

**Všechny formy rakoviny vznikají jako směs dědičných změn v buněčném genomu vyskytujících se ve vývoji nádorových buněk a epigenetických změn ve stadiu nádorové promoce a progresu.**

Hlavní účinek **NÁDOROVÝCH PROMOTORŮ** je specifická **expanze iniciované buněčné populace** v zasažené tkáni. Fáze je zpočátku reversibilní, později ireversibilní.

Promotory se neváží kovalentně na DNA a nejsou mutagenní, působí na iniciovanou buňku a způsobují důležité negenetické - **epigenetické změny (změny v expresi genů)**.

Mohou však též působit jinak na genetický materiál: způsobovat amplifikaci genů, synergicky působit s viry a zvyšovat transformaci. Tyto změny asi odpovídají za ireversibilní část promoce.

**PROGRESORY** jsou karcinogeny, nádorové promotory nebo hormony, které působí na nádorové buňky a přeměňují je na maligní. Mohou působit negenetické a genetické změny v nádorových buňkách. Progrese je charakterizována výskytem extensivní heterogenity v maligní buněčné populaci a vznikem invazivity (metastázy).

**KOKARCINOGENY** - zvyšují hladiny buněčných enzymů, které aktivují karcinogeny

**ANTI-KARCINOGENY** - chemicky se váží na karcinogen, odbourávají jej, tlumí enzymy aktivující karcinogeny nebo obsadí cílové místo (kompetitivní inhibice).

**Chování buněk a rovnováha v buněčných populacích jsou regulovány komplexním integrovaným komunikačním systémem, který zahrnuje signály mimobuněčné, mezibuněčné a vnitrobuněčné.**

Živočišné buňky obsahují systém proteinů, který jim umožňuje reagovat na signály jiných buněk.

Zahrnuje receptorové proteiny na buněčném povrchu nebo uvnitř buněk (v cytoplasmě nebo v jádře), proteinové kinázy, fosfatázy, proteiny vážící se na GTP a řadu dalších vnitrobuněčných proteinů, se kterými tyto signály interagují.

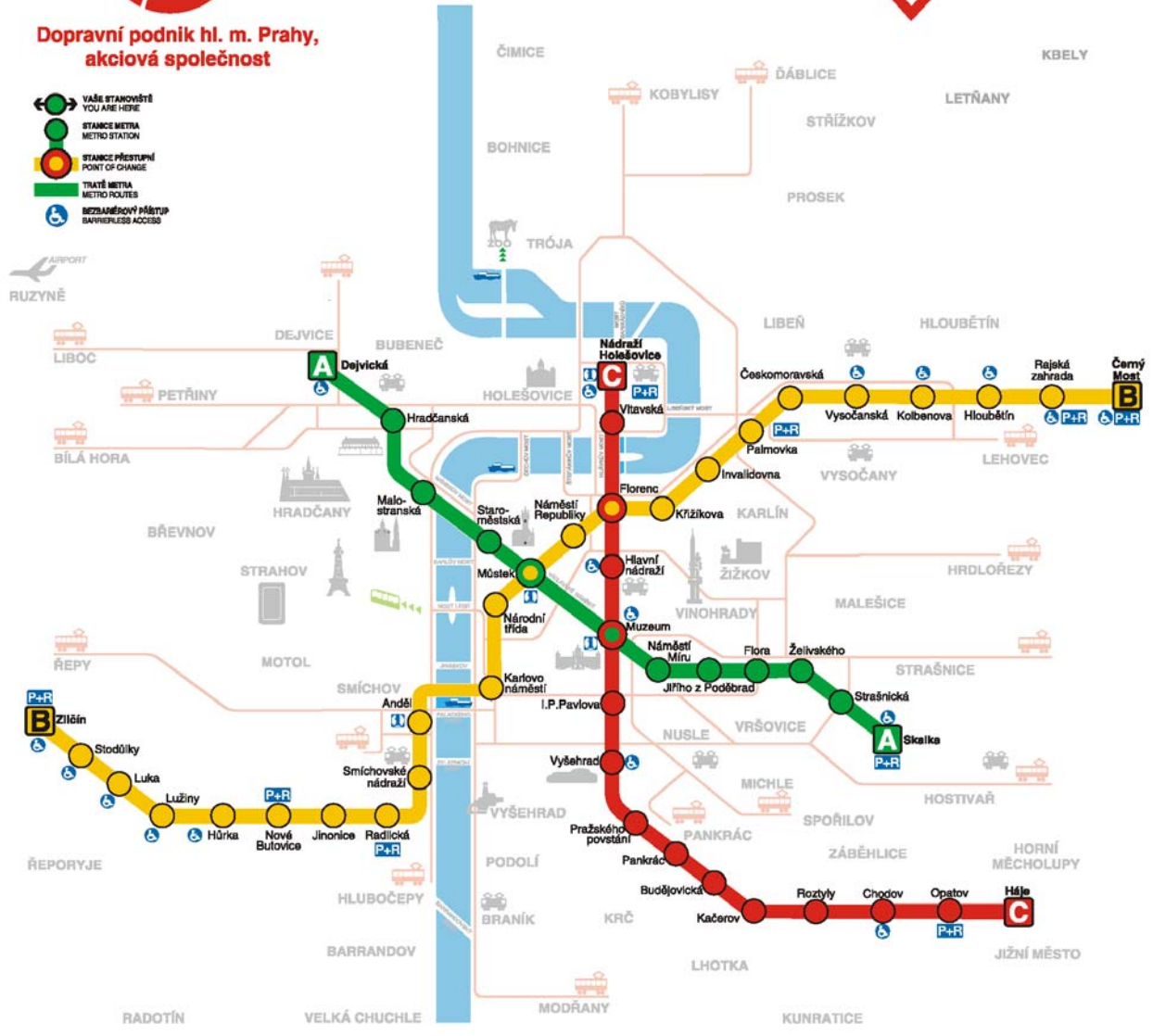


# Orientační plán

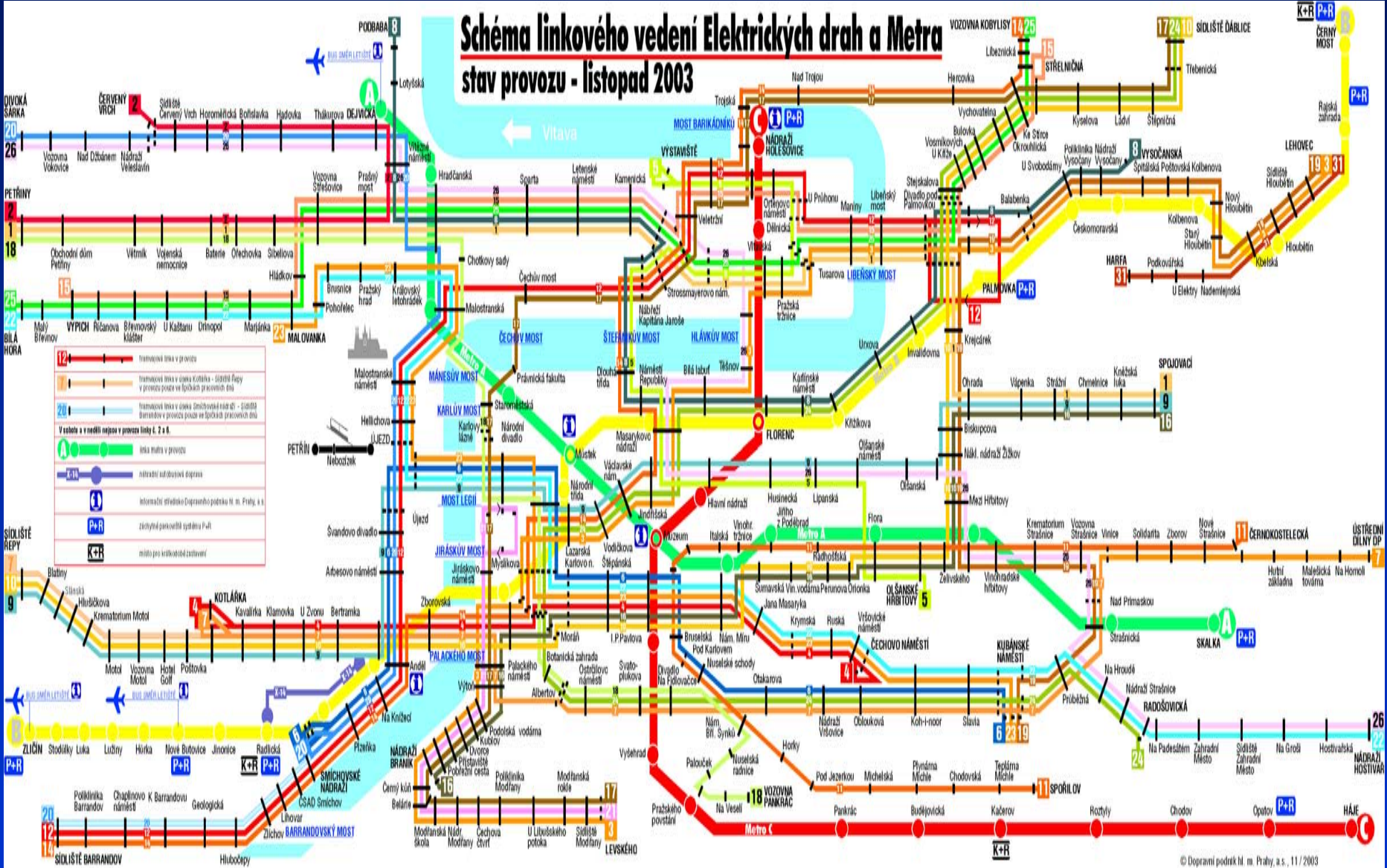


Dopravní podnik hl. m. Prahy,  
akciová společnost

- VAŠE STANOVĚNÍ  
YOU ARE HERE
- STANICE METRA  
METRO STATION
- STANICE PŘESTUPNÍ  
POINT OF CHANGE
- TRATĚ METRA  
METRO ROUTES
- BEZBARIÉROVÝ PŘÍSTUP  
BARRIERLESS ACCESS



# Schéma linkového vedení Elektrických drah a Metra stav provozu - listopad 2003





# INTEGROVANÉ SIGNÁLNÍ OBVODY VZNIKAJÍCÍ V BUŇCE

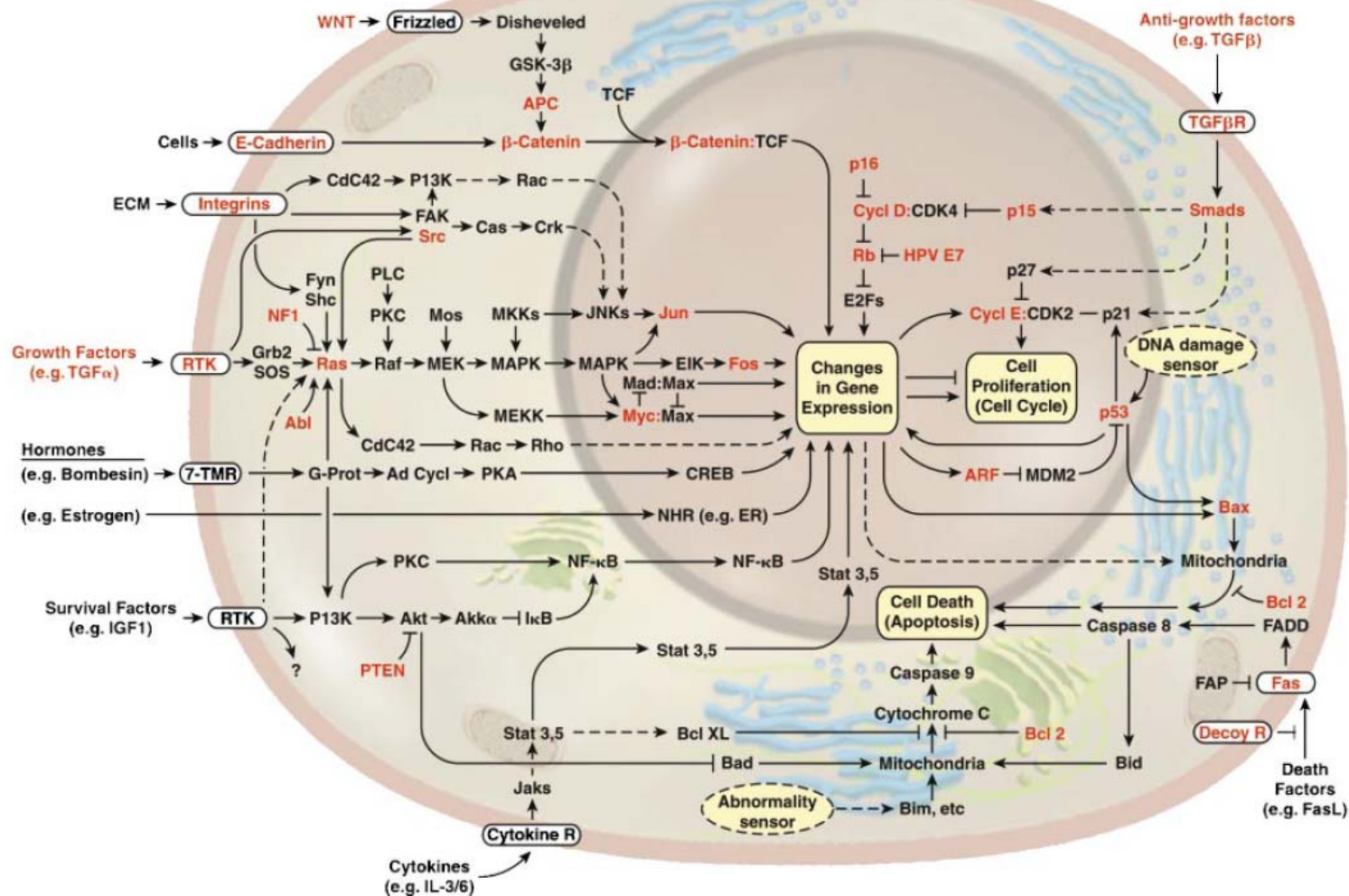
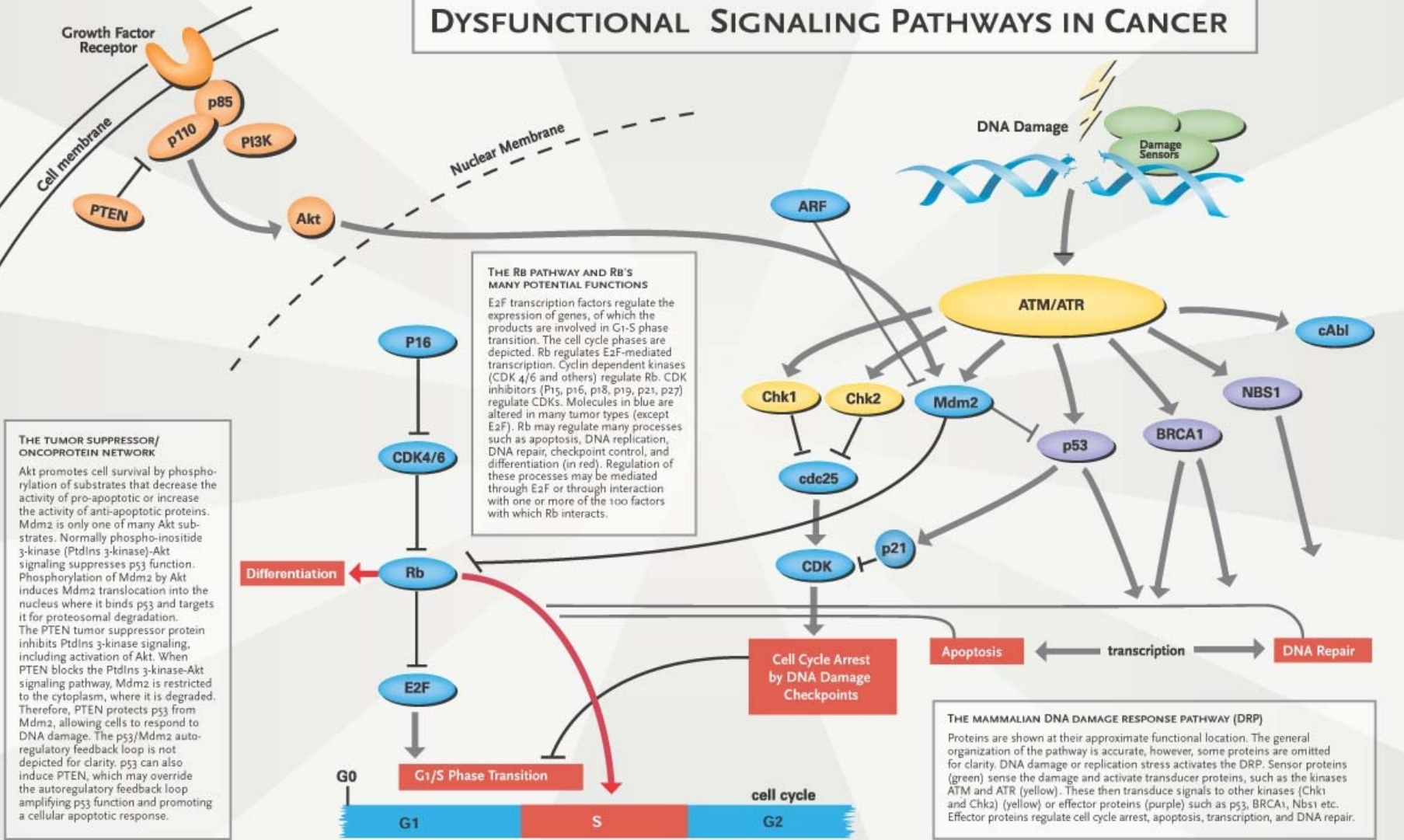


