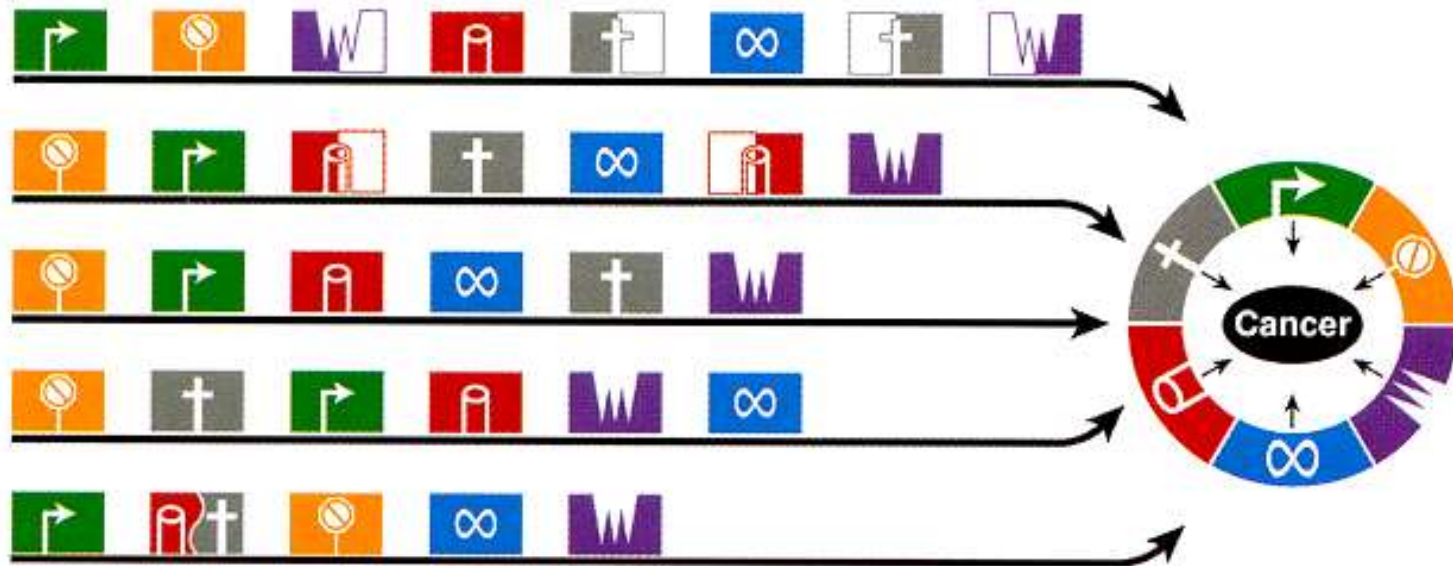


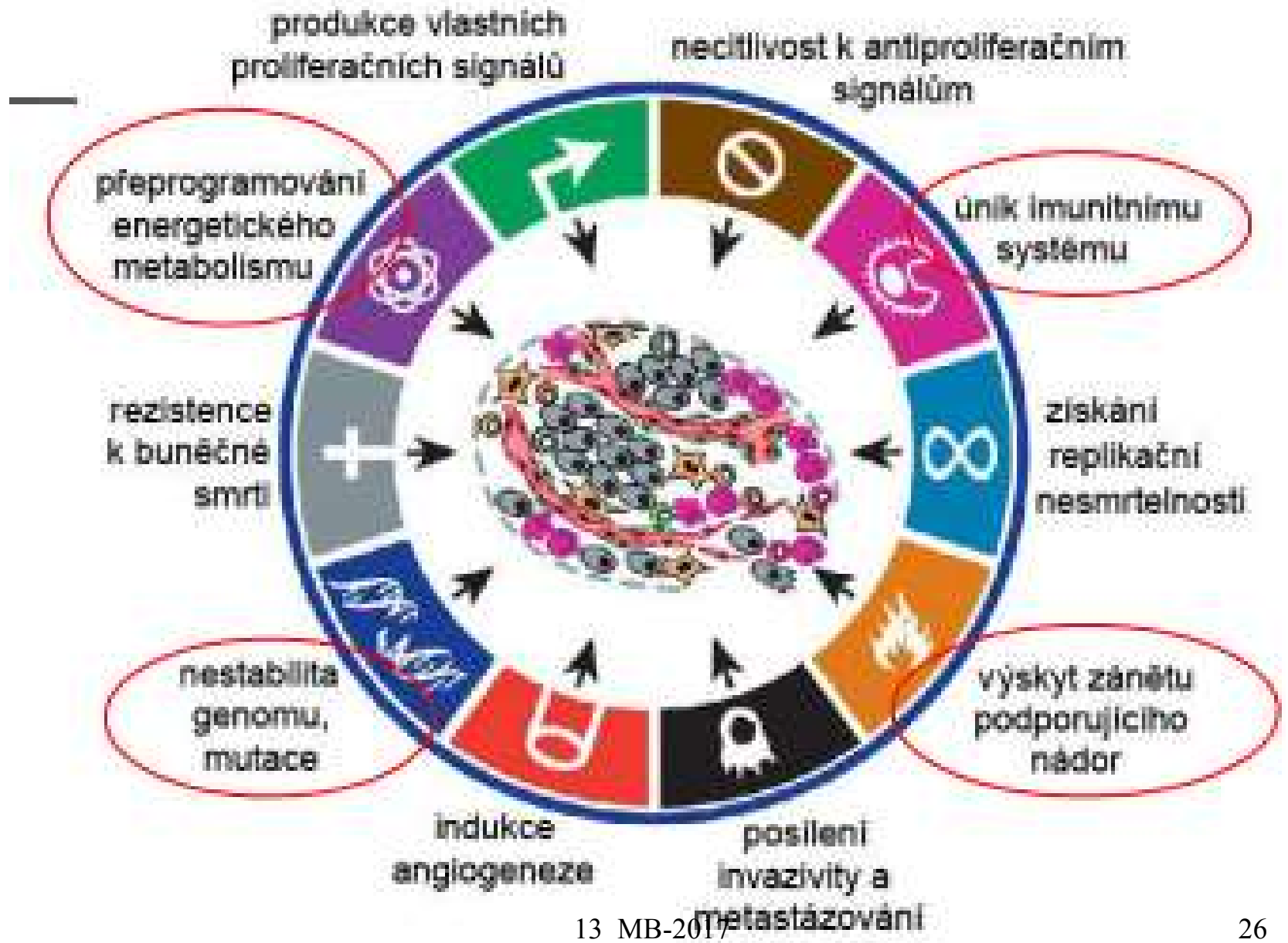
Kancerogeneze má individuální průběh



Individuální je - pořadí zásahů

- počet zásahů

- konkrétní zasažené geny



(A) Nezávislost na růstových faktorech

- ❑ zdravé buňky nemohou proliferovat **bez růstových** signálů
- ❑ mnohé onkogeny v buňkách stimulují signální dráhy, které jsou ve zdravých buňkách aktivní pouze za přítomnosti růstových faktorů
- ❑ snížená závislost na růstových faktorech je zřejmá i u nádorových buněk pěstovaných in vitro

Tři strategie buněk pro získání nezávislosti na růstových faktorech

změna charakteru růstových faktorů nebo způsobu jejich tvorby

zdravé buňky obvykle produkují růstové faktory pro jiné buňky (heterotypická signalizace)
nádorové buňky získávají schopnost syntetizovat růstové faktory, na které jsou citlivé (autokrinní stimulace) např. PDGF - produkován glioblastomy

změna transmembránových přenašečů signálů

a) **zvýšená exprese genů** kódujících povrchové receptory pro růstové faktory: zvýšení citlivosti buňky k běžným koncentracím růstových faktorů (např. exprese EGF receptoru je zvýšena u nádorů žaludku, mozku a prsu),

b) **změna struktury receptoru**: konstitutivní aktivita i za nepřítomnosti ligandu

změna některého nitrobuněčných přenašečů signálů

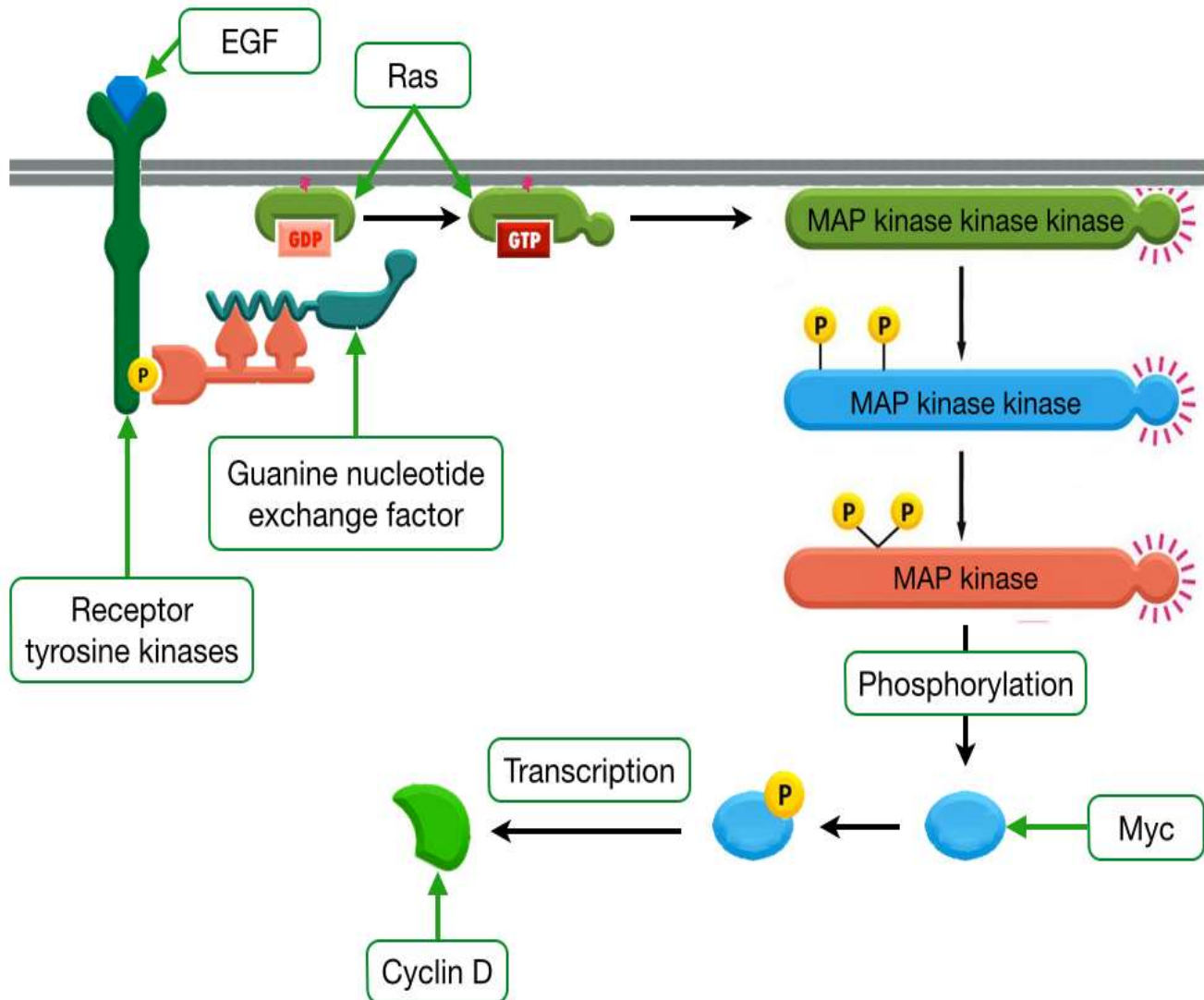
hlavní úlohu má kaskáda Ras-Raf-MAPK

proteiny Ras jsou pozměněny u 25% lidských nádorů

je pravděpodobné, že růstové signální dráhy jsou deregulovány u všech lidských nádorů

- odpověď na mitogenní signály

př. EGF - EGFR - GEF faktor - Ras protein - dráha **MAP kináz** - **transkripční faktory** - exprese cyklinu D



Some mitogens, such as epidermal growth factor (EGF), increase the amount of cyclin D by activating transcription of cyclin D. Mitogens bind receptors (often a receptor tyrosine kinase) that activates a guanine nucleotide exchange factor for the small GTP-binding protein Ras. Ras-GTP then activates a MAP kinase pathway that ultimately leads to the activation of a set of transcription factors including Myc. Myc increases the transcription of cyclin D. Because the receptor, Ras and Myc all regulate the expression of cyclin D, **mutation in these proteins that makes them continuously active** can lead to uncontrolled cell division. For this reason the receptor, **Ras and Myc are known as oncogenes.**

(B) Necitlivost na protirůstové signály

Zdravá tkáň

existence **protirůstových signálů** v podobě rozpustných faktorů a inhibitorů imobilizovaných v matrix a na povrchu buněk

na protirůstové signály buňka

(např. TGF β) reaguje stejně jako na růstové faktory (prostřednictvím receptorů a nitrobuněčných signálních kaskád)

Nádorová buňka

může ztratit

citlivost na TGF β různými

způsoby:

