

# C7188 Úvod do molekulární medicíny 2/12



## Molekulární patologie nádorových onemocnění When good cells go bad

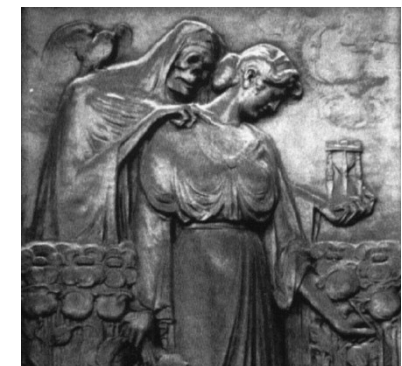
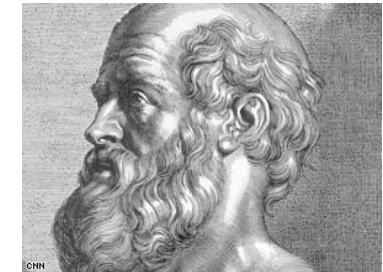
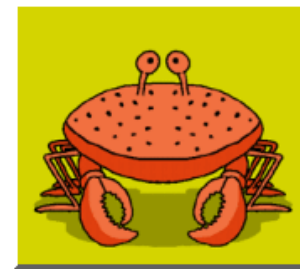
**RNDr. Ondřej Slabý, Ph.D.**  
*Masarykův onkologický ústav  
Lékařská fakulta Masarykovy univerzity  
CEITEC*





## Historie

- Nejstarší popis rakoviny 1600 p.n.l. pochází z Egypta **Papyrus Edwina Smithe** popisuje 8 tumorů nebo ulcerací prsu ošetřovaných kauterizací nástrojem označovaným „the fire drill“. Tato nemoc není léčitelná (termín rakovina nebyl použit)
- 400 p.n.l. **Hippocrates** popsal rakovinu jako dlouhé výběžky (podobné račím nohám) vybíhajícím do zdravých tkání:
  - řec: karkinos = krab; onkos = krab
  - lat: cancer = rak, krab
- popisné (**epidemiologické**) poznatky:
  - 1848 - zvýšený výskyt rakoviny prsu u jeptišek (souvislost s bezdětností a nekojením)
  - 1775 - rakovina šourku u kominíků (souvislost s výskytem škodlivin v sazích; souvislost s hygienickými návyky)
  - 1902 - souvislost RTG paprsků a vzniku rakoviny
  - poč. 20. stol. - **rodinný výskyt** nádorů



Historie molekulární biologie nádorů viz přednáška 1/12

# Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice

**incidence** – nová onem/počet obyvatel  
**prevalence** – celkový počet onem/počet obyvatel  
**mortalita** – počet úmrtí/počet obyvatel  
**letalita** – počet zemřelých na onem/počet nem (%)

Systém pro Vizualizaci Onkologických Dat – SVOD verze 7.0 ([www.svod.cz](http://www.svod.cz))

Pracuje s validovanými epidemiologickými daty Národního onkologického registru NOR za období 1977-2005 (databáze obsahující přibližně 1,5 mil. záznamů), spravovaných Ústavem zdravotnických informací a statistiky ČR (ÚZIS ČR)

EPIDEMIOLOGIE ZHOUBNÝCH NÁDORŮ V ČESKÉ REPUBLICE

ISSN 1802-8861

O PROJEKTU  
 AKTUALITY, ZPRAVODAJSTVÍ  
 SOFTWARE SVOD  
 EPIDEMIOLOGICKÉ ANALÝZY  
 PRŮVODCE ANALÝZAMI

Publikace, zprávy  
 WWW odkazy  
 Kalendář odborných akcí  
 Onkologické časopisy  
 Služby pro novináře  
 Varování před dezinformací  
 Vaše dotazy  
 Správce portálu

Další související projekty  
 Webový portál epidemiologie zhoubných nádorů v Slovenskej republice  
[www.nor-sk.org](http://www.nor-sk.org)  
 Národní program mamografického screeningu v ČR

AKTUALITY, ZPRAVODAJSTVÍ

Epidemiologické analýzy  
 INCIDENCE A MORTALITA  
 REGIONÁLNÍ PŘEHLEDY  
 VĚK PACIENTŮ  
 SROVNÁNÍ SE ZAHRAŇIČÍM  
 SOUHRNNÁ PREZENTACE  
 Další analýzy

Novinky na portálu  
 04.01.2008 Aktualizace dat NOR za rok 2005  
 V epidemiologických analýzách jsou nyní k dispozici data NOR za období 1977-2005.

Zpravodajství z portálu  
 Nová verze webu mamoc.cz  
 11.04.2008 - Byla spuštěna nová verze webu mamoc.cz, přinášející přehlednější informace o mamografickém screeningu v České republice.

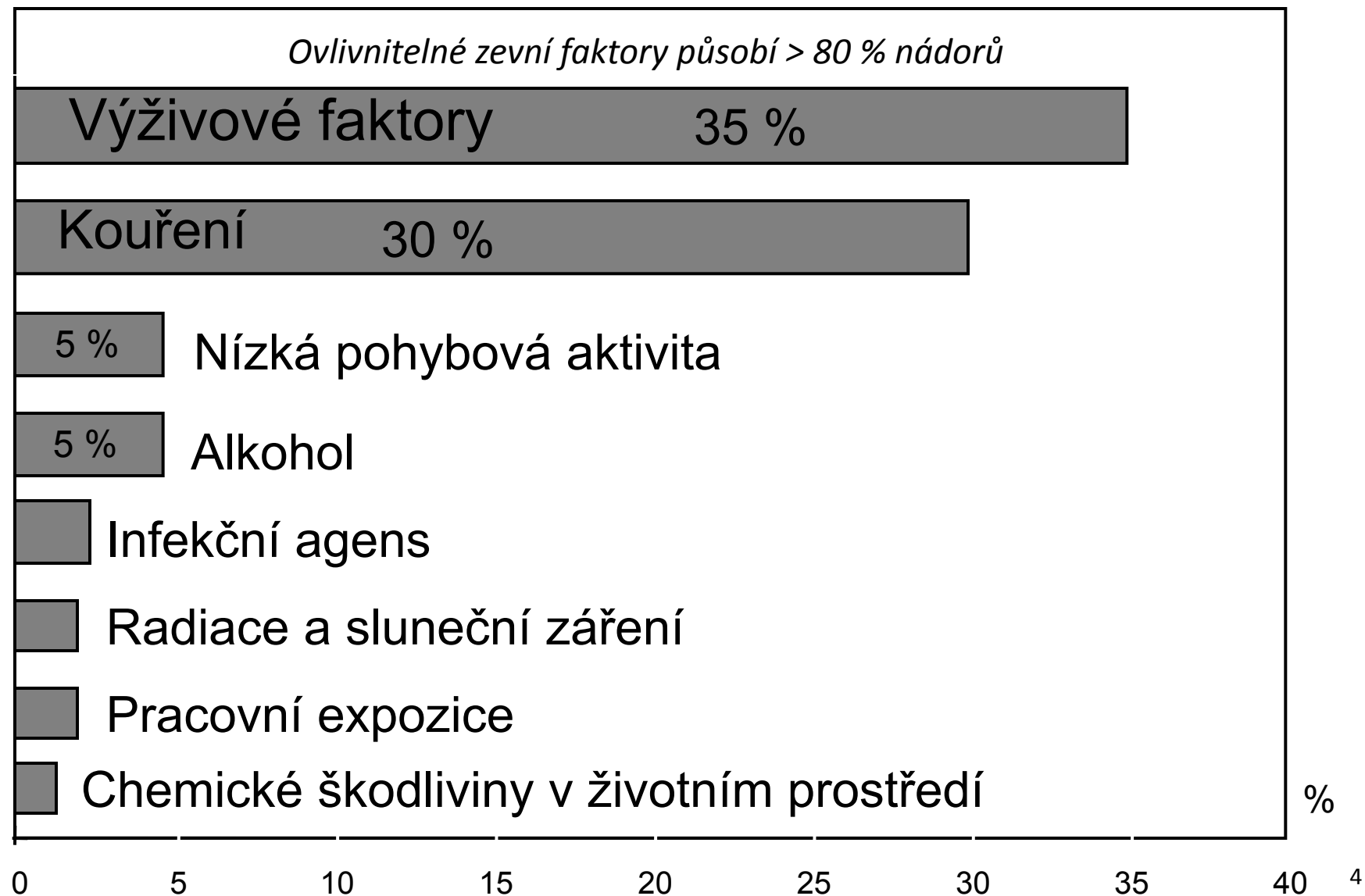
Výběr skupiny pacientů  
 Pohlaví, věk Region Období  
 Stadium TNM klasifikace Další parametry

Číslo analýzy pro vybranou diagnózu a skupinu pacientů  
 C65 - ZN ledvinné pánevičky  
 Vývoj v čase  
 Incidence Mortalita  
 Zdroj dat: ÚZIS ČR  
 Analýzovaná data: W(tnc)=5336, W(wer)=1660  
 Další výstupy  
 Změnit diagnózu Nastavení analýzy Tabulka a daty Zobrazit report

VIII. NÁDORY UROGENITÁLNÍHO SYSTÉMU  
 C60 - ZN žláz  
 C61 - ZN předstatorné žlázy - prostaty  
 C62 - ZN varle  
 C63 - ZN jiných a neurčených mužských pohlavních orgánů  
 C64 - ZN ledviny mimo pánevičku  
 C65 - ZN ledvinné pánevičky  
 C66 - ZN močového - uretery  
 C67 - ZN močového měchýře - vesiculae urinariae  
 C68 - ZN jiných a neurčených močových orgánů

Přímou zobrazit všechny diagnostické stupně

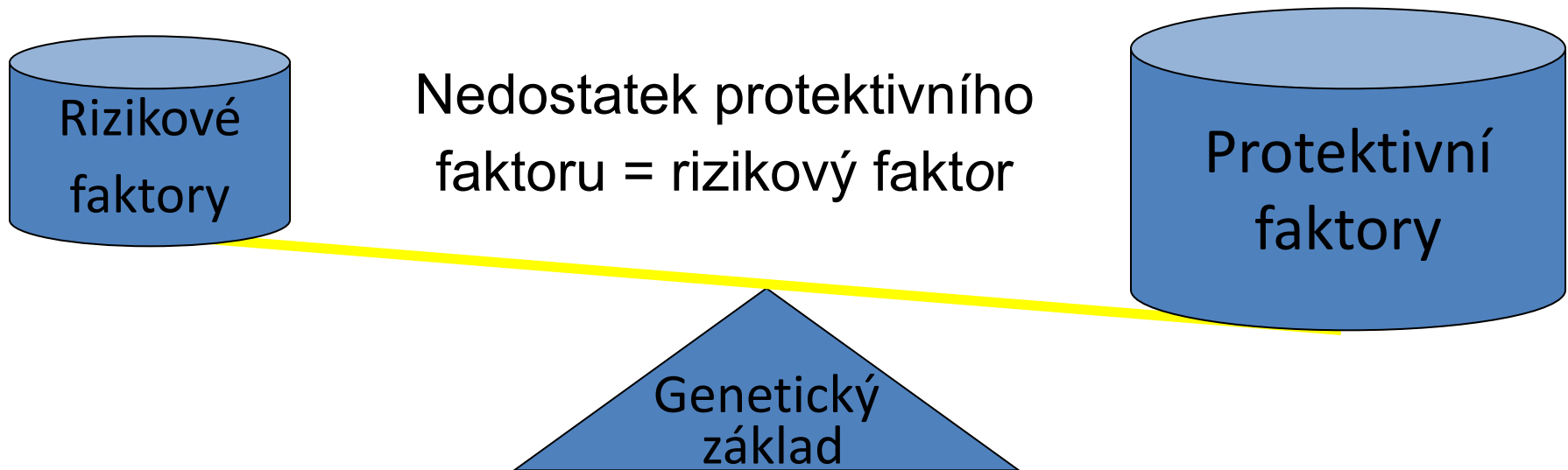
DUŠEK Ladislav, MUŽÍK Jan, KUBÁSEK Miroslav, KOPTÍKOVÁ Jana, ŽALOUĐÍK Jan, VYZULA Rostislav. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice [online]. Masarykova univerzita, [2005], [cit. 2009-10-04]. Dostupný z WWW: <http://www.svod.cz>. Verze 7.0 [2007], ISSN 1802 – 8861.