Figure 2. The Emergent Integrated Circuit of the Cell

Progress in dissecting signaling pathways has begun to lay out a circuitry that will likely mimic electronic integrated circuits in complexity and finesse, where transistors are replaced by proteins (e.g., kinases and phosphatases) and the electrons by phosphates and lipids, among others. In addition to the prototypical growth signaling circuit centered around Ras and coupled to a spectrum of extracellular cues, other component circuits transmit antigrowth and differentiation signals or mediate commands to live or die by apoptosis. As for the genetic reprogramming of this integrated circuit in cancer cells, some of the genes known to be functionally altered are highlighted in red.

# DYSFUNCTIONAL SIGNALING PATHWAYS IN CANCER



**THE RB PATHWAY AND RB'S MANY POTENTIAL FUNCTIONS**  
 E2F transcription factors regulate the expression of genes, of which the products are involved in G1-S phase transition. The cell cycle phases are depicted. Rb regulates E2F-mediated transcription. Cyclin dependent kinases (CDK 4/6 and others) regulate Rb. CDK inhibitors (P15, p16, p18, p19, p21, p27) regulate CDKs. Molecules in blue are altered in many tumor types (except E2F). Rb may regulate many processes such as apoptosis, DNA replication, DNA repair, checkpoint control, and differentiation (in red). Regulation of these processes may be mediated through E2F or through interaction with one or more of the 100 factors with which Rb interacts.

**THE TUMOR SUPPRESSOR/ONCOPROTEIN NETWORK**  
 Akt promotes cell survival by phosphorylation of substrates that decrease the activity of pro-apoptotic or increase the activity of anti-apoptotic proteins. Mdm2 is only one of many Akt substrates. Normally phospho-inositide 3-kinase (PtdIns 3-kinase)-Akt signaling suppresses p53 function. Phosphorylation of Mdm2 by Akt induces Mdm2 translocation into the nucleus where it binds p53 and targets it for proteasomal degradation. The PTEN tumor suppressor protein inhibits PtdIns 3-kinase signaling, including activation of Akt. When PTEN blocks the PtdIns 3-kinase-Akt signaling pathway, Mdm2 is restricted to the cytoplasm, where it is degraded. Therefore, PTEN protects p53 from Mdm2, allowing cells to respond to DNA damage. The p53/Mdm2 autoregulatory feedback loop is not depicted for clarity. p53 can also induce PTEN, which may override the autoregulatory feedback loop amplifying p53 function and promoting a cellular apoptotic response.

**THE MAMMALIAN DNA DAMAGE RESPONSE PATHWAY (DRP)**  
 Proteins are shown at their approximate functional location. The general organization of the pathway is accurate, however, some proteins are omitted for clarity. DNA damage or replication stress activates the DRP. Sensor proteins (green) sense the damage and activate transducer proteins, such as the kinases ATM and ATR (yellow). These then transduce signals to other kinases (Chk1 and Chk2) (yellow) or effector proteins (purple) such as p53, BRCA1, Nbs1 etc. Effector proteins regulate cell cycle arrest, apoptosis, transcription, and DNA repair.

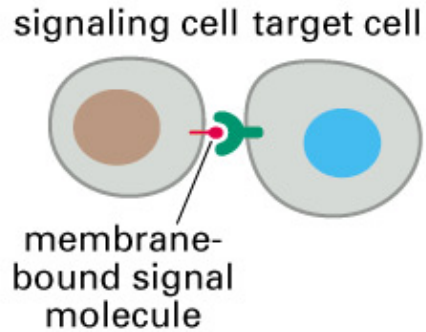
# MEZIBUNĚČNÉ INTERAKCE v růstu a neoplasii

- ▶ uvolnění růst modulujících faktorů (hormonů, růstových faktorů, inhibitorů, cytokinů, eikosanoidů apod.) do krve (endokrinní regulace) nebo mezibuněčného prostoru - **tkáňové mediátory** (parakrinní regulace)
- ▶ odpovědi buněk na složky buněčných membrán sousedních buněk a na složky extracelulární matrix - kadheriny, integriny - důležité z hlediska metastatického procesu
- ▶ přímý přenos signálů (malé molekuly asi 1 kDa) mezi buňkami prostřednictvím membránových spojení, tzv. gap junction  
GJIC - gap junctional intercellular communication (homologní nebo heterologní) vytváření konexonů z proteinů konexinů

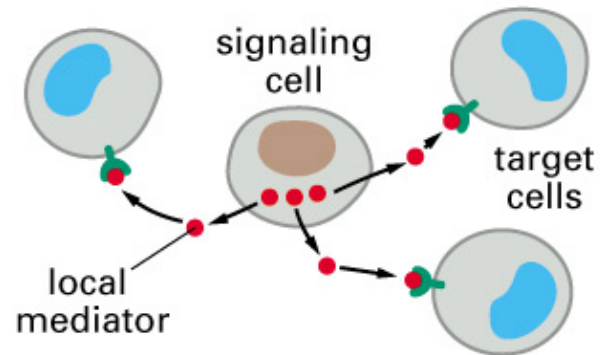
Poruchy GJIC mohou vést k deregulaci růstu a k neoplasii - negenotoxické mechanismy karcinogeneze

# Formy mezibuněčných signálů

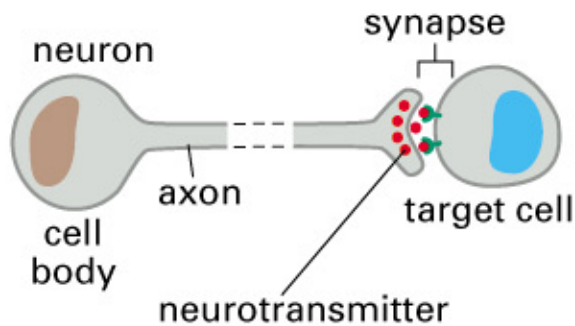
(A) CONTACT-DEPENDENT



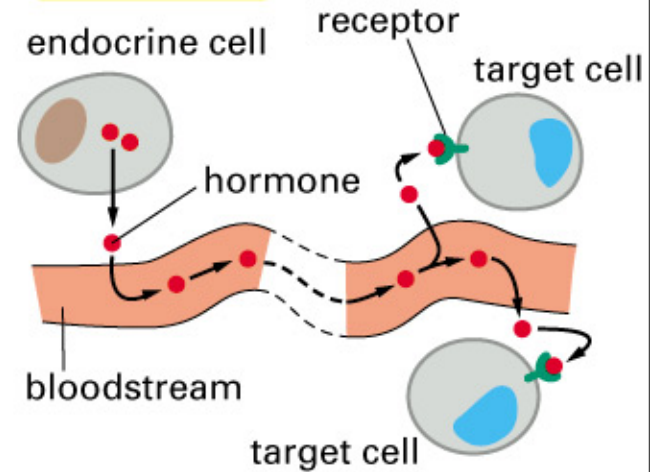
(B) PARACRINE



(C) SYNAPTIC

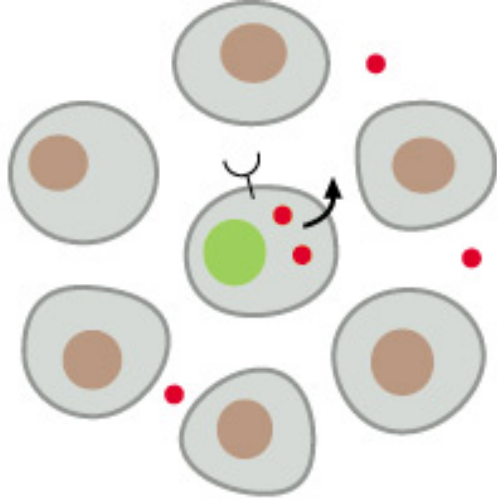


(D) ENDOCRINE

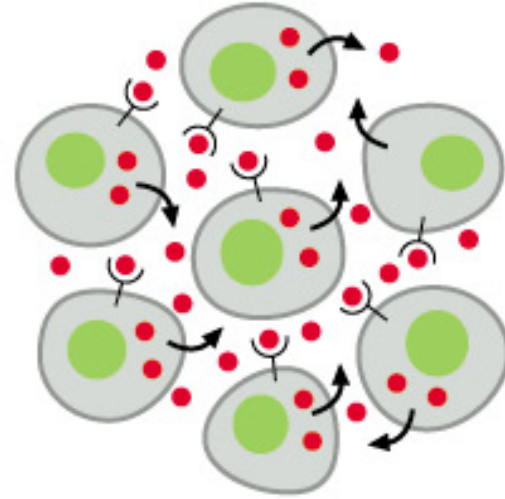




## Autokrinní signál



A SINGLE SIGNALING CELL  
RECEIVES A WEAK AUTOCRINE  
SIGNAL



IN A GROUP OF IDENTICAL SIGNALING  
CELLS, EACH CELL RECEIVES A STRONG  
AUTOCRINE SIGNAL

Figure 15-6. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

# Vazba mimobuněčných signálních molekul na povrchové nebo vnitrobuněčné receptory

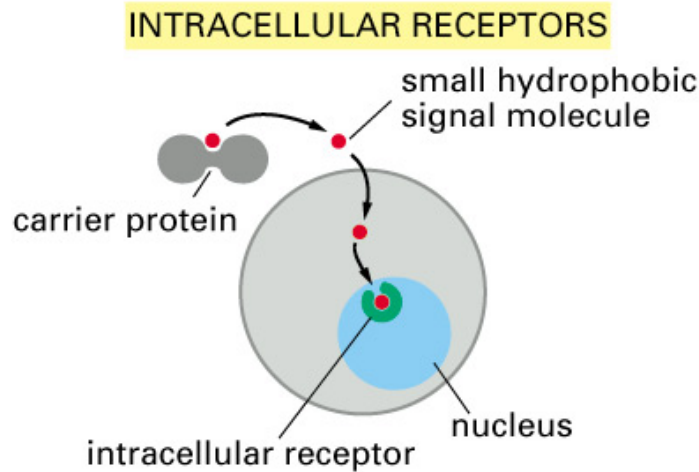
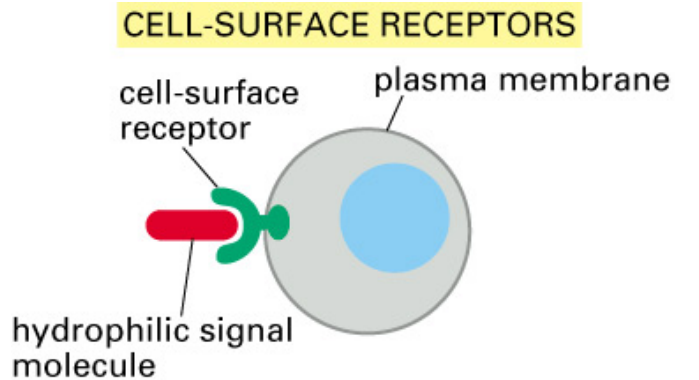