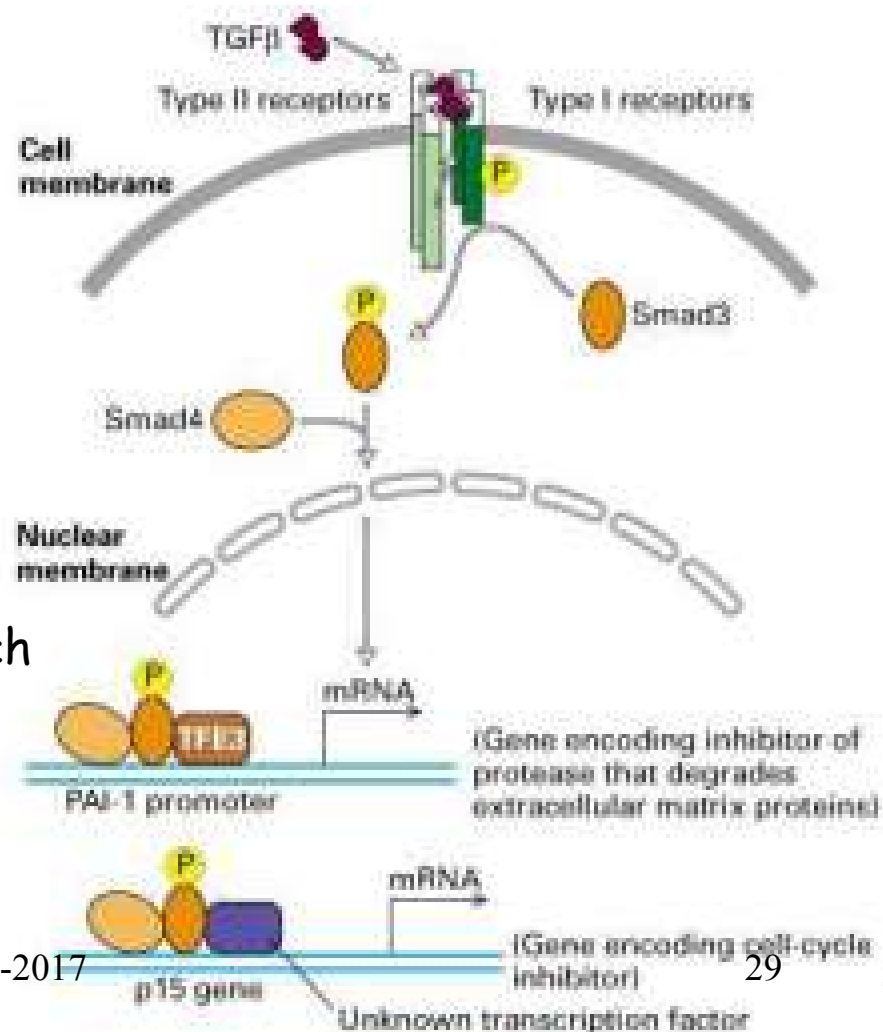
snížením exprese receptorů TGF β

mutací v genu kódujícím receptor TGF β

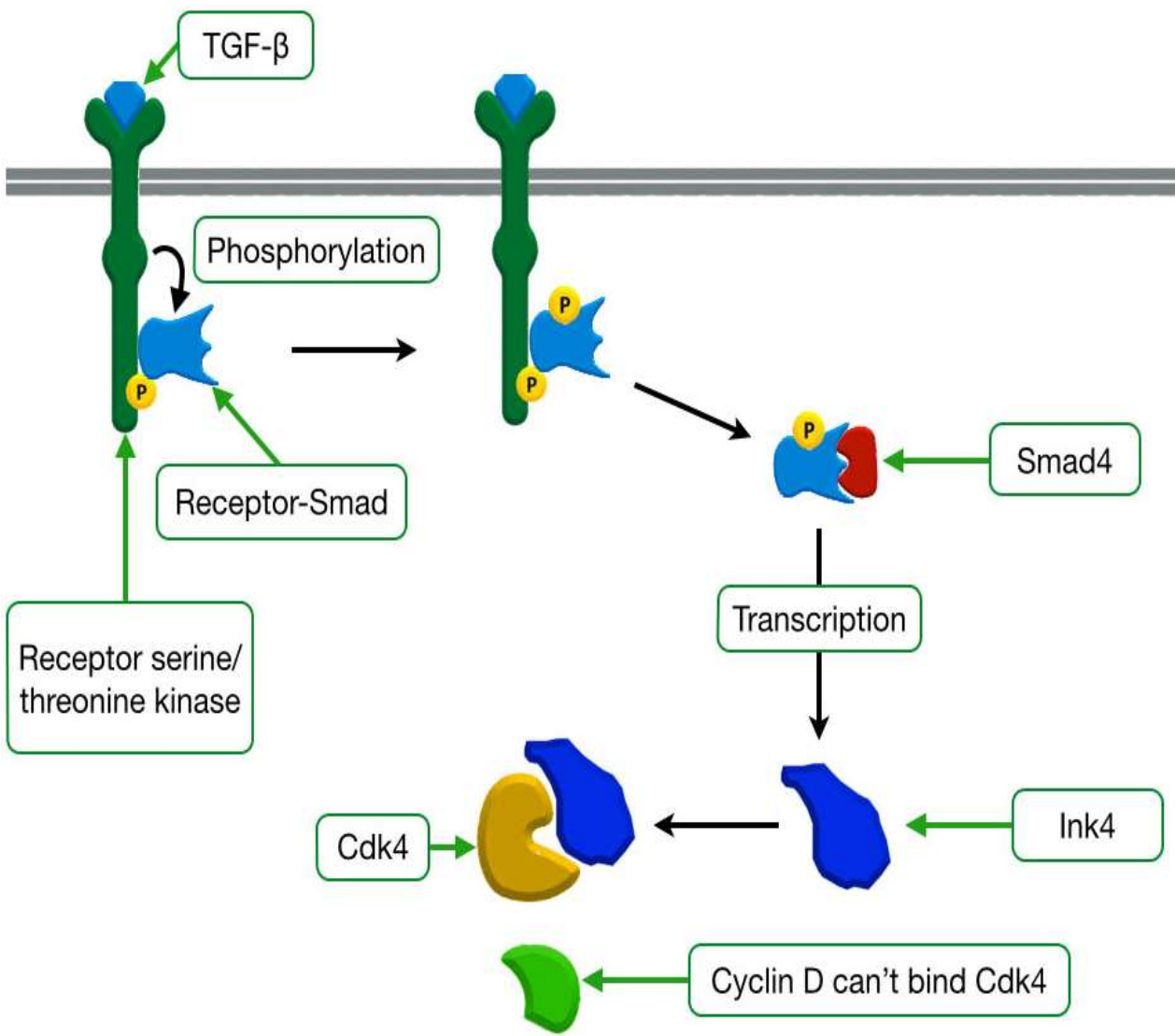
mutací v genu kódujícím některý z dalších

nitrobuněčných přenašečů

(proteiny SMAD)



- **inhibice antimitogenními signály**
 př. TGFβ - TGFβR - transkripční faktor Smad3, Smad4 - exprese CDK inhibitoru



Some anti-mitogens, such as TGF-β, inhibit the cell cycle by preventing cyclin D from binding Cdk4. Anti-mitogens binding a receptor (often a receptor serine/threonine kinase) that phosphorylates a protein called Smad (receptor-Smad). Upon phosphorylation, Receptor-Smad dissociates from the receptor and binds its **partner Smad4**. The complex then enters the nucleus and **increases the expression of a protein called Ink4**. Ink4 binds Cdk4 and physically prevents it from binding Cyclin D. Because cyclin D can't bind Cdk4, cyclin E is not expressed and the cell does not enter Start.

(C) Metastáze a invaze

- primární nádory lze odstranit chirurgicky

Invaze

migrace a penetrace rakovinných buněk do sousední tkáně

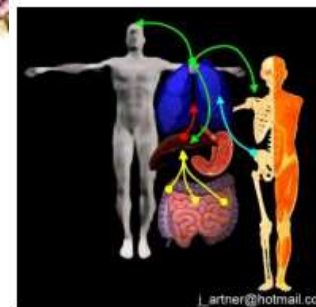
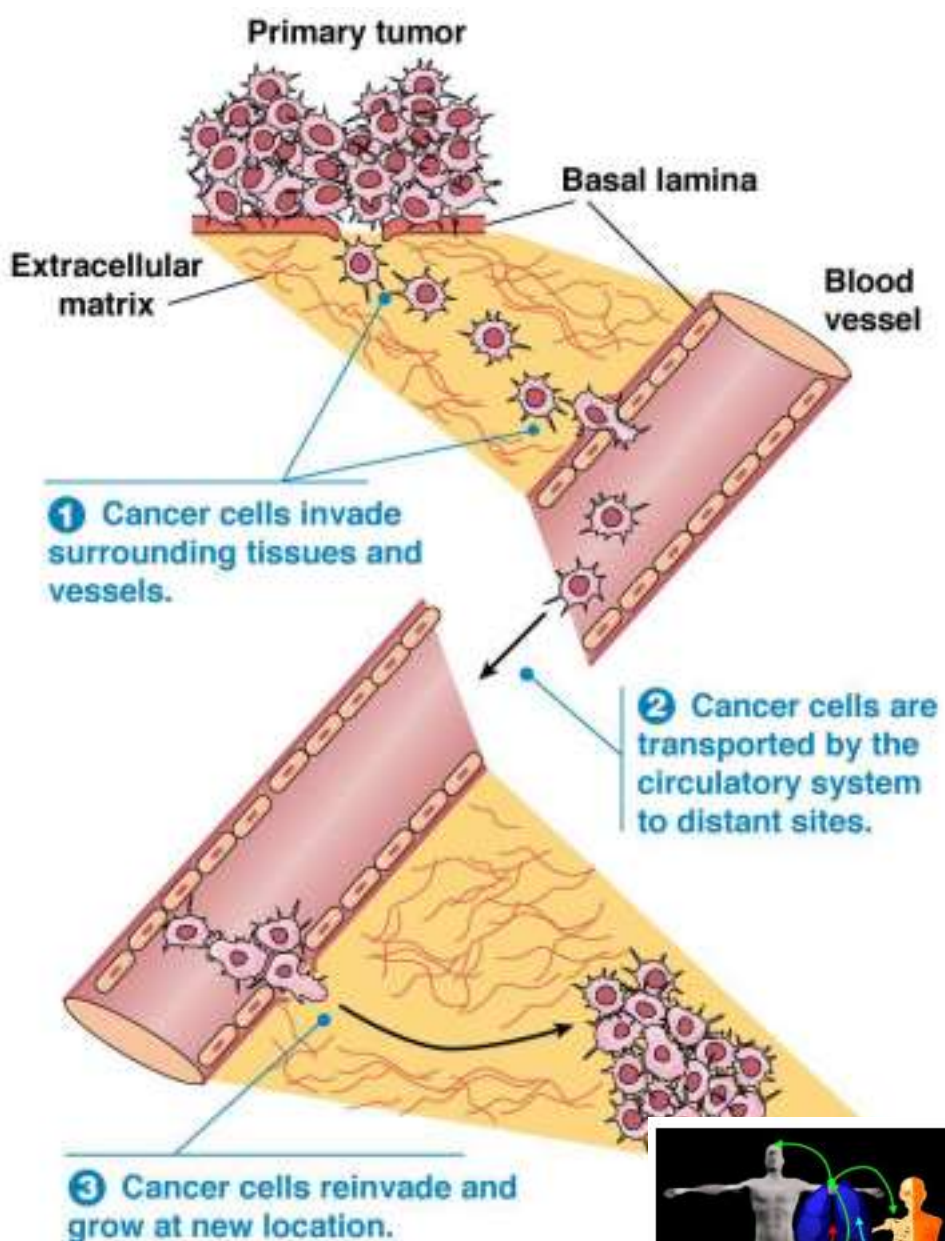
Metastáze

migrace rakovinných buněk krevním oběhem do vzdálených tkání a tvorba **sekundárních ložisek**

- změny adheze a produkce proteáz, degradujících proteiny bazální laminy

Metastázová kaskáda

- uvolnění buňky (od okolních buněk a mimobuněčné matrix),
- překonání bazální membrány v epitelech,
- překonání bazální membrány a endotelu cév,
- přenos krevním (lymfatickým) řečištěm,
- překonání endotelu a bazálních membrán v jiné lokalitě,
- uchycení v nové tkáni,
- přežívání, proliferace,
- vznik mikro- a makrometastáz vedoucí k letalitě onemocnění. **(TEST)**



(C) Metastázy

Pro uvolnění buněk z nádorové masy i pro jejich uchycení a tvorbu metastáz ve vzdálené tkáni jsou důležité **poruchy exprese a funkce molekul zajišťujících jak vzájemné buněčné vazby (kadheriny) tak vazby k ECM (integriny)**. Uvolněná buňka bez příslušných vazeb za normálních okolností není schopna přežít. Její přežití pak umožňují poruchy regulace apoptózy.

- **proteinů kadherinů a integrinů**
- **mimobuněčných proteáz** (zvýšená exprese genů kódujících proteázy, snížená exprese genů kódující inhibitory proteáz)

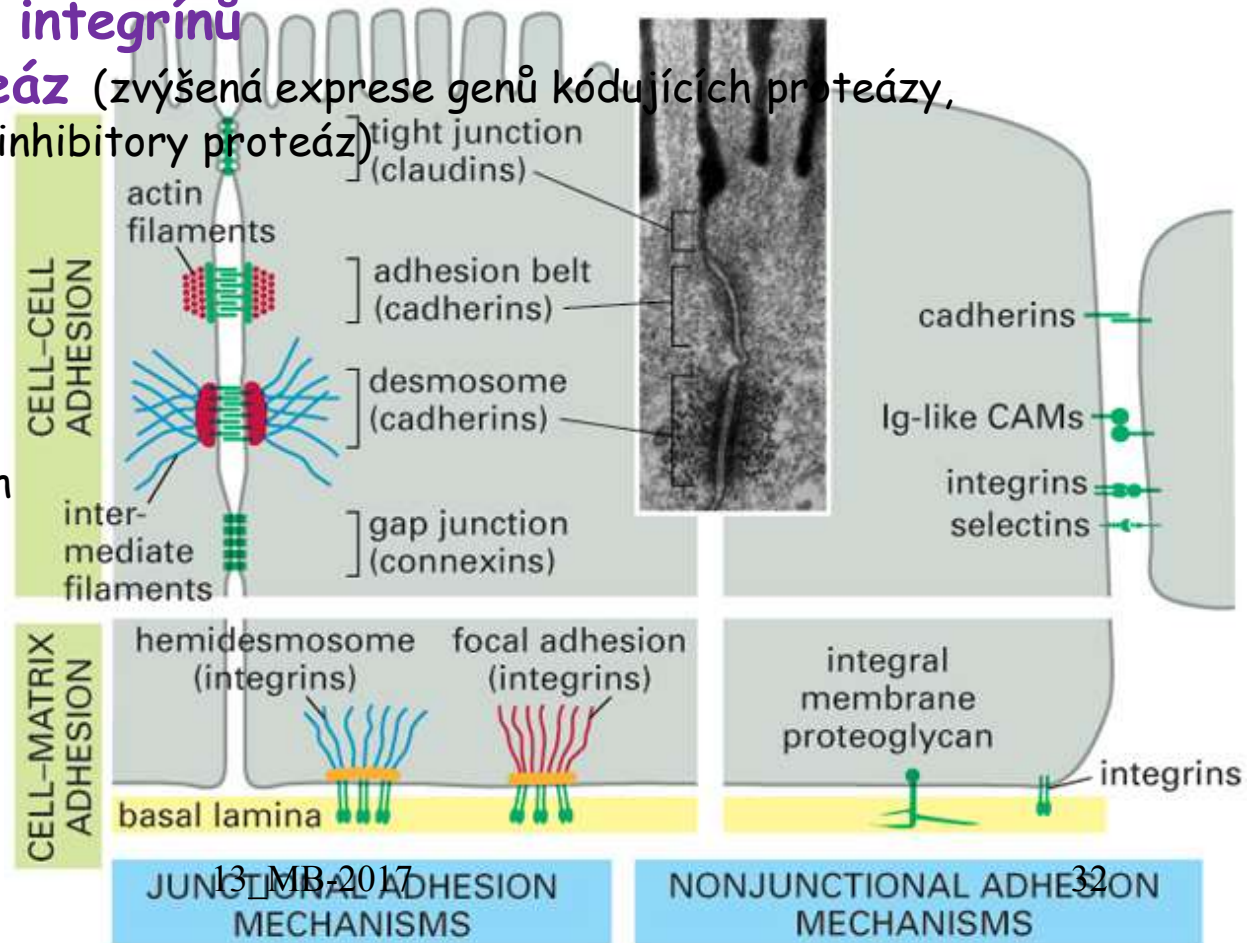
Adhezivní molekuly (Cell Adhesion Molecules - CAM)

jsou děleny do 4 základních skupin v závislosti na jejich biochemických a strukturálních vlastnostech:

selektiny, imunoglobulinová supergenová rodina (ICAM), kadheriny a integriny

„Junctional“ a „nonjunctional“ adhezivní mechanismy živočišných buněk pro vzájemnou vazbu a pro vazbu k extracelulární matrix

(Figure 19-32. *Molecular Biology of the Cell*, 4th Edition.)



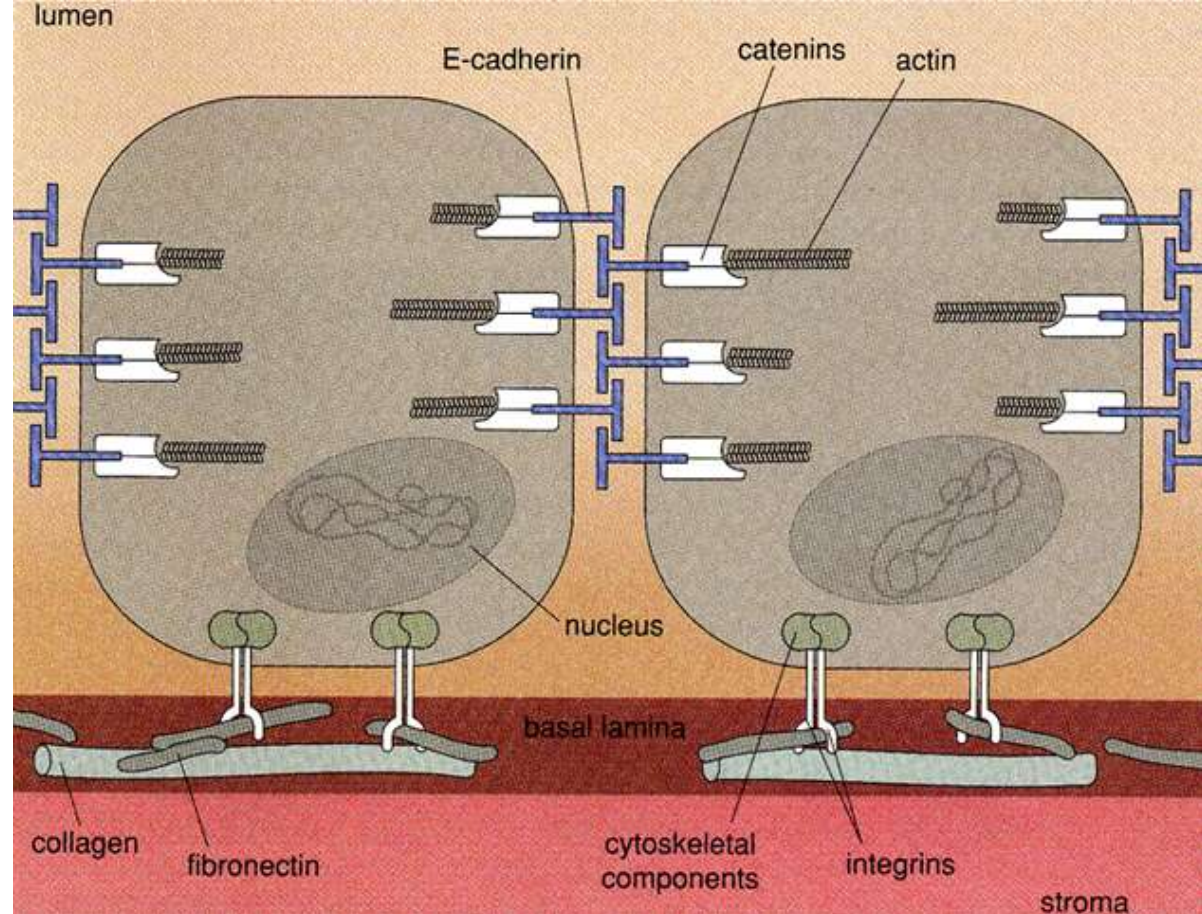
-oddělení buněk (cell detachment)

nádorové buňky mají sníženou vzájemnou přilnavost (kohezi) důsledek redukce exprese genů pro adhezivní povrchové molekuly (**kadheriny, kateniny**) normální buňky téhož typu se od sebe v tkáni neoddělují transfekce invazivních buněk cDNA kódující **kadherin E** snižuje jejich invazivitu

E-kadherin, vinkulin a katenin tak byly identifikovány jako

supresorové geny pro metastázy.