**Nádorová onemocnění – etiologie** (Atributivní příspěvní k celk. úmrtnosti na nádory )

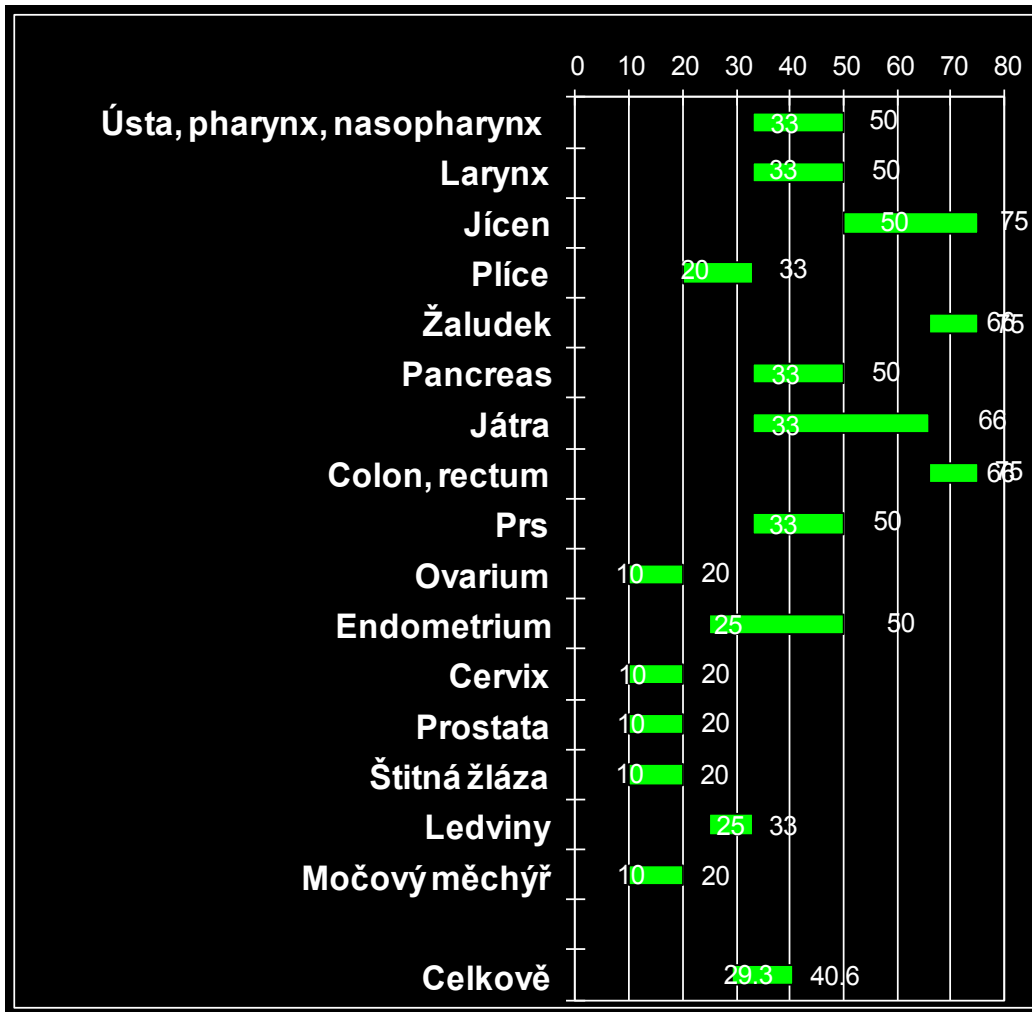
## Nádorová onemocnění – etiologie (Atributivní příspěvní k celk. úmrtnosti na nádory )

**Faktory prostředí:**

- chemické - karcinogeny
- fyzikální - UV, ionizující záření
- biologické - DNA nádorové viry
- RNA nádorové viry - retroviry



## Nádorová onemocnění – etiologie



### Příklady

Japonci přestěhovaní do Ameriky: Japonsko 6-8x vyšší incidence nádorů žaludku, příští generace již srovnatelná incidence.

-Adventisté sedmého dne: asi poloviční výskyt nádorů oproti ostatní americké populaci (← zákaz kouření, alkoholu, masa).

⇒ Pouze změnou životního stylu by bylo možné snížit výrazně incidenci nádorů

Míra preventability nádorů výživovými faktory

## Nádorová onemocnění – prevence

**Primární prevence** - zábránění vzniku nemoci odstraněním rizik. faktorů

**Sekundární prevence** - časná detekce nemoci (často v preklin. stadiu), kdy je dostupná léčba efektivní

**Terciární prevence** - zabránění rozvoje komplikací při manifestním onemocnění efektivní léčbou

***Dosud převážně omezena pouze na prevenci sekundární – časný záchyt***

### ***Karcinom prsu***

Palpační vyšetření

Mamografie, sonografie

### ***Nádory děložního čípku***

Pap test (Papanicolaouův test)

### ***Kolorektální karcinom***

Palpační vyšetření per rectum

Test stolice na okultní krvácení

Kolonoskopické vyšetření



## Evropský kodex proti rakovině

---

1. Nekuřte
2. Mírněte se v konzumaci alkoholu
3. Vyhýbejte se nadměrnému slunění
4. Dodržujte zdravotní a bezp. pokyny při práci
5. Často jezte zeleninu a ovoce, obiloviny
6. Vyvarujete se vzniku nadváhy
7. Navštivte lékaře, jestliže objevíte.....
8. Navštivte lékaře, jestliže máte přetrv. potíže



## Základní pojmy a klasifikace

**Hyperplasie** – buňky nezměněné, ale zmnožené

**Metaplasie** – přechodná změna fenotypu buněk, buňky lokalizované na nesprávném místě, často v místě, kde se setkávají dva typy epitelu: děložní čípek – děloha; jícen – žaludek - tzv. Barrettův jícen

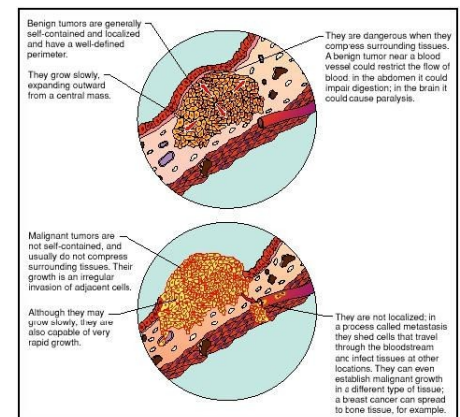
**Dysplasie** – obsahují již cytologicky abnormální buňky (velikost, tvar, barvitelnost jádra, poměr jádro/cytoplazma, změněná mitotická aktivita) a abnormální poměr buněčných typů

**Nádor, tumor, neoplazma, novotvar** je geneticky podmíněný abnormální přírůstek buněčné tkáňové hmoty klonálního charakteru. Jeho růst není v koordinaci s růstem okolních tkání a rovnovážným stavem organismu. (Rejthar)

### Klasifikace nádorů I - podle schopnosti infiltrovat se do jiné tkáně

**Benigní (nezhoubné) nádory** zůstávají v místě svého vzniku, jsou ohraničené, neinvadují jiné tkáně, nemigrují a nezakládají metastázy (polypy, lipomy, chondromy, leiomyom, fibrom,...)

**Maligní (zhoubné) nádory** infiltrují a destrukují okolní tkáně a prostřednictvím krevního a lymfatického systému se šíří do celého těla, v nových tkáních vyvolávají tvorbu sekundárních nádorů (metastáz) X *sekundární nádory (therapy-related)*



**Klasifikace nádorů II** - podle typu buněk (tkání), ze kterých nádorová buňka vzniká

**karcinomy** – nádory epiteliálních buněk (asi 80-90% lidských nádorů)

**sarkomy** – pevné nádory pojivových tkání – svalů, kostí, chrupavky, tvoří asi 1% nádor, z mezenchymálních buněk

**leukémie a lymfomy** - odvozené od hematopoietických buněk a buněk imunitního systému

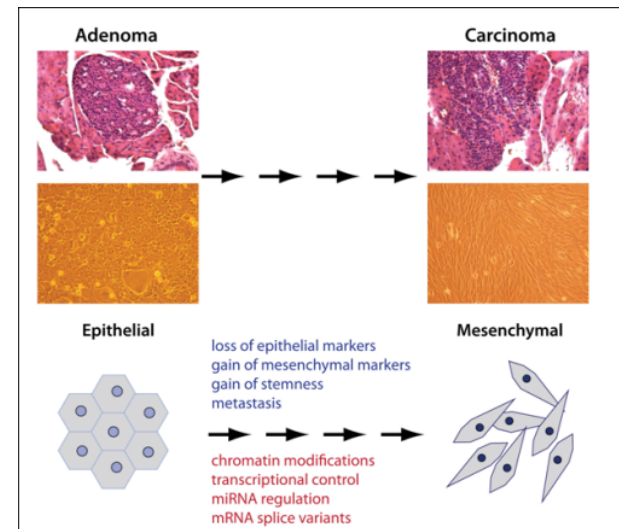
**neuroektodermální** - nádory odvozené z nervové tkáně (gliomy, neuroblastomy, medulloblastomy,...)

**germinální nádory** – odvozené z totipotentní zárodečné buňky

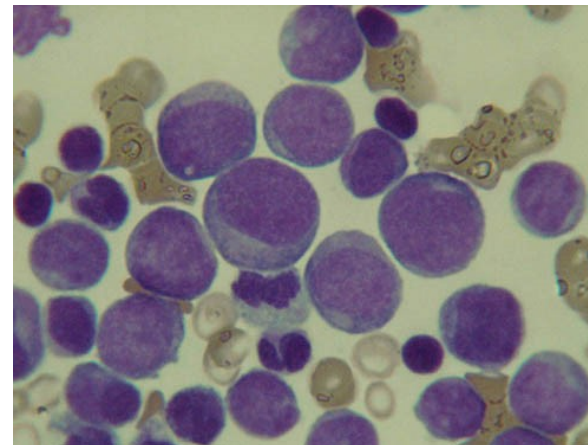
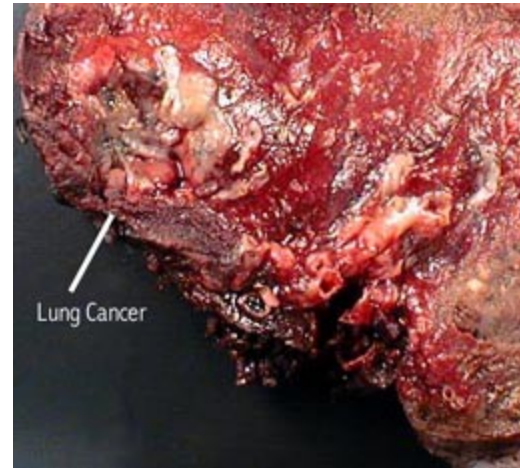
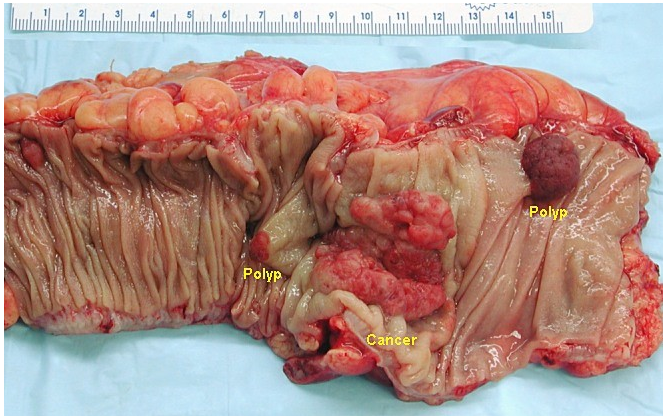
**smíšené nádory**

Anaplastické nádory, nádory neznámého původu  
(1 až 2% nádorů) není možné určit z jaké tkáně je nádor odvozen – **dediferenciace**

**Transdiferenciace - EMT**



## Klasifikace nádorů III - podle postiženého orgánu nebo tkáně karcinom plic, kolorektální karcinom, nádor prsu, akutní myeloidní leukémie...



## Histopatologická klasifikace nádorů

### STAGING

#### TNM SYSTÉM

**T** - rozsah primárního nádoru

**N** - nepřítomnost či přítomnost  
a rozsah metastáz v regionálních  
mízních uzlinách

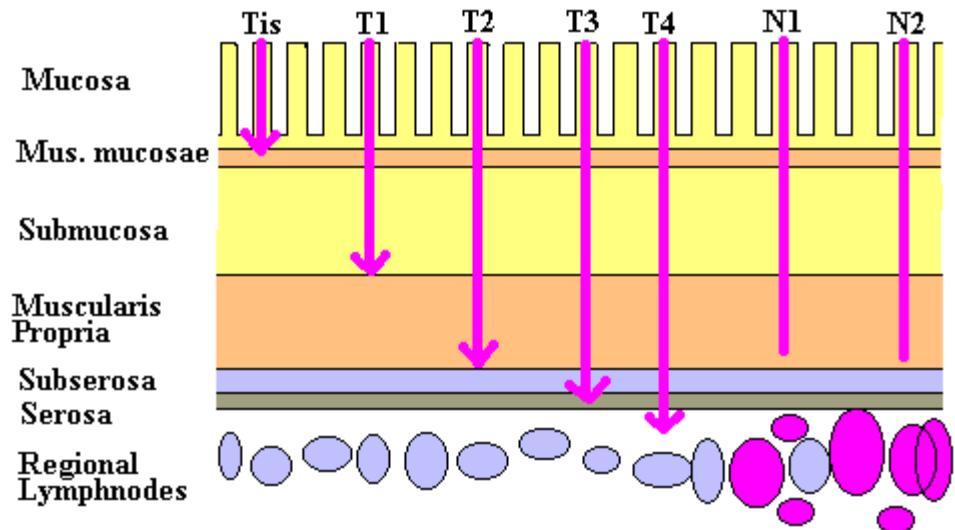
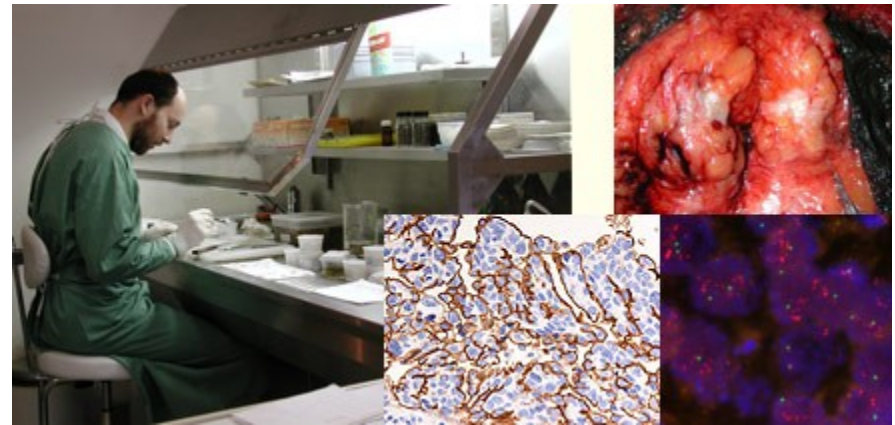
**M** - nepřítomnost či přítomnost  
vzdálených metastáz

T0, T1, T2, T3, T4;

N0, N1, N2, N3;

M0, M1

System je v podstatě „těsnopisem“  
pro popis rozsahu určitého  
zhoubného nádoru.



