

Malignaní transformace

Stádia rozvoje nádorového onemocnění

Teorie kancerogeneze

Znaky nádorových buněk

Onkogeny a nádorové supresory

Metastázování

Interakce nádoru a organismu

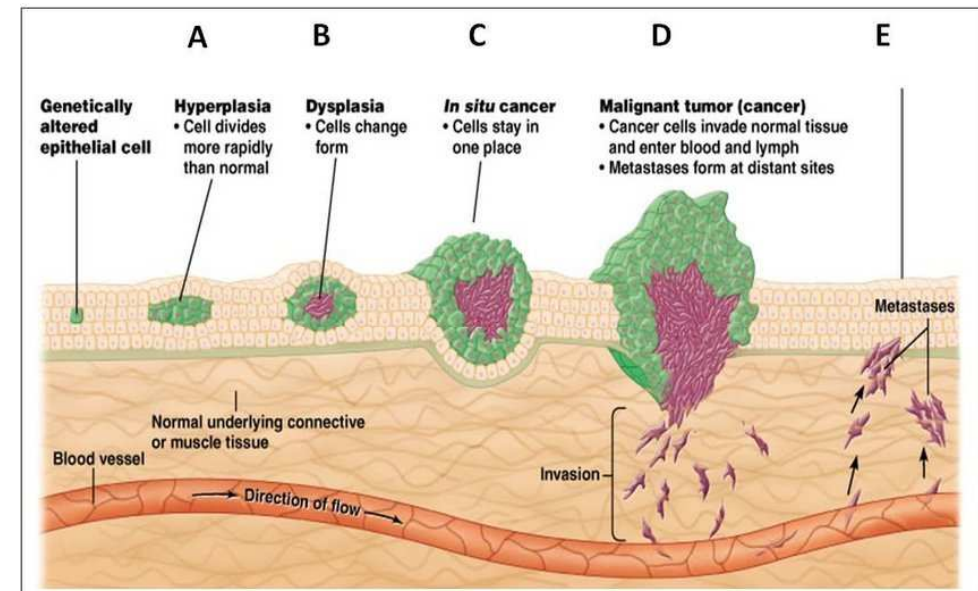
Nádorové biomarkery



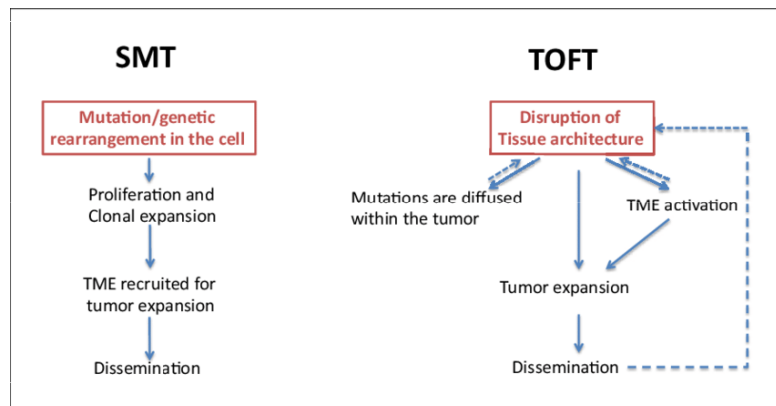
Rozvoj nádorového onemocnění

- Proces formování nádorů je **komplexní** a zahrnuje řadu změn v buňkách/tkáních 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.

Kancerogeneze



Teorie kancerogeneze: somatické mutace versus organizace tkání



Somatické mutace versus narušení organizace tkání

Teorie tkáňového pole (Tissue Organization Field Theory =TOFT)

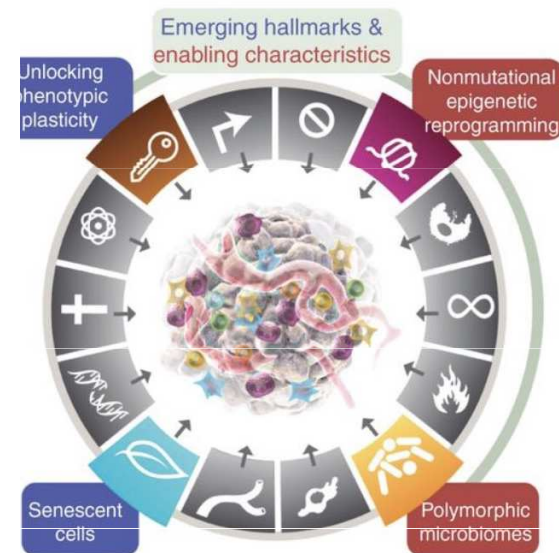
- Karcinogeneze je "neúspěšný vývoj".
- Normální tkáň blokuje proliferaci a pohyblivost buněk (homeostáza tkáně).
- Narušení normálního uspořádání tkáně vede ke ztrátě omezujících mechanismů a následné proliferaci a invazi buněk.
- Abnormální architektura tkání.
- Signifikantní role mikroprostředí.
- DNA mutace jsou méně signifikantní.

Teorie somatických mutací (Somatic Mutation Theory=SMT)

- Změny v DNA zakladatelské buňky způsobují, že tato buňka není schopna řídit svou proliferaci.
- Klonální expanze.

Znaky umožňující rozvoj nádorového onemocnění

- Genomická nestabilita a epigenetické přeprogramování
- Odblokování fenotypové plasticity
- Nádorové mikroprostředí
- Polymorfní mikrobiomy



Genomická nestabilita a epigenetické přeprogramování

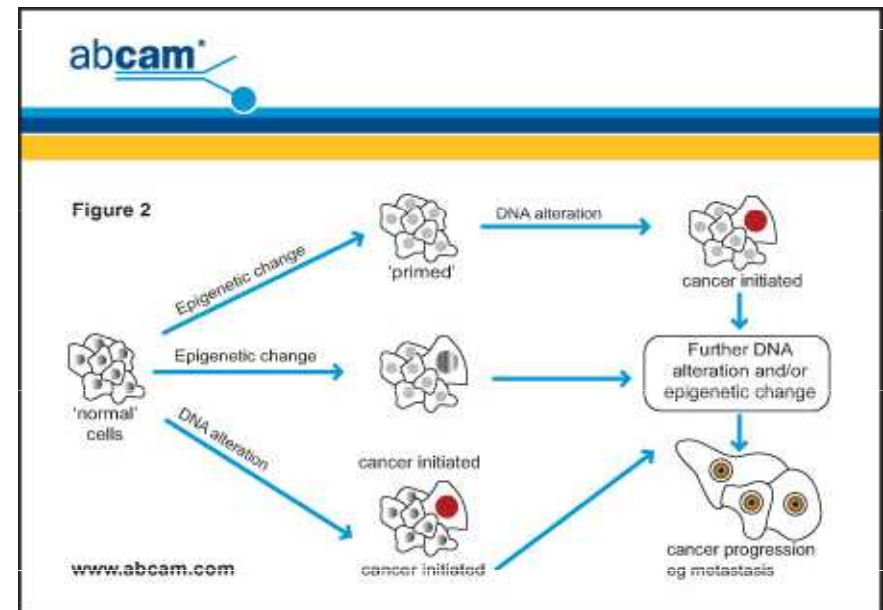
Genetické změny mohou vzniknout

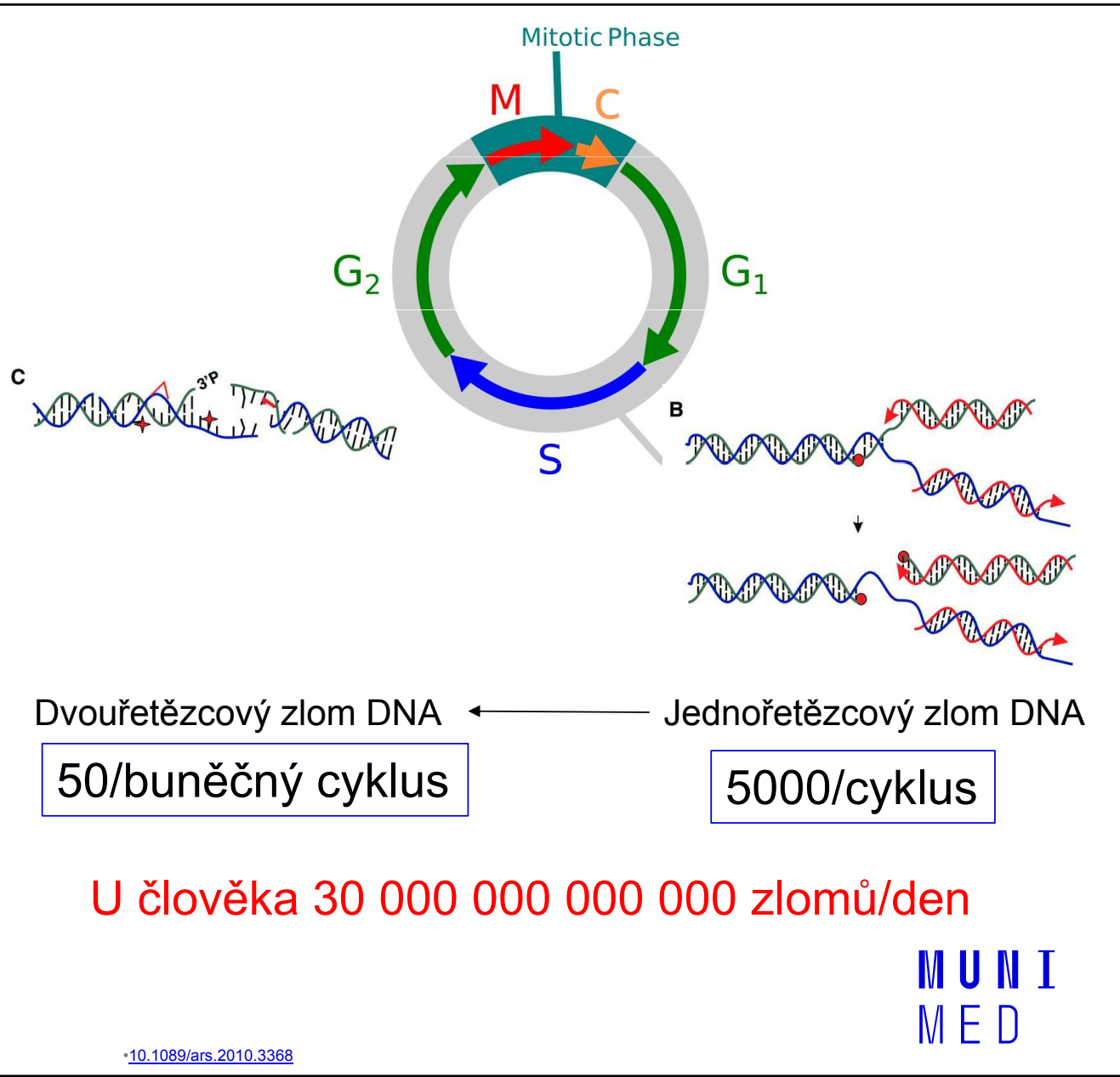
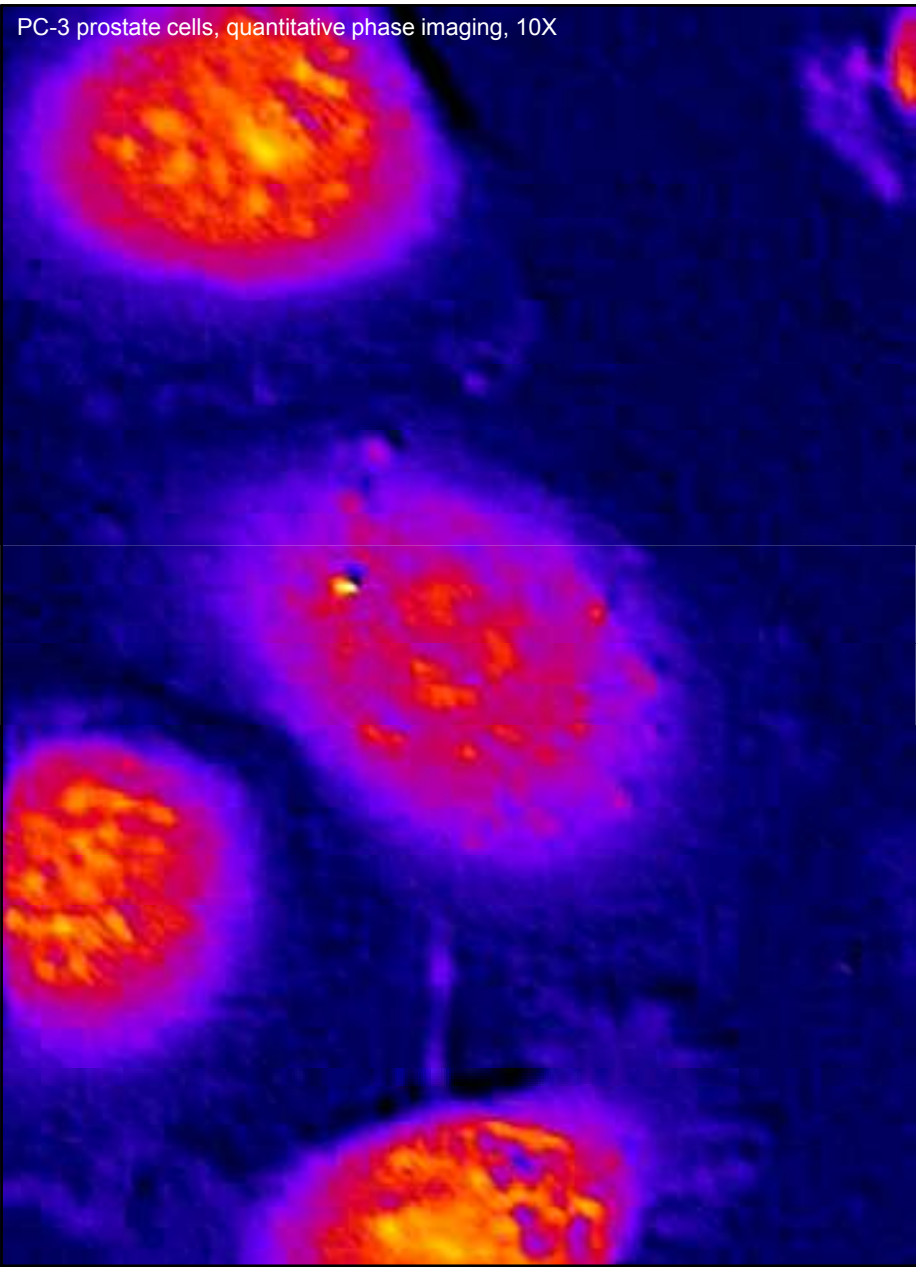
- (1) vinou interních chyb při replikaci DNA a dělení buněk
- (2) jako následek vystavení externím faktorům (**karcinogenům**)

- fyzikální – např. UV a ionizující záření
- chemické – organické sloučeniny, toxiny, těžké kovy
- biologické – některé RNA a DNA viry

Epigenetické změny mohou přispívat k získání charakteristických onkogenních znaků během maligní progresse.

- epigenetické změny zprostředkované hypoxií
- epigenetické změny zprostředkované kyselým mikroprostředím nádoru
- motivy extracelulární matrix (ECM) nebo signalizace vyvolaná tuhostí ECM





Genomická nestabilita–nové příležitosti pro evoluci

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

Geny/proteiny pro opravu DNA

MMR geny/proteiny (oprava chybného párování bazí=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.

