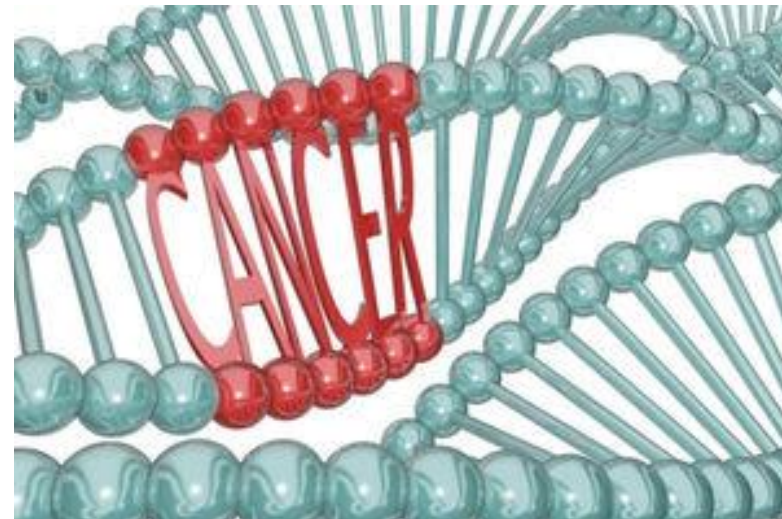


Maligní transformace

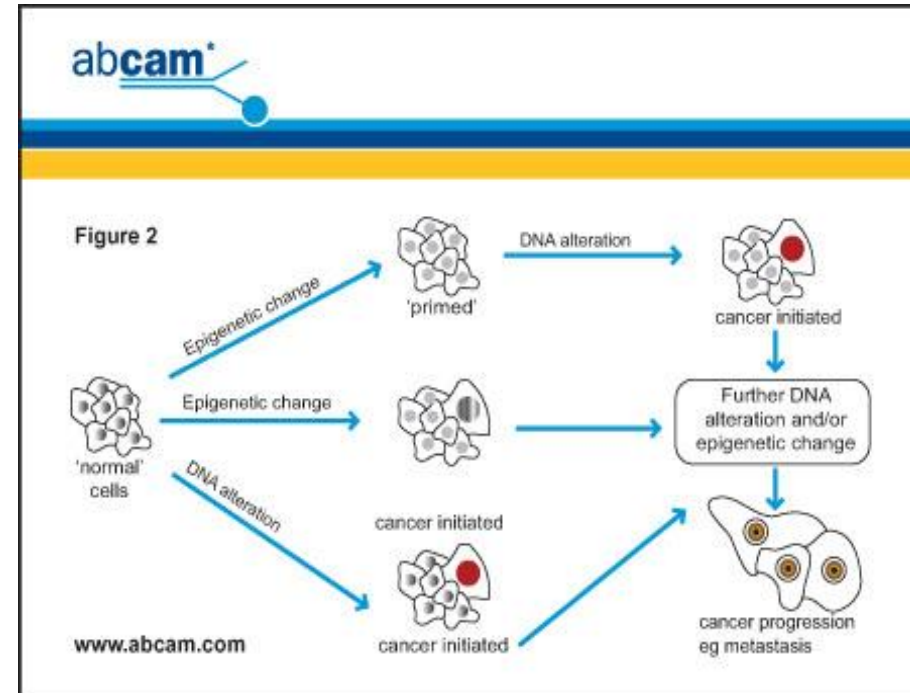
Témata

- Znaky nádorových buněk
- Onkogeny a nádorové supresory
- Fáze vývoje nádoru
- Metastázování
- Interakce nádoru a organismu
- Nádorové biomarkery



Maligní transformace

- Proces formování nádorů je **komplexní** a zahrnuje řadu změn v buňkách a jejich fyziologických kontrolních mechanismech.
- Komplexita procesu se projevuje **dlouhými časovými intervaly** nutnými pro rozvoj většiny nádorových onemocnění.
- Vícekrokovou progresi nádorů lze popsat jako formu **Darwinovské evoluce** odehrávající se ve tkáních.
- Některé kritické změny během tumorigeneze jsou epigenetické a k diverzifikaci může docházet velmi rychle.



Genetické změny mohou vzniknout

- (1) vinou interních chyb při replikaci DNA a dělení buněk
- (2) jako následek vystavení externím faktorům

(karcinogenům)

fyzikální – např. UV a ionizující záření

chemické – organické sloučeniny, toxiny, těžké kovy

biologické – některé RNA a DNA viry

Znaky nádorových buněk („Hallmarks of cancer“)

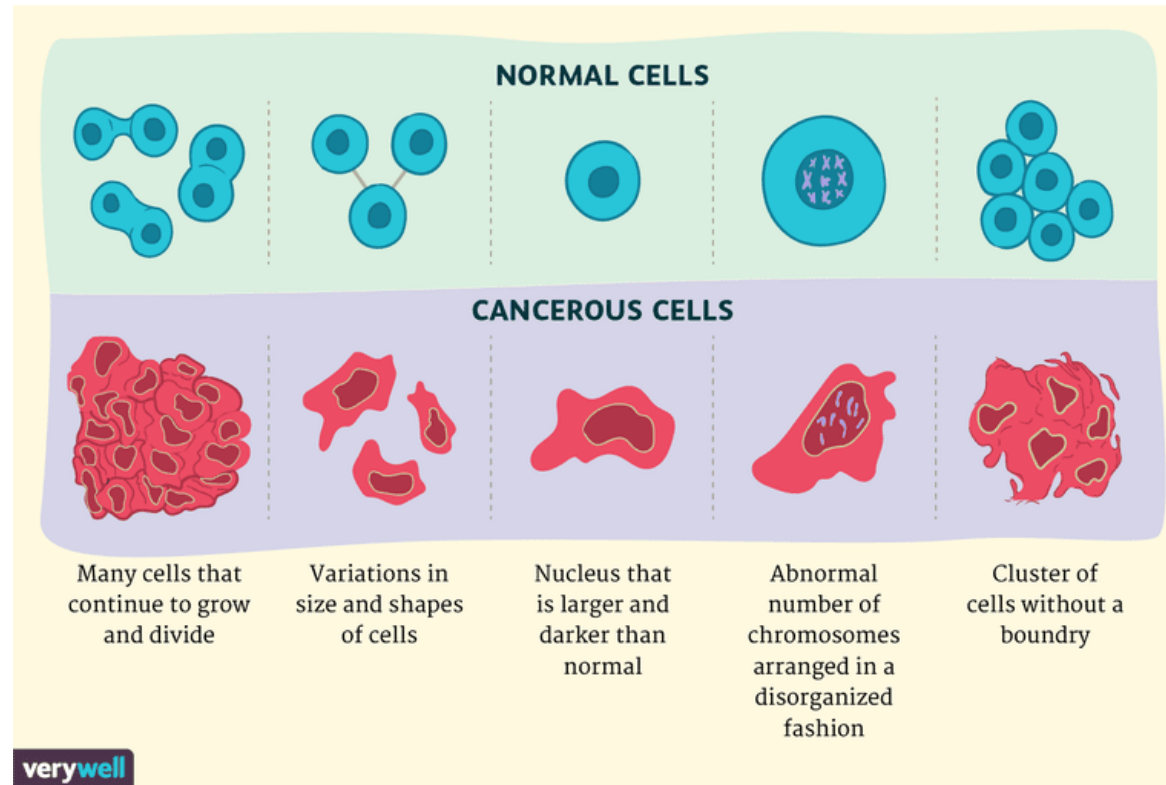
- Nepřetržitá neregulovaná proliferace nádorových buněk (udržení proliferací signálizace a únik růstovým supresorům)
- Replikativní nesmrtelnost
- Genomová nestabilita
- Rezistence k buněčné smrti a senescenci
- Indukce angiogeneze
- Záněť
- Únik před destrukcí imunitním systémem
- Změny v metabolismu
- Invazivita a metastázování

Všechny tyto znaky nemusejí být nově vzniklé, protože jsou součástí fyziologických procesů jako embryogeneze a hojení ran. Nádorové buňky tyto procesy využívají ve špatné míře na nesprávném místě a ve špatný čas. Rakovina je tedy onemocněním regulačních systémů.



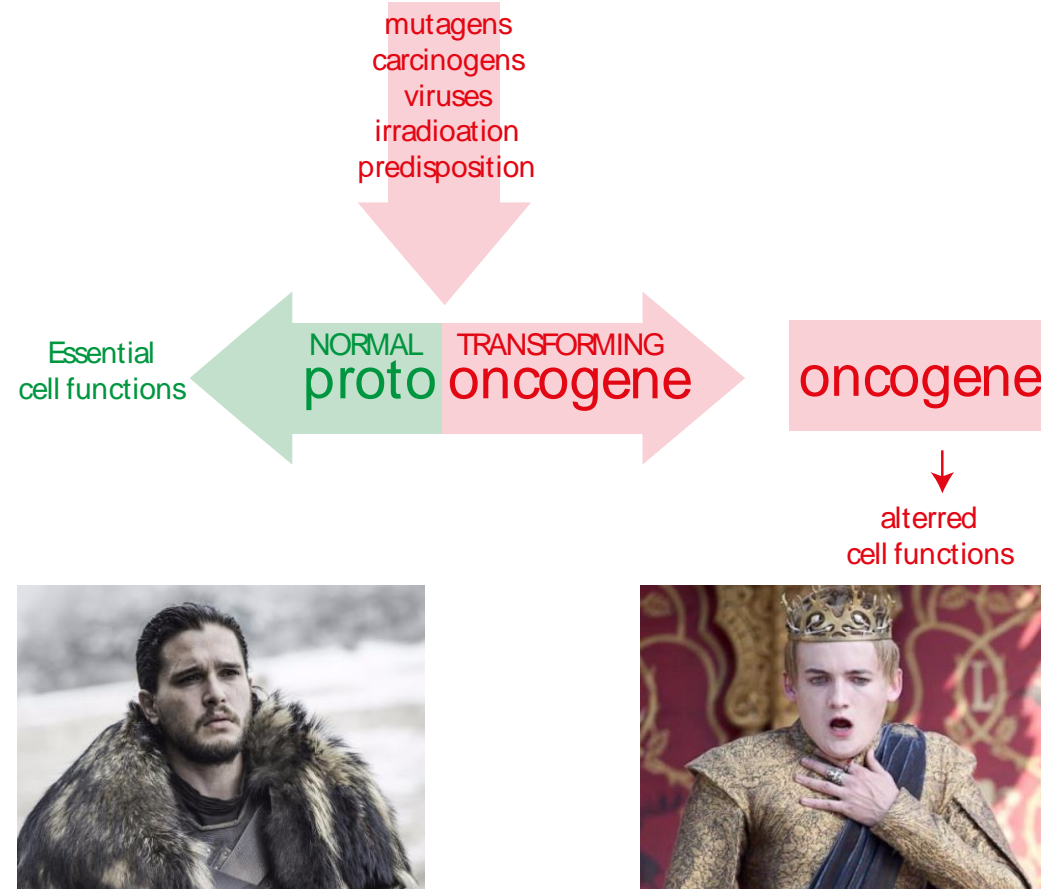
Nádorová buňka

- Nádorové buňky se nadměrně dělí – mají příliš mnoho signálů „START“ a nedostatek signálů „STOP“ a mohou také ignorovat signály „ZEMŘI“, „DIFERENCUJ“ nebo „ZESTÁRNI“

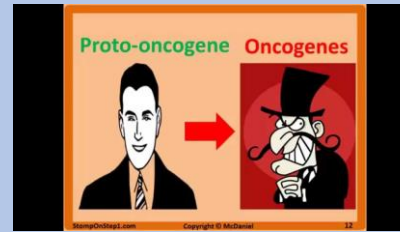


Onkogeny

- **Proto-onkogeny** – Geny, které kódují proteiny podporující přežití buněk a komponenty molekulárních kaskád zprostředkovávajících signál „START“ v odpovědi na mitogenní signály.
- Abnormální, **mutované** formy těchto proto-onkogenů, které vedou k nadměrné buněčné proliferaci a nádorům, se nazývají **onkogeny**.



Onkogeny

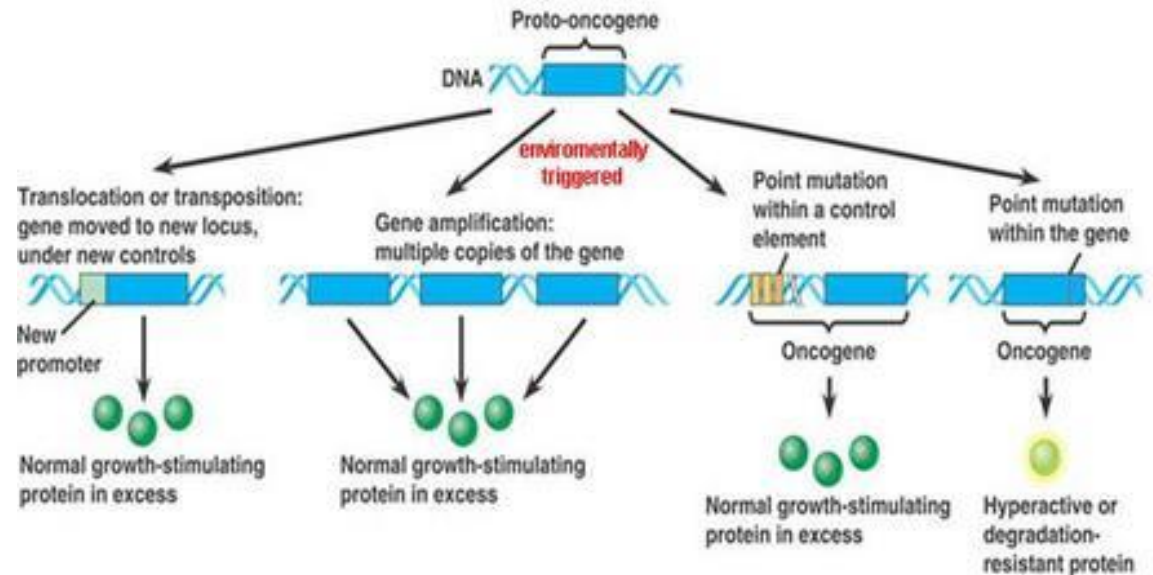


Onkogeny se od proto-onkogenů liší třemi základními způsoby:

1. načasováním a kvalitou exprese

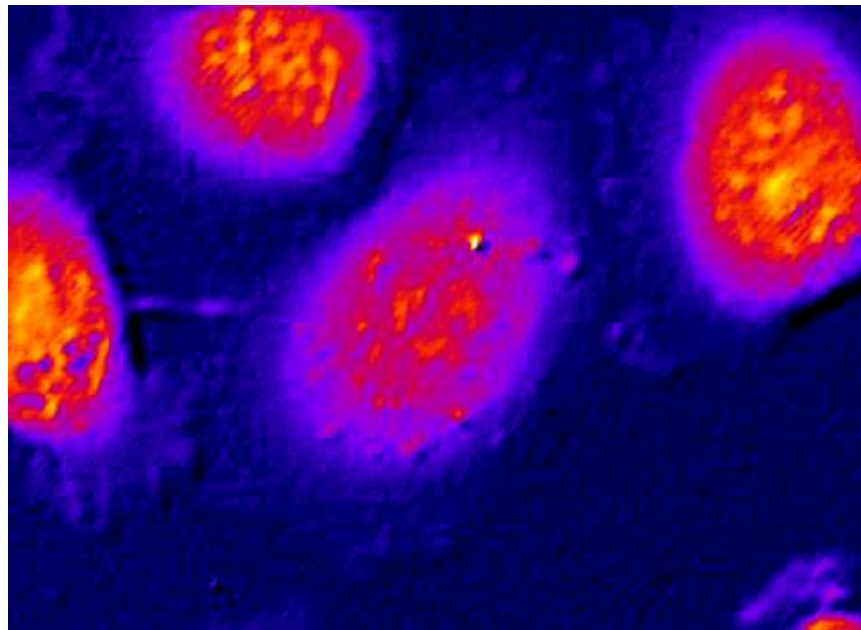
2. strukturou a funkcí proteinových produktů

3. mírou regulace proteinových produktů buněčnými signály



Nekontrolovaný růst

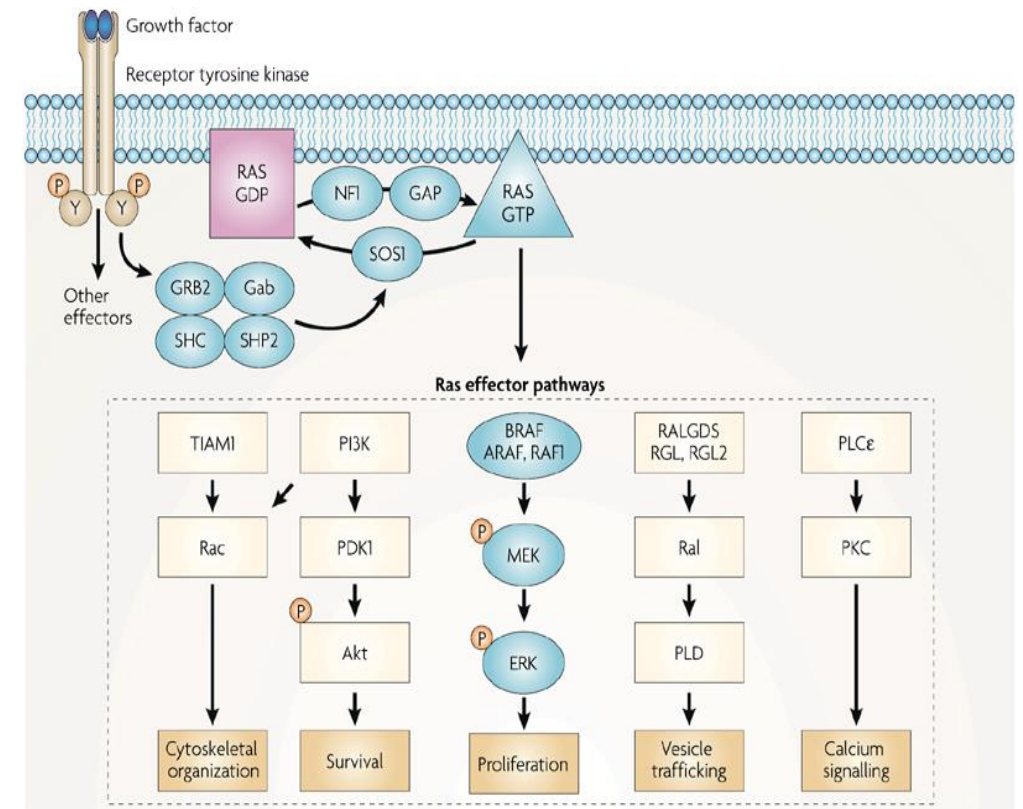
- Množství různých mechanismů v nádorových buňkách zajišťuje, aby buněčná proliferace nebyla omezována.
- Nádorové buňky produkují růstové faktory, stimulují tak svou vlastní proliferaci (**autokrinní růstová stimulace**) a **zneužívají buněčné mitogenní signály**.