Ukazuje se, že pro aktivitu kadherinových a kateninových proteinů je potřeba celá řada signálních systémů



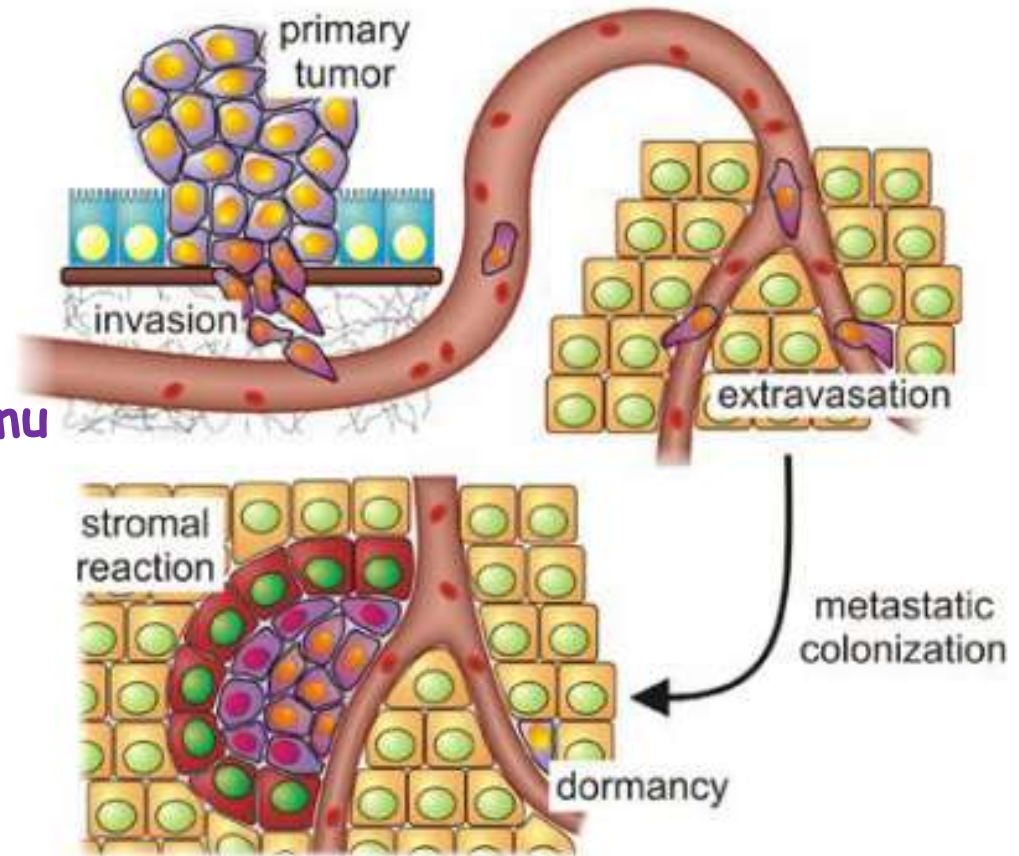
obr. 10-4 Síť proteinových spojů u normálních epiteliálních buněk
(Van Noorden Cj.J.F. et al., American Scientist 1998 : 130)

https://is.muni.cz/do/rect/el/estud/prif/ps13/genotox/web/pages/10_metastazy.html13_MB-2017

Metastáze a invaze

- rakovinné buňky mohou v sekundárních ložiscích přetrvávat **ve stádiu dormance**, těžko odhalitelné zobrazovacími metodami - **relaps nemocnění po letech**

Metastázová kaskáda
rozrušení basální membrány
oddělení buněk
pohyb buněk
invaze
penetrace vaskulárního systému
cirkulace rakovinných buněk
opuštění krevního řečiště



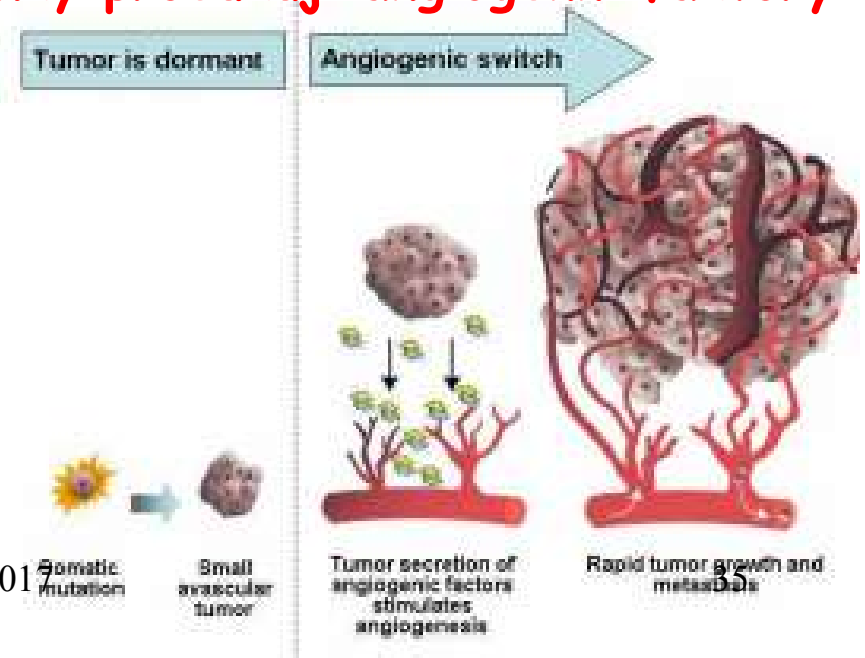
(D) Angiogeneze=růst nových krevních vlásečnic

- tvorba vlastního cévního zásobení
- tumor potřebuje cévní zásobení pro výživu, okysličení a odvod živin, v opačném případě **roste pouze max. 1-2 mm**
- toto kontroluje vypouštěním směsi angiogenních faktorů (např. VEGF a FGF)
- tvorba kapilár závisí na rovnováze mezi **induktory angiogeneze** (např. FGF, VEGF) a **inhibitory angiogeneze** (např. trombospondin-1)
- růst nádoru je omezen stupněm prokrvení. Za nepřítomnosti živin a kyslíku nádor nemůže dosáhnout větší velikosti než **průměru 1 mm³** (nekróza buněk ve středu kolonie nádorových buněk)
- nádorové buňky** ve zvýšené míře tvoří induktory angiogeneze a méně inhibitorů angiogeneze

Nádorové buňky produkují angiogenní faktory

Tvorba cév za fyz.podmínek

- Při růstu cév se uplatňují 2 mechanismy:
- **angiogeneze** - růst nových cév ze starých
 - **vaskulogeneze** - tvorba cév „z ničeho“ - tj. sestavením a diferenciací endoteliálních prekurzorů u embrya
- kyslík ve tkáních difunduje do vzdálenosti 100 mikronů (0,1 mm)
- tvorba cév -je řízena metabolickými potřebami



- **angiogeneze** je výsledkem **dynamické rovnováhy** mezi pro- a antiangiogenními faktory;
- pro boj s nádory by bylo možno odstranit **proangiogenní faktory** a přidat antiangiogenní
- cévy v nádorech jsou podobné běžným cévám, ale mají nižší stupeň organizace, mění se jejich průměr, mají heterogenní vzhled
- u různých nádorů vypadají cévy různě, protože vznikly působením různých kombinací pro- a antiangiogenních faktorů

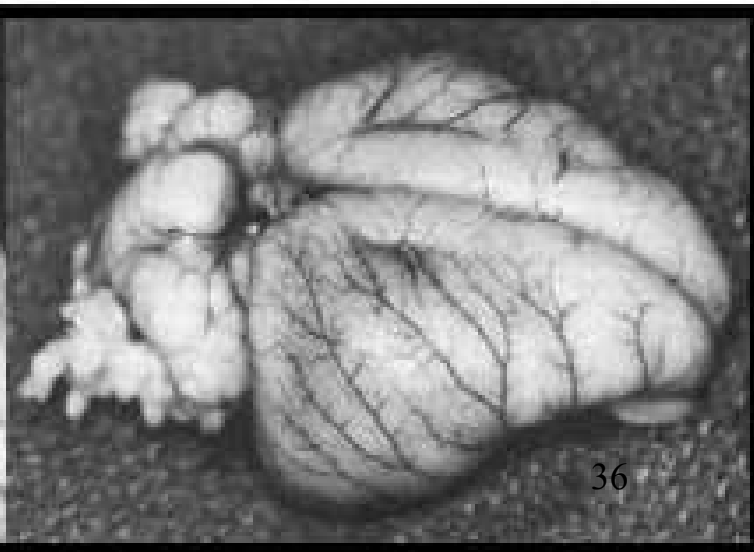


Normální vaskulatura (vpravo) je velmi uspořádaná ve srovnání s vaskulaturou nádoru (vlevo)

Časté jsou ohyby, nepravidelnosti, rozdíly ve velikosti



13_MB-2017



36

Induktory angiogeneze

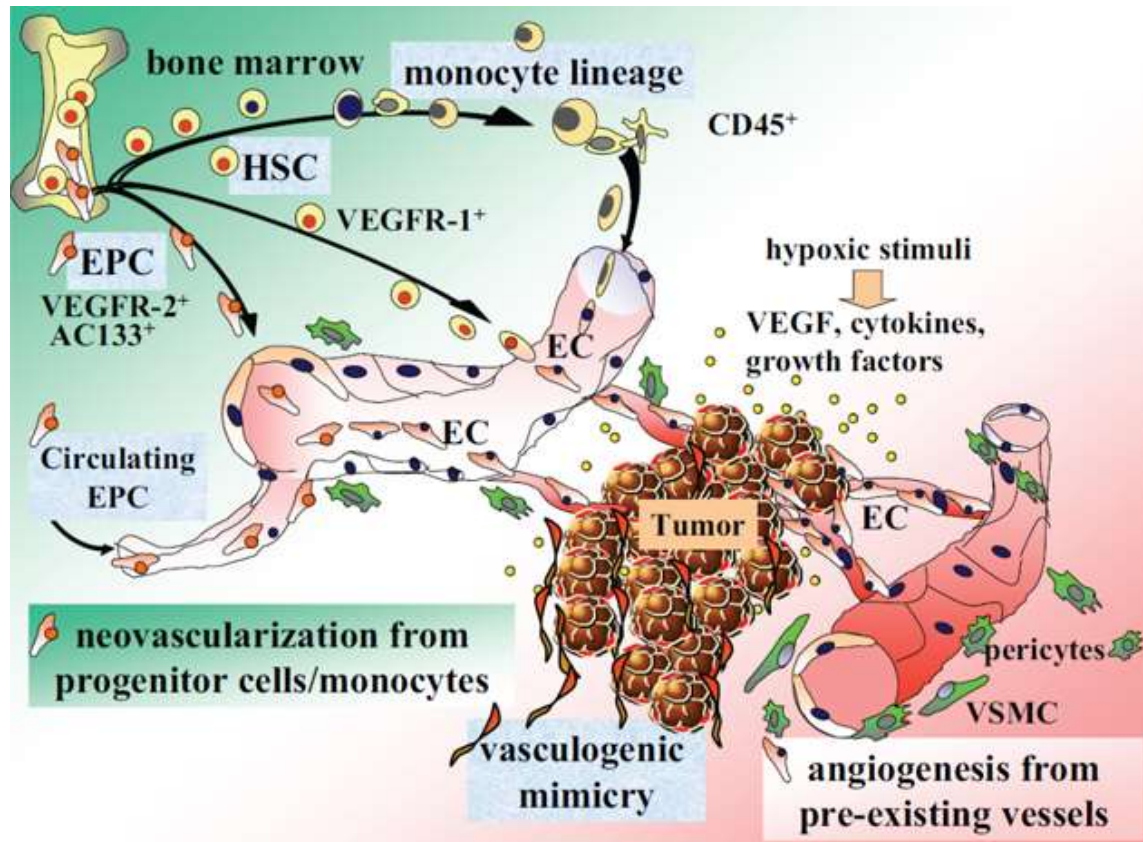
Hlavní endogenní induktory angiogeneze představují různé peptidové růstové faktory a prozánětlivé mediátory (obr. 11-2):

- Rodina vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (vascular endothelial growth factor - VEGF) a angiopoetiny působí specificky na endoteliální buňky. VEGF působí protiapopticky a aktivuje receptorové tyrozin kinázy. Jeho hladina je zvyšována hypoxií.

- Přímě působící cytokiny a chemokiny, které aktivují řadu dalších buněčných typů. Prototypem je bazální fibroblastový růstový faktor (basic fibroblast growth factor - bFGF), růstový faktor destiček (platelet growth factor - PDGF) a dále interleukiny (IL-8, IL-3).

- Nepřímě působící faktory jako je nádor nekrotizující faktor (tumor necrosis factor - TNF alpha) a transformující růstový faktor (transforming factor - TGF beta), které působí parakrinně uvolňování dalších faktorů z makrofágů, endoteliálních nebo nádorových buněk. Např. TNF alpha stimuluje uvolňování VEGF, IL-8 a FGF-2 z endoteliálních buněk.

- Enzymy (cyklooxygenáza-2 - COX2, angiogenin), hormony (estrogeny), oligosacharidy (hyaluronan), hemopoetické faktory (erytropoetin - EPO, granulocytární růstový faktor - G-CSF, granulocytární monocytní růstový faktor - GM-CSF), adhezivní molekuly (VCAM-1, E-selektin), oxid dusíku atd.



Látky s anti-angiogenním účinkem: potenciální léčiva

- protilátky proti pozitivním regulátorům - VEGF or FGF-2 nebo jejich receptorům (zatím nejúspěšnější)
- inhibitory matrixových metaloproteináz

Angiostatin: vnitřní doména plasminogenu, 38 kDa, přímo snižuje proliferaci endoteliálních buněk, zvyšuje apoptózu

Endostatin: C-koncový peptidový fragment kolagenu 18 , 20kDa, neovlivňuje proliferaci, ale zvyšuje apoptózu a tím snižuje počet krevních cév vyživujících nádory

Existuje úzký vztah mezi angiogenezí a tvorbou metastáz. Čím intenzivnější angiogeneze, tím větší riziko metastáz a horší prognóza nádorového onemocnění.