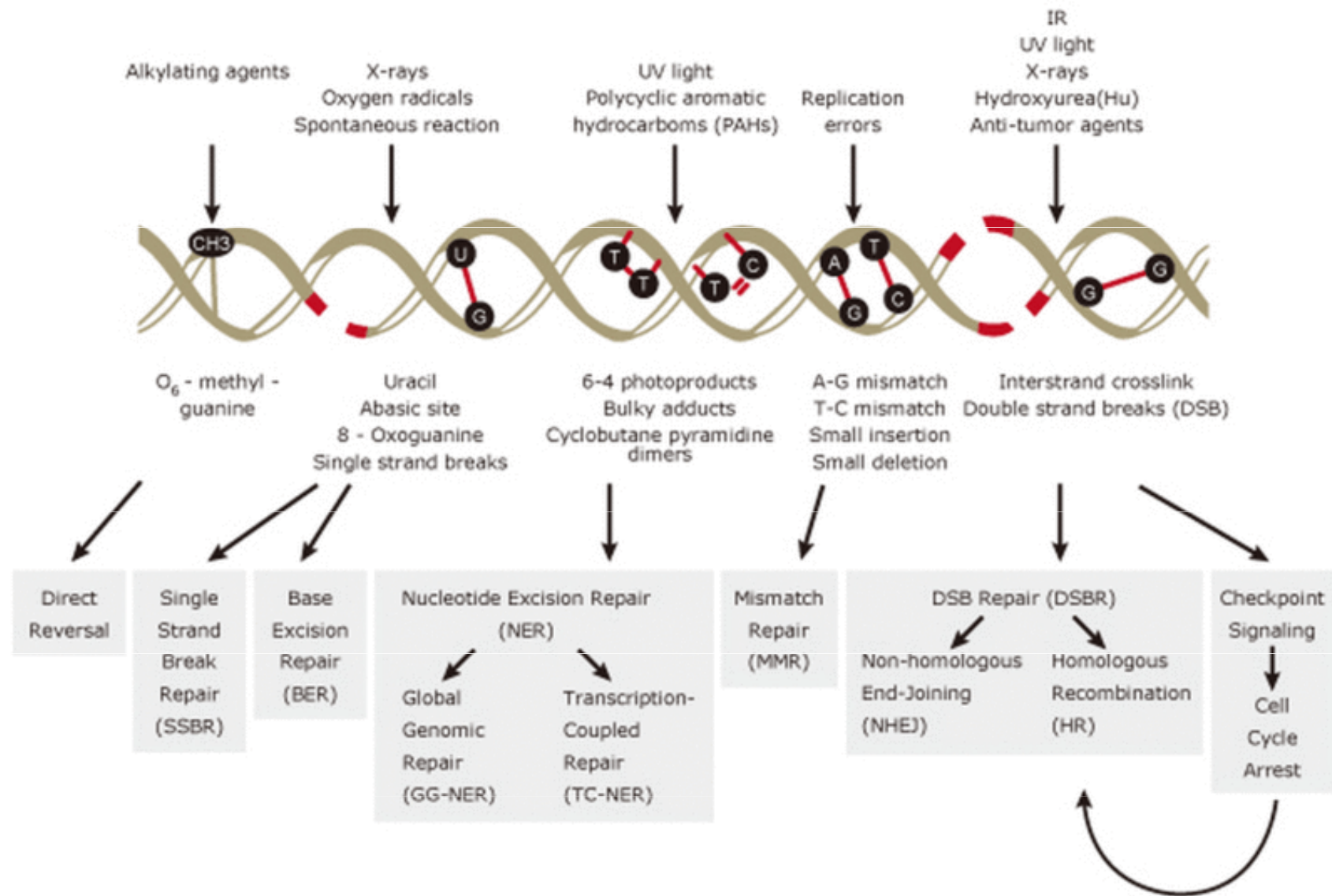
Geny/proteiny nukleotidové excizní reparace (oprava jednořetězcových zlomů)

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 (oprava dvouřetězcových zlomů)

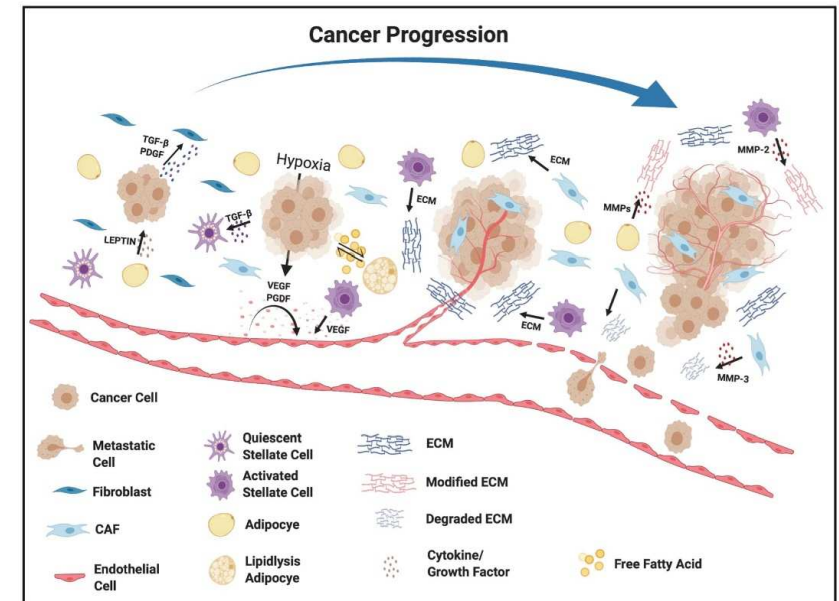
BRCA1 a **BRCA2** „breast cancer susceptibility genes”

ATM a **ATR (ATM-related) kinázy** „mutated in ataxia-telangiectasia“



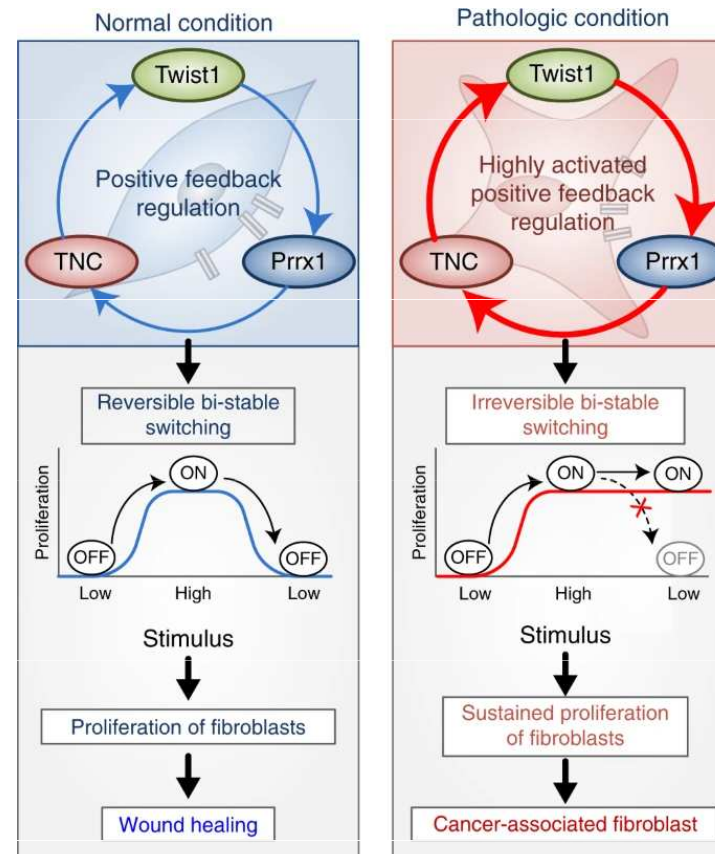
Nádorové mikroprostředí

- Od počátku růstu nádoru se mezi nádorovými buňkami a složkami TME vyvíjí dynamický a vzájemný vztah.
- Nádorové buňky stimulují významné molekulární, buněčné a fyzikální změny v hostitelských tkáních, které podporují růst a progresi nádoru.
- Nádorové buňky během nádorového bujení rekrutují buňky ze sousedních tkání.
- TME zahrnuje imunitní buňky, stromální buňky, cévy a extracelulární matrix (ECM) a může mít pro-nádorový nebo protinádorový účinek.
- Složení stromálních buněk se u jednotlivých typů nádorů liší, ale zahrnuje endotelové buňky, fibroblasty, adipocyty a hvězdicovité (stelátové) buňky.
- TME řídí angiogenezi, proliferaci, invazi a metastazování prostřednictvím sekrece růstových faktorů a cytokinů.
- Pro nádorovou ECM je typické zvýšené zesíťování a hustota, enzymatické modifikace a změněné molekulární složení, které společně organizují - částečně prostřednictvím integrinových receptorů pro motivy ECM - signalizační a genové expresní sítě vyvolávající invazivitu a další charakteristické vlastnosti.
- V nádorovém mikroprostředí se v důsledku vysoké metabolické aktivity a nedostatečné perfuze hromadí kyselé metabolické zplodiny. pH TME ovlivňuje funkci nádorových a stromálních buněk, jejich vzájemnou interakci a jejich interakce s ECM.



Zánět

- Mezi nádory a zánětlivou reakcí spojenou s hojením ran existují významné podobnosti.
- **"Nádory: Rány, které se nehojí"**.
- Mnoho nádorů vzniká v místech infekce, chronického podráždění a zánětu.
- Chronický zánět může způsobit poškození DNA a trvalou aktivaci fibroblastů.

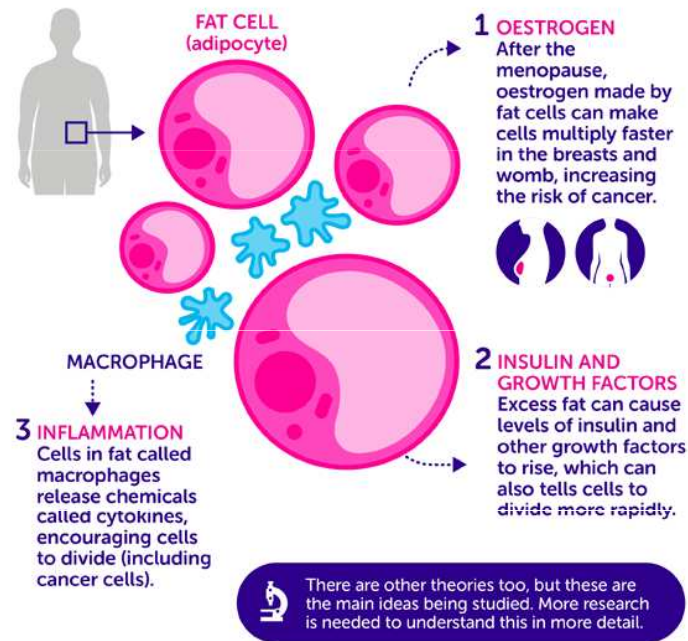


Za normálních podmínek funguje smyčka pozitivní zpětné vazby jako reverzibilní spínač, kterým se aktivace fibroblastů při dostatečné úrovni stimulace "zapíná" a "vypíná" při stažení stimulu. Tento spínač však může být za patologických podmínek trvale zapnut přetrvávající aktivací pozitivní zpětné vazby, což vede k trvalé proliferaci fibroblastů.

Záněť a obezita

HOW COULD OBESITY LEAD TO CANCER?

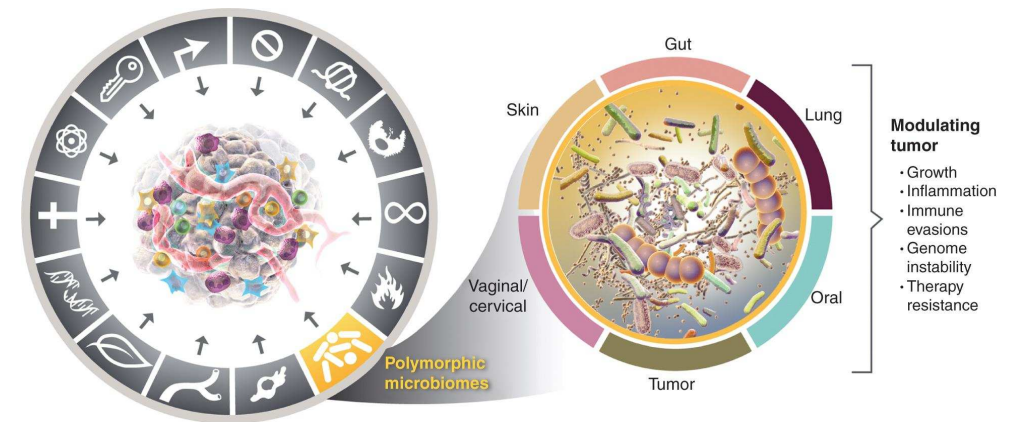
Research has identified three main ways



- Při postupující obezitě se v tkáních hromadí tukové buňky a stále více makrofágů je rekrutováno kvůli uklízení mrtvých adipocytů. Množství makrofágů v obézní tukové tkáni může být 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 vzniku nádorového onemocnění.

Polymorfní mikrobiom

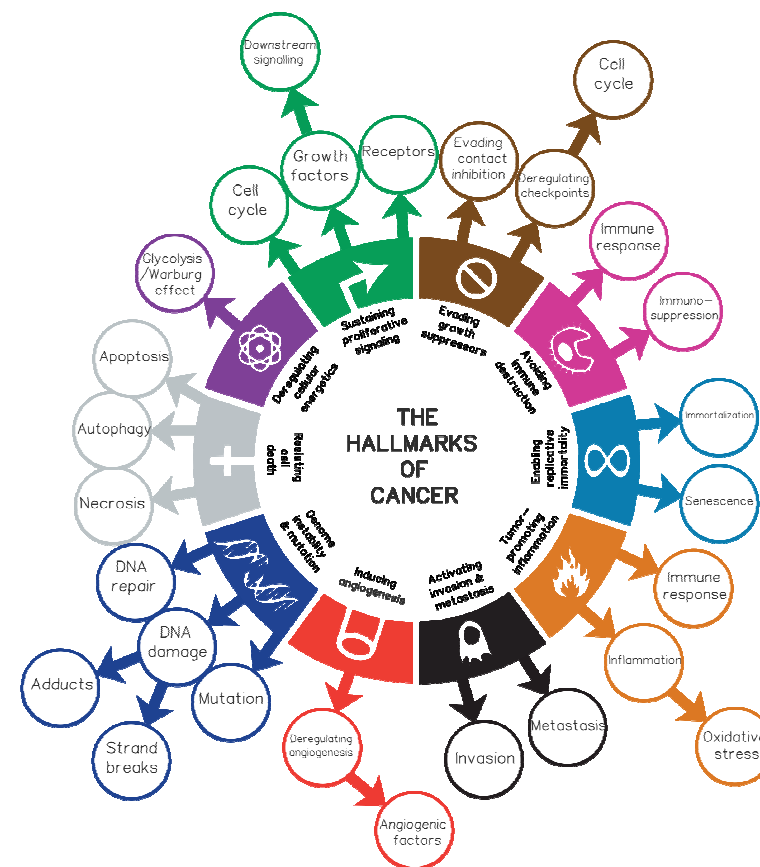
- Stále více důkazů svědčí o tom, že variabilita mikrobiomů mezi jednotlivci v populaci může mít zásadní vliv na fenotypy rakoviny.
- Mikrobiomy mohou modulovat výskyt a patogenezi nádorů.
- V myším modelu karcinogeneze tlustého střeva osídleném bakteriemi *Porphyromonas* se vyvinulo více nádorů než u myší, které tyto bakterie postrádají.



