



# Nádory kolonu a rektu

Střevní epitel

Genetické základy vzniku nádoru

Epigenetika a neogenotoxické faktory

Cytokiny a signální dráhy

Metabolismus kyseliny arachidonové

Nesteroidní antiflogistika (NSAIDs)

# Nádory kolonu a rektu (CRC)

## Výskyt:

- industrializované země (životní styl, výživa)
- ČR (třetí nejčastější příčina úmrtí na rakovinu)
- věková distribuce (muži nárůst případů od 60 let; ženy od 70 let)

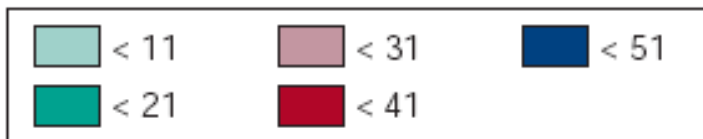
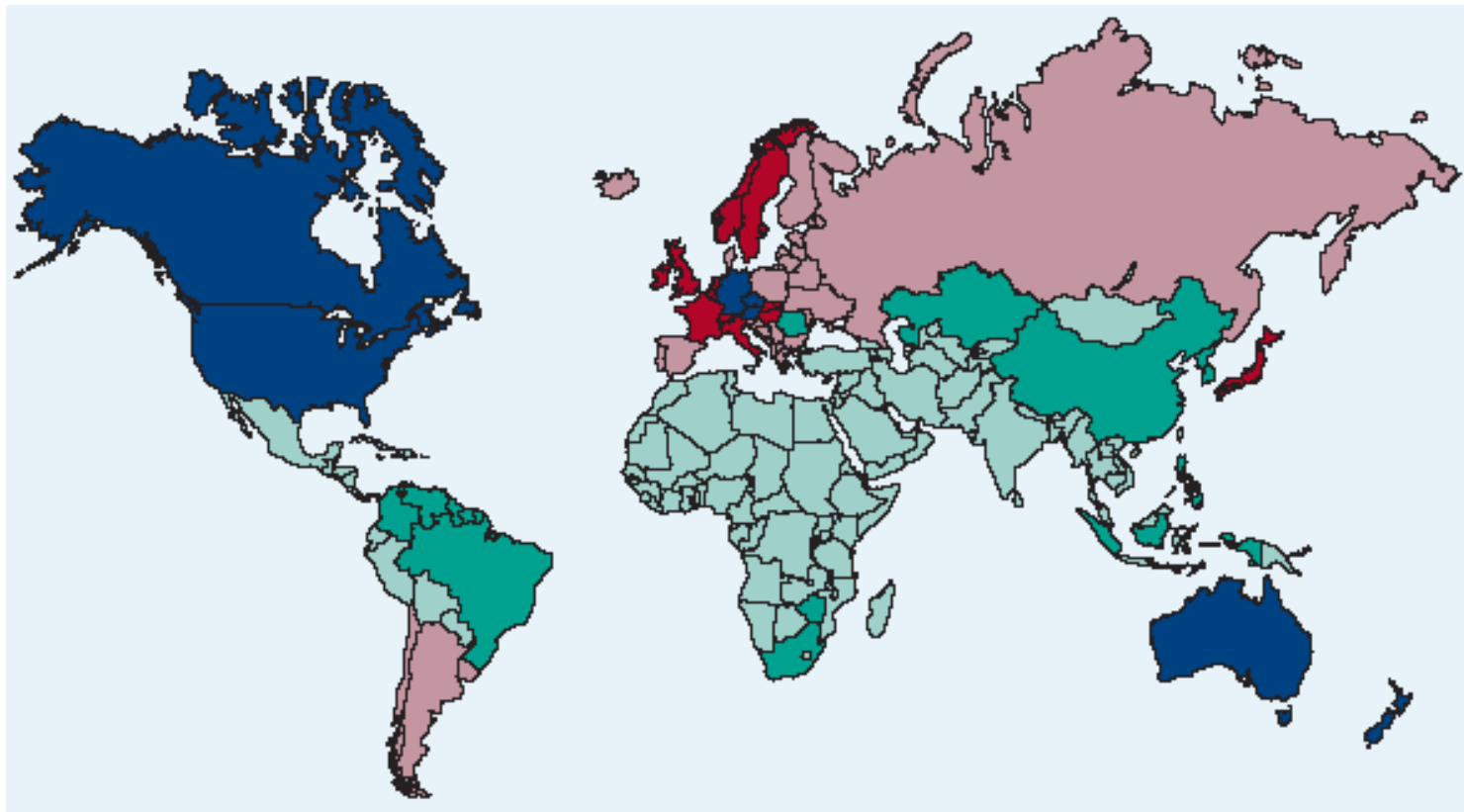
**Epitel kolorekta** – sebobnovná intenzívně proliferující buněčná populace – náchylná ke změnám

## Kolorektální karcinogeneze

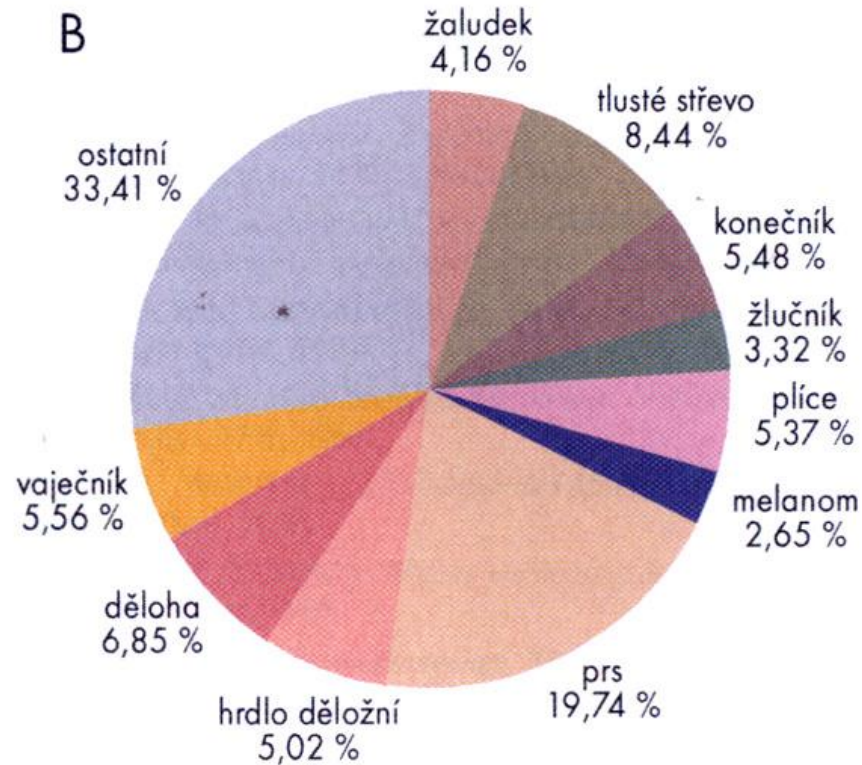
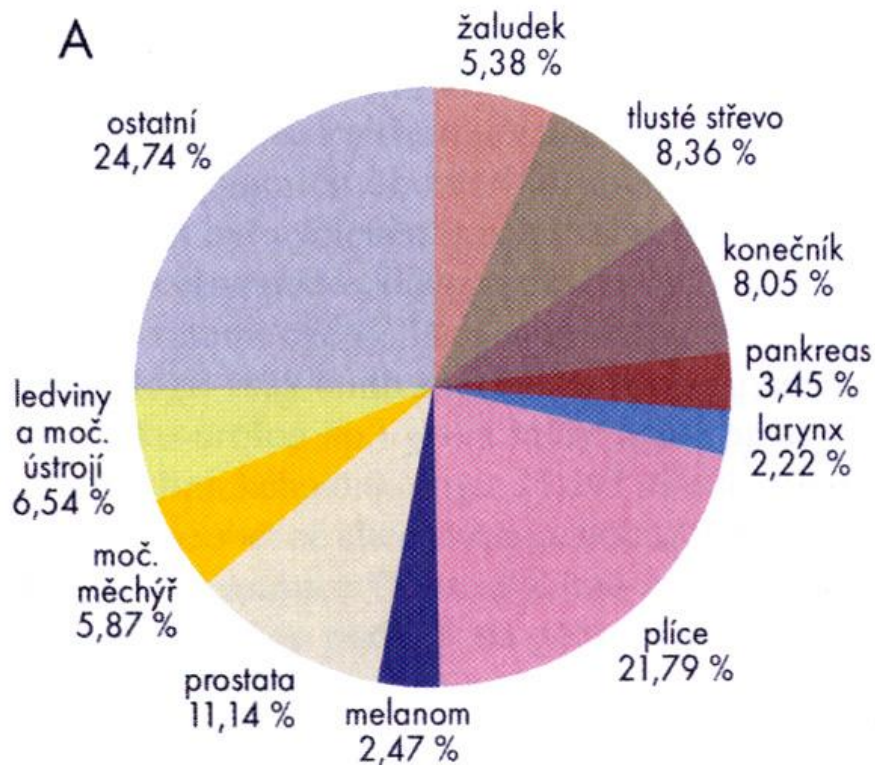
porušení rovnováhy mezi proliferací a diferenciací v kryptě  
hyperproliferativní krypta, adenom, adenokarcinom, karcinom, metastázy

# Nejvyšší výskyt CRC v průmyslově vyspělých zemích (Kanada, USA, Evropa, Austrálie)

a Incidence rates of colorectal cancer



# Struktura incidence nádorů v České republice



Struktura hlášených onemocnění novotvary bez dg. C44. A – muži; B – ženy (podle ÚZIS)

# Nádory kolonu a rektu Dg. C18 – C21

ZDRAVOTNICKÁ ROČENKA ČR 2009 / CZECH HEALTH STATISTICS 2009

## 2.1.1 Hlášená onemocnění zhoubnými novotvary (rok 2007) – muži

Notified cases of malignant neoplasms (year 2007) – males

1/2

Věková skupina	Kód diagnózy (MKN010)								
	C16	C18	C19	C20	C21	C25	C32	C33	C34
	absolutně								
0-4	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5-9	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10-14	-	1	-	-	-	-	-	-	-
15-19	-	1	-	-	-	-	-	-	-
20-24	-	-	-	-	-	-	-	-	-
25-29	2	2	-	1	-	1	-	-	1
30-34	3	7	1	7	-	3	1	-	6
35-39	10	18	-	13	1	5	1	-	15
40-44	20	28	11	22	-	15	8	-	25
45-49	33	56	19	35	3	31	31	-	95
50-54	59	120	29	111	2	63	54	3	310
55-59	97	246	78	208	12	114	116	1	689
60-64	131	376	120	267	7	173	97	-	990
65-69	139	376	106	209	5	131	66	2	757
70-74	144	471	95	204	2	145	41	3	683
75-79	138	450	93	165	6	153	25	-	591
80-84	99	285	81	92	2	94	14	-	349
85+	63	123	20	50	1	36	10	-	110
<b>Celkem</b>	<b>938</b>	<b>2 560</b>	<b>653</b>	<b>1 384</b>	<b>41</b>	<b>964</b>	<b>464</b>	<b>9</b>	<b>4 621</b>
	na 100 000 mužů								
0-4	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5-9	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10-14	-	0,4	-	-	-	-	-	-	-
15-19	-	0,3	-	-	-	-	-	-	-
20-24	-	-	-	-	-	-	-	-	-
25-29	0,5	0,5	-	0,2	-	0,2	-	-	0,2
30-34	0,6	1,5	0,2	1,5	-	0,6	0,2	-	1,3
35-39	2,7	4,8	-	3,5	0,3	1,3	0,3	-	4,0
40-44	5,5	7,8	3,0	6,1	-	4,2	2,2	-	6,9
45-49	10,1	17,1	5,8	10,7	0,9	9,5	9,5	-	29,1
50-54	15,7	32,0	7,7	29,6	0,5	16,8	14,4	0,8	82,6
55-59	25,8	65,5	20,8	55,3	3,2	30,3	30,9	0,3	183,3
60-64	42,1	120,9	38,6	85,8	2,3	55,6	31,2	-	318,2
65-69	67,0	181,3	51,1	100,8	2,4	63,2	31,8	1,0	365,0
70-74	94,0	307,4	62,0	133,1	1,3	94,6	26,8	2,0	445,7
75-79	111,4	363,1	75,1	133,2	4,8	123,5	20,2	-	476,9
80-84	136,2	392,0	111,4	126,5	2,8	129,3	19,3	-	480,0
85+	194,5	379,7	61,7	154,3	3,1	111,1	30,9	-	339,6
<b>Celkem</b>	<b>18,6</b>	<b>50,7</b>	<b>12,9</b>	<b>27,4</b>	<b>0,8</b>	<b>19,1</b>	<b>9,2</b>	<b>0,2</b>	<b>91,5</b>
<b>Celkem 1990</b>	<b>24,8</b>	<b>29,1</b>	<b>9,1</b>	<b>20,6</b>	<b>1,1</b>	<b>15,5</b>	<b>8,8</b>	<b>4,0</b>	<b>95,6</b>
<b>Celkem 1995</b>	<b>24,0</b>	<b>38,1</b>	<b>11,4</b>	<b>23,9</b>	<b>0,6</b>	<b>14,4</b>	<b>9,2</b>	<b>0,3</b>	<b>94,9</b>
<b>Celkem 2000</b>	<b>20,1</b>	<b>46,5</b>	<b>11,8</b>	<b>27,1</b>	<b>0,6</b>	<b>16,0</b>	<b>8,7</b>	<b>0,2</b>	<b>92,0</b>
	Standardizovaná úmrtnost na 100 000 mužů								
Na evropský standard	12,8	22,4	5,6	12,1	0,6	16,1	4,1	0,2	71,0
Na světový standard	8,4	14,2	3,6	7,8	0,4	10,7	2,9	0,2	48,0

**2.1.2 Hlášená onemocnění zhoubnými novotvary (rok 2007) – ženy**  
*Notified cases of malignant neoplasms (year 2007) – females*

1/2

Věková skupina	Kód diagnózy (MKN010)								
	C16	C18	C19	C20	C21	C23	C24	C33	C34
	absolutně								
0-4	-	-	-	-	-	-	-	-	1
5-9	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10-14	-	1	-	-	-	-	-	-	-
15-19	-	2	-	-	-	-	-	-	-
20-24	-	1	-	-	-	-	-	-	1
25-29	3	4	-	4	-	-	1	-	-
30-34	6	9	-	4	2	-	-	-	5
35-39	12	10	6	8	-	2	1	-	9
40-44	11	29	4	18	1	1	1	-	24
45-49	14	45	9	24	4	7	4	-	37
50-54	38	81	22	55	10	14	6	-	149
55-59	52	148	45	75	14	34	10	-	218
60-64	78	227	53	91	9	48	19	-	317
65-69	62	224	70	103	9	46	20	-	234
70-74	77	252	69	105	12	71	35	2	267
75-79	116	350	69	126	10	65	41	1	228
80-84	103	319	60	97	8	82	37	-	161
85+	89	206	32	51	1	56	29	-	108
<b>Celkem</b>	<b>661</b>	<b>1 908</b>	<b>439</b>	<b>761</b>	<b>80</b>	<b>426</b>	<b>204</b>	<b>3</b>	<b>1 759</b>
	na 100 000 žen								
0-4	-	-	-	-	-	-	-	-	0,4
5-9	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10-14	-	0,4	-	-	-	-	-	-	-
15-19	-	0,6	-	-	-	-	-	-	-
20-24	-	0,3	-	-	-	-	-	-	0,3
25-29	0,8	1,0	-	1,0	-	-	0,3	-	-
30-34	1,3	2,0	-	0,9	0,4	-	-	-	1,1
35-39	3,4	2,8	1,7	2,3	-	0,6	0,3	-	2,5
40-44	3,2	8,4	1,2	5,2	0,3	0,3	0,3	-	6,9
45-49	4,4	14,1	2,8	7,5	1,3	2,2	1,3	-	11,6
50-54	10,0	21,2	5,8	14,4	2,6	3,7	1,6	-	39,0
55-59	13,1	37,2	11,3	18,8	3,5	8,5	2,5	-	54,8
60-64	22,2	64,7	15,1	25,9	2,6	13,7	5,4	-	90,4
65-69	24,4	88,1	27,5	40,5	3,5	18,1	7,9	-	92,1
70-74	36,1	118,3	32,4	49,3	5,6	33,3	16,4	0,9	125,3
75-79	57,4	173,3	34,2	62,4	5,0	32,2	20,3	0,5	112,9
80-84	68,6	212,5	40,0	64,6	5,3	54,6	24,6	-	107,2
85+	102,8	237,9	37,0	58,9	1,2	64,7	33,5	-	124,7
<b>Celkem</b>	<b>12,5</b>	<b>36,2</b>	<b>8,3</b>	<b>14,4</b>	<b>1,5</b>	<b>8,1</b>	<b>3,9</b>	<b>0,1</b>	<b>33,3</b>
Celkem 1990	17,8	28,1	6,6	11,1	1,3	9,5	3,5	0,6	15,4
Celkem 1995	17,4	33,9	8,9	13,7	0,6	10,1	3,2	0,1	21,4
Celkem 2000	14,3	35,9	8,1	14,4	0,8	9,3	3,9	0,1	26,1
	Standardizovaná úmrtnost na 100 000 žen								
Na evropský standard	6,3	12,0	2,6	4,6	0,3	4,2	2,4	0,1	19,1
Na světový standard	4,0	7,5	1,7	2,9	0,2	2,7	1,5	0,0	12,9

# Incidence nádorů ve Velké Británii

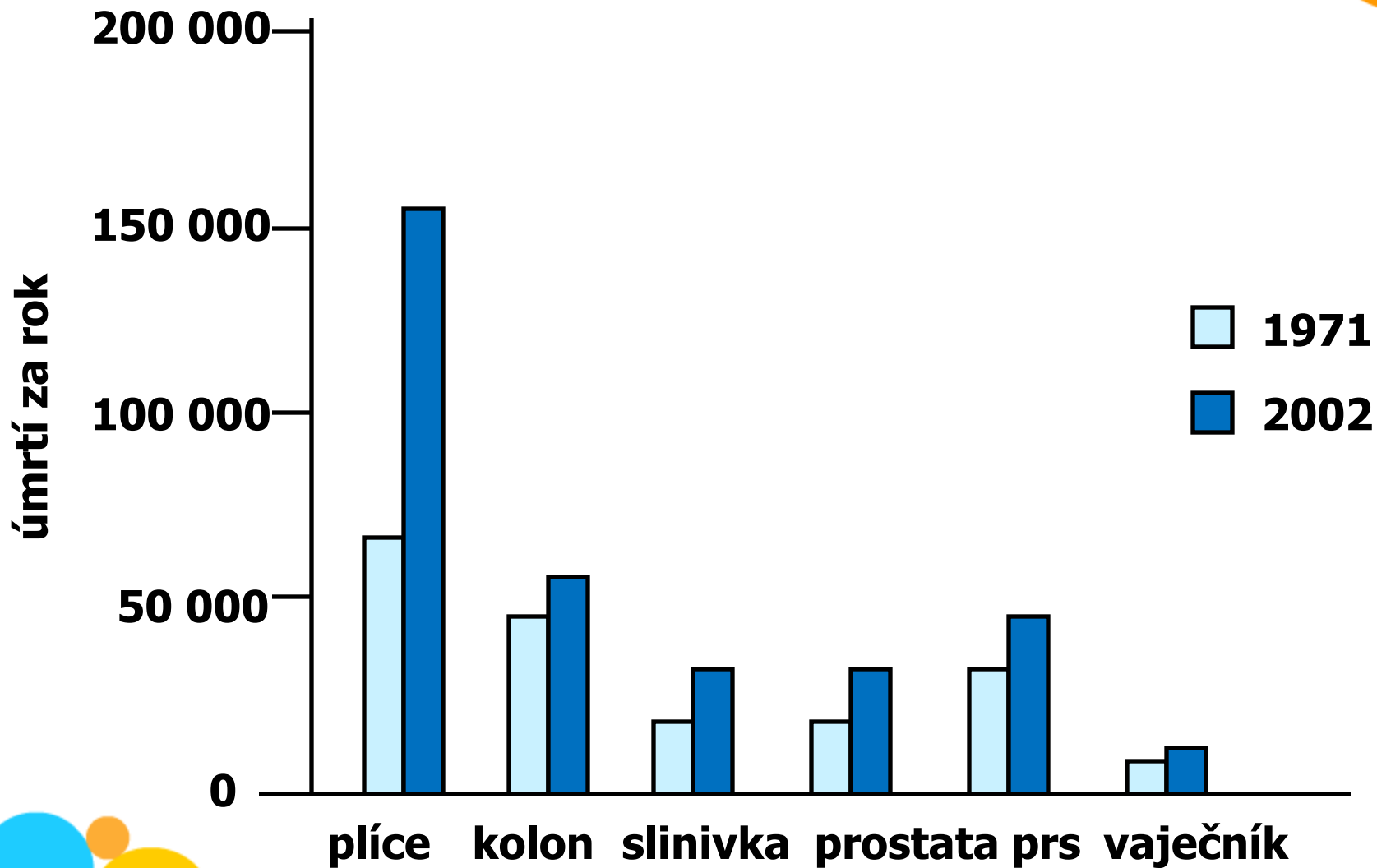
## UK mortality 2007: Males

Lung	19,637	(24%)
Prostate	10,239	(13%)
Colorectal	8,474	(10%)
Oesophagus	4,805	(6%)
Pancreas	3,742	(5%)
Bladder	3,283	(4%)
Stomach	3,267	(4%)
Leukaemias	2,492	(3%)
Non-hodgkin lymphoma	2,443	(3%)
Kidney	2,299	(3%)
Other	20,226	(25%)

## UK mortality 2007: Females

Lung	14,872	(20%)
Breast	11,990	(16%)
Colorectal	7,533	(10%)
Ovary	4,317	(6%)
Pancreas	3,985	(5%)
Oesophagus	2,548	(3%)
Non-Hodgkin lymphoma	2,090	(3%)
Stomach	1,969	(3%)
Leukaemias	1,858	(2%)
Uterus	1,659	(2%)
Other	21,756	(29%)

# Celková úmrtnost na rakovinu v USA podle typu





# Incidence a mortalita kolorektálních nádorů u mužů v EU

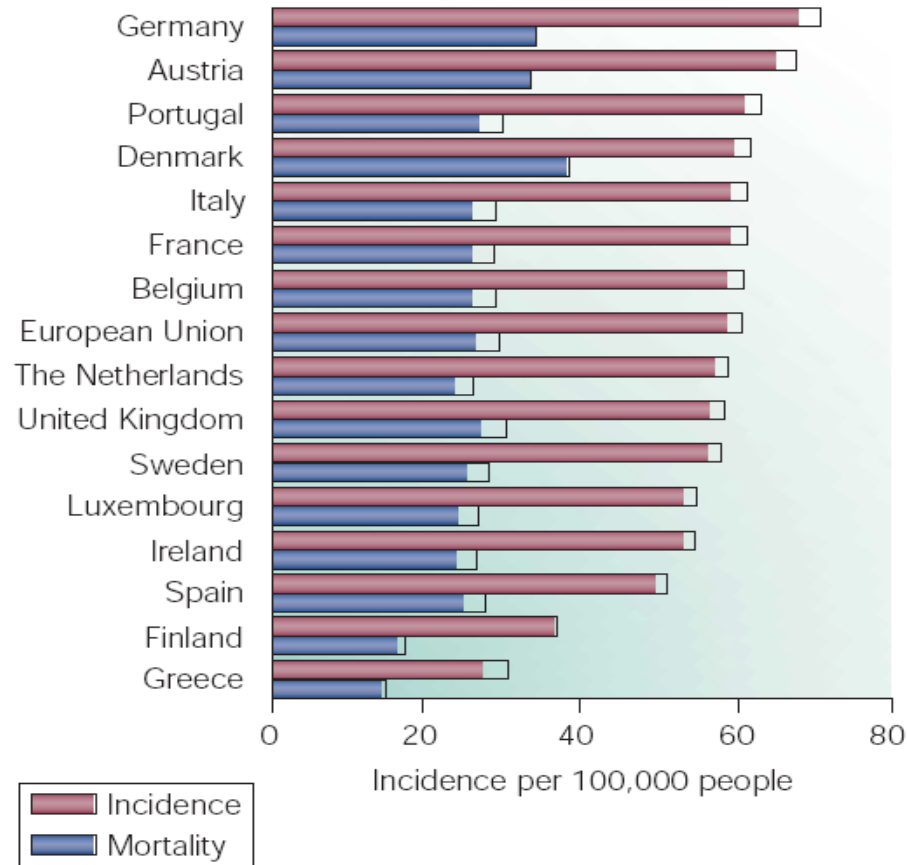


Figure 1 | **Colorectal cancer incidence in males in the European Union.** Rates of colorectal cancer by incidence, per 100,000 people, and mortality during 1996. Data were collected from Eucan — a service that provides data on the incidence and mortality of 24 key cancers in 15 member states of the European Union<sup>2</sup>.

# Střevní epitel

Sebeobnovná tkáň s unikátní topologií – dvourozměrná struktura: **Proliferativní krypty a diferencované klky (villi)**. Jednovrstevná bariera mezi lumen a vnitřním prostředím.

**Tenké střevo** – krypty – dolní část – kmenové a Panethovy buňky, proliferující „transit-amplifying“ diferencující se buňky postupují k vrcholu, klky z diferencovaných buněk na vrcholu se odlupujících.

**Tlusté střevo** – nejsou klky, na dně krypt kmenové buňky (nejsou zde P. buňky), 2/3 krypty proliferující buňky, 1/3 diferencované b. na konci se odlupují do lumenu (apoptóza – anoikis).

## 2 hlavní linie buněk:

**Enterocyty** - absorbtivní linie, nejpočetnější

**Sekreční linie:** goblet buňky (sekretují protektivní muciny – přibývají směrem ke kolonu)

Enteroendokrinní buňky (asi 1%, sekretují hormony – serotonin, sekretin)

Panethovy buňky – jen v t. střevě – sekretují antimikrobiální látky – kontrola mikrob. obsahu ve střevě.

