry (papilomaviry – ca děložního čípku, hrtanu, ústní dutiny)
 - E adnoviry
 - § RNA viry – retroviry
 - E HIV - Kaposiho sarkom, B-lymfom
 - E HTLV – T-buněčná leukemie
- prekancerózy = chronická iritace tkáně zánětem
 - § Baretův jícen při GER
 - § ulcerózní kolitida a Crohnova nemoc
 - § divertikulitida



PHILADELPHSKÝ CHROMOZOM



Růst tumoru

§ dělení v klonu nádorových buněk: $N=2^n$

– 2, 4, 8, 16, 32,

§ 10 dělení = ~1 000 bb.

§ 20 dělení = ~1 000 000 bb. (m=1mg)

§ 30 dělení = ~1 000 000 000 bb. (m=1g)

§ 40 dělení = m=1kg

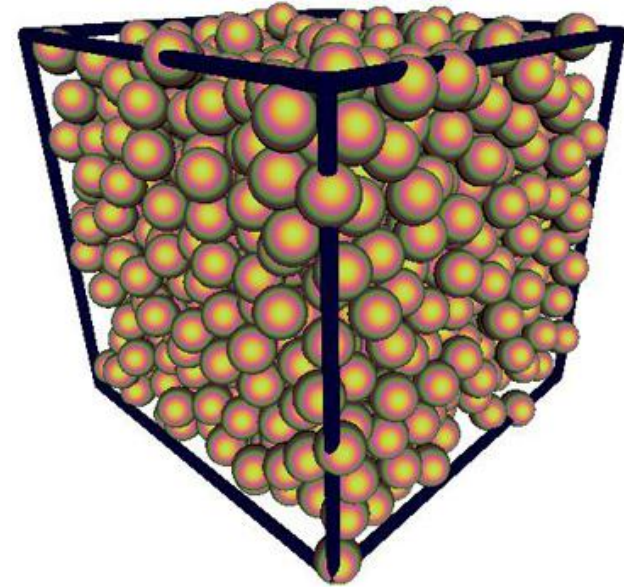
E při 12-ti hodinovém b. cyklu za zhruba 20 dní

§ ve skutečnosti je ovšem růst nádoru mnohem pomalejší - dělení × zánik buněk

- prodlužování trvání b. cyklu
- neproliferující frakce bb. (diferencované)
- zánik bb. (malnutrice, cytotox. lymfocyty)
- mechanické ztráty bb. (odlupování např. ve střevě)

§ podmínkou růstu je vytvoření nádorového stromatu a kapilární sítě (angiogeneze)

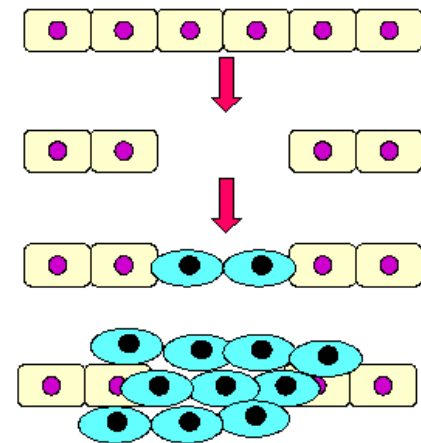
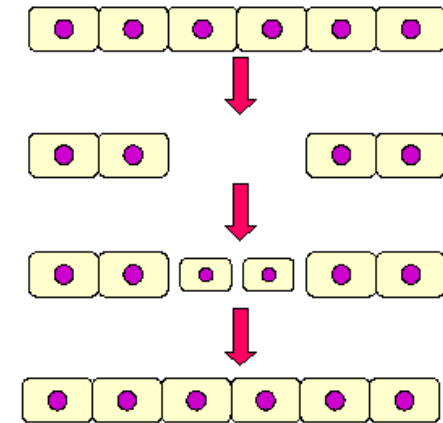
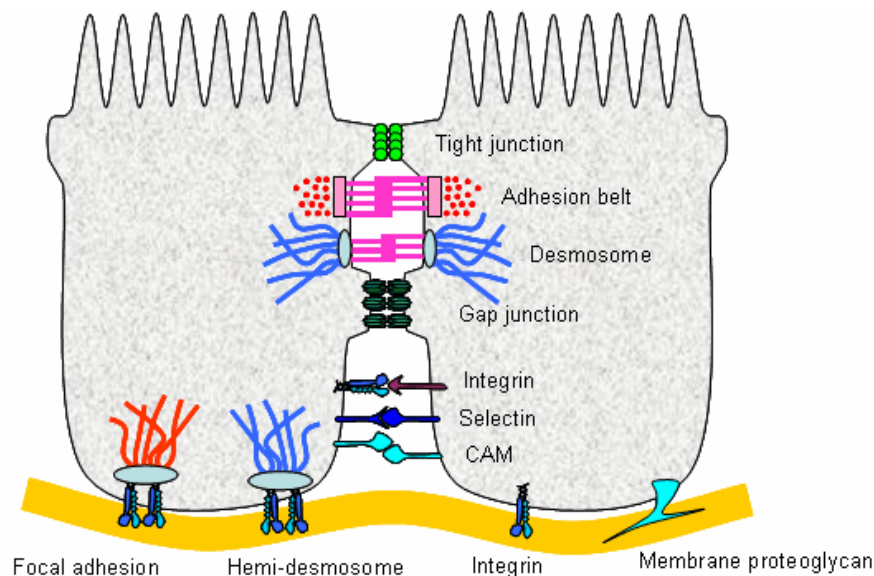
- pak převažuje proliferace nad zánikem buněk



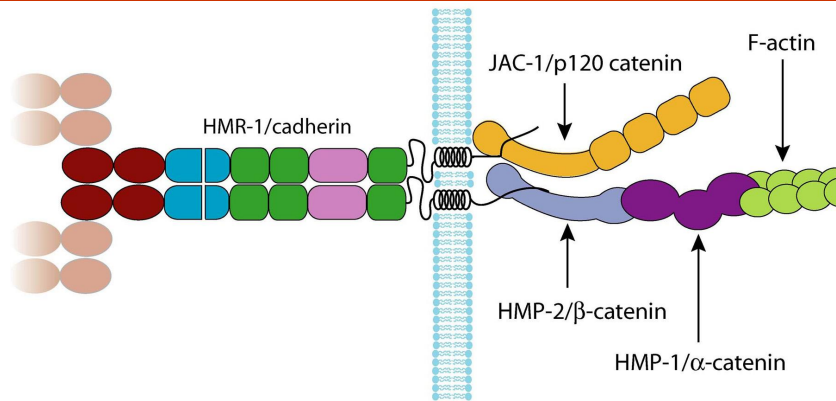
Růst tumoru: další faktory ovlivňující b. cyklus