Figure 15-3. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

# Zjednodušené schéma vnitrobuněčné signální dráhy aktivované mimobuněčnou signální molekulou

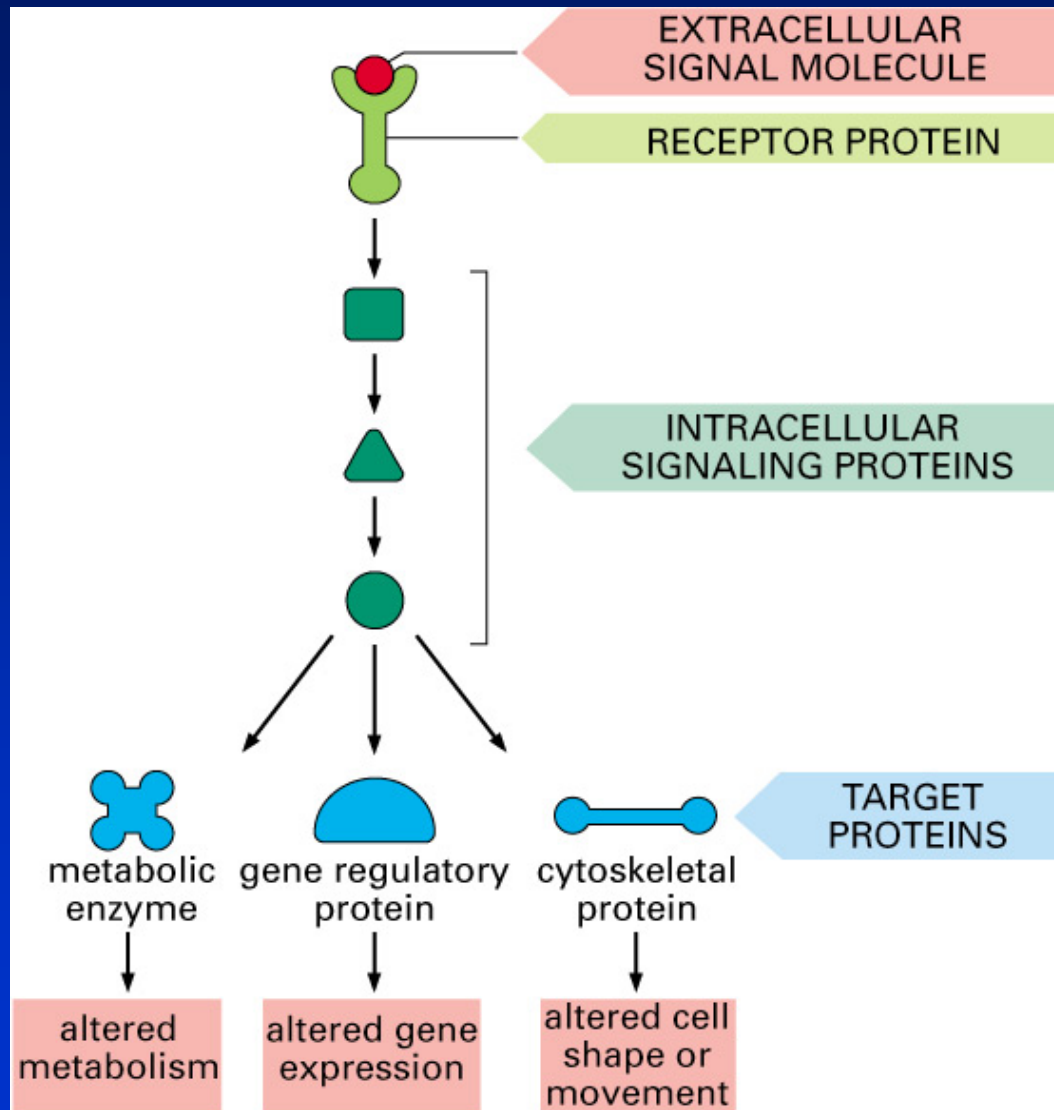


Figure 15-1. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

# Závislost živočišné buňky na mnohonásobných mimobuněčných signálech

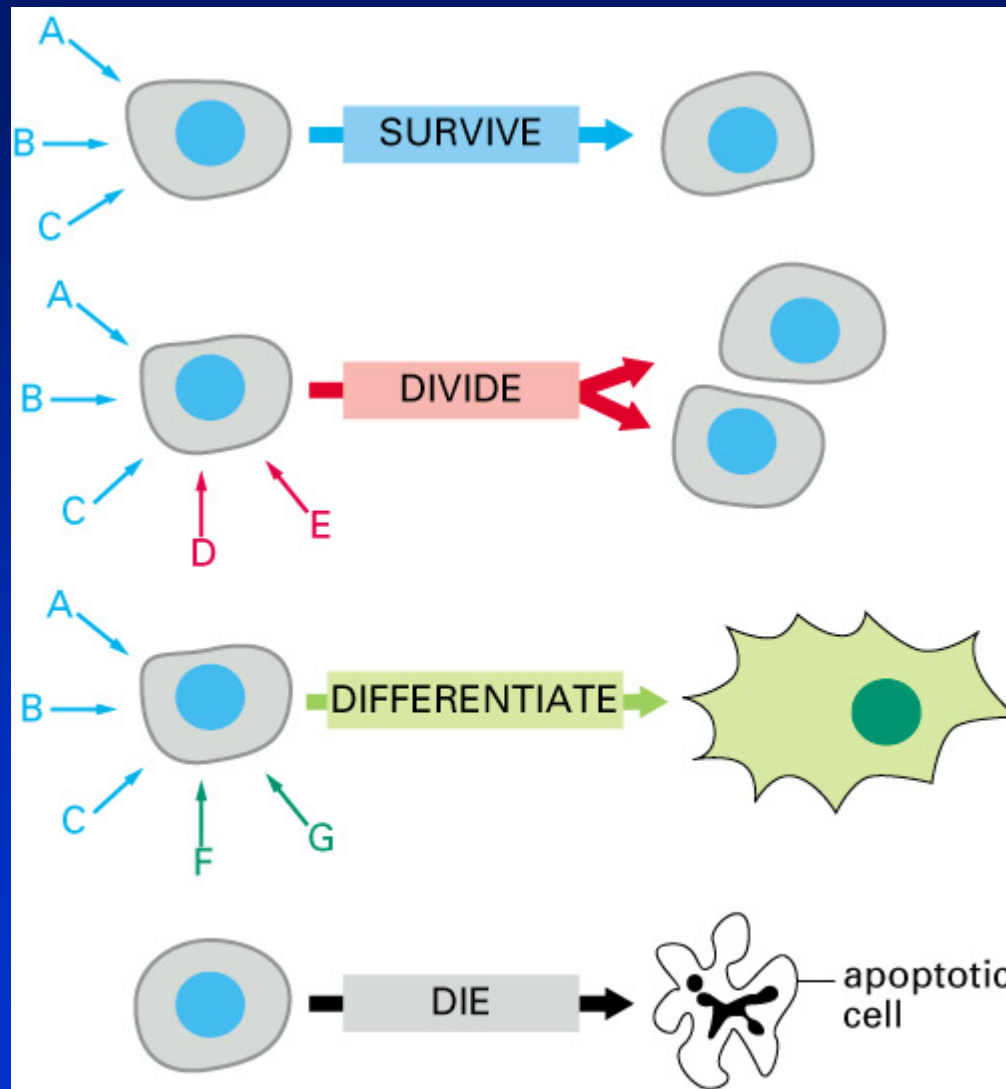
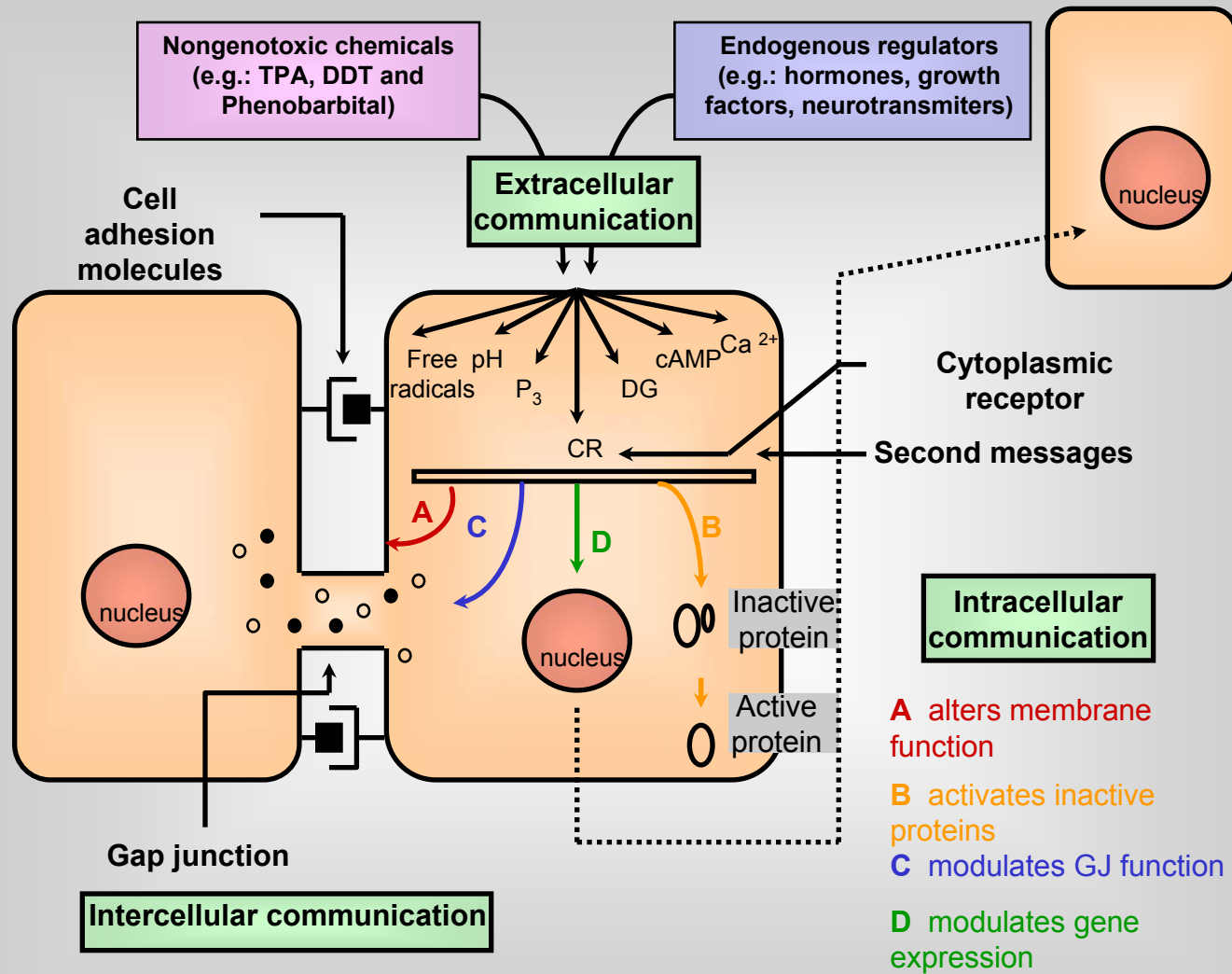


Figure 15–8. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.



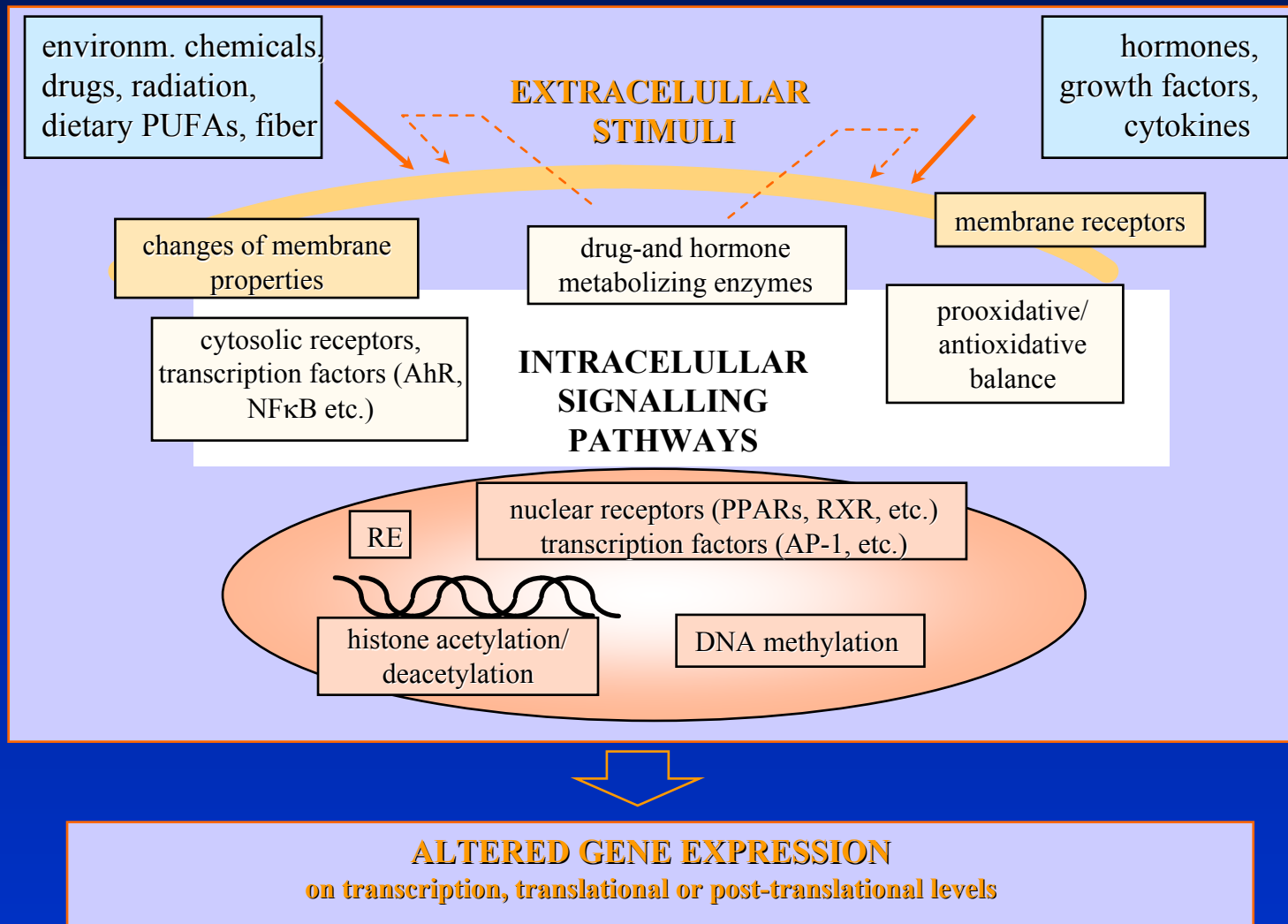
# Tři hlavní způsoby mezibuněčné komunikace



According to: J.E.Trosko: Environmental Health Perspectives; 106: 331 - 339, 1998

## Hlavní mechanismy charakterizující neogenotoxickou karcinogenezi

- ovlivnění mechanismů signálové transdukce
- ovlivnění exprese onkogenů, nádorově supresorových genů a genů buněčného cyklu
- aktivace specifických receptorů
- produkce reaktivních kyslíkových radikálů (ROS)
- změny v metylaci DNA nebo v acetylaci histonů
- změny GJIC
- změny buněčného cyklu
- změny proliferace (regenerativní nebo mitogenní)
- změny v apoptóze
- změny v rovnováze vyúsťující ve změnu obratu buněk ve tkáni



**Main epigenetic (non-genotoxic) mechanisms involved in carcinogenesis**

# VÝZNAM GJIC

## udržování homeostázy ve tkáních

šíření signálů regulujících proliferaci a diferenciaci mezi buňkami

**Faktory inhibující GJIC** - umožňují klonální expanzi preneoplastických buněk

- ▶ růstové faktory (EGF)
- ▶ negenotoxické karcinogeny, nádorové promotory
- ▶ onkogeny -exprese některých onkogenů koreluje s redukcí GJIC

**Faktory stimulující GJIC**

- ▶ růstově inhibiční látky
- ▶ látky působící protinádorově - retinoidy, karotenoidy, dexamethasone

Výzkum genů pro konexiny - fungují jako nádorově supresorové geny - uplatnění v terapii



**Gap junctional intercellular communication (GJIC)** by mohla být integrujícím faktorem, který propojuje všechny teorie karcinogeneze dohromady. Mají totiž zásadní roli při **udržování tkáňové homeostázy** a existuje řada důkazů na podporu jejich zásadní úlohy v tomto procesu.

- pro většinu nádorových buněk je charakteristická dysfunkce homo- nebo heterologní komunikace
- většina nádorových promotorů inhibuje (reverzibilně) GJIC
- růst. faktory a hormony mající nádorově promoční účinky inhibují GJIC
- onkogeny jako jsou ras, raf, src mohou snižovat GJIC
- nádorově supres. geny zvyšují GJIC
- transfekce nádorových buněk konexinovými geny obnovuje GJIC a růstovou regulaci těchto buněk
- “antisense” geny pro konexiny mohou snižovat GJIC
- protinádorové látky a chemopreventivní agens zvyšují GJIC
- konexinové geny fungují jako nádorově supresorové geny
- GJIC jsou důležité pro adaptivní odpověď i apoptózu

Snižování GJIC exogenními chemickými promotory nebo endogenními růst. faktory nebo hormony vyžaduje

- překročení prahové dávky
- stále, pravidelné chronické působení

U všech známých epigenetických a negenotoxických látek existují prahové hodnoty, pod nimiž je buňka schopna obnovovat svůj původní stav bez osudových důsledků. Je jasné, že také různé typy chemikálií mají své prahové hodnoty pro modulaci GJIC a cytotoxicitu a že také různé živ. druhy a různé typy buněk reagují na tutéž látku různě.