**Aktivní migrace buněk** doprovázená diferenciací a odlupováním do lumenu 3-5 dní

# Příčný řez částí stěny střeva

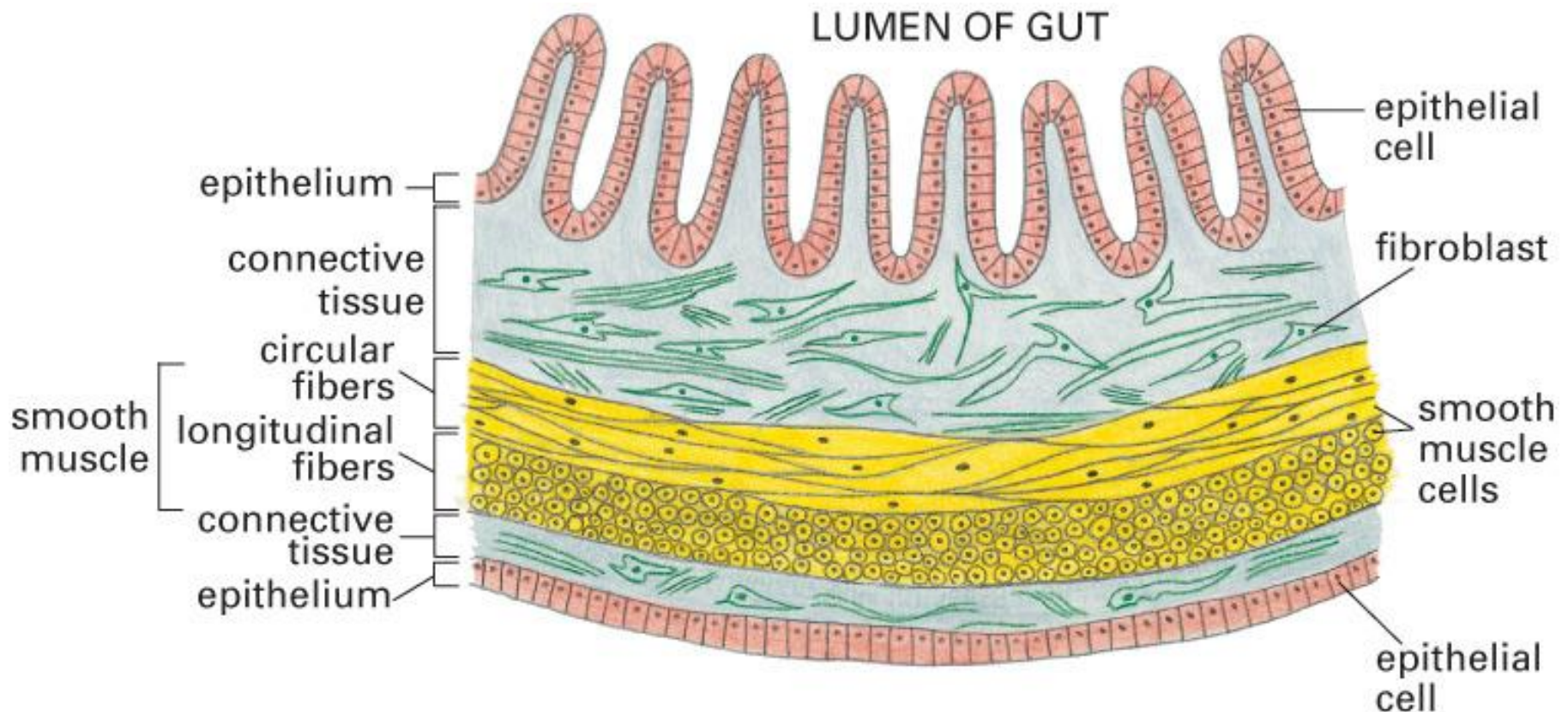
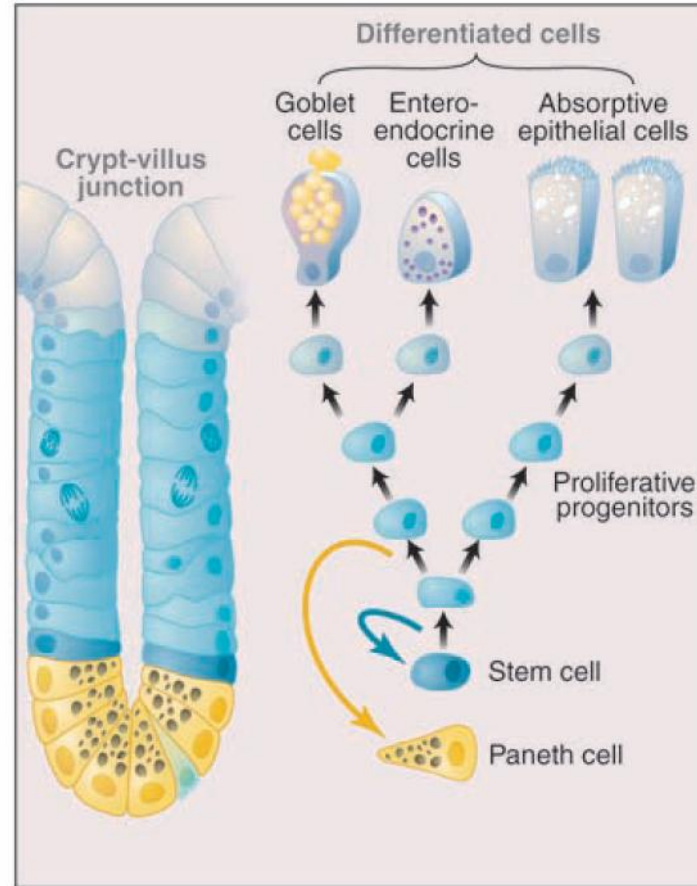
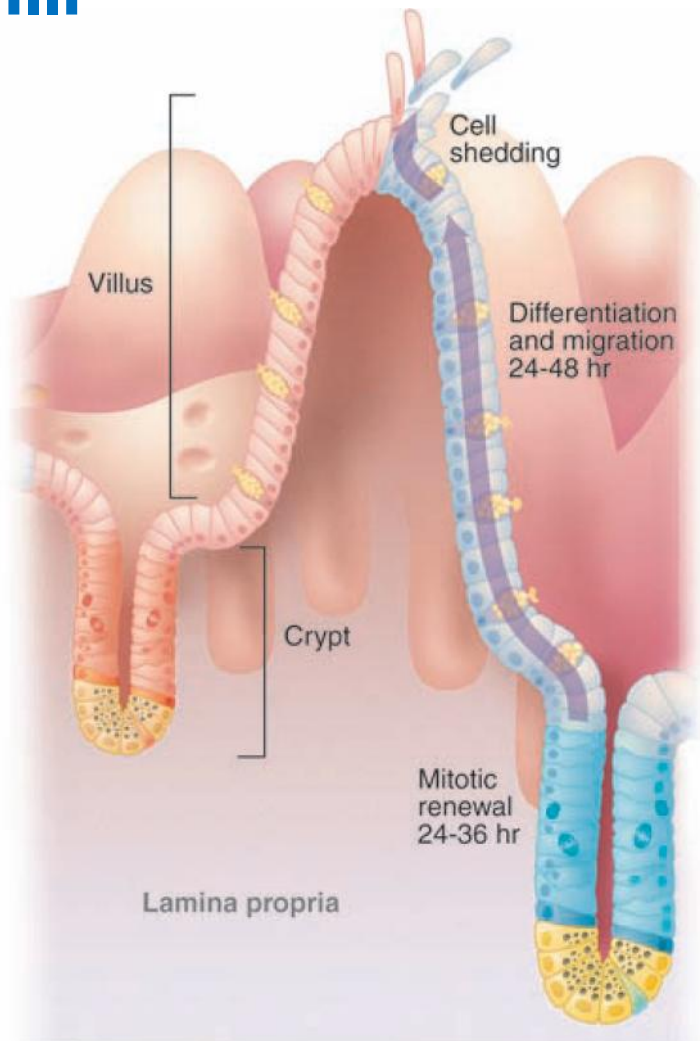


Figure 19–1. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

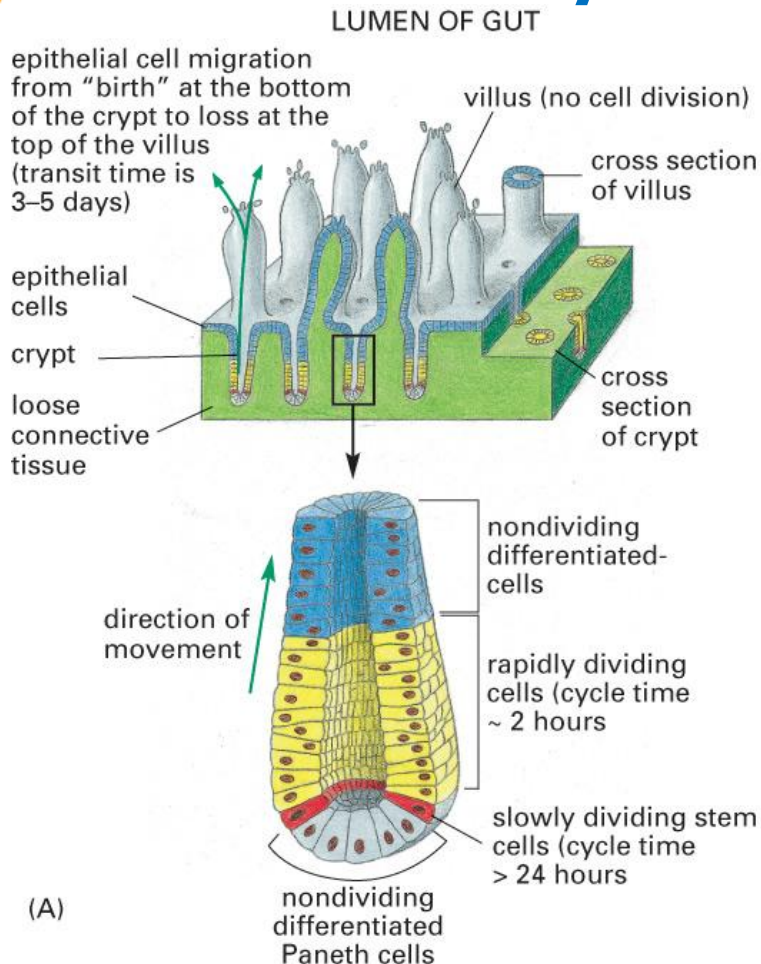
Každá tkáň je organizovaným seskupením buněk držných pohromadě buněčnými adhezemi, ECM nebo oběma. Tkáně jsou spojeny dohromady v různých kombinacích a tvoří **funkční jednotky - orgány**

# Anatomie epitelu tenkého střeva - krypty a villi

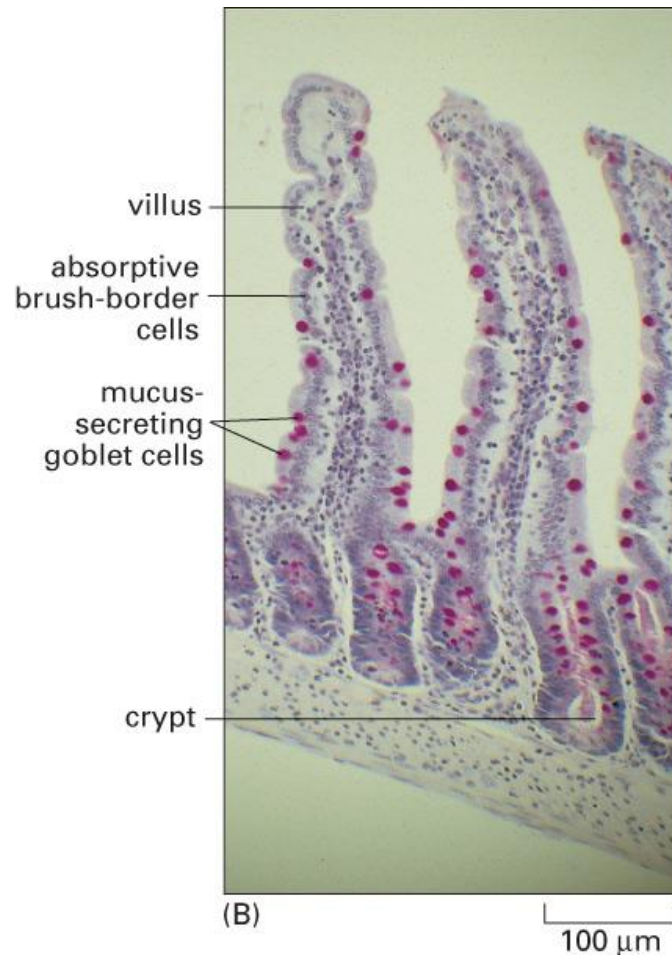




# Obnova střevní výstelky



(A)



(B)

Figure 22-19 part 1 of 2. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

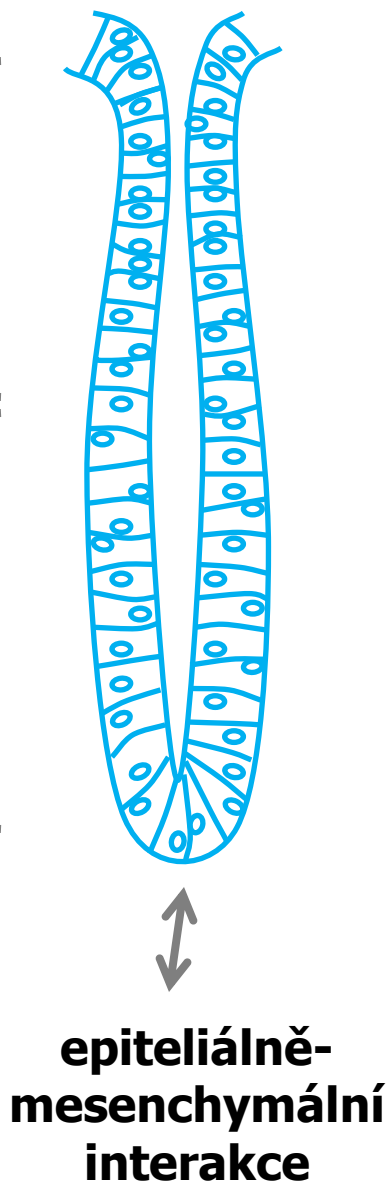
Figure 22-19 part 2 of 2. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

**Střevní krypty** (část proliferační a diferenciací)

**Výměna epitelu** – buňky migrují ze spodní části krypty, oblast kmenových buněk (pomalu se dělicí – 24h, rychle se dělicí buňky – 2 h, diferenciací buněk podél krypty, snižování proliferace, sna vrcholu odumírají apoptózou-anoikis (detachment-induced apoptosis), celé trvá 3-5 dní.

post-  
mitotická  
zóna

zóna  
proliferace



**Apoptóza  
anoikis**  
(programovaná  
buněčná smrt)

terminální  
diferenciace

**Diferenciace**

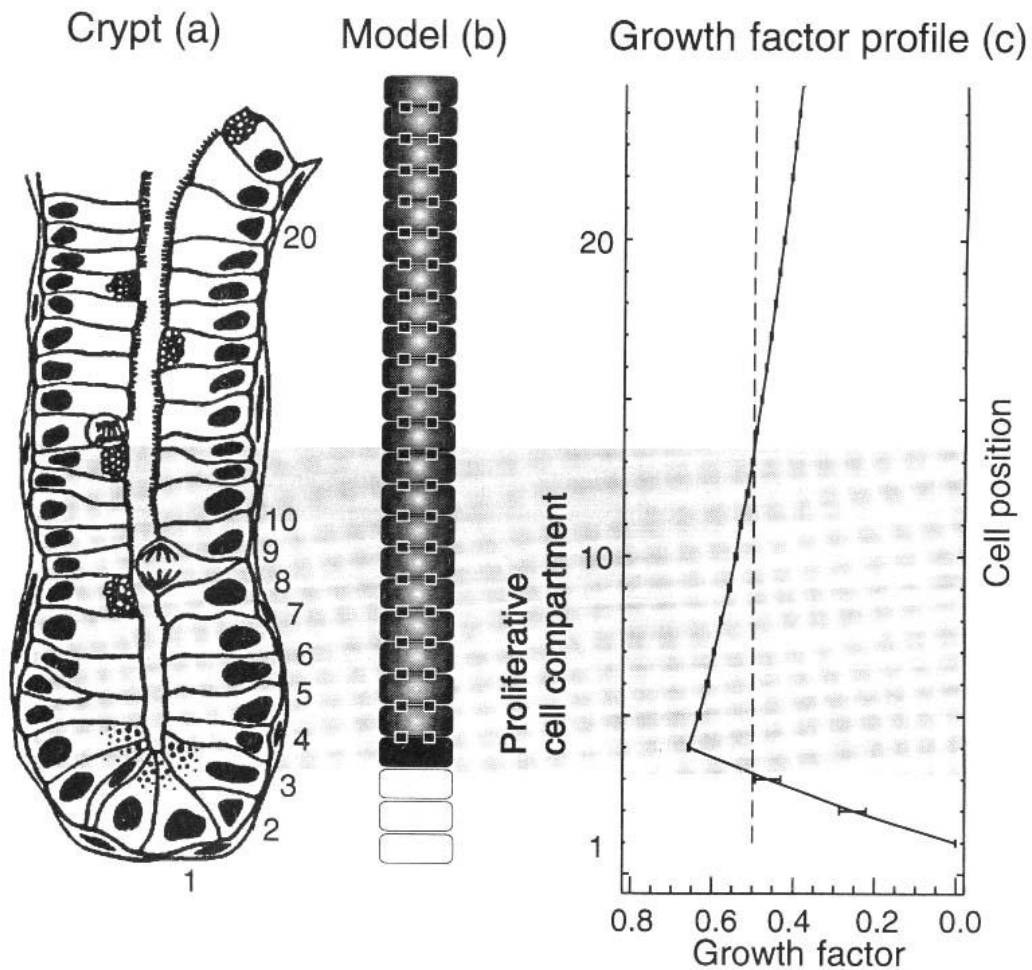
poškození  
buňky

**Apoptóza**

p53

**Proliferace**

# Střevní krypta a profil růstových faktorů



Mění se koncentrace růstových faktorů (growth factor - GF) podél krypt reguluje proliferaci (v proliferační části více buněk produkuje GF)



# Střevní krypta s jednotlivými kompartmenty a aktivními signální drahami

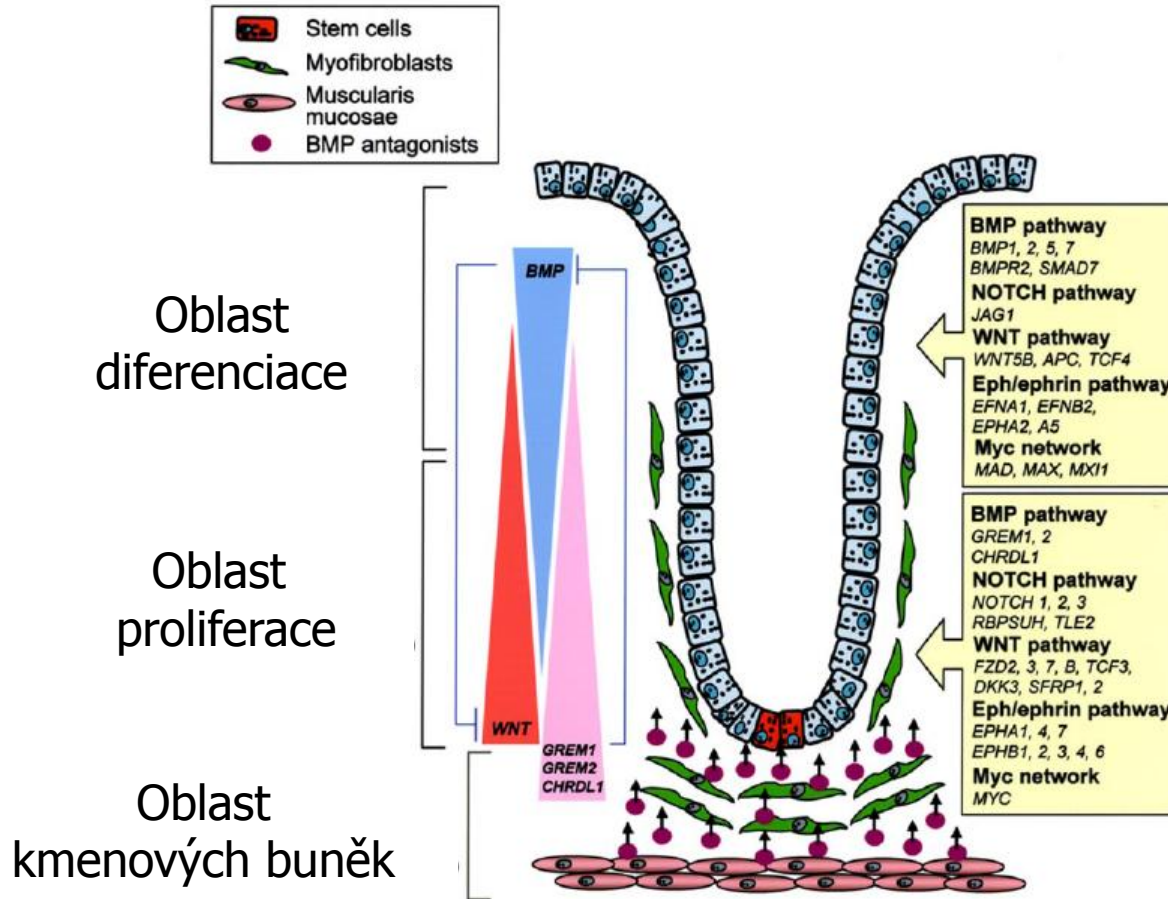


Fig. 5. Graphical view of human colon intestinal epithelial cell development and stem cell niche maintenance. Only genes with significant differential expression in paired *t* test ( $P < 0.05$ ) are listed. ISEMF, intestinal subepithelial myofibroblast; SMC, smooth muscle cell.

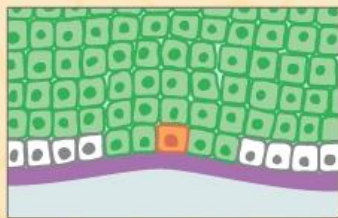
# Proces vzniku nádoru v epitelu

## BIRTH OF AN EPITHELIAL CANCER



### PROLIFERATION.

An initial mutation in a single cell (highlighted) disrupts signal transduction or the cell cycle, and the errant cell divides more frequently than its neighbors. The changed cell and its descendants constitute dysplasia, a pre-cancerous growth whose cells are still differentiated and confined to the bottom cell layer.



Time passes:

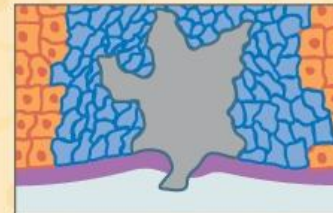
A second mutation occurs in an already affected cell, ushering in sweeping changes in gene expression that modify metabolism, growth characteristics, and cell shape, as adhesion and anchorage slip. The doubly mutant cell and its descendants are slightly less specialized than their neighbors.



Further escape from growth constraints, caused by a third mutation, perturbs the cell cycle in a different way, allowing rapid expansion of the growth. As mitotic activity jumps, specializations continue to fade away as new cells form. Their nuclei appear enlarged and misshapen, reflecting the chaos within.

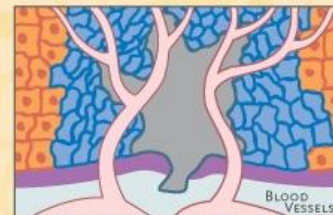


With still more mutations, the increasingly aggressive growth is now a misshapen, if still microscopic, mass. Yet it remains contained within the epithelium bounded by the basement membrane. The tiny tumor may remain here, as in situ carcinoma, for years. The abnormal cells now occupy all cell levels, and all are de-differentiated to some degree.



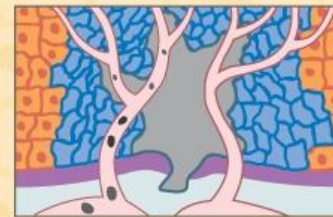
### INVASION.

As the dividing cancer cells extend through the basement membrane into the surrounding stroma, malignancy begins. The tumor and stroma communicate, as the cancer locally takes over. Meanwhile, cancer cells secrete fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor, which subvert normal angiogenesis to recruit capillaries, which snake in and around the tumor.



Some cancer cells creep along the associated blood vessels; others squeeze between the lining cells to enter the circulation.

Spread begins.



### METASTASIS.

Supplied with nutrients, oxygen, a waste removal service and conduits, ferocious cancer cells exit and home to lymph nodes and more distant sites, the trajectory characteristic of tumor type: kidney or breast to lung; prostate to bone. Here, further mutations and changes in gene expression ensue, often rendering the original tumor's offspring so different that treatments that once worked now fail.



# Normální epitel a adenomy v myším tenkém a tlustém střevě

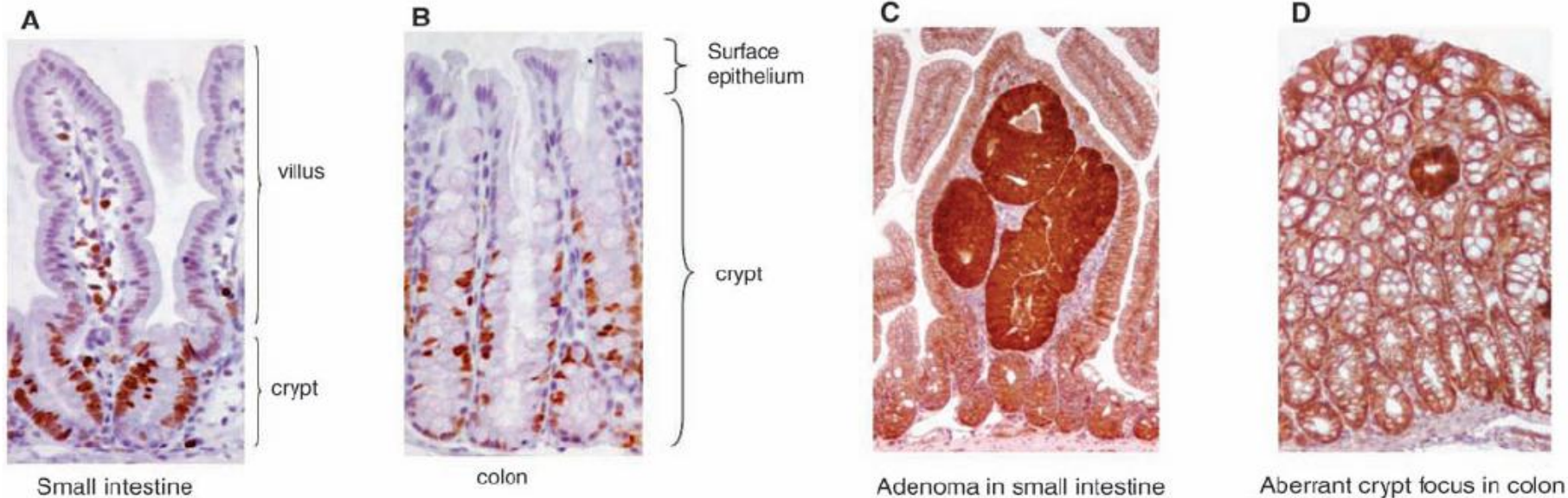


Fig. 2. Comparison of normal epithelium and adenomas in murine small intestine and colon. (A) Small intestinal crypt and villus. (B) Colonic crypt and surface epithelium. Proliferative cells are stained for the cell cycle marker Ki67 (brown nuclei) in (A) and (B). (C) An adenoma residing inside a villus of the small intestine of a *min* mouse. (D) A small

aberrant crypt focus in the colon of a *min* mouse. (C) and (D) are stained for  $\beta$ -catenin. Note the presence of  $\beta$ -catenin (in brown) in the cell boundaries of all nondiseased epithelial cells and the accumulation of  $\beta$ -catenin throughout the cells in the adenoma and aberrant crypt focus.

A, B – normální epitel – proliferující buňky pozitivní pro marker cyklujících buněk Ki67(hnědá barva)

C, D – adenom v tenkém střevě a fokusy aberantních krypt v kolonu *min* myši. Barveno na přítomnost beta-kateninu.


normální buňky – beta-katenin na hranici mezi buňkami  
adenom a aberantní krypty – beta-katenin v celé buňce

Kolorektální nádory vznikají progresivní akumulací genetických a epigenetických změn vedoucích k transformaci normálního střevního epitelu do adenokarcinomu.

Molekulární mechanizmy kontrolující homeostázu jsou terčem změn podílejících se na vzniku nádorů.

### **Molekulárně genetické poznatky**

- Mnohastupňová progresse na molekulární i morfologické úrovni.
- Genetické (mutační aktivace onkogenů a inaktivace nádorově supresorových genů) a epigenetické změny (metylace) podporují tvorbu nádoru poskytující klonální růstovou výhodu změněným buňkám.
- Klíčovým molekulárním krokem je ztráta genomové stability.
- Dědičné nádorové syndromy často odpovídají formám klíčových genetických defektů u zárodečných linií, jejichž somatický výskyt nastartuje sporadické nádory kolonu.



**Ztráta genomové stability** je klíčovým molekulárním a patogenetickým krokem vyskytujícím se na počátku nádorového procesu a vytváří permissivní prostředí pro výskyt změn onkogenů a nádorově supresorových genů.