Znaky nádorových buněk

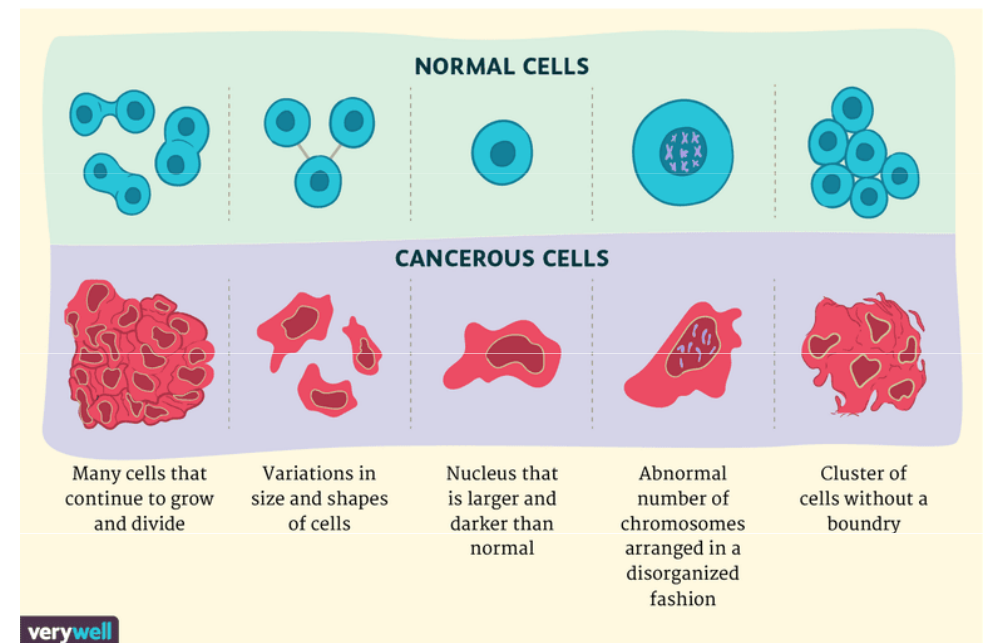
- Nepřetržitá neregulovaná proliferace nádorových buněk (udržení proliferanční signalizace a únik růstovým supresorům)
- Replikativní nesmrtelnost
- Genomová nestabilita
- Rezistence k buněčné smrti a senescenci
- Indukce angiogeneze
- Záněť
- Únik před destrukcí imunitním systémem
- Změny v metabolismu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

Všechny tyto znaky nemusejí vznikat nově, 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.



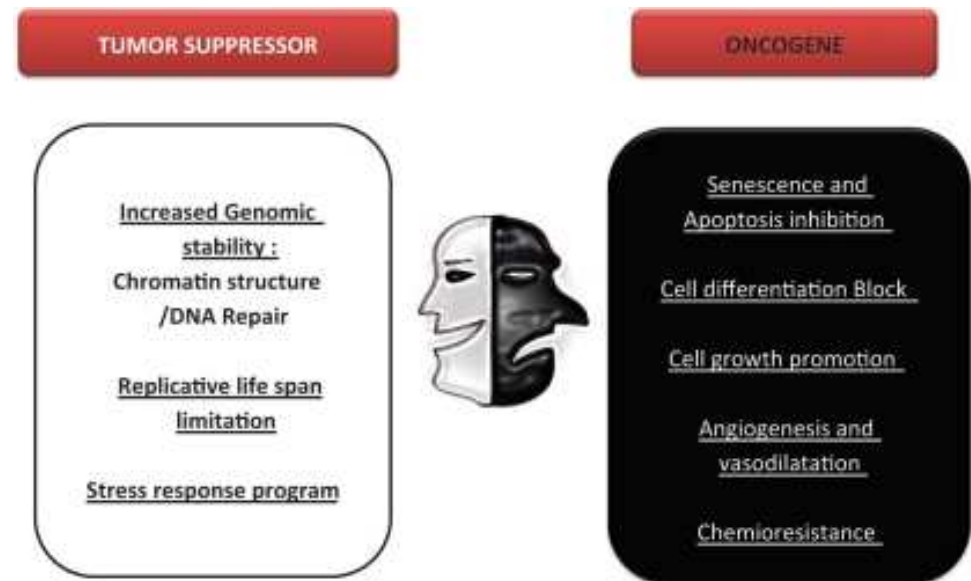
Nádorová buňka

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

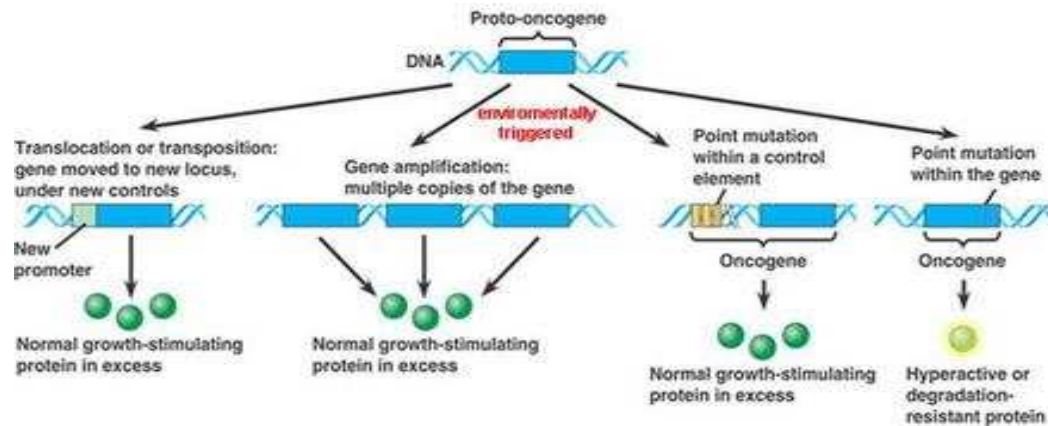


Onkogeny a nádorové supresory

- **Proto-onkogeny** – Geny, jejichž produkty kódují složky molekulárních kaskád, které zprostředkovávají buněčný růst, přežívání buněk a blokují buněčnou diferenciaci.
- Abnormální, **mutované formy** těchto proto-onkogenů, které vedou ke vzniku nádorů, se nazývají **onkogeny**.
- Proteiny kódované **nádorovými supresorovými geny** inhibují proliferaci nebo přežití buněk a podporují jejich diferenciaci.



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

- Mnoho 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**.

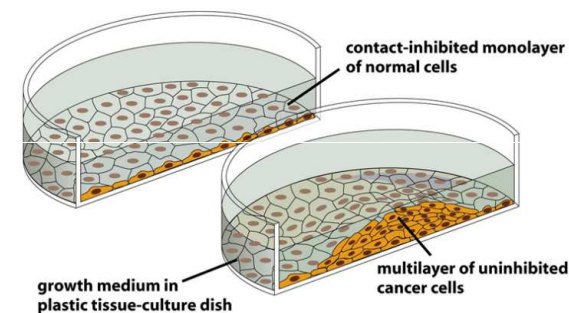
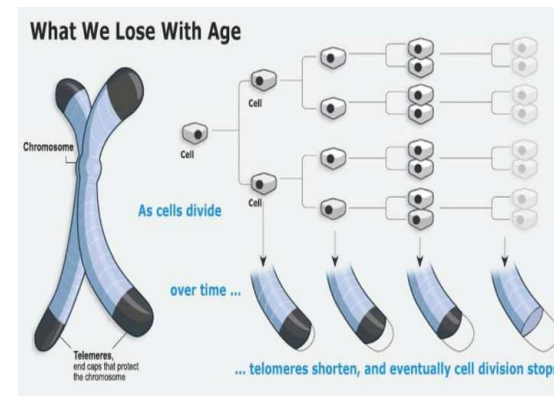
Nekontrolovaný růst – „START“ signály

„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)

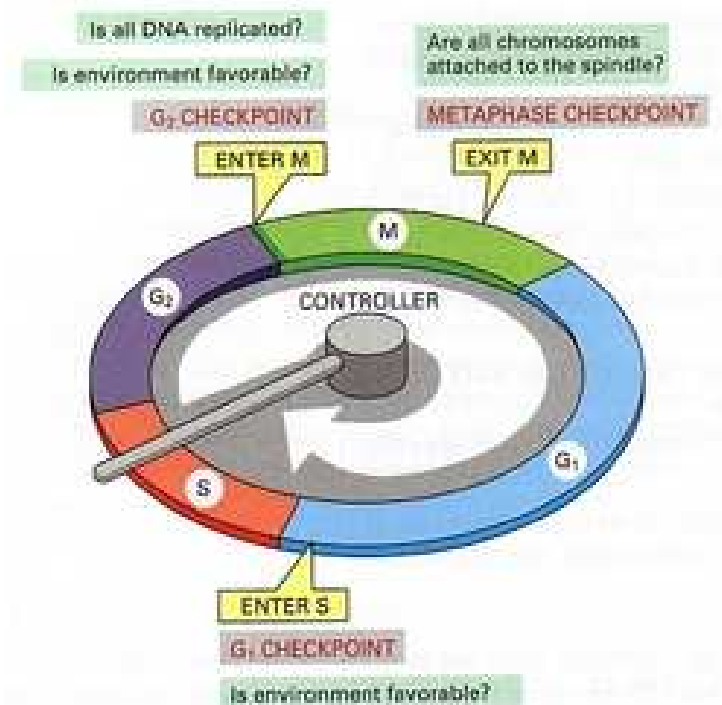
Kontaktní inhibice a immortalizace

- 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 Hayflickově 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.



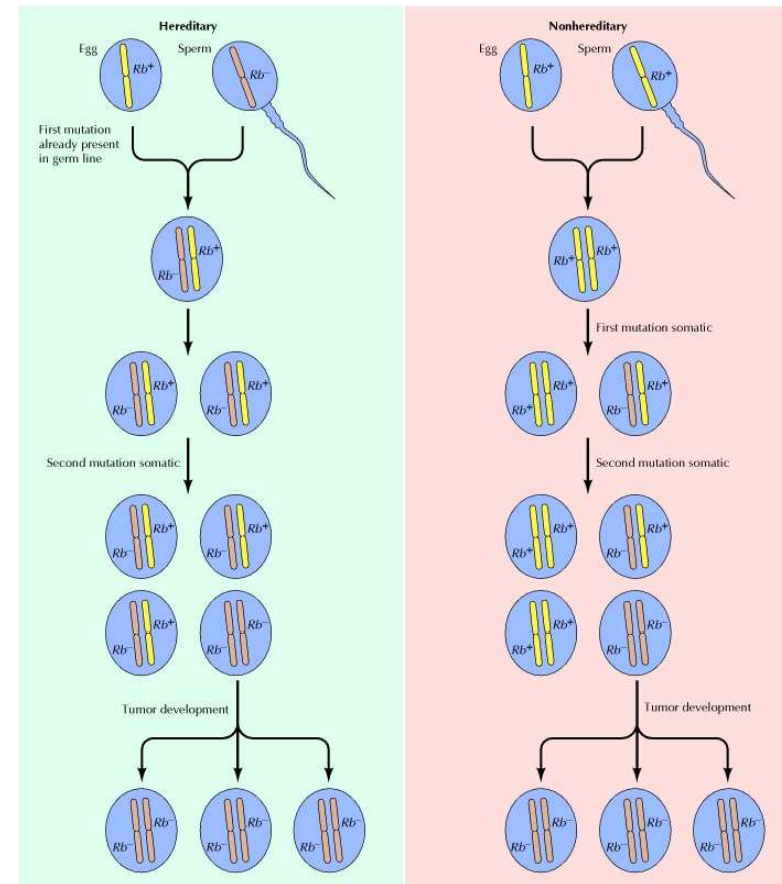
Nekontrolovaný růst – ztráta „STOP” signálů

- 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

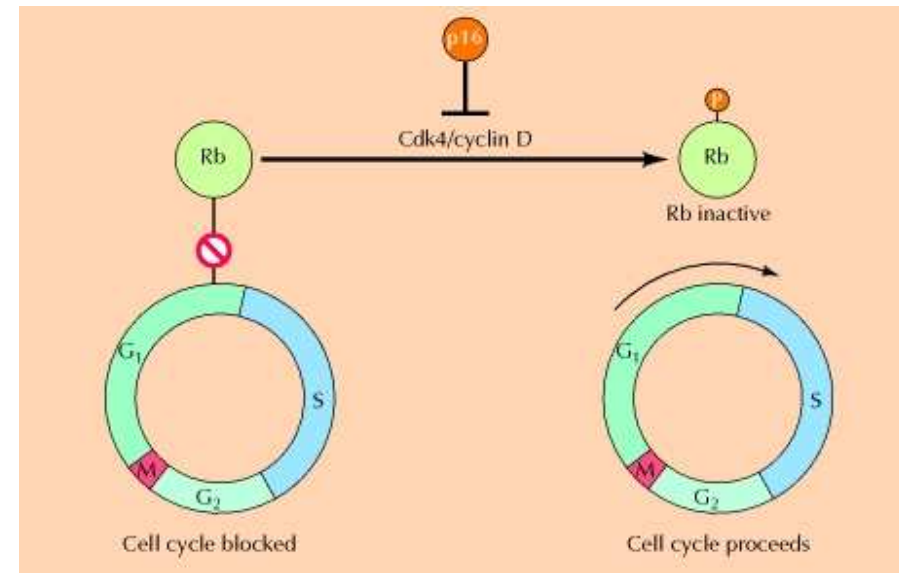
- V mnoha tumorech chybí nebo jsou inaktivovány.
- Tumor supresorové proteiny inhibují stejné buněčné regulační dráhy, které jsou stimulovány produkty onkogenů.
- Většina **familiárních nádorových syndromů** se dědí jako recesivní znak a odpovídá trvalé inaktivaci důležitého nádorově supresorového genu.
- 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 střeva)
- VHL (= von Hippel-Lindau syndrom)



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

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 zvyšuje 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