§ mezibuněčná komunikace (~kontaktní inhibice)

- integriny – spojení s ECM
- cadheriny – spojení bb. mezi sebou



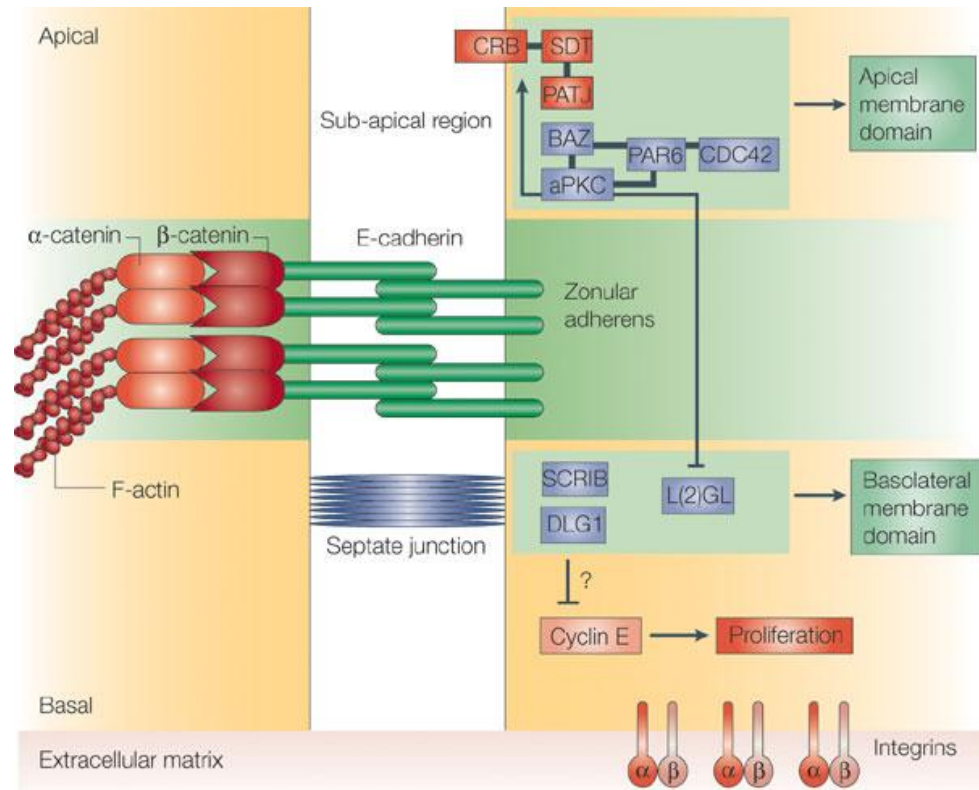
Princip “kontaktní inhibice”



§ E-cadherin:

- Ca⁺-dependentní transmembránový protein epiteliálních bb.
- 5 cadherinových repeatů (EC1 ~ EC5) v extracelulární doméně
- 1 transmembránová doména
- intracel. doména váží β- a α-cateniny a násl. aktinový cytoskelet
- v epitel. bb. konstantně regenerován a 5-hod. na b. povrchu
- ztráta E-cadherinu je spojena s progresí tumoru a metastazováním

§ v důsl. hypermetylace, hypoxie (aktivace PI3K dráhy), microRNA atd.



Copyright © 2005 Nature Publishing Group
Nature Reviews | Cancer

Růst tumoru: další faktory ovlivňující b. cyklus

§ metabolismus = potřeba energie (kyslík a substráty)

- buněčná masa velikosti okolo 1mm^3 (cca 1×10^6 buněk) není bez vaskularizace schopna dále růst (proliferace je v rovnováze s apoptózou)
- v odpovědi na hypoxii je regulován hypoxia-inducible factor-1a (HIF-1a), který po translokaci do jádra ovlivňuje transkripci řady genů, mimo jiné

§ represe E-cadherinu

§ \uparrow exprese GLUT1 a 3 = \uparrow substráty

E také efekt hormonů a růst. faktorů

§ vascular endothelial growth factor (VEGF) a angiopoetin

E tento stimuluje novotvorbu cév (angiogeneze) nutných pro další růst nádoru

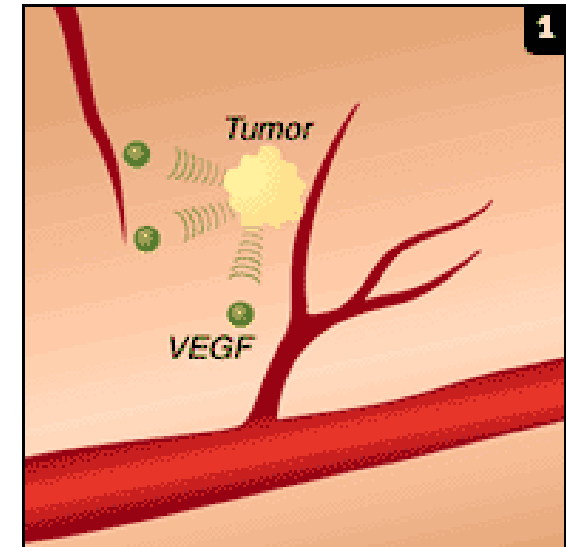
§ chemotaxe makrofágů do tumoru a produkce dalších angiogenních a růstových faktorů