### **3 hlavní formy:**

- Nestabilita mikrosatelitů (MSI)
- Nestabilita chromozómů (CIN) - zisk či ztráta úseků chromozómů, aneuploidie)
- Chromozomální translokace

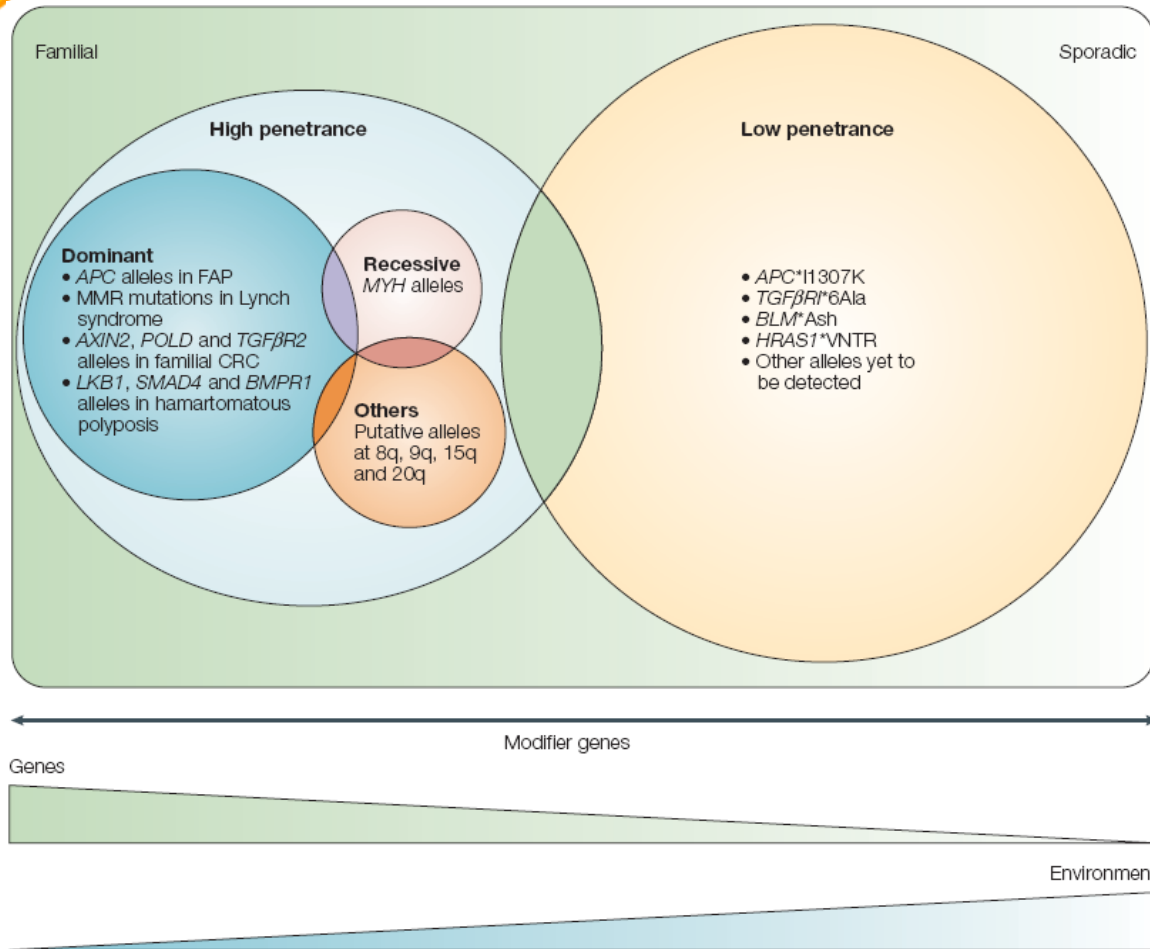
# Genetické základy vzniku nádoru

## Dědičné poruchy predisponující jedince k nádorům

autozomálně dominantní typ dědičnosti

- **polypózní formy** (familiární adenomatózní polypóza - FAP) asi 1% mutace **APC (adenomatous polyposis coli) genu** tisíce adenomatózních polypů ve střevě – riziko vzniku nádoru téměř 100%.  
APC gen
- **nepolypózní formy** (hereditární nepolypózní kolorektální karcinom – HNPCC), Lynchův syndrom) asi 15%, zvýšené riziko dalších typů nádorů, mutace genů pro MMR enzymy (mismatch DNA repair), množství mutací v repetitivních sekvencích DNA - mikrosatelitech

# Genetická podmíněnost CRC



FAP, Lynchův syndrom atd. převažující dědičná složka

Jiné mutace zvyšují náchylnost při působení environmentálních faktorů.

Interakce genů a env. faktorů. Další tzv. modifikující geny mohou dále ovlivňovat účinky jak genů tak env. faktorů.

Přesné rozlišení mezi tzv. sporadickými a familiárními a mezi genetickými a environmentálními faktory predisponujícími k CRC není striktní.

Figure 1 | **A global view of the genetic contribution to colorectal cancer.** The highly penetrant causative mutations in familial adenomatous polyposis (FAP), Lynch syndrome, the hamartomatous polyposis syndromes and other familial conditions underlie cases of colorectal cancer (CRC) that have a strong hereditary component, with little environmental influence. However, there are also several low-penetrance mutations that contribute to CRC susceptibility in an additive way, involving interactions between genes and with environmental factors. As well as accounting for cases of hereditary CRC, these mutations are also likely to contribute to cases of CRC that are classified as 'sporadic'. In addition, although none has been identified so far, modifier genes are also likely to influence the effects of genetic and environmental factors that contribute to CRC. Therefore, the distinction between 'sporadic' and 'familial' cases and between 'genetic' and 'environmental' predisposing factors has become blurred and might be better thought of as a continuum of risks contributing to CRC development. *APC*, adenomatous polyposis coli; *BLM*, Bloom syndrome; MMR, mismatch repair; *TGFβR2*, transforming growth factor-β receptor 2

# Vznik chromozomální nestability u CRC

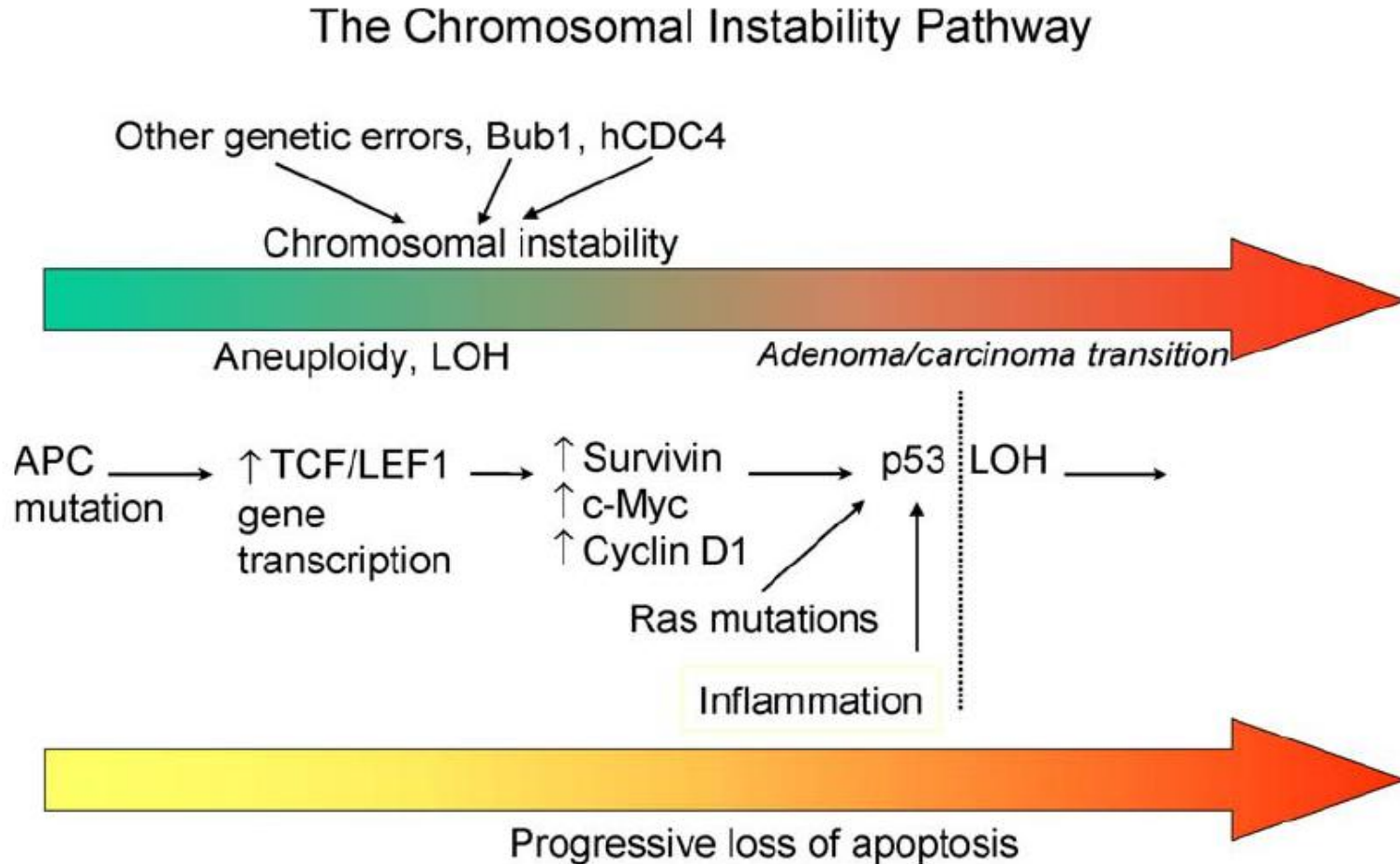


Fig. 2. The chromosomal instability pathway to colorectal cancer.





**Sporadická forma nádorů kolonu** – nedědičná,  
postupný vývoj řadu let

Na vzniku se podílí rovněž **vnější faktory** (dieta, životní styl)

**Pozitivní korelace** – spotřeba tuku, červeného masa, alkohol,  
kouření

**Negativní korelace** – zelenina, ovoce, vláknina, NSAIDs

Rodinný výskyt „sporadického“ kolorektálního karcinomu –  
kombinace genetických predispozic se zevními faktory

Potřeba pravidelných vyšetření od určitého věku (okultní krev,  
sigmoidoskopie, kolonoskopie)

# Geny zahrnuté v kolorektální karcinogenezi

- **Onkogeny** (ras, c-myc, c-myb, hst-1, trk, c-raf, c-src, c-myb, Her2-neu)

- Proteiny H-ras, K-ras, N-ras aktivované přes receptory spojené s G proteiny a s tyrosin kinázami – aktivace drah kináz RAF, MEK, MAPK – přechod adenom – karcinom

- **Nádorově supresorové geny**

p53 – mutace či delece u 70-80% nádorů, poruchy apoptózy

APC – delece či mutace, brzký děj u adenomů 80%, spojené s deregulací signální dráhy Wnt a chromozomální nestabilitou.

Chyby spojení mikrotubulů a kinetochoru – abnormální segregace chromozómů - polyploidie

DCC – deletovaný gen u 70-80% nádorů, úloha v zástavě G2/M a apoptóze

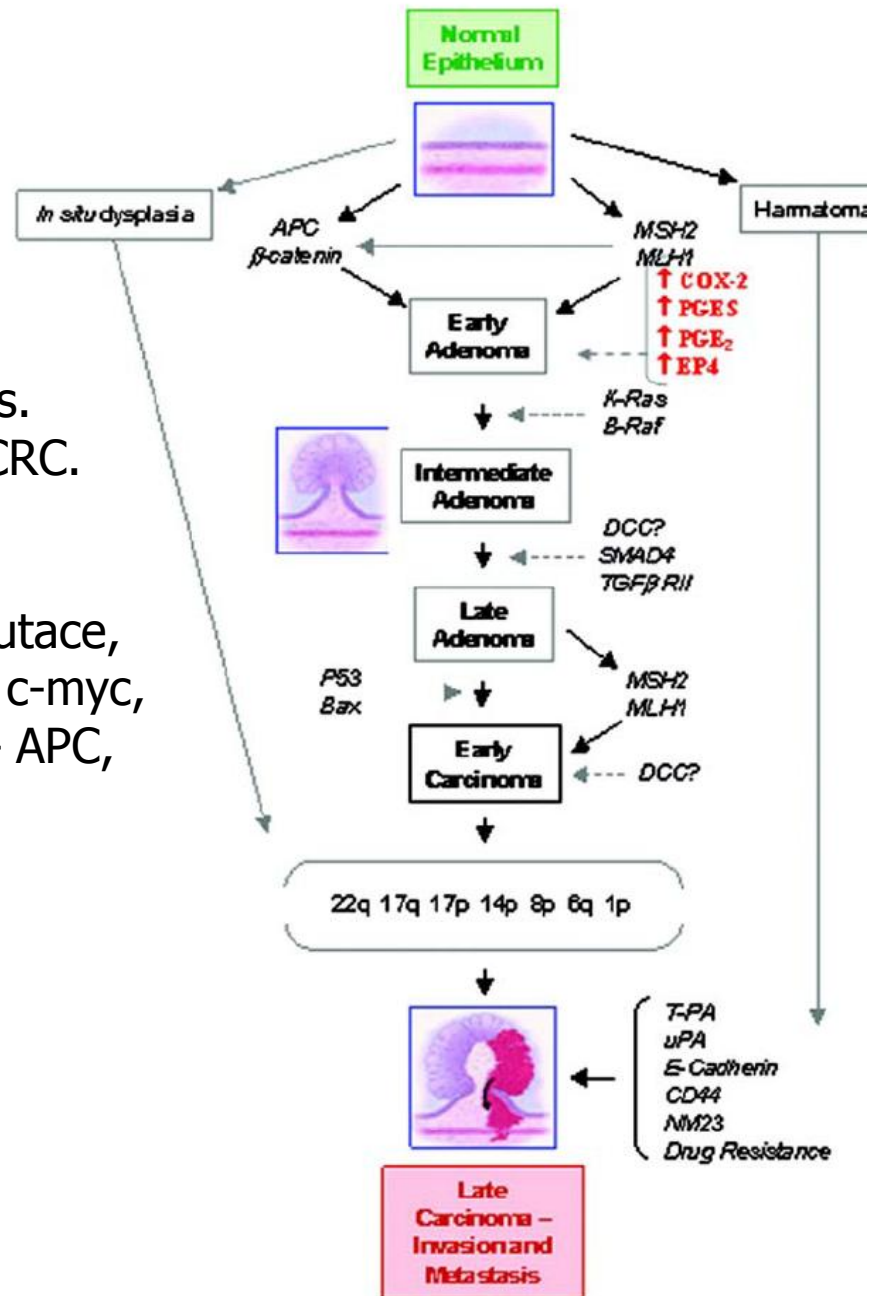
- **Geny reparace DNA** – MMR mismatch repair (hMSH2, hMLH1)

# Rozvoj z adenomu do karcinomu

Komplexní několikastupňový proces.  
Není úplně stejný u různých typů CRC.

Obecně:  
Nutné 4-6 genetických defektů (mutace, deregulace protoonkogenů – k-ras, c-myc, inaktivace nádorových supresorů – APC, p53)

APC – adenomatous polyposis coli  
DCC – deleted in colorectal cancer



# Genetické změny spojené s kolorektální karcinogenezí

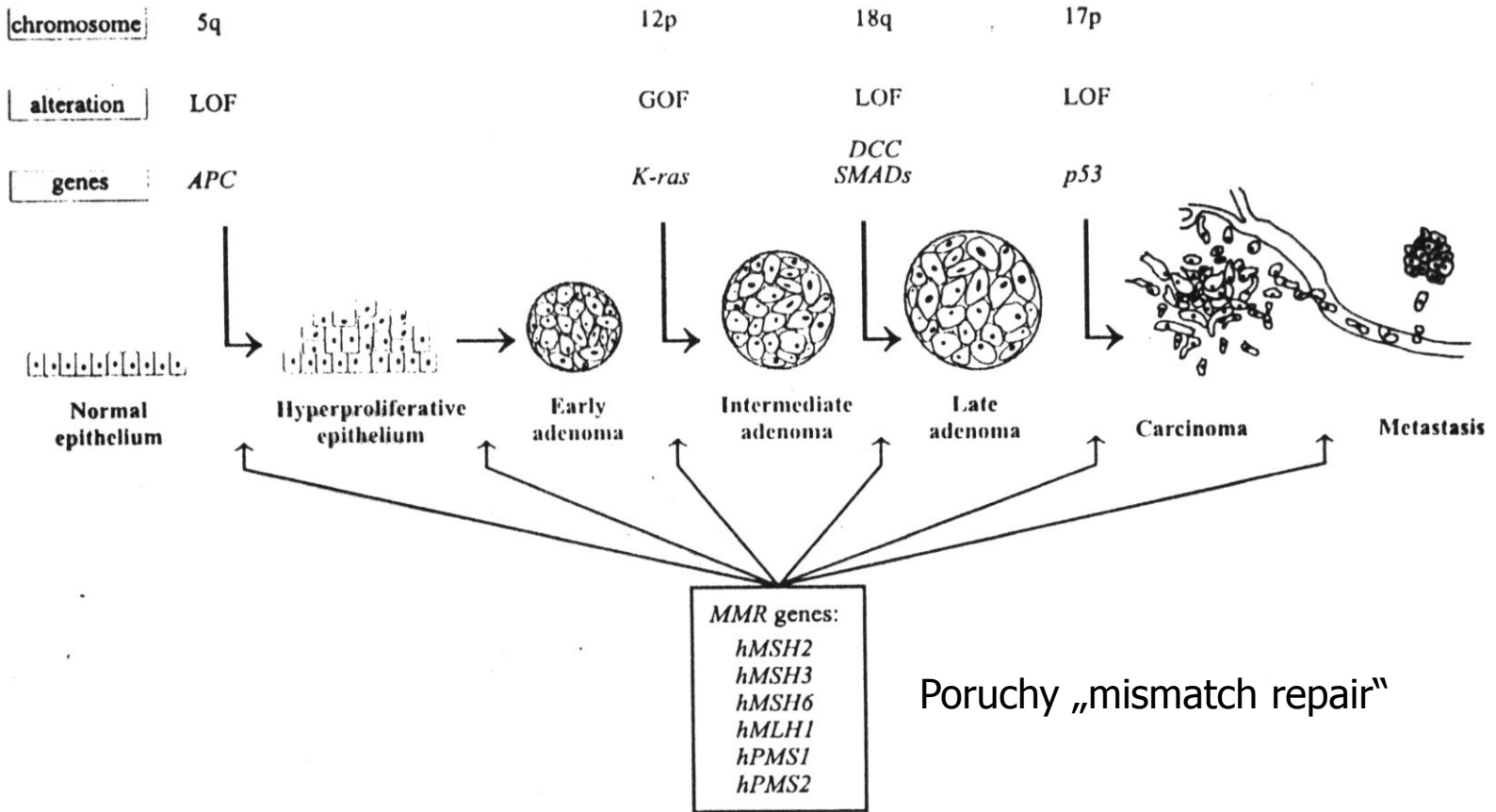


Fig. 1. Genetic changes associated with colorectal tumorigenesis. This process is accelerated by MMR deficiency (see text for details). Abbreviations: LOF, loss of function; GOF, gain of function; MMR, mismatch repair. Reproduced from Kinzler & Vogelstein (2) with modifications.

# Funkce APC (adenomatous polyposis coli) proteinu

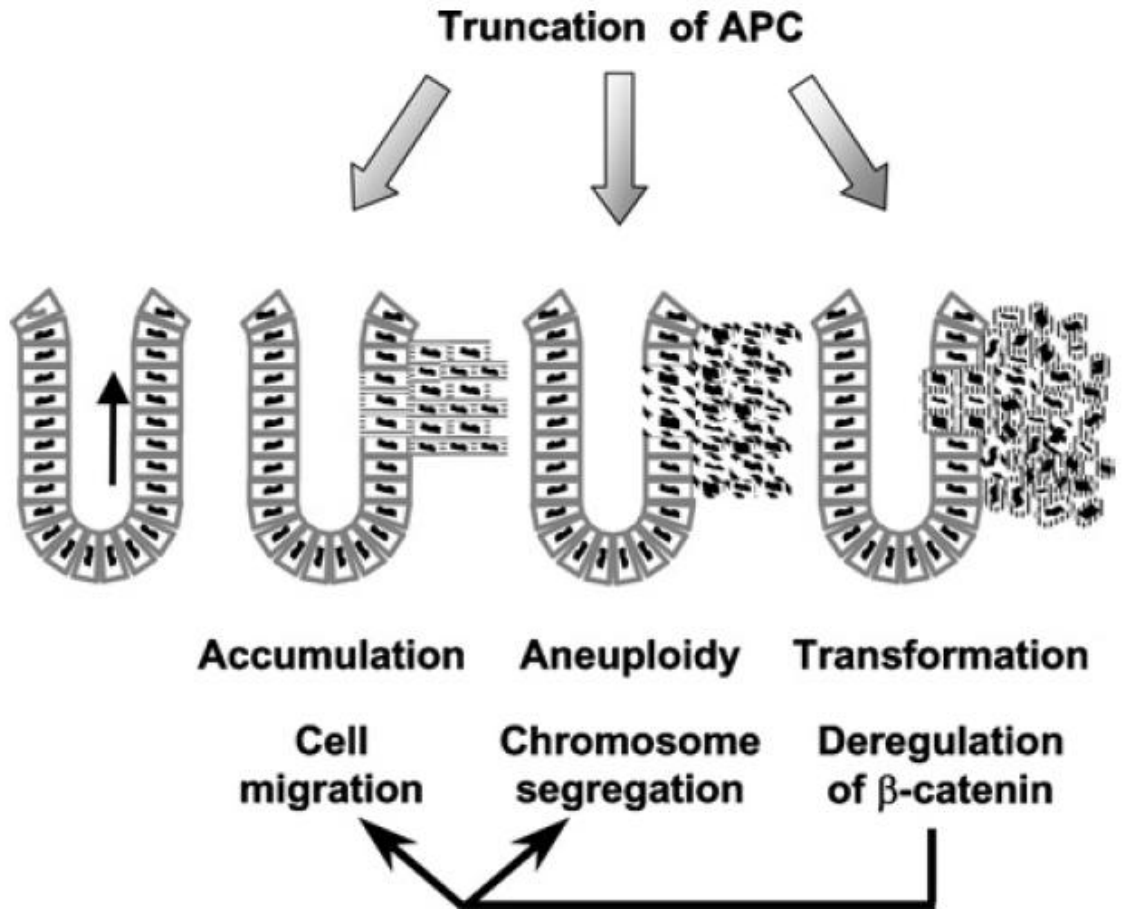
300kD cytoplasmatický protein kódovaný APC genem – často mutovaný v prvotních stádiích CRC (u adenomů)

APC interaguje s řadou buněčných proteinů a drah a přispívá tak k regulaci diferenciaci, migrace, proliferace a adheze. Jeho mutace tak ovlivňuje všechny tyto procesy.

- Regulace signálu indukovaného beta-keninem (regulace Wnt dráhy)
- Regulace buněčné adheze prostřednictvím beta-keninu a E-kadherinu
- Regulace migrace buněk interakcemi s mikrotubuly a F-aktinem
- Blok buněčného cyklu zřejmě přímou inhibicí jeho komponent

# Mutace genu APC

- vede ke změnám cytoskeletu a deregulaci beta-kateninu
- ovlivnění migrace buněk a mitotického vřeténka – aneuploidie
- deregulace beta-kateninu – poruchy diferenciace a genové exprese – transformace
- Zvýšená hladina beta-kateninu – neschopnost APC vazby na mikrotubuly – deregulace migrace buněk a segregace chromozómů.



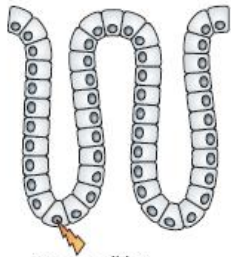
## Interakce buněk kolonových krypt s látkami vznikajícími v krvi nebo v lumenu

- Mutace genu APC v kmenových buňkách jako výsledek působení látek z krve nebo zárodečné mutace, produkuje abnormality v buněčné proliferaci, migraci a adhezi.
- Abnormální buňky se akumulují na vrcholu krypt, tvoří se aberantní fokusy krypt (ACF), které vyčnívají do proudu stolice.
- Zvyšuje se pravděpodobnost dalších mutací kontaktem proliferujících buněk s fekálními mutageny a adenomy se tvoří postupnou klonální expanzí.



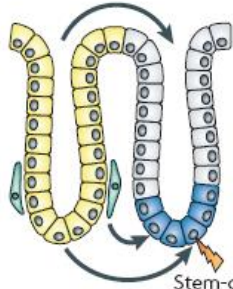
# Vývoj polyklonality adenomů v kolonu

a Normal crypts



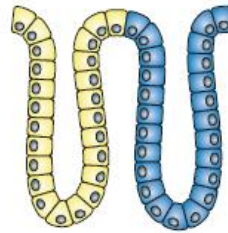
Stem-cell hit

b Monocryptal adenoma

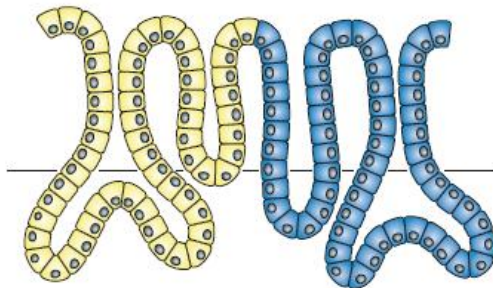


Stem-cell hit

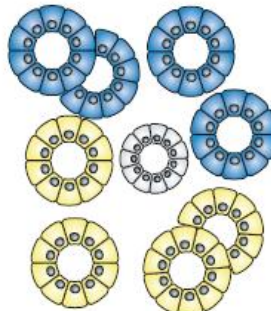
c Polyclonal microadenoma



d

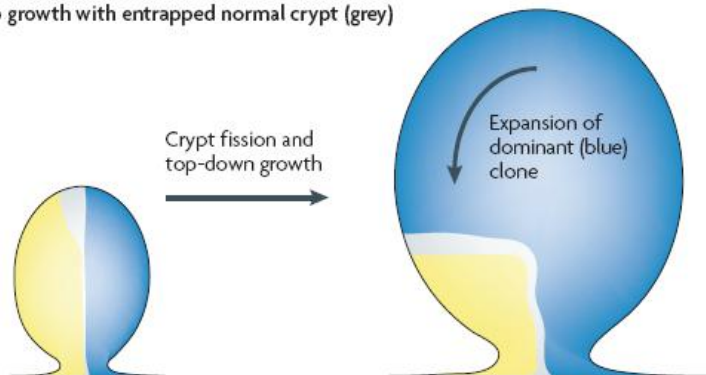


Longitudinal view



En-face view

e Polyp growth with entrapped normal crypt (grey)



a) Mutace kmenové buňky  
např. v genu APC

b) Kolonizace krypty buňkami APC-/-  
a vznik monokryptálního adenomu

c) Polyklonalita vzniká v důsledku  
krátkodobé interakce zřejmě  
změnou signálování buněk  
spojených s lamina propria – mutace  
v přilehlé kryptě

d) Expanze adenomu

e) Expanze dominantního klonu vede  
ke vzniku monoklonálního nádoru



# Epigenetické změny

## Hypo- nebo hypermetylace promotorů

**Hypometylace** – obecný a raný děj – odpovědná např. za overexpresi k-ras

**Hypermethylace** – inaktivace nádorově supresorových genů

## Deregulace růstových faktorů

**TGF beta** – negativní růstový faktor epiteliálních buněk – zástava v G1 fázi, receptor I a II signálování přes SMAD proteiny

Inaktivační mutace signální dráhy – poruchy apoptózy- progrese adenom-karcinom.