Nekontrolovaný růst – „START“ signály

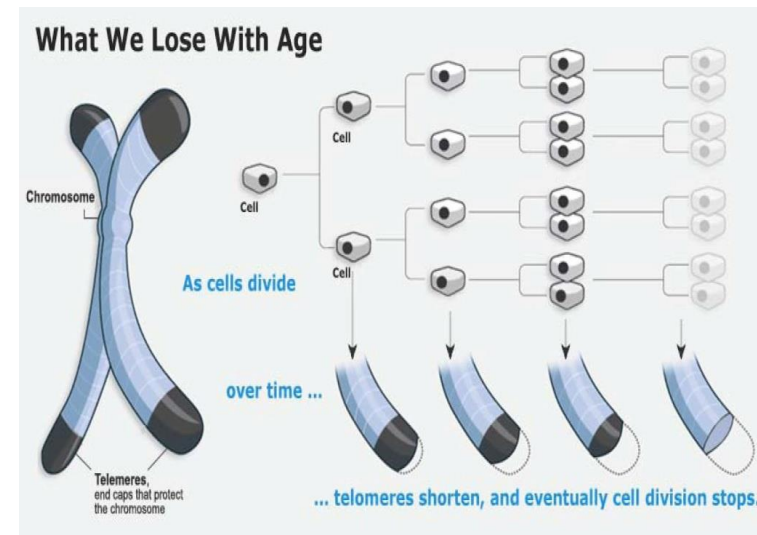
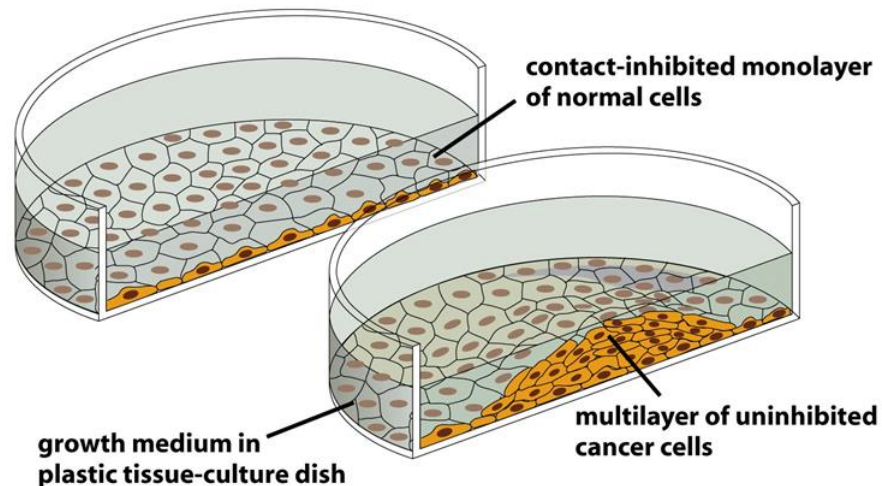
„START“ signály = hlavní mitogenní signály zahrnují:

1. růstové faktory (např. EGF, VEGFA, PDGF)
2. receptory růstových faktorů (např. receptory pro epidermální růstový faktor EGF (EGFR) a jeho blízký homolog HER2/neu (ERBB2))
3. molekuly signální transdukce spojené s receptory (rodina RAS)
4. proteinkinázy (SRC, ABL)
5. transkripční faktory (MYC, MYB, FOS, JUN)
6. cykliny
7. cyklin-dependentní kinázy (cdk)



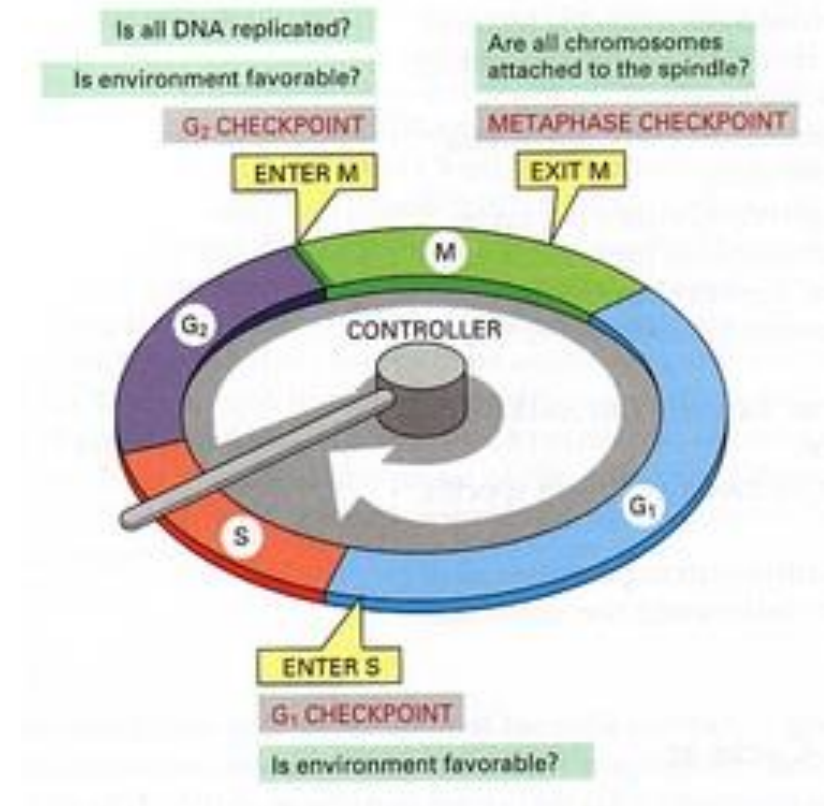
Kontaktní inhibice a immortalizace

- Proliferace většiny zdravých buněk je inhibována mezibuněčným kontaktem (**kontaktní inhibice**) a zkracováním telomer (**Hayflickův limit**), nádorové buňky jsou ale k těmto inhibitorům růstu typicky necitlivé.
- Většina pre-maligních buněk uniká Hayflickovu limitu pomocí stabilizace vlastních telomer (**telomeráza, hTERT**).
- Buňky se stabilizovanými telomerami mohou proliferovat neomezeně dlouho a jsou proto označovány jako **immortalizované**. Nesmrtelné buňky nemusejí být nutně transformovanými (tumorigenními) buňkami.



Nekontrolovaný růst – ztráta „STOP” signálů

- Zásadní rozhodnutí ohledně pokračování v růstu nebo vstupu do klidového stavu se odehrávají v G1 fázi buněčného cyklu.
- Růst zdravých buněk je kontrolován signály z okolního prostředí (extracelulární matrix, povrch sousedních buněk) a přímo z buňky (poškození DNA, poškození buňky, poškození dělicího vřeténka).



Nádorové supresory

- Proteiny kódované **nádorově supresorovými geny** inhibují buněčnou proliferaci nebo přežívání.
- V mnoha tumorech chybí nebo jsou inaktivovány.
- Tumor supresorové proteiny inhibují stejné buněčné regulační dráhy, které jsou stimulovány produkty onkogenů.
- Většina **familiálních nádorových syndromů** se dědí jako recesivní znak a odpovídá trvalé inaktivaci důležitého nádorově supresorového genu.
- Nádorové supresory jsou často pojmenovány podle typu nádoru, který vzniká při ztrátě jejich funkce.

Rb (= retinoblastom)

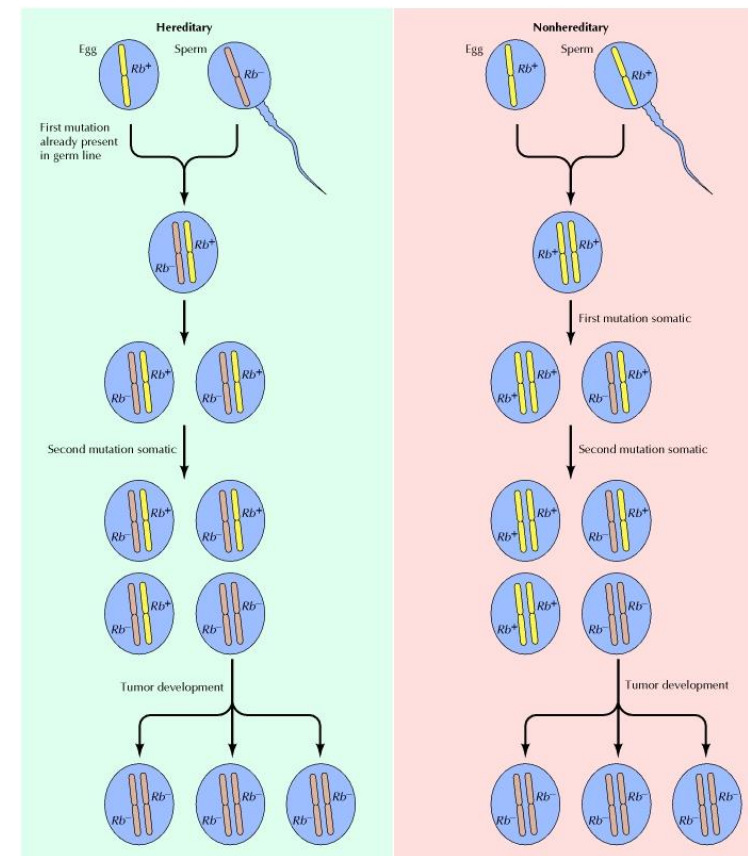
WT (= Wilmsův tumor)

NF1 a NF2 (= neurofibromatóza)

APC (= Adenomatous Polyposis Coli - Familiární adenomatózní polypóza)

DCC (= Deleted in Colon Cancer - deletovaný v nádorech kolonu)

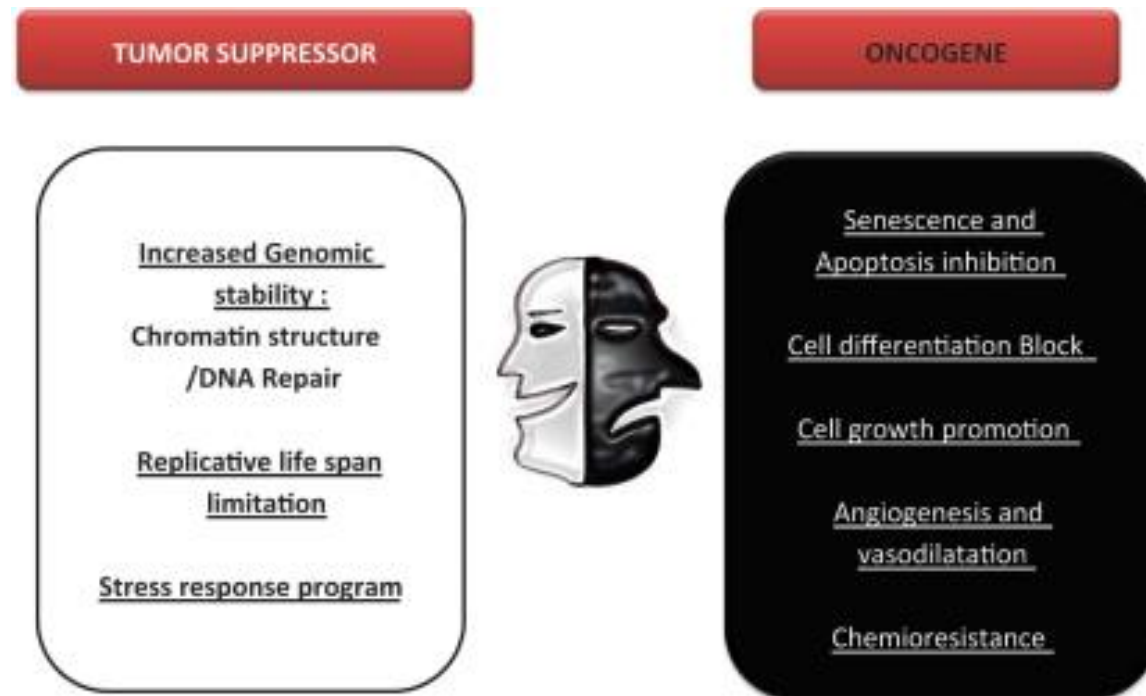
VHL (= von Hippel-Lindau syndrom)



hypotéza „dvou zásahů“ vysvětluje dědičnost retinoblastomu, vzácného typu dětských nádorů (1971, Knudsen)

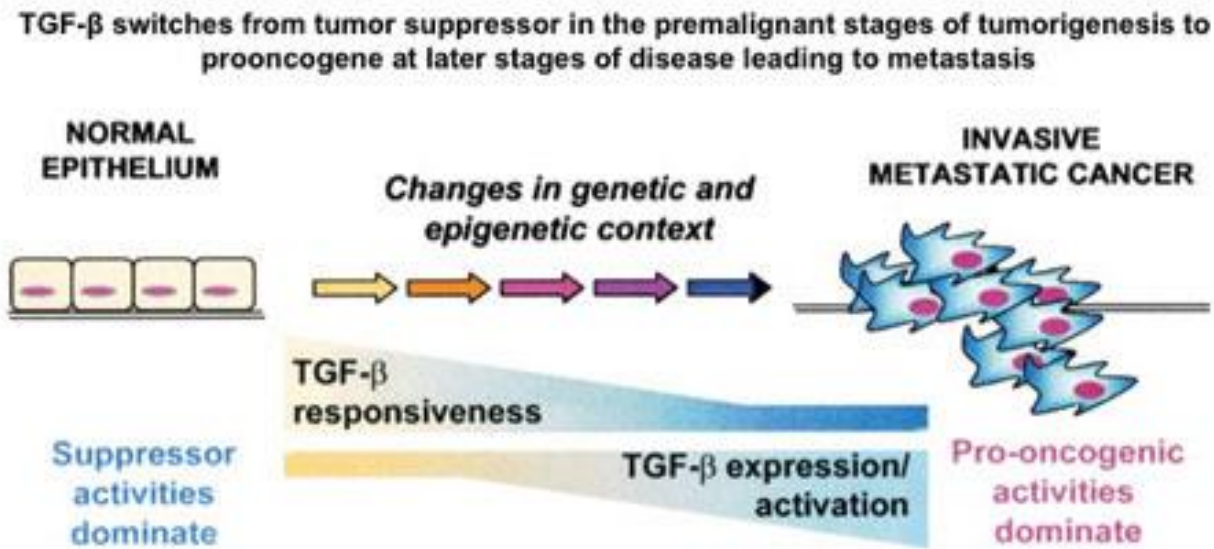
Budeš mým tumor supresorem navždy?

- Nádorová suprese je závislá na kontextu.
- **Sirtuiny** jsou třídou proteinů s deacylázovou aktivitou.
- Existují důkazy podporující jak onkogenní, tak tumor supresivní roli SirT1.