E VEGF

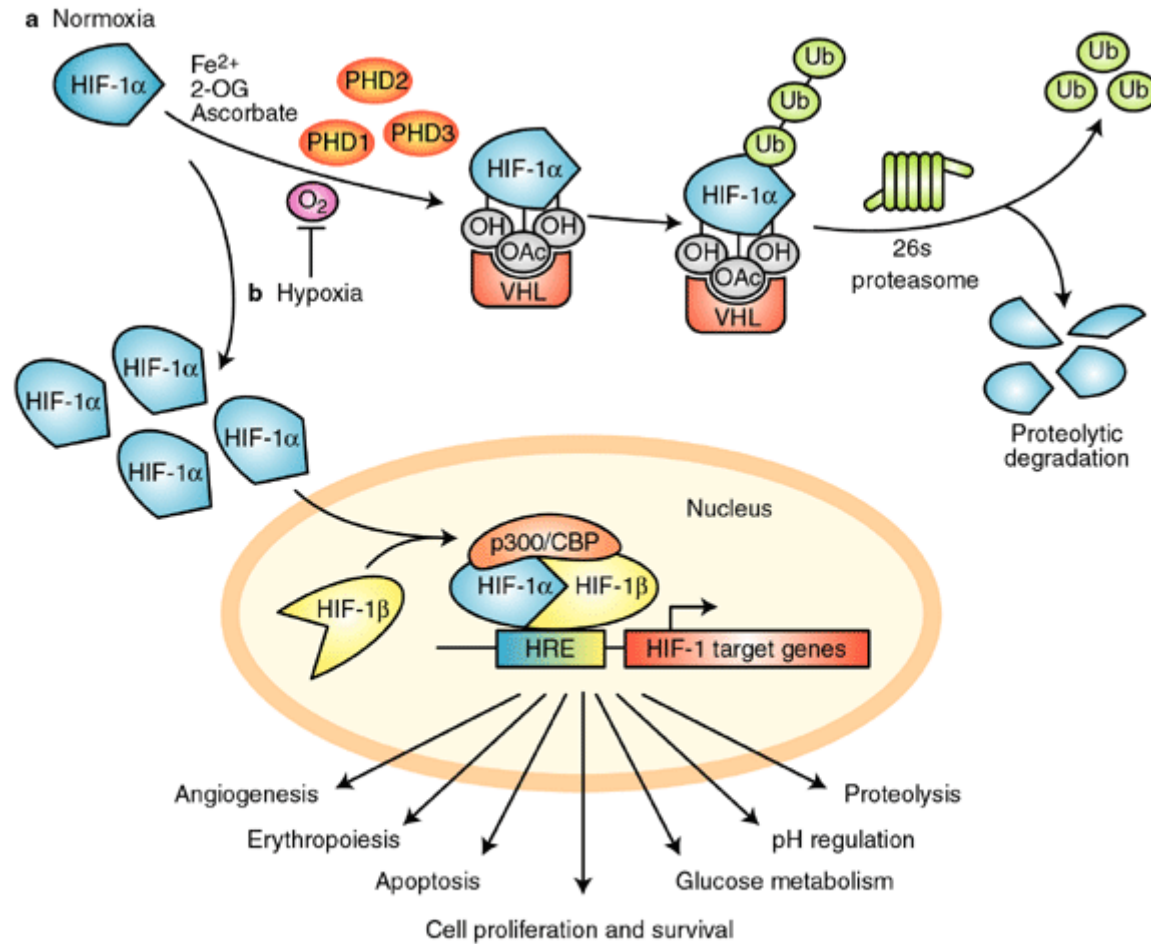
E basic fibroblast growth factor (bFGF)

E transforming growth factor-b (TGF-b)

E platelet-derived growth factor (PDGF)