**T1**: malý lokalizovaný nádor, **T2**: větší, ale ohraničený uvnitř orgánu

**T3**: nádor na hranici orgánu, **T4**: nádor, který se lokálně rozšířil do dalších orgánů

## Histopatologická klasifikace nádorů

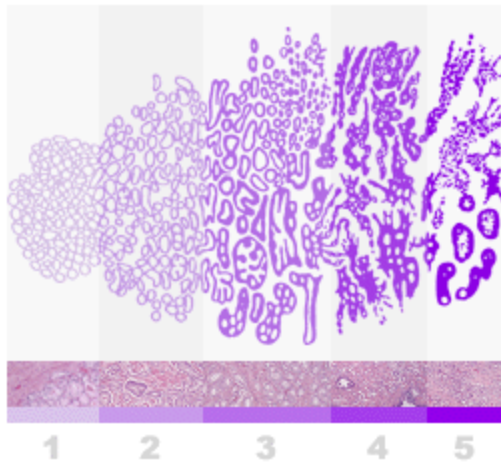
### GRADING

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

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

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

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



### TYPING – morfologická diagnostika

Vychází ze závazných klasifikací, obvykle doporučených WHO. Každá jednotka má přidělen svůj číselný kód

**ICDO** (International Classification of Diseases for Oncology)

Např. kód 8850/0 je lipom.

Např. kód 8850/6 je metastáza liposarkomu.

Např. kód 8850/6 je metastáza liposarkomu.

První číslo za lomítkem označuje biologické vlastnosti:

**0:** benigní

**1:** nejisté chování

**2:** carcinoma in situ

**3:** maligní

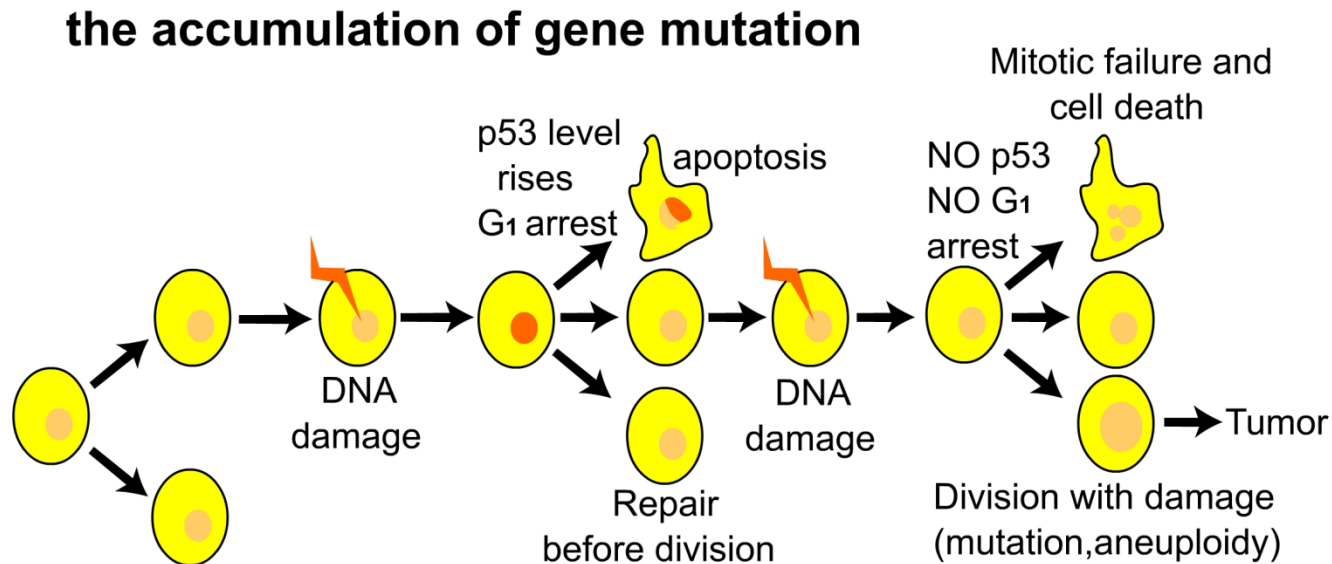
**6:** metastáza



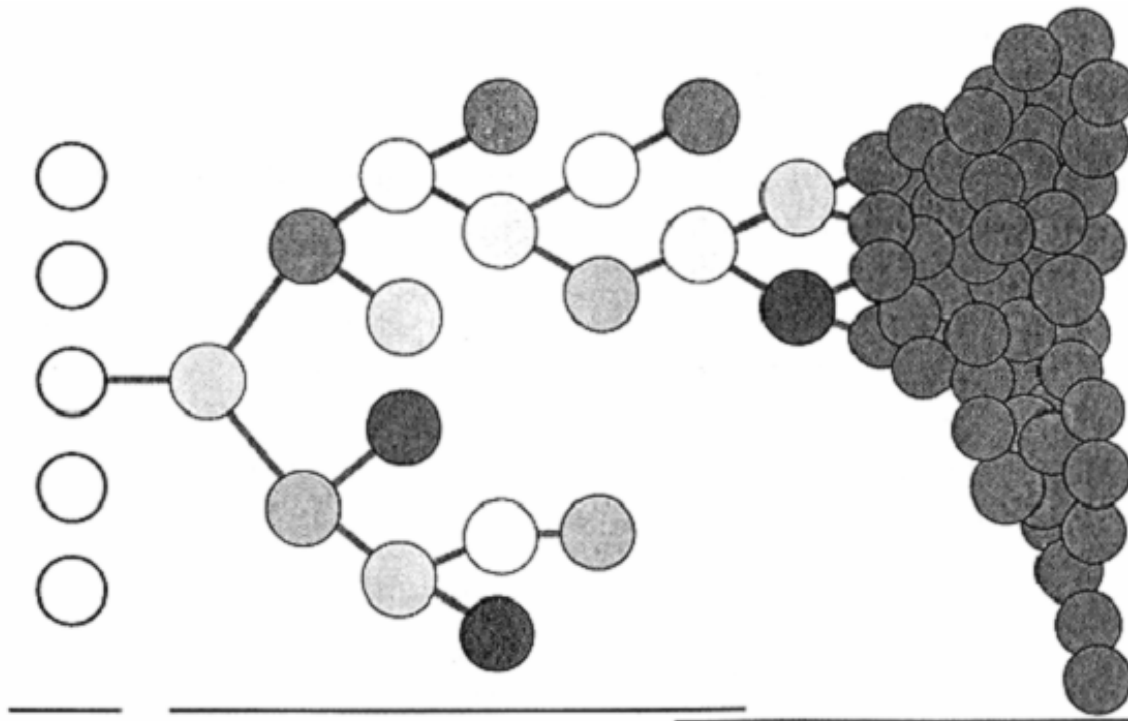
## Proces kancerogeneze

**Kancerogeneze** je vícestupňový proces vzniku a vývoje nádoru  
podstatou kancerogeneze je postupné hromadění genetických (a epigenetických) změn