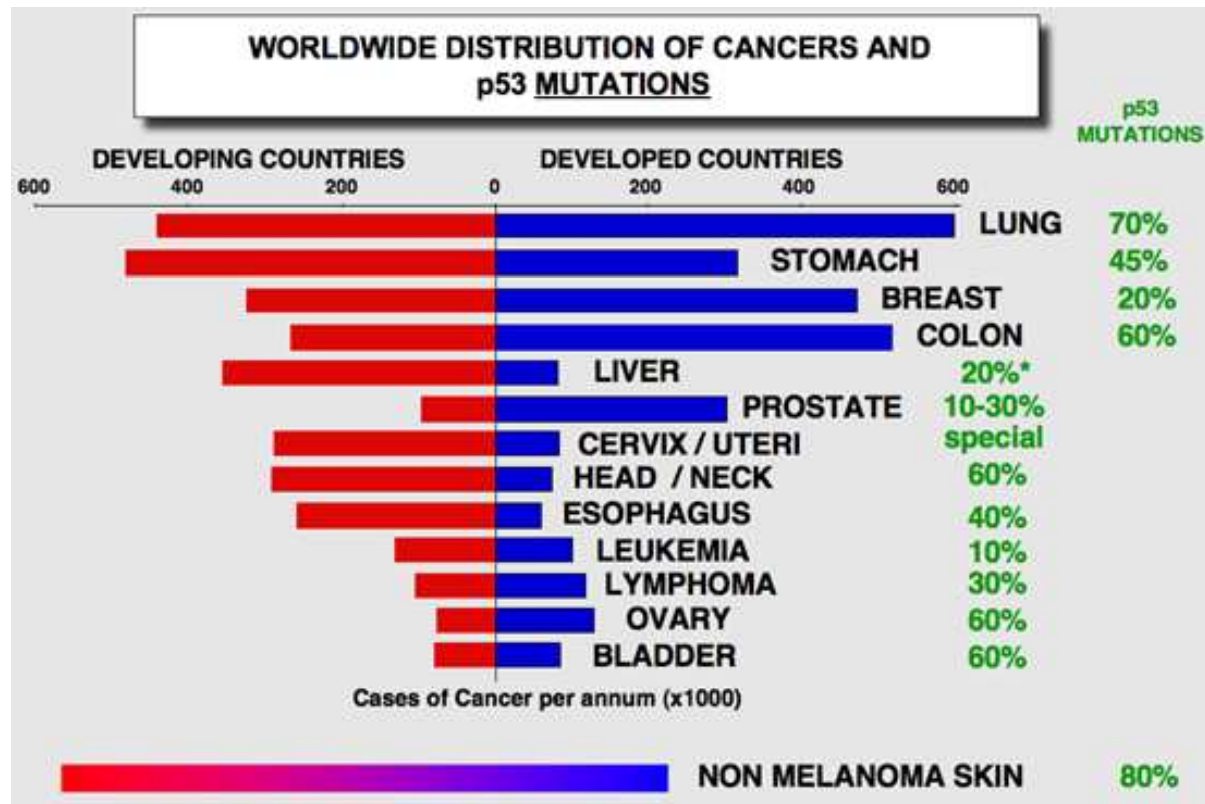
p53 protein (ch. 17p13)

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

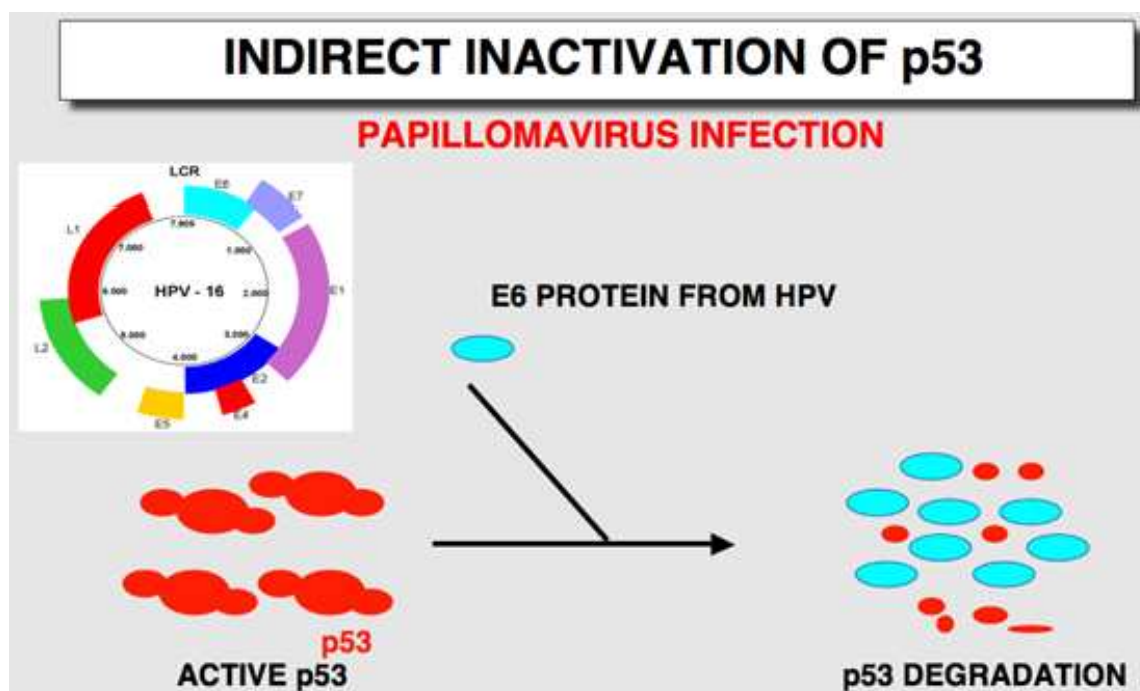
inhibitory cyklin-dependentních kináz (např. p21, p27, p16, ...)

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

Procenta nádorů nesoucí mutaci p53



HPV a p53



- 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.

Buněčná smrt

- **Apoptóza**

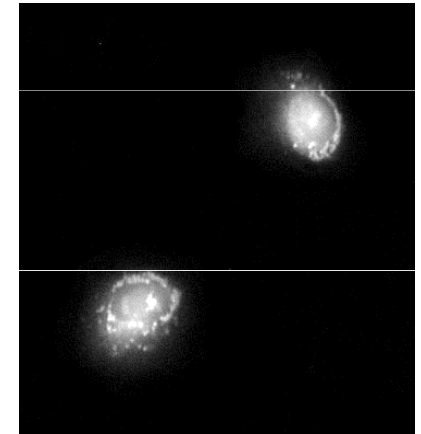
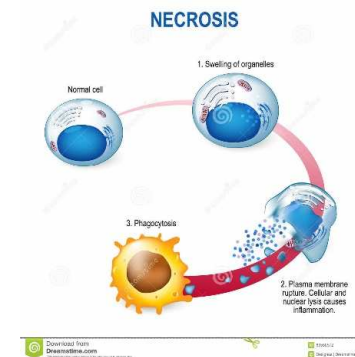
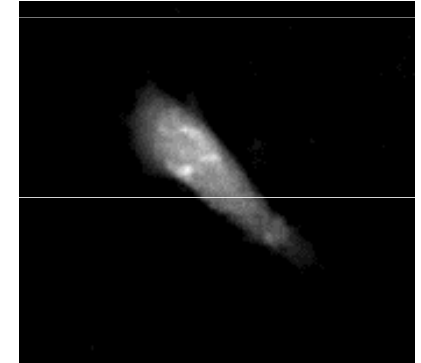
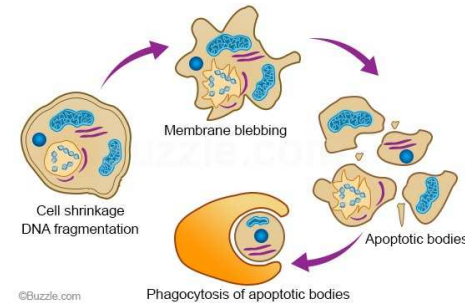
- Aktivní (= spotřeba energie) programovaná buněčná smrt. Aktivita kaspáz a dalších apoptotických enzymů (proteáz a nukleáz) vede k fragmentaci buňky do apoptotických tělísek, která jsou následně odstraněna makrofágy.

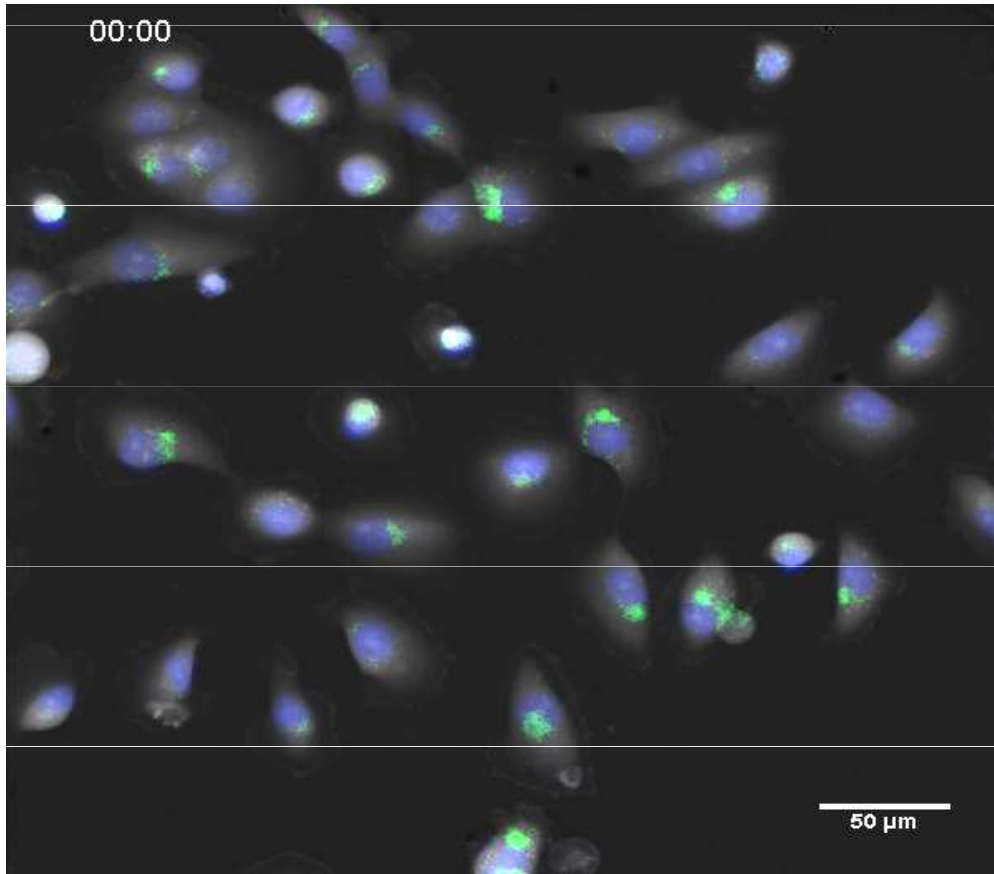
- **Nekróza**

- 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.

- **Regulovaná nekróza**

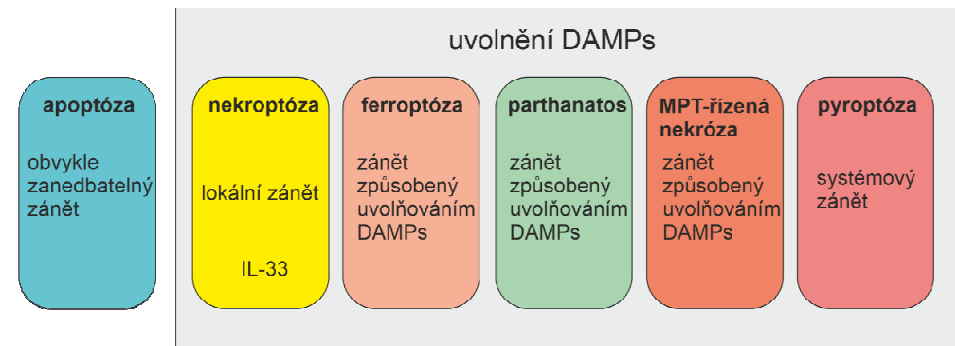
1. **Nekroptóza** (řízena kinázami RIP1 a RIP3).
2. **Ferroptóza** (závislá na železe a akumulaci peroxidovaných lipidů).
3. **Parthanatos** (závislá na aktivitě poly (ADP-ribóza)-polymerázy (PARP)).
4. **MPT-řízená nekróza** (indukce propustnosti mitochondriální membrány může vést k bobtnání mitochondrií a buněčné smrti; membrane permeability transition=MPT)
5. **Pyroptóza** (zánětlivá buněčná smrt obvykle způsobená mikrobiální infekcí, doprovázená aktivací inflammasomů a zráním prozánětlivých cytokinů interleukinu-1 β a interleukinu-18. Proteiny z rodiny gasderminů jsou vykonavateli pyroptózy).





Imunogenicita různých typů buněčné smrti

- Ztráta integrity plazmatické membrány, která nastává při regulované nekróze vede k uvolnění molekulárních vzorů spojených s poškozením (DAMPs) do extracelulárního prostoru.
- Během nekroptózy se mohou uvolňovat cytokiny, které mají v určitém kontextu protizánětlivé účinky, příkladem může být IL-33. IL-33 podporuje nábor regulačních T-lymfocytů do střevní sliznice, čímž může omezit imunogenní odpověď při nekroptóze.
- Během ferroptózy nebo MPT-řízené nekrózy nebyla popsána žádná aktivní produkce protizánětlivých cytokinů nebo imunomodulačních faktorů.
- **Nejvíce imunogenní formou regulované nekrózy je pyroptóza**, která zahrnuje aktivní produkci prozánětlivých cytokinů (IL-1 β , IL-18), což vede k systémové zánětlivé odpovědi.



Odolnost k apoptóze

U nádorových buněk se vyvinula řada strategií pro omezení apoptózy.

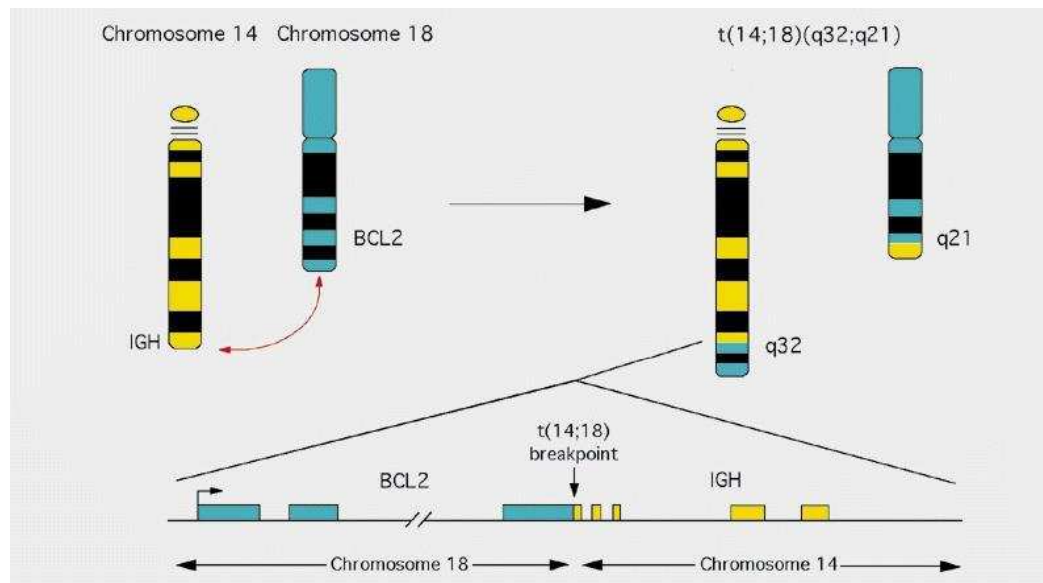
Nejznámější jsou:

- 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)

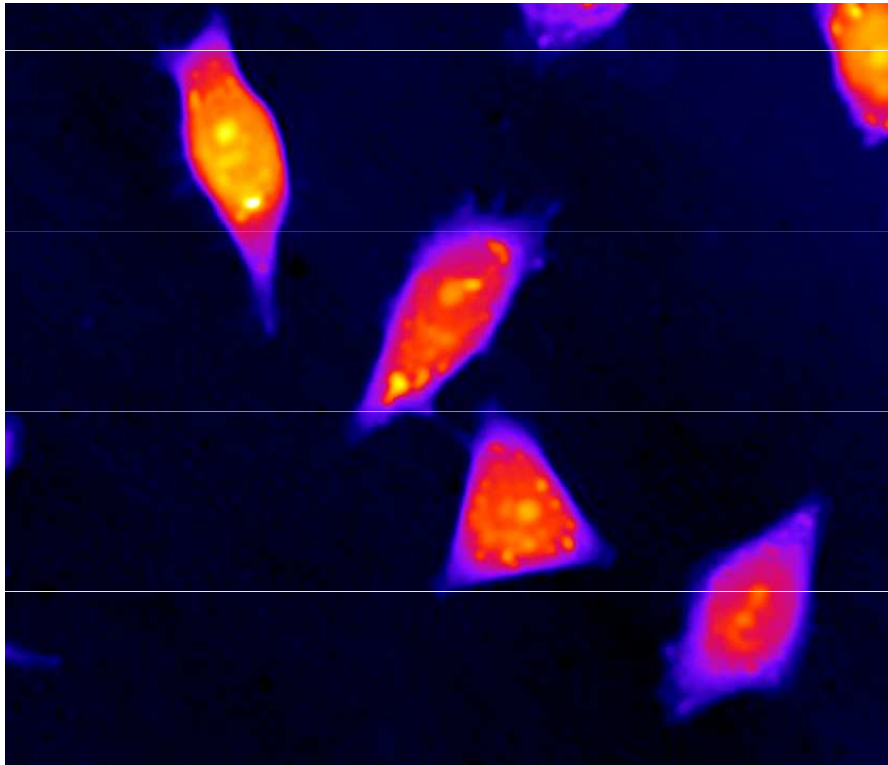
Odolnost k apoptóze

- Chromozomální translokace spojené s B-buněčným lymfomem.