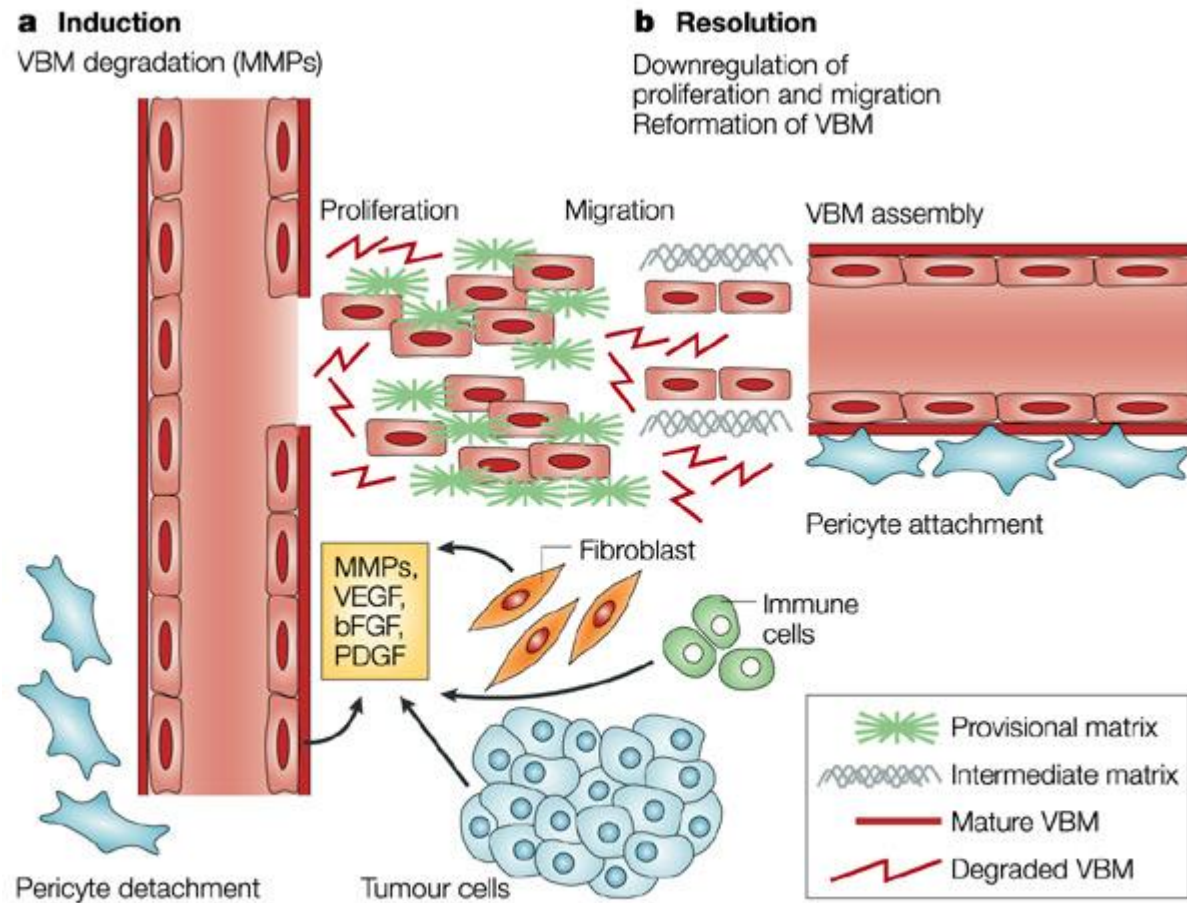


Hypoxií-indukovaná transkripce genů



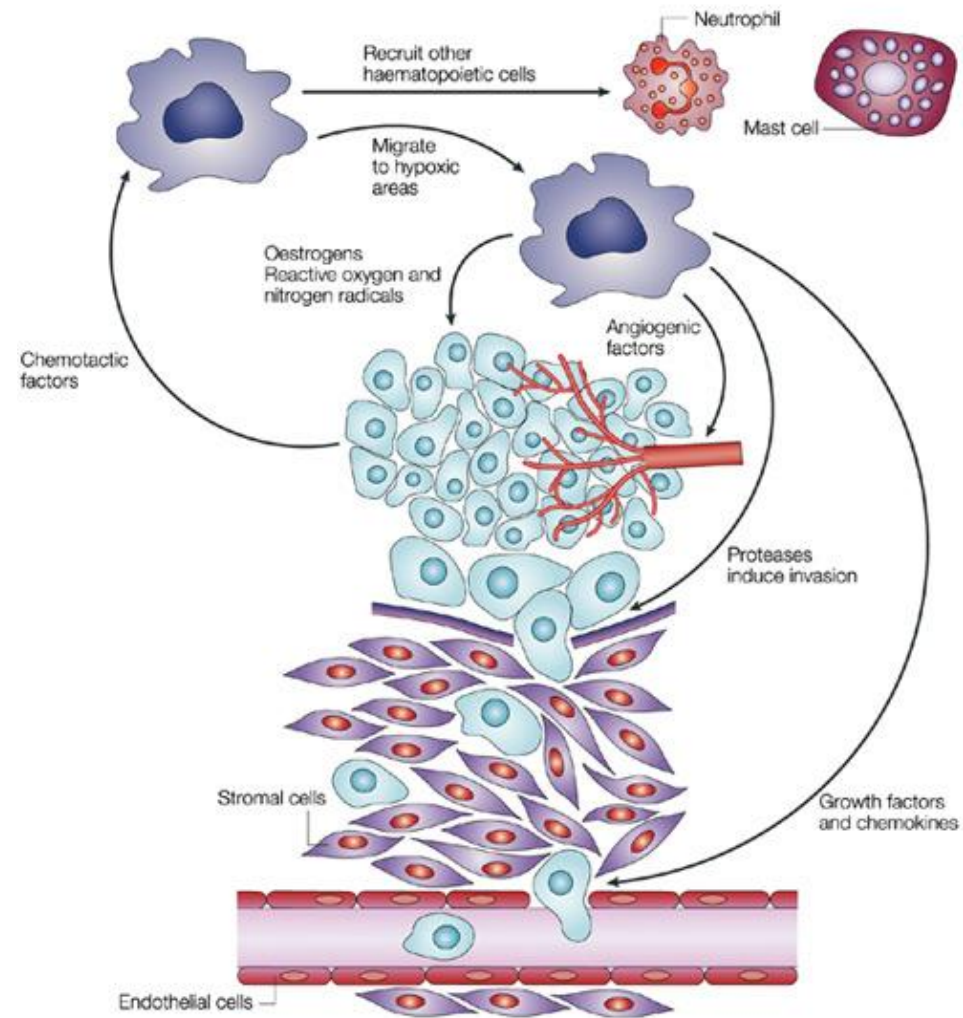
HIF-1 α regulation by proline hydroxylation