**Neoplastická transformace** - je přeměna somatické buňky v buňku nádorovou



# Klonální model vývoje nádoru: selekce, klonální expanze



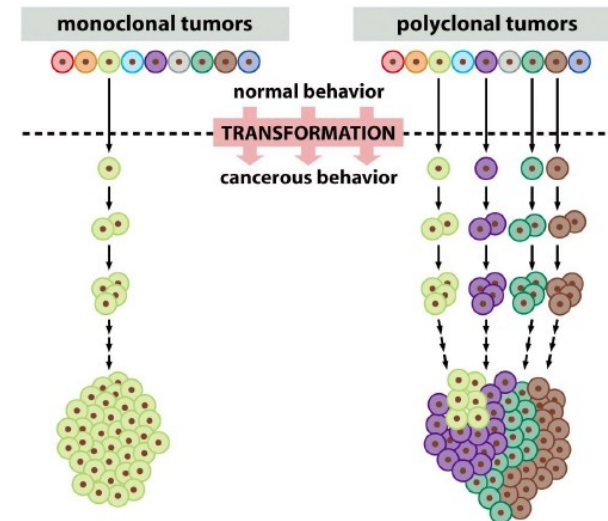
normální buňky

soutěžící subklony buněk

maligní klon



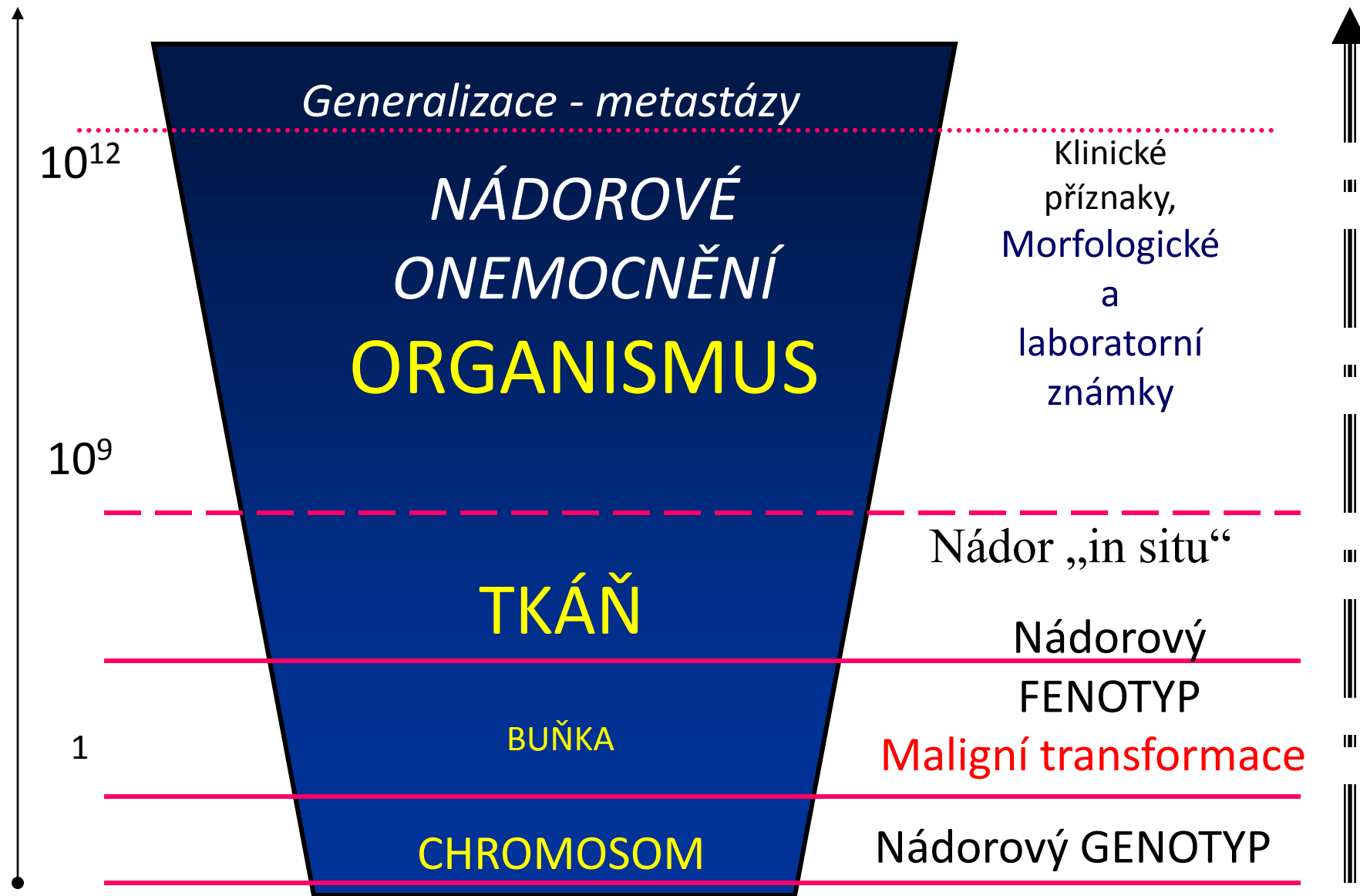
ROKY



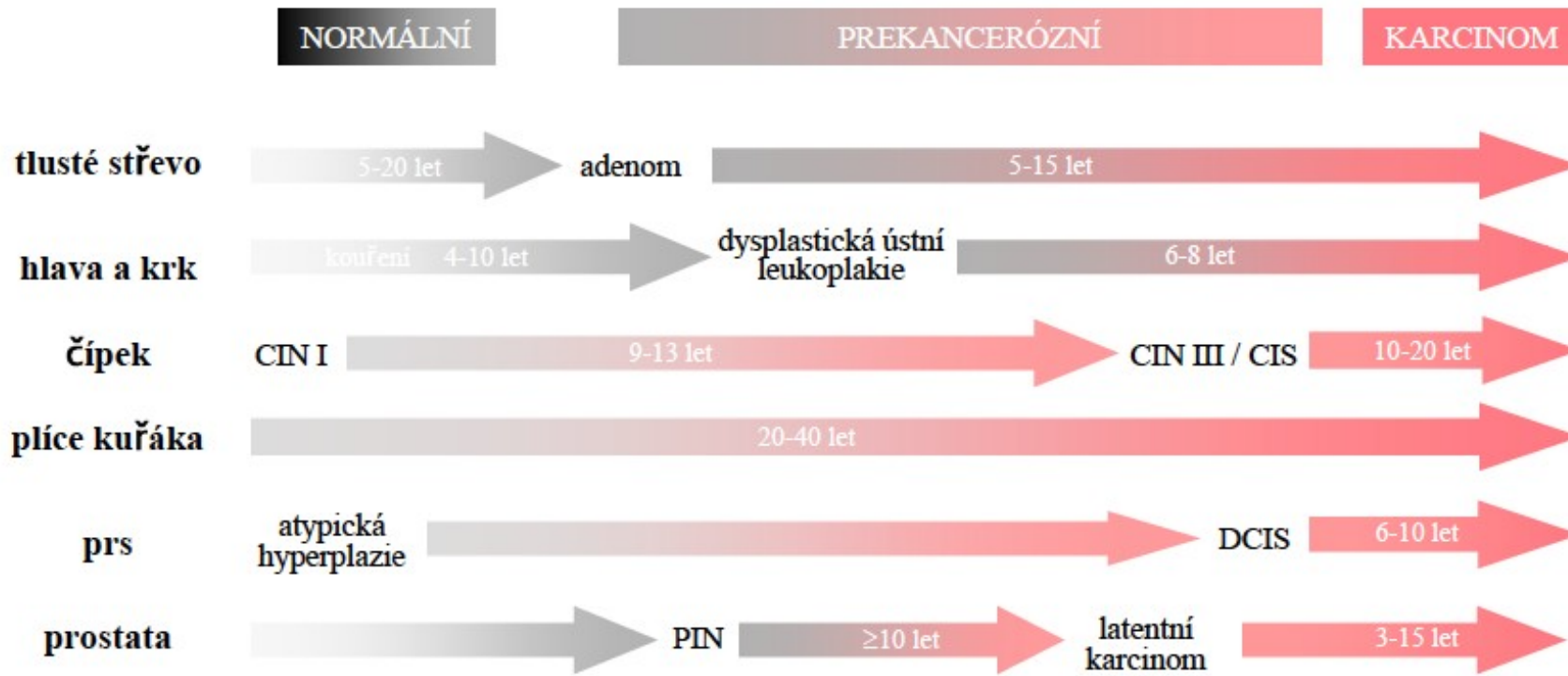
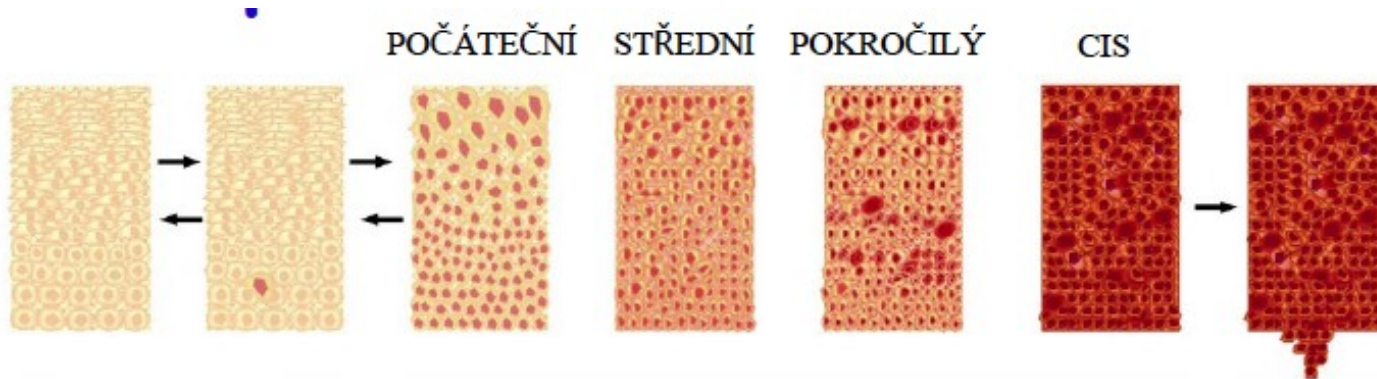
Jsou nádory monoklonální nebo polyklonální?

Počet buněk

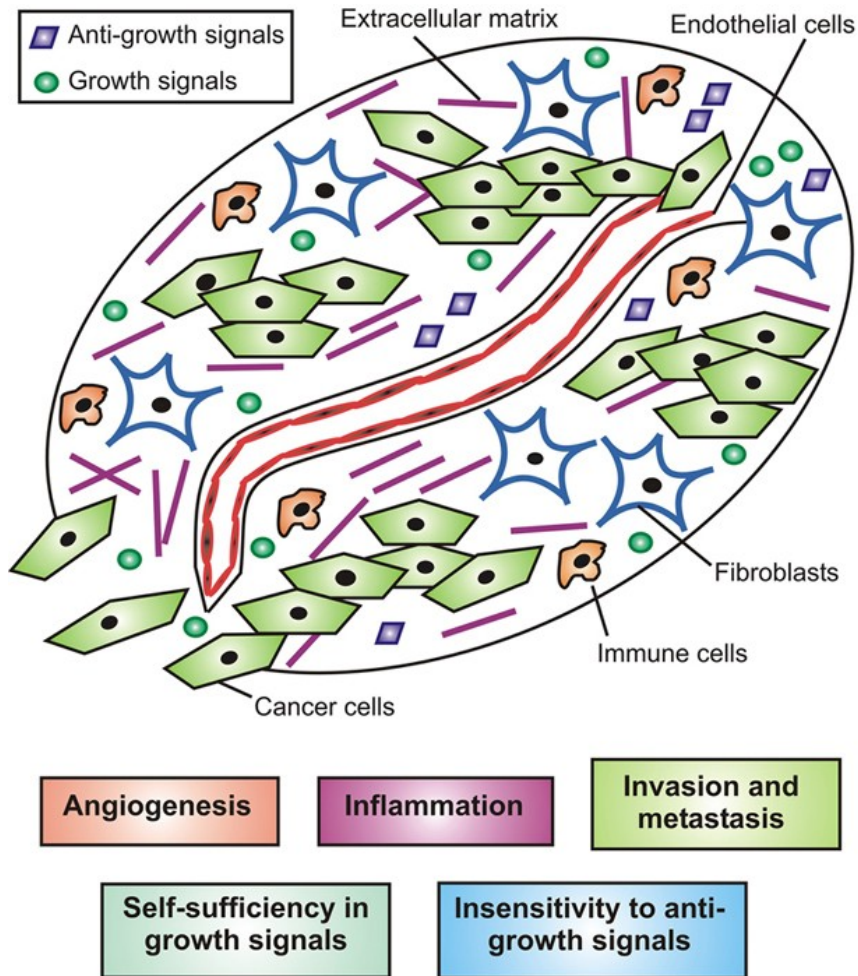
Progrese







## Histologická skladba nádoru – nádor je komplexní tkáň



### Nádorové stroma







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

### Nádorový parenchym

- vlastní nádorově transformovaný parenchym

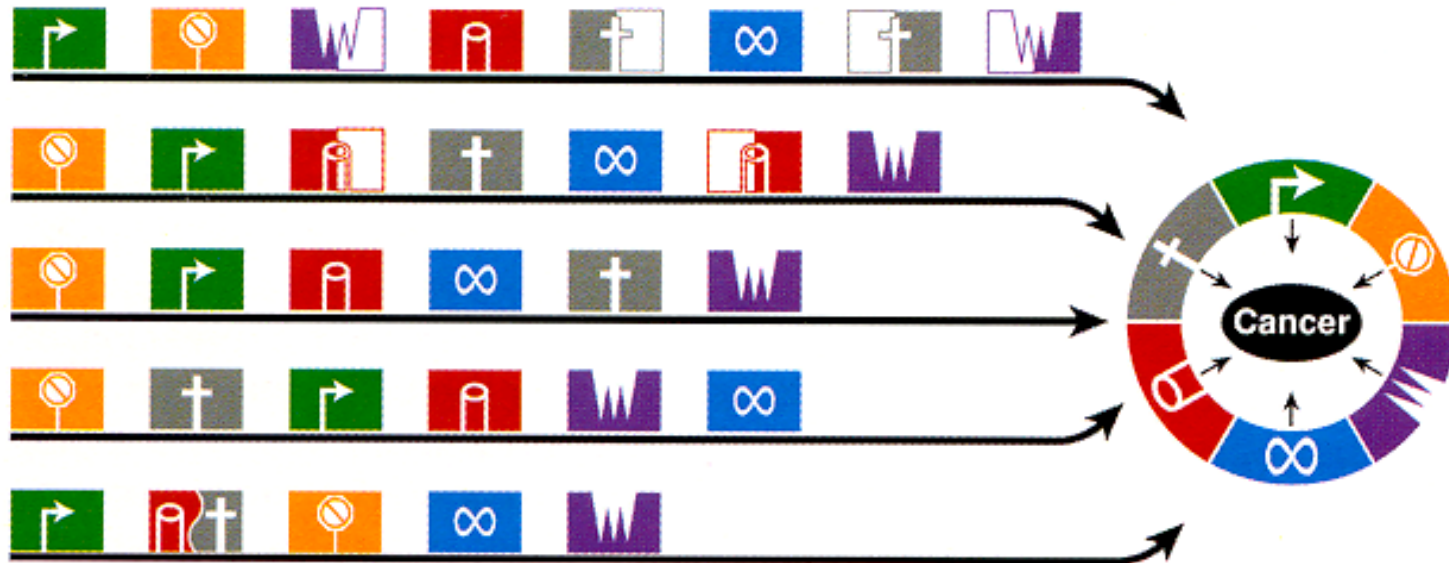
***Nádory organoidní, nádory histoidní***

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

získaná schopnost	příklad
 Soběstačnost v produkci růstových signálů	aktivace <i>K-ras</i>
 Necitlivost k signálům zastavujícím b.c.	ztráta RB, p53
 Poškození apoptózy	produkce IGF
 Neomezený replikační potenciál	aktivace telomerázy
 Posílení angiogeneze	produkce VEGF
 Tvorba metastáz	inaktivace E-kadherinu

**Nestabilita genomu** jako podmínka akumulace všech nutných změn.

## Kancerogeneze má individuální průběh

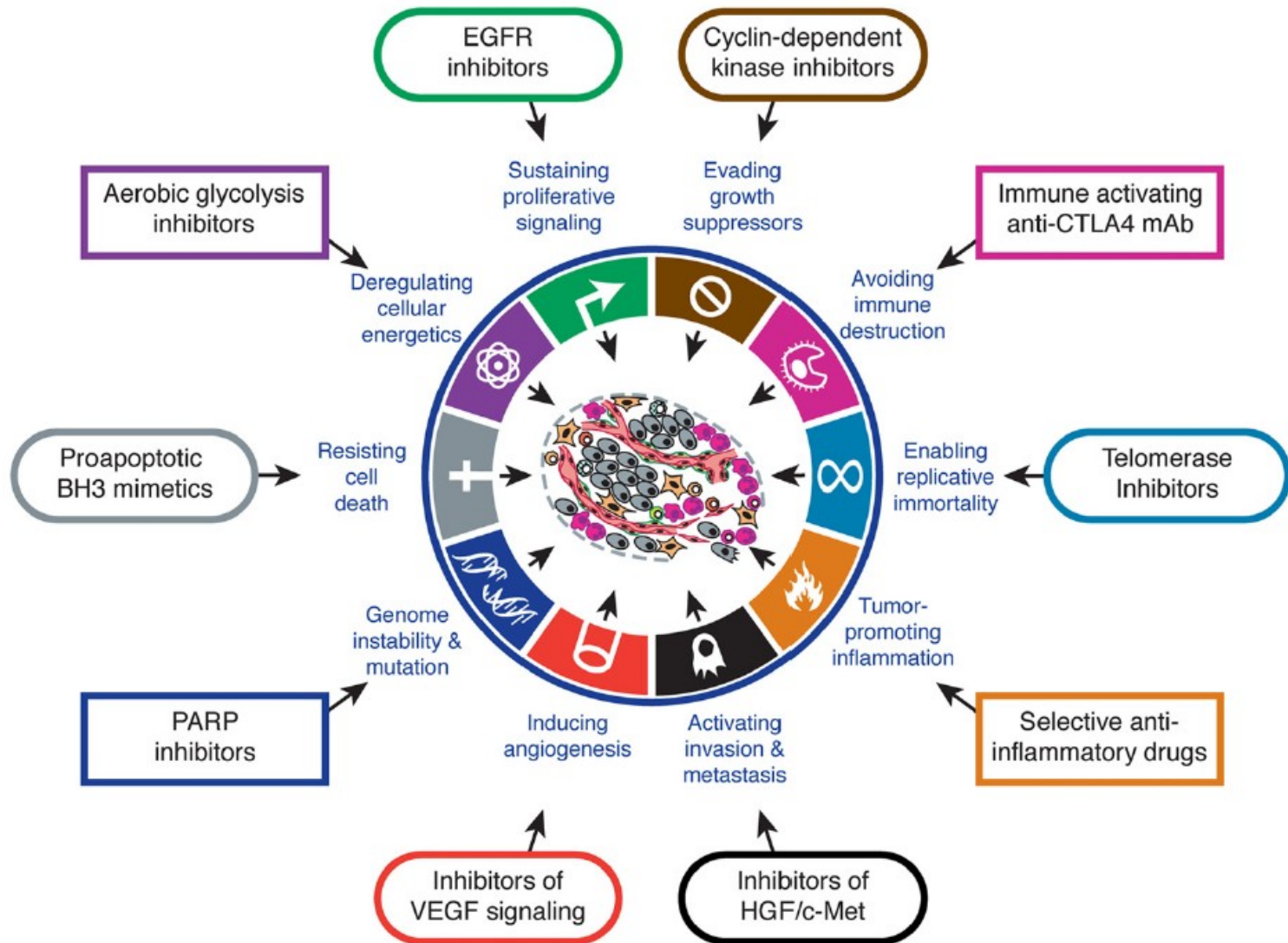


Individuální je

- pořadí zásahů
- počet zásahů
- konkrétní zasažené geny

## Hallmarks of Cancer: The Next Generation

Douglas Hanahan and Robert A. Weinberg (Cell, 2011)