Gen Bcl-2 je translokován za silný imunoglobulinový promotor. Zvýšená exprese Bcl-2 je spojena s inhibicí apoptózy.



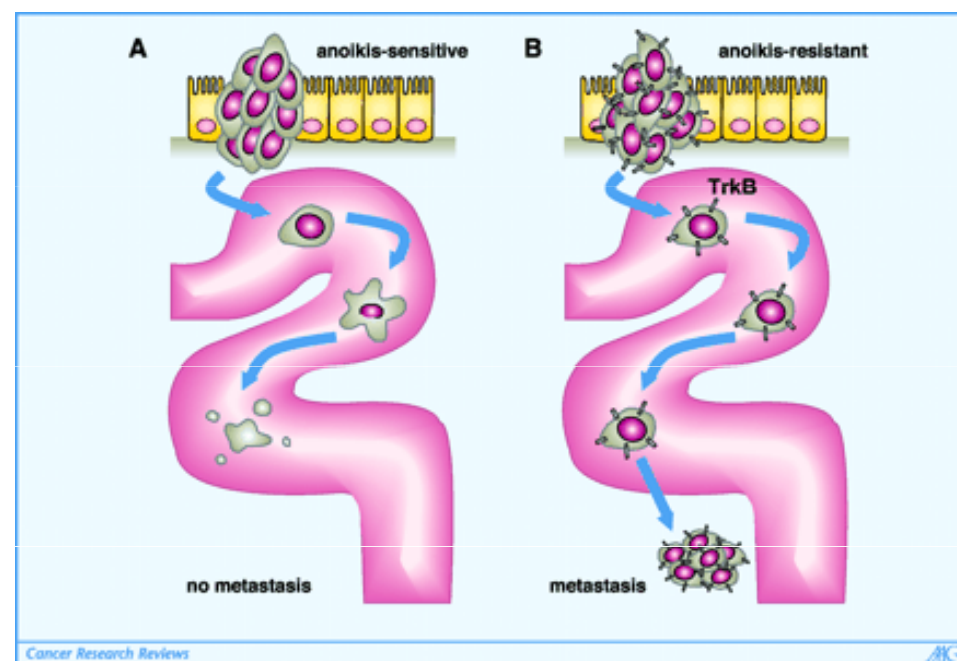
Odolání buněčné smrti pomocí buněčné fúze



- Oportunistické chování nádorových buněk

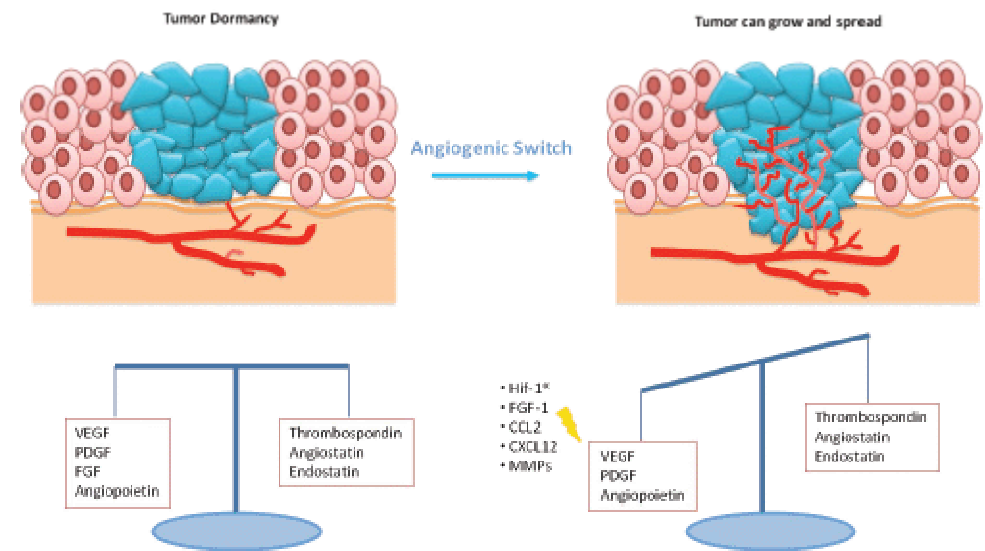
Resistence k anoikis

- **Anoikis** je formou programované buněčné smrti nastávající 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.



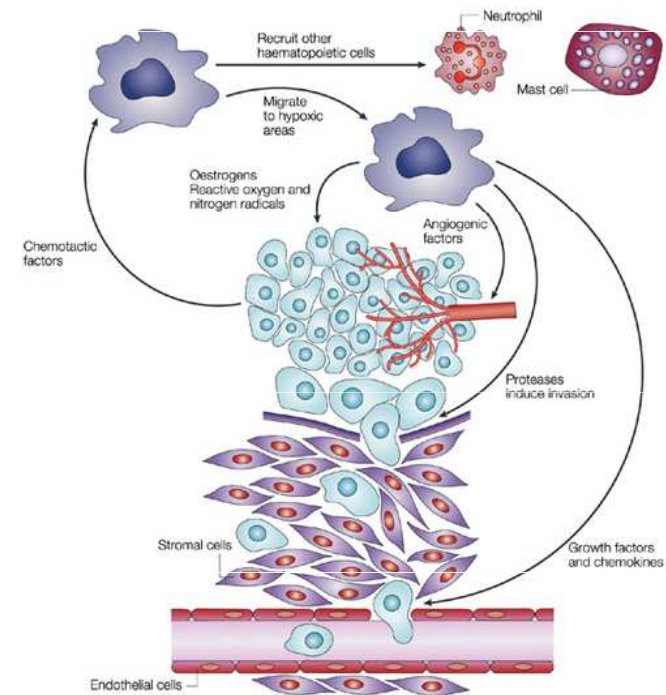
Indukce angiogeneze

- 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

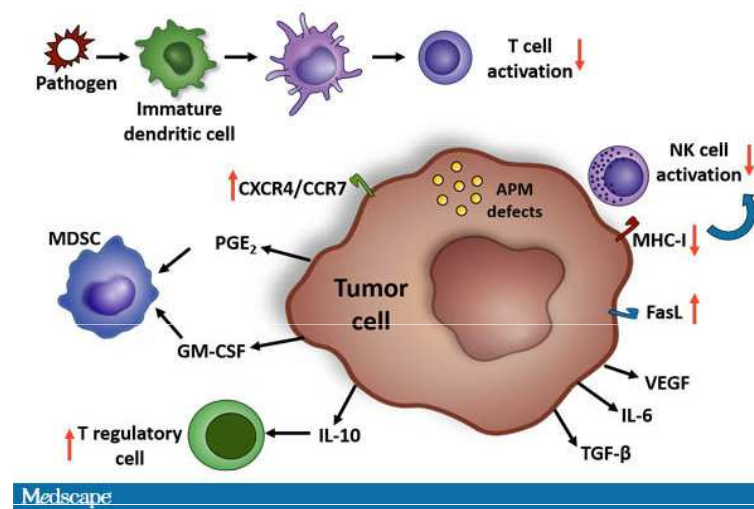
- Buňky vrozené imunity (makrofágy, neutrofil, žírné buňky, myeloidní progenitory) mohou infiltrovat premaligní léze a přispívat k nádorové angiogenezi.
- VEGF (Vascular endothelial growth factor) produkovaný stromálními fibroblasty hraje důležitou roli v nádorové angiogenezi.



Nature Reviews | Cancer

Únik před destrukcí imunitním systémem

- **Defektivní antigení prezentace** vlivem oslabení mechanismů prezentujících antigeny (\downarrow 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 zabijců“ (natural killer - NK)** produkcí imunosupresivních cytokinů nádorovými buňkami nebo nenádorovými buňkami v nádorovém mikroprostředí. TGF- β je v tomto případě hlavním mediátorem.
- **Snížená exprese receptorů smrti** brání zničení nádorových buněk vyvolanému ligandy smrti z CTL a NK buněk.

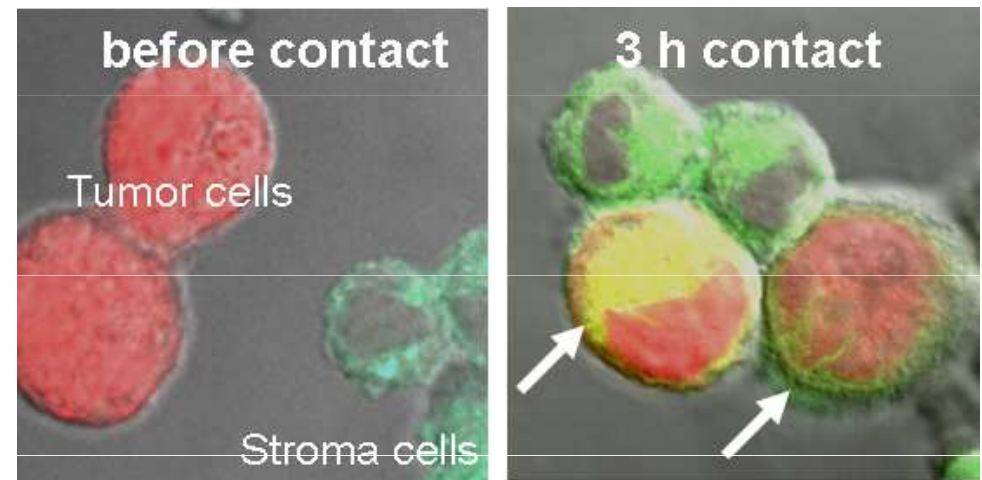


Nádorové neoantigeny: Slibný zdroj imunogenů pro nádorovou imunoterapii

- Somatické mutace v nádorových genech mohou být reflektovány v proteinech. Mutace měnící smysl nebo čtecí rámec (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.

Onkologická trogocytóza – způsob, jak se zbavit antigenů

- Mezubuněčná 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.

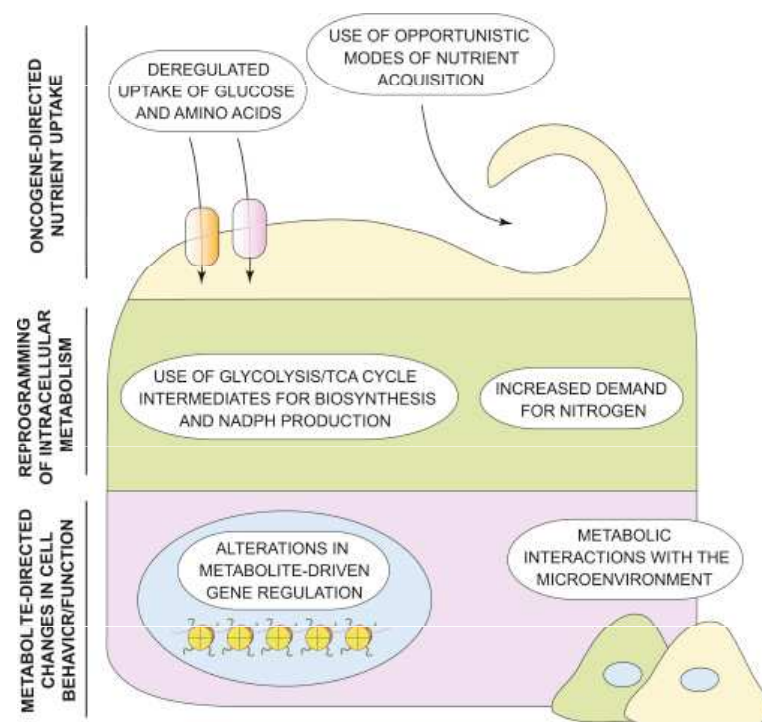


Změny v metabolismu

- 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.