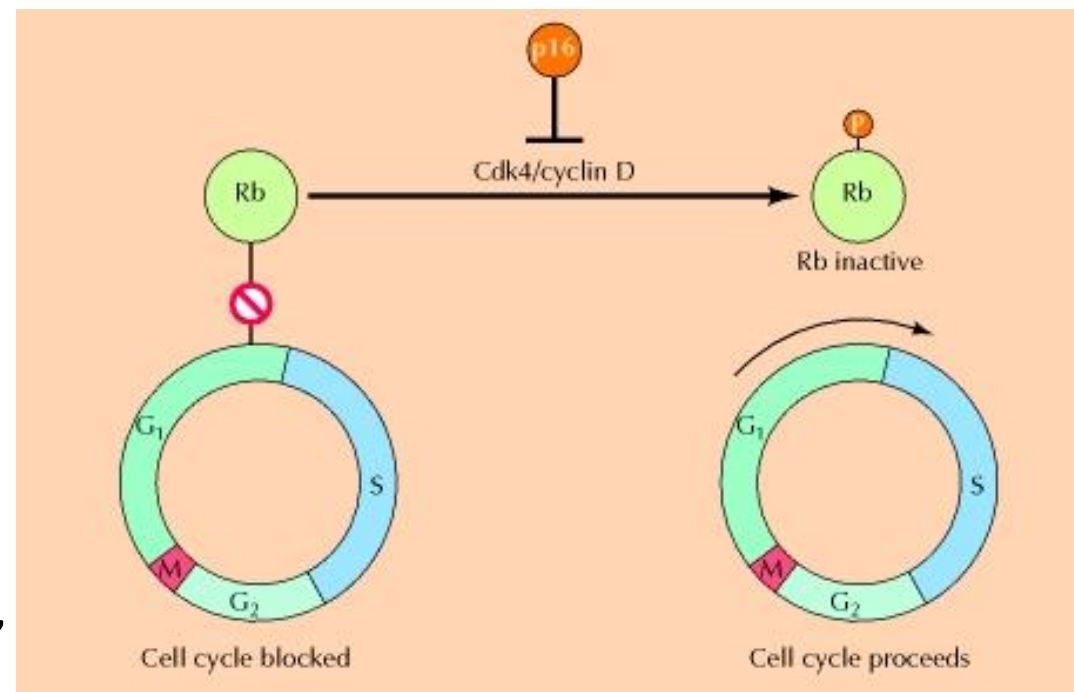
Budeš mým tumor supresorem navždy?

- TGF- β (transforming growth factor- β) má antiproliferativní efekt a udržuje genomovou stabilitu. Během vývoje nádoru se mění reakce nádorových buněk na TGF- β . V pozdních stádiích nádorů TGF- β podporuje buněčnou migraci, invazivitu a stává se faktorem podporujícím přežití buněk.



Rb protein – pravý tumor supresor

- Rb je hlavní inhibitor buněčného cyklu a kontroluje přechod z G1- do S-fáze.
- Rb inhibuje transkripční faktor E2F, který po uvolnění z Rb \uparrow expresi genů S-fáze (např. enzymy DNA replikace)
- Rb je v buňce přítomný neustále, jeho aktivita je řízena fosforylací
 - fosforylovaný Rb = neaktivní
 - defosforylovaný Rb = aktivní
- *Rb* mutace se účastní také rozvoje nádorů u dospělých (karcinomy močového měchýře, prsu, plic).
- Důležitost genu pro nádorový supresor Rb tedy sahá dále než pouze ke vzniku retinoblastomu.



Další „STOP” signály

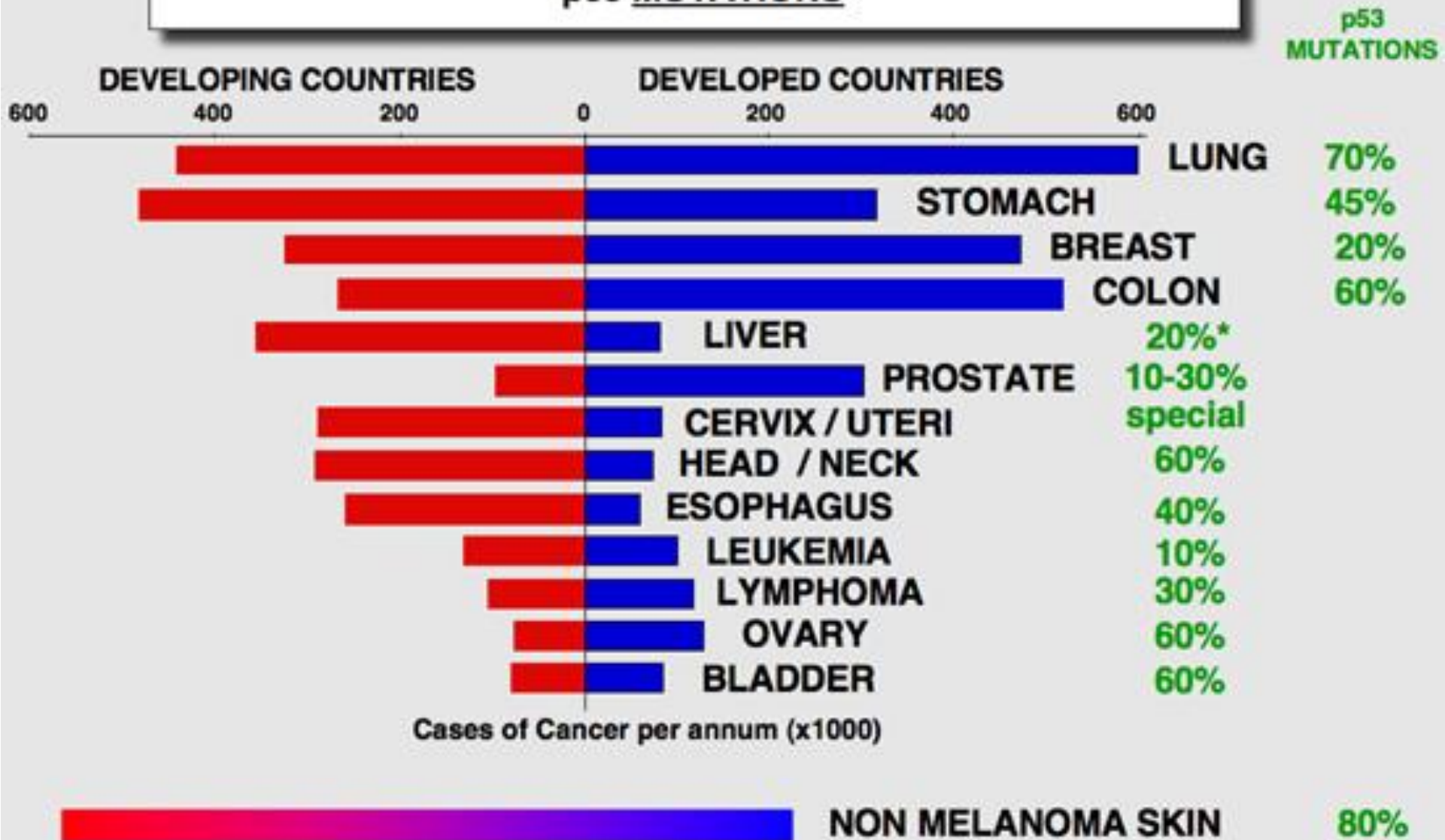
p53 protein (ch. 17p13)

- „strážce genomu” – aktivní v G1 a G2 kontrolních bodech
- poškození DNA zvyšuje expresi p53
- funguje jako transkripční faktor genů spojených s opravami DNA a s apoptózou

inhibitory cyklin-dependentních kináz (např. p21, p27, p16, ...)

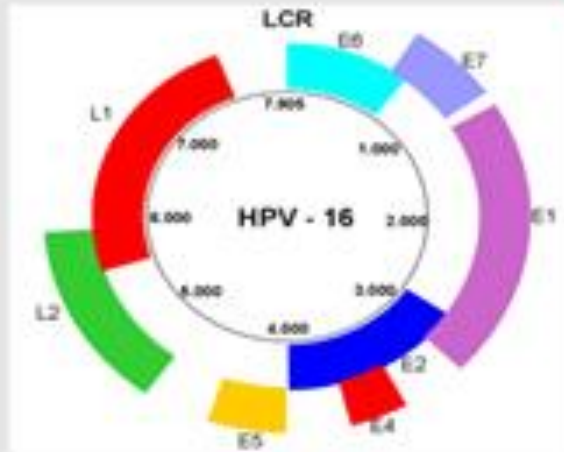
- p21 je hlavním cílem p53 = inhibitor Cdk – zastavení buněčného cyklu ve fázi G1 inhibicí komplexu Cdk2/cyklin E

WORLDWIDE DISTRIBUTION OF CANCERS AND p53 MUTATIONS

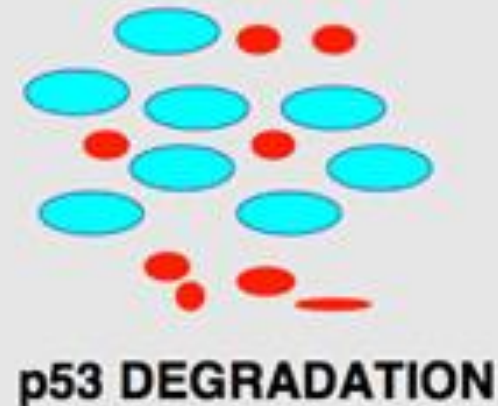
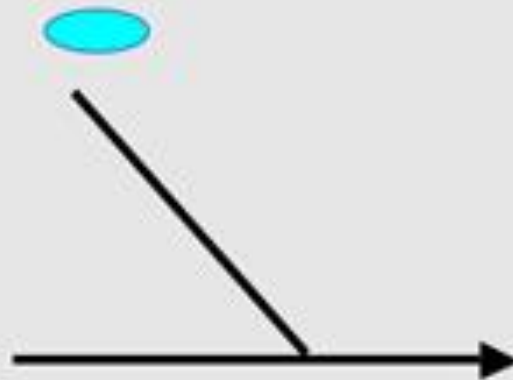


INDIRECT INACTIVATION OF p53

PAPILLOMAVIRUS INFECTION



E6 PROTEIN FROM HPV



Virový protein E6 exprimovaný HPV se specificky váže k proteinu p53 a vyvolává jeho degradaci. Toto pozorování vysvětluje vzácnost p53 mutací v nádorech děložního čípku.

Genomová nestabilita – nová příležitost pro evoluci

- Poškození DNA může jednotlivce předurčovat ke zvýšené tumorigenezi.
- Vyšší množství kopií chromozomů nebo genů umožňuje buňkám overexpresi určitých genů, nebo mutace nadbytečných kopií pro získání výhod v růstu, přežívání či tvorbě metastáz.
- Genomová nestabilita je v důsledku nadměrné replikace charakteristická pro většinu nádorových buněk.
- Velká poškození DNA jsou spojena s problémy v DNA replikaci (zlomy chromozomů a aneuploidie).
- Genomová integrita je pečlivě monitorována několika kontrolními mechanismy, checkpointy pro mitózu a DNA poškození, a aparátem pro opravu DNA.
- Stav DNA metylace je pro integritu genomu také důležitý.

Geny/proteiny pro opravu DNA

MMR geny/proteiny („Mismatch repair“)

- Defekty v těchto genech vedou k mikrosatelitové nestabilitě (MSI). Různé délky mikrosatelitů (např. (CA)_n repetice) vedou k chybám v DNA replikaci. MSI je nejčastější v nádorech tlustého střeva.

Geny/proteiny nukleotidové excizní reparace („single strand break repair“)

- NER defekty způsobují onemocnění xeroderma pigmentosum (XP). Pacienti s XP trpí silnou citlivostí ke slunci a již v dětství se u nich vyvíjí rakovina kůže.

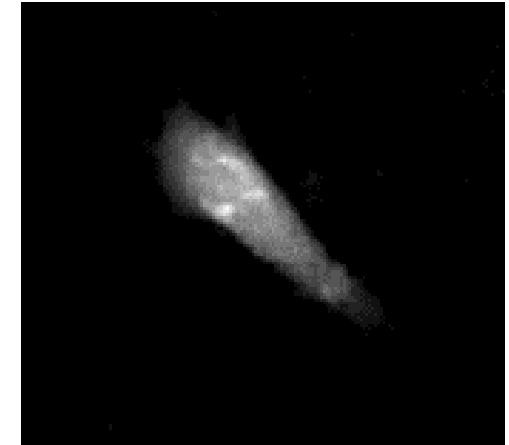
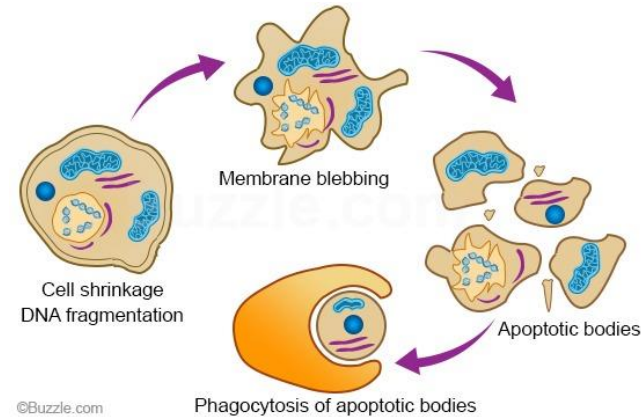
Geny/proteiny homologní rekombinace („double strand break repair“)

- **BRCA1** a **BRCA2** „breast cancer susceptibility genes“
- **ATM** a **ATR** (ATM-related) kinázy („mutated in ataxia-telangiectasia“)

Buněčná smrt – apoptóza, nekróza, nekroptóza

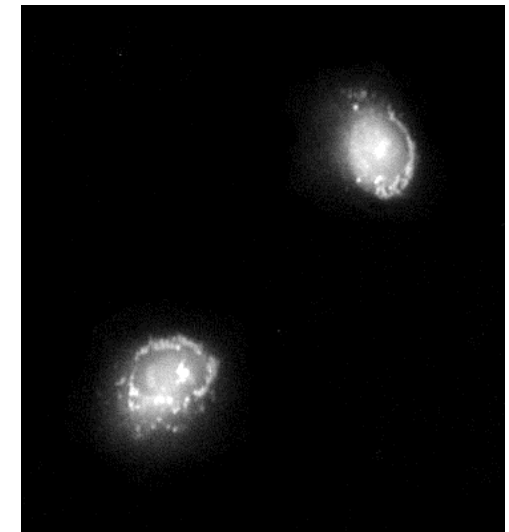
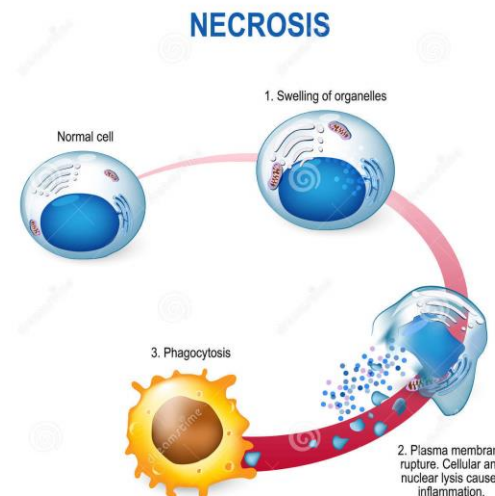
Apoptóza

Aktivní (= spotřeba energie) programovaná buněčná smrt. Aktivita kaspáz a dalších apoptotických enzymů (proteáz a nukleáz) vede k fragmentaci buňky do apoptotických tělísek, která jsou následně odstraněna makrofágy.



Nekróza

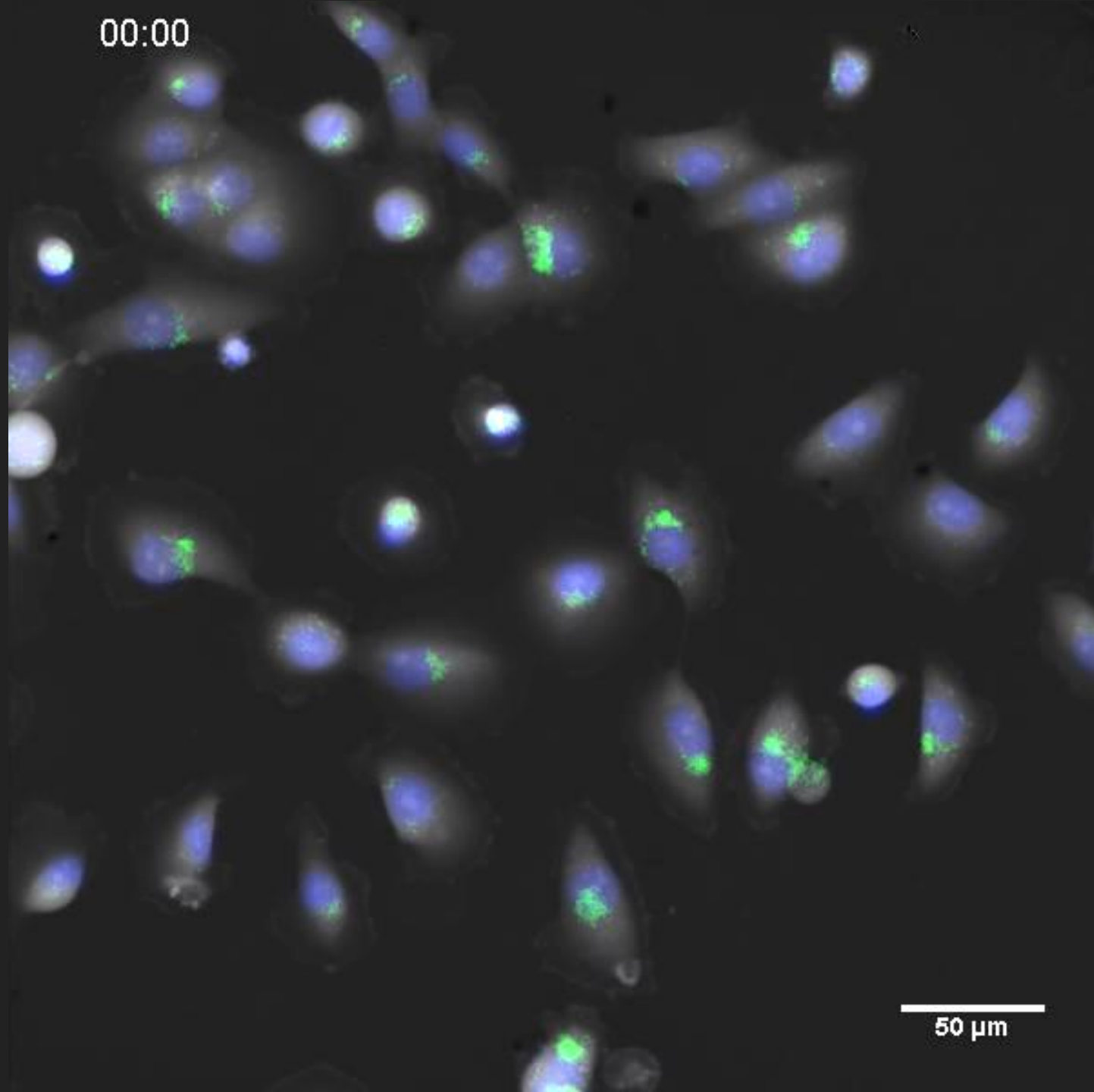
Náhodná buněčná smrt způsobená převážně vnějšími faktory (infekce, toxiny apod.). Buněčný obsah je vypuštěn do prostředí a poškozuje okolní tkáň. Nekróza podporuje vznik zánětu a nádorů.