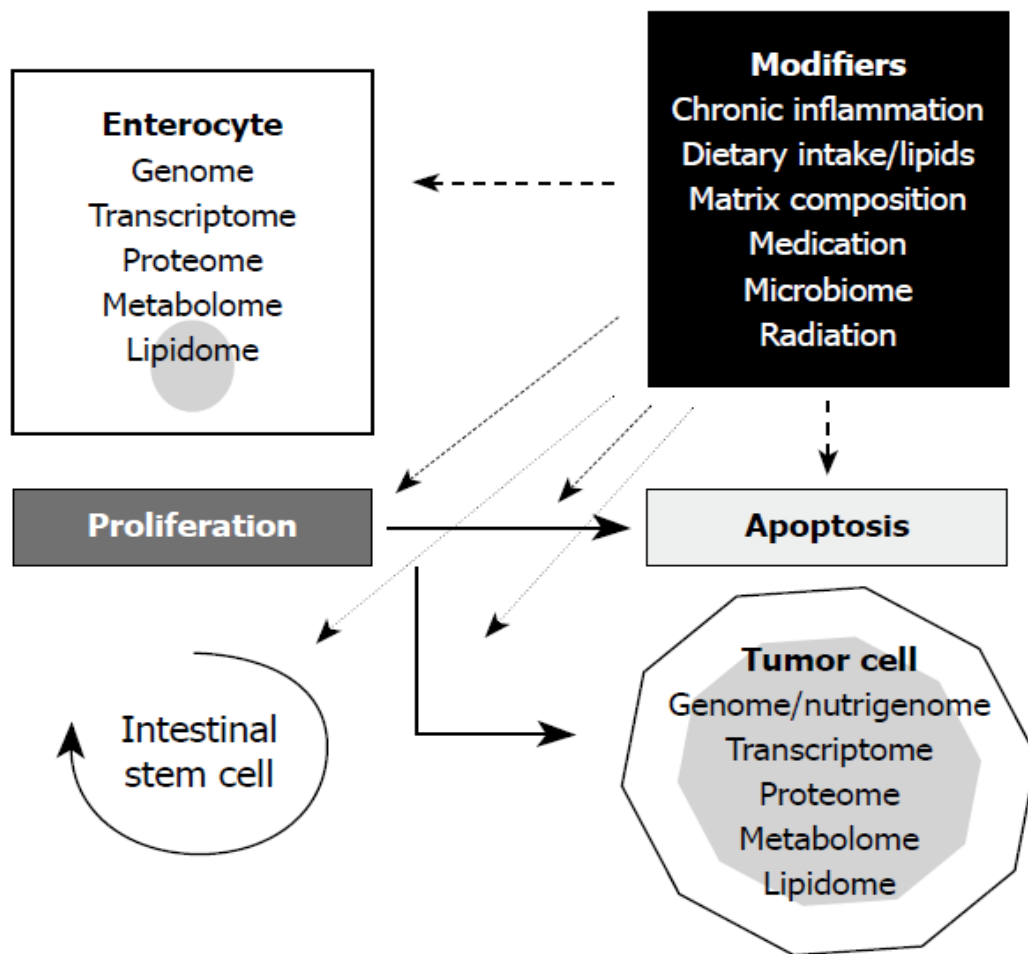
## Zánětlivé onemocnění střeva (IBD)

Nádory často vznikají v prostředí zánětu

Produkce prozánětlivých cytokinů – TNF alfa, IL-1, -6, -8, ROS, prostaglandiny – podpora, poškození DNA, angiogeneze, inhibice apoptózy a invaze.

Úloha **transkripčního faktoru NFκB**

# Modifikátory kolorektální karcinogeneze



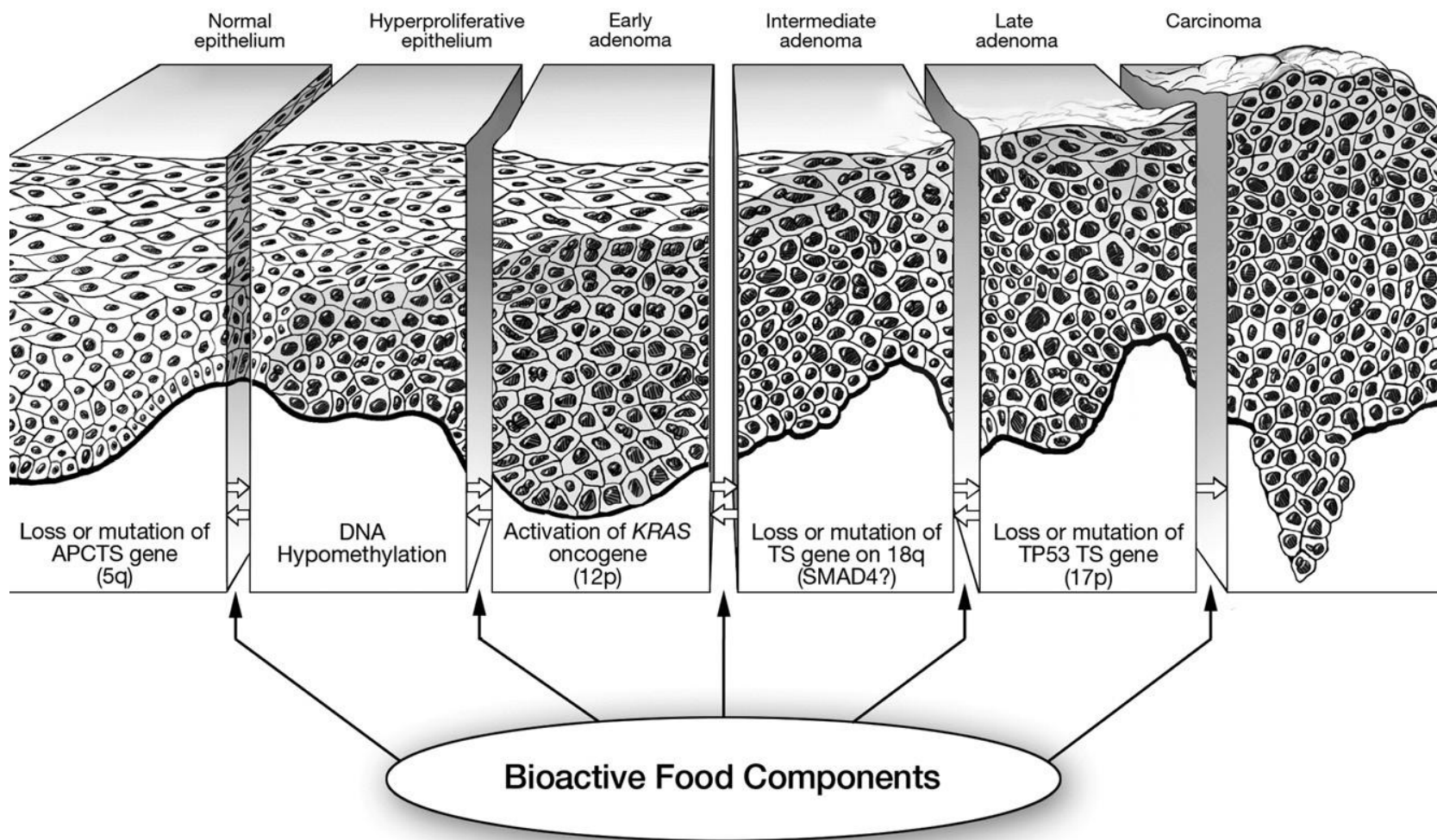
Řada faktorů (chronický zánět, výživa - lipidy, složení matrix, medikace, bakterie, záření) ovlivňuje základní molekulární dráhy a tím i délku života, proliferaci a apoptózu enterocytů.

Tyto **dráhy a molekulární entity** (genom, transkriptom atd.) určující chování buněk jsou **vystaveny buněčnému stresu a fungují jako modifikátory**. Podobně jsou ovlivňovány i střevní kmenové buňky.

Aberantní modifikace hraje důležitou úlohu v CRC.

**Nutrigenom** nádorových buněk odráží modifikaci genomu buněk složkami diety a expresi tzv. modifikátorových genů.

Ve všech stádiích rozvoje karcinomu se mohou uplatňovat **bioaktivní složky potravy**. Mohou jak brzdit tak stimulovat progresi jednotlivých stádií.



# Faktory vnějšího prostředí

## ❖ Výživa

- celkový kalorický příjem a frekvence příjmu potravy
- obsah a kvalita tuků v potravě (působení žlučových kyselin, obsah a kvalita nasycených a nenasycených tuků, lipidová peroxidace, zvýšená tvorba prostaglandinů)
- ochranný vliv vlákniny (vazba karcinogenů, zkrácení doby tranzitu střevem, snížení pH)
- vitaminy a další mikrokomponenty živin (vit. A, C a E a selen jsou antioxidanty)
- konzumace alkoholu a kávy
- kouření (hlavně doutníky a dýmky)
- potravinové mutageny (zejména heterocyklické aminy ve vařeném a pečeném masu a tucích)
- konzumace masa a vajec (vyšší konzumace je riziková – vepřové, hovězí, jehněčí)

## ❖ **Fyzická aktivita**

- nedostatek je rizikovým faktorem
- předpoklad modifikace diety s vysokým obsahem tuků

## ❖ **Profesionální faktory**

- profese zdrojem látek zvyšujících riziko nádorů kolorekta (zejména kovoprůmysl, automobilový a dřevařský průmysl)

## ❖ **Věk** (zvýšený výskyt s věkem)

## ❖ **Neefektivní imunitní systém**

# Chemoprevence

Nesteroidní protizánětlivé látky (NSADs),  
Antioxidanty; vápník; selen; folát, atd.

## Mastné kyseliny s krátkým řetězcem (SCFA)

- C2-5 organické mastné kyseliny (acetát, propionát, **butyrát**)
- vznikají bakteriální anaerobní fermentací vlákniny a účastní se regulace funkcí a cytokinetiky v kolonu
- butyrát - významný pro udržení homeostázy ve střevní tkáni regulací exprese genů spojených s regulací proliferace, diferenciaci a apoptózy (microarray analýza – změny exprese 19 400 genů), inhibitor histon deacetyláz (HDAC), exportní protein MCT1
- butyrát slouží jako zdroj energie pro normální kolonocyty a indukuje diferenciaci a apoptózu neoplastických kolonocytů *in vitro* a *in vivo*



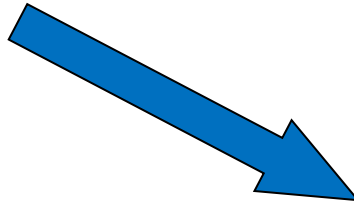
**Vláknina** → **mikrobiální fermentace** →

Mastné kys. s krátkým řetězcem



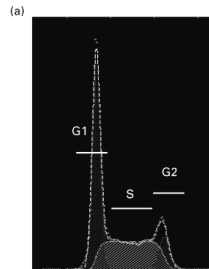
**Psyllium**

Rozdílné účinky

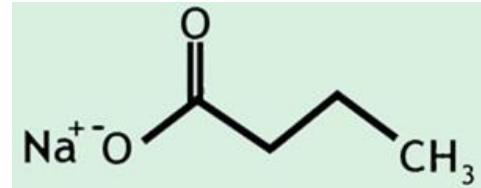


**normální kolonocyty**

- zdroj energie
- zvýšená proliferace
- omezená apoptóza



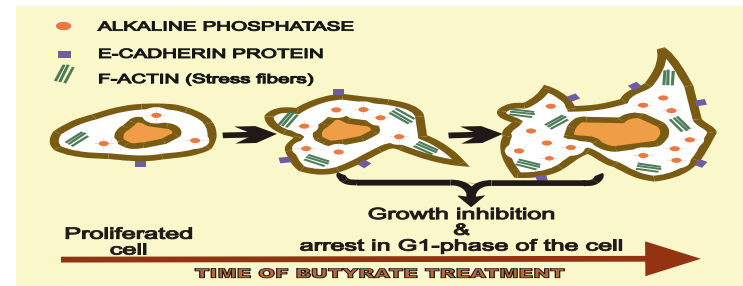
**Butyrát sodný**



ovlivnění genové exprese  
deacylace histonů

**Nádorové buňky kolonu**

- snížení proliferace
- indukce diferenciacce
- indukce apoptózy



**! Vliv na karcinogenezi kolonu !**



# Vliv folátu – účinky poškození DNA, reparace a metylace na karcinogenezi kolonu

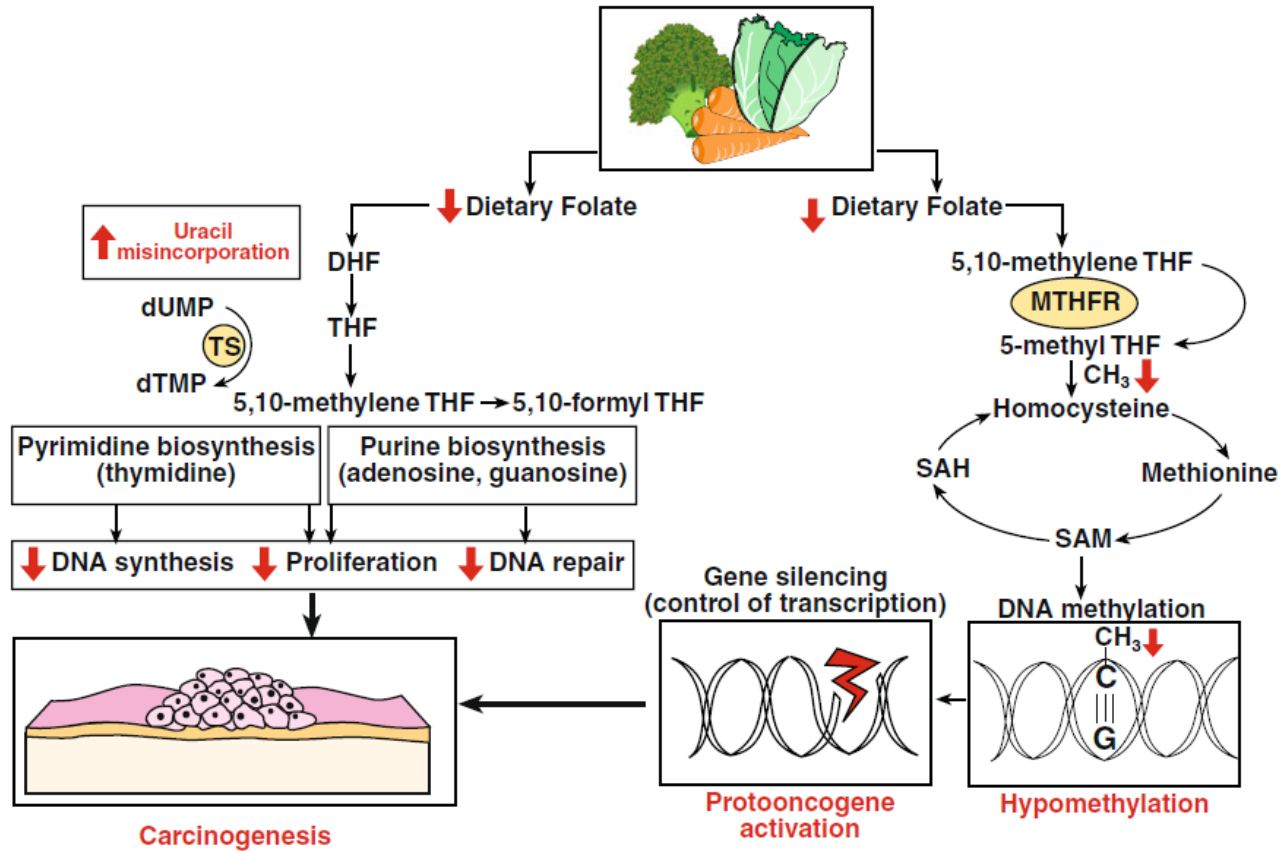


Fig. 1 Folate and one-carbon metabolism: regulation of DNA synthesis, repair and methylation. A simplified scheme describing how dietary and cellular folates mediate normal DNA synthesis, repair and methylation and how folate depletion impacts on these processes. *DHF* dihydrofolate, *THF* tetrahydrofolate, *5,10-methylene THF* 5,10-methylenetetrahydro-

folate, *5,10-formyl THF* 5,10-formyltetrahydrofolate, *5-methyl THF* 5-methyltetrahydrofolate, *SAM* s-adenosylmethionine, *SAH* s-adenosylhomocysteine, *MTHFR* methylenetetrahydrofolate reductase, *dUMP* deoxyuridine monophosphate, *TMP* thymidine monophosphate, *TS* thymidylate synthase



# Cytokiny a signální dráhy

## Úloha cytokinů

Důležité endogenní faktory ovlivňující kolorektální karcinogenezi

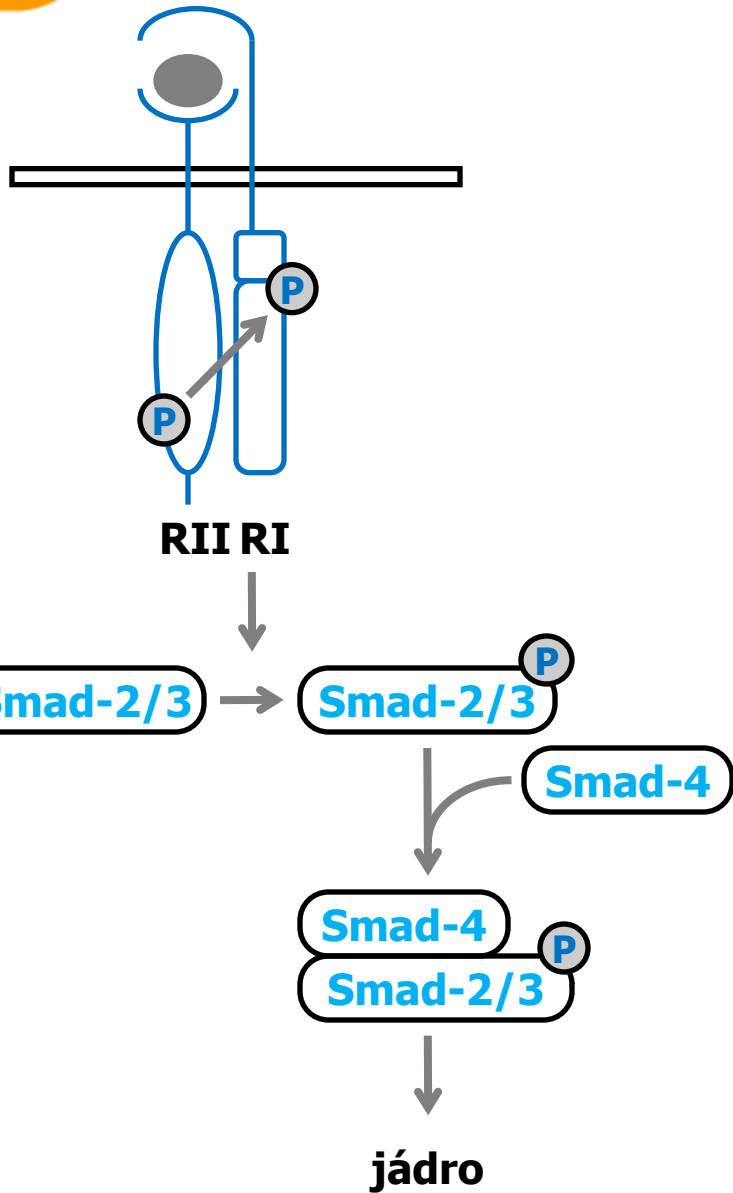
**TNF-family** (TNF- $\alpha$ , Fas ligand, TRAIL – TNF relating apoptosis inducing factor)

**TGF-family** (TGF- $\beta$ )

EGF – epidermální růstový faktor

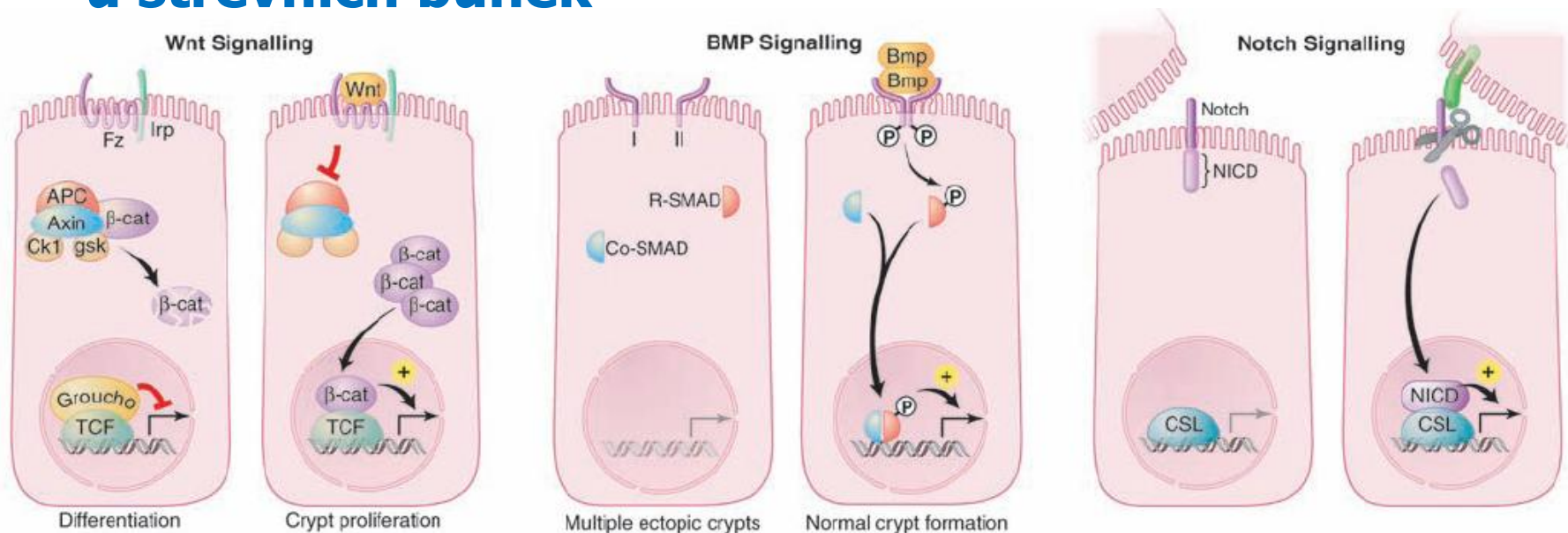
**Tumour necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ), interleukiny**

- multifunkční cytokin
- jeden z hlavních mediátorů zánětu
- TNF- $\alpha$  je produkován makrofágy a dalšími buňkami imunitního systému
- koncentrace TNF- $\alpha$  v kolonu je zvýšena během chronického zánětu (ulcerativní kolitida nebo Crohnova choroba)
- úloha v nádorové kachexii
- existuje interakce mezi cytokiny a dietetickými faktory – mastné kyseliny a eikosanoidy



TGF-beta signální komponenty	Úloha v kolorektální karcinogenezi
TGF-beta	ztráta citlivosti nádorových buněk kolonu k růstově inhibičním účinkům TGF-beta
	antisense TGF-beta1 zvyšuje tumori-genicitu lidských nádorových buněk kolonu
TGF-betaRII	mutovaný v nádorech kolonu a v nádorových liniích odvozených od kolorektálního karcinomu s mikrosatelitní nestabilitou
	obnovení exprese RII může zvrátit transformovaný fenotyp
Smad2	mutovaný ve sporadickém kolorektálním karcinomu
Smad3	u Smad3 <sup>-/-</sup> myši se vyvíjí metastázující kolorektální nádor
	ztráta heterozygotnosti ve dvou ze 17 zkoumaných nádorů (1 sporadický a 1 HNPCC)
Smad4	inaktivace Smad4 v APC myších posiluje nádorovou progresi
	mutovaný v lidských nádorech kolorekta <i>in vivo</i>
	mutovaný u familial iuv. polypózy

# Regulace (deregulace) transkripčních faktorů u střevních buněk



**Fig. 3.** Wnt, BMP, and Notch pathways control target gene transcription. **(Left)** Wnt-responsive cells carry a receptor complex consisting of a frizzled seven-transmembrane receptor (Fz) and Lrp5 or Lrp6. In the absence of secreted Wnt factor (left), the destruction complex (APC, axin, and the kinases CK1 and GSK3  $\beta$ ) induces degradation of cytoplasmic  $\beta$ -catenin. Tcf complexed to corepressors such as groucho represses specific Wnt target genes. Receptor engagement (right) blocks the destruction complex;  $\beta$ -catenin accumulates and binds to Tcf in the nucleus to activate transcription of Wnt target genes. **(Center)** Type I

and type II BMP receptors are not complexed in the absence of signal. Secreted BMP factors bring the two receptors together, ultimately leading to the phosphorylation of R-SMADs, their association with co-SMAD, translocation to the nucleus, and subsequent activation of BMP target genes in the nucleus. **(Right)** When Notch receptor meets its cell-bound ligand (jagged or delta), sequential proteolytic steps lead to the release of its intracellular domain (NICD), which travels to the nucleus, where it complexes with the transcription factor CSL to activate Notch target gene transcription.

**Dráha Wnt** – bez stimulace vnějším faktorem Wnt - normální degradace beta-kateninu – žádný signál

**Dráha BMP** – absence signálu sekretovaným faktorem BPM – nedochází ke spojení receptorů I a II – žádný signál

**Dráha Notch** – bez vazby Notch receptoru na ligand vázaný k buňce nedochází k proteolýze a uvolnění vnitrobuněšné domény NICD– žádný signál

# Fungování signální dráhy beta katenin – Tcf/Lef v normální a *Apc*<sup>-/-</sup> kryptě

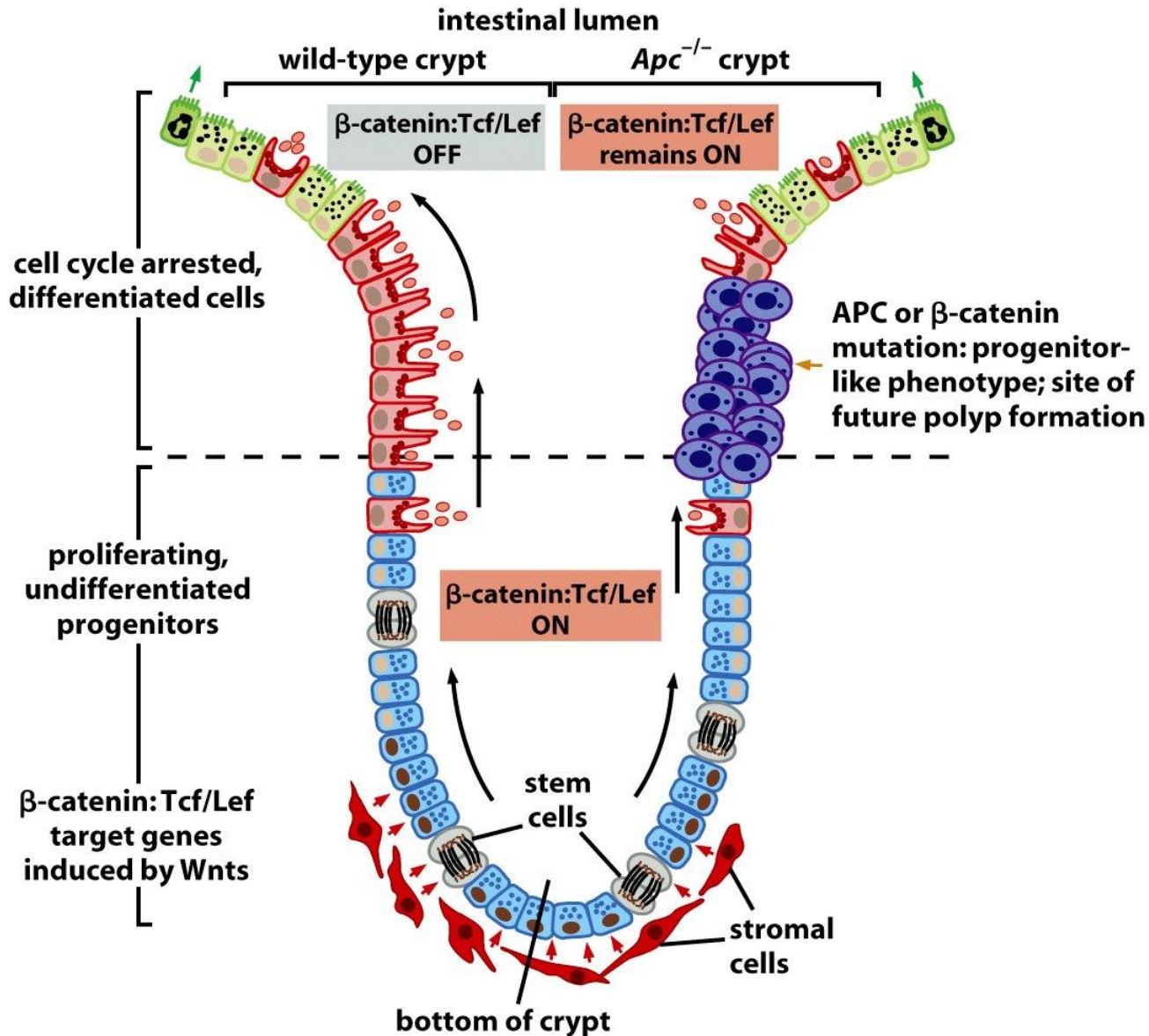


Figure 7.24a *The Biology of Cancer* (© Garland Science 2007)

# Model signálů dráhy Wnt

## Normální stav

Regulace transkripce drahou beta-kateninu.