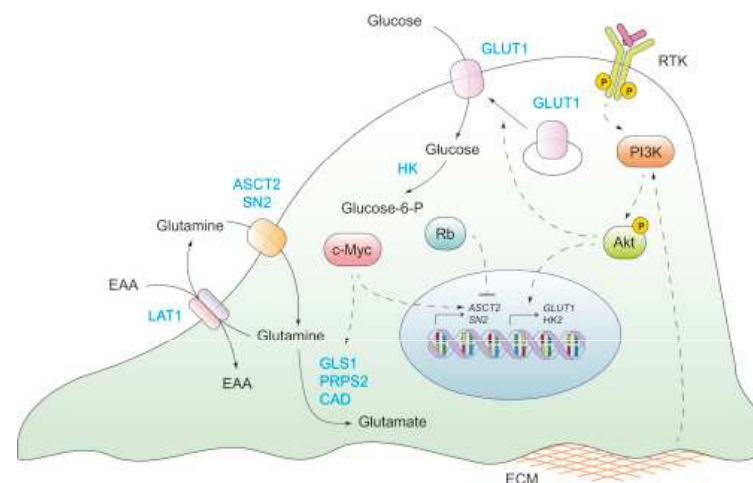
Znaky nádorového metabolismu

- (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 účastnící se ukládání a odstraňování epigenetických znaků
- (6) metabolické interakce s mikroprostředím



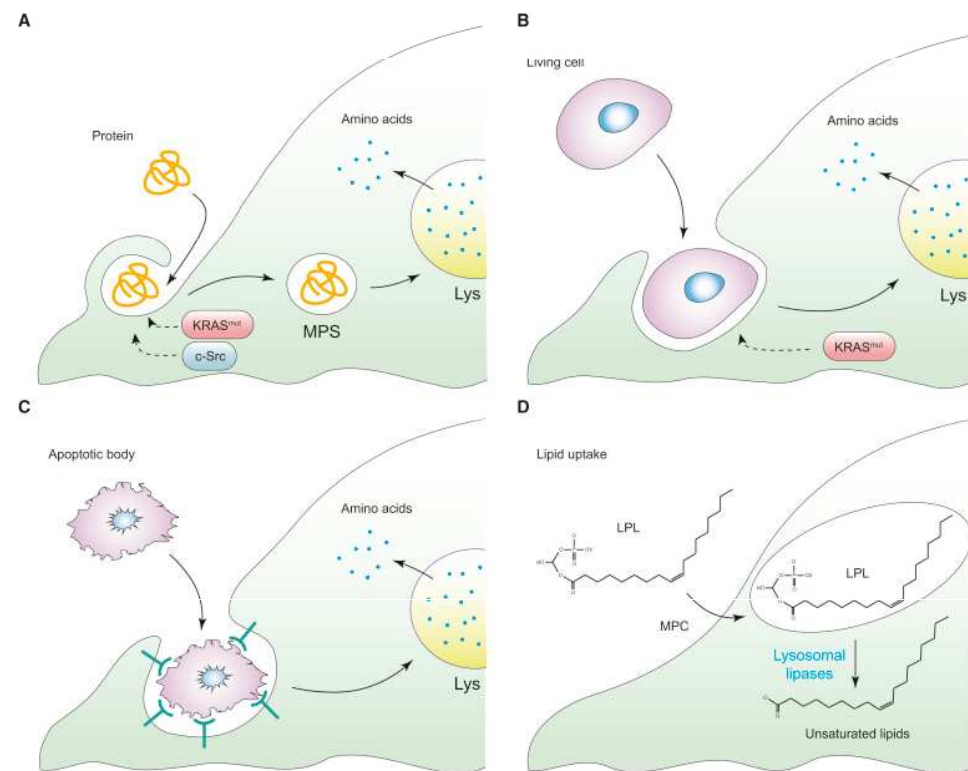
Metabolické změny

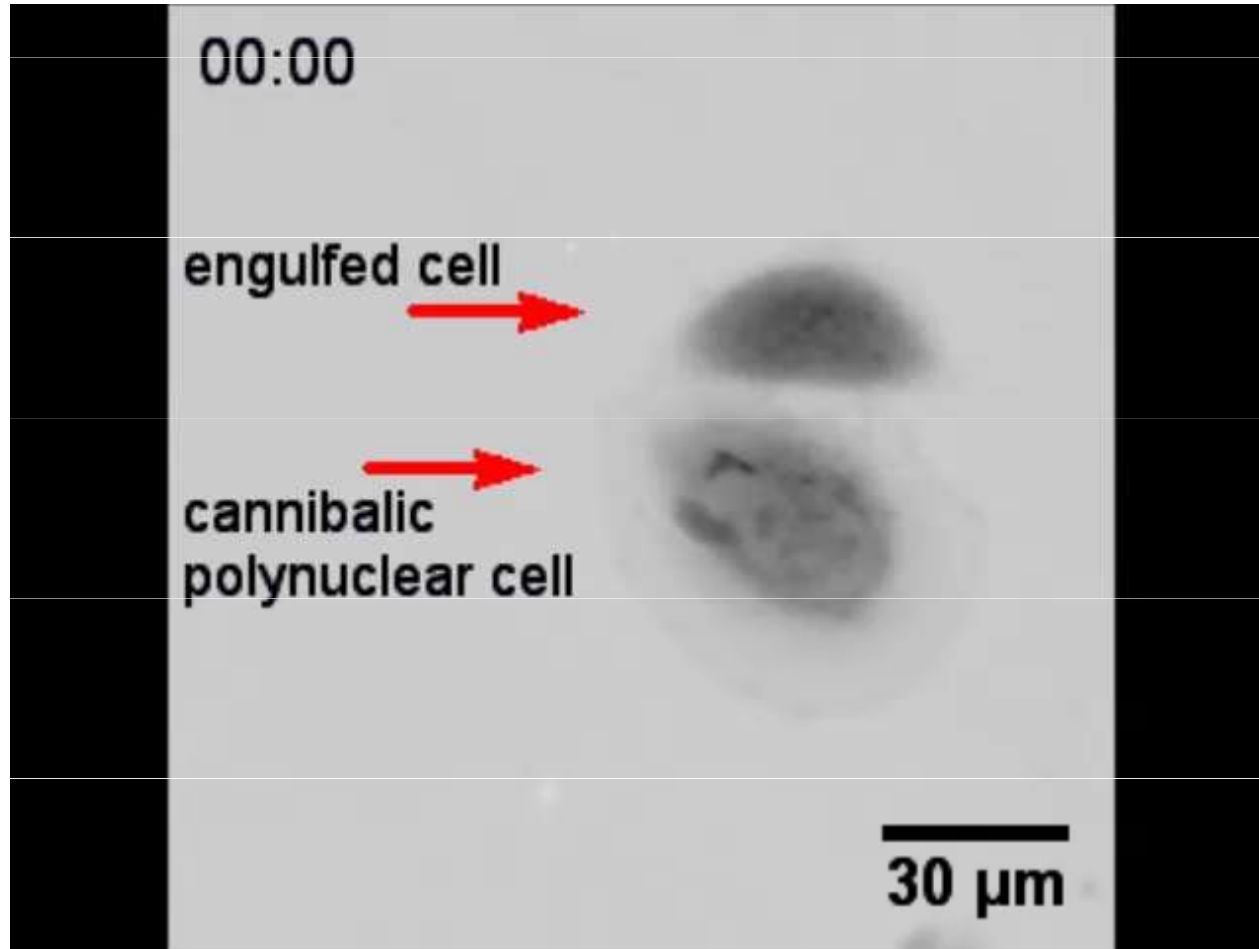
- Dvě hlavní živiny odpovědné za přežití a biosyntézu jsou glukóza a glutamin.
- Glutamin poskytuje dusík nutný pro biosyntézu purinových a pyrimidinových nukleotidů a neesenciálních aminokyselin.
- Warburgův efekt – významně zvýšená spotřeba glukózy některými nádory v porovnání se zdravou neproliferující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

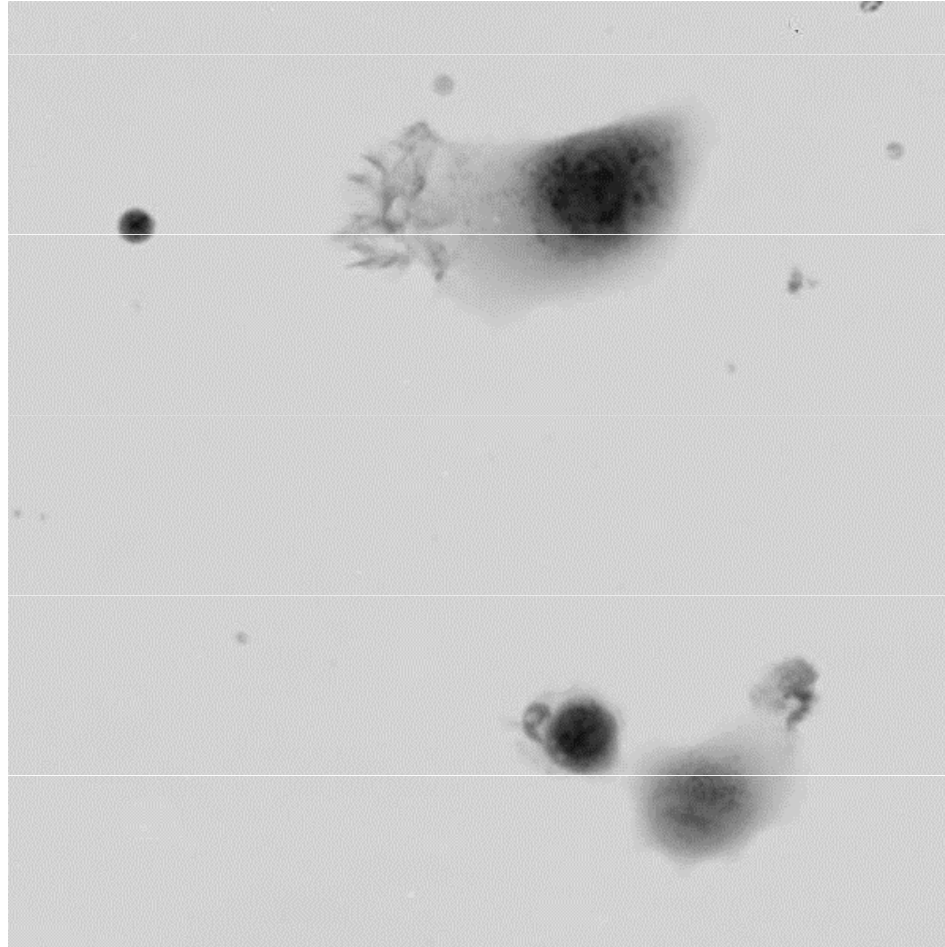


Využití oportunistických modelů získávání živin

- 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**.

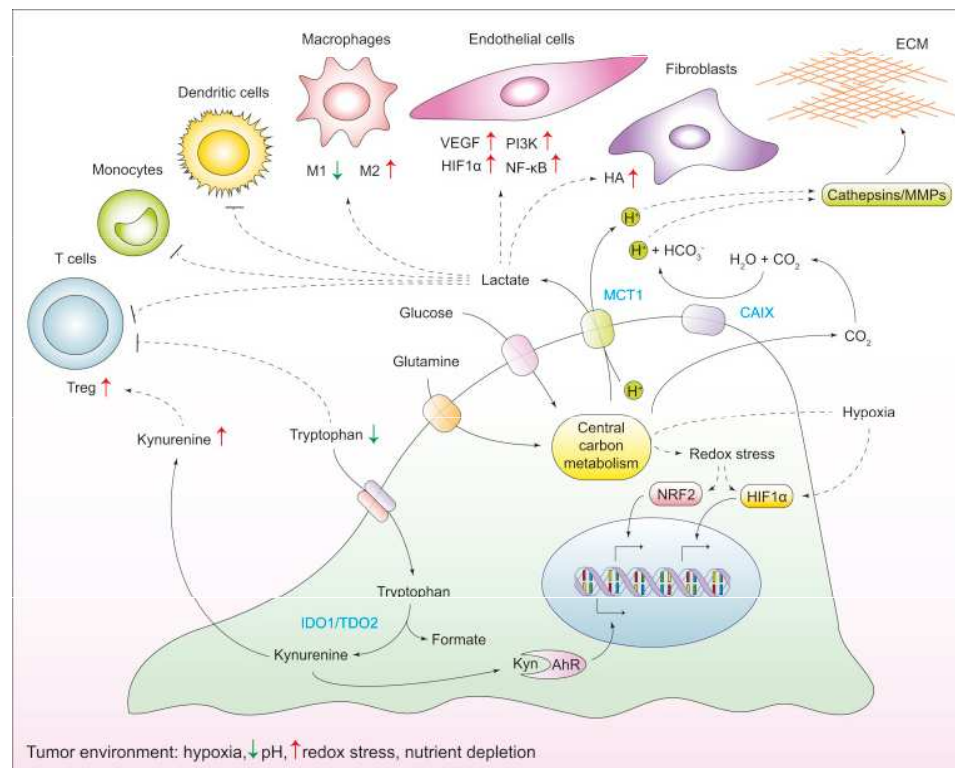






Metabolické interakce s mikroprostředím

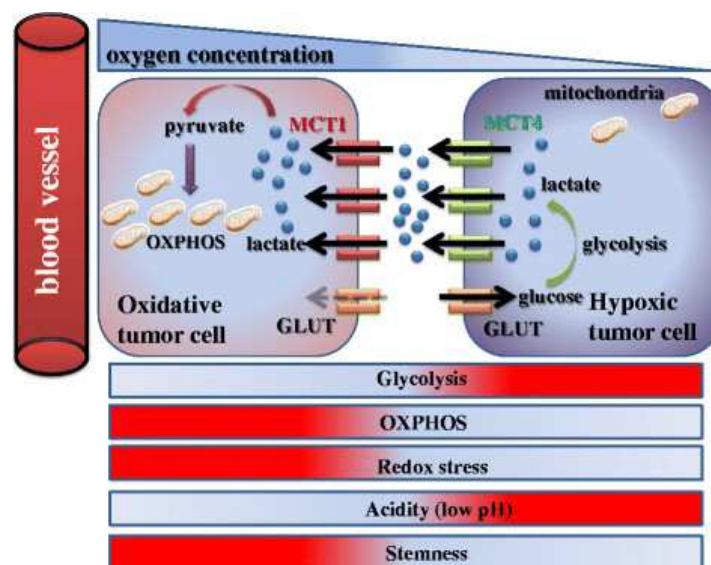
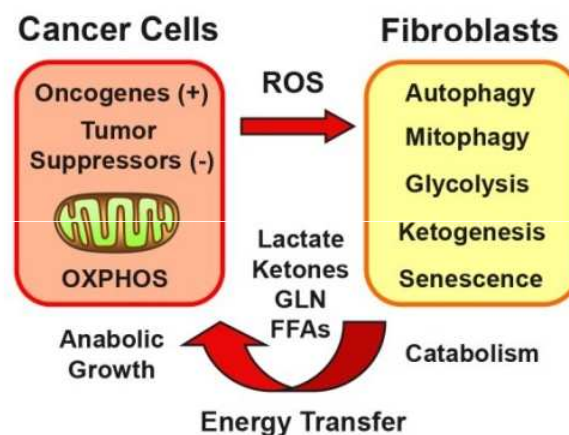
- Nádorové buňky mění chemické složení extracelulárního prostředí, což **pleiotropně mění fenotyp zdravých buněk** v okolí nádoru.
- Stejně tak mikroprostředí ovlivňuje metabolismus a signální dráhy nádorových buněk.
- Vysoké metabolické nároky nádorových buněk vedou k akumulaci H^+ iontů v mikroprostředí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



Metabolická symbióza

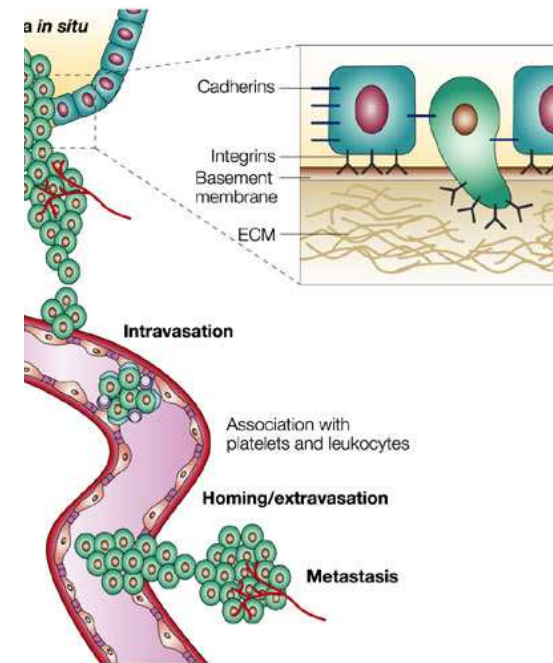
- Katabolické fibroblasty jsou bohatým zdrojem energie a biomasy pro růst a přežívání anabolických nádorových buněk.
- Lineární posloupnost a klonální model vývoje nádoru jsou příliš zjednodušené pohledy na věc – ve skutečnosti v nádorové tkáni existuje řada geneticky odlišných podtypů buněk: **metabolická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