Nekroptóza

Kontrolovaná forma nekrózy řízená kinázami RIP1 a RIP3.

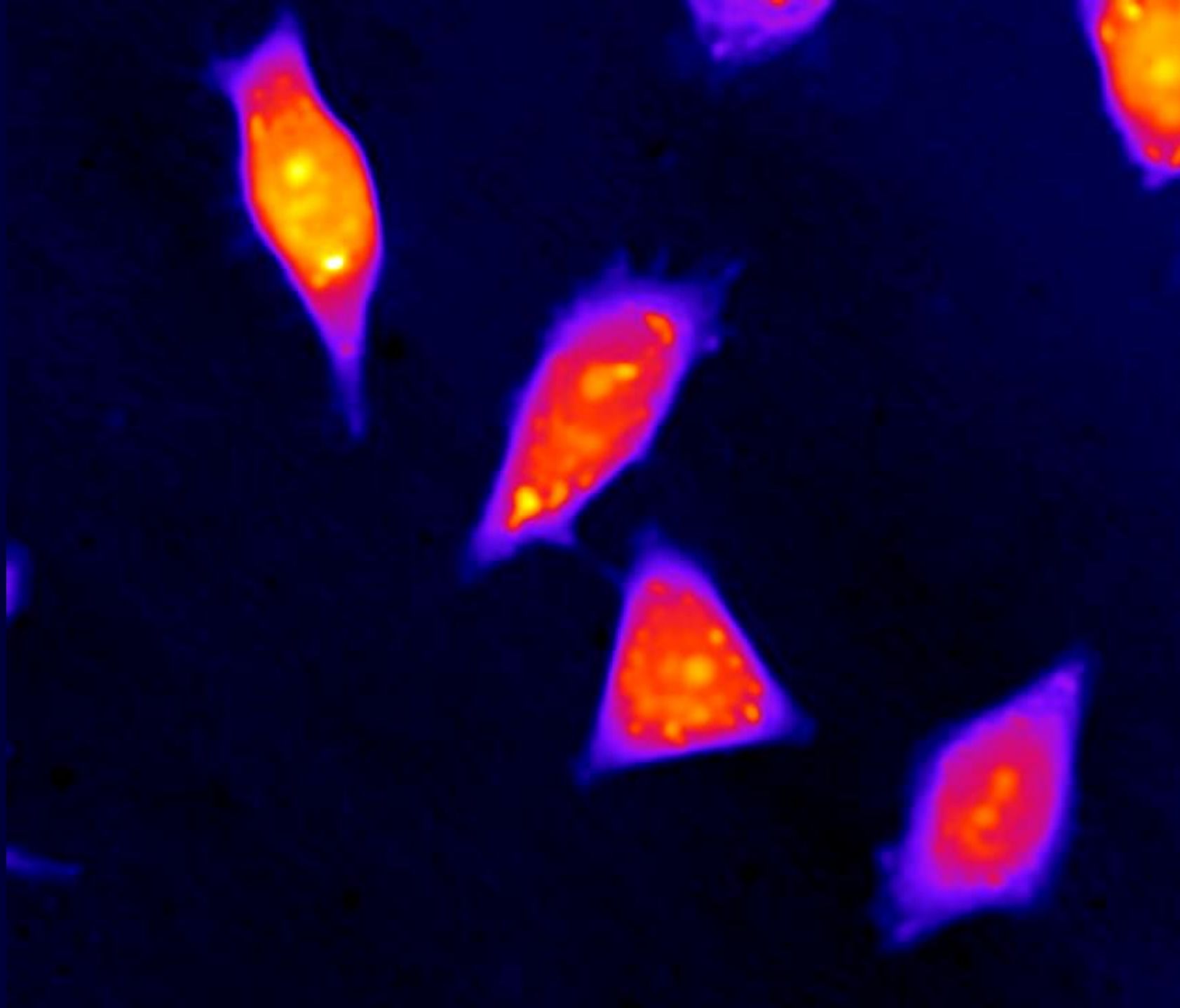
00:00



50 μm

Rezistence k buněčné smrti

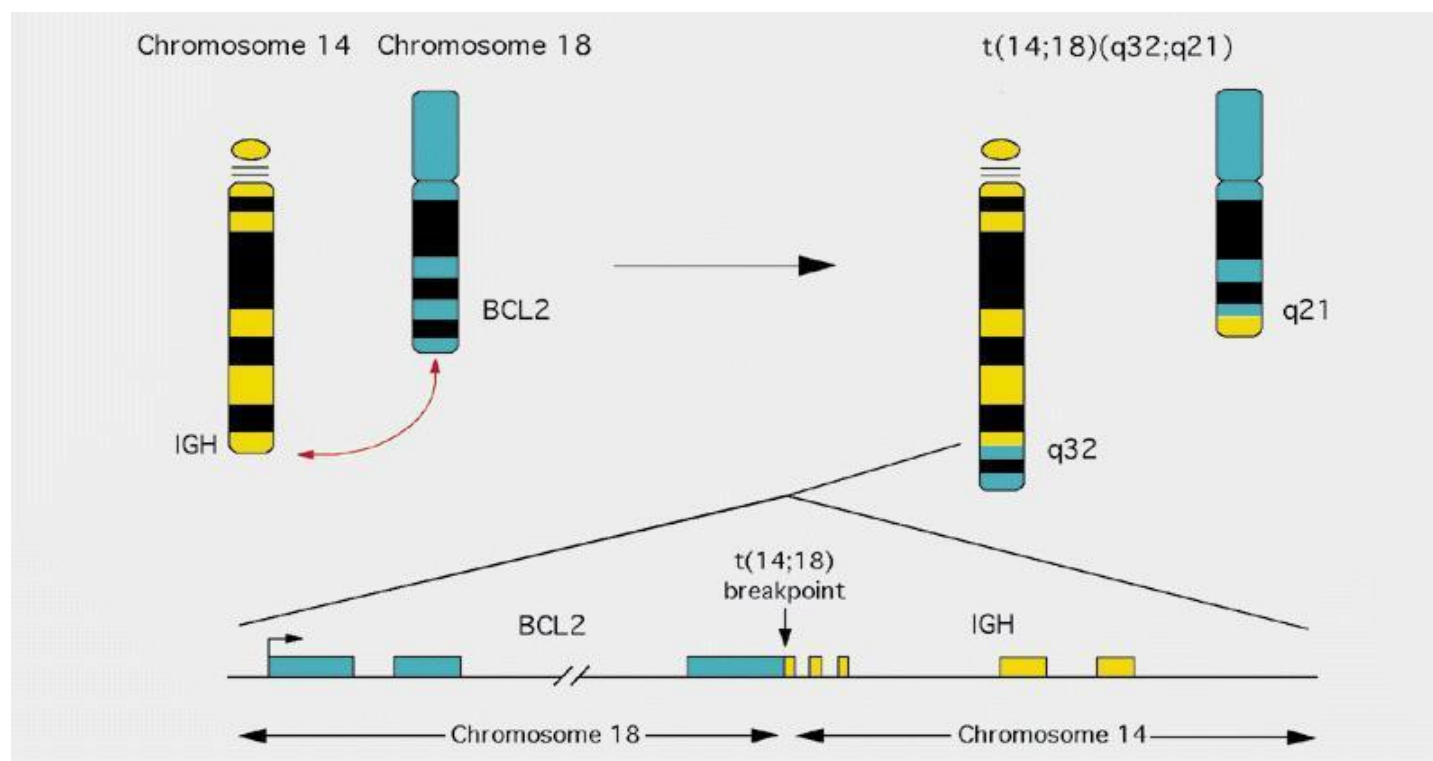
- U nádorových buněk se vyvíjí řada strategií pro omezení buněčné smrti. Nejznámější jsou:
 - ztráta **p53**
 - **zvýšená exprese antiapoptotických** regulátorů (Bcl-2, Bcl-xL) a signálů podporujících přežití (insulin-like growth factors; Igf1/2)
 - **downregulace proapoptotických** faktorů (Bax, Bim, Puma)
 - oportunistické modely chování (buněčná fúze)



Rezistence k buněčné smrti

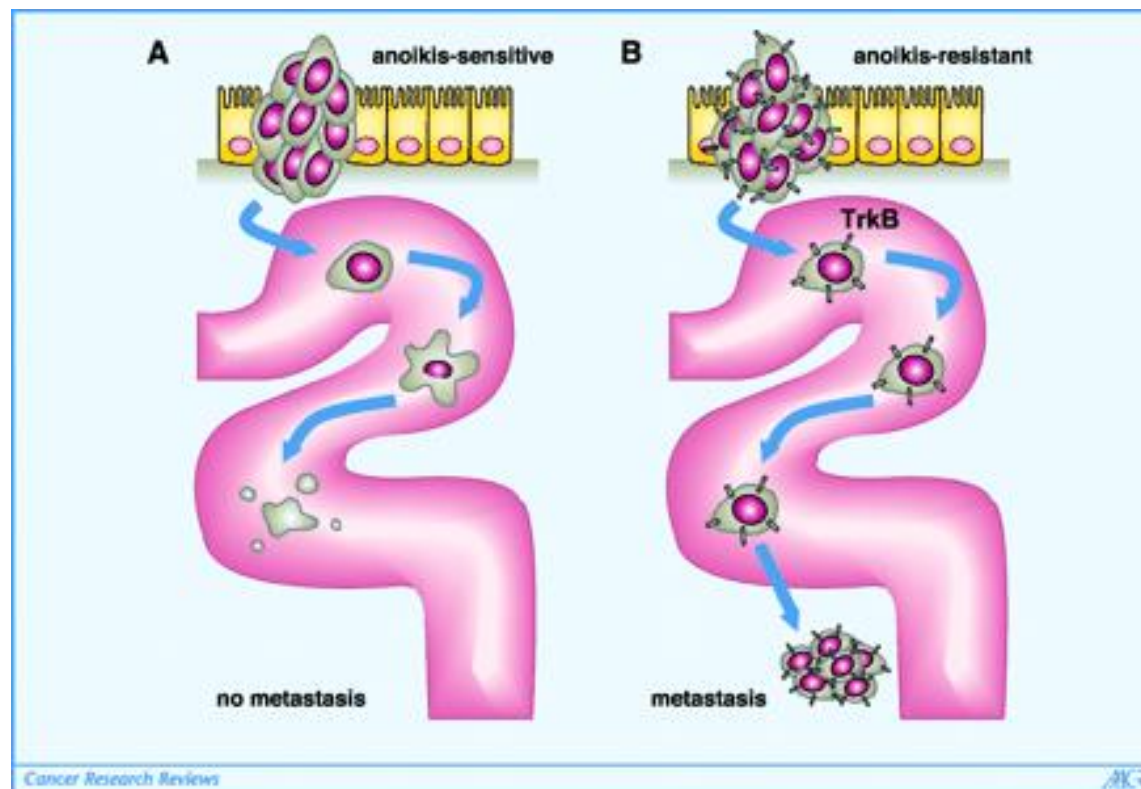
Chromozomální translokace spojené s B-buněčným lymfomem.

Gen Bcl-2 je translokován za gen silného imunoglobulinového promotoru. Zvýšená exprese Bcl-2 je spojena s inhibicí apoptózy.



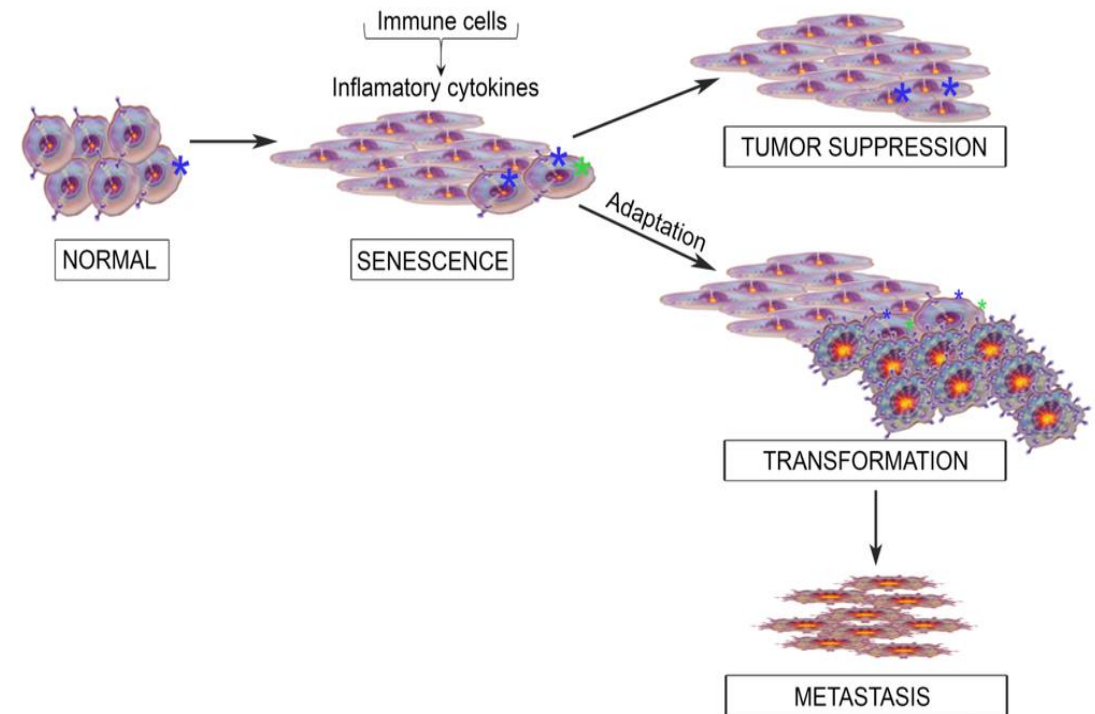
Rezistence k buněčné smrti - anoikis

- **Anoikis** je formou programované buněčné smrti nastávající u buněk závislých na podkladu při ztrátě kontaktu s okolní extracelulární matrix.
- Bariéra proti vzniku metastáz.
- Cirkulující nádorové buňky jsou k anoikis rezistentní.
- Overexprese TrkB (neurotrofický receptor) chrání diseminované cirkulující nádorové buňky před anoikis.