Komplex APC, axin GSK3  
Fosforylace a dgradace beta-k.

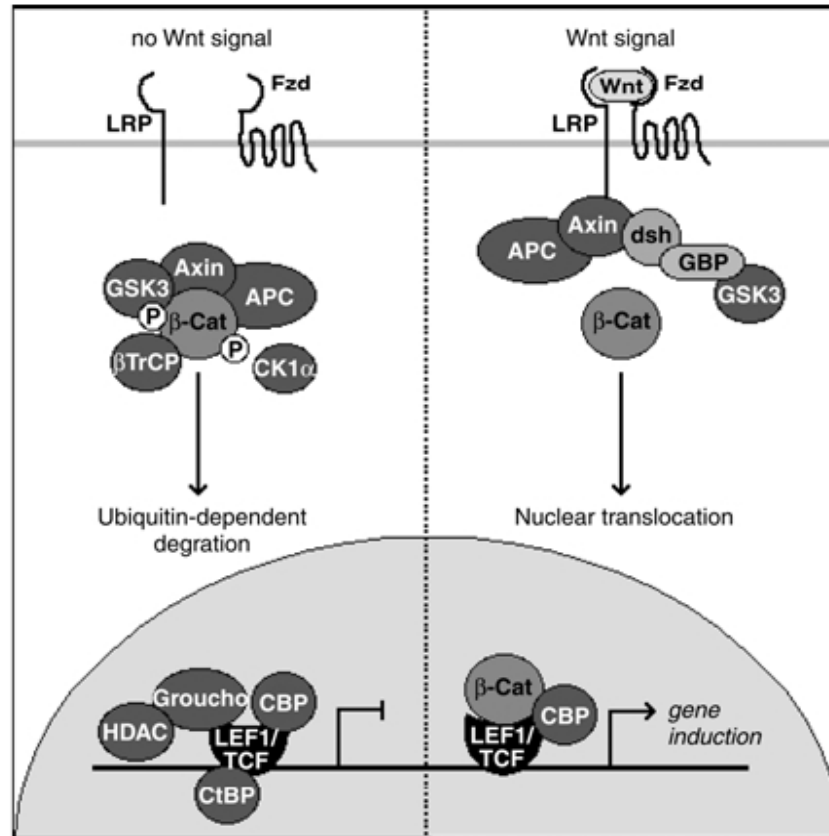


Figure 2. A model of Wnt signaling. In the absence of Wnt ligand (left panel) APC, Axin and GSK3 form a complex that results in  $\beta$ -catenin phosphorylation and degradation. Binding of Wnt to the Frizzled receptors (right panel) results in stabilization of  $\beta$ -catenin that then accumulates in the nucleus where it associates with LEF1/TCF transcription factors to regulate gene expression.

## Podpora karcinogeneze

Deregulace:

Vazba Wnt na Frizeled receptory  
Stabilizace beta-k.  
Akumulace v jádře  
Aktivace LEF1/TCF transkripčních faktorů



# Schéma Wnt/beta kateninové dráhy

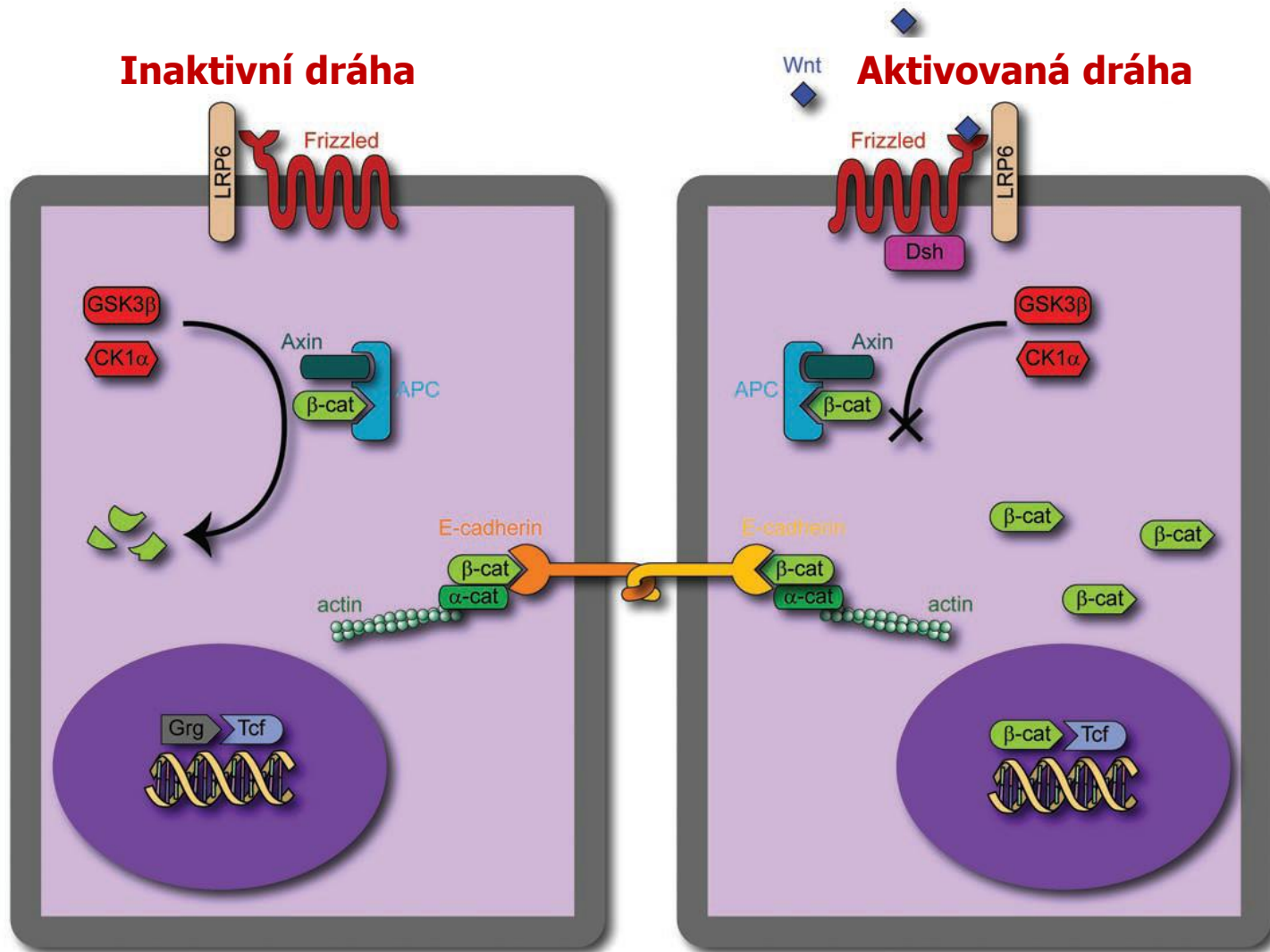
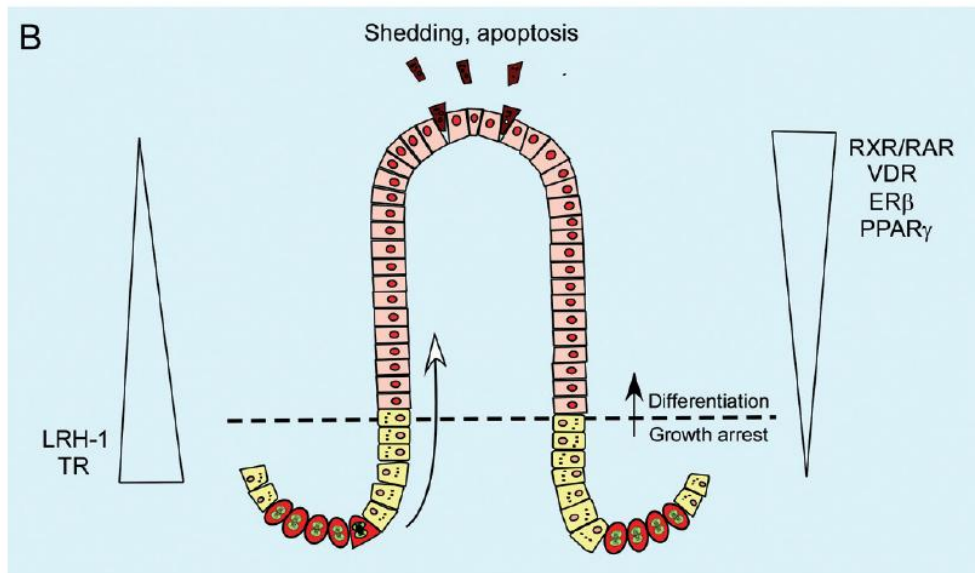
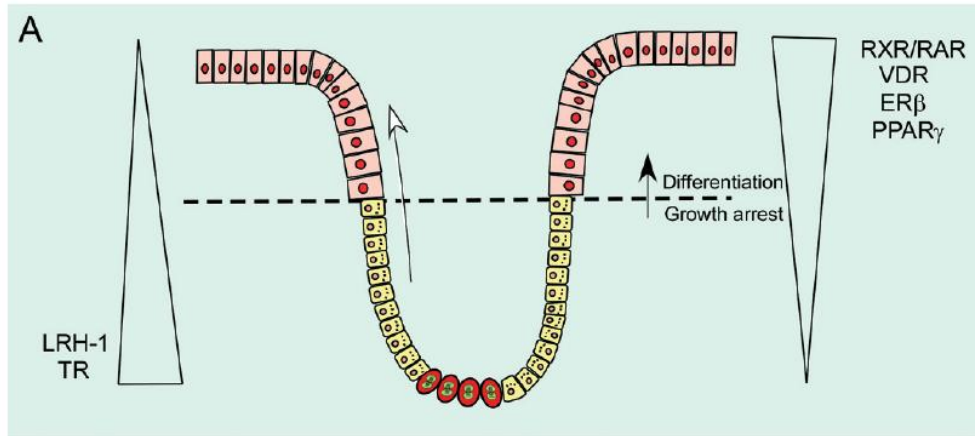


Figure 1. Schematic of Wnt/ $\beta$ -catenin pathway. (Left) In a naïve cell,  $\beta$ -catenin, when produced, binds to the APC/Axin complex, and is phosphorylated first by CK1 $\alpha$ , then by GSK3 $\beta$ . This phosphorylation leads to inactivation. The Tcf factor in the nucleus is bound by Groucho, a member of the Grg transcription factor family, which inhibits transcription.  $\beta$ -catenin also has a role in cell-cell adhesion, forming a complex with actin,  $\beta$ -catenin and E-cadherin to form a desmosome. (Right) In contrast, when Wnt is present, it binds to the Frizzled/LRP6 receptor complex, activating Disheveled (Dsh), which acts to inactivate  $\beta$ -catenin degradation, either through sequestering Axin or through inactivation of GSK3 $\beta$ . The accumulation of  $\beta$ -catenin in the cell allows for accumulation in the nucleus, allowing  $\beta$ -catenin to bind to Tcf and activate transcription.



# Obnova střevního epitelu a jaderné receptory

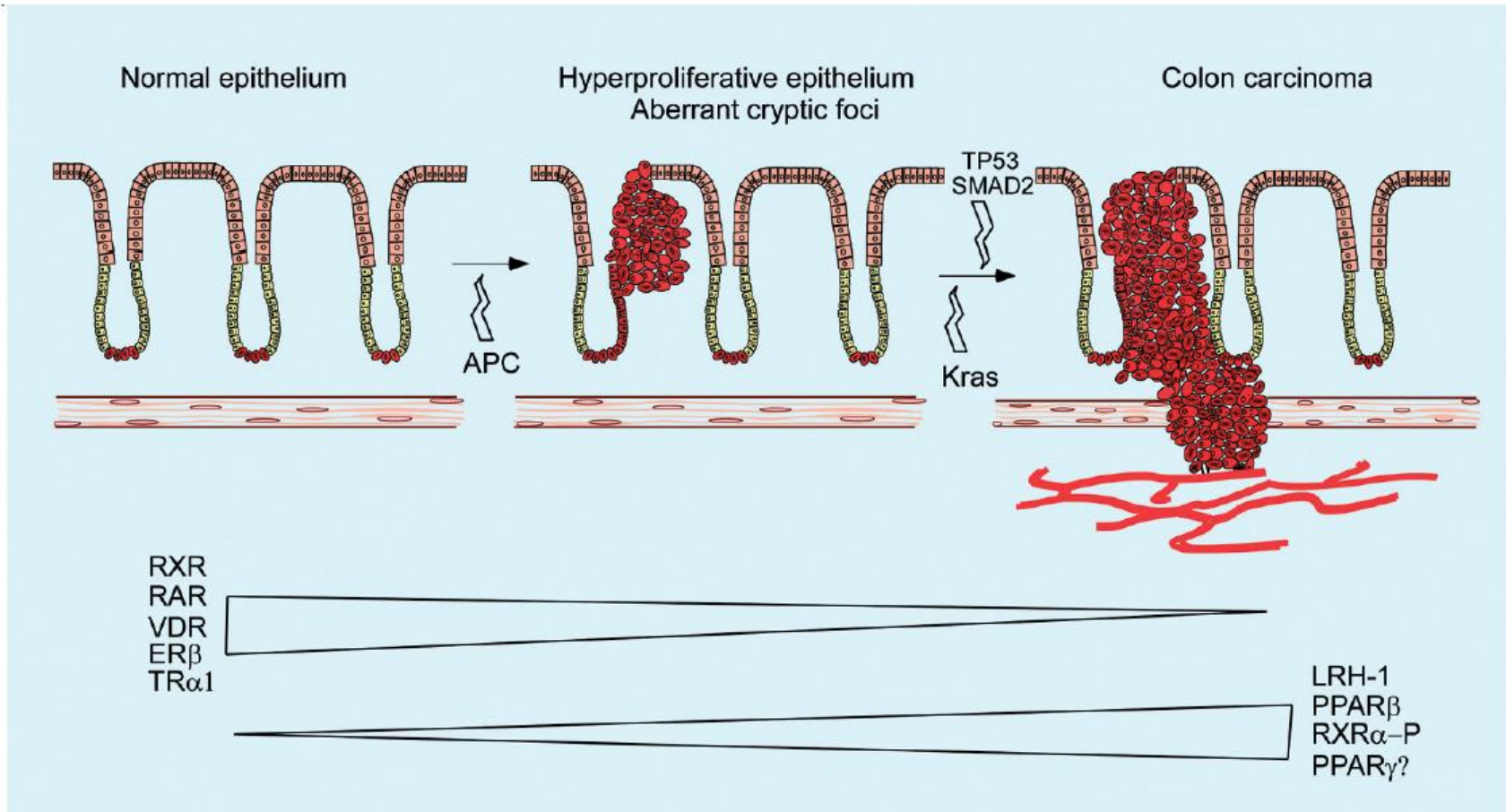


Mature cells
  Progenitor proliferating cells
 
SC
 Stem cells

Hladina jaderných receptorů v různých kompartmentech tlustého (A) a tenkého střeva (B).

LRH-1 – liver receptor homology  
 TR – thyroid hormone receptor  
 RXR/RAR – retinoid x receptor/retinoid acid receptor  
 VDR – vitamin D receptor  
 ER – estrogen receptor  
 PPAR – peroxisome proliferator-activated receptor

# Vývoj nádorů kolonu a exprese jaderných receptorů



TP53 – tumor protein 53

SMAD2 – Small mothers against decapentaplegic homolog 2

# Metabolizmus kyseliny arachidonové

*(AA, 20:4, n-6)*

Mechanismy působení vysoce nenasycených mastných kyselin (PUFAs) zahrnuté v kolorektální karcinogenezi

Přeměna AA katabolizována cyklooxygenázami, lipoxygenázami a monooxygenázami typu cytochromu P450

## Cyklooxygenáza 2 (COX-2)

u kolorektálních karcinomů je zvýšena exprese COX-2 a množství produktu prostaglandinu E2 (PGE2)

## PGE2

- stimuluje růst a inhibuje apoptózu nádorových buněk.
- působí na funkce imunitních buněk (imunoprese) a má prozánětlivé účinky

Nesteroidní protizánětlivé látky (antiflogistika – NSAIDs) inhibují COX-2 a snižují zánět a riziko kolorektálních nádorů

### **Lipoxygenázy - LOX (5-, 12, -15)**

U kolorektálních karcinomů zvýšené zejména produkty 12- a 15- LOX (hydroperoxykyseliny –HPETE)

Produkty AA mohou ovlivňovat cytokinetiku, adhezivitu a invazivitu

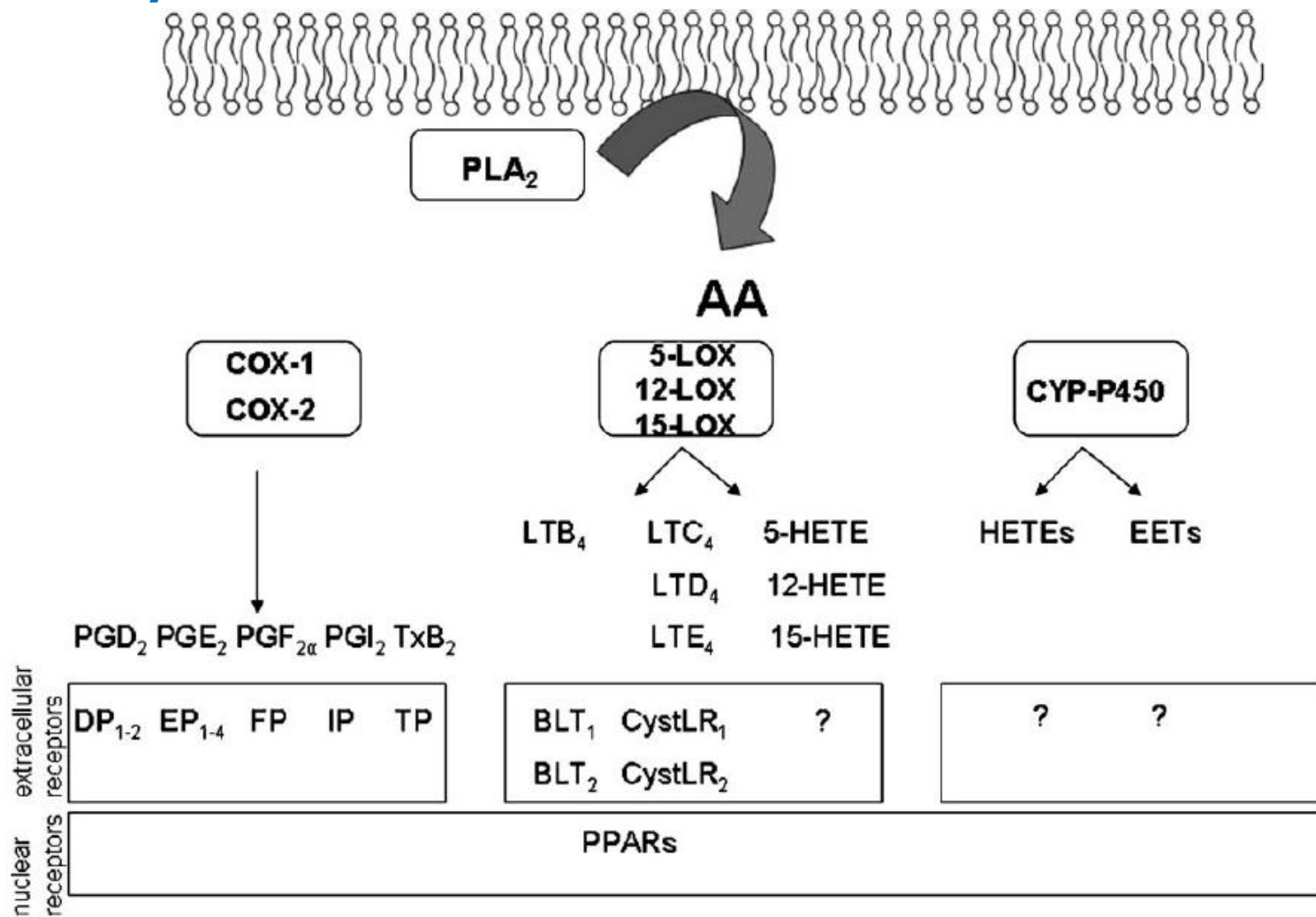
**Změny genové exprese** - aktivace specifických transkripčních faktorů (PPARs, NFκB, AP1)

### **Účinky lipidové peroxidace (LP)**

Produkty LP mohou mít genotoxické účinky a mohou ovlivňovat buněčný cyklus.

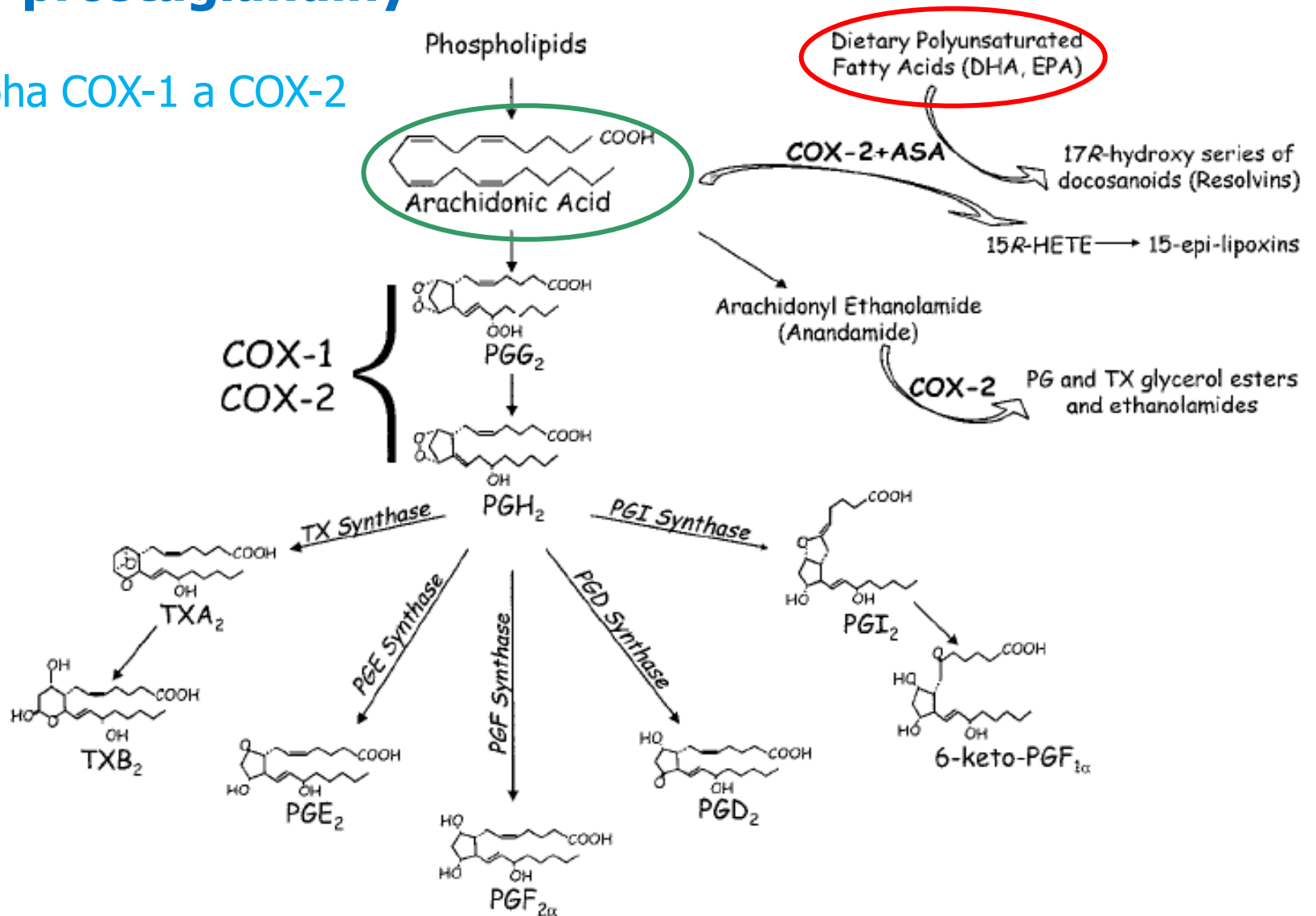
Během LP jsou produkovány reaktivní kyslíkové radikály (ROS), které mohou např. aktivovat NF-κB

# Schéma hlavních enzymů, metabolitů a receptorů dráhy přeměny AA



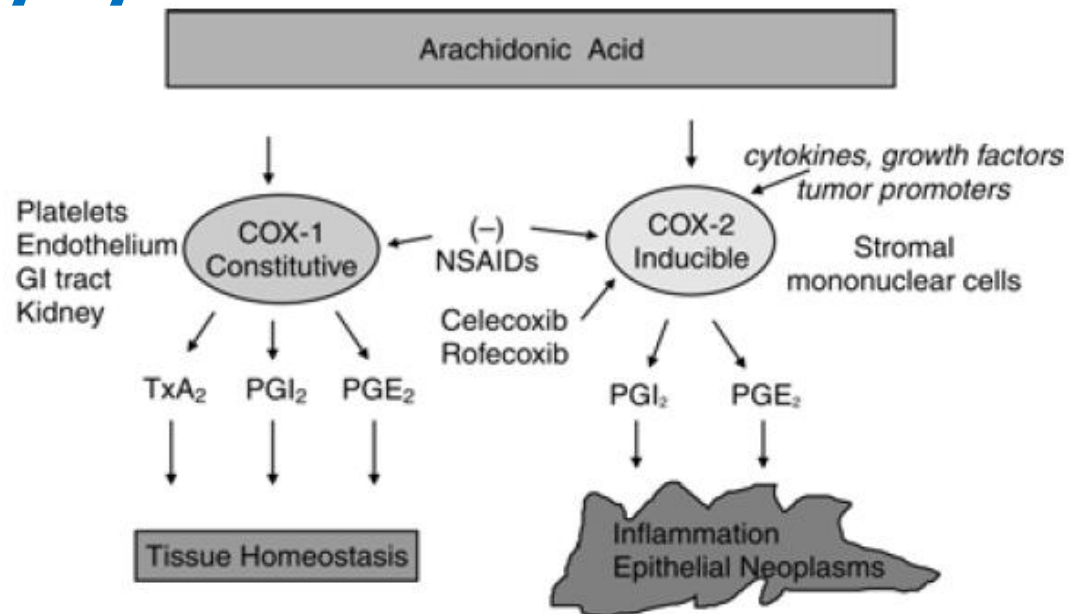
# Dráhy přeměny kyseliny arachidonové v prostaglandiny

## Úloha COX-1 a COX-2





# Konstitutivní COX-1 a indukibilní COX-2 izoenzymy



*Figure 1.* COX isoforms include constitutive COX-1 which is involved in normal tissue homeostasis and inducible COX-2 which is upregulated at sites of inflammation and in colorectal neoplasms. NSAID inhibit both COX isoforms, whereas COX-2 inhibitors are selective for the COX-2 enzyme. TxA<sub>2</sub> = thromboxane.