(E) Nemomezený replikační potenciál buněk

Telomery - Opakující se sekvence na konci každé chromatidy

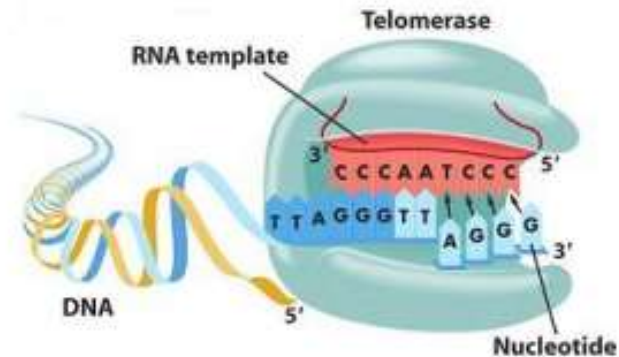
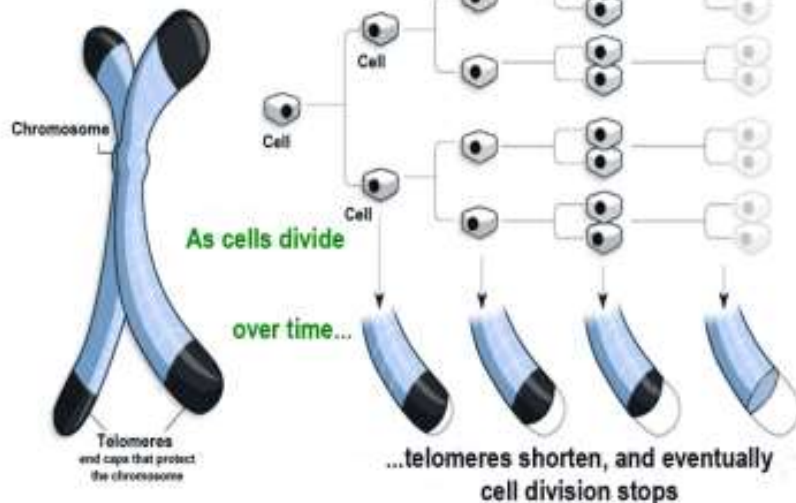
Pro obratlovce: sekvence TTAGGG (opakuje se asi 2500x u lidí)

Při každé replikaci dojde ke zkrácení chromatidy. To může být dorovnáno enzymem telomerázou

U většiny lidských somatických buněk telomeráza není aktivní

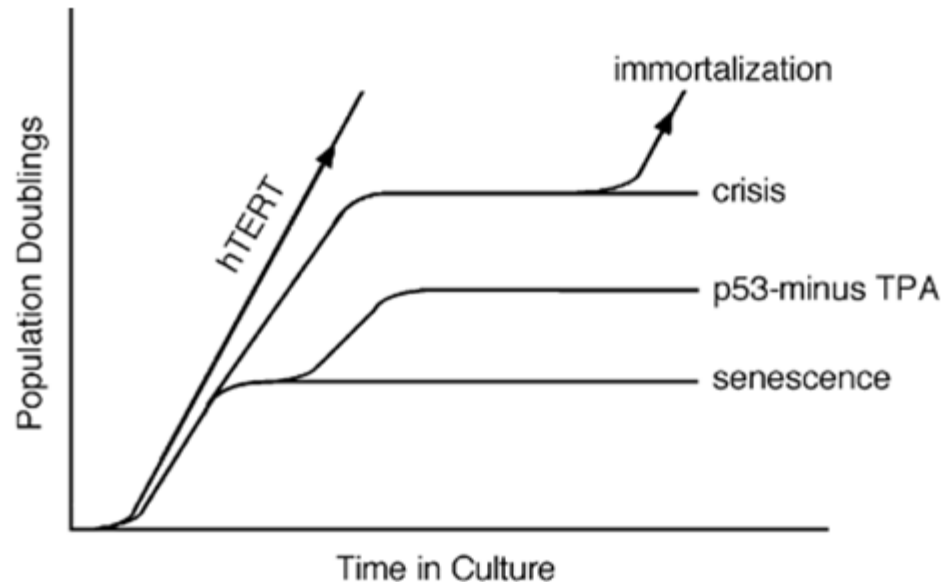
Aktivní telomeráza znakem nádorových a kmenových buněk - až 90% imortalizace

What We Lose With Age



Immortalizace buněk (možnost nekonečného dělení) zahrnuje inaktivaci specifických nádorově supresorových genů jako jsou pRB a p53, které se účastní regulace přechodu fáze G1-S buněčného cyklu a indukce apoptózy, i dalších genů spojených s těmito procesy.

Kromě toho existuje v buňkách mechanismus tzv. **buněčné hodiny odpočítávající počet dělení a regulující stárnutí buňky**. Normální somatická buňka má omezený počet dělení, tj. limitovanou schopnost proliferovat a nastává ireverzibilní zástava růstu, tzv. **replikativní senescence**.



Normální buňky absolvují určitý počet dělení než navždy opustí buněčný cyklus a zůstanou ve viabilním neproliferujícím stavu – **senescence**. Při inaktivaci p53 se tyto buňky ještě nějakou dobu dělí a pak zastavují buněčný cyklus (p53-minus TPA). Při narušení jak p53 tak pRb/p16 (např. přítomností virových onkoproteinů), buňka obejde stav senescence a následně je zastavena ve stavu **krize**. Vyjíměčně (1 buňka z 10^7) může překonat krizi a stát se nesmrtelnou. Transdukce několika normálních buněk s expresním konstruktem hTERT může vyústit v **expresi telomerázy** a obejít stav senescence.

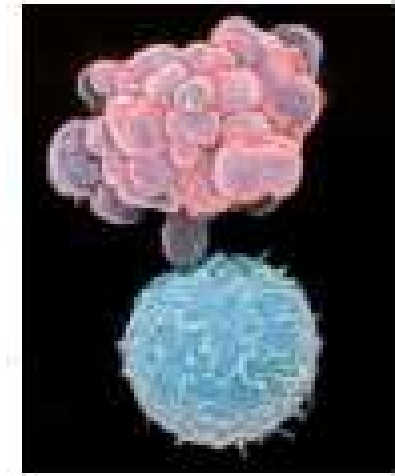
(F) Únik apoptóze

Apoptóza = programovaná buněčná smrt

obvyklá při organogenezi a nedostatku růstových faktorů
fyziologické odstranění nežádoucích buněk bez rizika pro buňky sousední
opak nekrózy (následek poranění, kdy buňky prasknou, vylijí svůj obsah do okolí
a způsobí tak zánětlivou reakci

Projevy apoptózy:

odbourání cytoskeletu, zaškrvení buňky, rozklad jaderné membrány
fragmentace jaderné DNA, rozpad buňky do apoptotických tělísek
buněčný povrch je změněn tak, aby byl způsobil okamžitou , fagocytózu



Rakovinné buňky se neřídí regulačními signály pro buněčnou smrt

zdravé buňky mohou žít jen za přítomnosti růstových faktorů, jinak odumírají apoptózou x nádorové buňky přežívají i bez růstových faktorů

zdravé buňky s poškozenou DNA odumírají apoptózou x nádorové buňky nikoliv

rezistence k apoptóze je jedním z důvodů zvýšené životaschopnosti nádorových buněk

Změny v genech, které hrají roli v kontrole **buněčného cyklu a opravách DNA**

1. Proto-onkogeny

- geny stimulující proliferaci
- při mutacích způsobujících jejich hyperaktivitu je nazýváme onkogeny
- "Gain-of-function" mutace
- často geny signalační kaskády růstových faktorů
- např. **Ras, Myc...**
- aktivace je **dominantní** - stačí porucha v jedné alele pro rozvoj rakoviny

2. Tumor-supresory

- geny zastavující buněčný cyklus
- při rakovině často nefunkční
- "Loss-of-function" mutace
- např. **p53, Rb1, BRCA1 a BRCA2...**
- aktivace je **recesivní** - nutný defekt v obou alelách pro vznik rakoviny

Protonkogeny a nádorově supresorové geny kódují proteiny, které se účastní řízení růstu buněk

1. Růstové faktory

- např. PDGF, EGF...

2. Receptory pro růstové faktory

- např. PDGFR, EGFR...

3. Nitrobuněčné přenašeče

- např. Ras, Src...

4. Transkripční faktory

- např. Myc, Fos...

5. Regulátory apoptózy

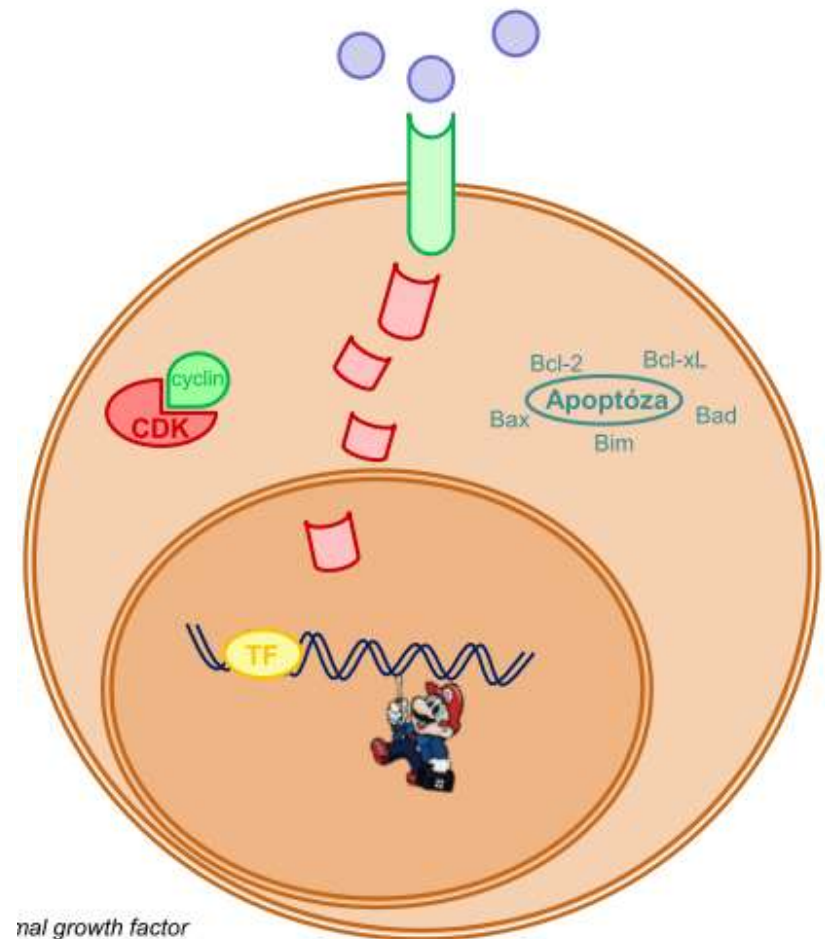
- např. proteinové rodina Bcl2

6. Proteiny řídící buněčný cyklus

- např. cykliny a cyklin-dependentní kinázy

7. Proteiny zapojené do oprav DNA

- např. BRCA, ATM, ATR, γ H2AX... 13_MB-2017



Onkogeny

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

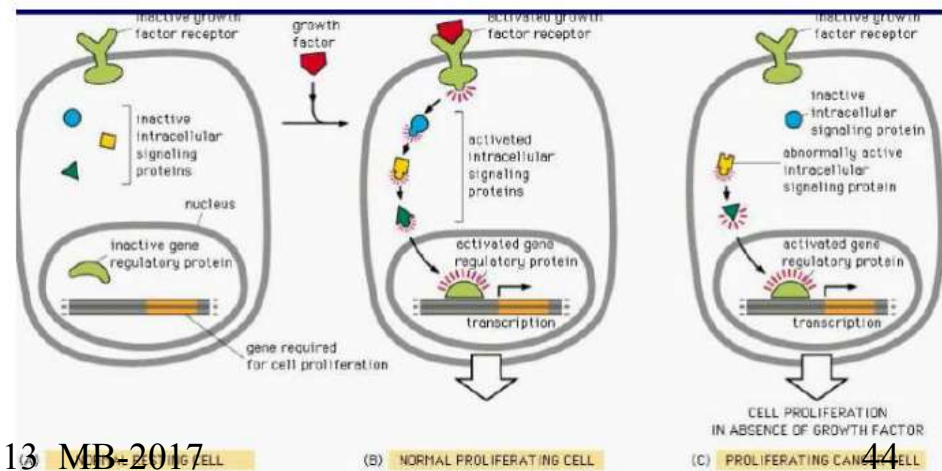
Onkogen je protoonkogen pozměněný nebo aktivovaný tak, že **vyvolává neoplastickou transformaci buňky**.

Aktivace protoonkogenu je přeměna protoonkogenu na onkogen.

Mutace protoonkogenů jsou:

- aktivující
- dominantní
- vyskytují se v somatických buňkách a jen výjimečně v zárodečných buňkách

Patologická aktivace onkogenů



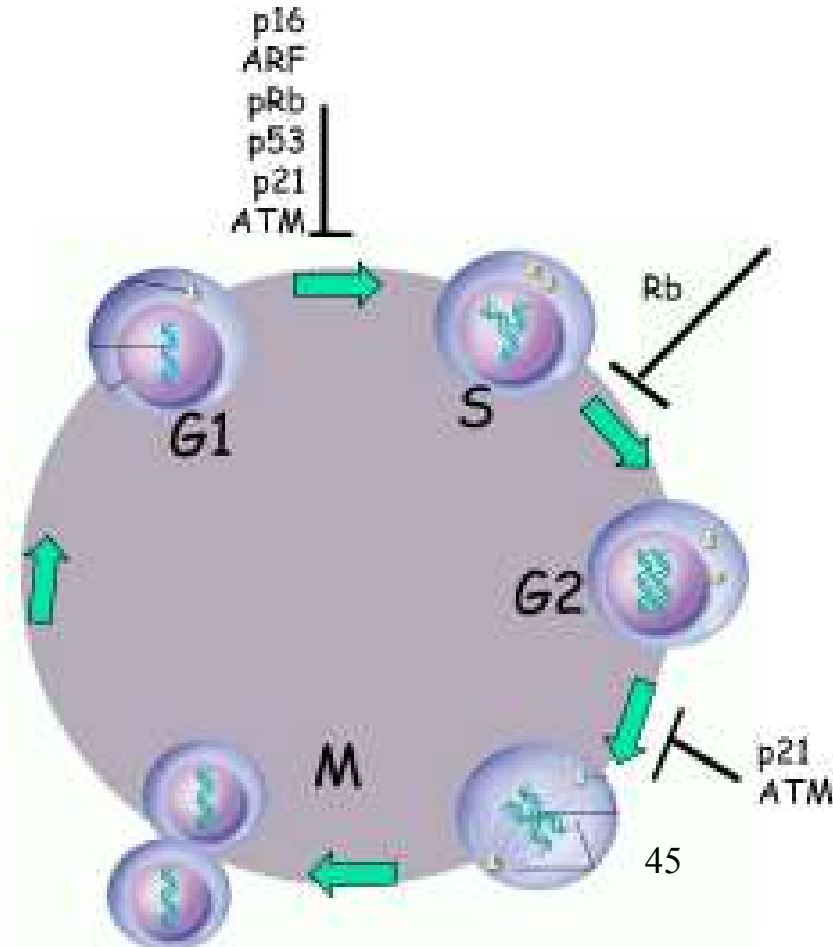
Nádorové supresory

Produkty genů pro nádorové supresory (**antionkogeny**) v normálních buňkách nevyvolávají proliferaci, ale naopak ji potlačují a udržují buňky ve stadiu klidu (G_0). Jejich ztráta se projevuje neregulovanou proliferací.

Mutace nádorových supresorů jsou:

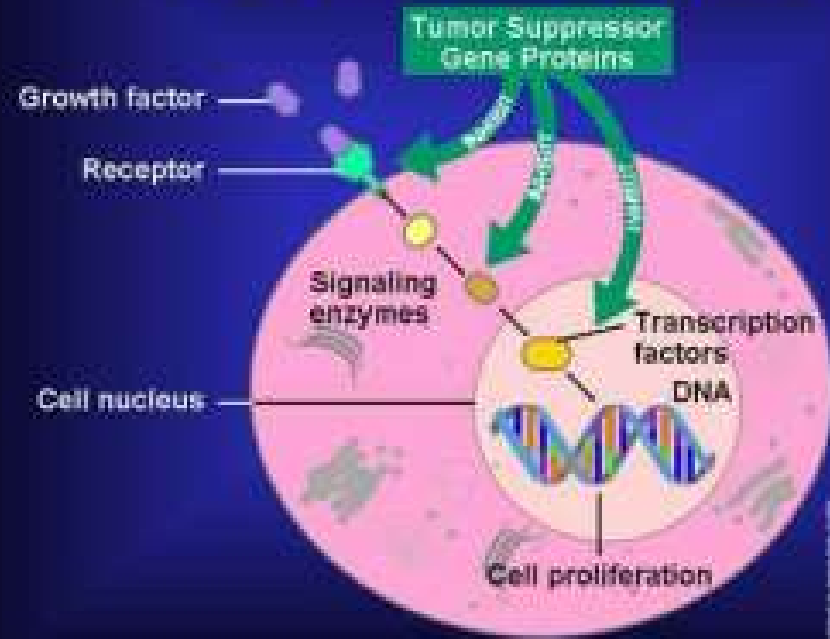
- inaktivující
- recesivní (spojeno s LOH)
(„recesivní onkogeny“)
- vyskytují se v somatických
a také v zárodečných buňkách

Většina nádorových supresorů funguje jako **negativní regulátory buněčného cyklu**