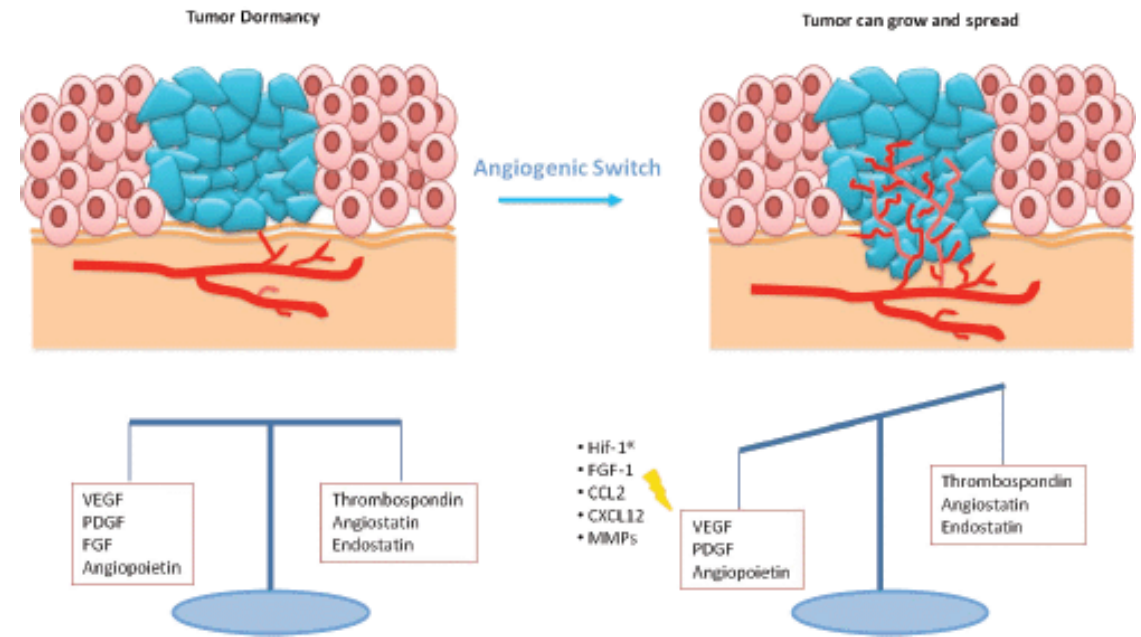
Rezistence k senescenci vyvolané onkogeny

- Buněčná senescence je proces zastavení buněčného růstu, který limituje délku života buňky a brání neomezené buněčné proliferaci.
- Určité mitogenní onkogeny nebo ztráta antimitogenních nádorových supresorů vyvolává senescenci. Tomuto jevu se říká **senescence vyvolaná onkogeny**.
- Mnoho nádorových buněk nemá plně aktivní mechanismy senescence nebo se u nich vyvine vedlejší mechanismus pro obnovení schopnosti proliferace (overexprese c-myc).



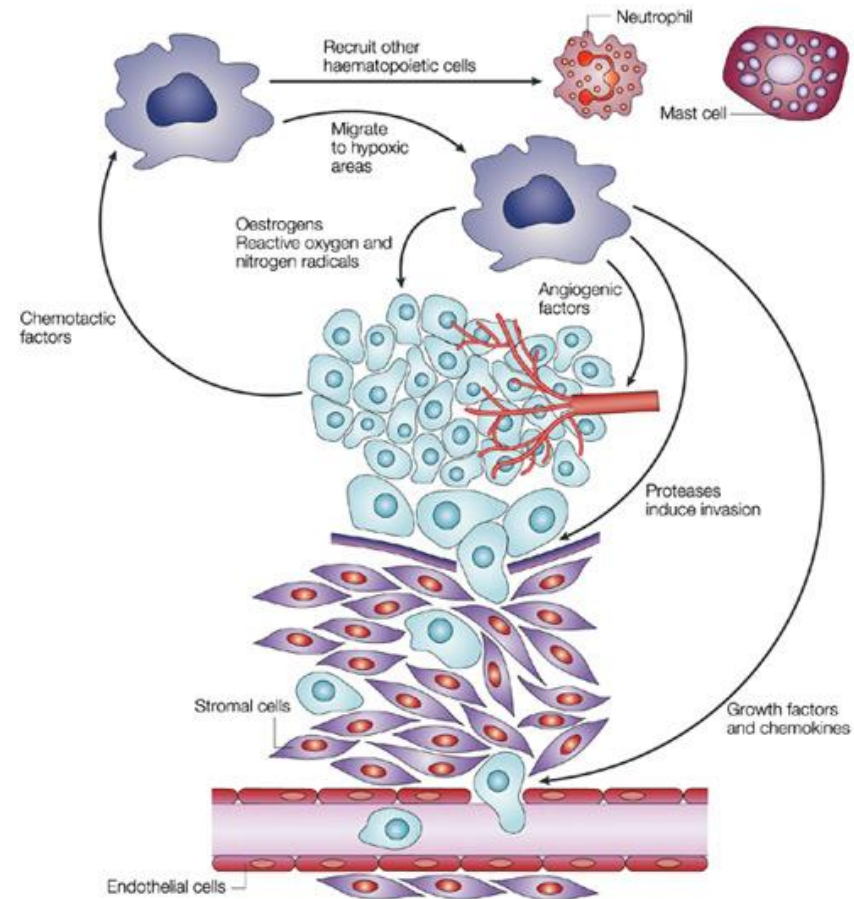
Indukce angiogeneze

- Stejně jako zdravá tkáň, nádory potřebují živiny a kyslík.
- Nádor bez krevního oběhu roste do velikosti 1–2 mm³. Při absenci vaskulární podpory mohou tumory nekrotizovat.
- Zvýšení aktivity angiogenních faktorů není dostatečné pro vyvolání angiogeneze v neoplastické tkáni. Je třeba i oslabení negativních regulátorů růstu cév.
- Nové cévy umožňují invazi nádorových buněk do cirkulace a tvorbu vzdálených metastáz.



Indukce angiogeneze

Buňky vrozené imunity (makrofágy, neutrofil, žírné buňky, myeloidní progenitory) mohou infiltrovat premaligní léze a přispívat k nádorové angiogenezi.



Zánět

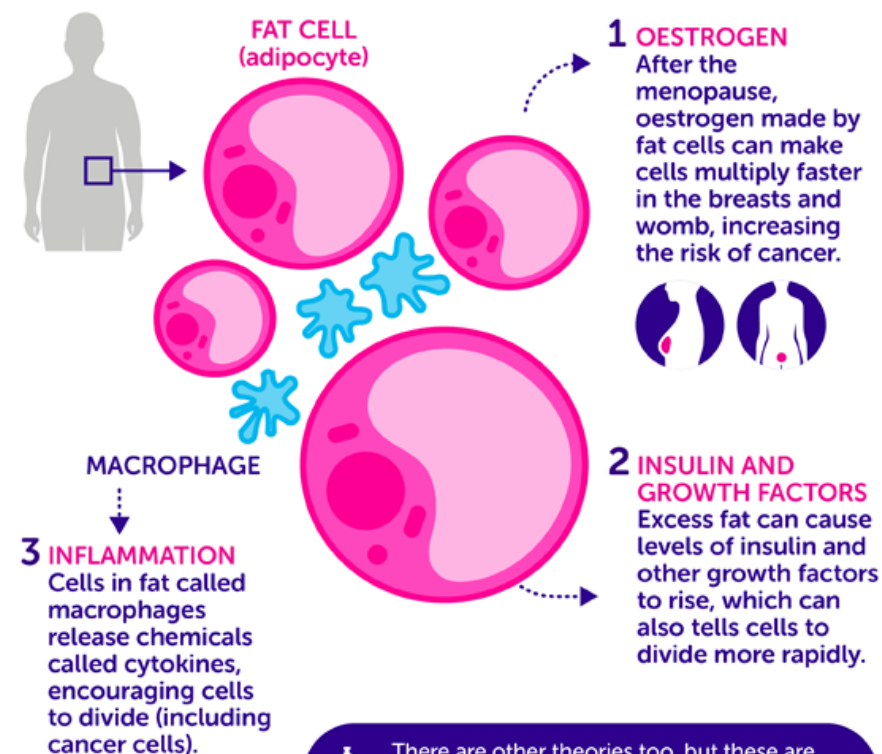
- Existují důležité podobnosti mezi nádory a zánětlivou reakcí spojenou s hojením zranění.
- **„Nádory: Zranění, která se nehojí.“**
- Mnoho nádorových onemocnění vzniká v místech infekce, chronického podráždění a zánětu.
- Protizánětlivá léčiva jako aspirin nebo nesteroidní protizánětlivé léky snižují riziko vzniku nádorů.

Záněť a obezita

- Při postupující obezitě se v tkáních hromadí tukové buňky a stále více makrofágů je rekrutováno pro uklízení mrtvých adipocytů. Množství makrofágů v obézní tukové tkáni může být značné – až 4 z 10 buněk.
- Makrofágy vypouštějí koktejl cytokinů, které mohou vyvolat chronický zánět.
- Obézní lidé mají obecně vyšší hladiny prozánětlivých cytokinů v krvi.
- **Tuk není pouze vycpávka: je to orgán jako každý jiný. V zásadě se jedná o velkou žlázu** vysílající biologické informace ovlivňující zbytek těla. Estrogen a růstové faktory produkované tukovými buňkami zvyšují riziko rakoviny.

HOW COULD OBESITY LEAD TO CANCER?

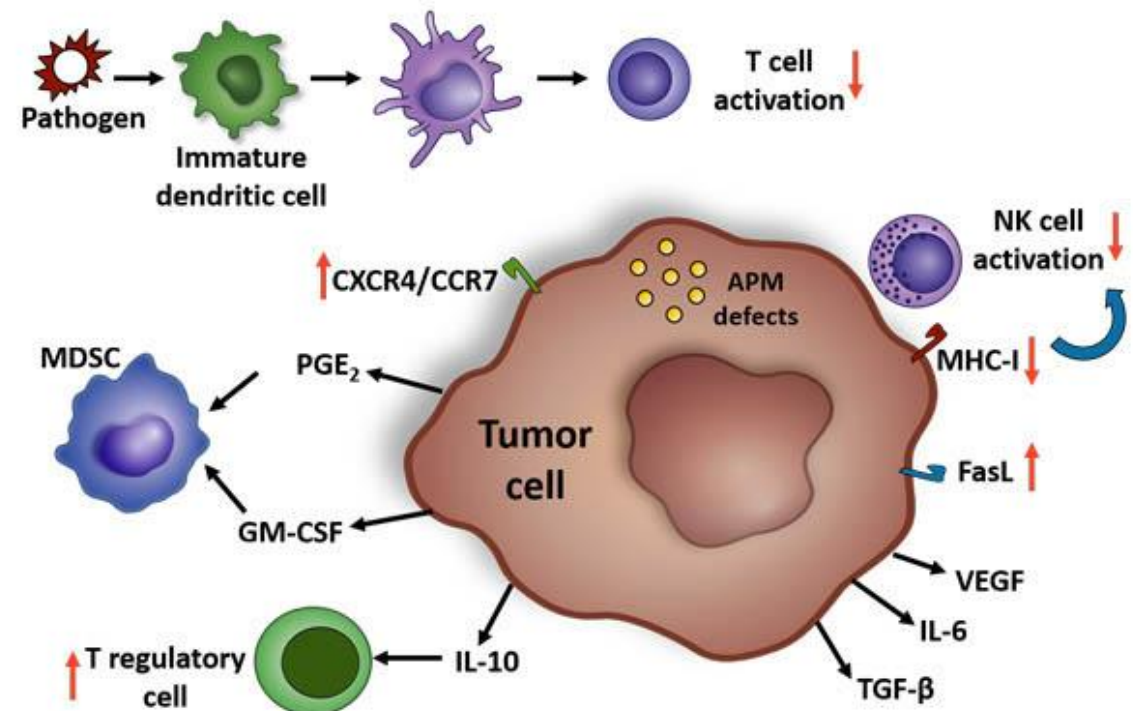
Research has identified three main ways



There are other theories too, but these are the main ideas being studied. More research is needed to understand this in more detail.

Únik před destrukcí imunitním systémem

- **Defektivní antigenní prezentace** vlivem oslabení mechanismů prezentujících antigeny (↓ hlavní histokompatibilní komplex, MHC)
- **Imunosuprese** v nádorovém mikroprostředí, zprostředkovaná regulačními CD4+CD25+ FoxP3+ T buňkami (**Tregs**) nebo jinými typy supresivních buněk.
- **Paralýza cytotoxických T lymfocytů (CTL) a „přirozených zabíječů“ (natural killer - NK)** produkcí imunosupresivních cytokinů nádorovými buňkami nebo nenádorovými buňkami v nádorovém mikroprostředí. TGF- β je v tomto případě hlavním mediátorem.
- **Snížená regulace receptorů smrti** brání zničení nádorových buněk vyvolanému ligandy smrti z CTL a NK buněk.

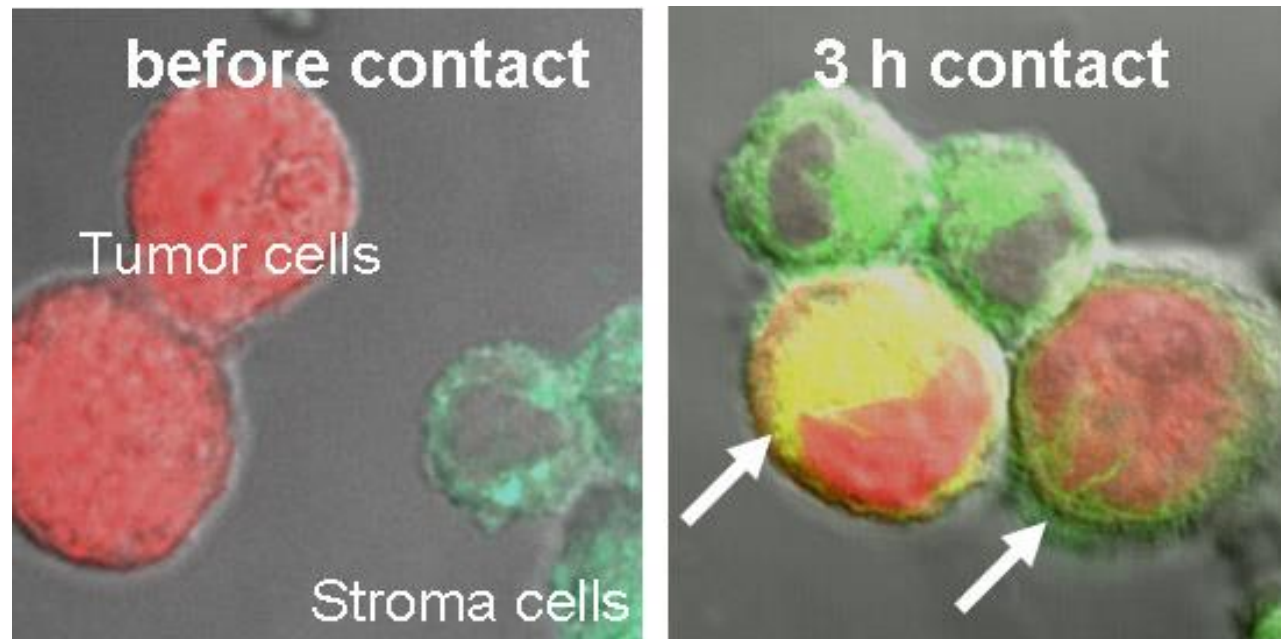


Nádorové neoantigeny: Slibný zdroj imunogenů pro nádorovou imunoterapii

- Somatické mutace v nádorových genech mohou být reflektovány v proteinech. Mutace měnící smysl nebo čtecí rámeček (missense, frameshift) mají potenciál vytvořit **nádorově specifické antigeny** (tumor-specific antigen - TSA), které mohou být hostitelským imunitním systémem teoreticky rozpoznány jako „cizí“.
- TSA, také známé jako „**nádorové neoantigeny**“, mají potenciál k využití jako biomarkery předpovídající klinickou odpověď a výsledky imunoterapie, nebo přímo jako imunoterapeutické cíle.
- Neoantigeny jsou exprimovány také fetálními orgány. Starší fetální orgány (21 týdnů) a dospělé orgány již imunogenní neoantigeny neexprimují.

Onkologická trogocytóza – způsob, jak se zbavit antigenů

- Mezibuněčná výměna větších neporušených částí membrán.
- Výměna membránových molekul/antigenů.
- Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) může být přemístěn z nádorových buněk na monocyty pomocí trogocytózy.