COX-1 zajišťuje tkáňovou homeostázu,  
COX-2 zvýšena v místech zánětu a u kolorektální neoplasie  
NSAIDs inhibují obě izoformy, selektivní inhibitory COX-2;  
TxA<sub>2</sub> - tromboxan

COX-2 je nadměrně exprimována u 40-90% kolorektálních adenomů a u 90% adenokarcinomů

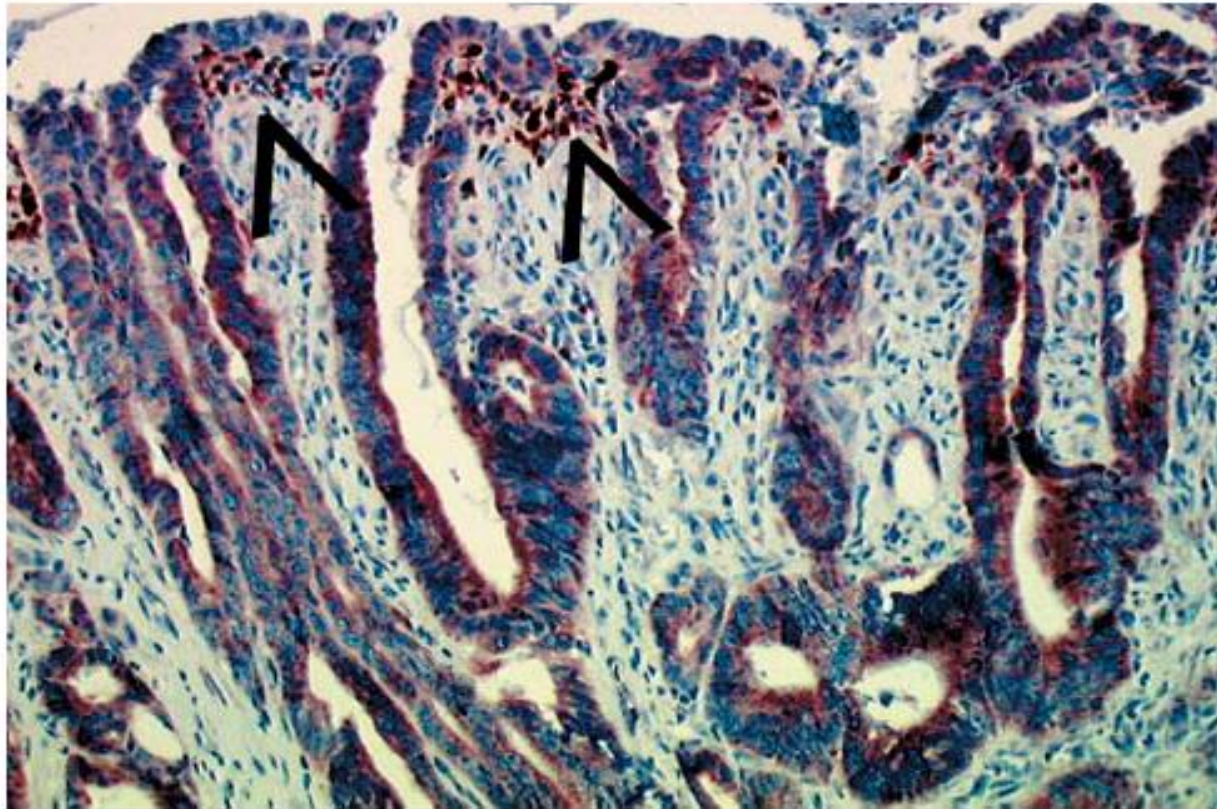


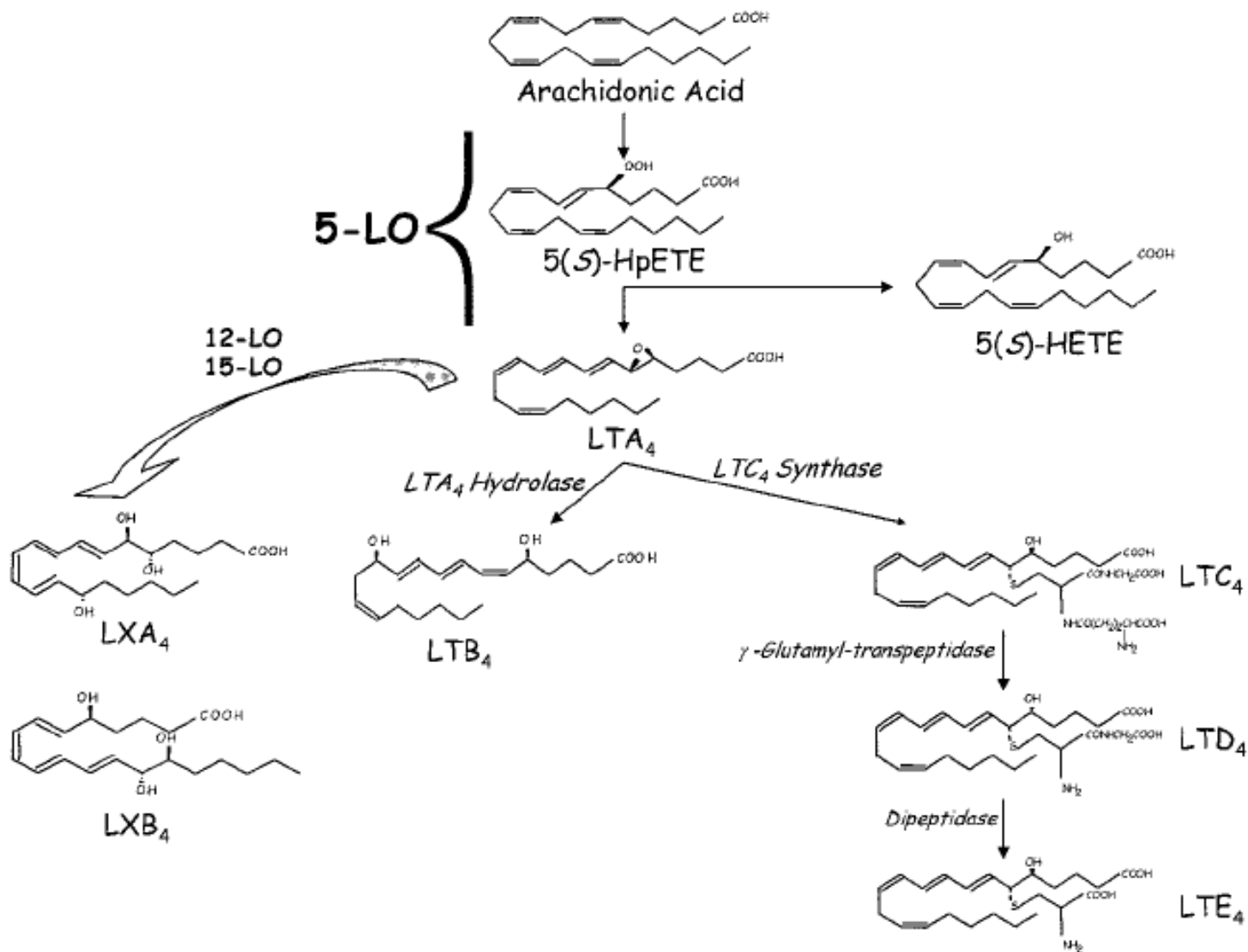
Fig. 2 COX-2 expression in tumoral cells and superficial interstitial cells (*arrows*) in a well differentiated colon adenocarcinoma. Immunohistochemistry,  $\times 200$

**Table 1. COX2 expression in malignant or premalignant human tumours**

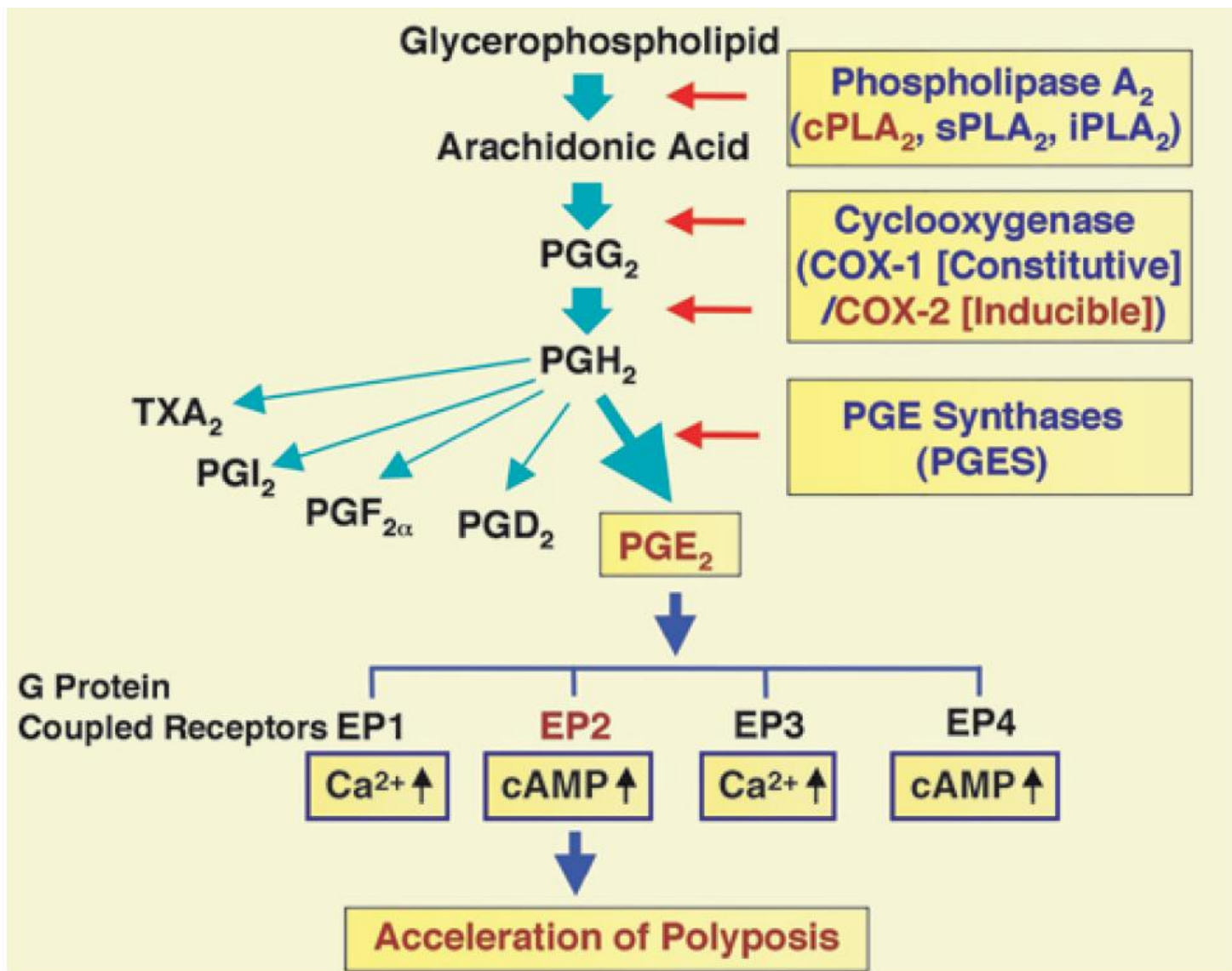
Premalignant or malignant lesion	COX2 expression (%)
Colorectal	80–90
Gastric	80
Oesophageal	70
Hepatocellular (liver cirrhosis)	54 (81)
Pancreatic	67
Head and neck	80
Non-small-cell lung cancer	70
Breast (ductal carcinoma-in-situ)	40 (60)
Prostatic	83–93
Bladder	86
Cervix	43
Endometrial	37
Cutaneous basal cell	25
Cutaneous squamous cell	80
pPNET	100
Glioblastoma multiforme	71–74
Anaplastic astrocytoma (low grade)	44 (30)

References available at <http://image.thelancet.com/extras/03oncl205webfr.pdf>

# Dráha 5-lipoxygenázy – vznik leukotrienů

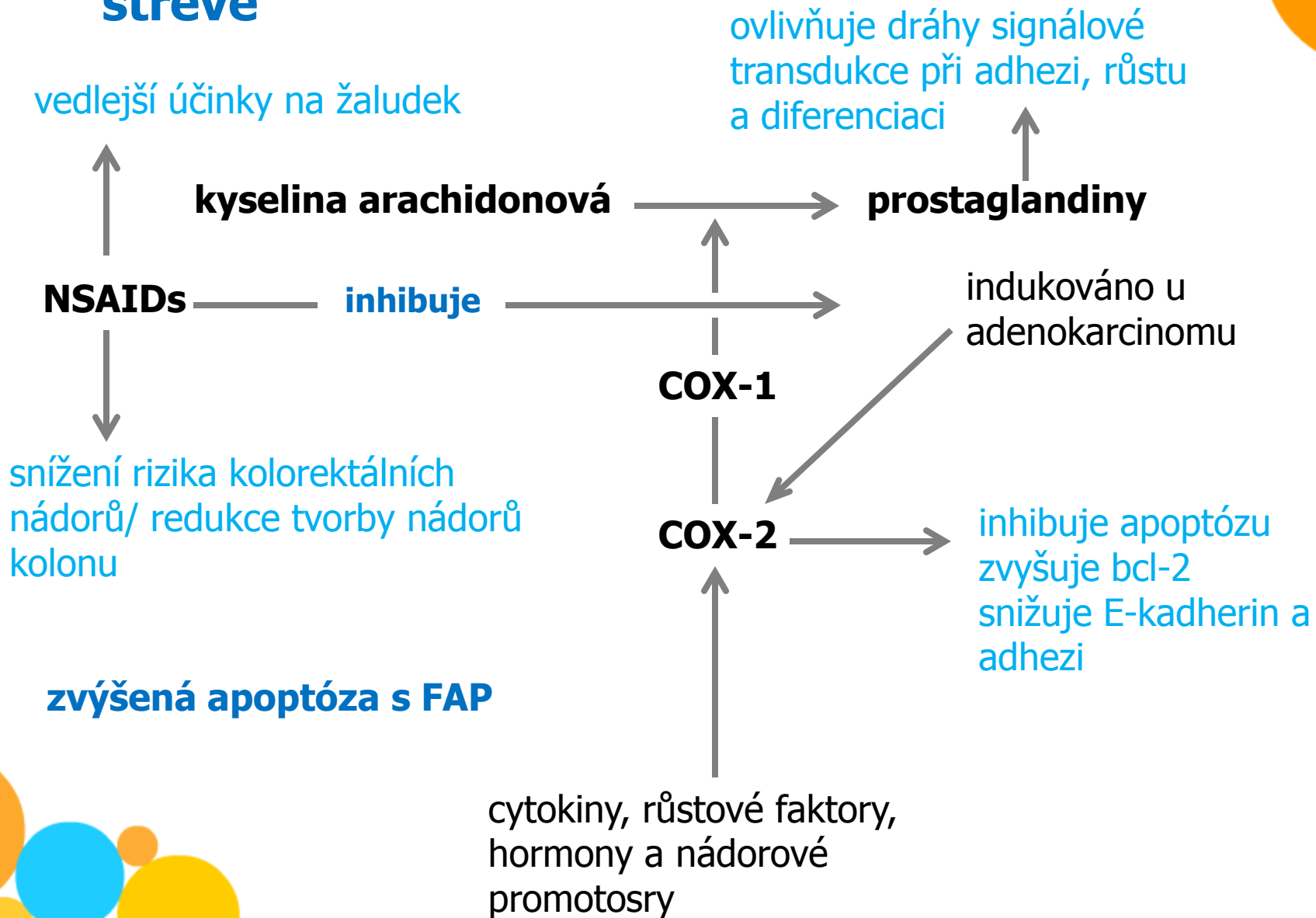


# Metabolismus AA v kontextu vzniku střevní polypózy



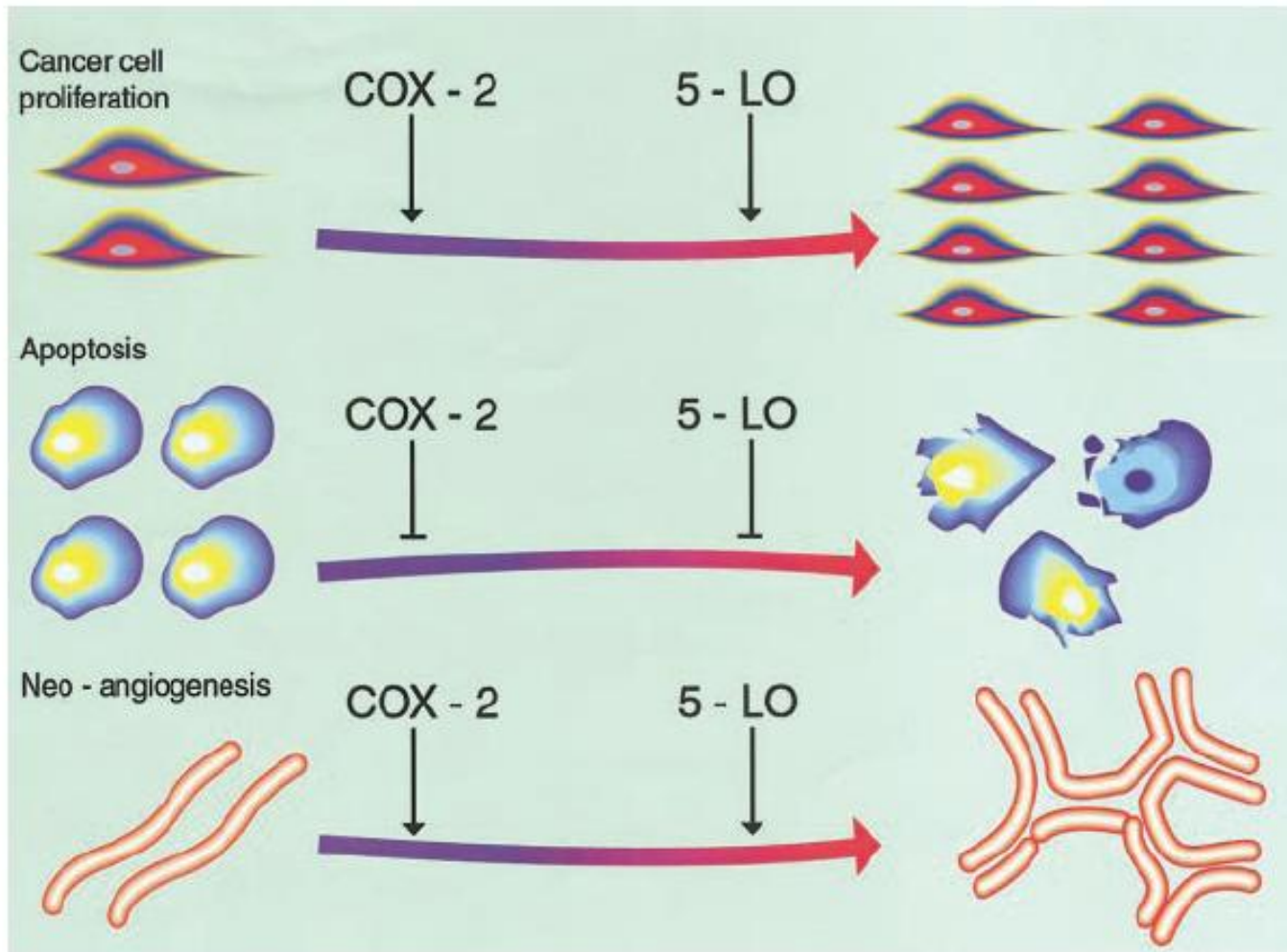


# Účinky COX-2 a vztah k apoptóze v tlustém střevě





# COX-2 i 5-LPO stimuluji buněčnou proliferaci, inhibují apoptózu a indukují neoangiogenezi



# COX-2 v angiogenezi

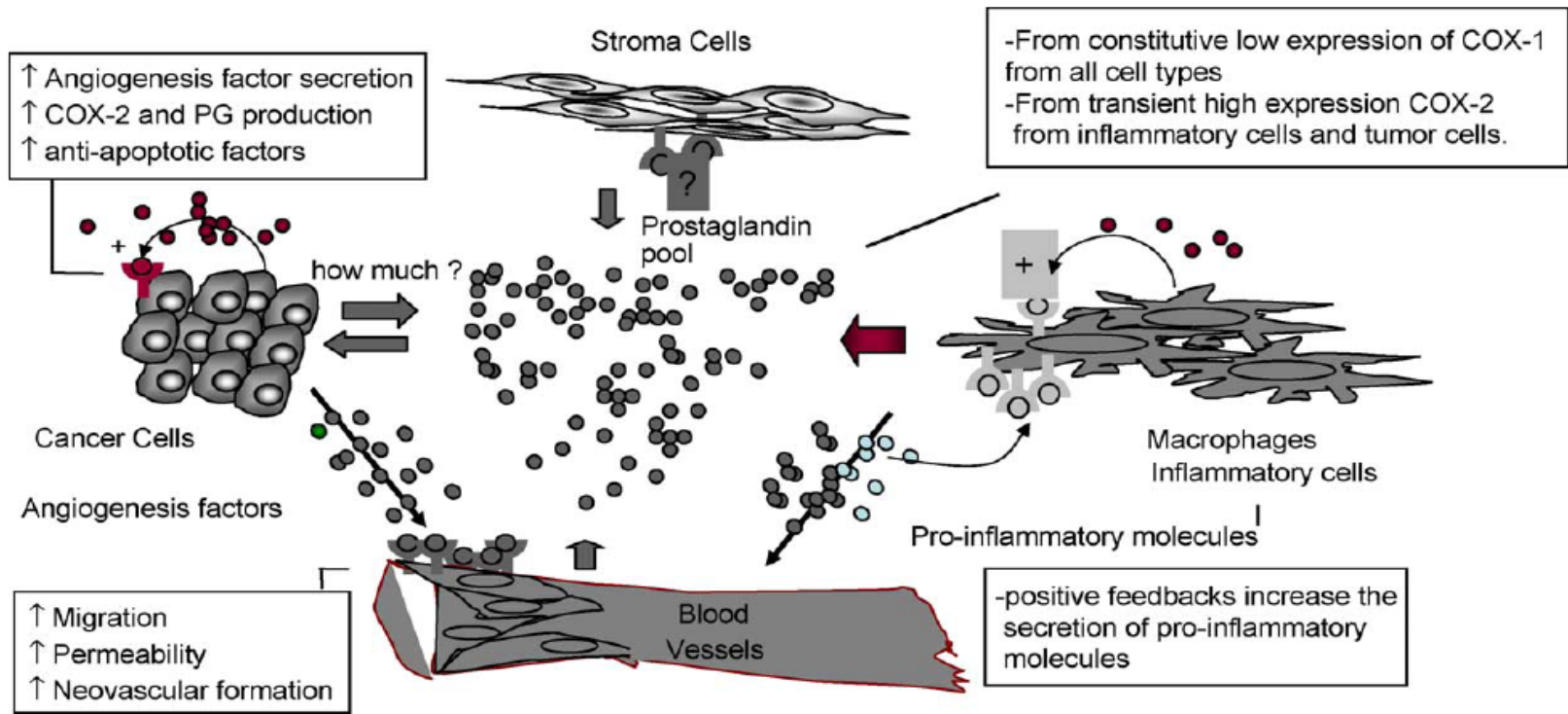


Fig. 1. COX-2 in angiogenesis. This figure models the interactive relationship among cancer cells, endothelial cells and infiltrating inflammatory cells at the site of tumorigenesis. The prostaglandin pool is contributed to by all three different cell types and occasionally stromal cells. The positive feedback through prostaglandin receptors increases COX-2 expression and ensures the continued generation of prostaglandins. In the cancer cell, prostaglandin signaling also results in the production of multiple angiogenesis factors, through which they stimulate neovascular formation at the site of tumorigenesis. In inflammatory cells, prostaglandin signaling stimulates the generation of pro-inflammatory molecules such as IL-2, which further recruits additional circulating monocytes and amplifies the inflammatory response. As a response to increased levels of prostaglandins, angiogenesis factors and pro-inflammatory molecules, endothelial cells proliferate, migrate and undergo tubal formation, providing additional nutrients for oncogenesis as well as a potential route for metastasis.

Interakce mezi nádorovými buňkami, endoteliálními buňkami a infiltrujícími buňkami imunitního systému při zánětu v místě nádoru. Pozitivní smyčka přes EP receptory zvyšuje expresi COX-2 a produkci PGs. Ty zvyšují produkci proangiogenních faktorů – neovaskularizace. V zánětlivých buňkách PG stimulují produkci prozánětlivých cytokinů – IL-2 – amplifikace zánětlivé odpovědi. Podpora proliferace a migrace endoteliálních buněk – vytváření cesty pro invazi.

# Dráhy indukující zvýšenou expresi COX-2 u lidských nádorů

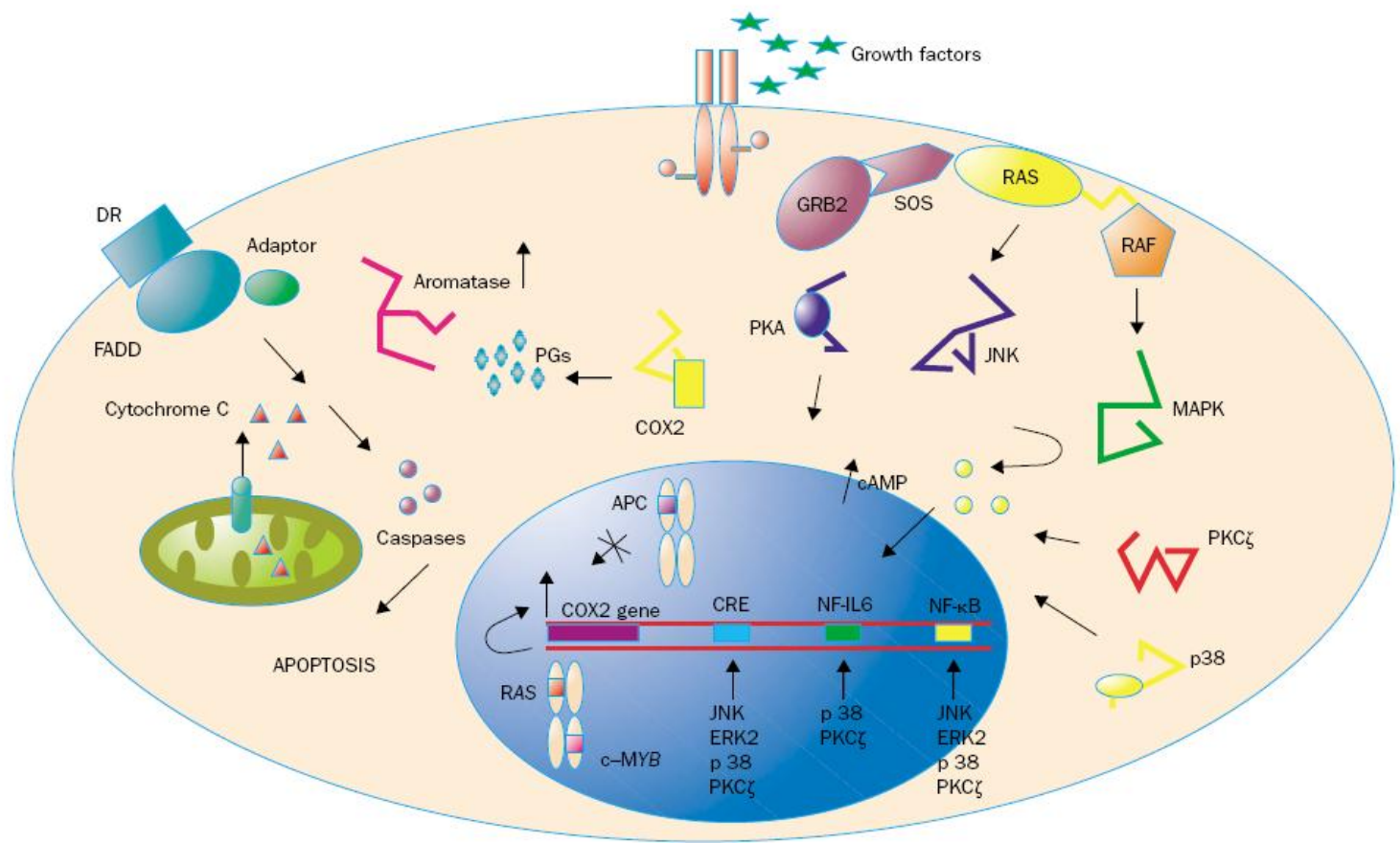


Figure 2. Increased expression of COX2 in human cancers is likely to occur via several pathways: mitogen-activated protein kinases (MAPKs), protein kinase C<sub>ε</sub> (PKC<sub>ε</sub>), c-Jun N-terminal kinase (JNK), p38, and protein kinase A (PKA), that induce cAMP synthesis and activation of NFκB and NF-IL6, as well as the CRE promoter site. COX2 gene transcription is induced through NFκB by an extracellular-signal-related kinase (ERK2), p38, and JNK, through NF-IL6 via p38, and through CRE via ERK2 and JNK pathways. PKC<sub>ε</sub> seems to mediate COX2 transcription through all the three promoter sites. COX-2 is transcriptionally downregulated by APC and upregulated by c-Myb, and nuclear accumulation of β-catenin, through the Wnt-signalling pathway, in human colon and liver carcinogenesis, whereas K-ras induces COX2 mRNA stabilisation. DR, death receptor; FADD, Fas-associated death domain protein.