**Mutace protoonkogenů**

jsou:

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

**PROTOONKOGENY**

(kontrolují růst a diferenciaci buněk)

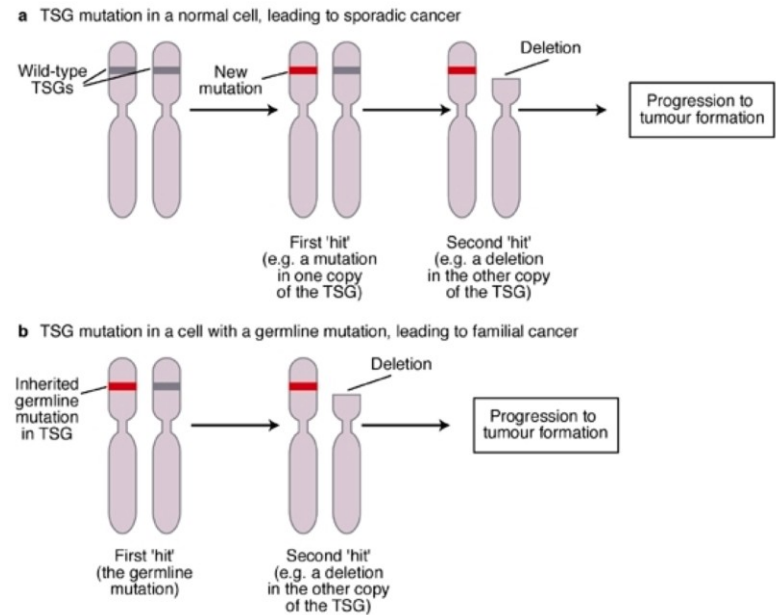
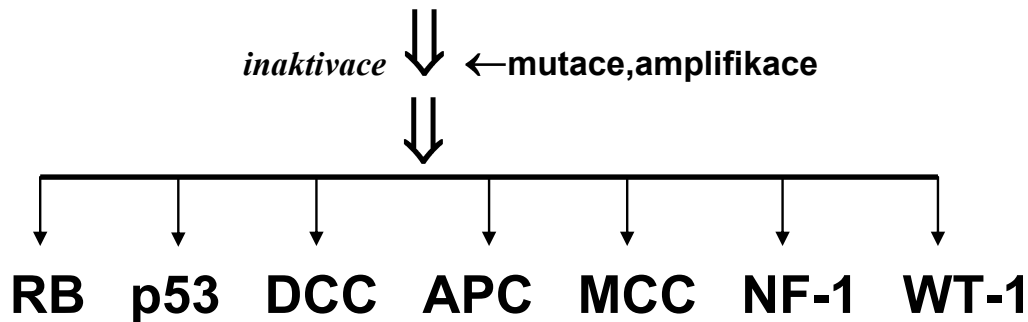
*aktivace* ↓↓ ← mutace, translokace, amplifikace

**ONKOGENY**

pro růstový faktor	pro receptory růst.faktorů	intracelul. kinasy	pro transkripční faktory	pro transdukční proteiny
<b>sis</b>	<b>erbB-1 erbB-2 fms, trk net, ros</b>	<b>src, abl</b>	<b>c-myc, L-myc N-myc, E 2A fcs, gli</b>	<b>K-ras H-ras N-ras gip</b>

# TUMOROVÉ SUPRESOROVÉ GENY (= ANTIONKOGENY)

(účastní se na přenosu signálu mezi buňkami a kontrolují programovaný zánik buněk)



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.

**Knudsonova „two hits hypothesis“ (RB)**

**Mutace nádorových supresorů jsou:**

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

## Onkogenní (nádorové) viry

- **Retroviry** (RNA viry): obsahují ve svém genomu onkogen (akutně transformující viry) nebo aktivují protoonkogen, vedle kterého se integrovaly (pomalu transformující=inzerční mutageneze)
  - v-onc (virový onkogen)= gen akutně transformujícího retroviru
  - c-onc (celulární onkogen)= gen vznikající aktivací protoonkogenu, genu normálních buněk eukaryontů
  - myc - v. ptačí myelocytomatózy, Ki-Ras – Kirstenův myší sark. v.
  - erbA – v. ptačí erytroblastózy, kit – kočičí sarkomový v.
- **DNA nádorové viry** používají jinou strategii transformace: neobsahují onkogeny, ale kódují proteiny, které interagují s nádorovými supresory (**RB, p53, p300/CBP**) hostitelské buňky a tak hostitelskou buňku tlačí do S fáze:

**SV40:** velký T antigen různými doménami

interaguje s p53, RB, p300/CBP (objev p53)

**adenoviry (EBV, HBV):** E1A interaguje s RB a p300/CBP;

E1B interaguje s p53

**papilomaviry HPV-16, HPV-18:** E6 interaguje s p53, p300/CBP;

E7 interaguje s RB

(Reprinted from Nature, Vol. 278, No. 5701, pp. 261-263, March 15, 1979)

© Macmillan Journals Ltd., 1979

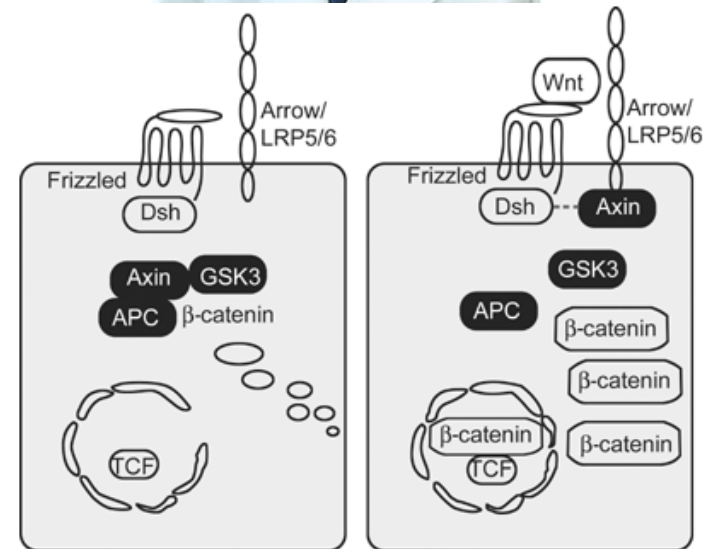
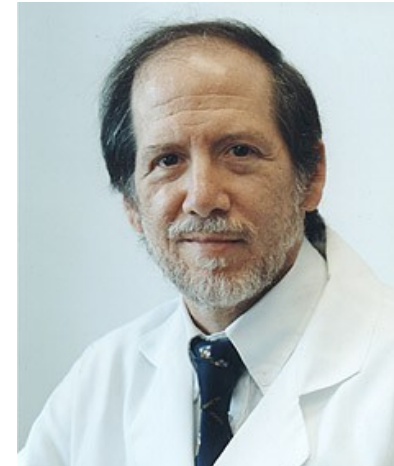
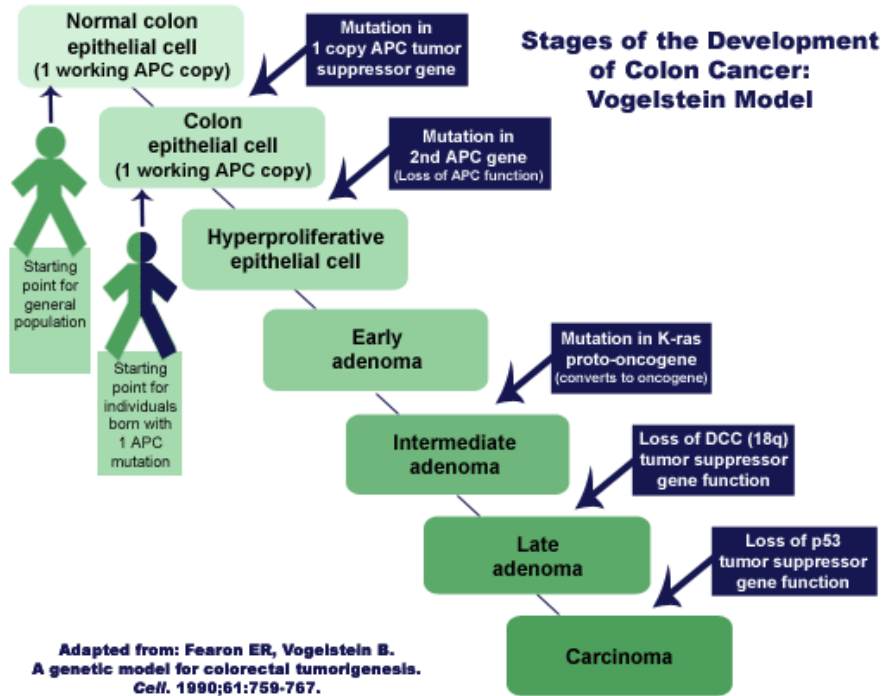
### T antigen is bound to a host protein in SV40-transformed cells

THE early region of the small DNA tumour virus, simian virus 40 (SV40), is known to code for at least two polypeptides, the t and T antigens ('small t' and 'large T'). Both these polypeptides are expressed in cells transformed by the virus<sup>1,2</sup>, and the T antigen is essential for both the initiation and maintenance of the transformed state<sup>3-5</sup>. We therefore need to know the mechanism of SV40-induced transformation. Here we report that the T antigen in a line of SV40-transformed mouse cells forms an oligomeric complex with the host protein p53. We therefore need to know the mechanism of SV40-induced transformation. Here we report that the T antigen in a line of SV40-transformed mouse cells forms an oligomeric complex with the host protein p53. We therefore need to know the mechanism of SV40-induced transformation. Here we report that the T antigen in a line of SV40-transformed mouse cells forms an oligomeric complex with the host protein p53.





## Vogelsteinuv model vzniku nádorů tlustého střeva



FAP – mutace APC

## Genetická nestabilita nádorů

- Nádory vznikají **postupnou akumulací genetických (a epigenetických) změn** genů, které řídí buněčné dělení, buněčnou smrt a další důležité procesy v buňce.
- Z výpočtu, který vycházel ze známé mutační rychlosti v somatických buňkách k takové akumulaci mutací nemůže během lidského života dojít.

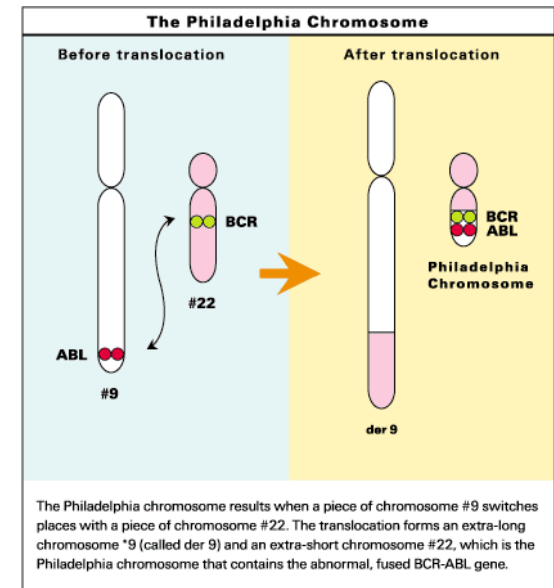
### Co umožňuje nádorovou transformaci?

- Akumulace všech nutných mutací umožněna **genetickou nestabilitou** (tzv. „mutator hypothesis“). Nestabilita je záležitost **rychlosti**, s jakou k mutacím dochází
  - K akumulaci stačí **normální rychlost mutací ve spojení s vlnami klonální expanze, které mohou být způsobeny pozitivní selekcí buněk “prenádorových”**.
- **Většina nádorů je geneticky nestabilních**

## Typy genetických změn v nádorech

1. Menší změny v sekvenci DNA - missense mutace, menší delece a inserce (např. missense mutace *K-ras* se vyskytuje u 80% nádorů pankreatu, převážně missense mutace *p53* u téměř poloviny všech nádorů,..)
2. Změny v počtu chromozomů - ztráty případně zisky celých chromozomů (ztráta chromozomu 10 u glioblastomů spojena se ztrátou nádorového supresoru *PTEN*; získání chromozomu 7 u papilárních renálních karcinomů spojeno s duplikací mutantního onkogenu *c-met*)
3. Chromozomální translokace - fúze částí odlišných chromozomů nebo normálně nesouvisejících částí téhož chromozomu (na molekulární úrovni může být doprovázeno fúzemi mezi dvěma odlišnými geny) (Philadelphský chromozom a další translokace typické pro řadu leukémií)
4. Amplifikace genů (amplifikace genu *N-myc* u 30% neuroblastomů)

Ke genetické nestabilitě dochází **na více úrovních**.