Angiogeneze



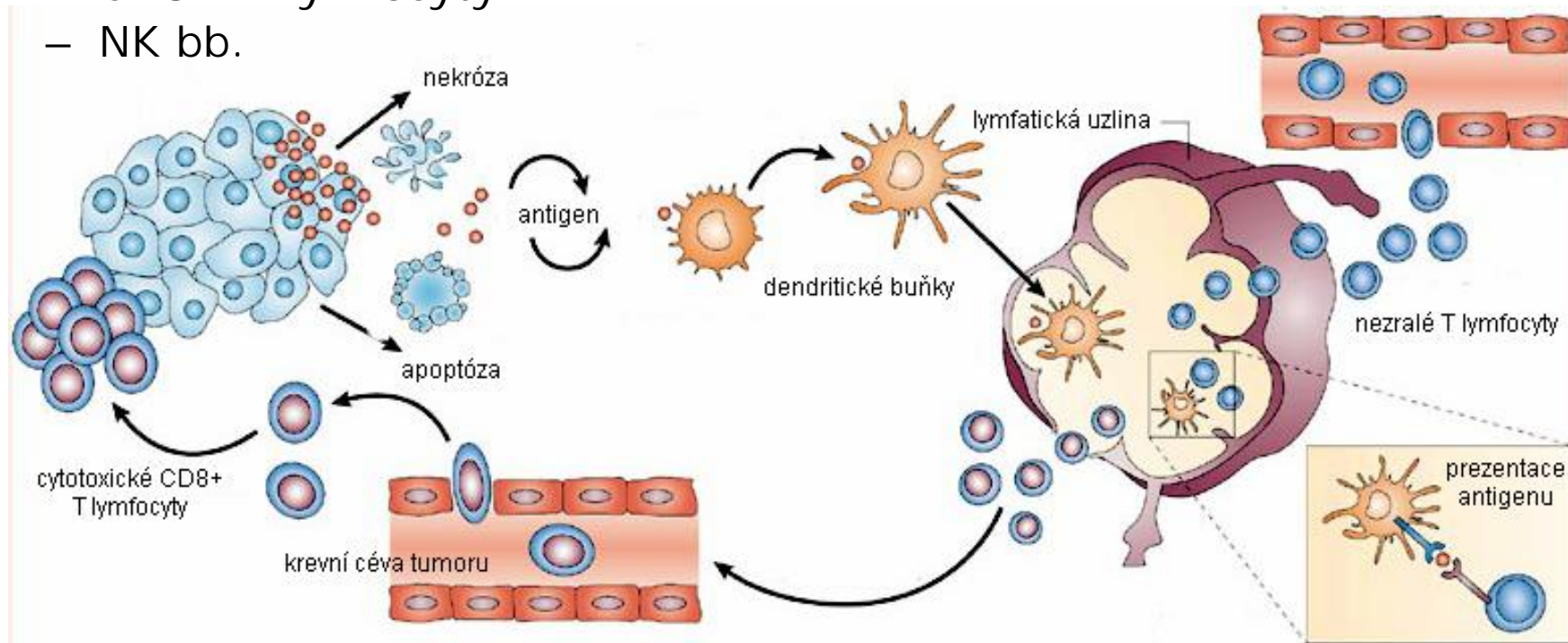
Nature Reviews | Cancer

Infiltrate tumoru makrofágy



Imunitní systém vs. nádor

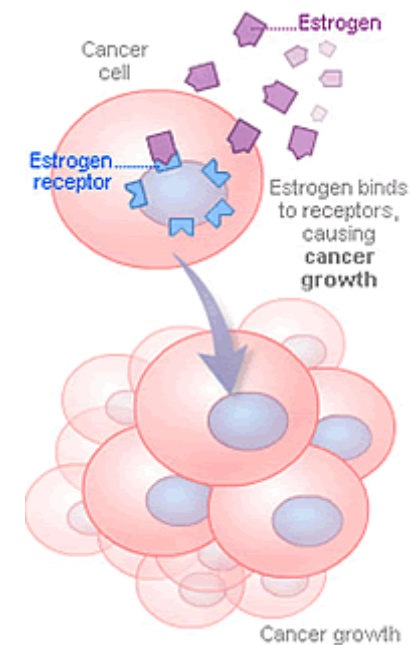
- § nádorové bb. mají některé imunologické odlišnosti
 - změny přirozených povrchových antigenů (např. ztráta MHC)
 - § unikají imunitnímu rozeznání a likvidaci
 - exprese nových (tzv. onkofetálních) antigenů
 - § diagnostické markery (např. CEA, α -fetoprotein aj.)
- § v protinádorové imunitě se uplatňují cytotoxické mechanismy
 - CD8+ T-lymfocyty
 - NK bb.



Hormonální stimulace

§ růst některých tumorů je výrazně potencován hormony (nejč. pohlavními)

§ ca prsu, dělohy, vaječníků, prostaty



Invazivita tumoru

§ nádorové bb. získávají ztrátou adhezivních proteinů (E-cadherinu) "motility" fenotyp (epithelial-mesenchymal transition, EMT)

- ztráta apikobazální polarizace bb.

§ epitelové nádory (karcinomy) tvoří 2/3 všech nádorů

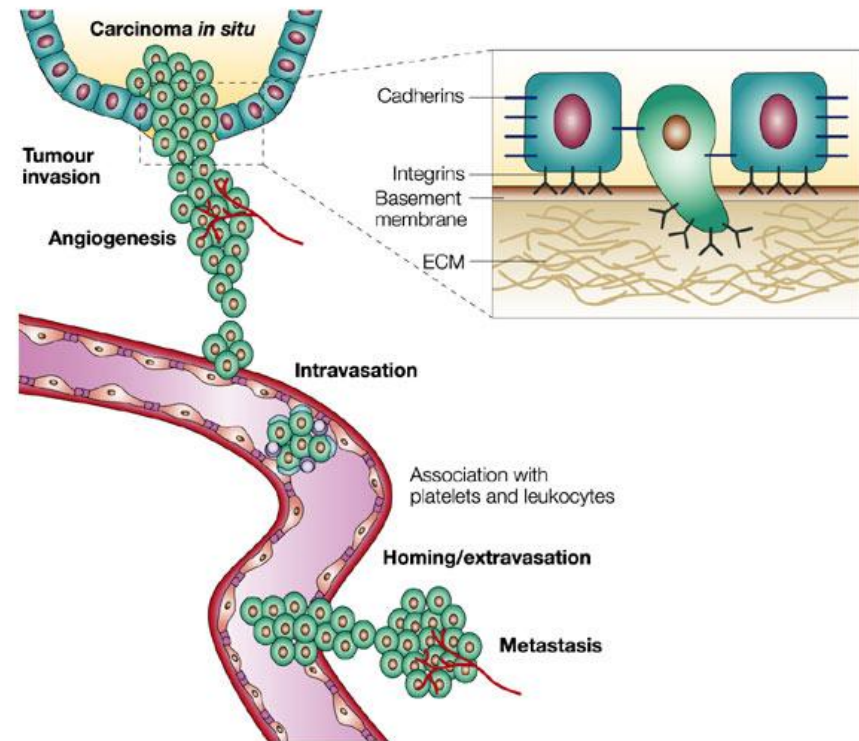
- produkce proteolytických enzymů nádor. bb.

§ matrix metalloproteinázy (MMP) a uPA

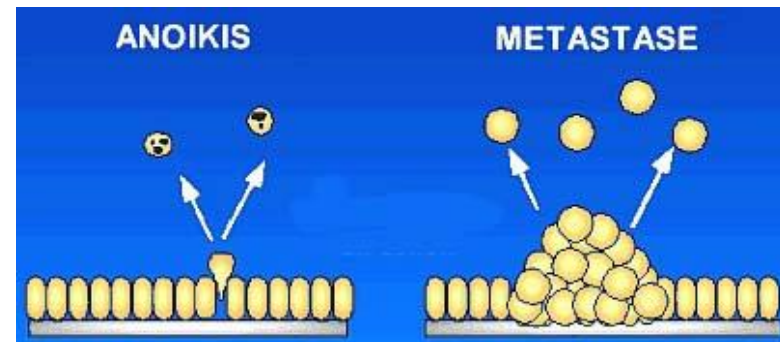
E degradují extracelulární matrix a umožňuje "pučení" nových cév a extravasaci nádor. bb.