# Mechanismy účinků exprese COX-2 na vývoj kolorektálních nádorů:

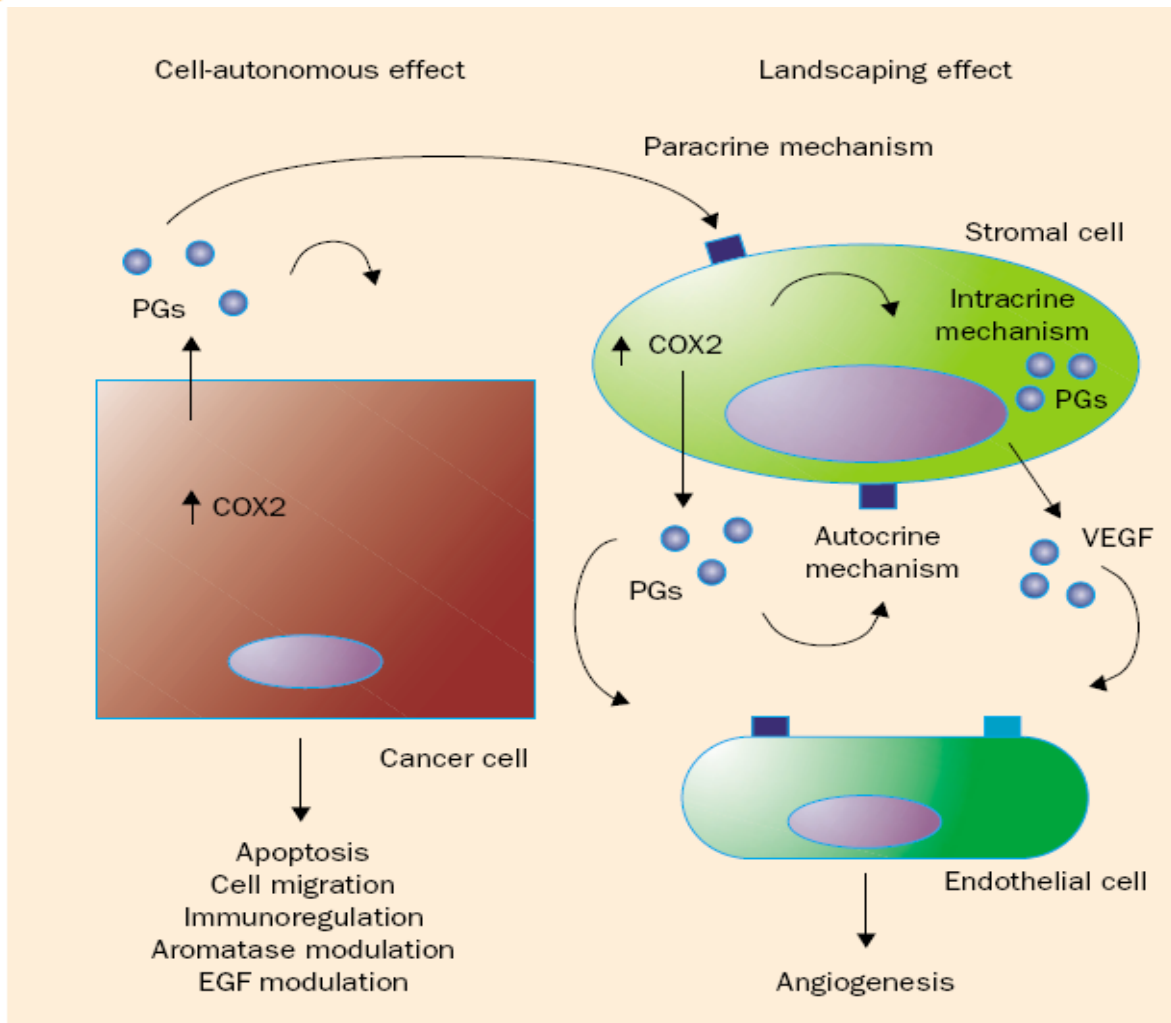
Účinky nezávislé na produkci prostaglandinů (PGE<sub>2</sub>):

Aktivace karcinogenů

- Produkce malondialdehydu
- Redukce hladiny volné AA

Účinky závislé na produkci PGE<sub>2</sub>:

- Indukce buněčné proliferace
- Inhibice apoptózy
- Indukce angiogeneze
- Zvýšení buněčné motility
- Zvýšené metastatického potenciálu
- Indukce lokální imunosuprese

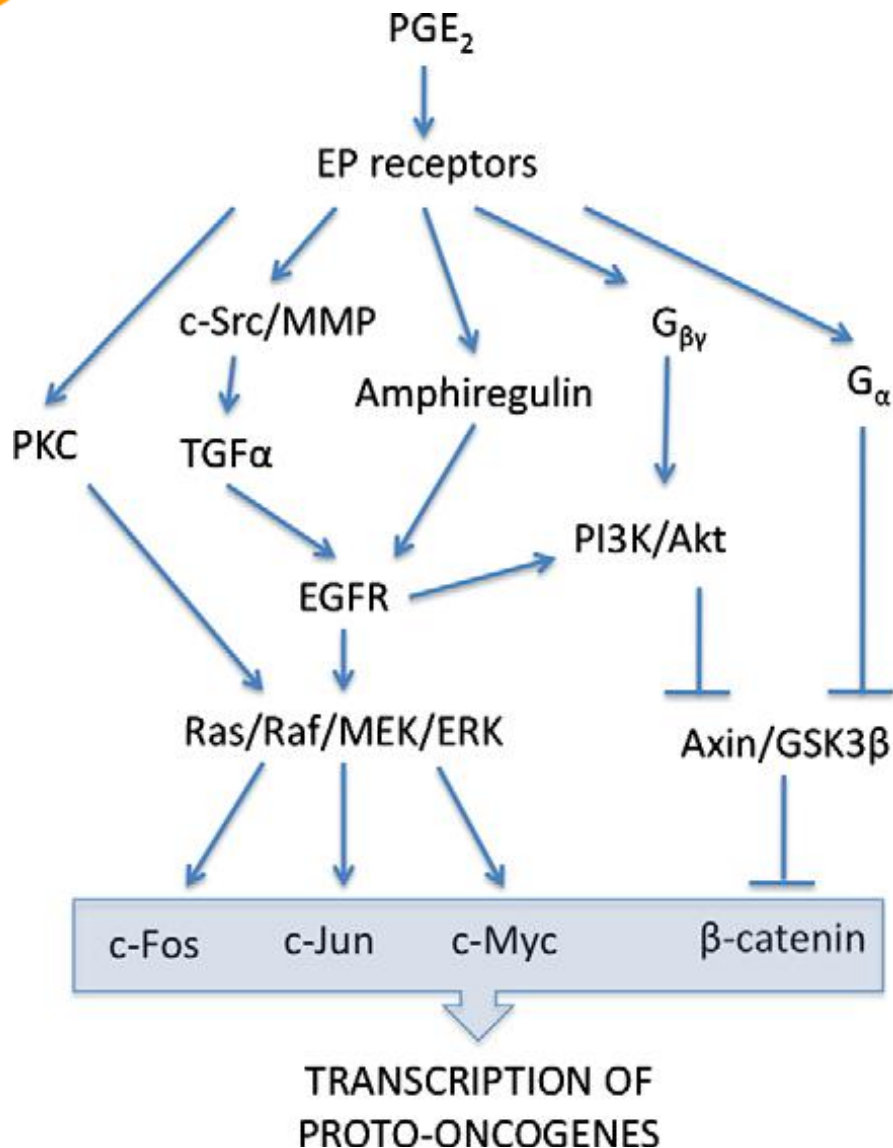


Zvýšená exprese COX-2 u řady buněčných typů – makrofágy, fibroblasty, osteoblasty, endoteliální b. – podporuje růst nádoru řadou mechanismů:

- PGs závislé na COX-2 stimulují
- vnitrobuněčné receptory (intrakrinní mechanismus),
  - PG receptory (autokrinní mechanismus) a
  - PG receptory jiných buněk - endoteliální b. – proangiogenní efekty (parakrinní mechanismus)

Figure 3. COX2 is overexpressed in several cell types, such as macrophages, synoviocytes, fibroblasts, osteoblasts, tumour endothelial cells, and "activated" endothelial cells, and may contribute to tumour growth through several mechanisms: COX2-dependent -prostaglandins can stimulate intracellular receptors (intracrine mechanism), self-prostaglandin membrane receptors (autocrine mechanism), and prostaglandin membrane receptors of different cells, such as endothelial cells, with proangiogenic effects (paracrine or landscaping effect).





## Signální dráhy související s onkogenními účinky PGE<sub>2</sub>

### 3 hlavní dráhy aktivované PGE<sub>2</sub>:

- transaktivace EGFR
- fosforylace ERK závislá na PKC
- indukce beta-kateninu



# Předpokládaný mechanismus účinků zvýšené exprese EP receptorů

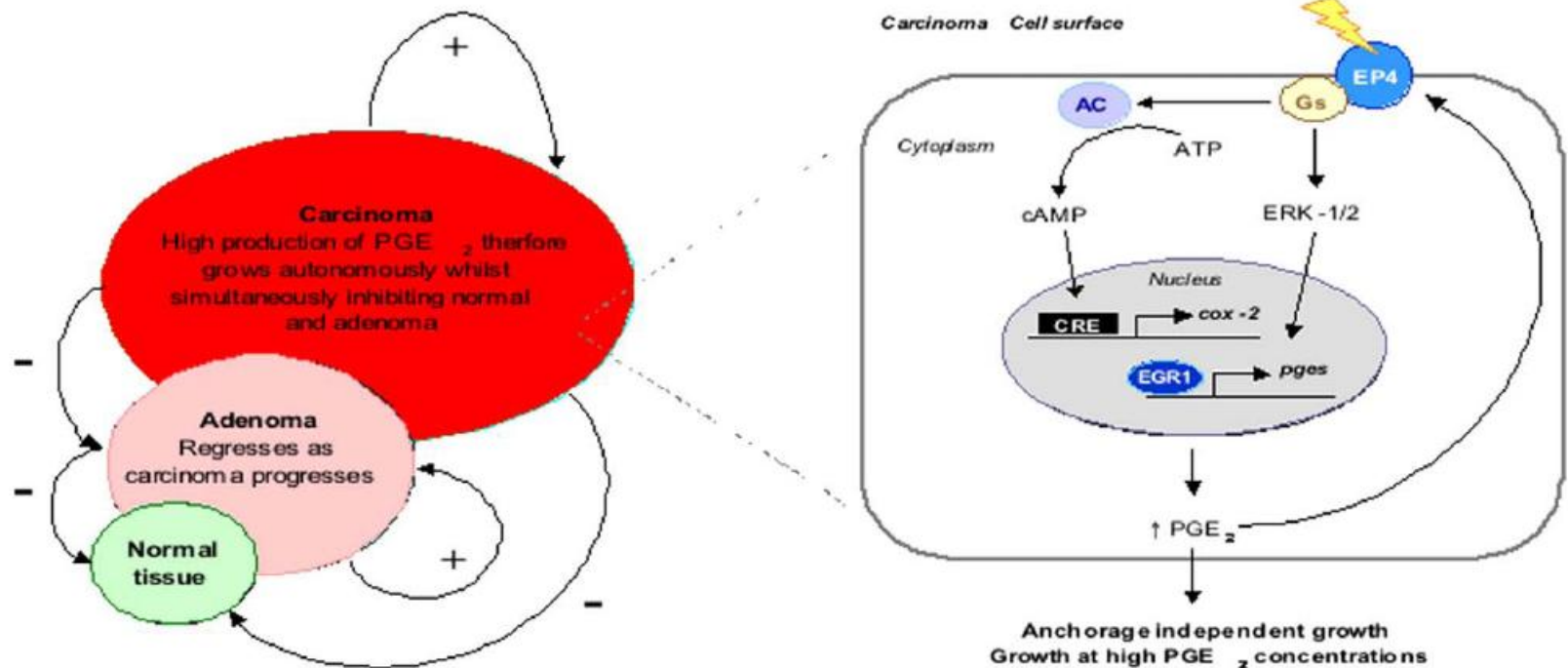


Fig. 8. A proposed mechanism for how increased expression of a specific EP receptor may facilitate colorectal tumorigenesis, possibly via a positive feedback loop involving enhanced COX-2 expression. We have previously observed that when low COX-2 expressing colorectal tumour cells (such as adenoma cells) are exposed to high doses of PGE<sub>2</sub> their growth is inhibited, whilst high COX-2 expressing carcinoma cells are growth stimulated [152]. This could suggest that a more normal colorectal epithelial cell EP receptor expression profile is biased toward growth inhibitory signals at higher PGE<sub>2</sub> levels. However, in order to proliferate in response to increasing doses of PGE<sub>2</sub>, cells require a predominant growth signal (such as EP4-mediated ERK-1/2 activation). It is therefore possible that increased EP4 receptor expression/signalling (possibly via transcriptional upregulation, activating mutation or chromosomal amplification), may not only be required for PGE<sub>2</sub>-mediated growth responses in colorectal carcinoma cells, but may also be responsible, at least in part, for PGE<sub>2</sub> upregulation. This may result in a positive feedback loop, applying a selective pressure for the survival of those cells with the highest EP4 receptor expression, and hence perpetually accelerating carcinoma growth in an autonomous manner whilst simultaneously inhibiting normal or adenoma cell growth. It is therefore interesting to note the positive correlation between the stage of an intestinal tumour, the level of its COX-2 and mPGES expression, and its capacity to produce PGE<sub>2</sub>.

**Zvýšená exprese specifických receptorů pro PG (EP4) usnadňuje kolorektální karcinogenezi - vznik pozitivní zpětné smyčky zvyšující expresi COX-2.**

Normální b. – nízká exprese EP, nízká exprese COX-2, - inhibice růstu při vysoké konc. PGE<sub>2</sub>

Nádorové b. – zvýšená exprese EP4, zvýšená exprese COX-2 a tvorba PGE<sub>2</sub> – růstová stimulace

## Přenos signálů receptorů EP2 a EP4

Aktivace adenylát cyklázy přes G proteiny – stimulace produkce cAMP a PKA, aktivace transkr. faktoru CREB – cAMP response-element (CRE) – genová transkripce.

EP2/EP4 aktivují paralelně Tcf/Lef signální dráhu nezávisle na APC.

EP4 aktivuje PI-3-K, Akt a ERK1/2 kinázy a tr. faktor EGR1 regulující expresi genů pro PGE, TNF, cyklinD1.

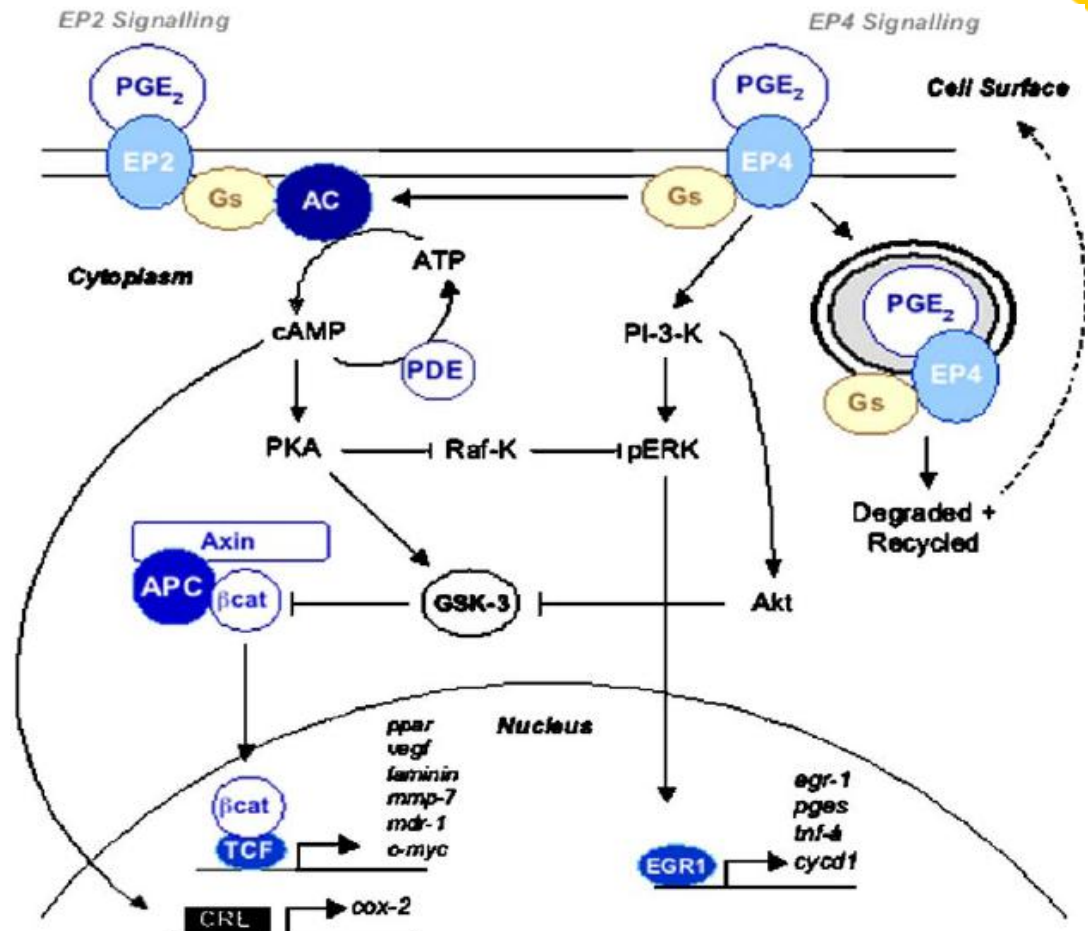


Fig. 6. EP2 and EP4 receptor signal transduction. The EP2 and EP4 receptors activate adenylate cyclase activity through binding Gs proteins. This leads to the stimulation of cAMP production and in turn the activation of the cAMP-dependent protein kinase, PKA. The subsequent activation of the CREB transcription factor induces cAMP-response element (CRE)-dependent gene transcription. In parallel, the EP2 and EP4 receptors can also activate the Tcf/Lef signalling pathway through PKA-dependent and -independent mechanisms, respectively [65,140]. Evidence is also presented that EP2/EP4 receptor activation can stimulate the Tcf/Lef signalling pathway independently of APC [65]. Although it is interesting to note that EP2 receptor mediated cAMP increases (being up to 10 times greater than EP4-mediated cAMP increases to the same doses of ligand [123]) impair MAP kinase activation through direct inhibition of Raf, whereas the EP4 receptor is known to have PI-3-K dependent effects on Akt and ERK-1/2 activation [110]. Unlike EP4 receptor signalling, the EP2 dependent pathway is therefore also thought to inhibit expression of the immediate early genes c-Jun and JunB, an effect thought to be downstream of Raf inhibition, as well as EGR-1, which can regulate the expression of genes including PGES, tumour necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and cyclin-D1 [110]. Arrows indicate activation by phosphorylation, blocked arrows indicate inhibition of phosphorylation, and dashed arrows indicate translocation. Illustration modified from [110].

# Nesteroidní protizánětlivé látky – antiflogistika (NSAIDs)

*Inhibitory COX-1 a COX-2*

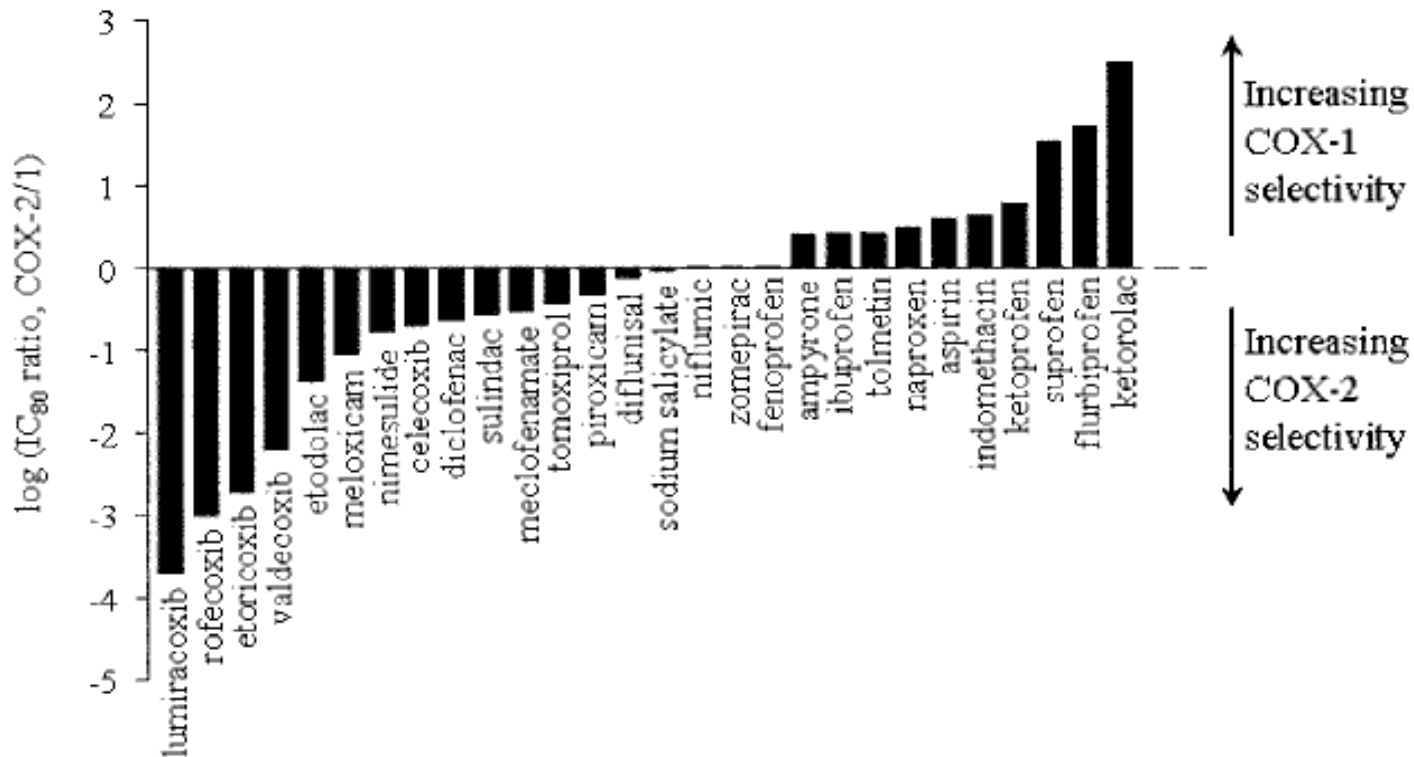
TABLE 1.