## 1. Nestabilita v sekvenci DNA – NIN a MIN

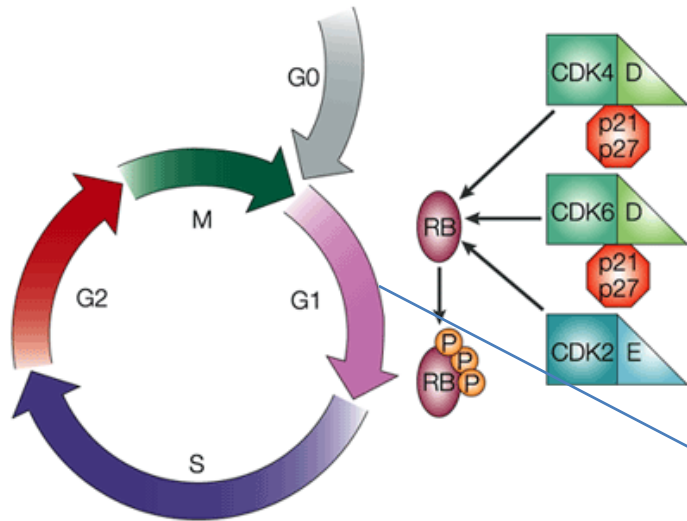
- Tento typ nestability je u lidských nádorů vzácnější, ale když se vyskytne, má dramatické následky. Zdrojem nepřesností při replikaci DNA jsou chyby vzniklé při DNA polymeraci (tj. kvalita DNA polymeráz a souvisejících „proofreadingových“ procesů) a chyby v systémech oprav DNA.
- 1. Nukleotidová excizní oprava („nucleotide-excision repair“ - **NER**) - s ní spojená nestabilita („NER-associated instability“ - **NIN**)  
2. Oprava špatného párování („mismatch repair“ - **MMR**) - s ní spojená mikrosatelitová nestabilita (**MIN**)

## 2. Nestabilita v počtu chromozomů – CIN

Ve srovnání s NIN a MIN jsou ztráty nebo zmnožení celých chromozomů mnohem běžnější a vyskytují se u většiny nádorů – např. 85% kolorektálních nádorů je vysoce aneuploidních. Běžná je ztráta chromozomu související s LOH, často je doprovázena získáním opačného chromozomu. ⇒ Ne vždy změny karyotypu souvisejí s CIN! Během buněčného cyklu se vyskytuje několik **kontrolních bodů**, které monitorují správný postup buněčného dělení. Zatím chybí jednoznačná kritéria k určení genů odpovědných za CIN a k určení jejich „míry zodpovědnosti“.

## Poruchy regulace buněčného cyklu

Ztráta regulace buněčného cyklu je kritická součást transformace



Nature Reviews | Molecular Cell Biology

**M** - kopie DNA jsou separovány;  
kondenzované chromozomy

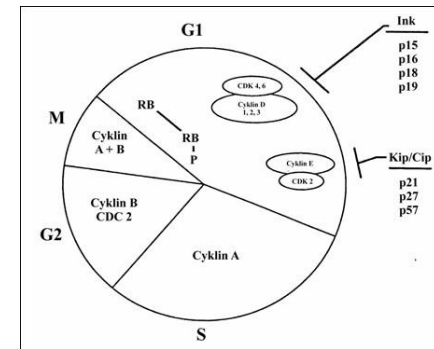
**G1** - obsah DNA: 2N

**S** - replikace DNA; inkorporace značených nukleotidů

**G2** - obsah DNA: 4N

**G0** - stárnoucí nebo dlouhodobě se nedělící buňky

**bod restrikce:** klíčový  
regulační / rozhodovací bod  
buněčného cyklu



Každá fáze cyklu je katalyzovaná specifickými **komplexy cyklin-dependentní kinázy a cyklinu.**

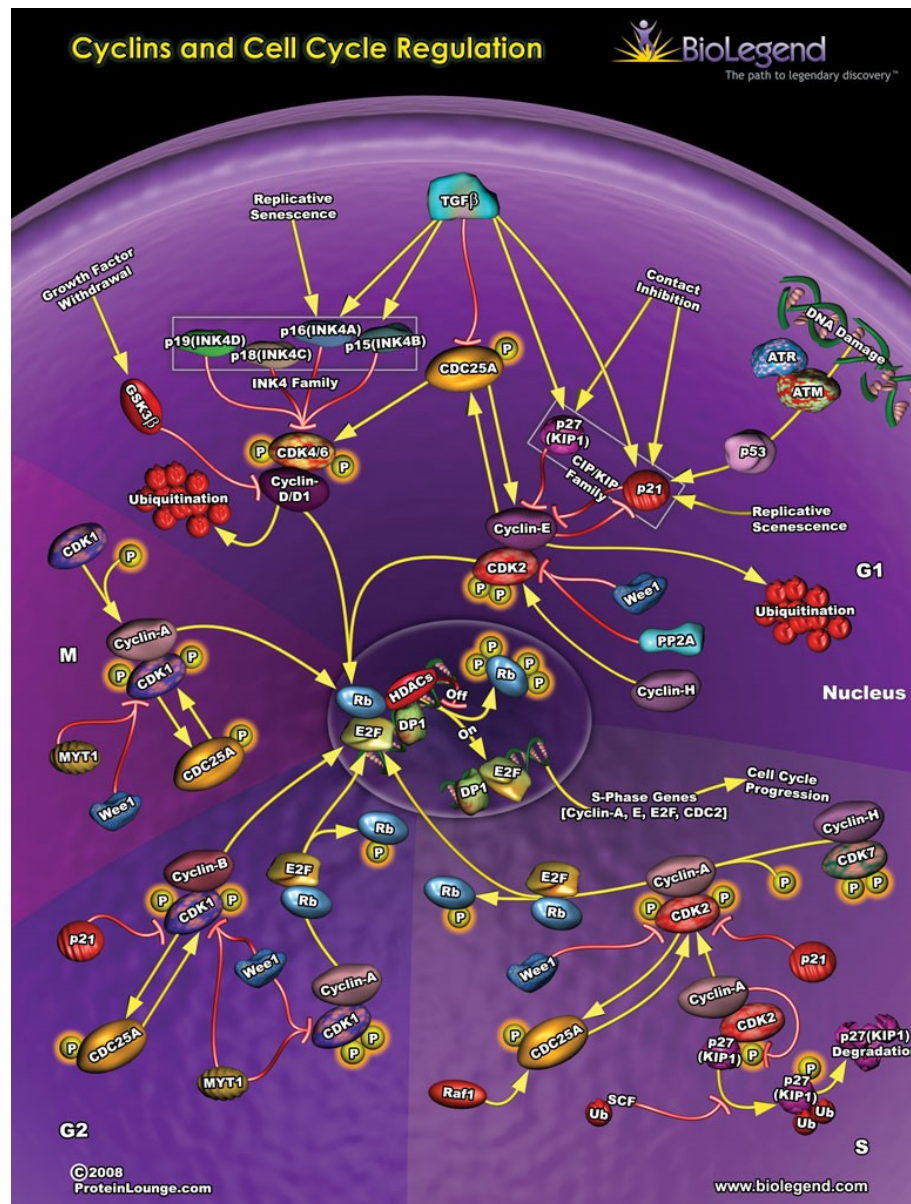
**cyklin-dependentní kinázy (CDK, CDC)** – aktivita je závislá na vazbě cyklinu

**cykliny** - jejich hladina kolísá v závislosti na fázi buněčného cyklu

**RB- retinoblastomový gen**, nefosforylovaná forma pRB blokuje přestup z G1 do S fáze (E2F)

Fosforylovaná nebo **hyperfosforylovaná forma pRB** – **neaktivní** – **proliferace**

Retinoblastom – maligní nádor retiny, obě alely pRB mutovány nebo deletovány





## Nekróza vs. apoptóza

### Nekróza:

týká se skupiny postižených buněk  
vyvolána nefyziologickým poškozením  
(virová infekce, hypotermie, hypoxie,  
metabolické jedy, ..)

fagocytóza makrofágy

významná **zánětlivá reakce**

### Apoptóza –

programovaná buněčná smrt:

postihuje jednotlivé buňky

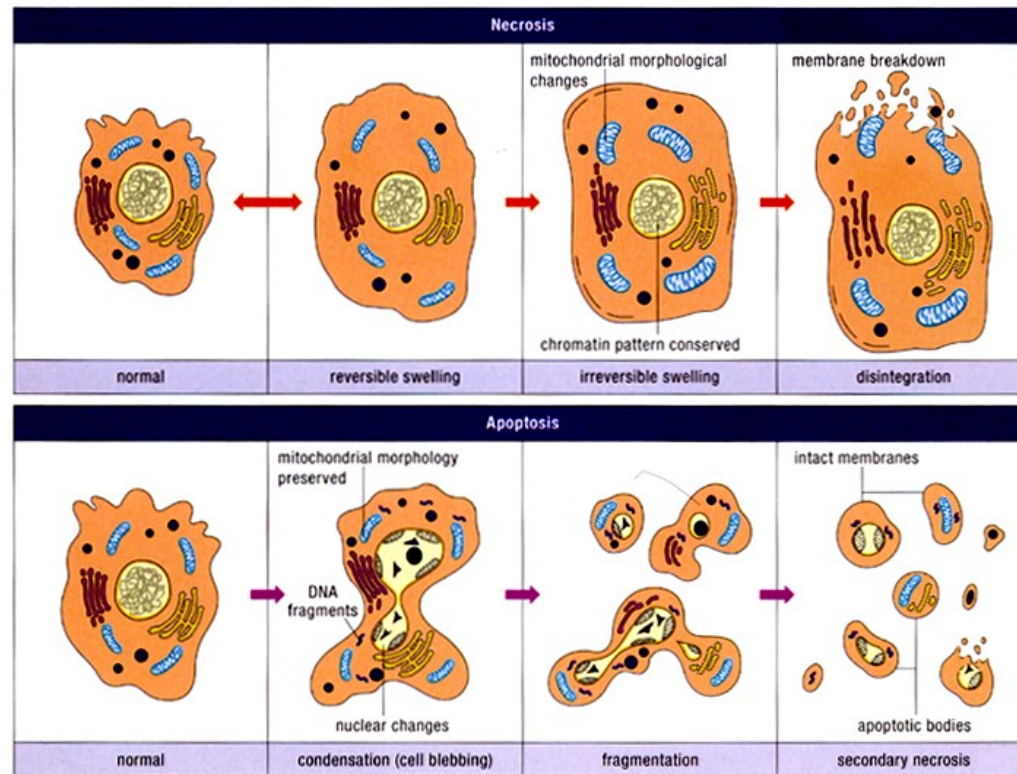
indukována fyziologickými stimuly  
(nedostatek růstových faktorů, změny  
hormonálních hladin, ..)

fagocytóza okolních buněk nebo

makrofágy žádná zánětlivá reakce

na rozdíl od nekrózy je popsáno

mnoho příkladů **fyziologické** apoptózy.



### Zvýšená apoptóza

syndrom získané imunodeficeince AIDS (CD4+ T-buňky),

neurodegenerativní nemoci (Alzheimerova, Parkinsonova nemoc)

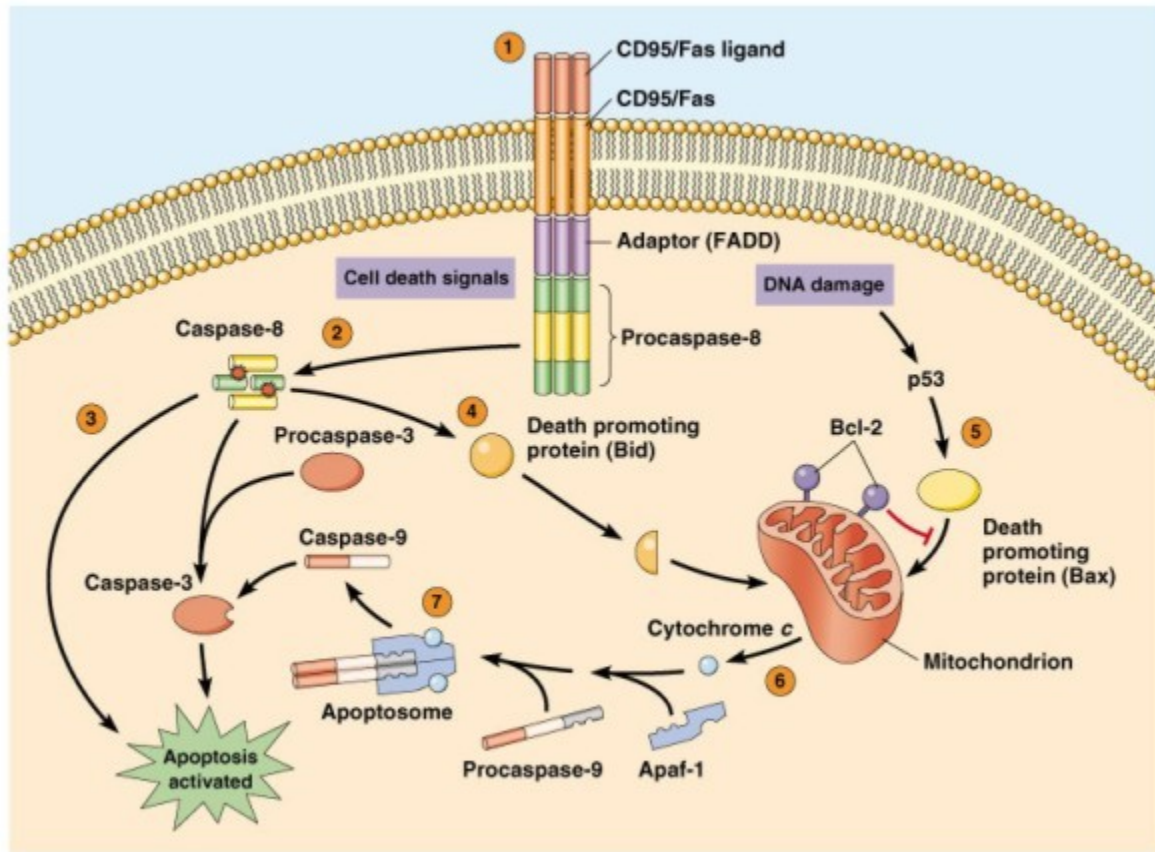
myelodysplastický syndrom (hypercelulární dřev, periferní cytopenie)

některé autoimunitní nemoci

### Suprese apoptózy

**Nádory, některá autoimunitní onemocnění, virové infekce**

## Regulace a průběh apoptózy



### Vnější cesta receptorová:

vazbou ligandu na příslušný **receptor smrti** vzniká proapoptotický signál. Ten vede k aktivaci domény smrti za kooperace dalších proteinů. Cílem je aktivace **prokaspázy 8**.