# „Gap junctions“ v buněčné homeostáze

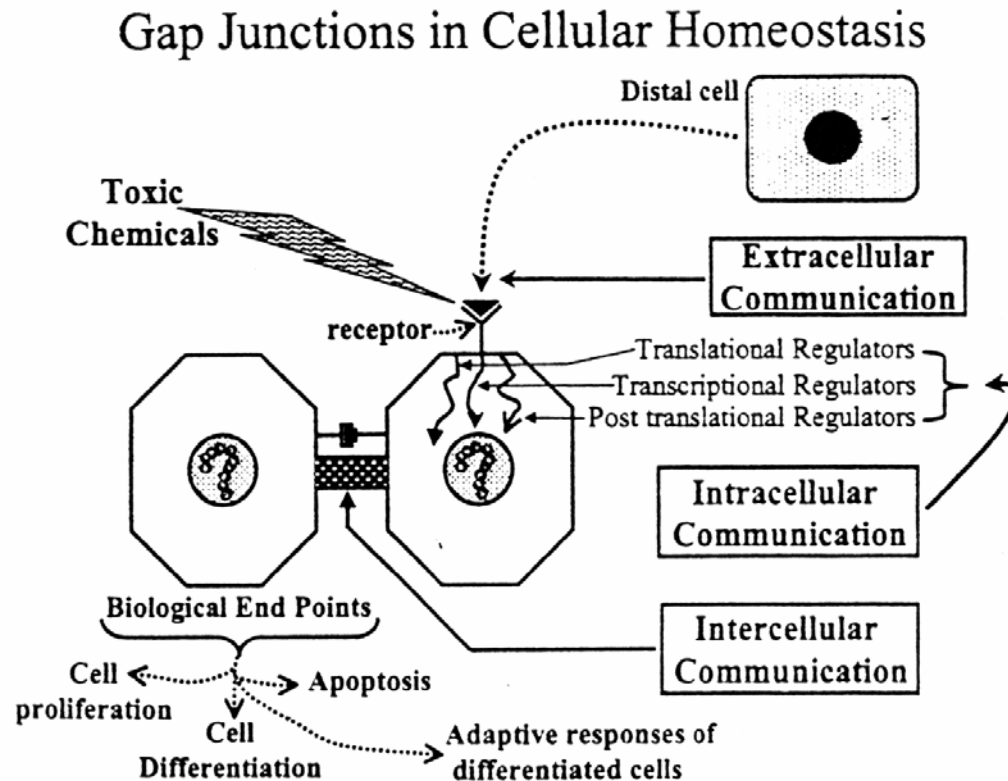
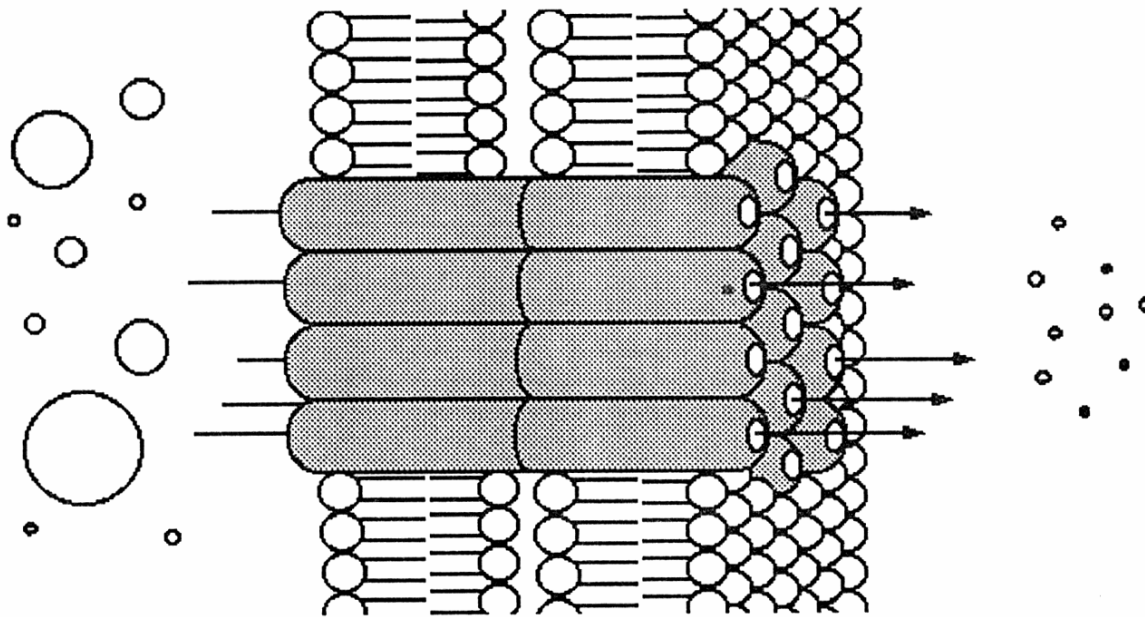
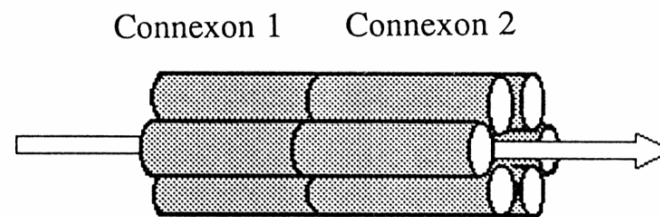


Fig. 1. Endogenous extra-cellular signals which can trigger various intra-cellular signal transducing mechanisms can either increase or decrease gap junctional intercellular communication between the cells in a multicellular organism. Growth, wound healing tissue repair, pattern formation or tissue differentiation, programmed cell death and adaptive responses of tissues occur when either there is an up- or down-regulation of gap junction function. (Reproduced from Trosko, J.E., Inoue, T., 1997. Oxidative stress, signal transduction, and intercellular communication in radiation carcinogenesis. In: Dainiak, N., Schull, W.J., Karkanitsa, L., Aleinikova, O.A. (Eds.), Radiation Injury and the Chernobyl Catastrophe, AlphaMed Press, Ohio, published as a supplement to *Stem Cells* 15(Suppl. 2):59-67).

## Model gap junctions



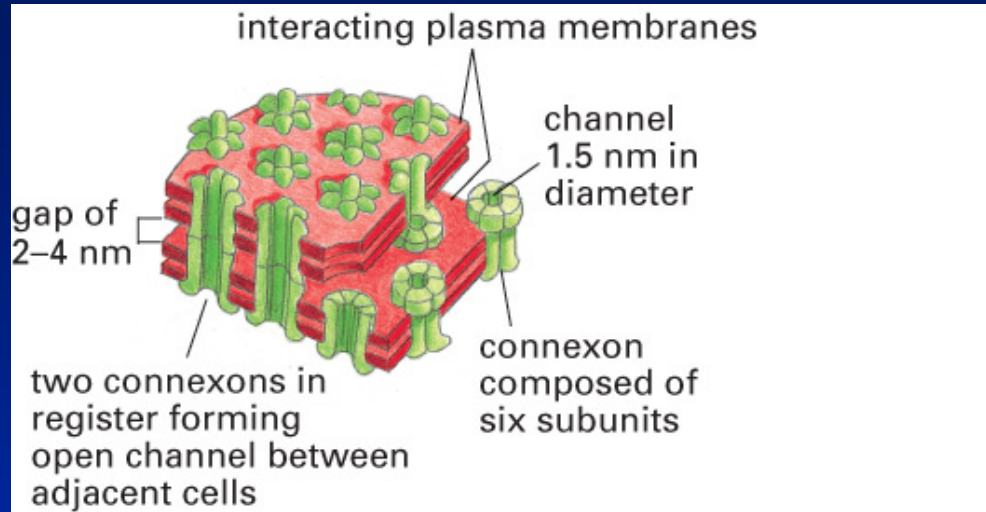
Small ions and molecules pass through gap junction channels, but macromolecules cannot.



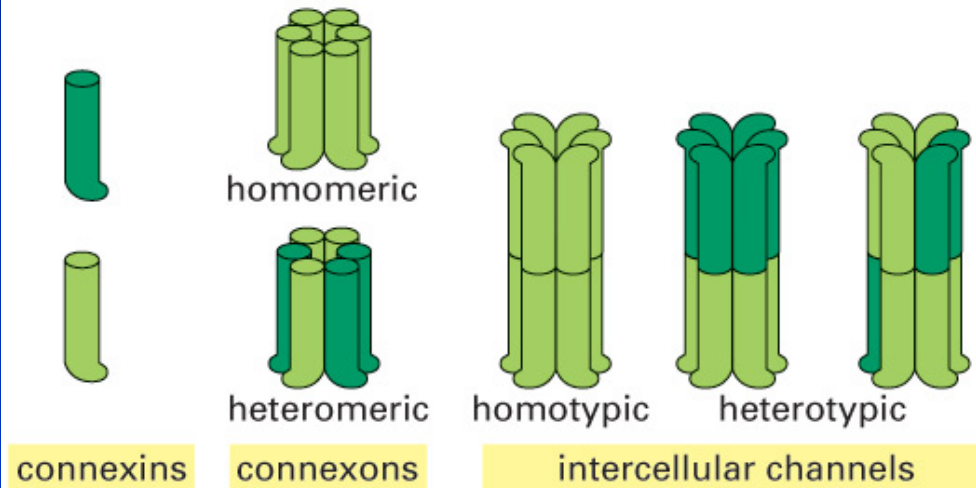
Gap junctional channels are comprised of two connexons.  
Each connexon contains six connexin subunits.

FIGURE 1. Model of gap junction particles embedded in the plasma membranes of two adjacent cells.

# Gap junctions



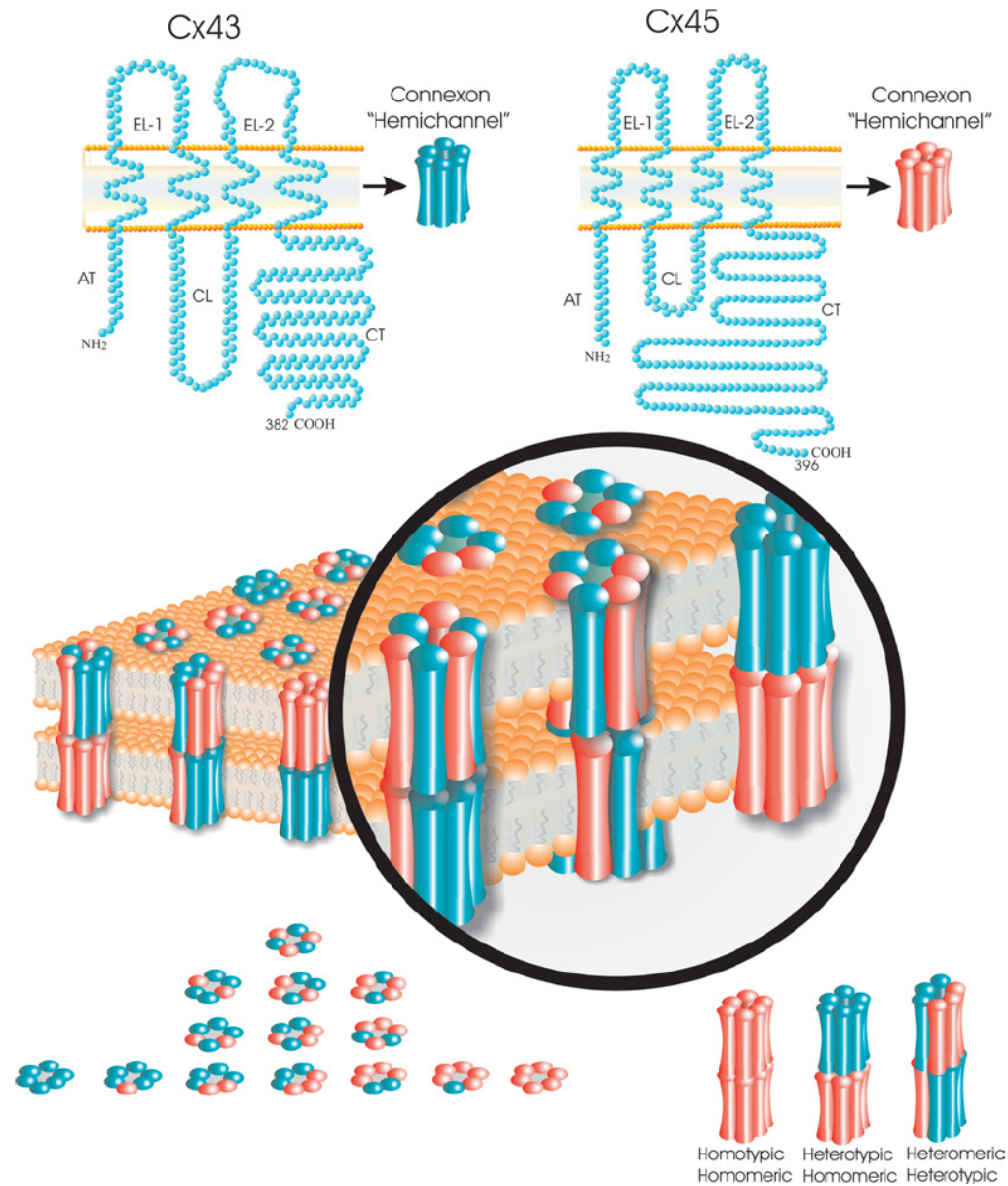
(A)



(B)