- rezistence k anoikis

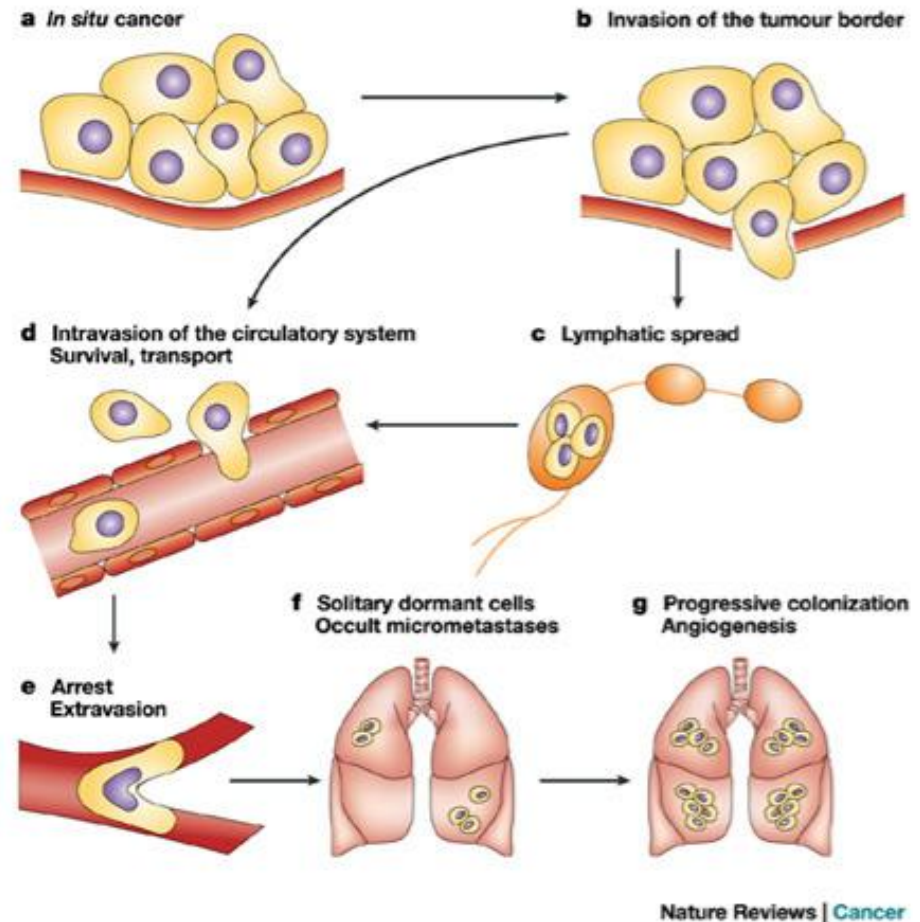
§ forma apoptózy iniciovaná "odloupnutím" epitel. b. od ECM