Funkce nádorových supresorů

Tumor Suppressor Genes Act Like a Brake Pedal



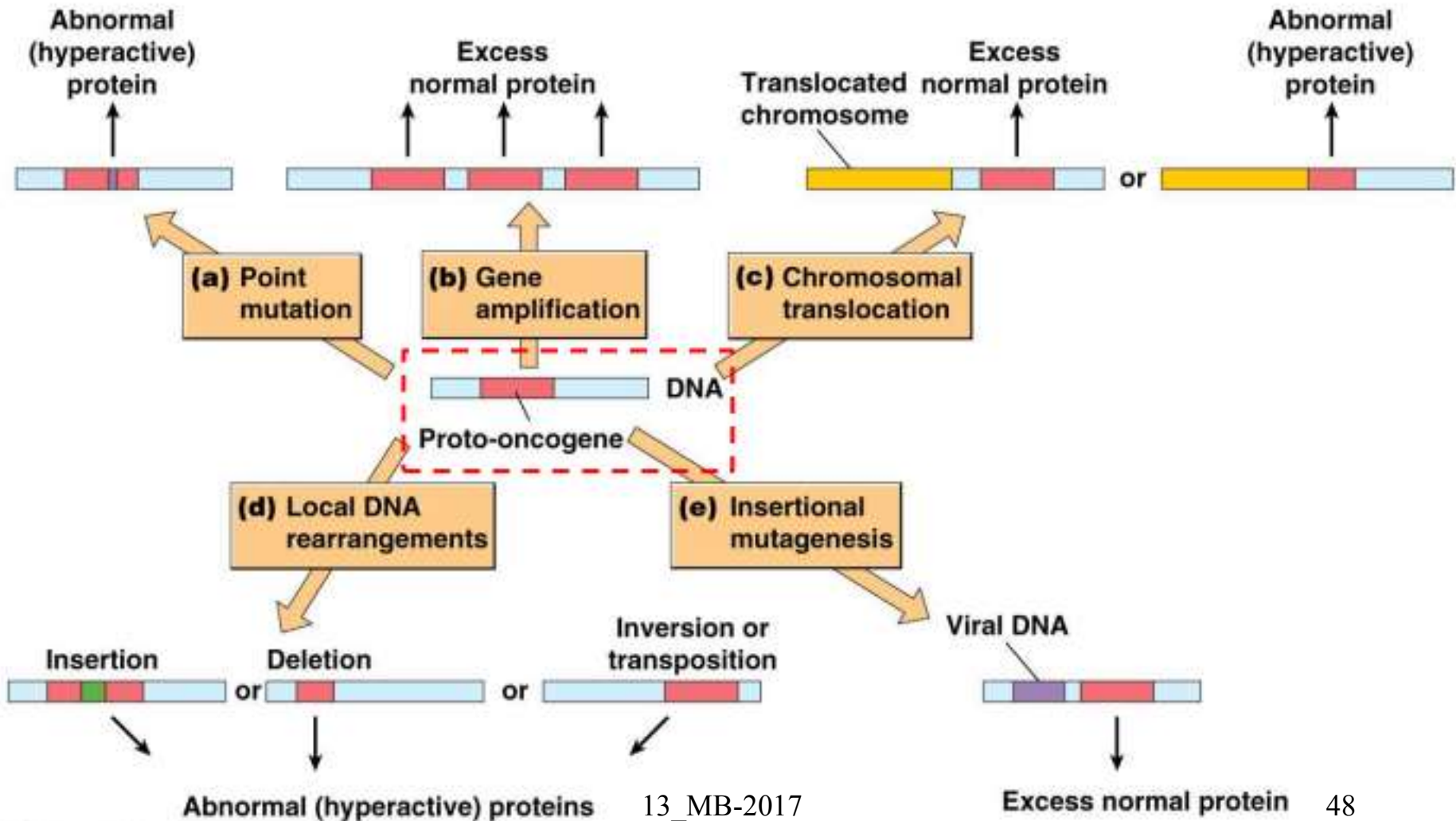
- negativní regulátory buněčného cyklu (Rb, p16)
- negativní regulátory prorůstových buněčných signalizací (WT-1 inhibuje EGR-1; NF-1 inhibuje RAS)
- pozitivní regulátory mezibuněčné adheze (APC, DCC)
- složky aparátu rozeznávajícího poškození DNA a reparačního aparátu (p53, MSH2, MLH1)

Geny poškozené během kancerogeneze

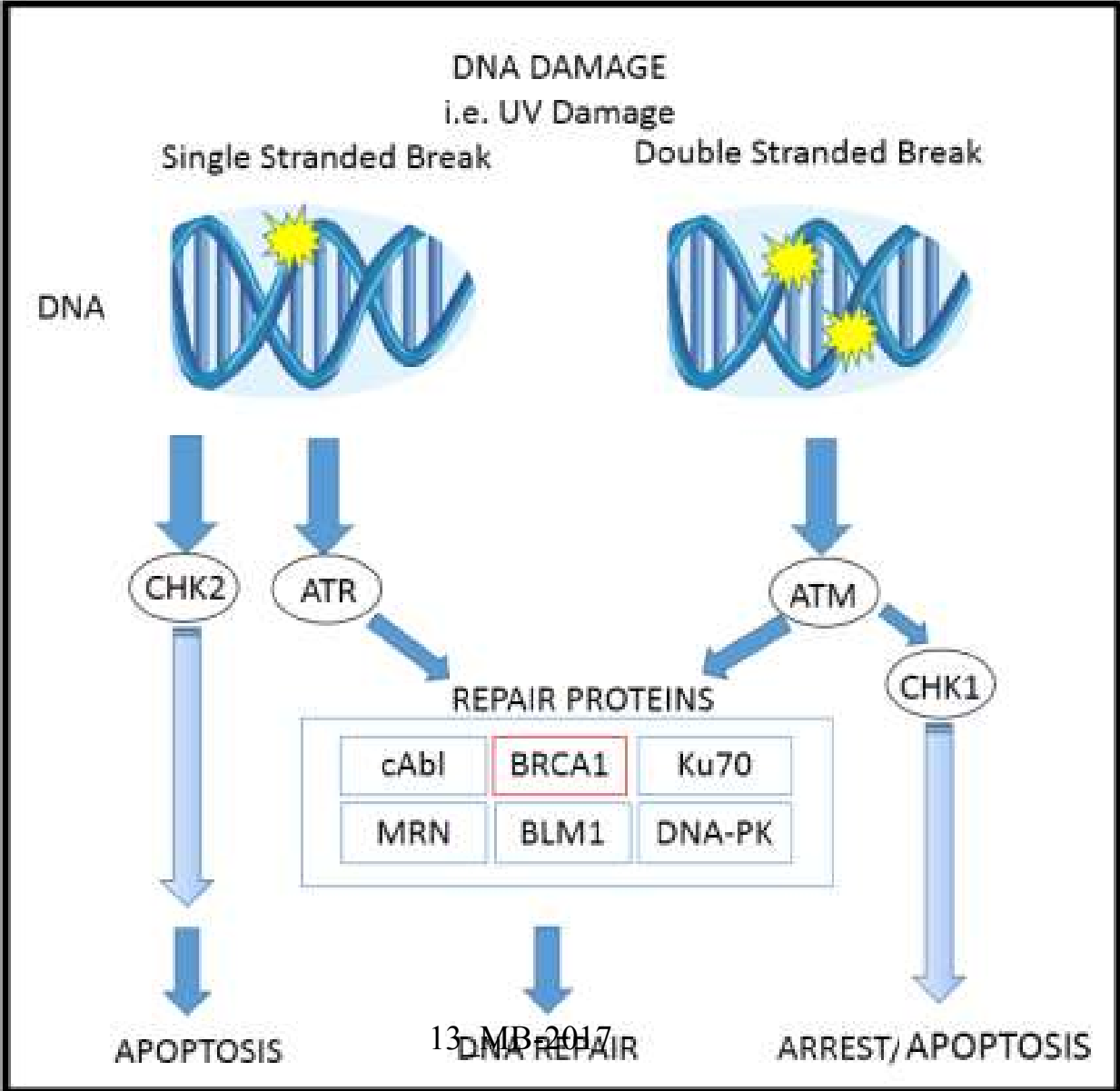
1. Onkogeny
Nádorové supresory
2. Onkogeny
Nádorové supresory
Geny zajišťující genomovou stabilitu („stability genes“)

Typy mutací

a) bodová mutace, b) amplifikace genu, c) chromosomální translokace, d) lokální přestavby DNA, e) inserční mutagenéze



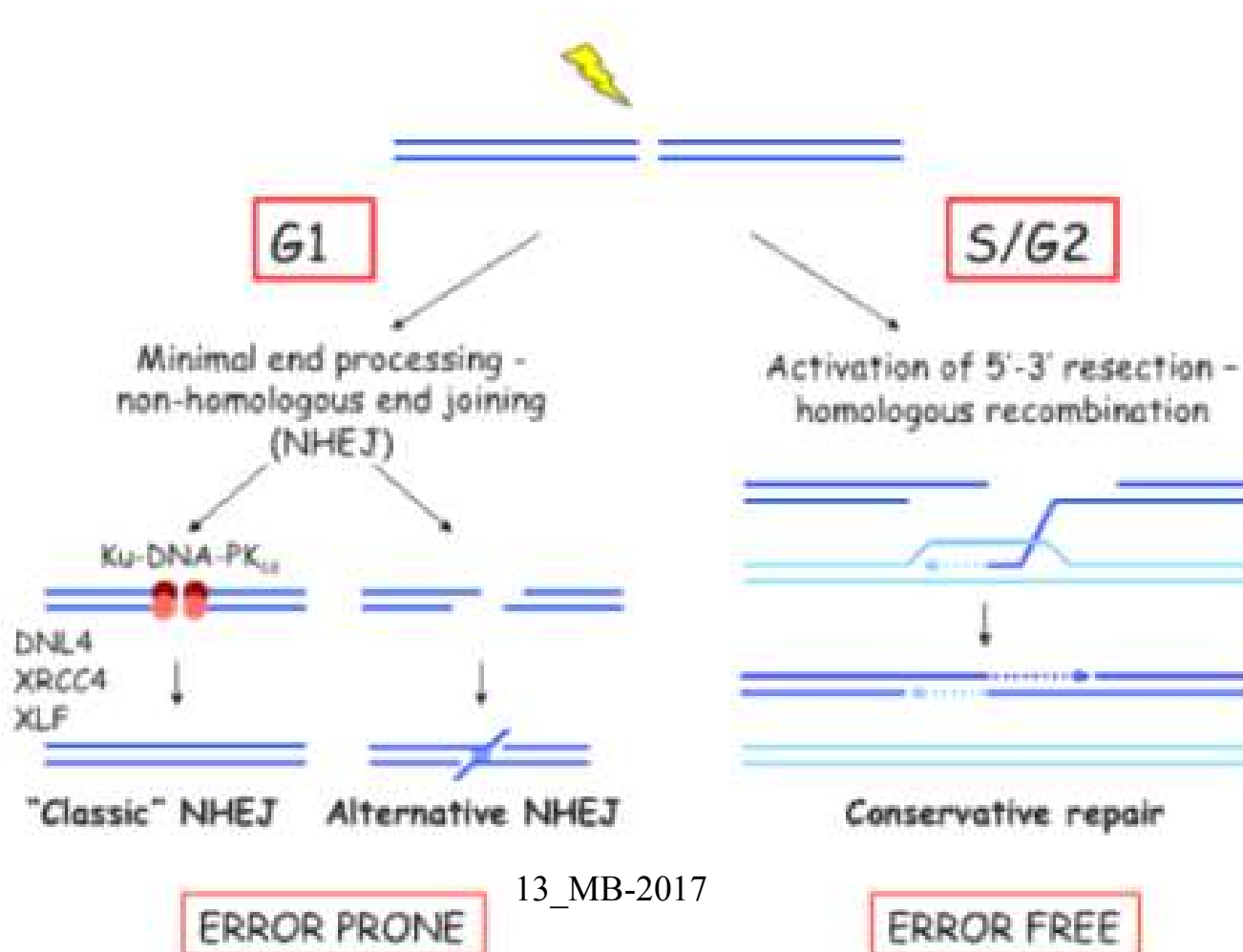
Oprava DNA



Oprava DNA

- homologní rekombinace (HR) je přesnější než nehomologní spojování konců (NHEJ), vyžaduje však přítomnost templátové DNA (řetězec sesterské chromatidy se objeví až v S/G2 fázi; méně často slouží jako templát druhý chromozom v G1 - nesesterská chromatida)

Two mechanisms to repair DSBs

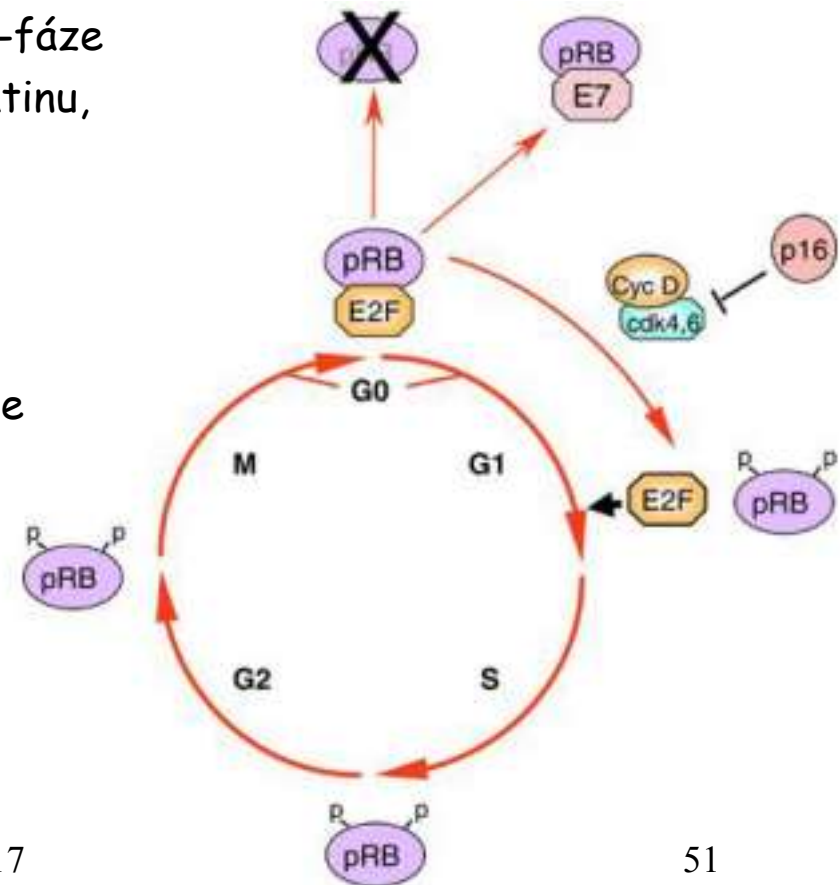


Retinoblastoma protein- tumor supresor RB

- Retinoblastoma protein (pRB) inhibuje přílišné dělení buněk (proliferaci) zastavením buněčného cyklu
- zabraňuje přechodu do S-fáze buněčného cyklu tím, že váže a inhibuje transkripční faktory E2F rodiny
- dokud je Rb vázán na E2F, buňka zůstává v časně G1 nebo G0 fázi
- v proliferujících buňkách komplex CycD+CDK4,6 fosforyluje pRB, čímž uvolňuje E2F → vstup do S-fáze
- komplex Rb-E2F také přitahuje HDAC k chromatinu, které redukuje transkripci faktorů podporujících přechod do S-fáze → suprese syntézy DNA

V nádorových buňkách pRB často nefunguje a E2F je stále volný → neregulovaná proliferace

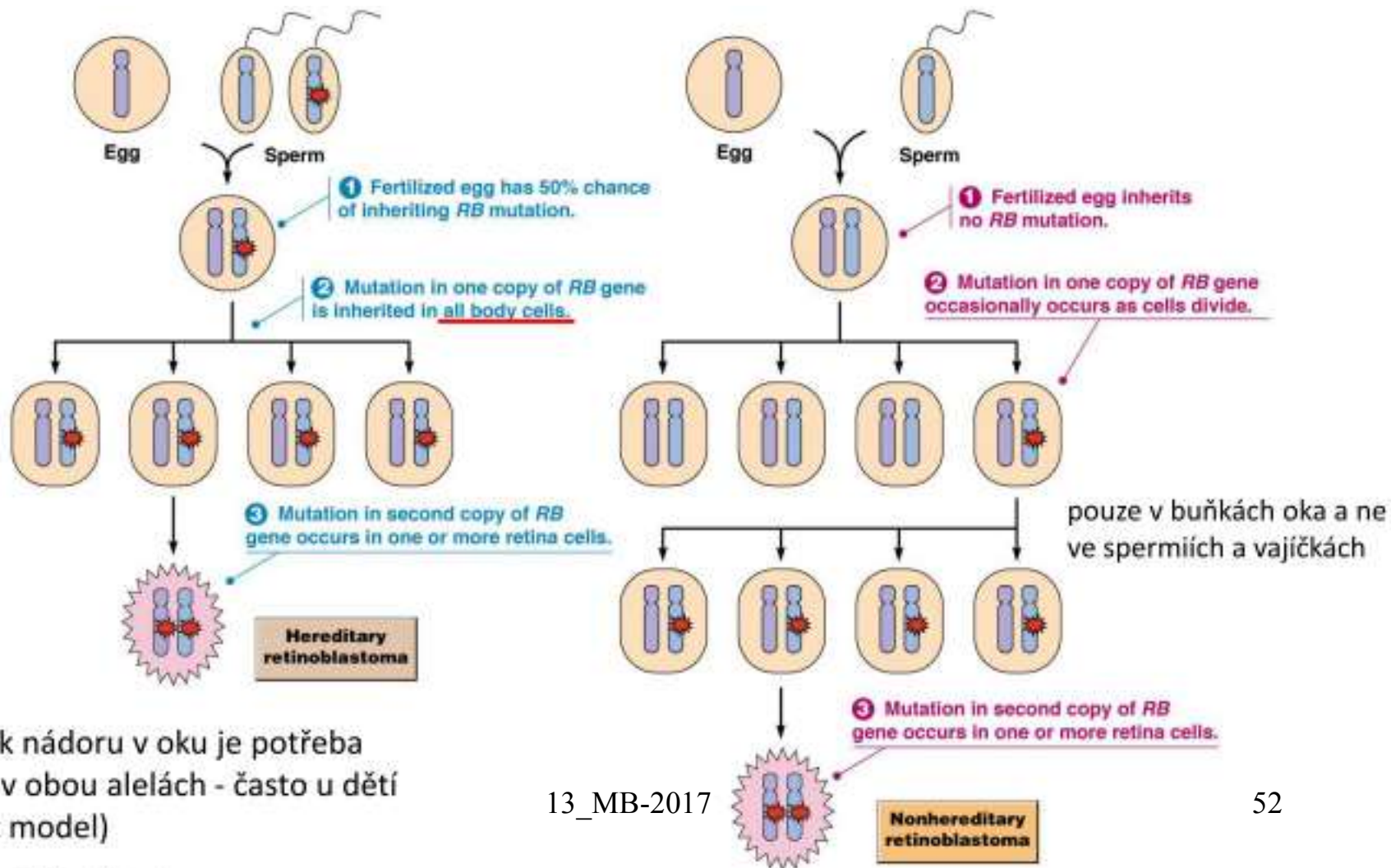
- a) mutace v RB genu - neváže se na E2F
- b) virový protein E7 vyvazuje pRB
- c) overexprese cyklinu D nebo CDK 4,6 nebo ztráta inhibičního p16 → nadměrná fosforylace RB