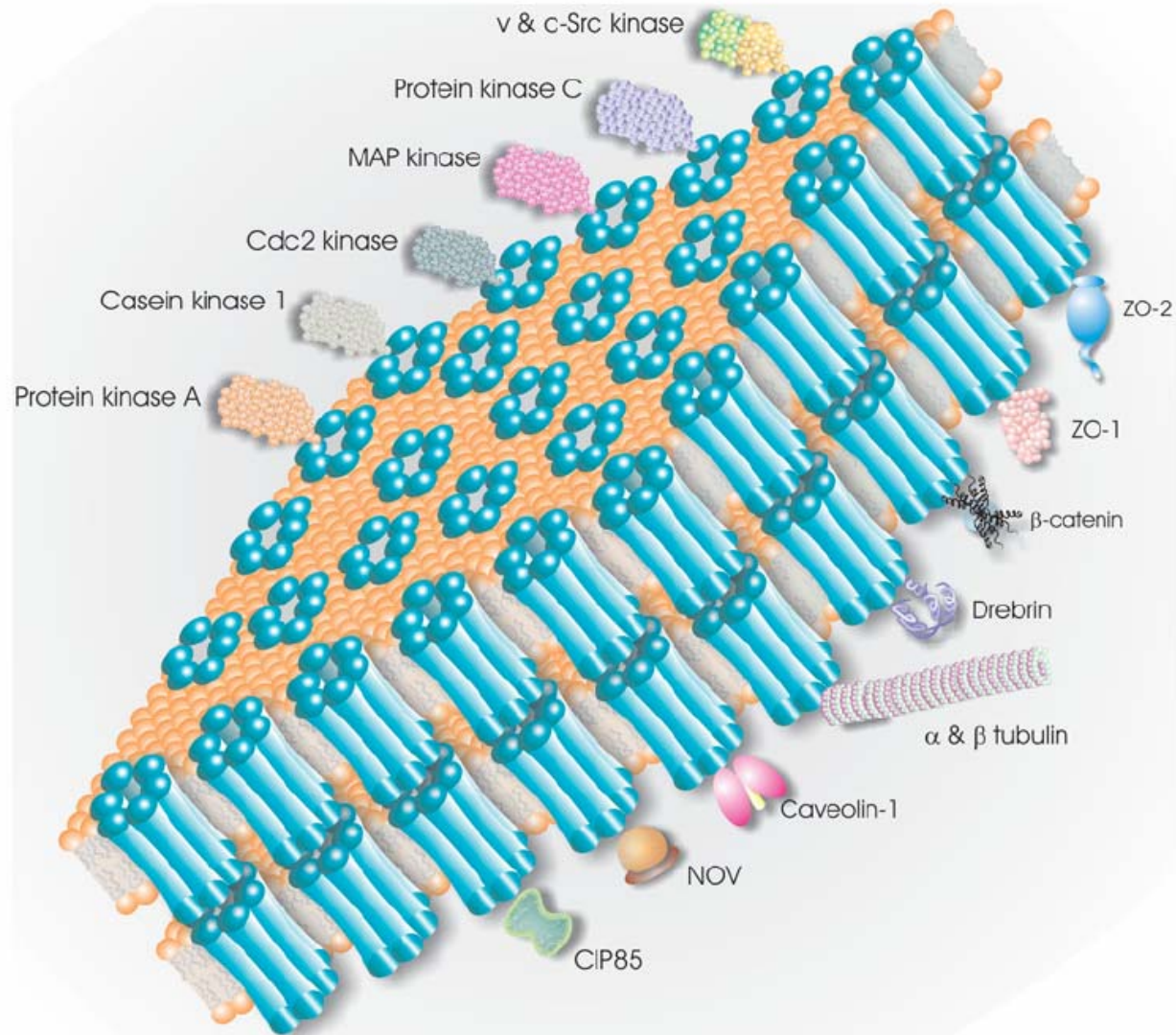
Figure 19-15. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.





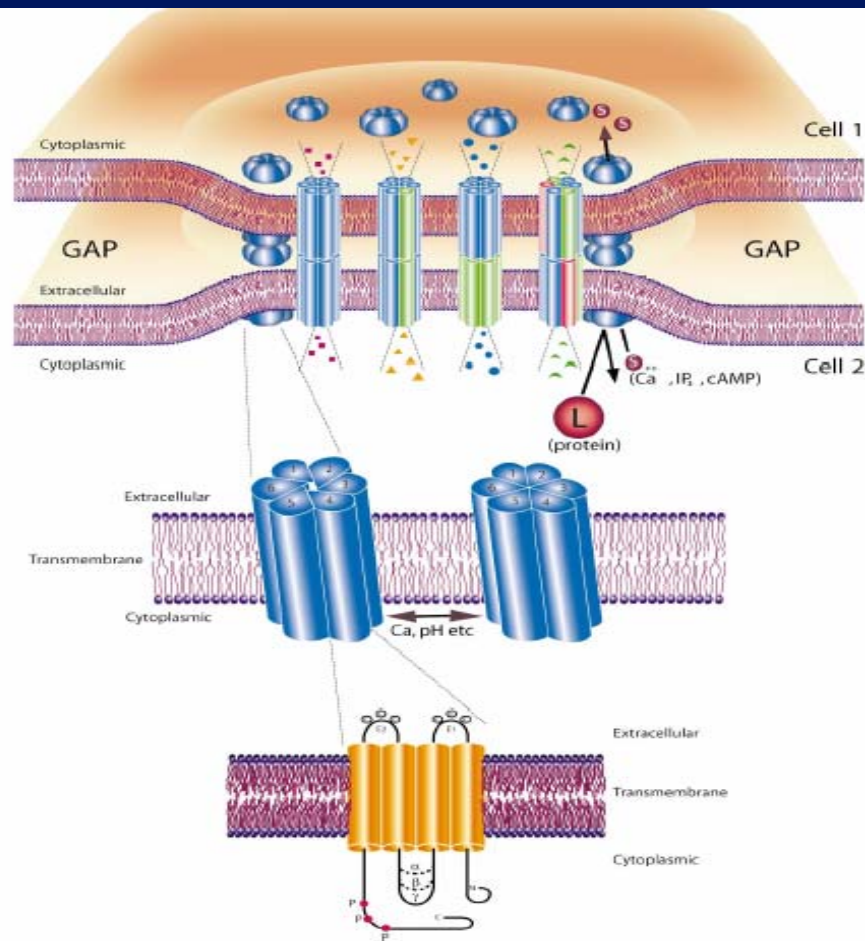
**Figure 2 Assembly of connexins into gap junctions**

Cx43 and Cx45, as examples of connexin family members, typically thread through the membrane four times, with the AT, CT and CL exposed to the cytoplasm. Connexin arrangement in the membrane also yields two extracellular loops designated EL-1 and EL-2. Six connexins oligomerize into a connexon or hemichannel that docks in homotypic, heterotypic and combined heterotypic/heteromeric arrangements. In total, as many as 14 different connexon arrangements can form when two members of the connexin family intermix.



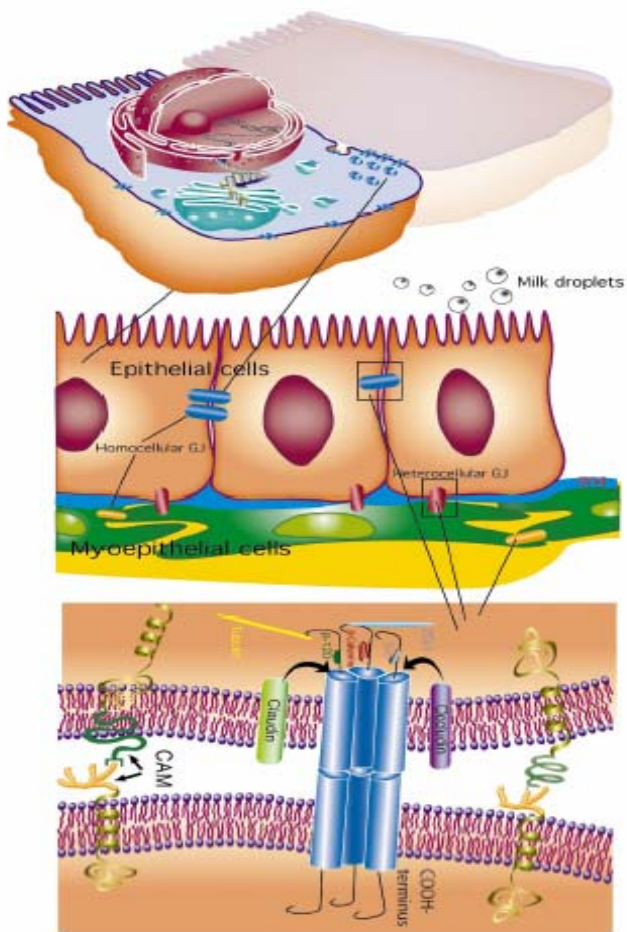
**Figure 4 Cx43-binding proteins**

Protein kinases known to phosphorylate Cx43 are shown along the top of a diagrammatically represented gap-junction plaque. A number of scaffolding proteins and proteins of unknown function that have been shown to bind directly or indirectly to Cx43 are shown along the bottom of the gap-junction plaque. It is important to note that it is not necessarily expected that all proteins shown here bind to Cx43 while it is a resident of the gap-junction plaque. MAP kinase, mitogen-activated protein kinase; CIP85, Cx43-interacting protein of 85 kDa.



**Fig. 1.** A schematic diagram of a gap junction plaque joining the cytoplasm of two adjacent cells (Cell 1 and Cell 2; top panel). The opposed phospholipid bilayers are traversed by connexons that cluster and aggregate in the plane of the membrane to form a gap junction plaque. Connexons from two adjacent cells form an intercellular channel that allows the passage of small (s) molecules (up to 1.5 kDa), such as  $\text{Ca}^{++}$ ,  $\text{IP}_3$ , and cAMP, but not large (L) molecules such as proteins, from the cytoplasm of one cell to the other. Depending on the type of connexin (for ex. black, grey, light grey), the connexon formed could be homomeric or heteromeric and consequently the gap junction could be homotypic or heterotypic, with selective permeability (■ ▲ ● ✓). Each connexon (middle panel) is made of six connexins (1, 2, 3, 4, 5, and 6). Tangential twisting of the connexon mediates gap junction gating that opens (left connexon) or closes (right connexon) the hemichannel. Changes in cytoplasmic pH and calcium (Ca) ion concentration, among other things, regulate gap junction function. A connexin (lower panel) has four hydrophobic transmembrane domains, two extracellular loops (E1 and E2), one cytoplasmic loop of different lengths (indicated by connexin isoforms  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ), and N- and C-termini, both cytoplasmic. The main variation between the different connexins resides in the C-terminal domain and the cytoplasmic loop. P, indicates phosphorylation sites (Adapted from (4)).



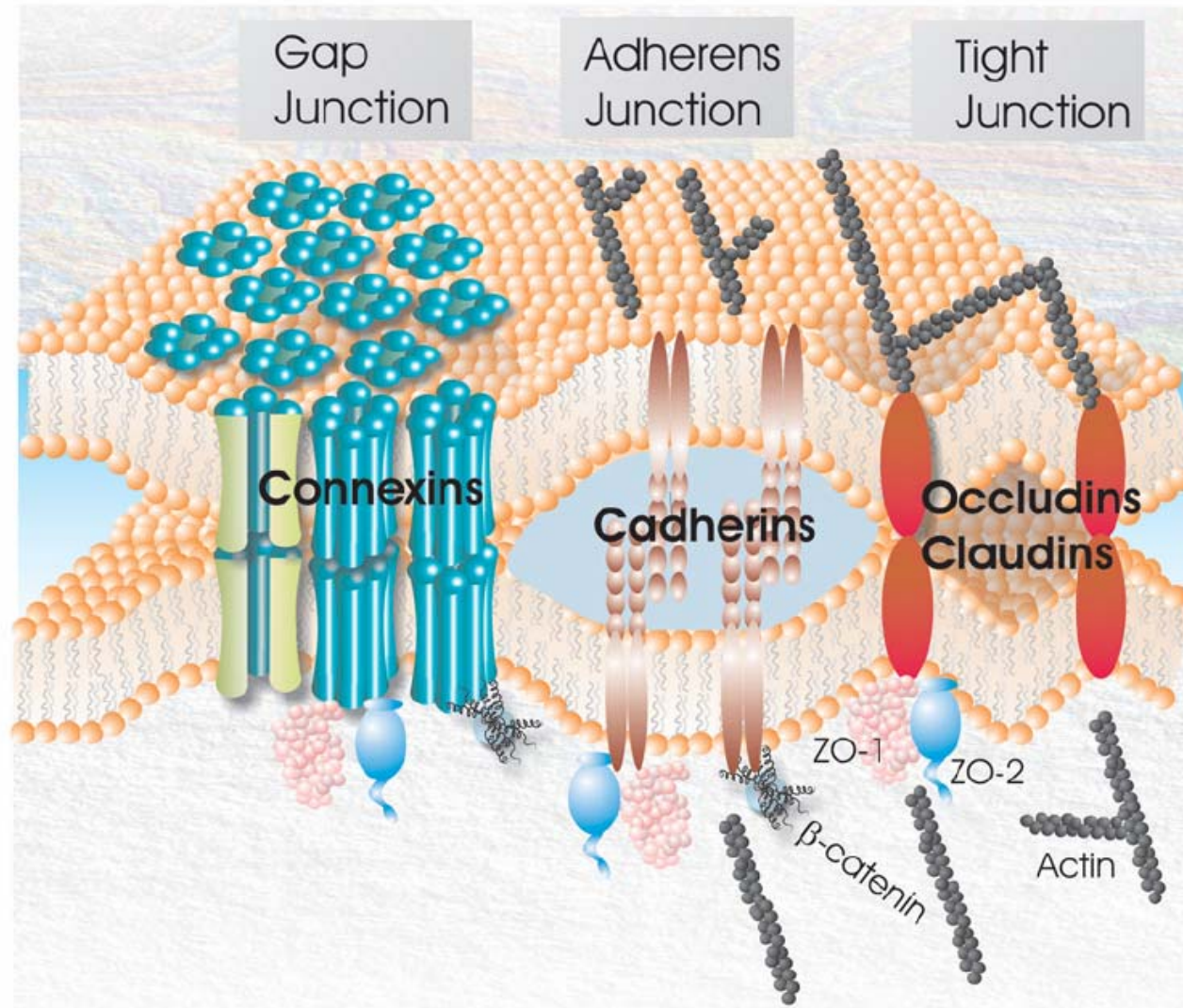


**Fig. 2.** Schematic diagram showing the synthetic pathway of connexins and the assembly route into homocellular (between epithelial cells or between myoepithelial cells) or possible heterocellular (between epithelial and myoepithelial cells) gap junctional (GJ) structures, and their known binding partners. Connexins traffic from the ER to the Golgi. Connexons pinch off in vesicles from the Golgi apparatus and are transported to the plasma membrane where they align and dock with other connexons from the neighboring cell to form a gap junctional channel. The precise localization and manner of how connexin binding partners (i.e. Src,  $\beta$ -catenin, p-120 catenin, claudin, occludin, and tubulin) associate with the C-terminus of connexin is not clear yet. Optimal mammary epithelial cell differentiation in a complex tissue environment requires the proper assembly of gap junctional plaques with their associated proteins in addition to proper cell/ECM interactions, cell/cell adhesion, and soluble factor signaling. BM, basement membrane.

## Syntetické dráhy konexinů a tvorba homo- nebo hetero-buněčných GJ struktur a jejich partnerské vazebné molekuly.

Konexiny putují z ER do Golgiho aparátu. Vytvořené konexony jsou transportovány do plasmatické membrány, kde se sdružují s konexony sousedních buněk a tvoří GJ kanály. Optimální diferenciace savčích epiteliálních buněk v komplexním prostředí vyžaduje regulované vazby GJ útvarů s dalšími proteiny (beta-atenin, klaudin, okludin, tubulin). Kromě toho musí být funkční další vazby zajišťující interakce buňka-ECM, adheze buňka-buňka a signály rozpustných faktorů.