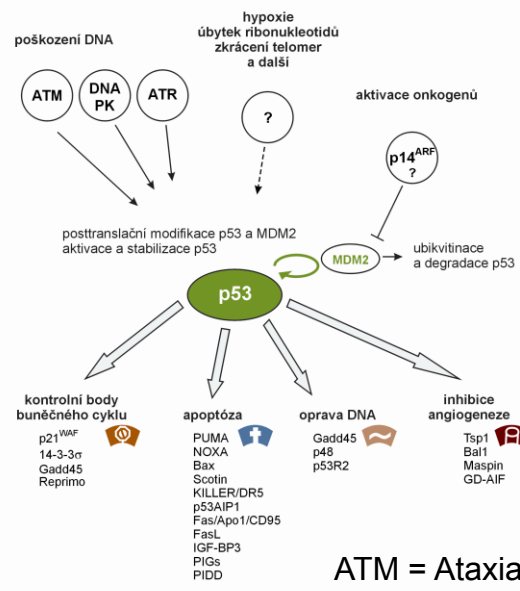
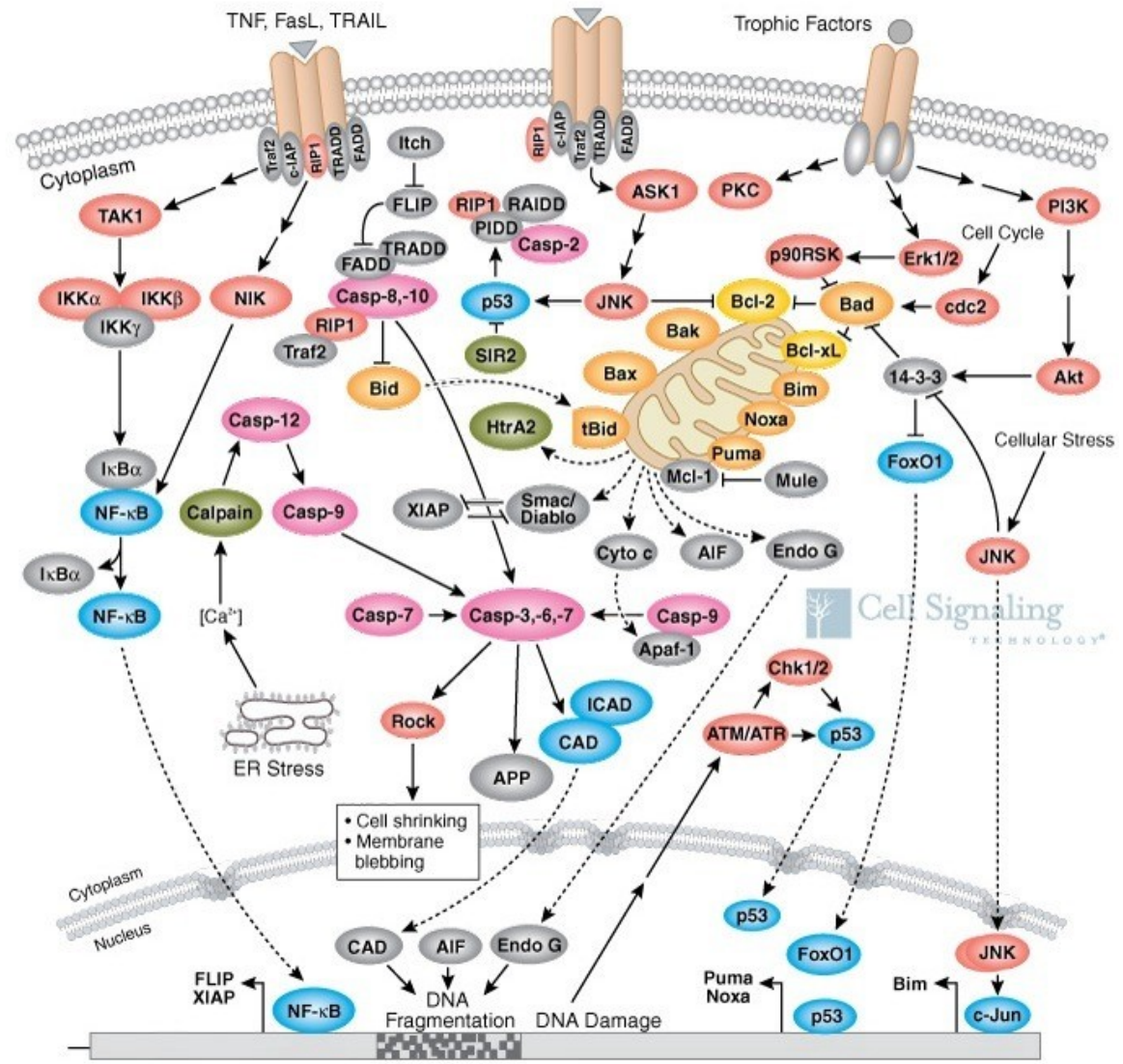
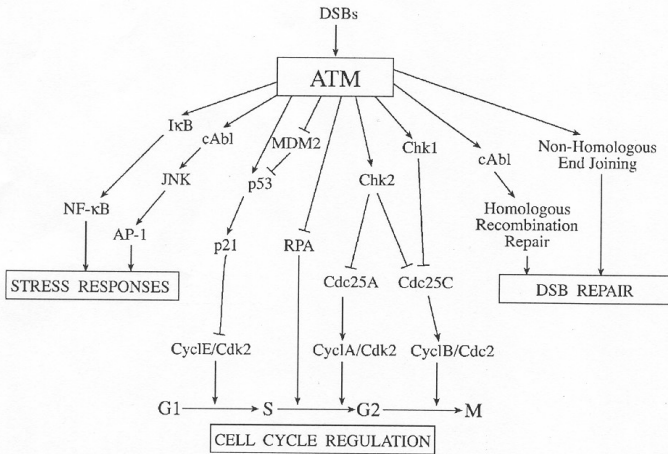
3 geny Ced3,4,9 kontrolující apoptózu u *C. elegans*  
 13 kaspáz homologů Ced3  
**Apaf1** homolog Ced4  
**Bcl2 rodina**-17 homologů Ced9  
 supresory apoptózy brání uvolnění cyt-c z mitochondrií

**Vnitřní cesta:** signalizací např. přes p53 je zahájen apoptotický děj, jehož složkou je systém **Bcl-2/Bax**, signalizace přes **mitochondrie**, tvorba komplexu nazývaného **apoptozóm** a cílem je aktivace **prokaspázy 9**.

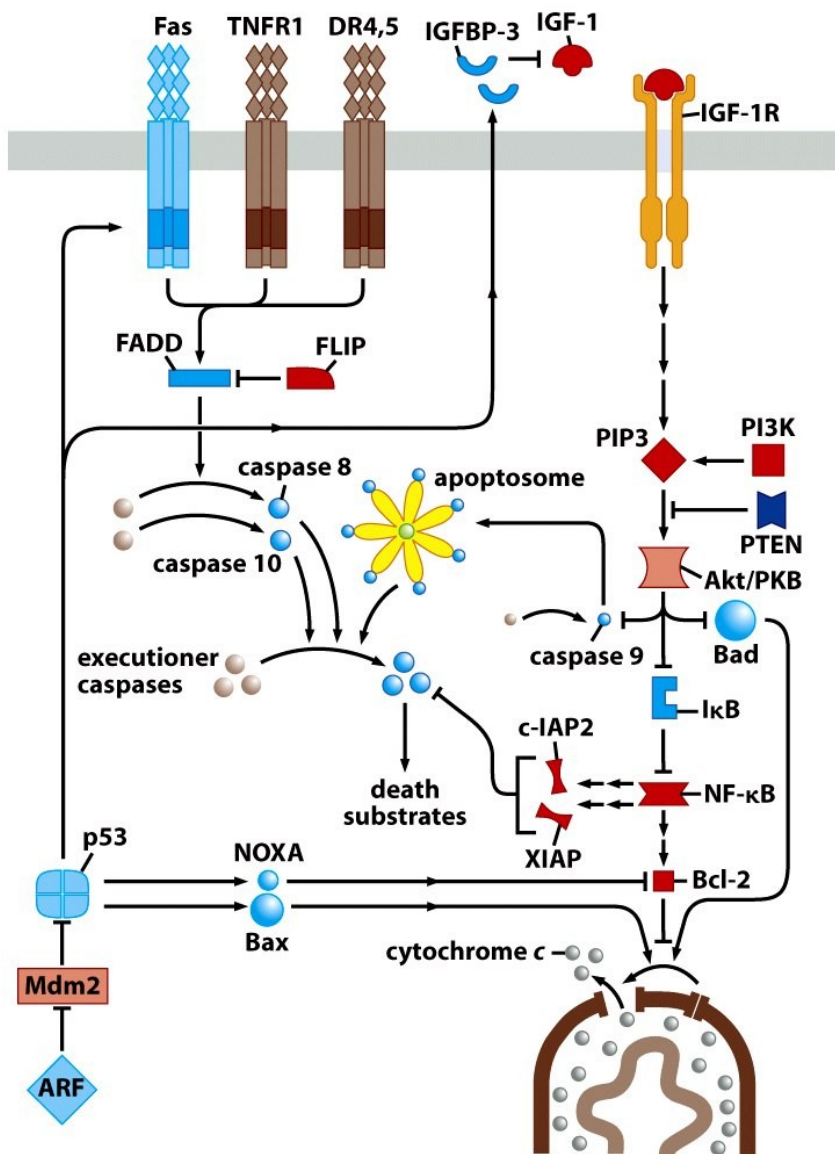


# Regulace a průběh apoptózy

## Signalizace ATM, p53



ATM = Ataxia telangiectasia mutated



## Anti-apoptické strategie nádorů

Nádory používají nejrůznější strategie, jak zmenšit šanci na vstup do apoptózy. Buď snižují hladinu/aktivitu proapoptických (modře) proteinů, nebo zvyšují hladinu/aktivitu antiapoptických (červenohnědě) proteinů.

## Nádory a „nesmrtelnost“ buněk, neomezený replikační potenciál

Opakované dělení buněk je limitováno **zkracováním telomer**

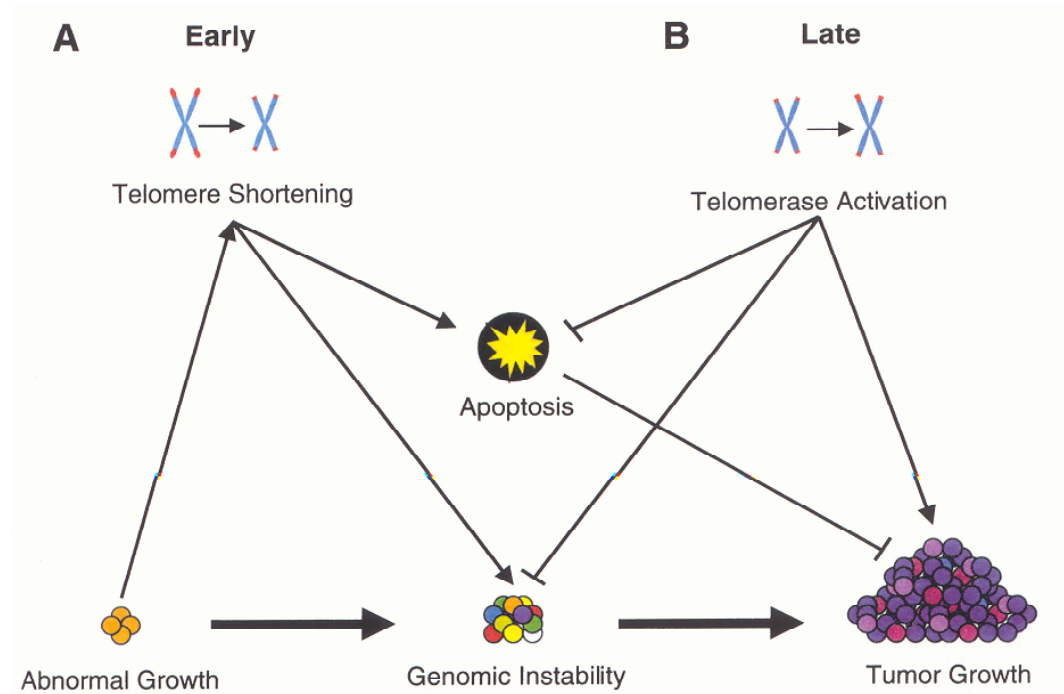
**Telomery** jsou stabilizačním faktorem terminální části chromosomů a ukotvují je k nukleární matrix. Telomery mají opakující se sekvence nukleotidů TTAGGG  
telos = konec (end), meros = část (part)

**Délka telomer se zkracuje (1 dělení = 1 telomerická sekvence)**  
**a destabilizuje tak chromosomy**

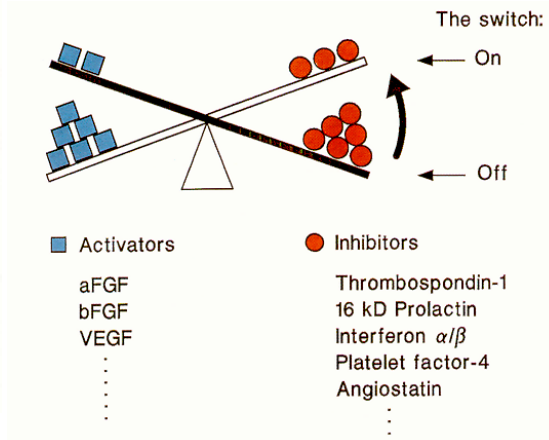
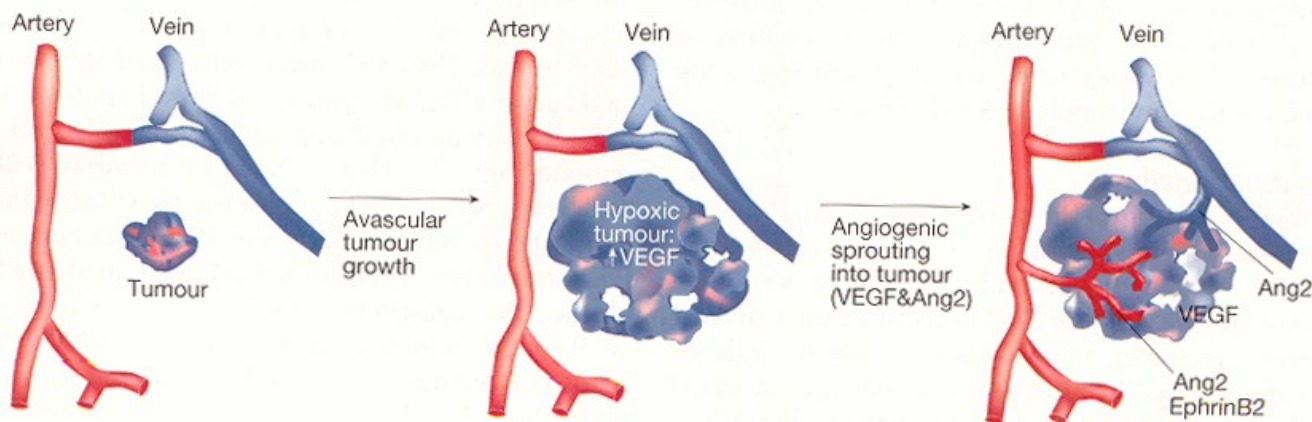
**Obnovování telomerických sekvencí umožňuje enzym telomeráza.**

85 až 90% nádorů má aktivní telomerázu.