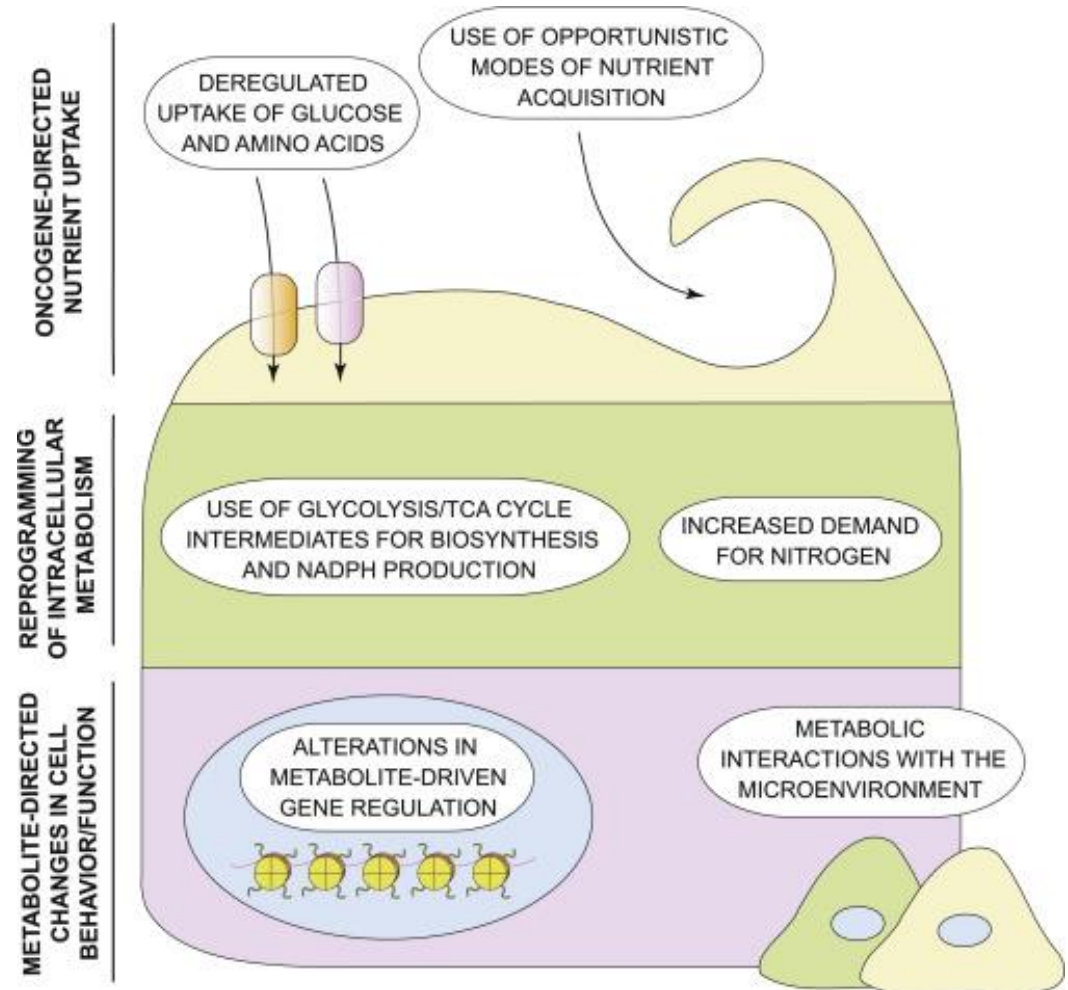


Změny v metabolismu

- Schopnost získat nezbytné živiny z nepřátelského (hypoxie, oxidativní stres) a nutričně chudého (nízká glukóza) prostředí a následně je využít pro udržení viability a pro stavbu nové biomasy.
- Metabolické změny spojené s nádory mají výrazný vliv na genovou expresi, buněčnou diferenciaci a na nádorové mikroprostředí.
- Tyto adaptace zahrnují schopnost získávat živiny z běžně nepřístupných zdrojů.

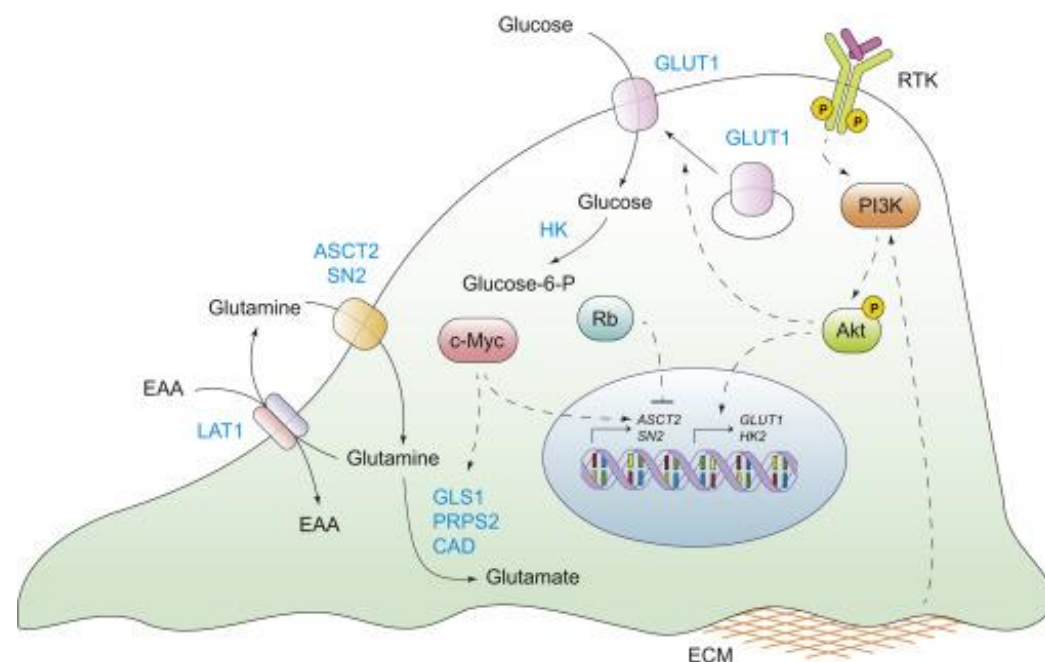
Znaky nádorového metabolismu

- (1) deregulovaný příjem glukózy a aminokyselin
- (2) využití oportunistických modelů získávání živin
- (3) využití intermediátů glykolýzy/Krebsova cyklu pro biosyntézu a produkci NADPH
- (4) zvýšené požadavky na dusík
- (5) změny v genové regulaci spojené s metabolity – metabolity ovlivňují enzymy účastníci se ukládání a odstraňování epigenetických znaků
- (6) metabolické interakce s mikroprostředím



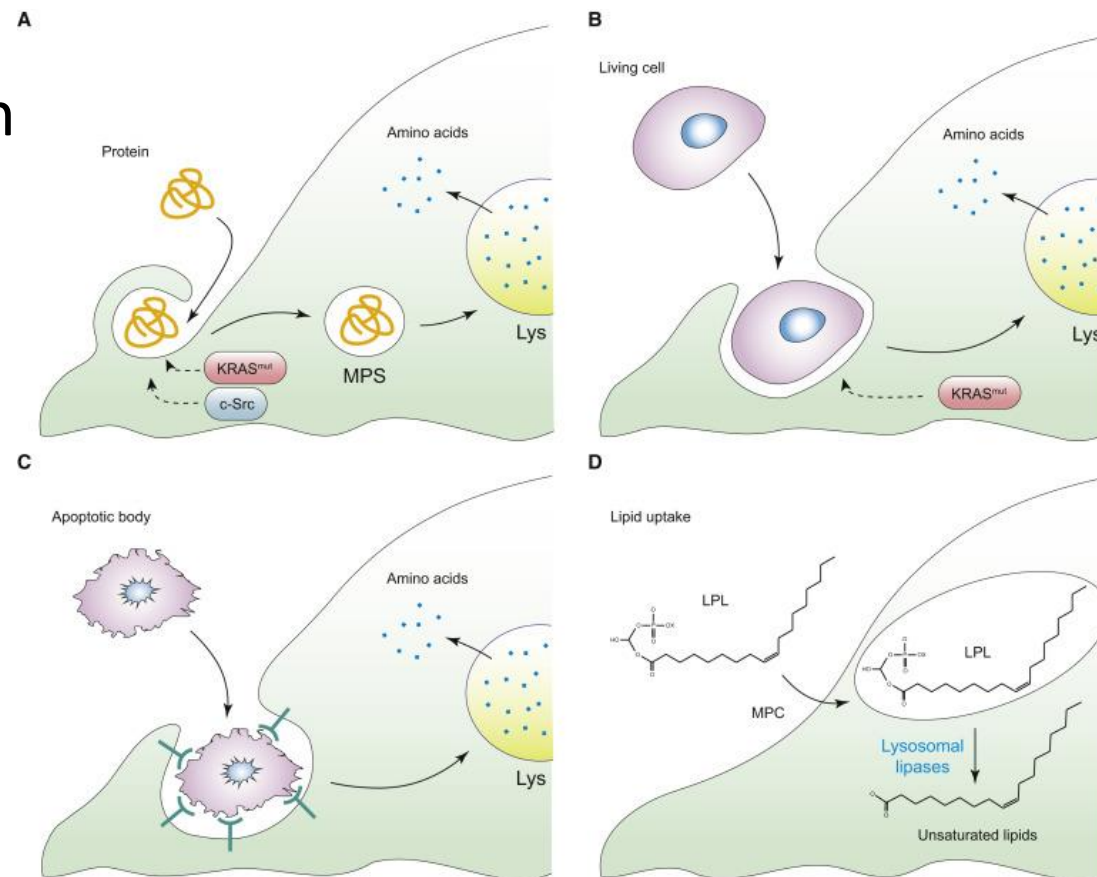
Metabolické změny

- Dvě hlavní živiny odpovědné za přežití a biosyntézu jsou **glukóza** a **glutamin**.
- Glutamin poskytuje dusík nutný pro biosyntézu purinových a pyrimidinových nukleotidů a neesenciálních aminokyselin.
- **Warburgův efekt** – významně zvýšená spotřeba glukózy některými nádory v porovnání se zdravou neproliferující tkání.
- **Pozitronová emisní tomografie (PET)** je zobrazovací metoda založená na zvýšeném příjmu radioaktivně značeného analogu glukózy (^{18}F -fluorodeoxyglukózy - ^{18}F -FDG), která je úspěšně využívána v klinické praxi pro diagnózu nádorů.
- Onkogenní signální protein Ras zvyšuje expresi *GLUT1* mRNA a zvyšuje spotřebu glukózy.



Využití oportunistických modelů získávání živin

- Ras nebo c-Src onkogeny umožňují opětovné využití volných aminokyselin prostřednictvím **lysozomální degradace extracelulárních proteinů**.
- **Makropinocytóza**.
- **Makroautofagie** - autofagie nemůže poskytovat novou biomasu a podporovat tak proliferaci buněk v prostředí chudém na živiny.
- **Fagocytóza** apoptotických tělísek.
- **Kanibalismus**.