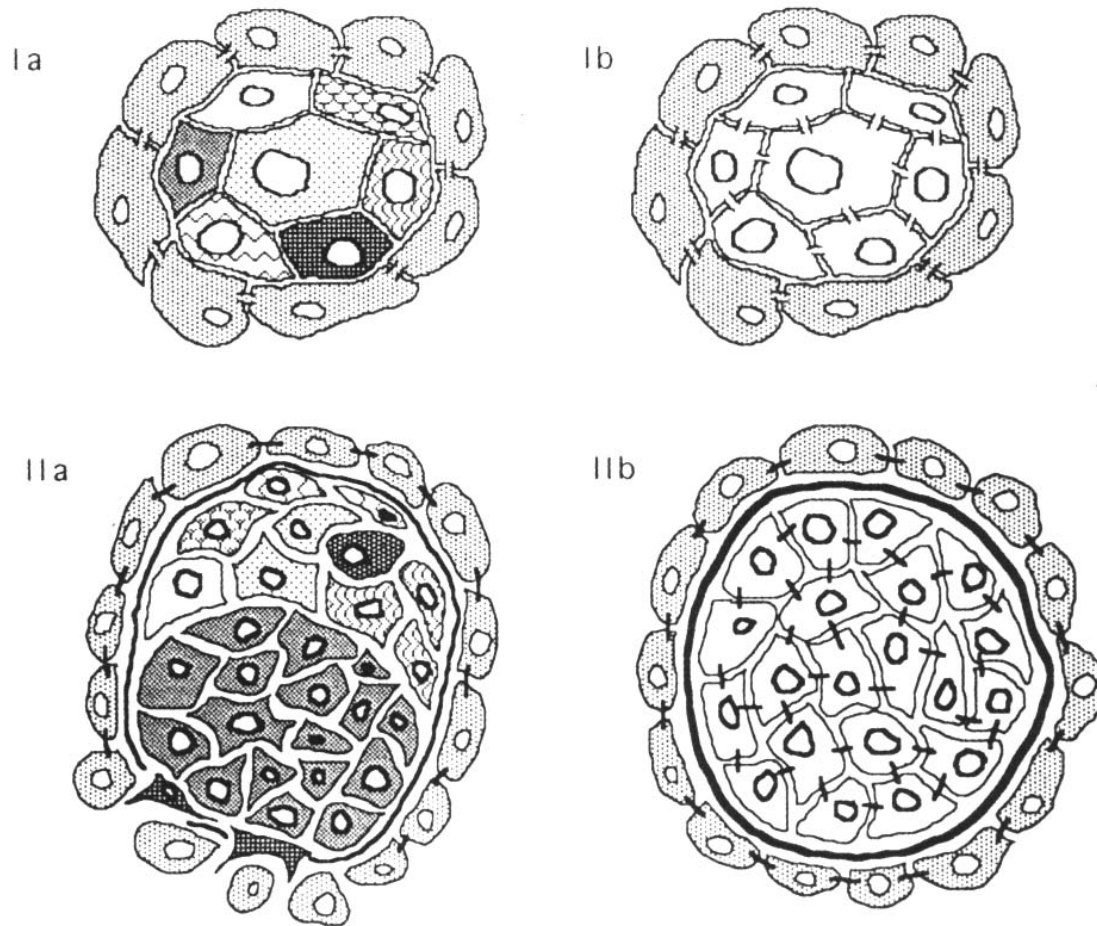




**Figure 5** Junctional complexes arranged in a nexus

Gap junctions composed of connexins, adherens junctions consisting of cadherins and tight junctions made up of occludins and claudins are often closely arranged in epithelial cells and share common binding proteins that scaffold to actin and microfilaments. Binding-protein-mediated cross-talk allows these three junctional complexes to act as a nexus and be governed by some common regulatory events.

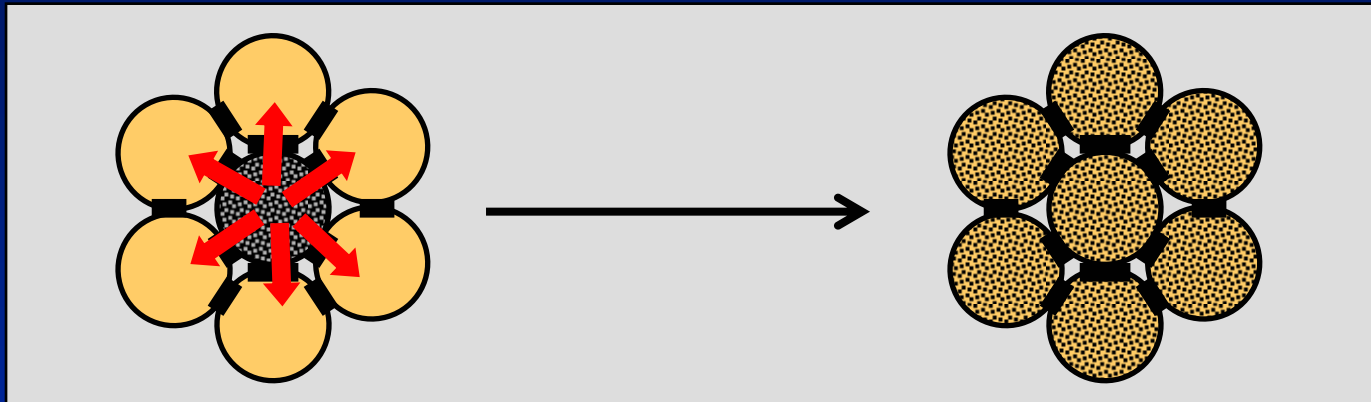
## Úloha ztráty heterologního typu GJIC v karcinogenezi



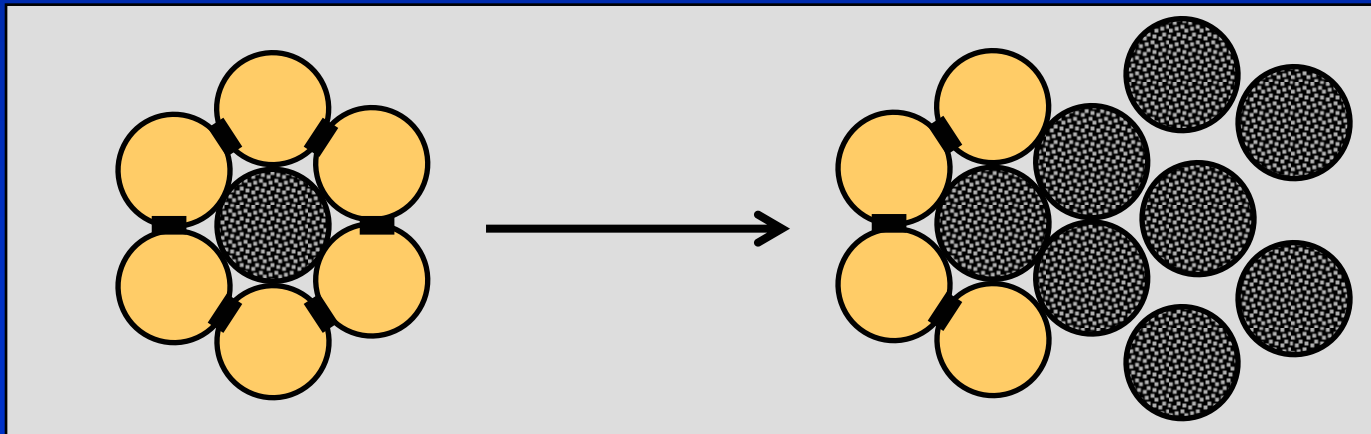
**Fig. 3.** Putative role of the lack of heterologous type of GJIC in tumorigenesis. Foci of tumor cells without (A) or with (B) capacity in coupling homologously, that is among themselves, both do not communicate heterologously with surrounding normal counterparts, resulting in their autonomous selective outgrowth and malignisation.

# Model růstové kontroly prostřednictvím gap junctions (GJ)

## Růstově stimulační signál

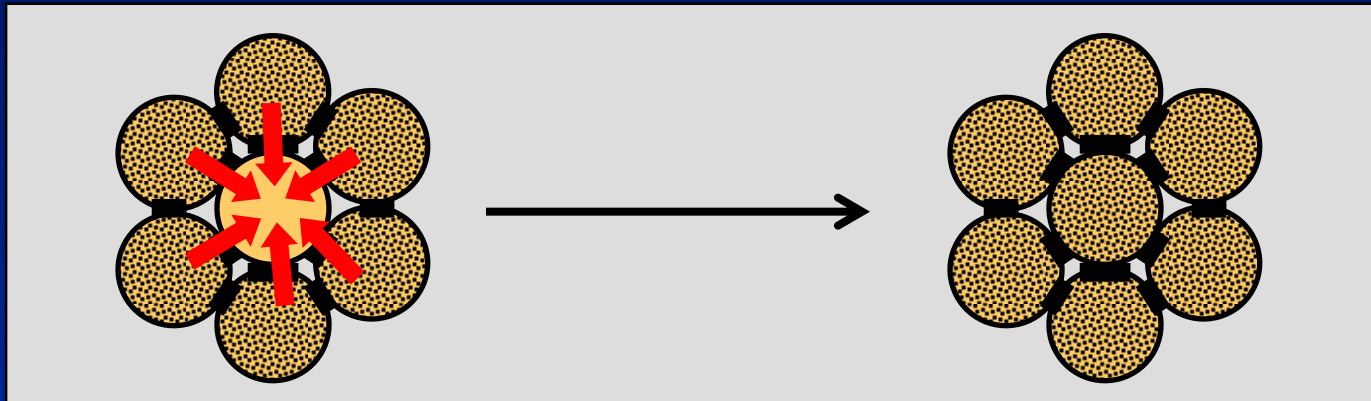


Růstově stimulační signál difunduje do sousedních buněk přes GJ a dosahuje substimulační úrovně

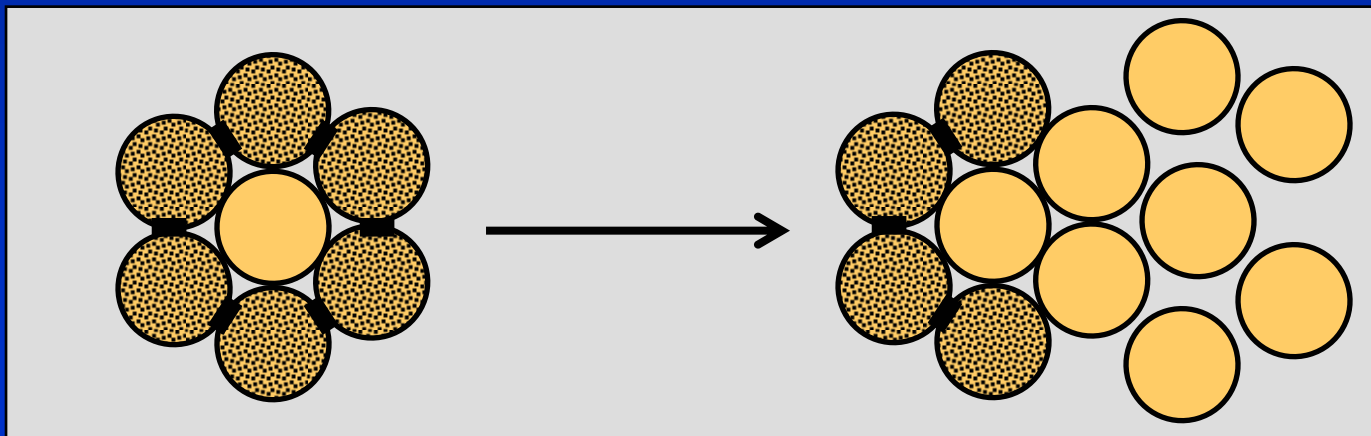


K difúzi signálu nedochází u buněk postrádajících GJ a je zahájeno buněčné dělení

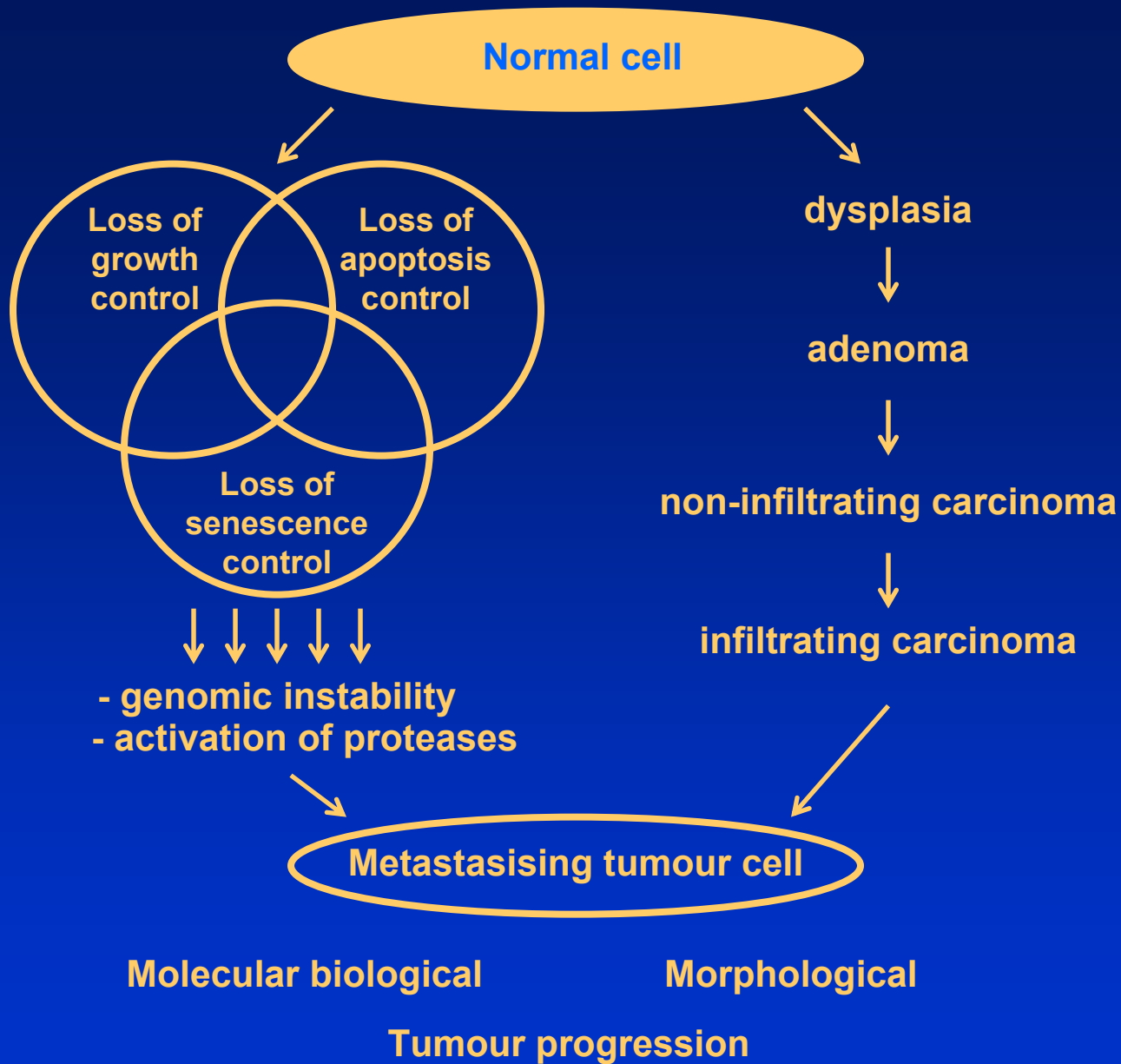
## Model růstové kontroly prostřednictvím gap junctions (GJ) Růstově inhibiční signál



Růstově stimulační signál difunduje do sousedních buněk přes GJ a zabraňuje buněčnému dělení



Signál se nešíří do buněk postrádajících GJ a dochází k buněčnému dělení









**Molekulárně biologická a morfologická progrese nádorů**



**A**

Component	Acquired Capability	Example of Mechanism
-----------	---------------------	----------------------