Nature Reviews | Molecular Cell Biology



Metastazování



§ vytváření dceřinných nádorů vzdálených od primárního ložiska

– krví

§ často po směru toku

E např. z GIT do jater

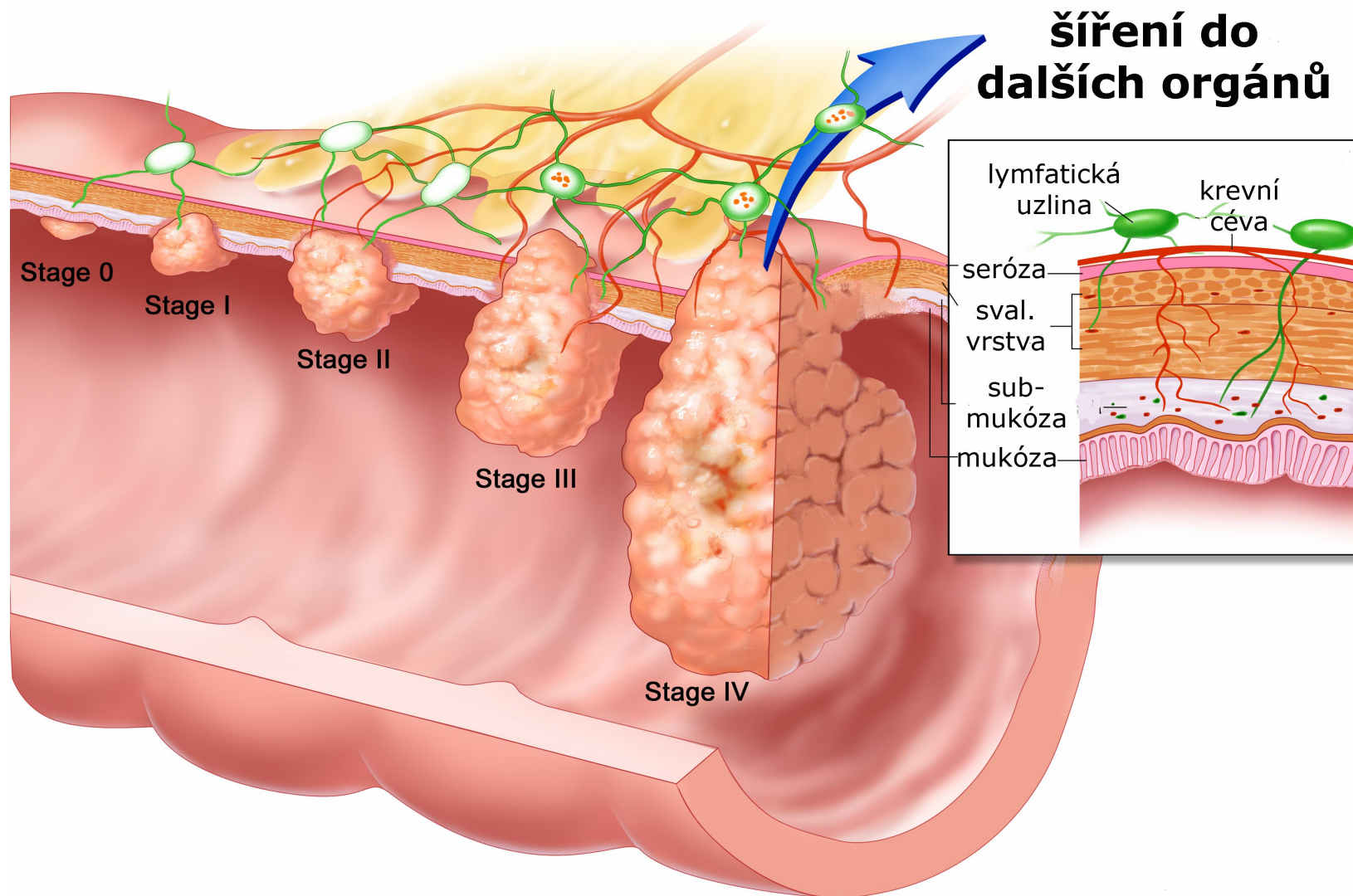
E např. venózní krví do plic

E např. z plic tepennou krví do kostí a mozku

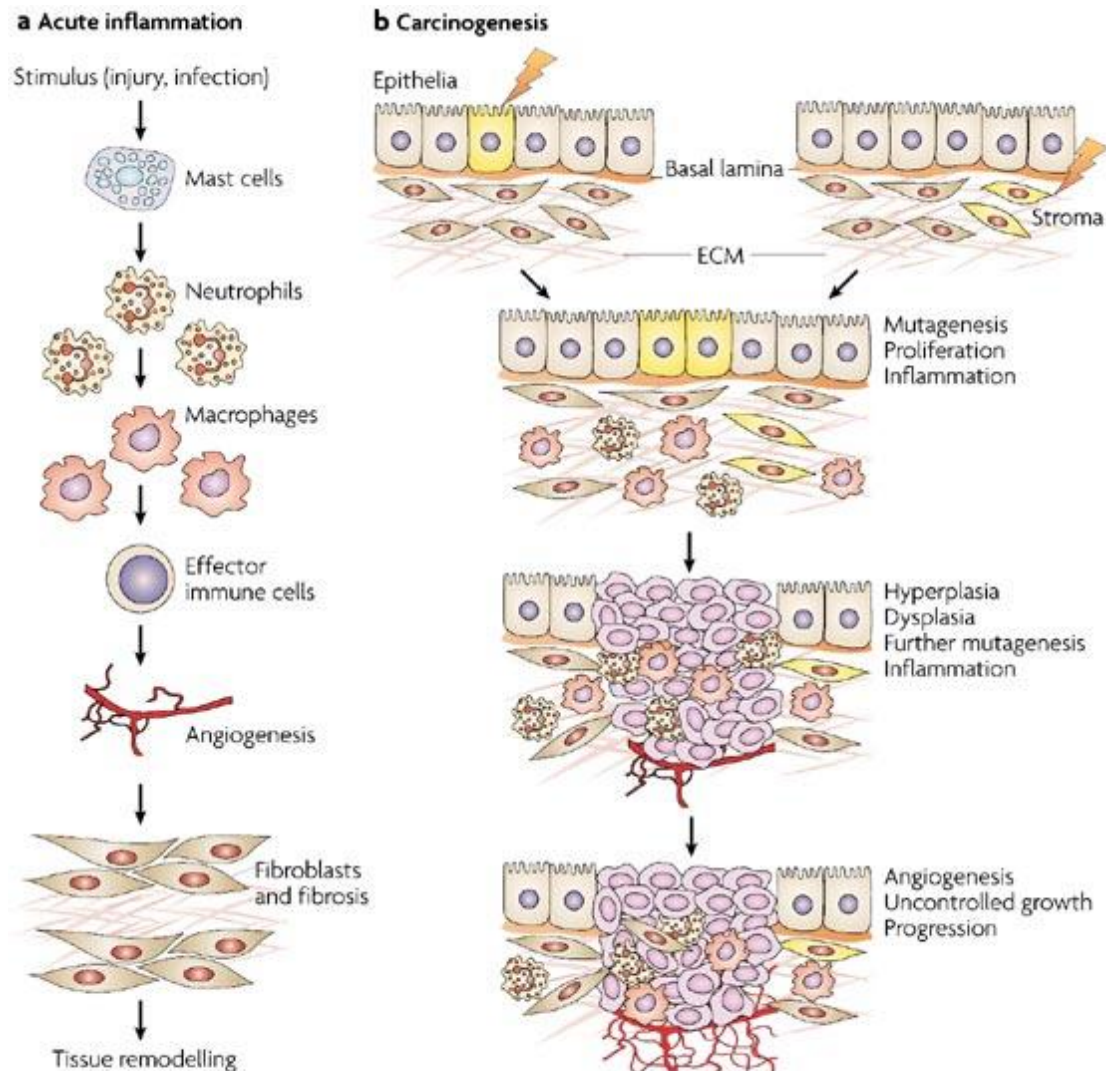
– lymfou

§ nejprve nejbližší lymf. uzliny, poté vzdálenější

Příklad – kolorektální karcinom



Paralela procesů: hojení ran (koordinace, dočasnost) vs. nádor (chaos, trvale)



Interakce nádoru a hostitele

§ místní působení nádoru

- mechanický útlak (např. nádory mozku)
- obstrukci (např. nádory žl. cest)
- krvácení, snadná tvorba modřin (leukemie)
- krvácení do GIT (nádory střeva a žaludku)
- edém (např. lymfomy)
- trombózy (DIC)
- porucha zraku (útlak zrak. nervu adenomem hypofýzy)
- porucha hlasu (ca hrtanu)
- kašel (ca plic)
- porucha polykání (ca jícnu)
- zlomenina kosti (myelom)

§ celkové působení

- zvýšení teploty
 - § produkce cytokinů (pyrogenů) nádorem (např. IL1, TNF α)
- nádorová anorexie/kachexie
 - § kombinovaný důsledek
- paraneoplastické syndromy
 - § některé tumory produkují hormony (adenomy)-
důležitý diagnostický znak!
E pigmentace, endokrinopatie (např. Cushing), hyperkalcemie, atd.

Nádorová anorexie/kachexie

§ je důsledkem sekundární anorexie u nádorového onemocnění

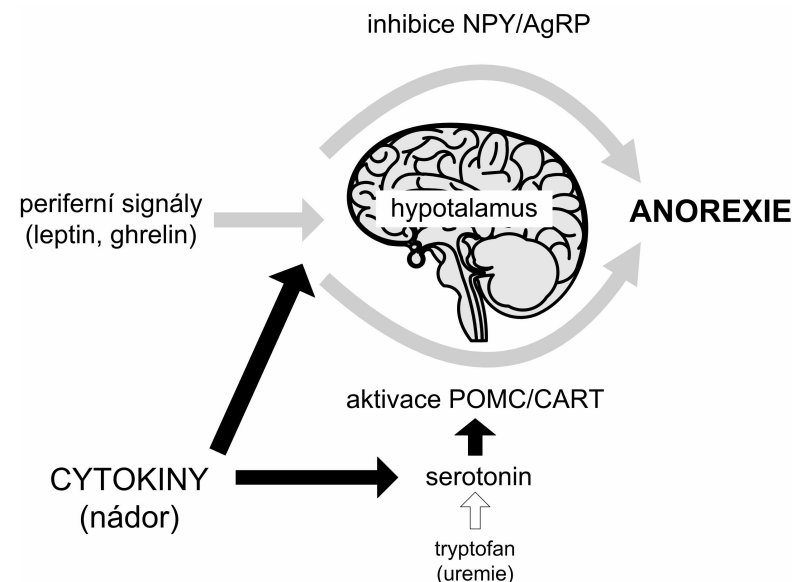
- iničiální anorexie je zřejmě součástí nespecifických obranných mechanismů organismu (energetická deprivace rostoucího nádoru)
- postupně se stává přitěžující komplikací vedoucí k progresivní kachektizaci a dalšímu narušení obrányschopnost nemocného

§ anorexie u nádorových onemocnění (patogeneticky spjatá s existencí nádoru jak bylo experimentálně prokázáno) je odlišná od nevolnosti a zvracení, které vzniká jako vedlejší efekt léčby!