HDAC - Histon deacetylázy - potlačují expresi (zabalují chromatin) - HDAC1, HDAC2, HDAC3... P3_MB-2017

Dědičné typy rakoviny - mutace RB

- mutace v jedné alele se nachází již v pohlavní buňce → ve všech somatických buňkách potomka
- mutace v druhé alele může nastat během života
- nefunkční RB protein byl poprvé popsán v souvislosti s nádorem oka (retinoblastoma), roli hraje v různých typech nádorů

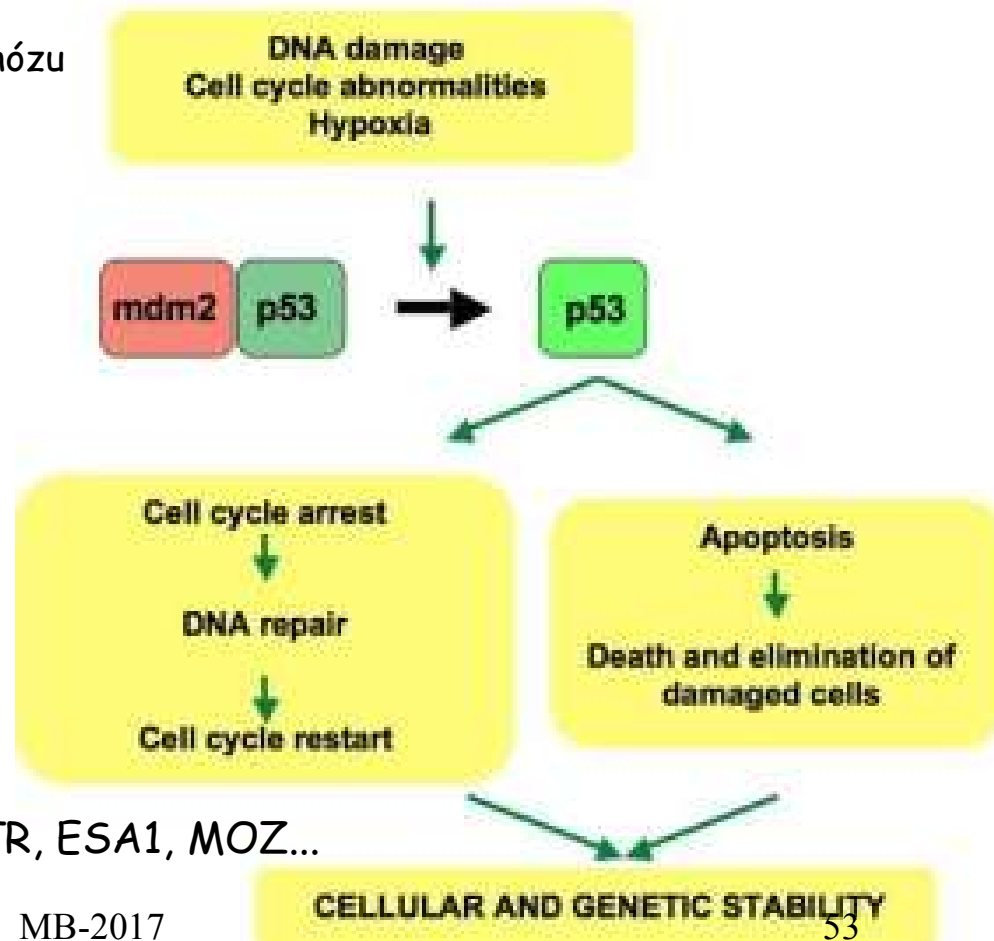


Pro vznik nádoru v oku je potřeba mutace v obou alelách - často u dětí (two-hit model)

Tumor-supresor p53

The guardian of the genome

- p53 indukuje transkripci p21, který se váže na CDK2 - inhibuje přechod do S fáze
- vazba s Mdm2 inhibuje jeho aktivitu
- HATs (např. p300/CBP, PCAF) mohou v odpovědi na stres acetylovat p53 → zvýšení aktivity
- HDAC1, 2 a 3 mohou snížit aktivitu p53 deacetylací
- 50% nádorů má mutaci nebo delecii p53
- mutace p53 znamená většinou negativnější prognózu u nádorového onemocnění



HDAC - Histon deacetylázy
potlačují expresi HDAC1, HDAC2, HDAC3...

HAT - Histon acetyl transferázy aktivují
expresi Gcn5, p300/CBP, PCAF, SRC-1, ACTR, ESA1, MOZ...

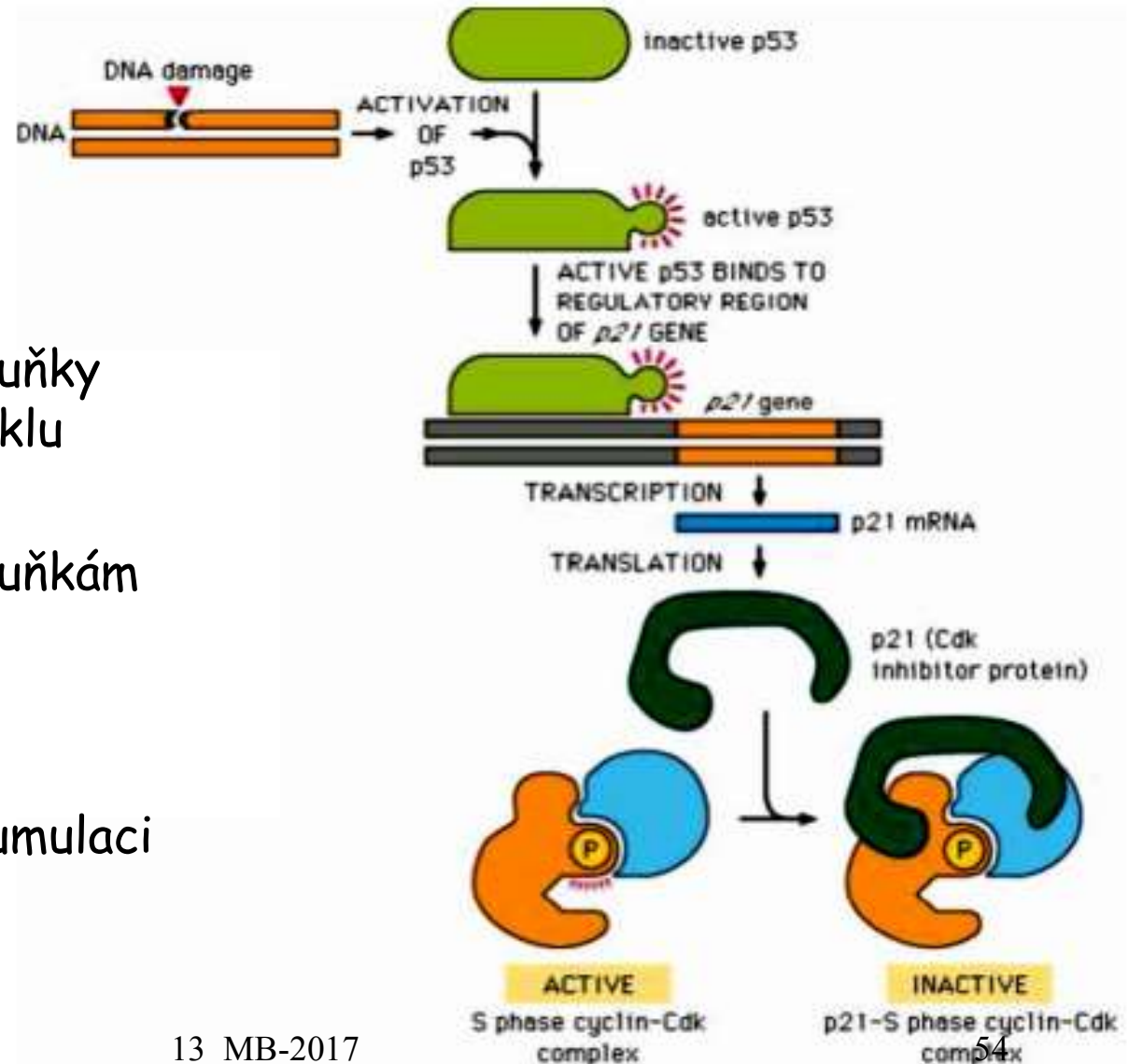
Tumor-supresor p53

brzda vstupu do S-fáze zástava BC v G1 fázi umožňuje přestávku nutnou k opravám DNA

1) poškozené mutované buňky pokračují v buněčném cyklu

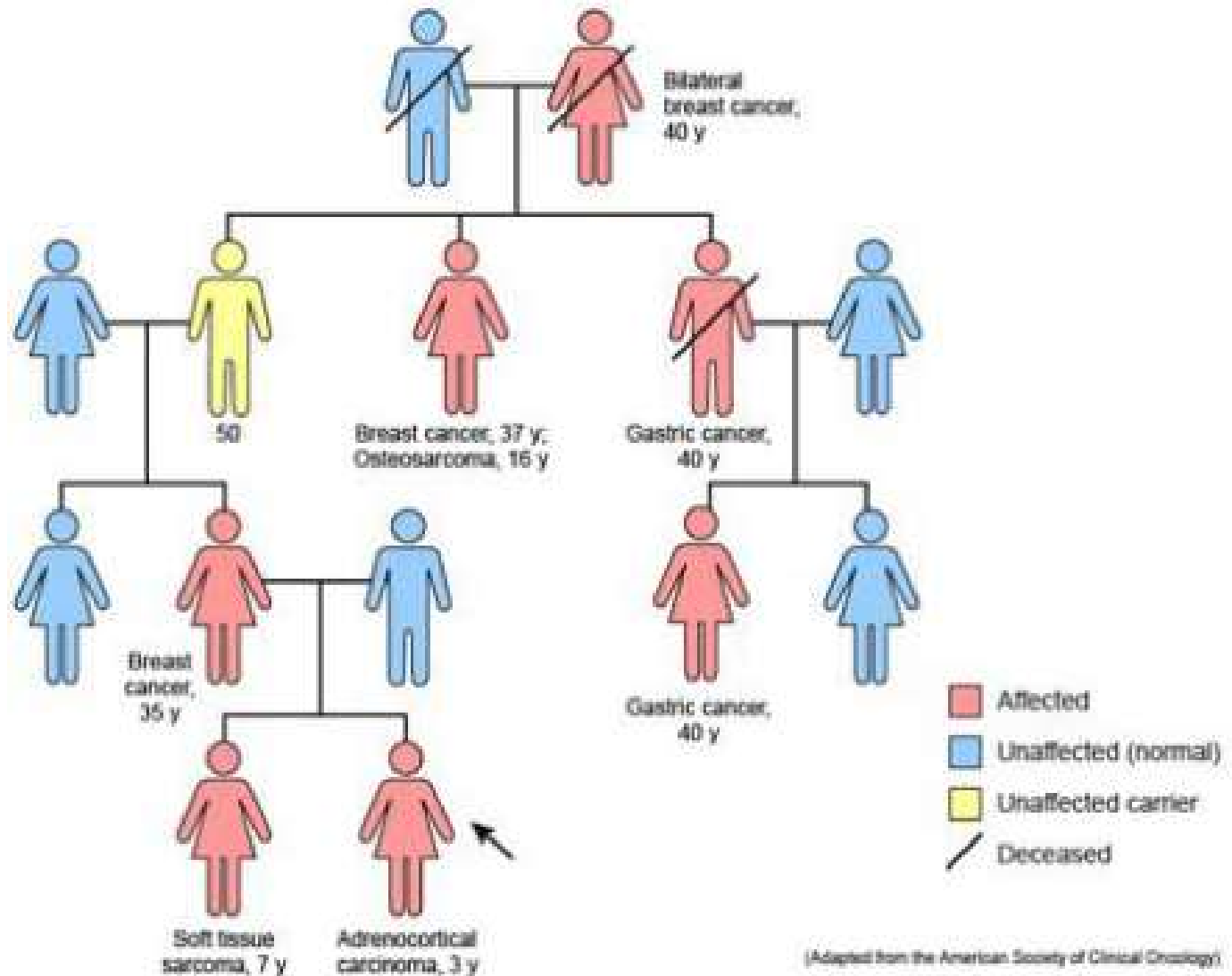
2) umožní poškozeným buňkám vyhnout se apoptóze

3) vznik genetické instability, umožňující akumulaci mutací



Li-Fraumeni syndrom

- Dědičné onemocnění
- **Mutace nebo delece v 1 alele genu pro p53 způsobuje dědičnou predispozici k rakovině**
- V rodině zvýšený výskyt rakoviny různých tkání a v nízkém věku



(Adapted from the American Society of Clinical Oncology)

Koordinace tumor-supresorů RB a p53

- dvě hlavní dráhy zajišťující buněčnou odpověď na potenciální onkogenní stimuly
- signály (např. poškození DNA, aktivace onkogenů):

1. dráha p53

Indukce ARF, které oddělí MDM2 od p53

- aktivní p53 reguluje řadu genů, mj.:

- WAF1 → inhibice CDK → cell-cycle arrest

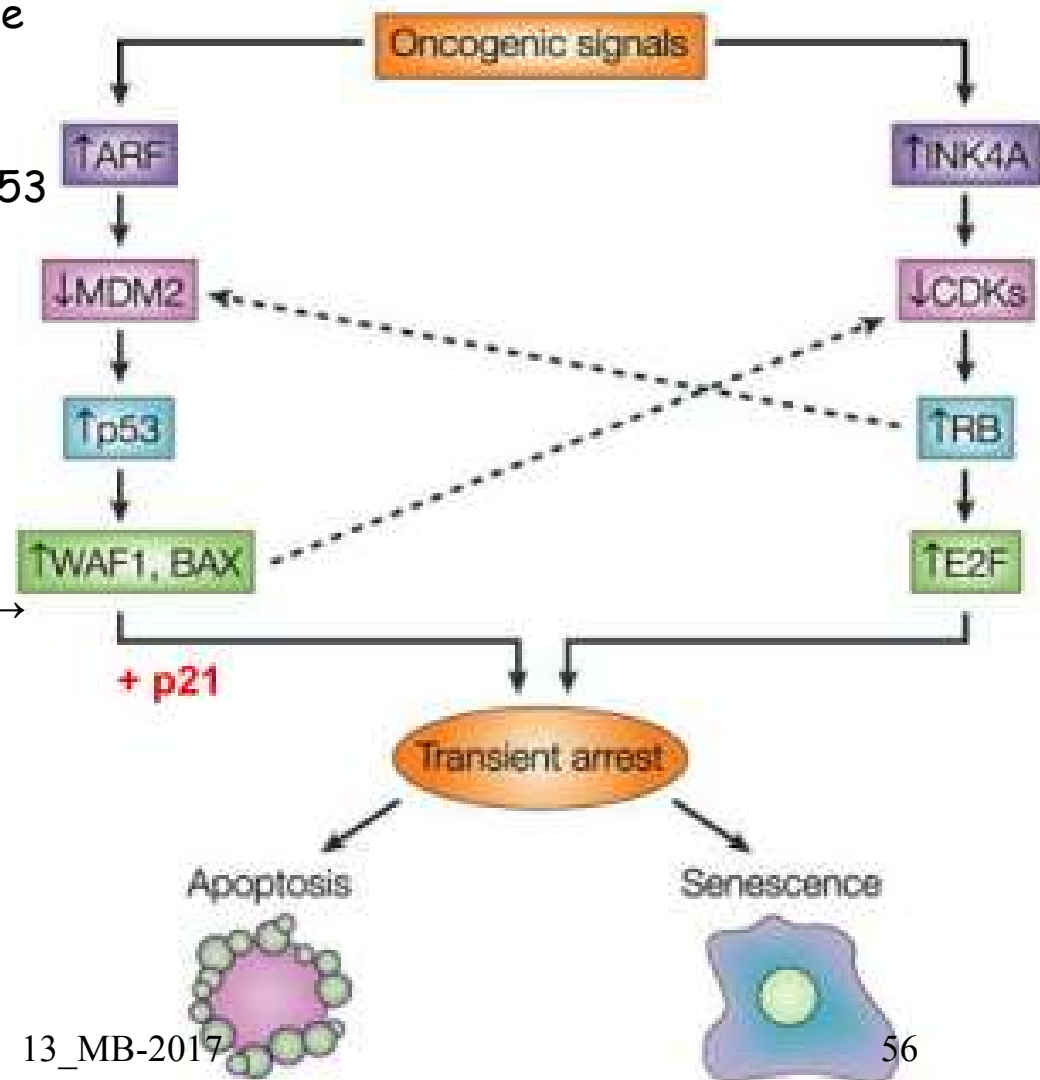
- BAX → indukce apoptozy

- p21 → inhibice CDK

2. dráha RB

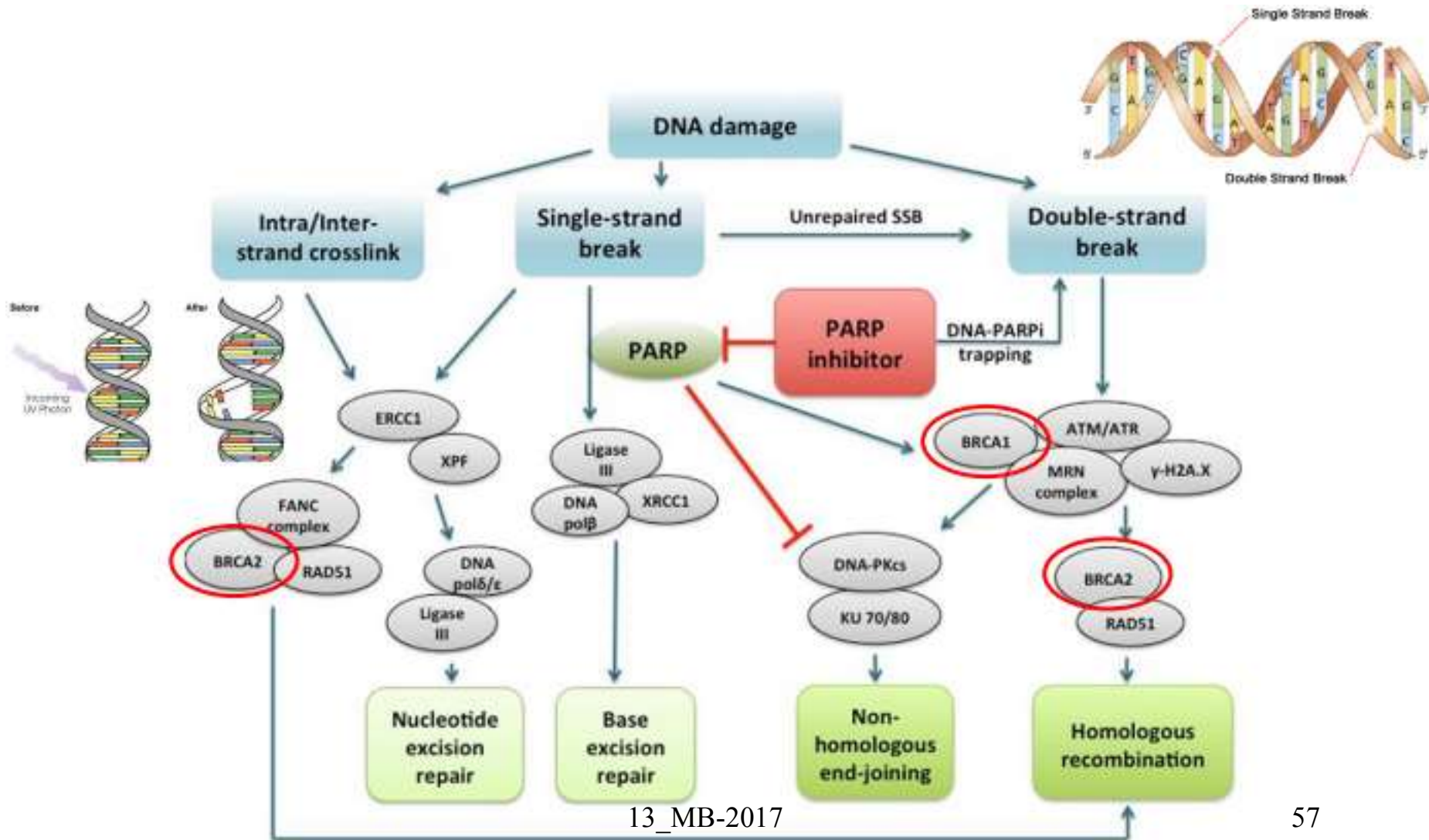
Indukce INK4A → inhibice CDK (4,6) → inhibice fosforylace RB → komplex RB+E2F zastavuje cyklus

RB se též může vázat na MDM2-p53 a regulovat aktivitu p53



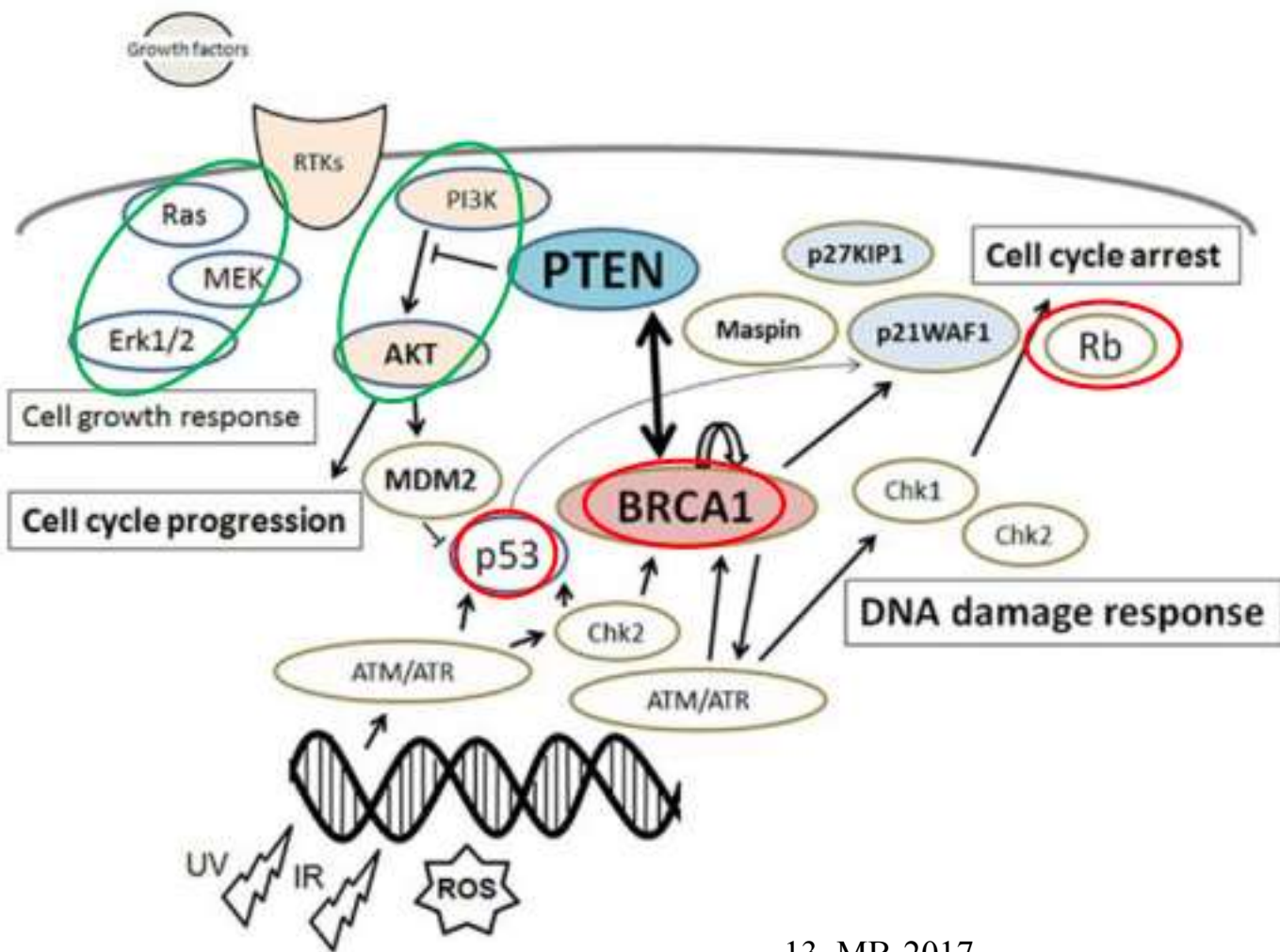
Tumor-supresory BRCA1 a BRCA2

BRCA1 a BRCA2 geny - pomáhá opravovat poškození DNA, zejména DSBs (dvojlomy)



Tumor-supresory BRCA1 a BRCA2

- jen 5-10% rakoviny prsu je zapříčiněno mutací v BRCA
- nebezpečná mutace v BRCA zvyšuje vznik rakoviny prsu a vaječníku (ne všechny mutace jsou nebezpečné)



V roce 1994 a 1995 byly objeveny dva vysoce rizikové geny BRCA1 a BRCA2 (zkratka z anglického BREast CAncer), které způsobují dědičnou dispozici k nádorům prsu nebo vaječníků. Geny BRCA1 a BRCA2 zvyšují rizika nádorů prsu až desetinásobně, rizika nádorů vaječníků deseti až třicetinásobně oproti riziku ostatní populace. Mohou mírně zvyšovat i rizika jiných nádorů, jako jsou nádory tlustého střeva, žaludku, žlučových cest, slinivky, melanomu, u mužů mohou také zvýšit rizika nádorů prsu i nádorů prostaty. Preventivní péče je u rizikových osob mnohem důkladnější než v populaci. S prevencí se začíná u žen již v 20-25 letech, u mužů ve 30 letech.

Proto-onkogeny - signální dráha Wnt

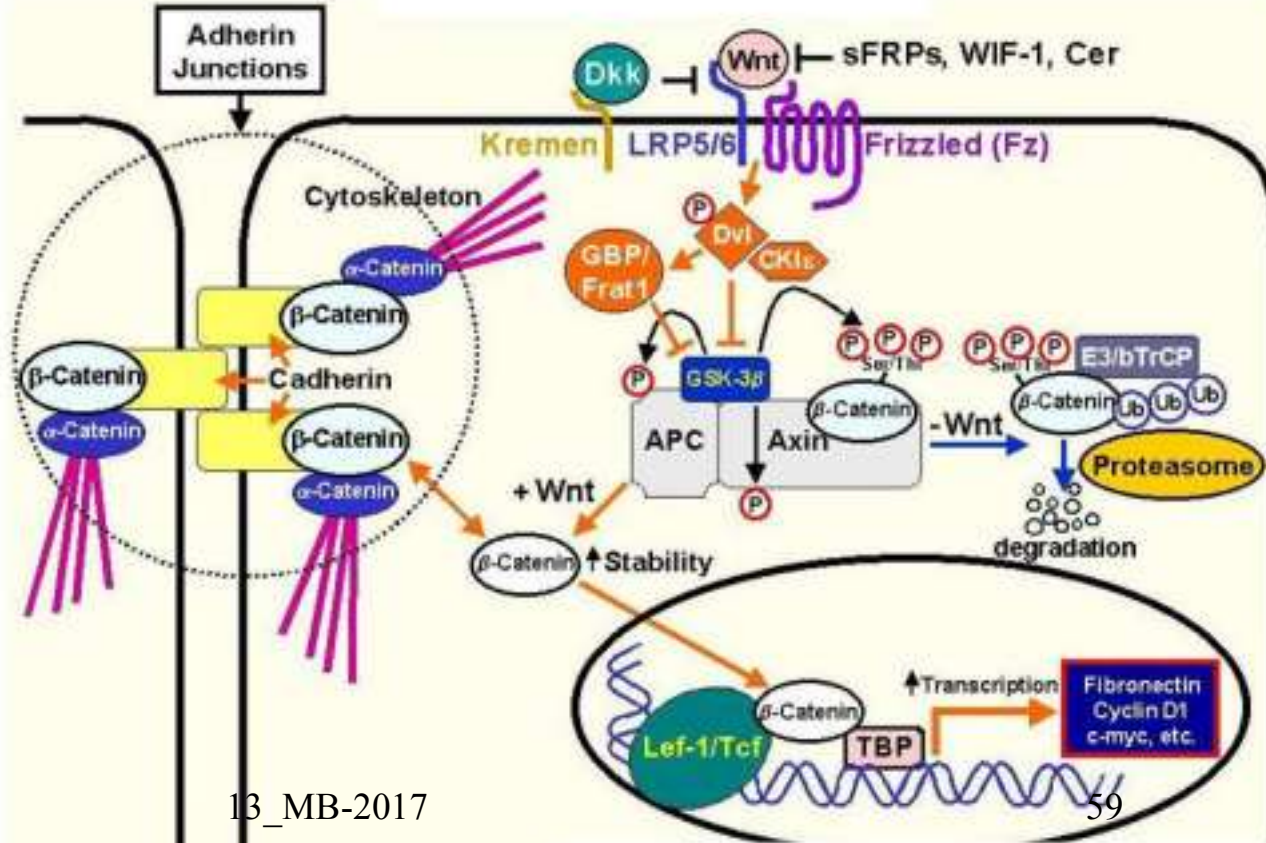
postupná přeměna zdravé buňky tlustého střeva v nádorovou

1. **Ztráta nádorového supresoru APC** → stabilizace β -kateninu → tvorba polypa
 - a) změna transkripce (zvýšená transkripce genů podporujících proliferaci: cyclin D, c-myc...)
 - b) zvýšení adheze buněk (β -katenin spojuje E-kadherin a α -katenin)
2. "**Gain-of-function**" mutace **Ras** → benigní adenom
3. "**Loss-of-function**" mutace **p53** → karcinom

Nádory tlustého střeva:

p53 mutace v 70%
APC mutace v 70%

APC je negativní regulátor β -kateninu



Proto-onkogeny - receptory pro růstové faktory (GFR)

1. Konstitutivní aktivita

- vykazují kinázovou aktivitu i bez přítomnosti ligandu

2. Overexprese

- zmožnění počtu receptorů

EGFR - karcinom prsu, žaludku, kolorekta

Her2 - karcinom prsu

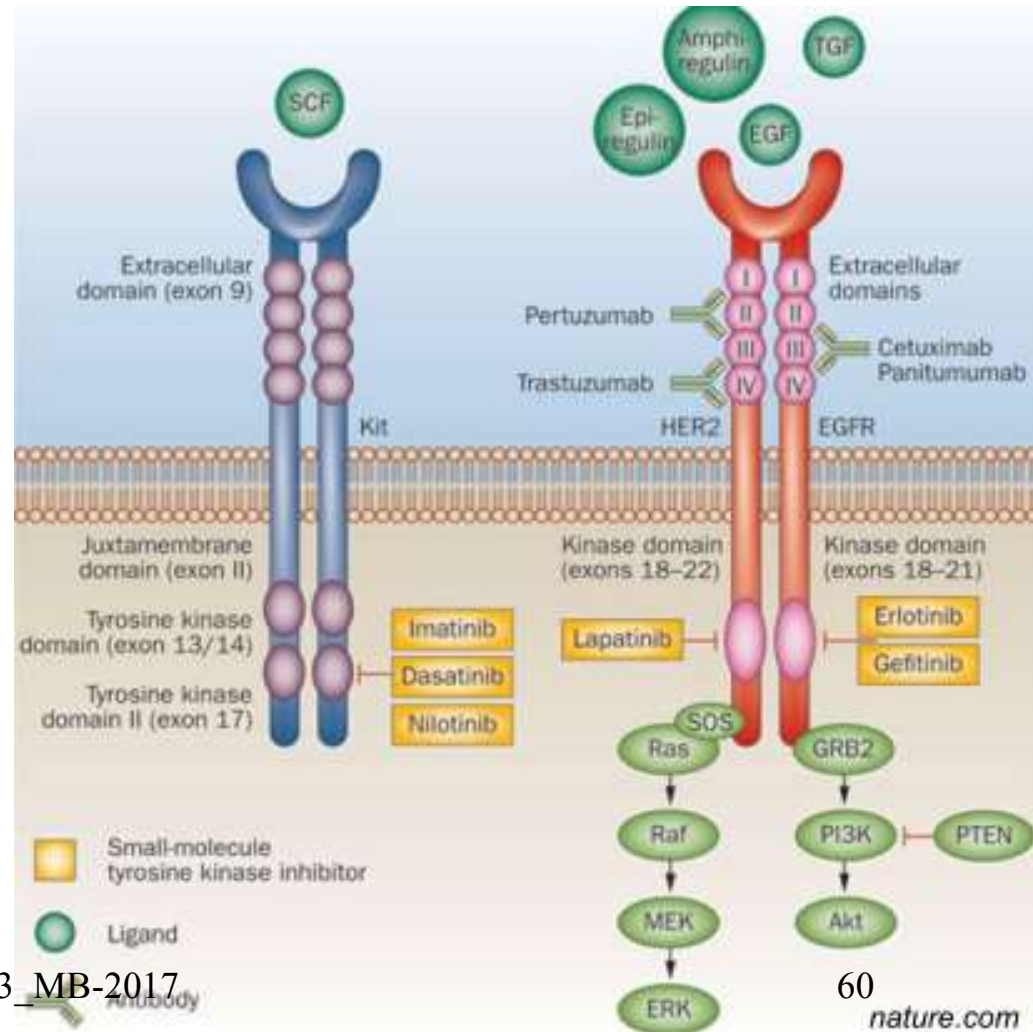
c-Kit - role v hematopoéze

- fyziologicky exprimován hl. na nezralých krevních progenitorech
- rakovina kůže