	Self-sufficiency in growth signals	Activate H-Ras oncogene
	Insensitivity to anti-growth signals	Lose retinoblastoma suppressor
	Evading apoptosis	Produce IGF survival factors
	Limitless replicative potential	Turn on telomerase
	Sustained angiogenesis	Produce VEGF inducer
	Tissue invasion & metastasis	Inactivate E-cadherin

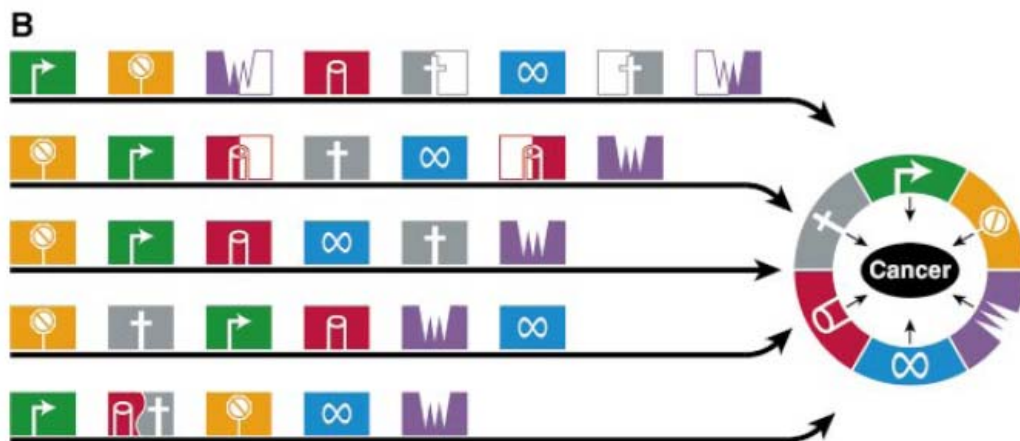
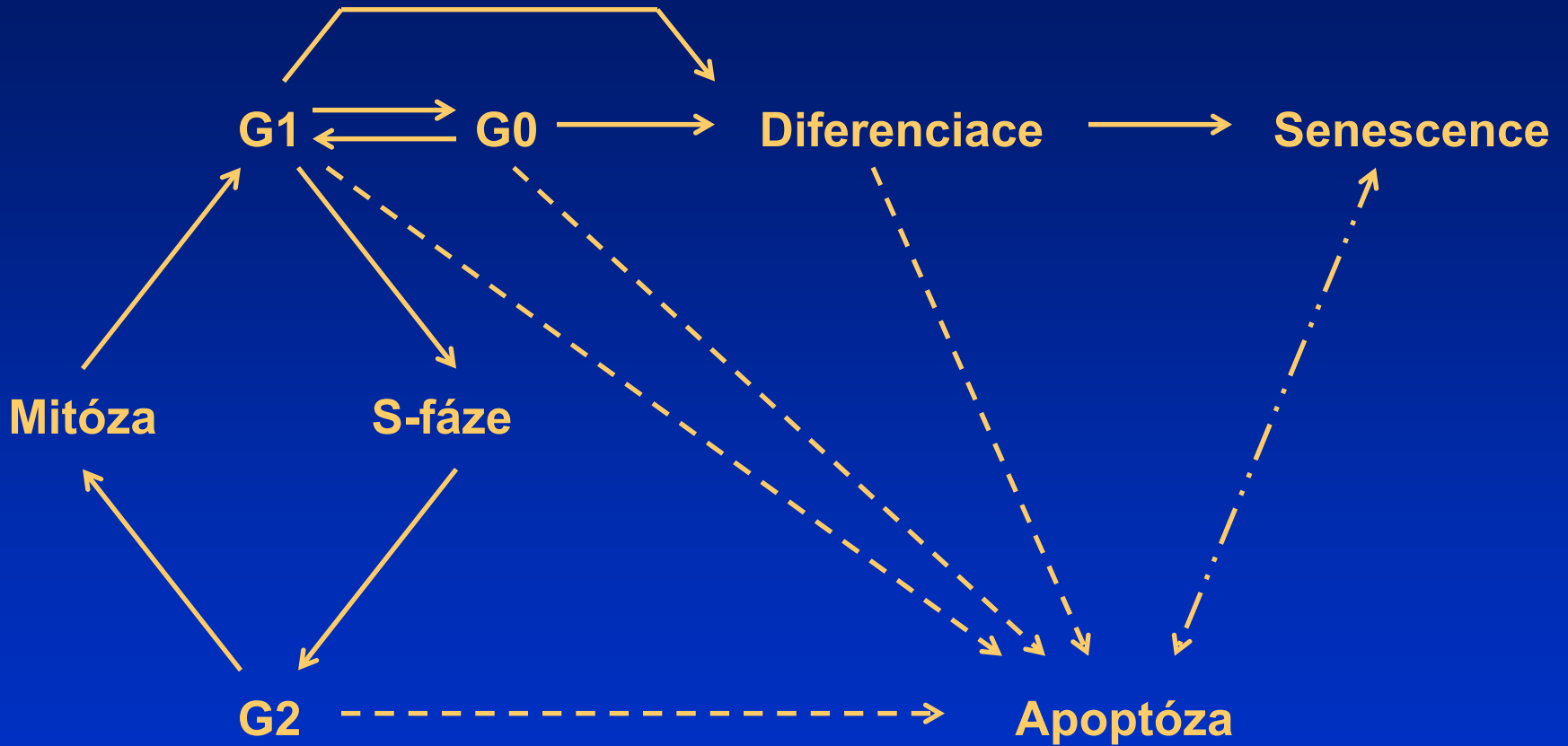


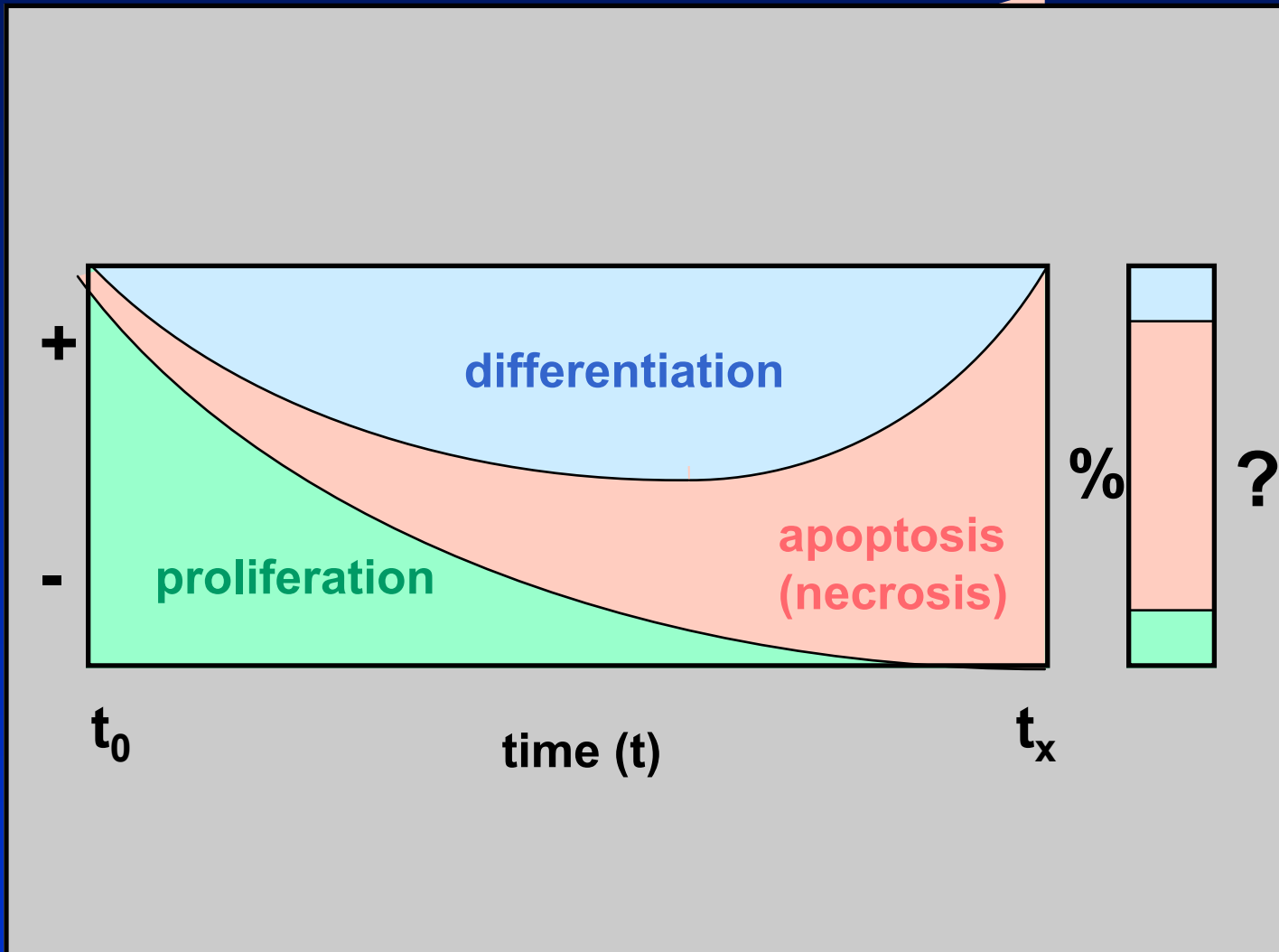
Figure 4. Parallel Pathways of Tumorigenesis

While we believe that virtually all cancers must acquire the same six hallmark capabilities (A), their means of doing so will vary significantly, both mechanistically (see text) and chronologically (B). Thus, the order in which these capabilities are acquired seems likely to be quite variable across the spectrum of cancer types and subtypes. Moreover, in some tumors, a particular genetic lesion may confer several capabilities simultaneously, decreasing the number of distinct mutational steps required to complete tumorigenesis. Thus, loss of function of the p53 tumor suppressor can facilitate both angiogenesis and resistance to apoptosis (e.g., in the five-step pathway shown), as well as enabling the characteristic of genomic instability. In other tumors, a capability may only be acquired through the collaboration of two or more distinct genetic changes, thereby increasing the total number necessary for completion of tumor progression. Thus, in the eight-step pathway shown, invasion/metastasis and resistance to apoptosis are each acquired in two steps.

**Rovnováha v buněčných populacích je udržována přesnou regulací procesů proliferace (bun. cyklus), diferenciace a apoptózy**



# Vztah mezi proliferací, diferenciací a apoptózou



# RAKOVINA JE PROLIFERATIVNÍ CHOROBOU

Základním dějem v životě buňky je **dělení**. Řetěz dějů, který vede k replikaci DNA a k dělení buňky má 4 základní části: vznik signálu, rozpoznání signálu, přenos signálu a odpověď.

**Buněčné dělení hraje klíčovou úlohu v každém stadiu vývoje nádorů** a je zcela zřejmé, že **zvýšená proliferace může zvyšovat riziko malignity:**

- důležitá pro fixaci poškození DNA,
- usnadňuje mutagenezi (výskyt a fixace mutací)
- umožňuje klonální namnožení iniciované buňky
- po vzniku dalších mutací je na ní závislý přechod od neoplastické populace k malignitě

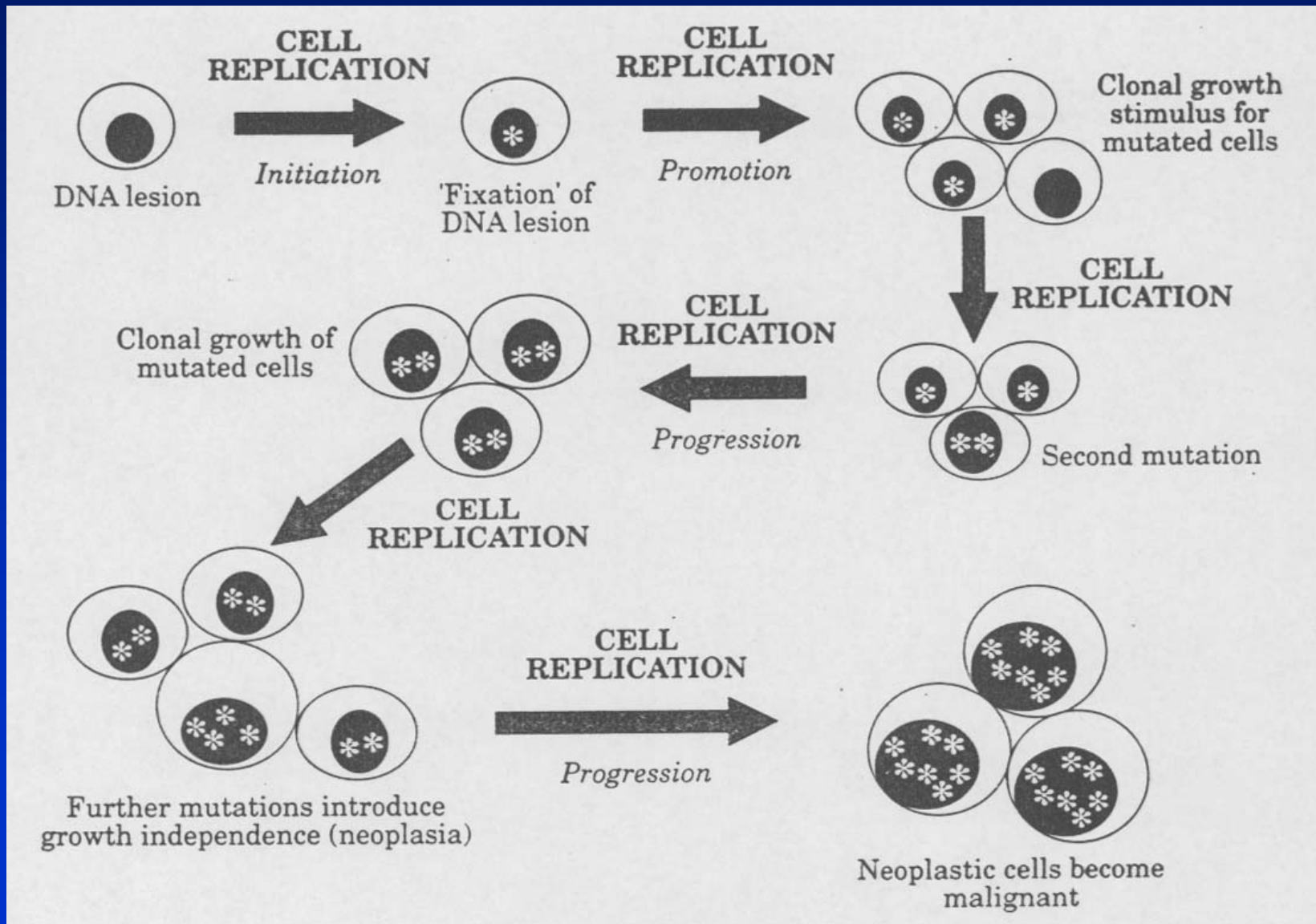
Kromě toho lze na malignitu pohlížet jako na