Two-Compartment Tumor Metabolism

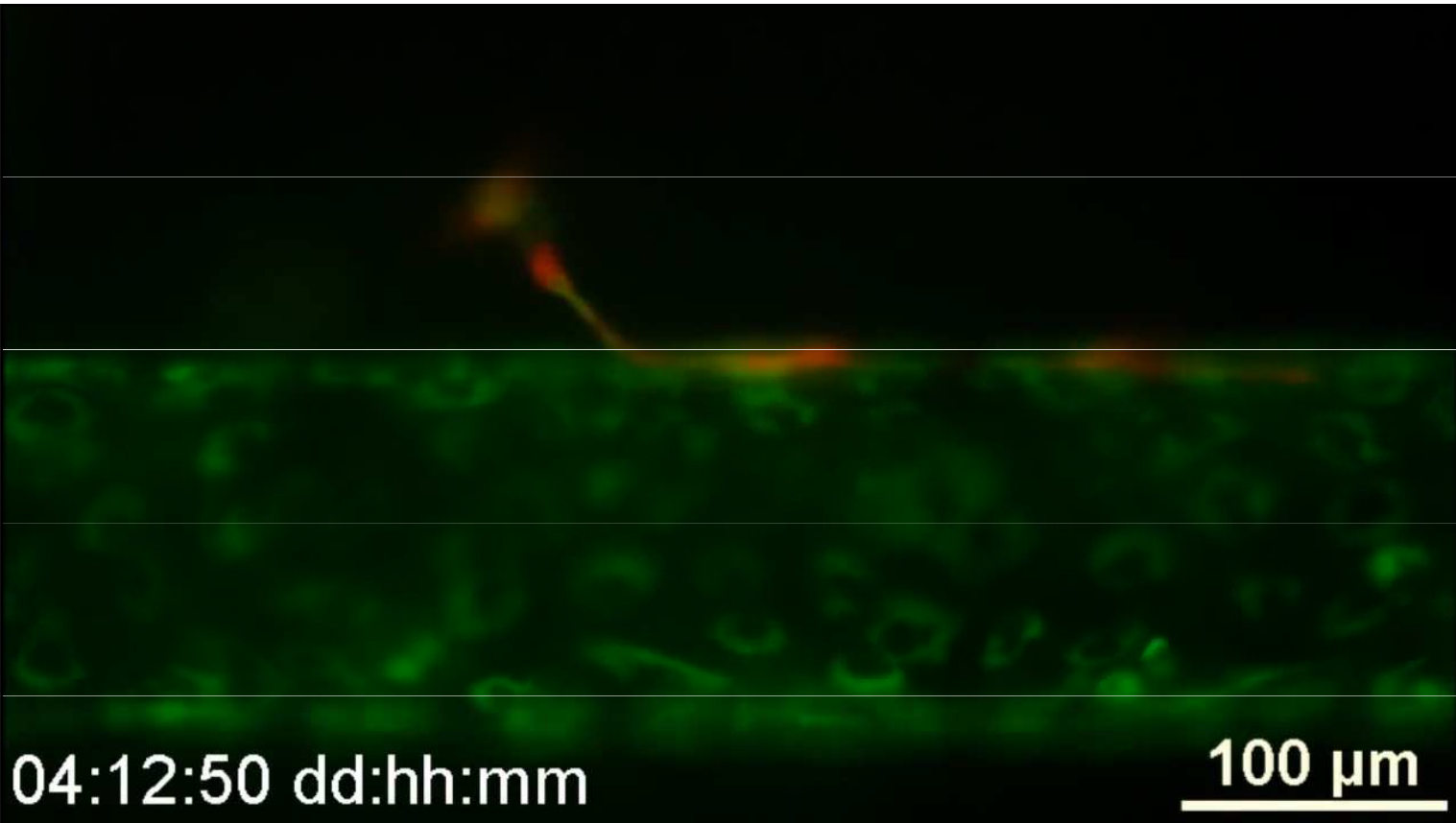


Invaze a metastázování

- Nádorové buňky **ztrácejí mezibuněčnou adhezi závislou na E-cadherinu** a získávají **migrační fenotyp** (rezistence k anoikis, epitelovo-mezenchymová 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.



Nature Reviews | Molecular Cell |

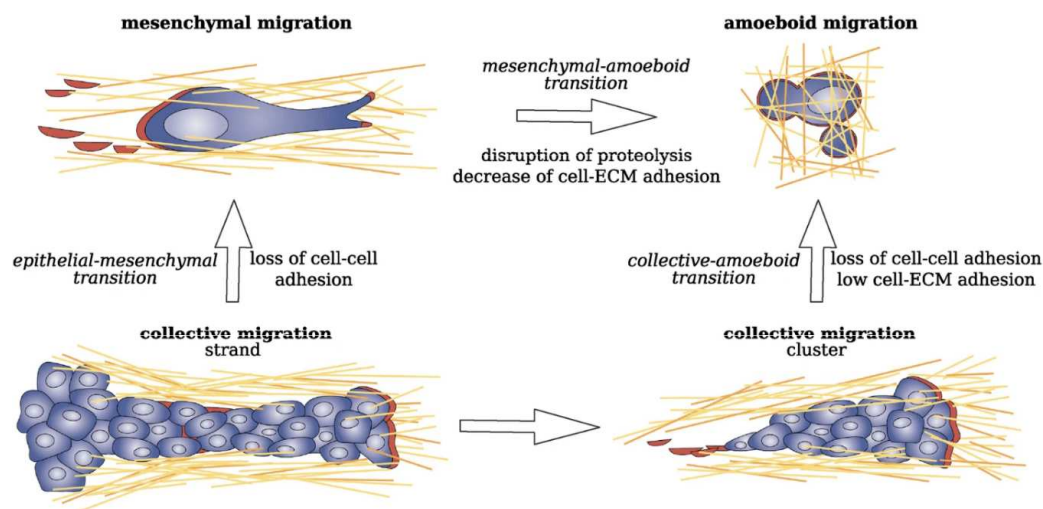


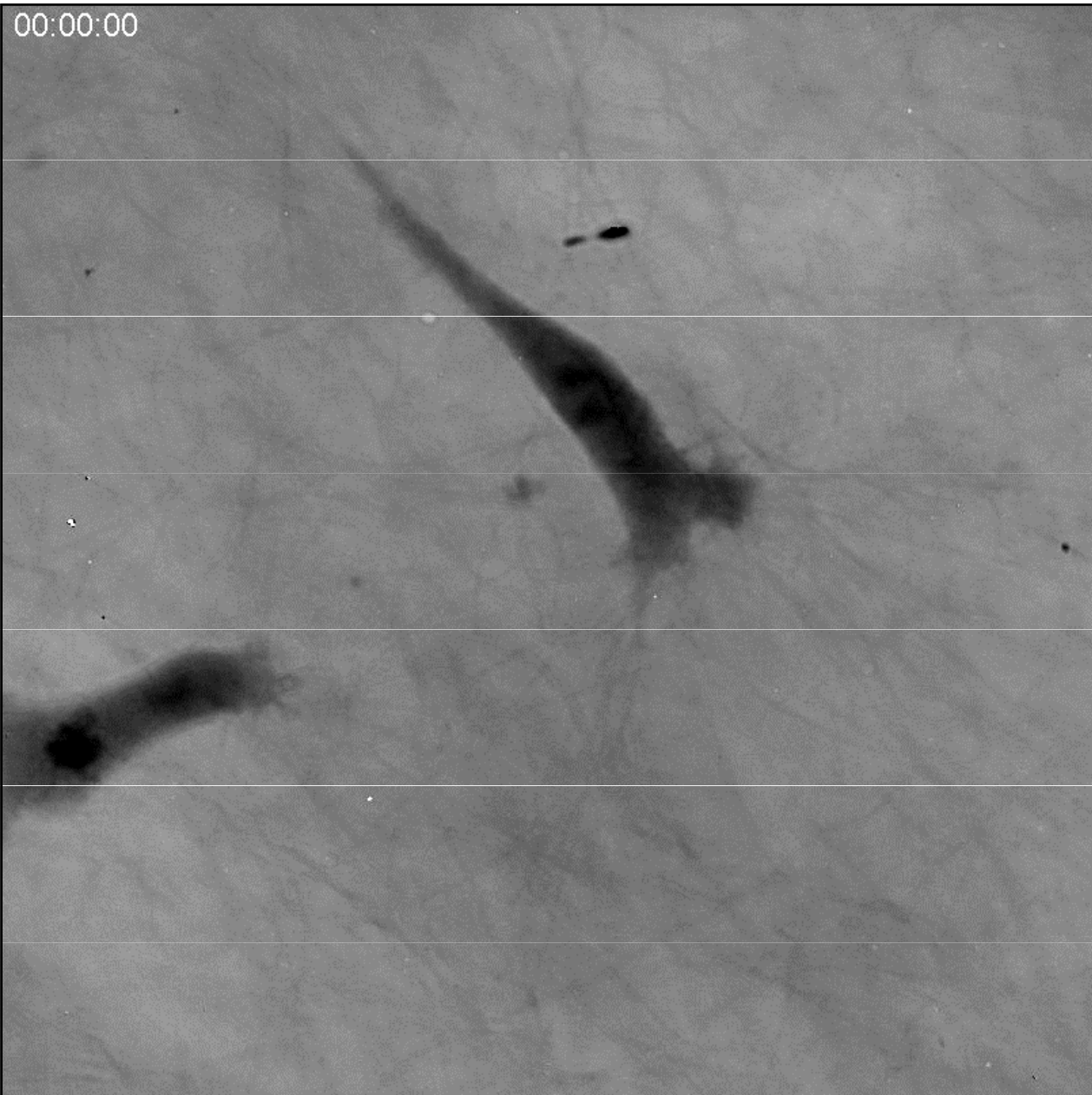
Prsní nádorová buňka invaduje cévu

Andrew D. Wong and Peter C. Searson,
Cancer Research September 1, 2014
74:4937-4945; Published OnlineFirst
June 26, 2014; doi:10.1158/0008-
5472.CAN-14-1042

Migrační fenotyp

- Migraci buněk lze rozdělit na migraci jednotlivých buněk (**mezenchymální, améboidní**) a způsoby **kolektivní migrace** (buněčné řetězce, vrstvy, shluky).
- Tyto způsoby migrace jsou spojeny s energetickým stavem buněk, charakteristickou strukturou cytoskeletu, specifickým využitím integrinů, enzymů rozkládajících matrix a adhezních molekul.
- **Epitelovo-mezenchymová tranzice (EMT)**.
- Mezenchymální typ migrace buněk je způsob pohybu, který se vyznačuje protáhlým, vřetenovitým tvarem buněk, vysokou polarizací buněk a v případě příliš těsných prostor v ECM proteolytickou degradací ECM matrixovými metaloproteinázami a serinovými proteázami. Mitochondrie jsou lokalizovány na předním okraji, aby podpořily migraci buněk tím, že poskytují lokální zdroje energie.





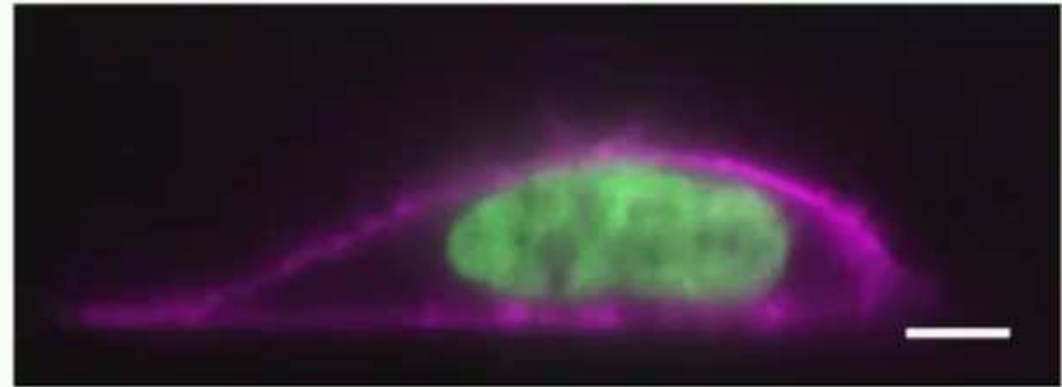
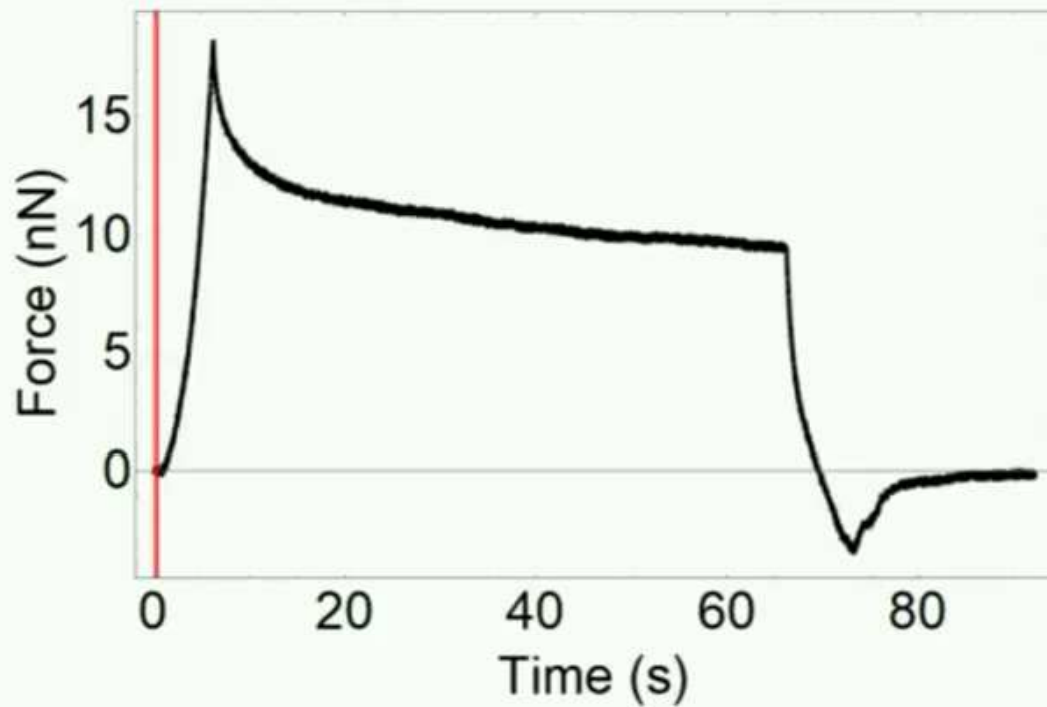
Migrace mezenchymální buňky v kolagenové matrici. Buňky byly vloženy do hovězího kolagenového gelu (1 mg/ml) a pozorovány pomocí koherencí řízeného holografického mikroskopu (CCHM).