§ důsledky nádorové anorexie jsou rovněž závažnější než efekt pouhého hladovění u jinak zdravého člověka, protože jsou vlivem onemocnění zvýšeny energetické nároky (opět na vrub rostoucího tumoru).

§ patofyziologicky se při rozvoji nádorové anorexie primárně uplatňuje změněná aktivace regulačních center v hypothalamu, ovlivňujících příjem potravy (zejm. n. arcuatus) v důsledku působení cytokinů produkovaných nádorem, popř. imunitním systémem hostitele

- v hypothalamických centrech dochází k dlouhodobému snížení koncentrace NPY a naopak k hyperaktivaci systému POMC/CART
- cytokiny produkované nádorem, popř. imunitním systémem hostitele (IL-1, IL-6, TNF- α), stimuluji uvolňování serotoninu a tím perzistentní aktivaci POMC/CART neuronů



Typy nádorů s familiárním výskytem

§ (1) některé vzácné typy nádorů v důsledku vrozených mutací (většinou se vyskytují v dětském věku):

- retinoblastom (nádor sítnice)
- Wilmsův tumor (nádor ledvin)
- Li-Fraumeni syndrom (různé typy nádorů vč. sarkomů, nádorů mozku, leukemií)
- familiální adenomatózní polypóza (nádory tl. střeva)

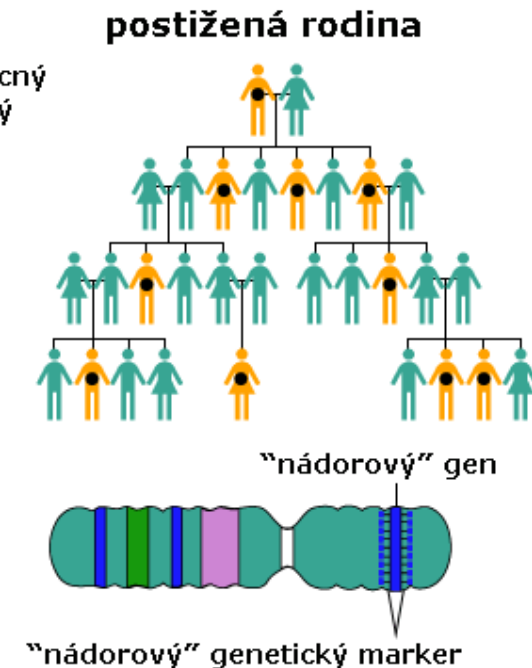
§ (2) jiné mutace zvyšují pravděpodobnost k běžným typům nádoru (za spolupůsobení faktorů prostředí): ~5 – 10% všech nádorů

§ nicméně protože tyto typy nádorů jsou velmi běžné i malé procento reprezentuje velký absolutní počet osob! (např. 1/300 žen je nositelkou mutace predisponující k rakovině prsu a přibližně totéž platí pro rakovinu střeva)

- nádory kolorekta
- nádory prsu

§ varianty BRCA1 genu

§ možná predikce – genetické vyšetření a poradenství



Syndrome	Major tumor types	Mode of inheritance	Type of gene	Genes
Adenomatous polyposis of the colon	Colon, thyroid, stomach, intestine, hepatoblastoma	Dominant	TS	APC
Juvenile polyposis	Gastrointestinal	Dominant	TS	SMAD4/DPC4
Peutz-Jeghers syndrome	Intestinal, ovarian, pancreatic	Dominant	TS	STK11
Neurofibromatosis type 1	Neurofibroma, optic pathway glioma, peripheral nerve sheath tumor	Dominant	TS	NF1
Neurofibromatosis type 2	Vestibular schwannoma	Dominant	TS	NF2
Tuberous sclerosis	Hamartoma, renal angiomyolipoma, renal cell carcinoma	Dominant	TS	TSC1/TSC2
Xeroderma pigmentosum	Skin, melanoma, leukemia	Recessive	SG	XPA, B, C, D, E, F, G, POLH
Bloom syndrome	Leukemia, lymphoma, skin	Recessive	SG	BLM
Fanconi anemia	Leukemia, squamous cell carcinoma, gynaecological system	Recessive	SG	FANCA, B, C, D ₂ , E, F, G
Nijmegen breakage syndrome	Lymphoma, medulloblastoma, glioma	Recessive	SG	NBS1
Ataxia teleangiectasia	Leukemia, lymphoma	Recessive	SG	ATM
Von Hippel-Lindau syndrome	Retinal and central nervous hemangioblastoma, pheochromocytoma, renal cell carcinoma	Dominant	TS	VHL
Wilms tumor syndrome	Wilms tumor	Dominant	TS	WT1
Retinoblastoma	Retinoblastoma, osteosarcoma	Dominant	TS	RB1
Li-Fraumeni syndrome	Soft tissue sarcoma, osteosarcoma, breast, adrenocortical carcinoma, leukemia, brain tumor	Dominant	TS	TP53
Multiple exostosis	Chondrosarcoma	Dominant	TS	EXT1/EXT2
Werner syndrome	Osteosarcoma, meningioma	Recessive	SG	WRN
MEN 1	Pancreatic islet cell tumor, pituitary adenoma, parathyroid adenoma	Dominant	TS	MEN1
MEN 2	Medullary thyroid carcinoma, pheochromocytoma, parathyroid hyperplasia	Dominant	OG	RET

TS - tumor suppressor gene; OG - oncogene; SG - stability gene; OMIM - online Mendelian inheritance in man

Klasifikace nádorů

- § morfologická diagnostika = typing
 - určení histologického typu
- § hodnocení invazivity = grading
 - stupeň benignity × malignity
- § určení iniciálního rozsahu = staging
 - TNM klasifikace (T = tumor, N = node (uzliny), M = metastasis)