Léčba protilátkami nebo tyrosin-kinázovými inhibitory

Diagnostika receptorů může predikovat léčebnou odpověď

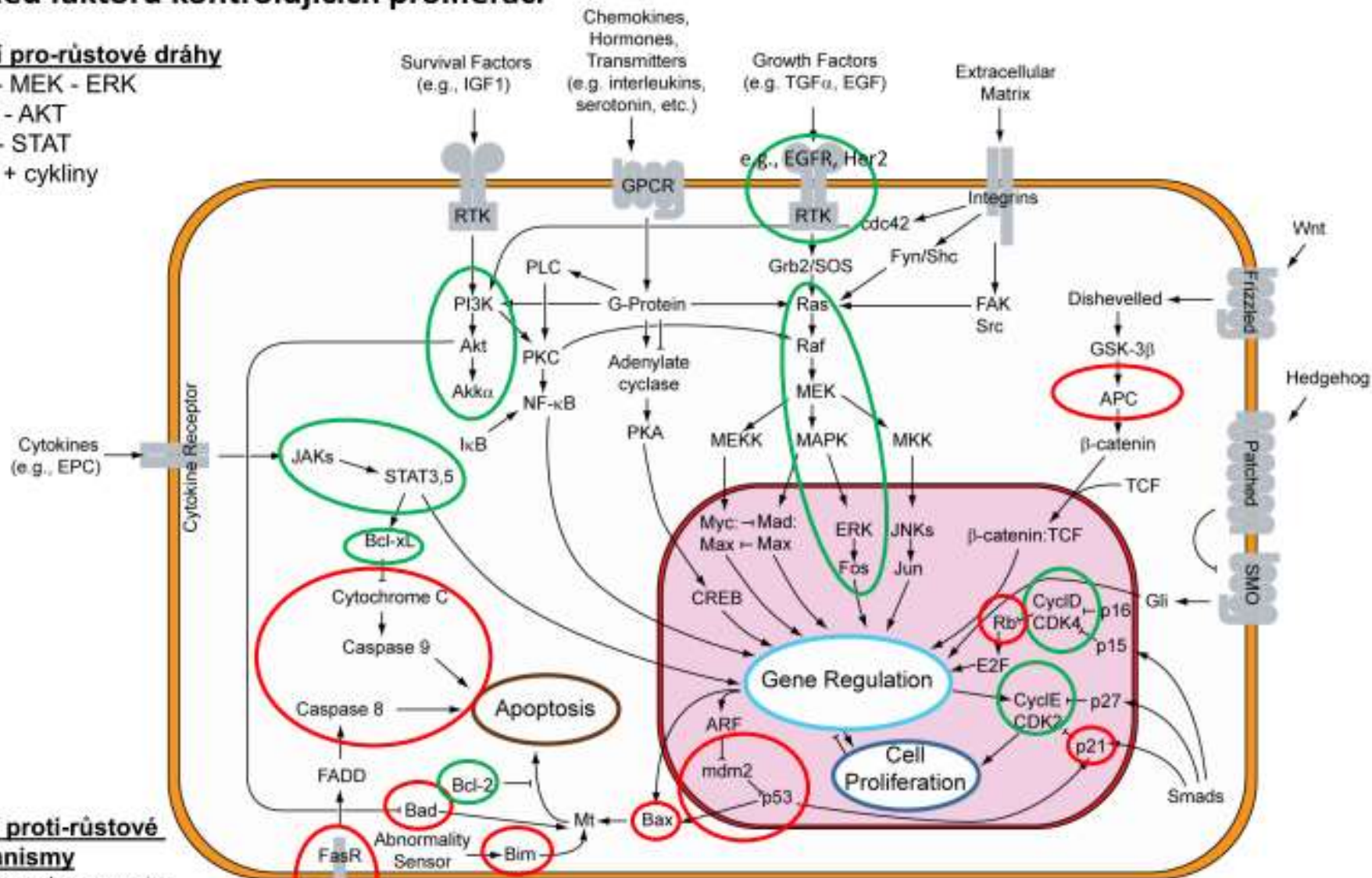
- SCF - stem cell factor; steel factor
- Trastuzumab = Herceptin
- Epidermal growth factor receptor (EGFR; ErbB-1; HER1)



Přehled faktorů kontrolujících proliferaci

Hlavní pro-růstové dráhy

- Ras - MEK - ERK
- PI3K - AKT
- JAK - STAT
- CDK + cykliny



Hlavní proti-růstové mechanismy

- Fas ligand + receptor
- Kaspázy
- Cytochrom C
- p53 a p21
- Retinoblastoma
- APC

BCL2 proteinová rodina

reguluje propustnost vnější mitochondriální membrány a tím řídí apoptozu
 a) pro-apoptické: Bax, Bim, Bad...
 b) anti-apoptické: Bcl-2, Bcl-xL...

13.MB.2017

3. Biologické karcinogeny: onkogenní (nádorové) viry

- a) **Retroviry (RNA viry):** Jednořetězcová RNA - využívá reverzní transkripcie
- **obsahují ve svém genomu onkogen** (akutně transformující viry)
 - nebo **aktivují protoonkogen**, vedle kterého se integrovaly (pomalu transformující)

Oncoviry

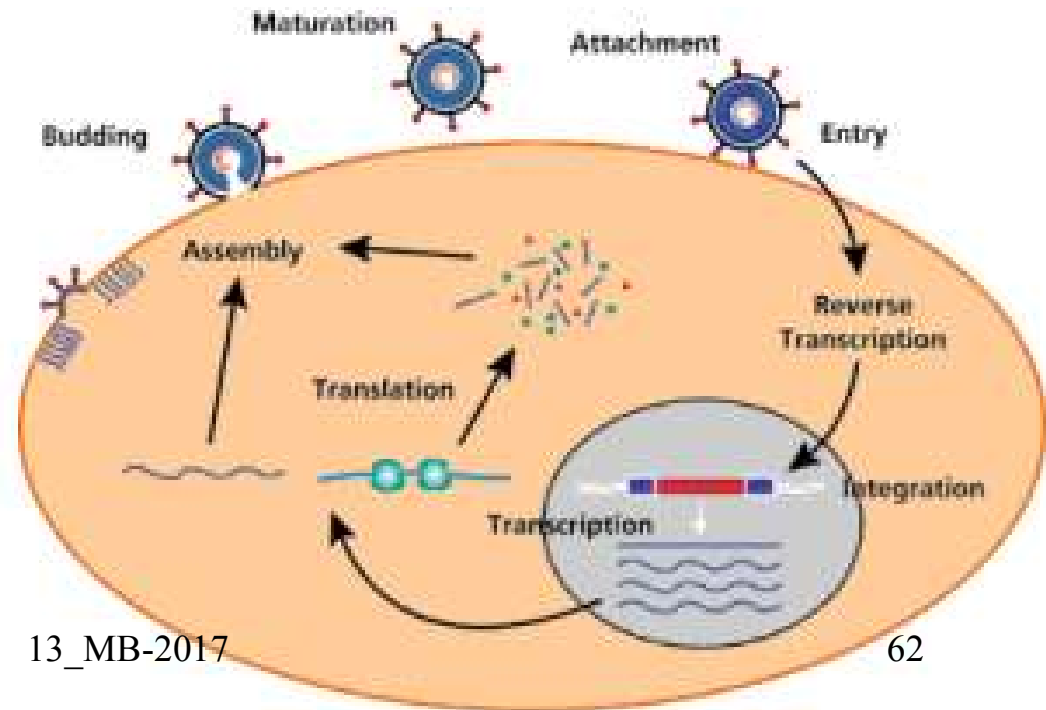
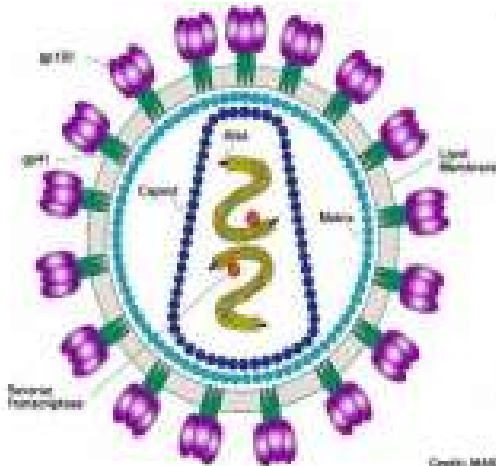
lidský lymfotropní virus typu I (HTLV-1)

- T-leukemie (lymfom) dospělých (ATTL), doba latence asi 30 let
- vysoká proliferační aktivita napadených buněk, větší pravděpodobnost mutací

Lentiviry

viry HIV-1 a HIV-2

nádory spojené s jejich infekcí -
lymfomy a sarkomy



3. Biologické karcinogeny: onkogenní (nádorové) viry

b) DNA nádorové viry

- neobsahují onkogeny, ale **kódují proteiny, které interagují s tumor-supresory** hostitelské buňky

- tlačí hostitelskou buňku do S fáze → zrychlení buněčného cyklu

Inaktivace p53 patří ke klíčovým událostem při transformaci buňky DNA viry

Virus hepatitidy B (HBV)

- chronická infekce - integrace do chromozomu

- hepatocelulární karcinom (HCC) - až 20-30 let po infekci

Herpes viry - EB (Epstein Barrové virus)

- v jádře buňky v epizomálním stavu (extrachromosomální)

- Lymfomy a karcinomy

Papilomaviry (HPV xx)

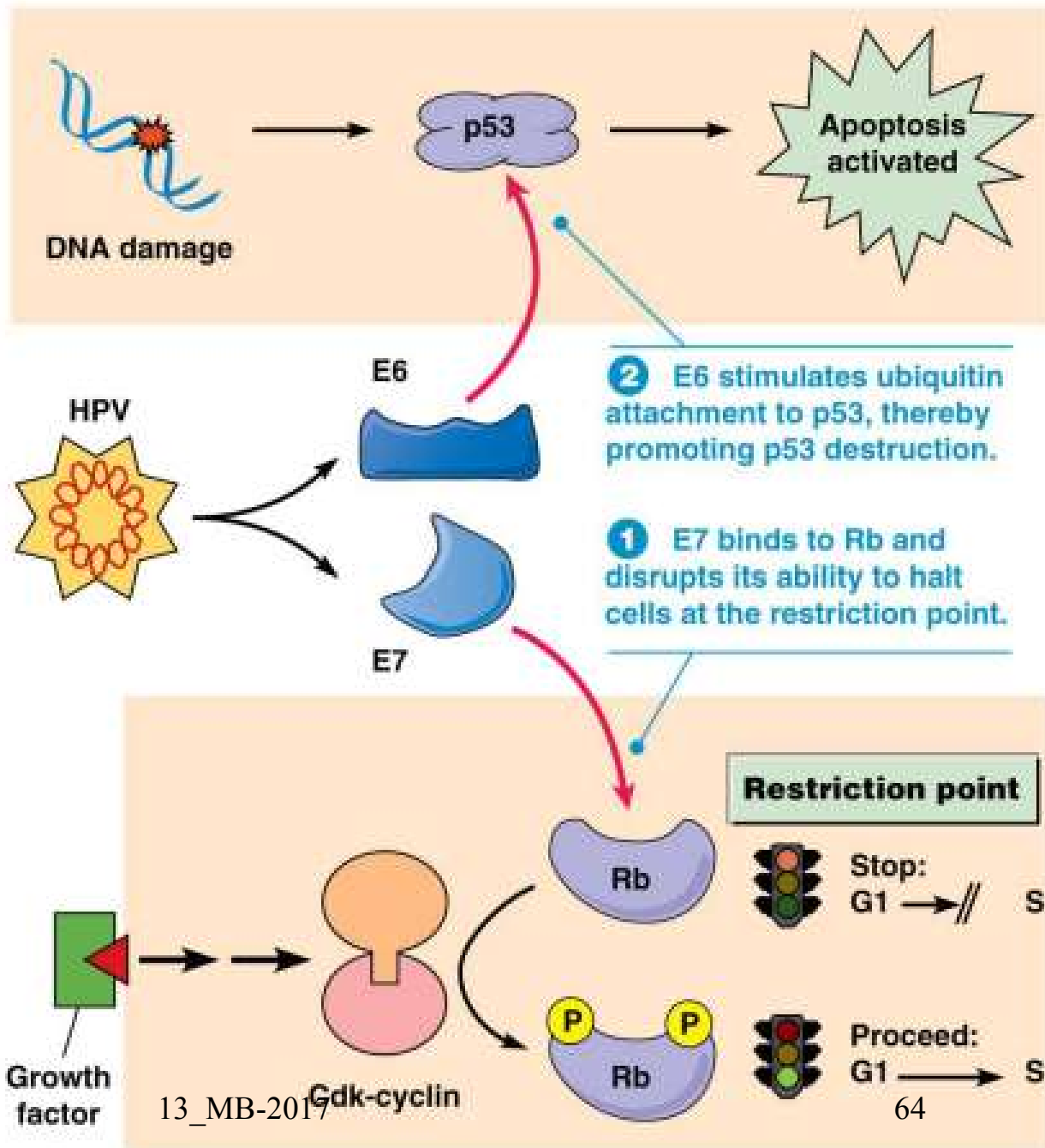
- způsobuje rakovinu děložního čípku

- v benigních nádorech - ve formě episomů, v maligních integrace do genomu

- popsáno asi 100 odlišných typů papilomavirů - dělí se na „high-risk“ a „low-risk“ typy podle prognózy

Lidský papiloma virus ovlivňuje RB a p53

- virus produkuje proteiny, které inhibují tumorsupresory:
- E6 → p53
- E7 → RB



Vybrané mutace v nádorových onemocněních:

- Ras - 25% všech nádorů
 - aktiv telomeráza - 90% nádorů
 - K-Ras - 80% karcinom pankreasu
 - p53 - nejčastěji inaktivovaný v nádorech - různé nádory, Li-Fraumeni
 - p16 - melanom
 - Rb - retinoblastom
 - t(8;14) aktiv Myc - B-cell CLL, ALL, Burkittův lymfom
 - N-Myc amplif. - 30% neuroblastom
 - β -katenin (WNT) - kolorektální karcinom (mutovaný katenin necitlivý k APC, transkripce genů cc)
 - TGF- β , SMAD4 - rezistence k antiprolif signálům
 - Fas receptor - nádor
 - Bax - nádory trávicího traktu a leukemie
 - Bcl-2 translokace - folikulární lymfom
 - loss chr10, inakt PTEN - glioblastom
 - zisk chr7, dupl MET - karcinom ledvin
 - t(9;22) Bcr-Abl - CML, ALL (30%), vzácně AML
 - transl. RAR - akutní PML
 - autocrinní TGF - sarkom
 - autocrinní PDGF - glioblastom
 - overexpr EGFR/ERBB - karcinom prsu, žaludku, kolorekta
 - overexpr HER2 - karcinom prsu (predikce - herceptin Ab proti receptoru HER2)
 - PML/RARA - váže histondeacetylázy, které znemožní transkripci ATRA cílových genů
- Markery: CD20, CD30, CD33, CD52, CD90