00:00

engulfed cell



cannibalistic
polynuclear cell



30 μm

00:00

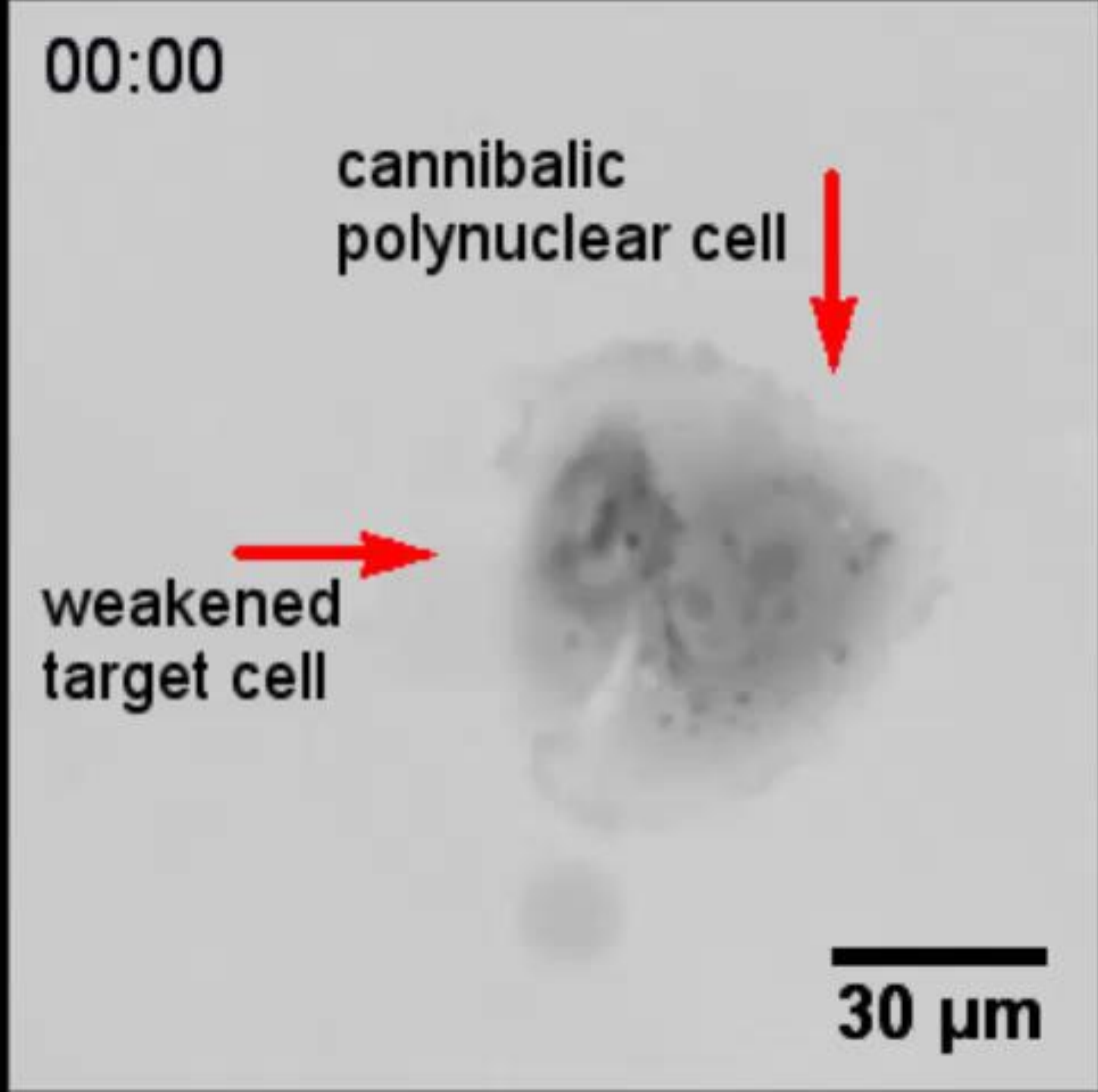
cannibalistic
polynuclear cell

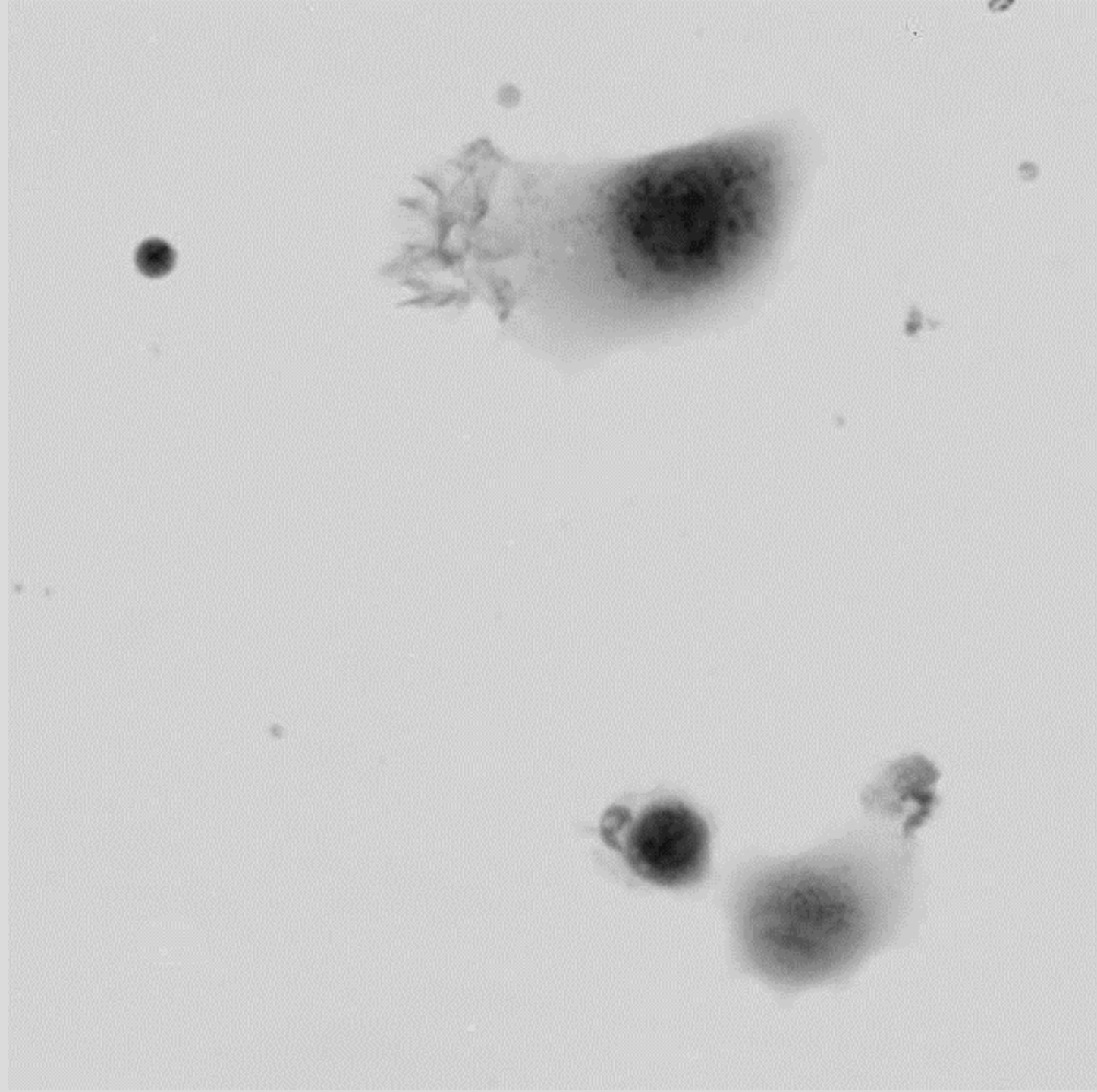


weakened
target cell



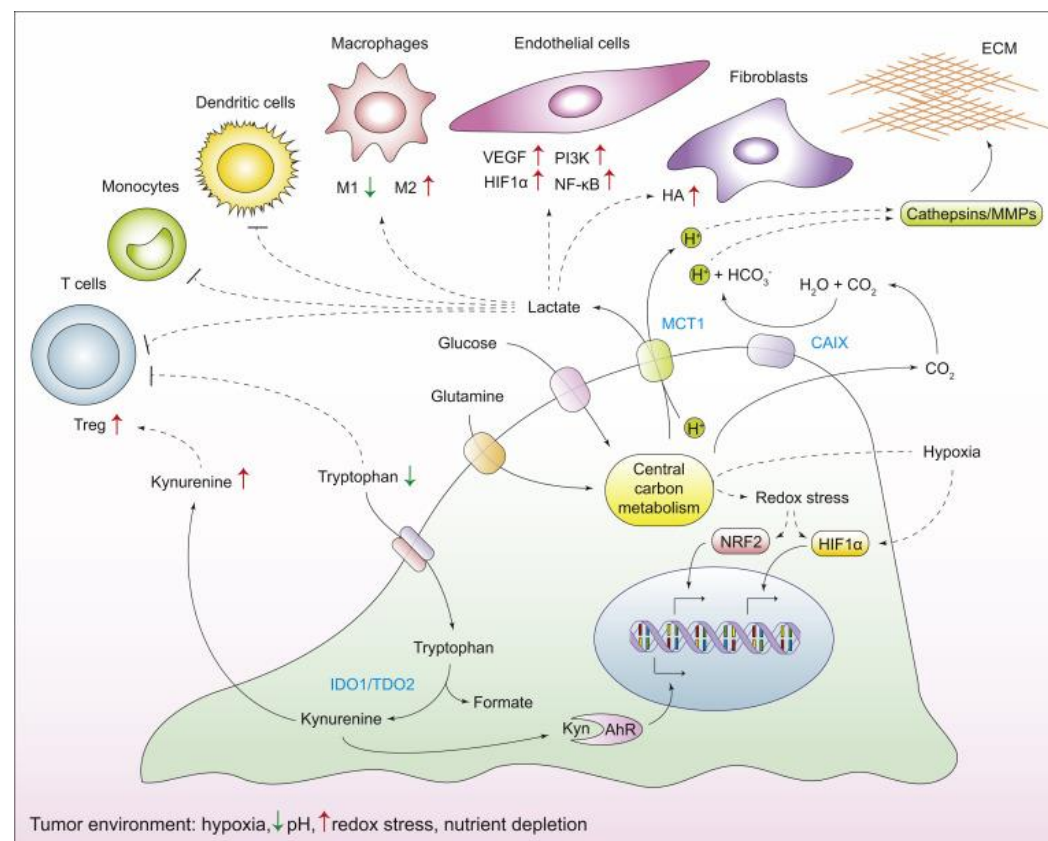
30 μm





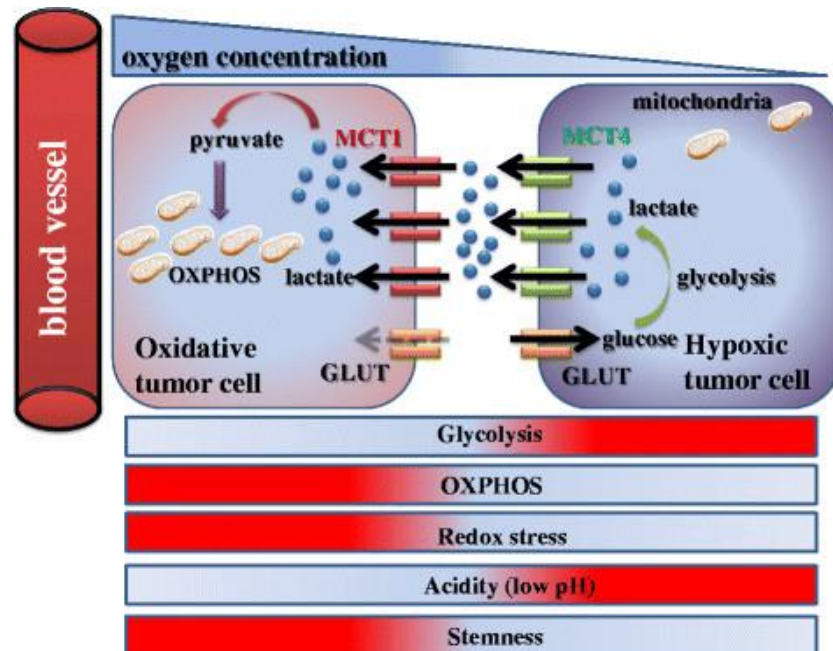
Metabolické interakce s mikroprostředím

- Nádorové buňky mění chemické složení extracelulárního prostředí, což **pleiotropně mění** fenotyp zdravých buněk v okolí nádoru.
- Stejně tak mikroprostředí ovlivňuje metabolismus a signální dráhy nádorových buněk.
- Vysoké metabolické nároky nádorových buněk vedou k akumulaci H^+ iontů v mikroprostředí nádoru – **acidóza**.

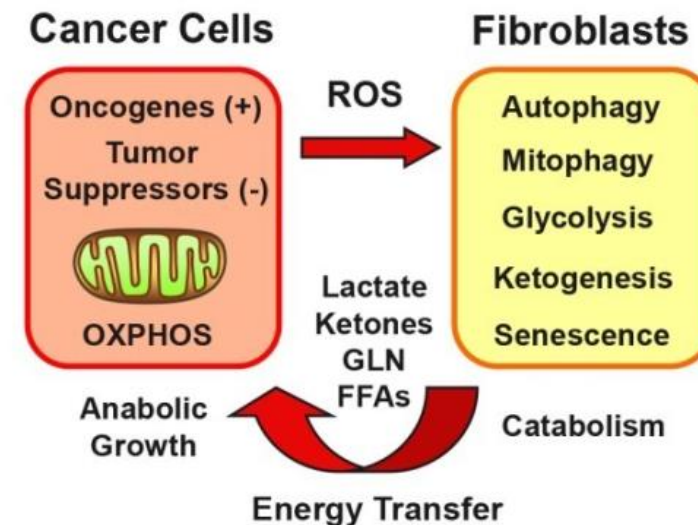


Metabolická symbióza

- Katabolické fibroblasty jsou bohatým zdrojem energie a biomasy pro růst a přežívání anabolických nádorových buněk.
- Lineární posloupnost a klonální model vývoje nádoru jsou příliš zjednodušené pohledy na věc – ve skutečnosti v nádorové tkáni existuje řada **geneticky odlišných podtypů** buněk: nádorová heterogenita - oxidativní a glykolytické nádorové buňky v jednom tumoru.

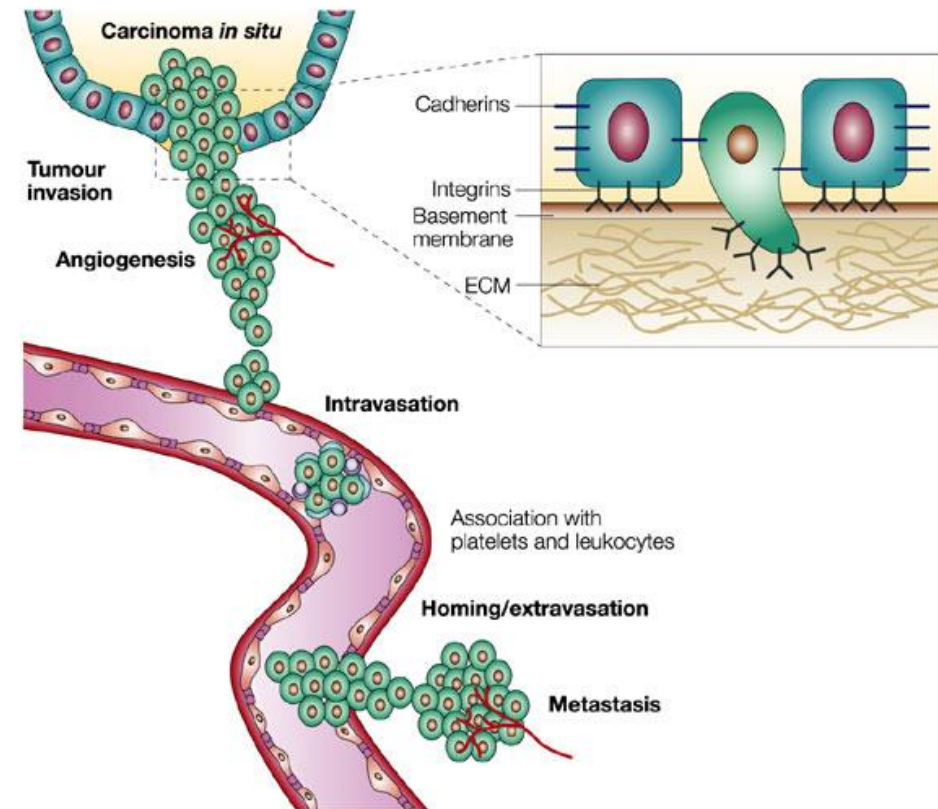


Two-Compartment Tumor Metabolism



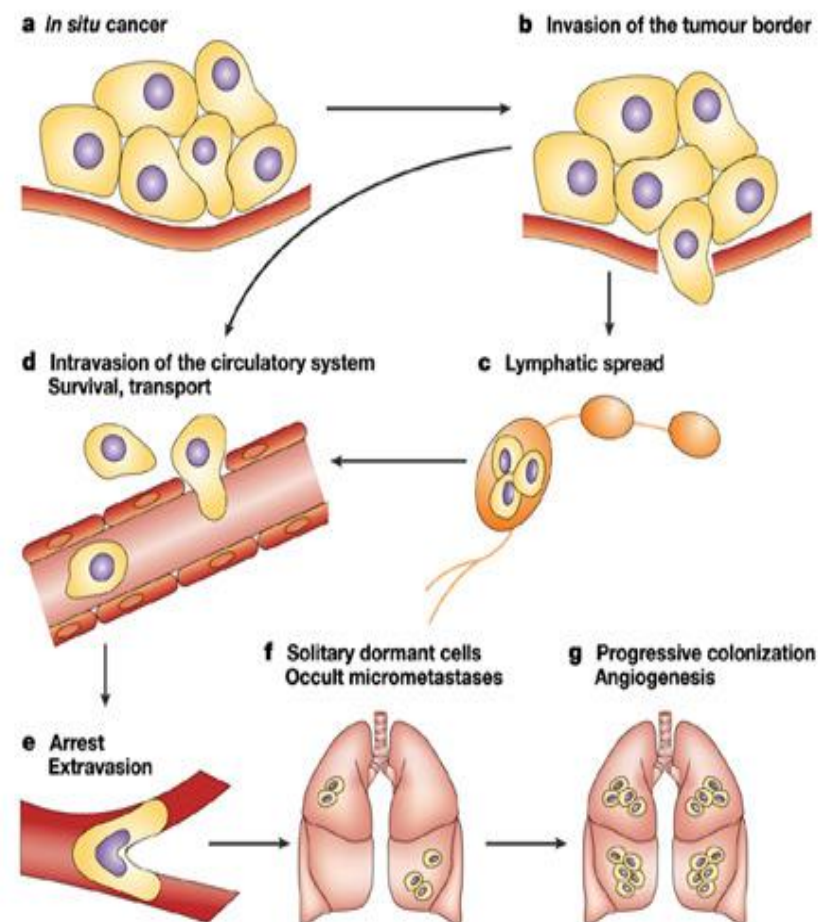
Invaze a metastáze

- Nádorové buňky ztrácejí mezibuněčnou adhezi závislou na **E-cadherinu** a získávají **migrační fenotyp** (rezistence k anoikis, epiteliálně-mezenchymální tranzice EMT), penetrují bazální membránu a invadují intersticiální matrix (produkce MMP).
- Nádorová angiogeneze umožňuje nádorovým buňkám vstoupit do krevního oběhu (cirkulující nádorové buňky) procesem **intravazace** a to buď přímo, nebo přes lymfatický systém.
- V krevním oběhu nádorové buňky tvoří malé **agregáty s krevními destičkami a leukocyty**.
- Po zastavení v mikrocirkulaci cílového orgánu nádorové buňky opouštějí krevní oběh procesem **extravazace** a dochází k jejich lokální expanzi.



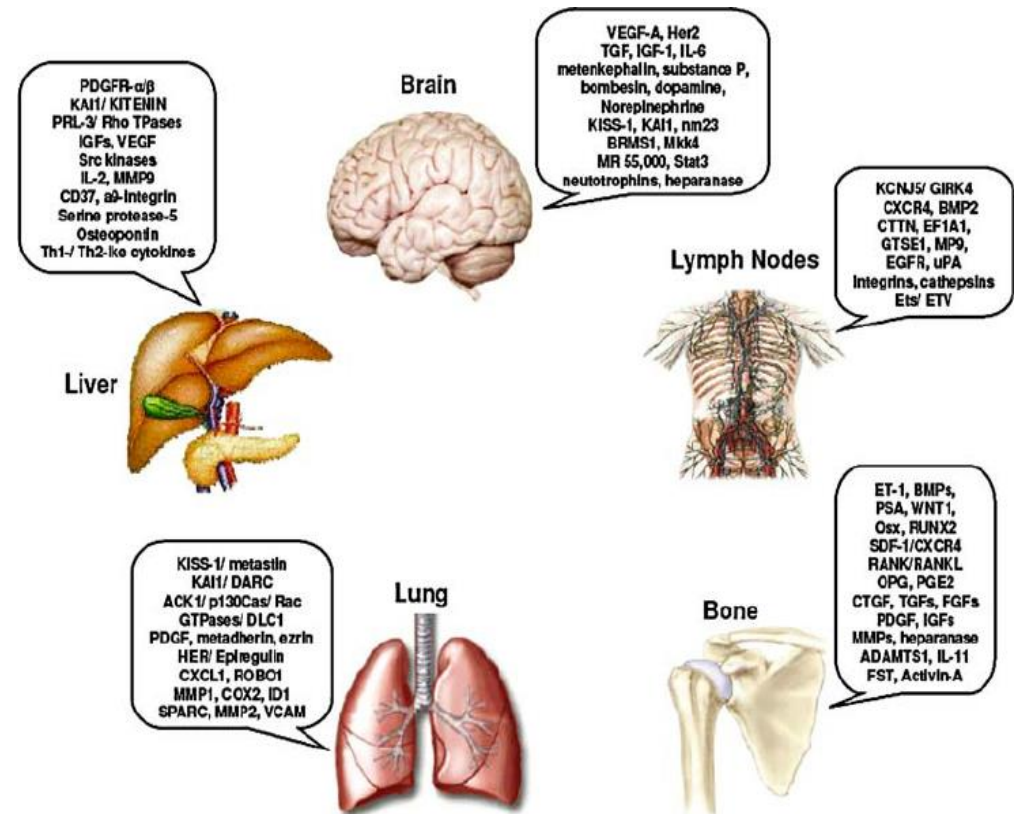
Invaze a metastáze

- Nádory narušující bazální membránu a invadující tkáň pod ní jsou označovány jako **maligní**. Pokročilejší fází vývoje onemocnění je metastázování, zakládání nádorových kolonií v dalších částech těla. Metastázy vyžadují nejen **invazivitu**, ale také **motilitu** a **adaptaci** buněk k prostředí cizí tkáně.
- Několik způsobů šíření:
 - **krví** (velmi často ve směru proudění: z GIT do jater, žilní krev do plic, z plic arteriální krev do kostí a mozku)
 - **lymfou** (nejprve přilehlé mízní uzliny, později i vzdálené)



Hypotéza semene a půdy – příznivé mikroprostředí

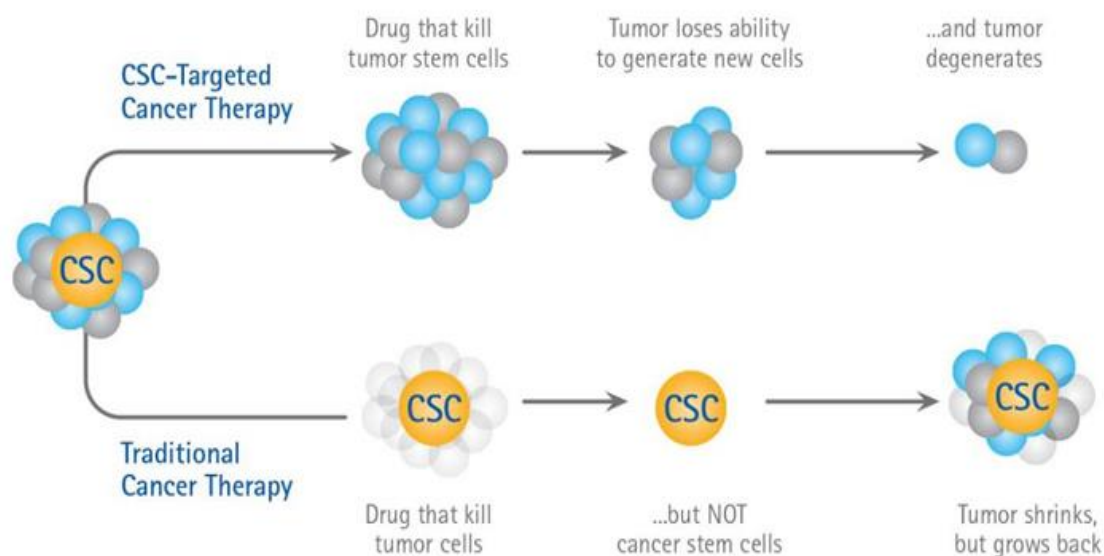
- Metastatické vlastnosti samotných buněk nestačí pro zakládání metastáz.
- Vznik metastáz je závislý na interakcích mezi „semeny“ (nádorové buňky) a „půdou“ (mikroprostředí hostitele).
- Různé nádory mají různá preferenční místa pro metastázování = **orgánový tropismus** (nádory prostaty → kosti a játra).
- Sekretované faktory a extracelulární vezikuly pocházející z nádorů umožňují „půdě“ ve vzdálených místech podporovat růst nově přichozících nádorových buněk
- **Pre-metastatické niky** (PMNs) jsou místa s deregulovanou imunitou, vzniklá přítomností pro-tumorigenního a pro-zánětlivého prostředí indukovaného faktory sekretovanými nádorem, které podporují imunosupresi a poruchy srážlivosti.