Structural class	Members	
	COX-1- nonselective	COX-2- selective
alkanones	nabumetone	
anthranilic acids	meclofenamic acid, mefenamic acid	meclofenamate esters and amides
arylpropionic acids	ibuprofen, flurbiprofen, ketoprofen, naproxen,	
diarylheterocycles	SC560	celecoxib, etoricoxib, parecoxib, rofecoxib, valdecoxib
di-tert-butyl phenols		darbufelone
enolic acids	piroxicam, tenoxicam, phenylbutazone	meloxicam
heteroaryl acetic acids	diclofenac, ketorolac, tolmetin	lumiracoxib
indole and indene acetic acids	indomethacin, sulindac	etodolac, indomethacin amides (and esters)
para-aminophenol derivatives	acetaminophen	
salicylic acid derivatives	aspirin, diflunisal, sulfasalazine	o-(acetoxyphenyl)hept-2-ynyl sulfide (APHS)
sulfanilides		nimesulide, flosulide

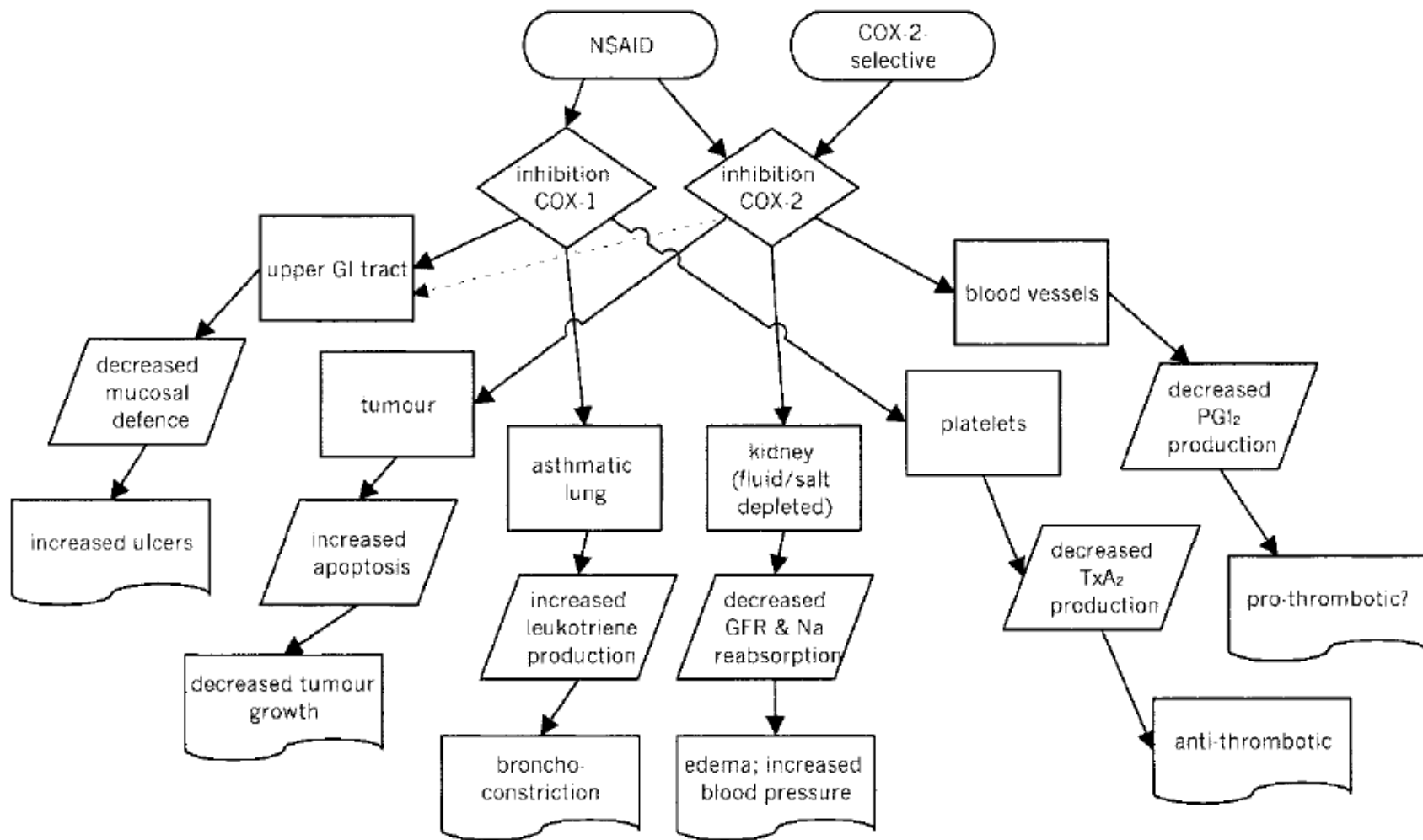
# Selektivita různých inhibitorů cyklooxygenáz

Inhibitory COX-1 i COX-2 (ibuprofen, flurbiprofen, ketoprofen, indometacin, kys. acetylsalicylová – aspirin)

Selektivní inhibitory COX-2 (coxiby – rofecoxib, celecoxib, meloxicam, nimesulide)



# Schematické dráhy některých funkčních efektů inhibice COX-1 a COX-2

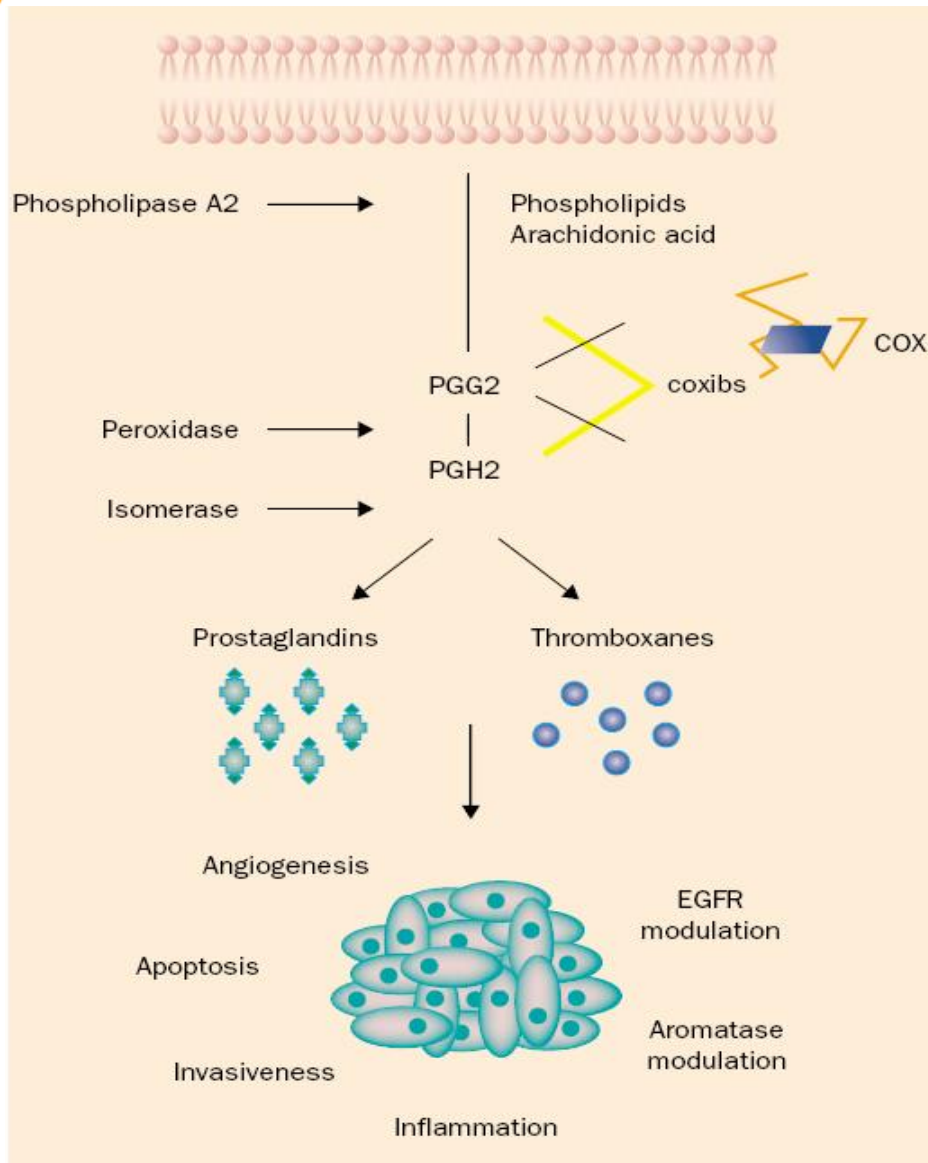


# Srovnání účinků selektivních inhibitorů COX-2 s ostatními NSAIDs

TABLE 2.

COX-2-selective agents compared to traditional NSAIDs	
	<i>Therapeutic indication</i>
inflammation pain (arthritic, inflammatory, surgical)	equi-effective equi-effective
	<i>Other beneficial effects</i>
Alzheimer's disease	NSAID benefit shown from epidemiology but no current evidence for effectiveness of COX-2 selectives
Cancer	Both groups reduce development of colon cancer and possibly esophageal cancer; both groups effective in animal models of cancers in lung and pancreas
	<i>Side effect</i>
Asthma	no evidence for COX-2- selectives causing asthma attacks in NSAID-sensitive individuals
gastrointestinal toxicity, minor such as dyspepsia, diarrhoea	similar effects
gastrointestinal toxicity, major such as perforations, obstructions and bleeds	COX-2- selectives produce less than NSAIDs
reproduction	both groups may delay ovulation, implantation, and preterm labor
thrombosis	some suggestion that COX-2- selectives may increase thrombotic events at suprathreshold doses





Dráhy stimulující růst nádorů prostřednictvím COX-2 a mechanismy působení inhibičních COX-2 selektivních coxibů

Figure 1. The pathways which stimulate tumour growth through COX2 and the mechanisms of action of coxibs.

# Molekulární mechanizmy COX-2 a NSAIDs

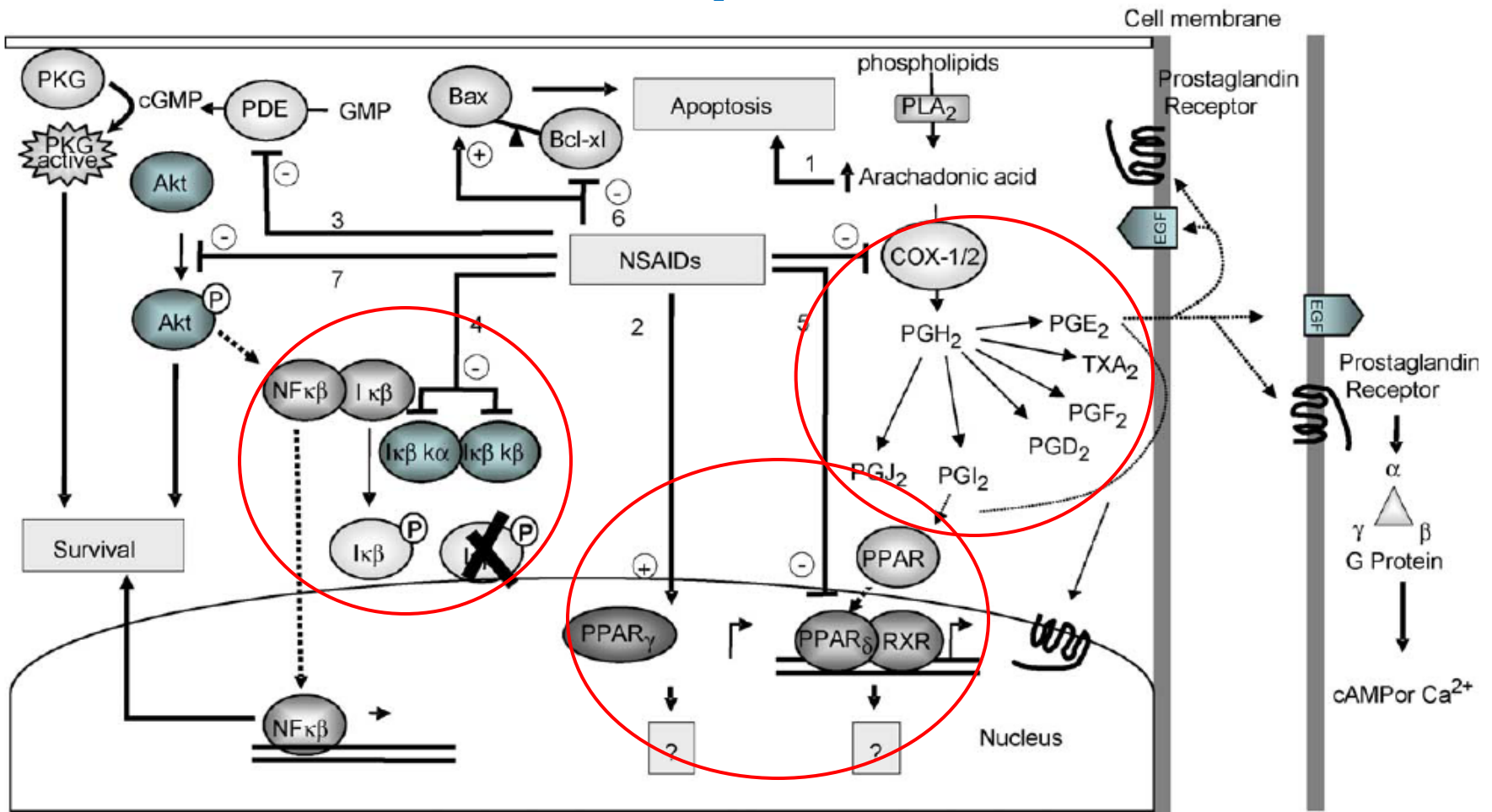


Fig. 4. Molecular mechanisms for COX-2 and NSAIDs. The right part of the model illustrates the prostaglandin synthesis pathway as well as the subsequent receptor signaling—the specific prostaglandin receptors as well as the non-canonical EGF receptor pathway. As the result of inhibiting COX enzymes, accumulation of arachadonic acid would directly promote apoptosis and attenuation of positive feedback to proliferation and survival through receptors. The rest of the figure demonstrates several COX-2 independent mechanisms proposed for NSAIDs. Since, not all NSAIDs are able to act through these mechanisms in every cell type, a brief table is attached to summarize the particular NSAIDs used in each experiment as well as the cell lines involved.

# Mechanizmy účinků některých NSAIDs

No	Mechanism	NSAID (concentration)	Cell line system	Reference
1	Accumulation of AA causes apoptosis	Sulindac (200 $\mu\text{M}$ ), indomethacin (300 $\mu\text{M}$ )	HT29, HEK293	[141]
2	Serve as ligands for PPAR $\gamma$	Indomethacin (40 $\mu\text{M}$ ), flufenamic acid (100 $\mu\text{M}$ ), fenoprofen (100 $\mu\text{M}$ ), ibuprofen (100 $\mu\text{M}$ )	Fibroblast (C3H10T1/2)	[145]
3	Inhibits PED	Sulindac sulfone (165 $\mu\text{M}$ )	SW480	[140]
4	Inhibits I- $\kappa$ B kinase $\beta$	Aspirin, sulindac sulfide, not indomethacin	HCT16, Cos, etc.	[146]
5	Blocks DNA binding of PPAR $\delta/\beta$	Sulindac sulfide (100–250 $\mu\text{M}$ )	HCT116, SW480	[136]
6	Suppresses Bcl-xl	Sulindac (120 $\mu\text{M}$ )	HCT116	[137]
7	Blocks Akt activation	Celecoxib (25–50 $\mu\text{M}$ )	PC-3, LNCaP	[147]

# Mechanismy preventivního působení NSAIDs v kolorektální karcinogenezi zahrnující apoptózu

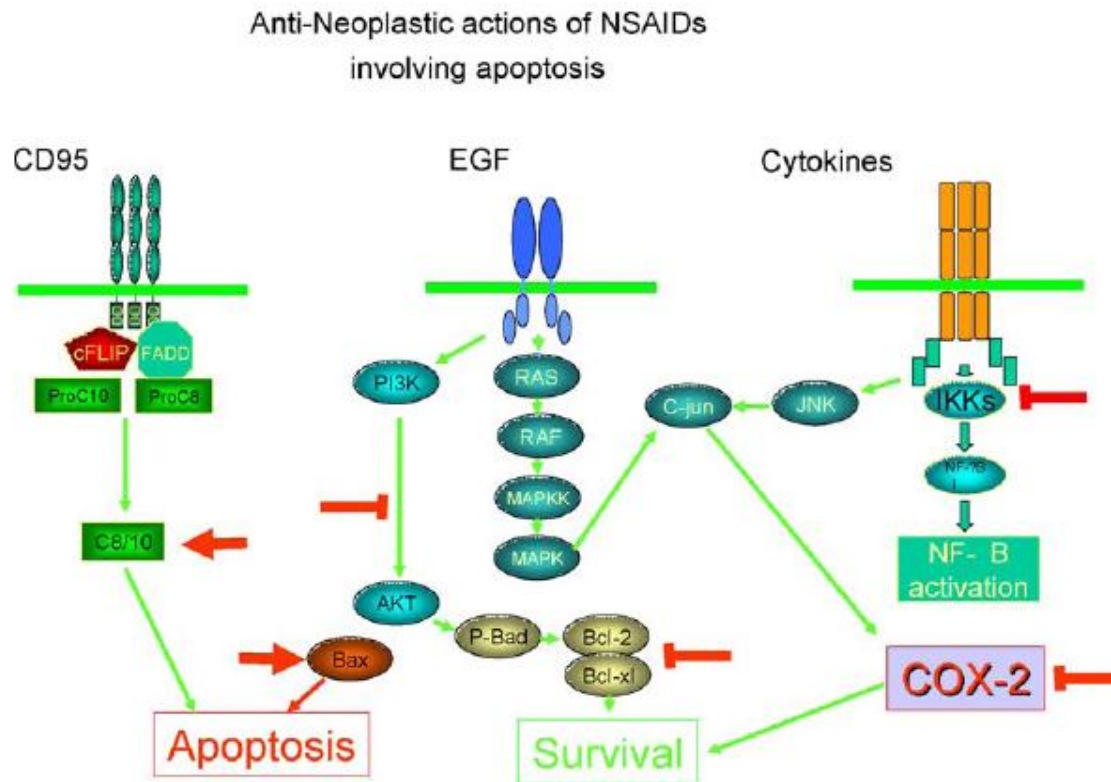
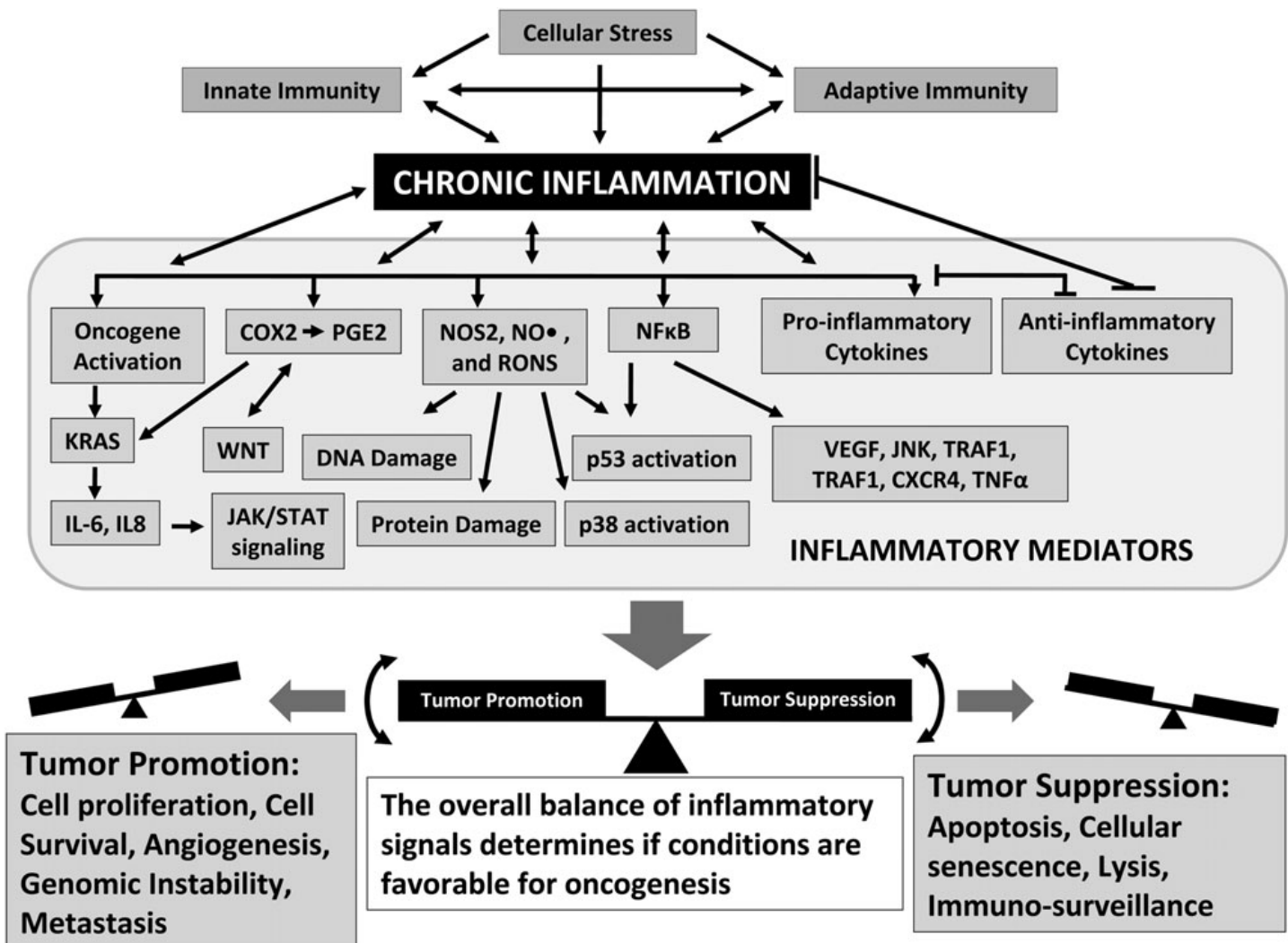


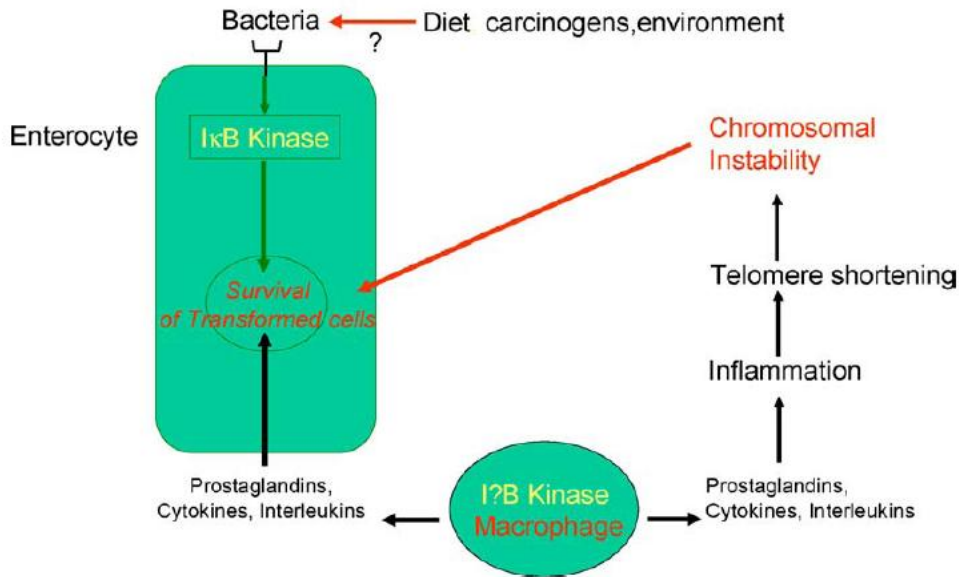
Fig. 6. A summary of the known actions of NSAIDs relevant to prevention of colorectal cancer. Red arrows and blocks indicate actions of NSAIDs.

# Úloha zánětu v karcinogenezi

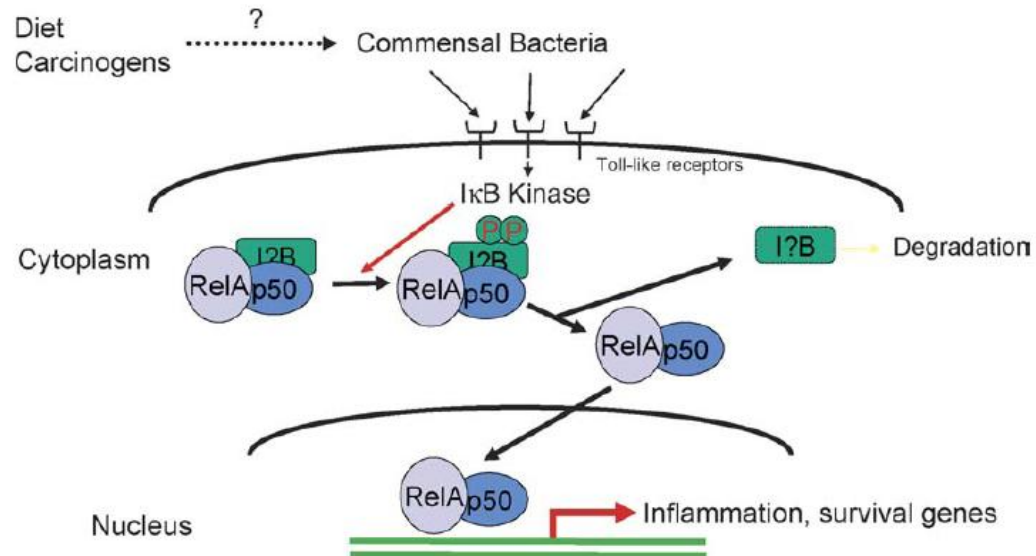


**Chronický zánět** mění hladiny zánětlivých mediátorů včetně COX-2, RONS a zánětlivých cytokinů a aktivuje protoonkogeny. V závislosti na společných funkcích a rovnováze zánětlivých mediátorů může zánětlivá odpověď nádor buď podporovat nebo působit protinádorově.

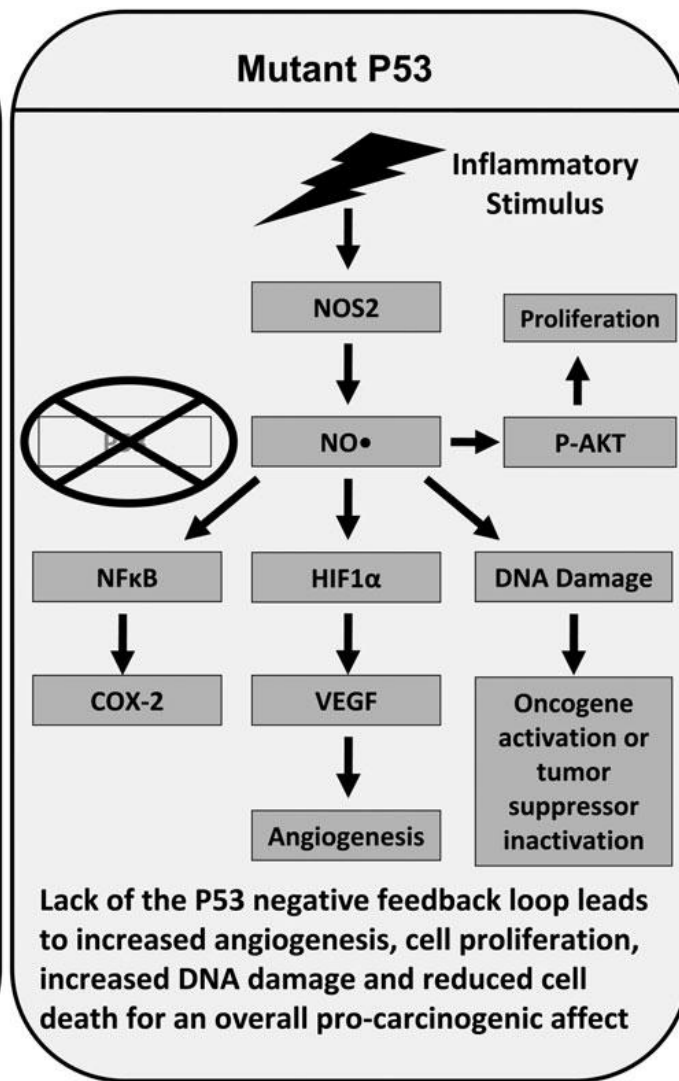
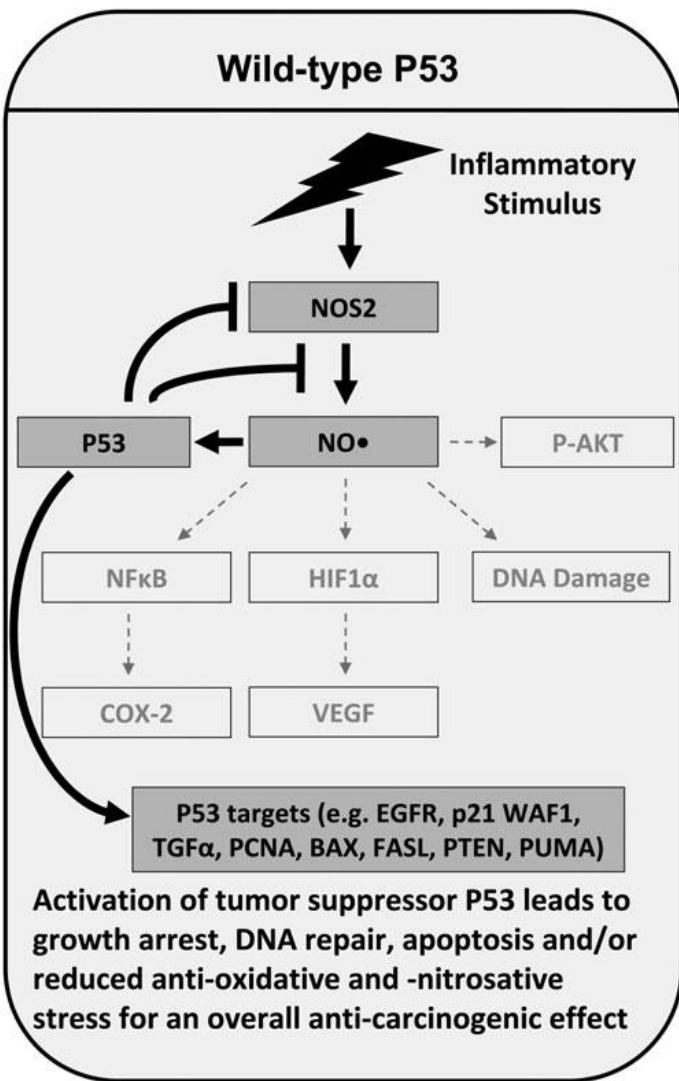
# Úloha bakterií a zánětu při vzniku nádorů kolonu



## Aktivace dráhy NFκB







Zánět vyvolaný produkcí NO může být pro- i antikarcinogenní v závislosti na funkčním stavu nádorového supresoru p53.

Funkční p53 – NO podporuje stabilizaci p53 – negativní zpětná vazba – redukce NOS a NO – nádorově supresivní účinky.

Nefunkční p53 – nadprodukce NO – pronádorové podmínky – aktivace protoonkogenů, inaktivace supresorů, zvýšená buněčná proliferace a angiogeneze

# Výukovou pomůcku zpracovalo Servisní středisko pro e-learning na MU

<http://is.muni.cz/stech/>

Technické řešení této výukové pomůcky je spolufinancováno Evropským sociálním fondem  
a státním rozpočtem České republiky.



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,  
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání  
pro konkurenceschopnost



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