Tolde 2018 <https://doi.org/10.1038/s41598-018-30408-7>

Charakteristiky mezenchymálního pohybu

- vřetenovitá morfologie
- pseudopodia (vznik závisí na polymerizaci aktinu)
- adheze k substrátu

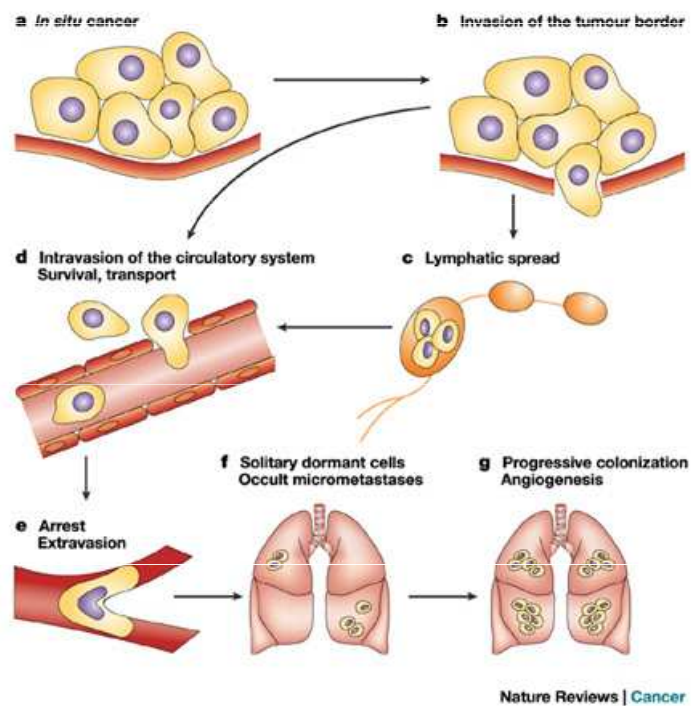
Vytváří koordinované působení MMP a aktomyozinových mechanismů, které "dláždí cestu,,.



Nucleus stiffness. lamin A/C as limiting factor in migration

We use combined AFM and side-view SPIM to study how forces correlate with nuclear shape change under compression in live cells. https://twitter.com/C_M_Hobson/status/1227278696798539777
Hobson 2020 <https://doi.org/10.1091/mbc.E20-01-0073>

Invaze a metastázování



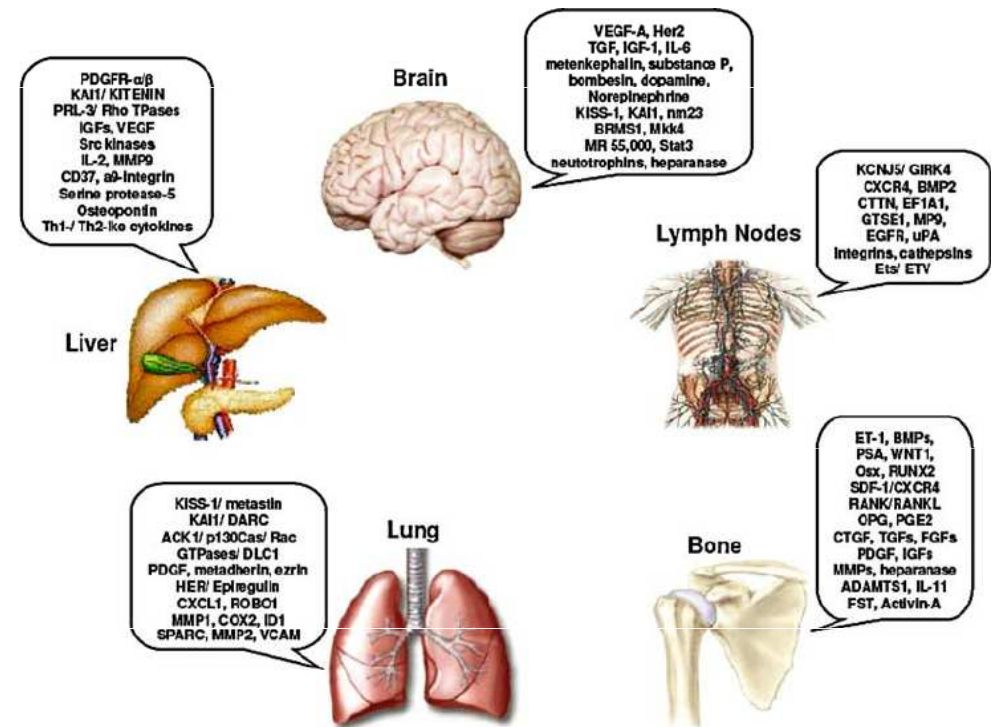
- Nádory narušující bazální membránu a invadující tkáň pod ní jsou označovány jako **maligní**.
- Pokročilejší fází vývoje onemocnění je metastázování, zakládání nádorových kolonií v dalších částech těla. Metastázy vyžadují nejen **invazivitu**, ale také **motilitu**, a **adaptaci** buněk k prostředí cizí tkáně.

- Několik způsobů šíření:

1. **krví** (velmi často ve směru proudění: z GIT do jater, žilní krví do plic, z plic arteriální krví do kostí a mozku)
2. **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 přichozích 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.

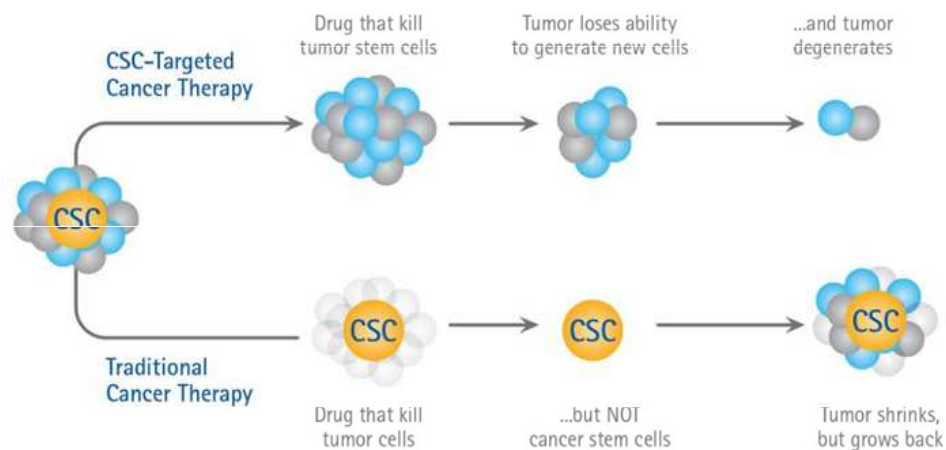


Faktory ovlivňující orgánově-specifické metastázování

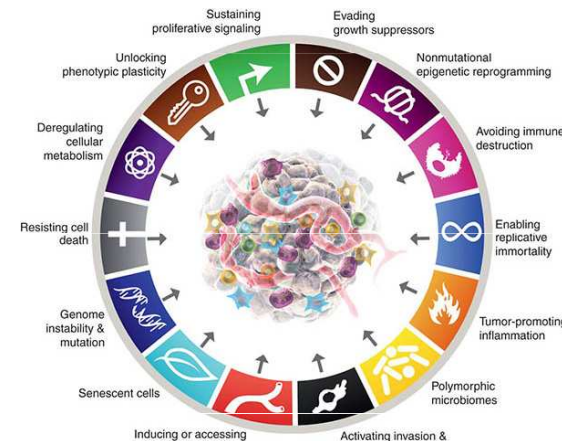
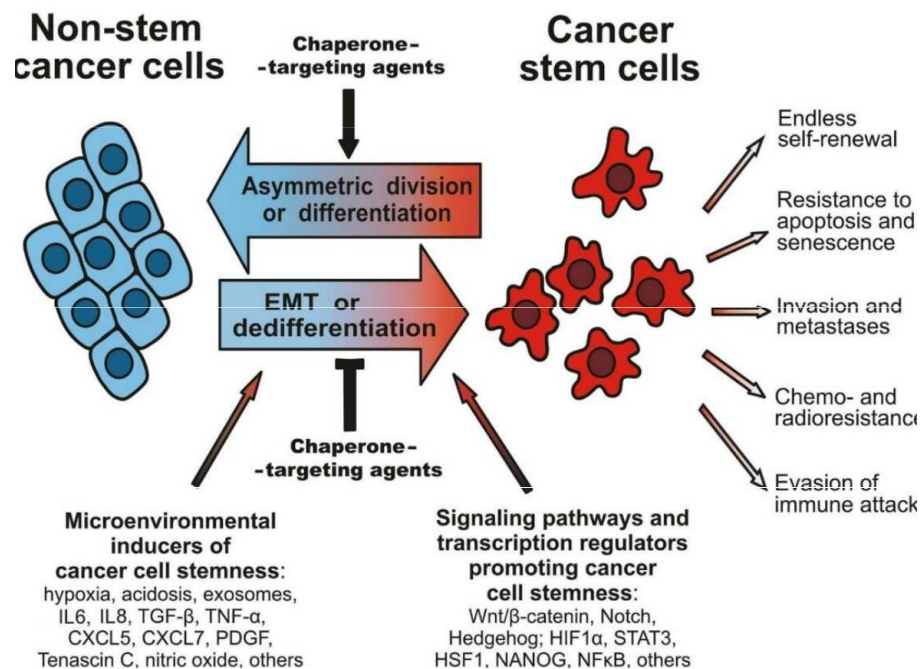
Hypotéza nádorových kmenových buněk (CSC)



- 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 zodpovědné za vznik a růst nádorů (**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.

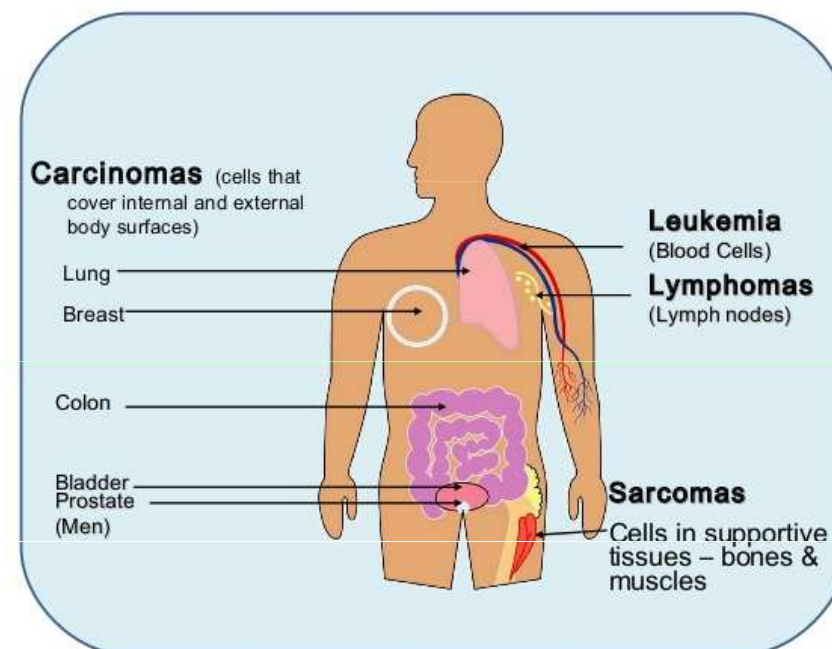


Nádorové kmenové buňky-držitelé hlavních znaků nádorových buněk a cíle pro terapii



Klasifikace nádorů

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

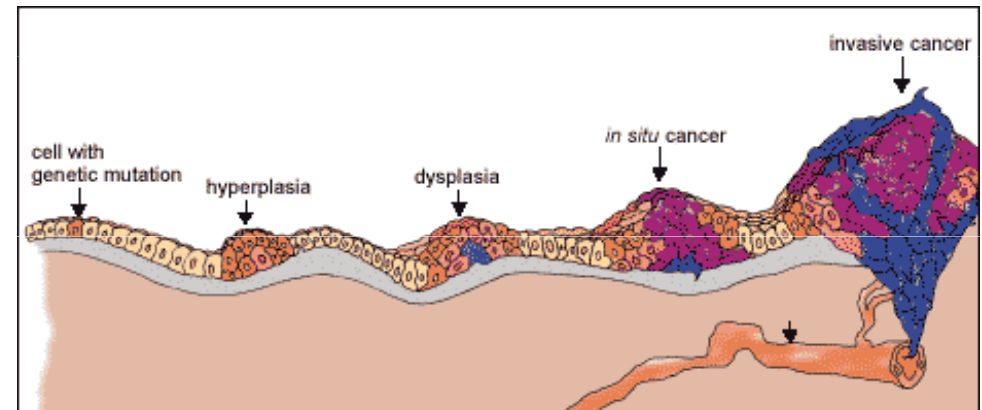


Klasifikace nádorů

- 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.

Klasifikace nádorů

- **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 pro diagnostiku
 - pigmentace
 - endokrinopatie (Cushingův sy., hyperkalcémie)

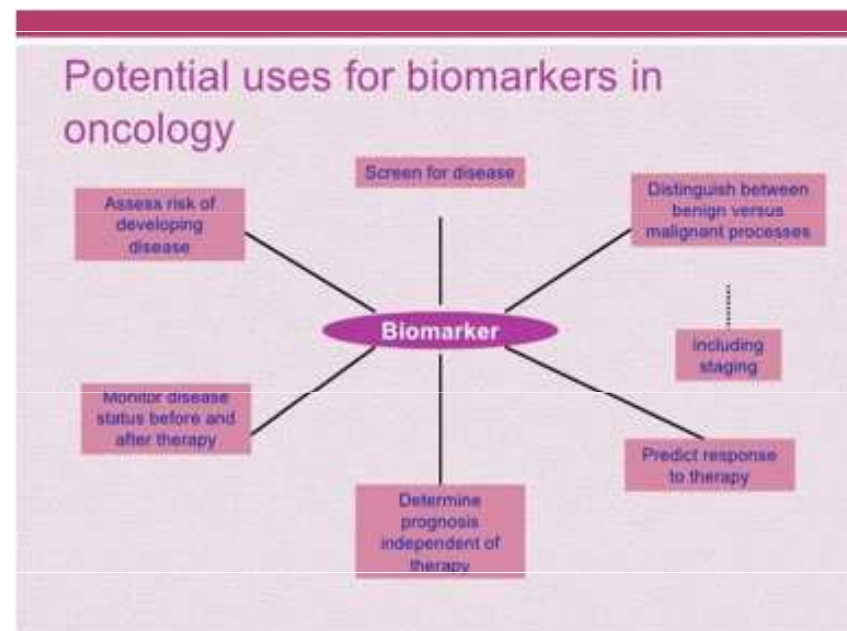
Nádorové biomarkery

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

Nádorové biomarkery

Nádorové biomarkery mohou být podle využití rozděleny do kategorií:

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



Nádorové biomarkery – klinicky relevantní příklady

Alfa-fetoprotein (AFP)

- Typ nádoru: Nádory 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 chromozóm)

- Typ nádoru: 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 nádoru: Nádory prsu
- Analyzovaná tkáň: Krev
- Využití: Posouzení účinnosti léčby či případné rekurence onemocnění

Nádorové biomarkery – klinicky relevantní příklady

Amplifikace genu HER2/neu či navýšení jeho proteinové exprese

- Typ nádoru: Nádory prsu, žaludku
- Analyzovaná tkáň: Nádor
- Využití: Určení vhodnosti určitých cílených terapií

Prostatický specifický antigen (PSA)

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

Karcinoembryogenní antigen (CEA)

- Typ nádoru: Kolorektální karcinom, některé další typy nádorů (pankreatu, plic a prsu)
- Analyzovaná tkáň: Krev
- Využití: Kontrolování účinnosti terapie a hlídání rekurence
- Je to antigen vyskytující se normálně jen v embryonálním období

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.