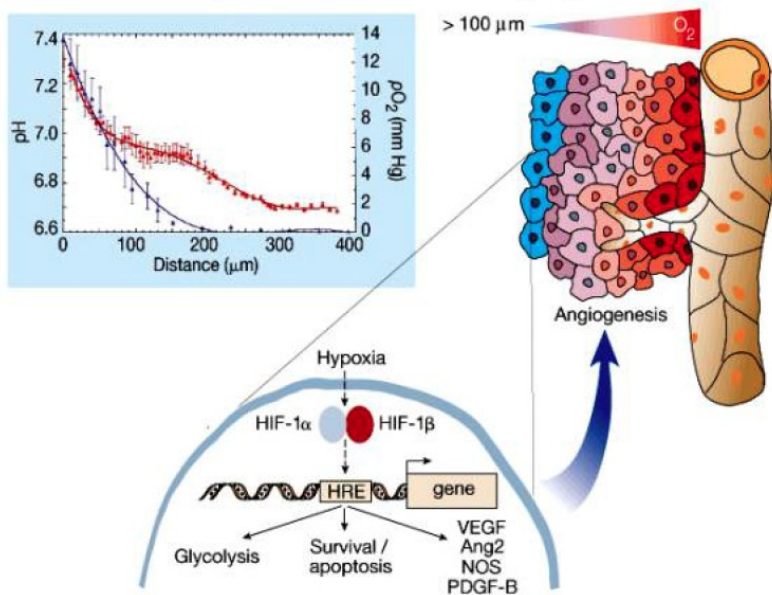
K aktivaci telomerázy dochází v **pozdních** stadiích kancerogeneze.



## Význam angiogeneze v rozvoji nádorového onemocnění



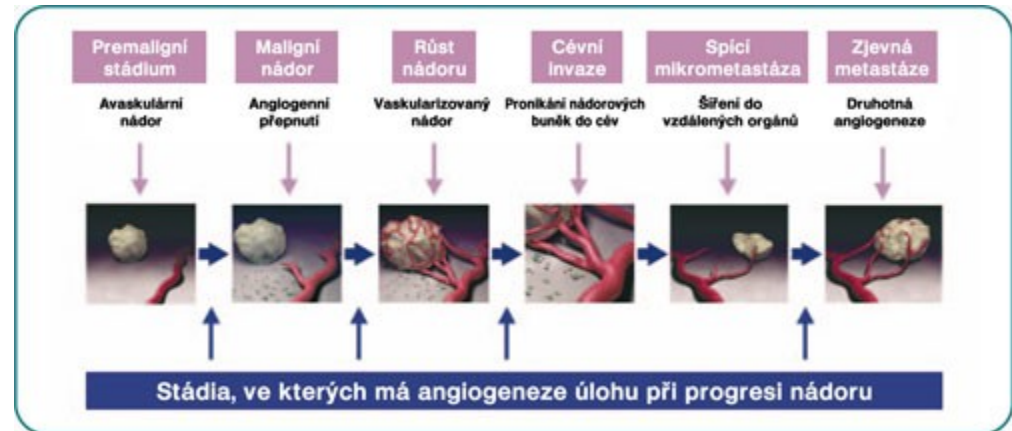
### Role of hypoxia in Tumor angiogenesis



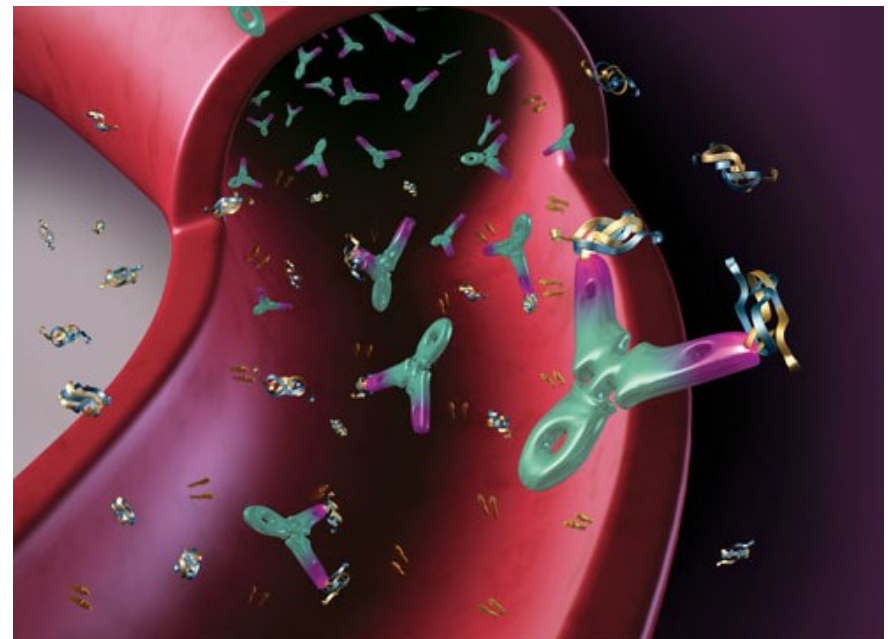
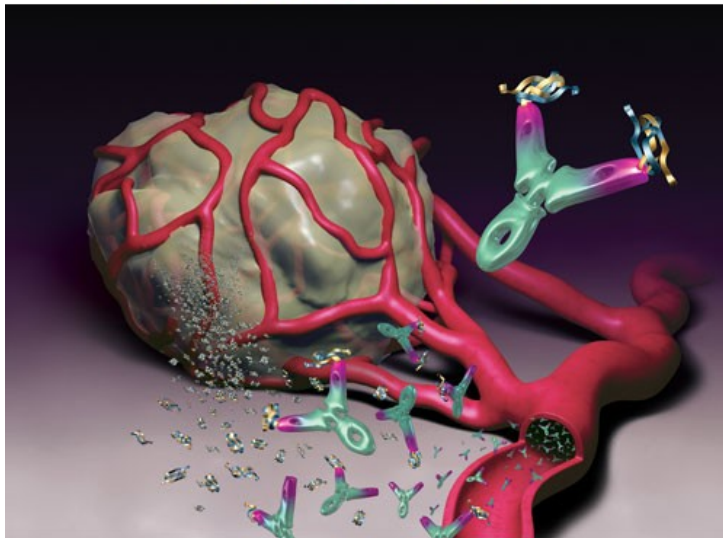
Angiogeneze má klíčový význam pro nádorový růst  
 Rostoucí nádorové ložisko může bez cévního zásobení  
 dosáhnout pouze velikosti 1-2 mm<sup>3</sup>  
 Neoangiogenezi indukuje vzniklá hypoxie  
 Nerovnováha mezi proangienními a  
 antiangienními faktory = „angienní switch“



## Čílená antiangiogenní léčba

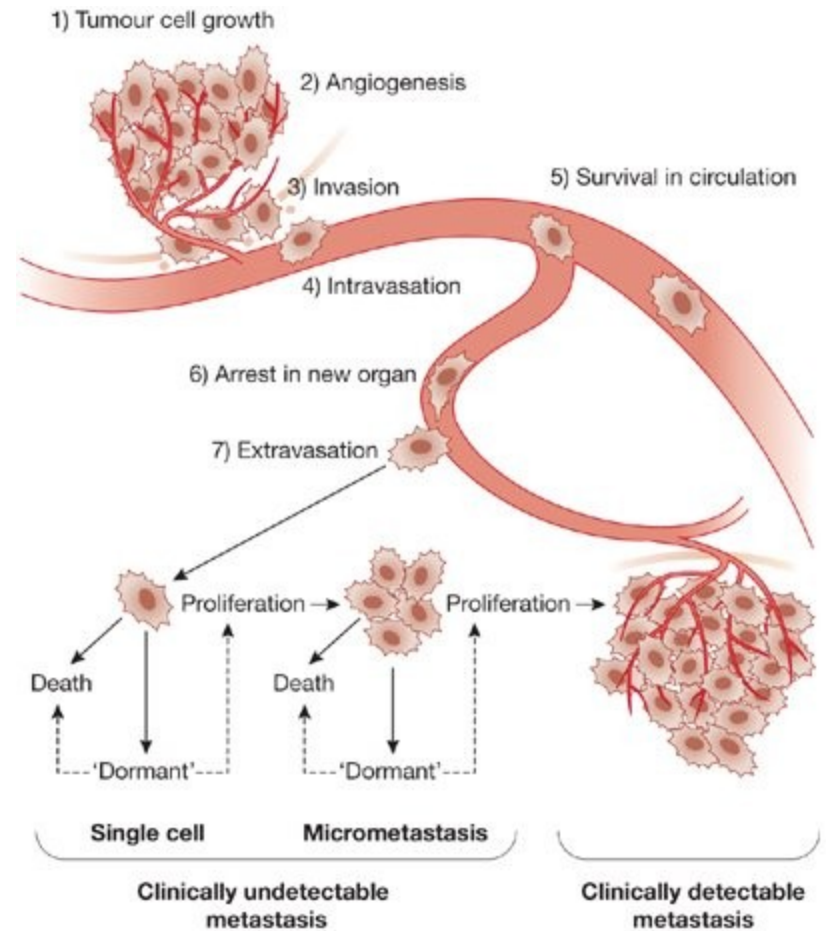


**VYPNĚTE ANGIOGENEZI  
PRODLUŽTE ŽIVOT**



## METASTATICKÁ KASKÁDA

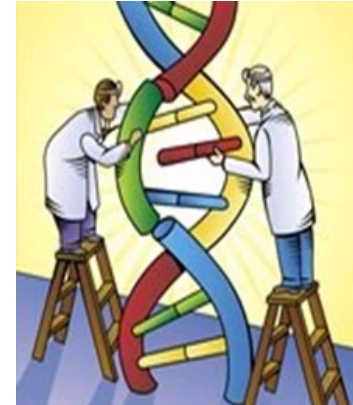
- **Zvýšení motility (invazivita)**  
(průnik do stromatu a přes cévní stěnu)
- **Vytváření embolů v cirkulaci**
- **Adherence** ke stěně cévy
- **Průnik do parenchymu**
- **Vytvoření metastázy** (proliferace v místě, angiogeneze, odpověď na mikroprostředí)
- **Metastázy metastáz**
- **Nádorová generalizace**



**Metastasis –related genes (adhezivní molekuly, MMP, proteázové inhibitory, růstové faktory,...)**

## Take home

- 1) Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice
- 2) Etiologie nádorových onemocnění a prevence, příklady
- 3) Základní pojmy a klasifikace nádorových onemocnění
- 4) Histopatologická klasifikace nádorů
- 5) Proces kancerogeneze, klonalita
- 6) Histologická skladba nádoru – nádor je komplexní tkáň
- 7) Šest získaných vlastností maligního nádoru
- 8) Onkogeny a nádorové supresory
- 9) Genetická nestabilita nádorů
- 10) Poruchy regulace buněčného cyklu
- 11) Regulace a průběh apoptózy, antiapoptotické strategie nádorů
- 12) Telomery -neomezený replikační potenciál nádorové buňky
- 13) Význam angiogeneze v rozvoji nádorového onemocnění
- 14) Metastatická kaskáda
- 15) Metastasis-related genes



## Náplň příští přednášky

Moderní metodické přístupy v molekulární medicíně I – příprava biologického materiálu (tkáň, krev, stolice, FFPE) a izolace nukleových kyselin (kontrola kvality), genomika (Real-Time qPCR, DNA čipy, SNP čipy, CGH čipy, mikroRNA čipy, Real-Time PCR Arrays – srovnání technologických principů a přehled nejpoužívanějších technologií), využití genomiky pro molekulární klasifikaci nádorových onemocnění, jak navrhovat studie a jak číst publikace – výhody a limitace genomických metod

## Dotazy?