factors influencing organ-specific metastases to the liver, lung, brain, bone and lymph nodes

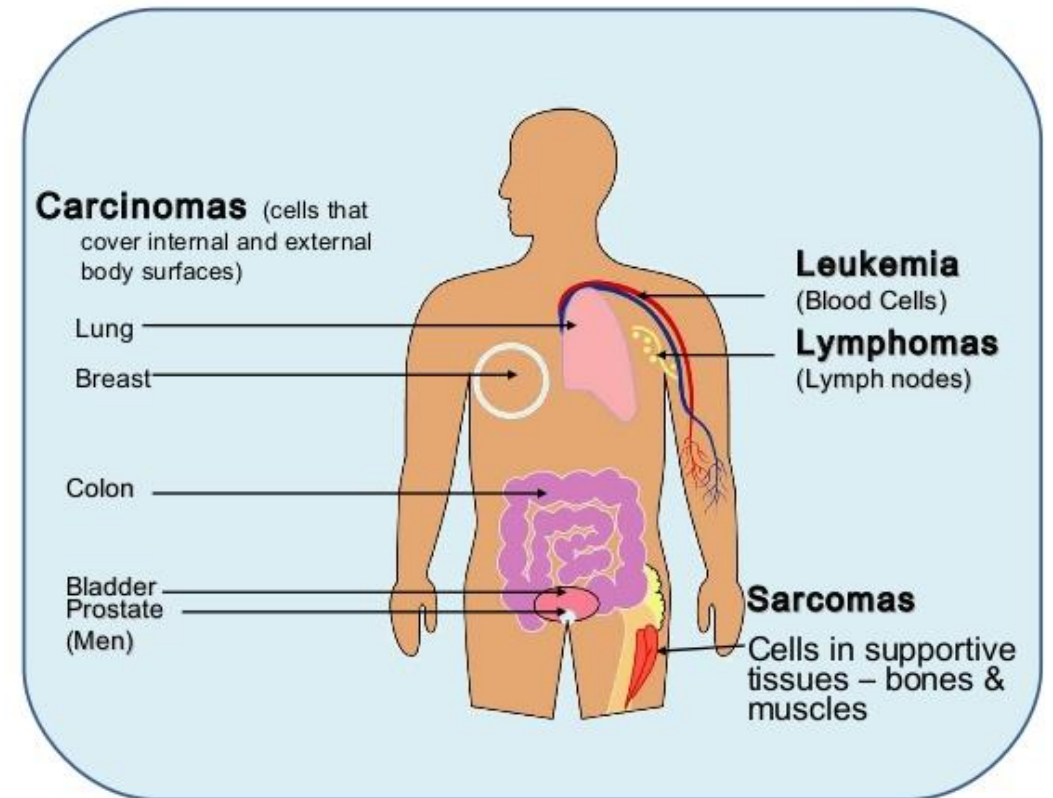
Hypotéza nádorových kmenových buněk (CSC)

- Nádorové kmenové buňky jsou vzácné **nesmrtelné** buňky uvnitř nádoru, které jsou schopné sebeobnovy dělením a zároveň dávají vznik těm typům buněk, ze kterých se nádor skládá.
- CSC jsou **tumorigenní**, asociovány s metastázami a relapsem.
- Zvýšená odolnost k terapii a buněčnému stresu.
- Takové buňky byly nalezeny v různých typech lidských nádorů a mohou být atraktivním cílem pro terapii.



Nádorová klasifikace

- Nejčastější lidské nádory jsou epiteliálního původu - **karcinomy**.
- dvě hlavní kategorie: **spinocelulární karcinomy** (z epitelu tvořícího ochranné vrstvy) a **adenokarcinomy** (ze žlázových epitelů).
- Mezi ne-epiteliální maligní nádory patří: **sarkomy** (z mezenchymálních buněk); **hematopoietická nádorová onemocnění** (z prekursorů krevních buněk); a **neuroektodermální nádory** (z komponent nervového systému).

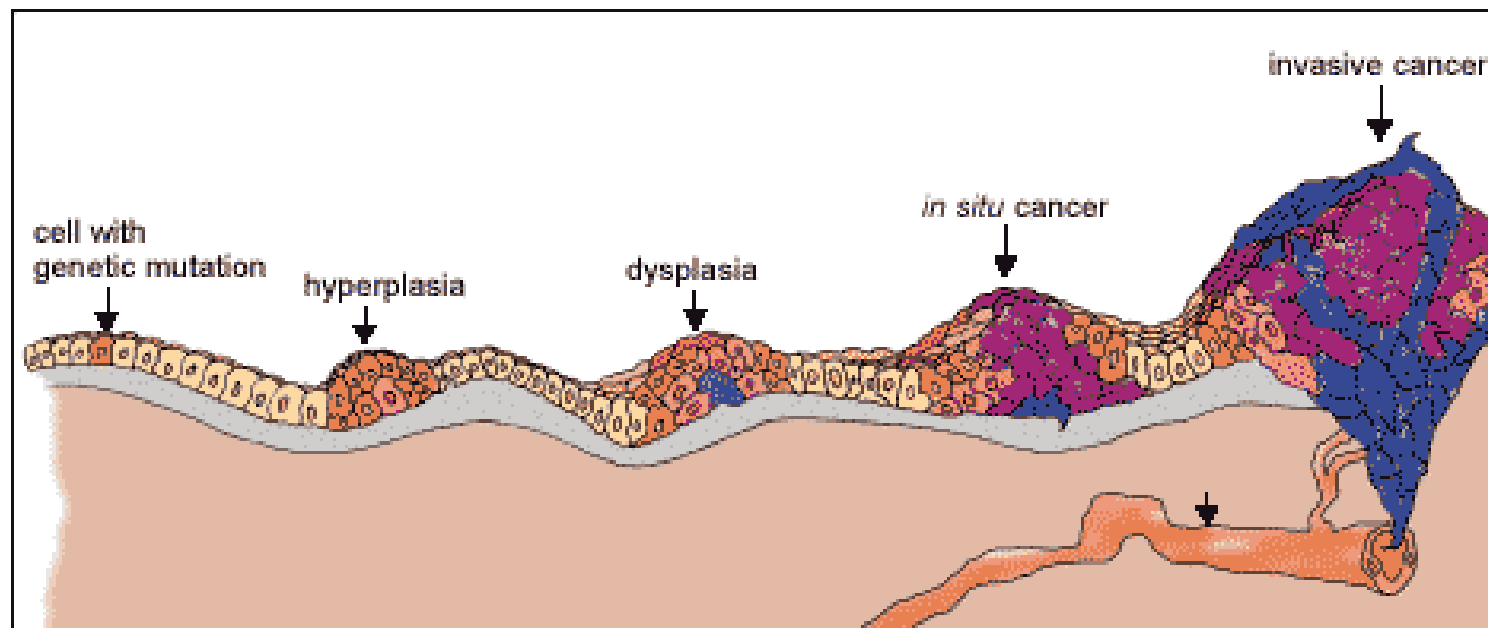


Nádorová klasifikace

- Když nádorové buňky dediferencují (ztratí veškeré tkánově specifické znaky), jejich původ je těžko identifikovatelný; takové nádory nazýváme **anaplastické**.
- Benigní tumory mohou být **hyperplastické** nebo **metaplastické**. Hyperplastické tkáně jsou tvořeny normálními buňkami v nadměrném množství, zatímco v metaplastických tkáních se normální buňky určitého typu nachází na netypických lokalitách.
- **Dysplastické nádory** obsahují cytologicky abnormální buňky. Dysplázie je přechodem mezi zcela benigním a premaligním stavem.
- **Adenomy, polypy, papilomy** a **bradavice** jsou dysplastické epiteliální nádory považované za benigní, protože respektují bariéru vytvořenou bazální membránou.

Nádorová klasifikace

- **typing** = histologický typ
- **grading** = benigní × maligní
- **staging** = TNM klasifikace (T = tumor, N = uzlina (node), M = metastáza)



Interakce nádoru s hostitelem

lokální efekty nádorů

- mechanické stlačení (např. nádory mozku)
- obstrukce (karcinom hlavního žlučovodu)
- krvácení, modřiny (leukémie)
- chronická ztráta krve do GIT (nádory žaludku a střev)
- otok (lymfomy)
- kašel (karcinom plic)
- trombóza
- potíže s polykáním (karcinom jícnu)
- ztráta zraku (stlačení optického nervu adenomem hypofýzy)
- změna hlasu (karcinom hrtanu)
- patologické zlomeniny (myelom)

Interakce nádoru s hostitelem

systemové efekty nádorů

- **anémie** (potlačení funkce krevní dřeně) – efekt prozánětlivých cytokinů
- **horečka** - produkce cytokinů (pyrogenů) nádorem (IL-1, TNF α)
- **nádorová kachexie** – anorektické mediátory (TNF α)
- **paraneoplastické syndromy** – některé nádory produkují hormony (adenomy); důležité diagnosticky!
 - pigmentace
 - endokrinopatie (Cushingův sy., hyperkalcémie)

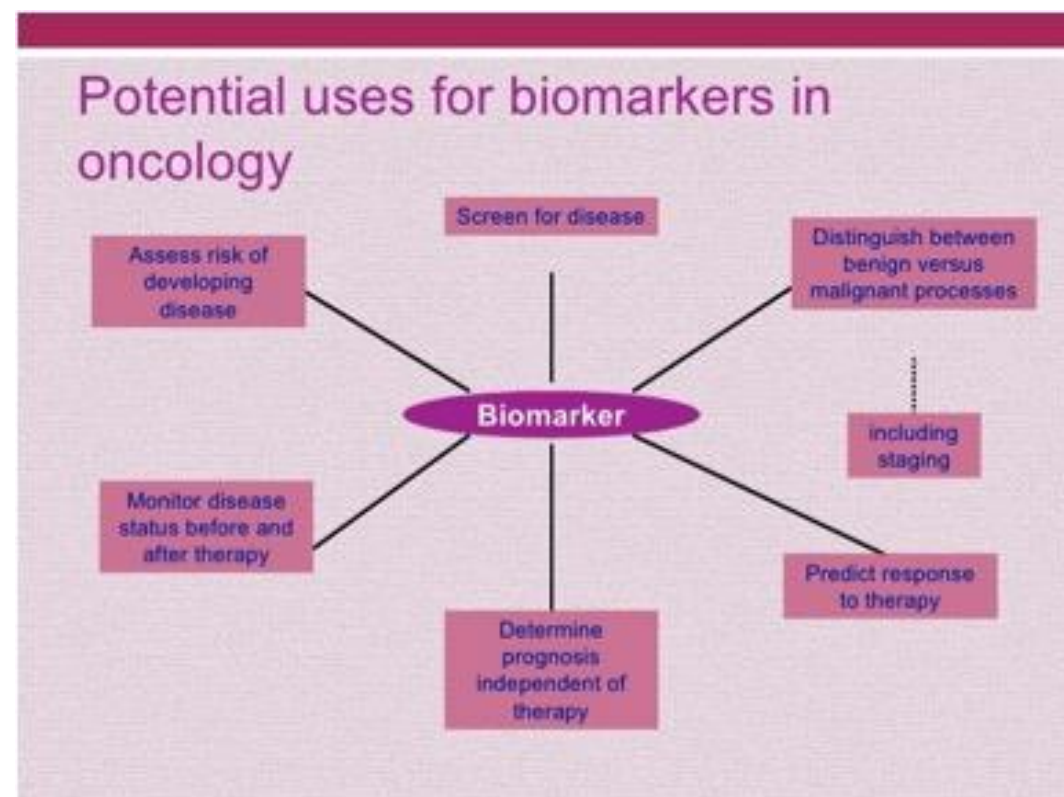
Nádorové biomarkery

- Nádorové biomarkery jsou látky produkované v reakci na procesy spojené s rakovinou.
- Tyto látky mohou být nalezeny v krvi, moči, stolici, nádorové tkáni a tělních tekutinách.
- Většina nádorových biomarkerů jsou proteiny. Nicméně lze využít také vzorce v genových expresích nebo změny v DNA.

Nádorové biomarkery

Nádorové biomarkery mohou být podle využití rozděleny do kategorií:

- **Prediktivní biomarkery** předpovídají odpověď na určitou terapii (pozitivita/aktivace *HER2* předpovídá odpovídavost nádoru prsu na trastuzumab).
- **Prognostické biomarkery** se snaží informovat o rizicích klinických výsledků, jakými jsou rekurence nebo progrese onemocnění.
- **Diagnostické biomarkery** jsou využívány k identifikaci specifického onemocnění pacienta.



Nádorové biomarkery - příklady

[Alfa-fetoprotein \(AFP\)](#)

- Typ rakoviny: Rakovina jater, germinální nádory
- Analyzovaná tkáň: Krev
- Využití: Pomoc při diagnóze rakoviny jater, sledování odpovědi k léčbě; posouzení stádia, prognózy a odpovědi k léčbě u germinálních nádorů

[Fúzní gen BCR-ABL \(filadelfský chromozom\)](#)

- Typ rakoviny: Chronická myeloidní leukémie, akutní lymfoblastická leukémie a akutní myeloidní leukémie
- Analyzovaná tkáň: Krev a/nebo kostní dřeň
- Využití: Potvrzení diagnózy, předpověď odpovědi k cílené terapii, monitorování stavu onemocnění.

[Nádorový antigen \(cancer antigen - CA\) 15-3](#)

- Typ rakoviny: Rakovina prsu
- Analyzovaná tkáň: Krev
- Využití: Posouzení účinnosti léčby či případné rekurence onemocnění

Nádorové biomarkery - příklady

[Amplifikace genu HER2/neu](#) nebo overexprese proteinu

- Typ rakoviny: Rakovina prsu, žaludku
- Analyzovaná tkáň: Nádor
- Využití: Určení vhodnosti určitých cílených terapií

[Prostatický specifický antigen](#) (PSA)

- Typ rakoviny: Rakovina prostaty
- Analyzovaná tkáň: Krev
- Využití: Pomoc při diagnóze, posouzení odpovědi k léčbě a sledování rekurence

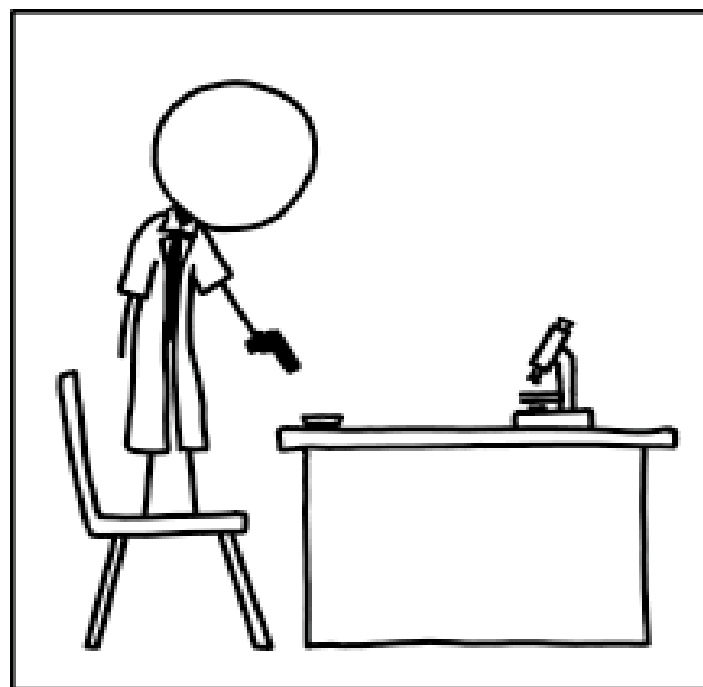
[Karcinoembryogenní antigen](#) (CEA)

- Typ rakoviny: Rakovina kolorekta, některé další typy
- Analyzovaná tkáň: Krev
- Využití: Kontrolování účinnosti terapie a hlídání rekurence

Děkuji za pozornost

WHEN YOU SEE A CLAIM THAT A
COMMON DRUG OR VITAMIN "KILLS
CANCER CELLS IN A PETRI DISH,"

KEEP IN MIND:



SO DOES A HANDGUN.