**poruchu diferenciaci**, protože

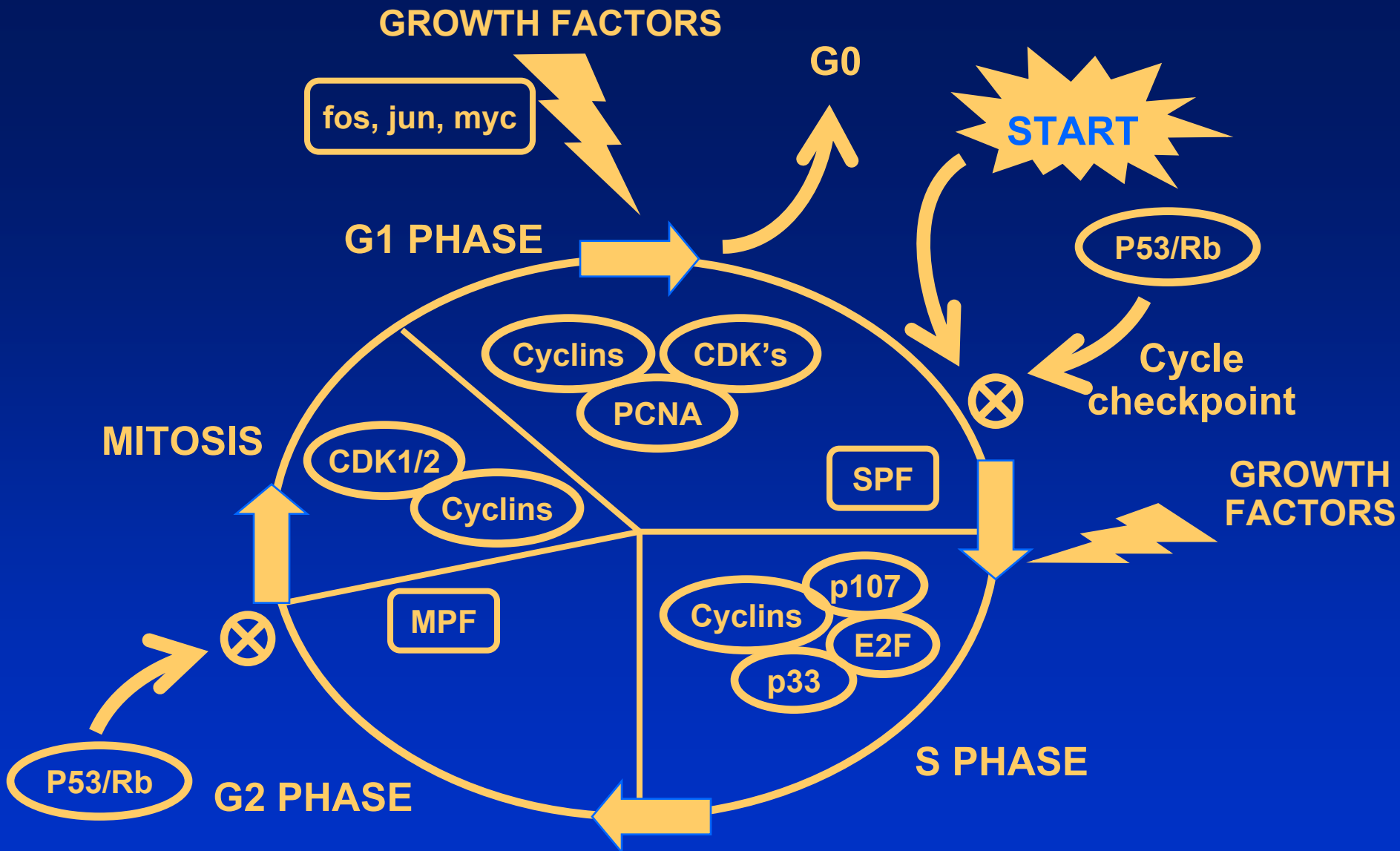
- malignita vzniká z kmenových buněk v důsledku **maturačního bloku**,
- může dojít k **dediferenciaci** zralých buněk, které si zachovaly schopnost proliferace.

Třetím významným procesem, jehož poruchy ovlivňují vznik nádorů je **programovaná buněčná smrt-apoptóza**.

# Úloha buněčné replikace v mnohastupňovém procesu karcinogeneze







The cell cycle, with controlling factors and main checkpoints for transition from one phase into the next. MPF = M-phase promoting factor (p34 and cyclin B); SPF = S-phase promoting factor; START = decision point for division of differentiation; E2F = transcription factor involved in DNA synthesis; p107 = protein related to Rb; p33 = cyclin-dependent protein kinase; p53/Rb = inhibitory proteins; CDK = cyclin-dependent kinase; PCNA = proliferating cell nuclear antigen.

## **Poruchy normálně propojených procesů proliferace a diferenciace + nepřiměřená stimulace proliferace (příp. inhibice apoptózy) - vznik nádorů**

Buňky se stávají nádorovými, protože nejsou schopny diferencovat v odpověď na příslušné vývojové signály a tak ztrácejí schopnost zastavit produkci růstově stimulačních faktorů a aktivovat dráhy přenosu signálů růstových inhibitorů produkovaných diferencovanými buňkami (např. exprese receptorů apod.)

**AUTOKRINNÍ RŮSTOVÁ ODPOVĚĎ** - autokrinní smyčka - buňka exprimuje a je stimulována růstovým faktorem, stává se nezávislou na okolním prostředí - autonomie

**PORUCHY V PARAKRINNÍ REGULACI** - ovlivnění produkce růstových faktorů okolních buněk (fibroblasty, endoteliální buňky, monocyty)

Změny regulace exprese (nikoli biochemické povahy) jednotlivých faktorů.

Nádorové buňky produkují řadu růstových faktorů a cytokinů:

TGF $\alpha$  - transforming growth factor alfa

basic fibroblast growth factor (bFGF)

Insulin-like factor

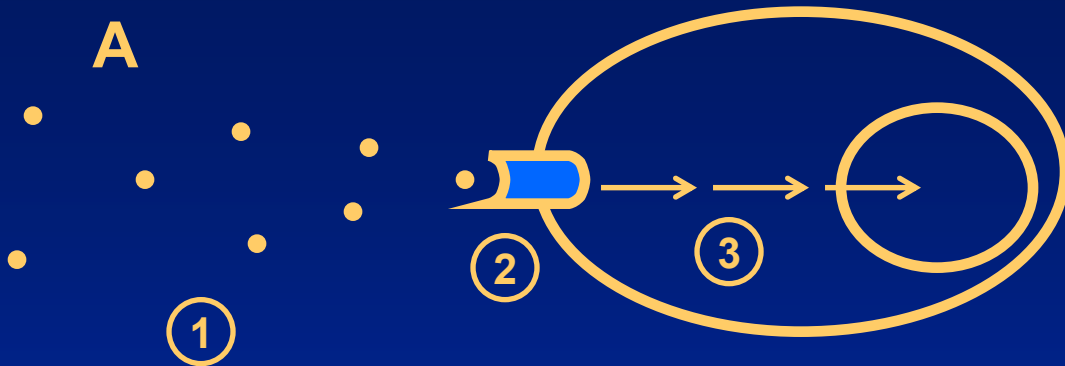
PDGF - platelet derived growth factor

TGF $\beta$  - transforming growth factor beta

**PORUCHY PRODUKCE HORMONŮ** –hormonálně závislé nádory

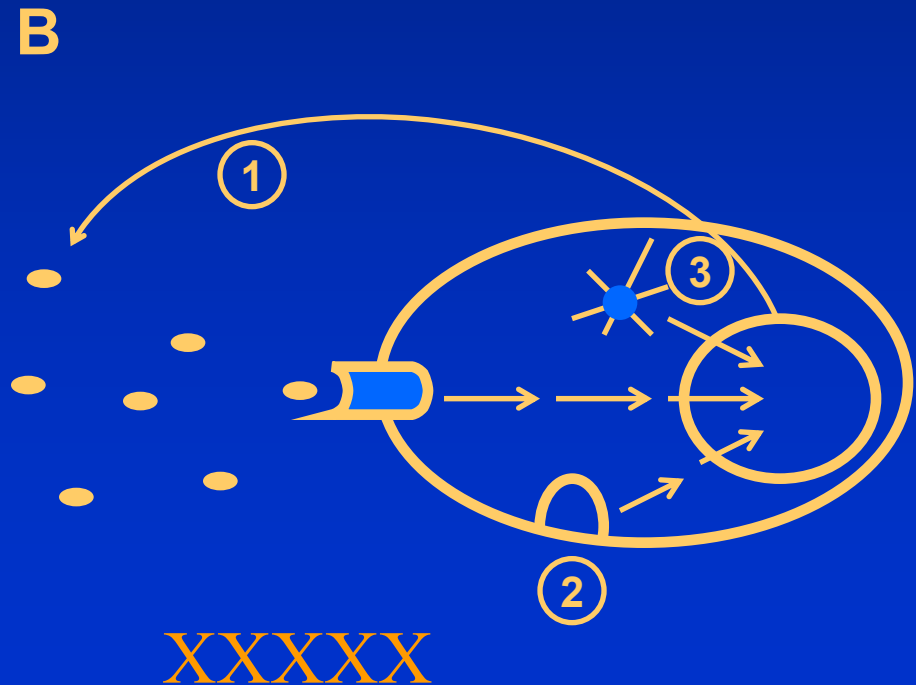
Uplatňuje se interference různých produktů nádorových a normálních buněk

# Mechanismus mitogeneze v normálních a transformovaných buňkách



A: Schematic representation of the growth factor related mitogenic pathways in normal cells: (1) represents the growth factor per se, (2) the growth factor receptor, (3) the intracellular messenger system that transmits the mitogenic signal from the receptor to the nucleus.

B: Schematic representation of possible perturbations of the growth factor related mitogenic pathways in transformed cells: (1) represents endogenous production of growth factors that may stimulate the cell in autocrine fashion. The endogenously produced factors may be secreted and interact with growth factor receptors at the cell surface (as shown) or, alternatively, activate the receptor in an intracellular compartment. (2) represents production of the growth factors that may mimic the functional activity of a growth factor receptor. (3) represents production of factors that may mimic the functional activity of a regulatory component along the intracellular messenger system.



**VÝVOJ TKÁNÍ SAVCŮ SE USKUTEČŇUJE V PROSTŘEDÍ  
REGULAČNÍCH RŮSTOVÝCH FAKTORŮ** (ovlivnění přežívání, proliferace,  
diferenciace)

**CHOVÁNÍ BUNĚK JE OVLIVŇOVÁNO ROVNOVÁHOU MEZI  
STIMULAČNÍMI A INHIBIČNÍMI SIGNÁLY** (nespecifické a specifické).

Hierarchická struktura vývoje tkání - obnovné buněčné populace:

- kožní epitel
- střevní epitel
- krvetvorné systémy
- zárodečné populace

**KMENOVÉ MULTIPOTENTNÍ BUŇKY** (schopné sebeobnovy)

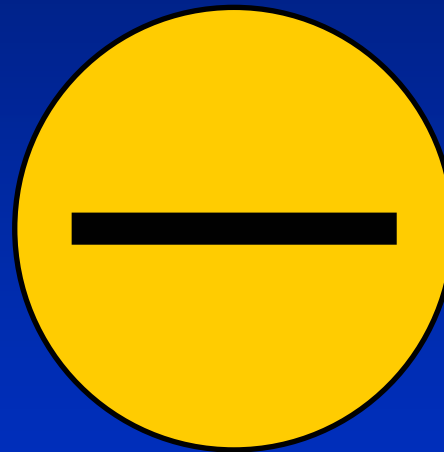
**PROGENITOROVÉ BUŇKY** (více diferencované, částečně schopné dělení)

**ZRALÉ TERMINÁLNĚ DIFERENCOVANÉ BUŇKY** (nedělící se klidové buňky,  
v  $G_0$  fázi)

Je nutné, aby byla dodržována přísná rovnováha počtu a typů buněk v jednotlivých kompartmentech.

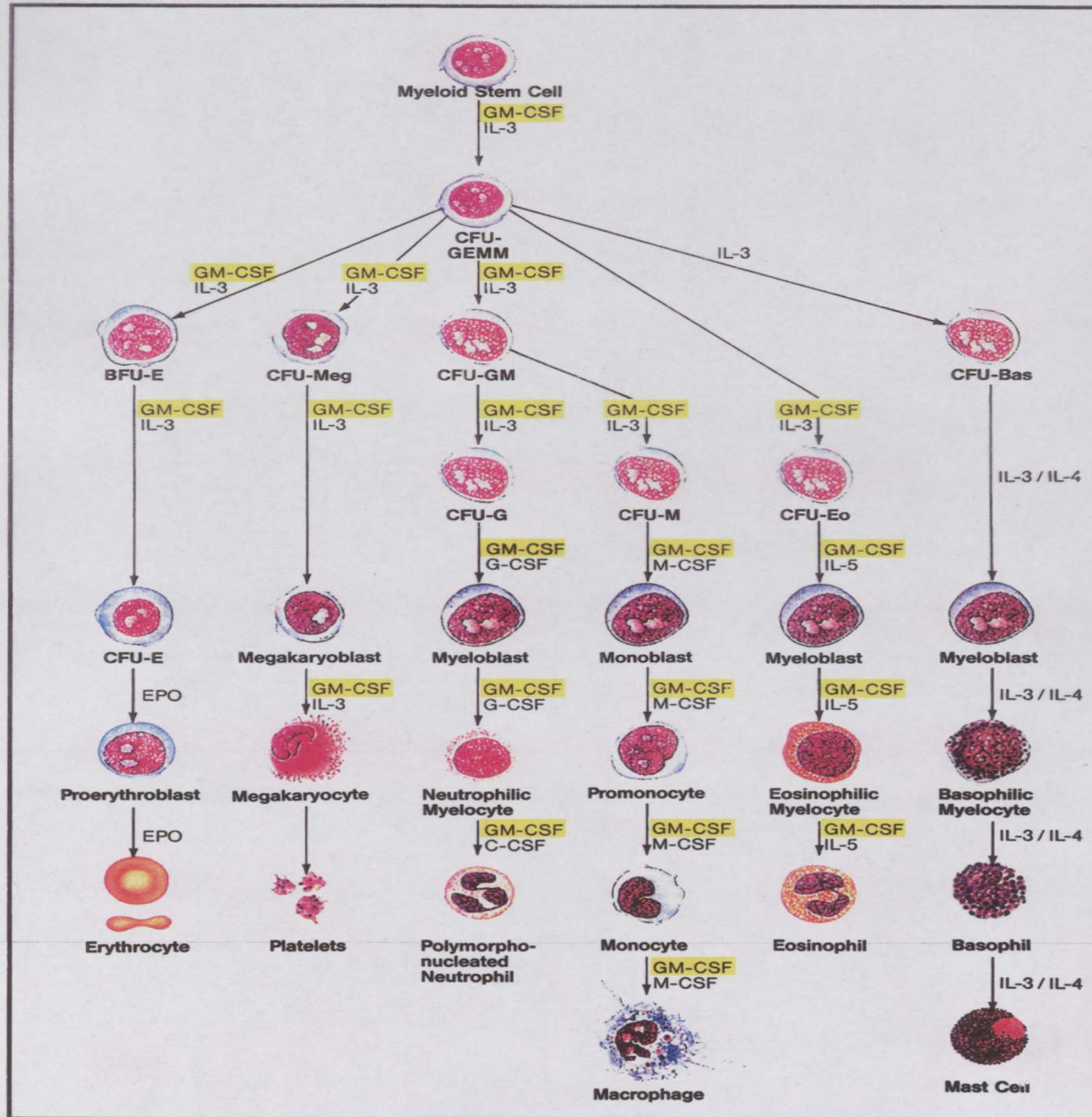
# Rovnováha (homeostáza)

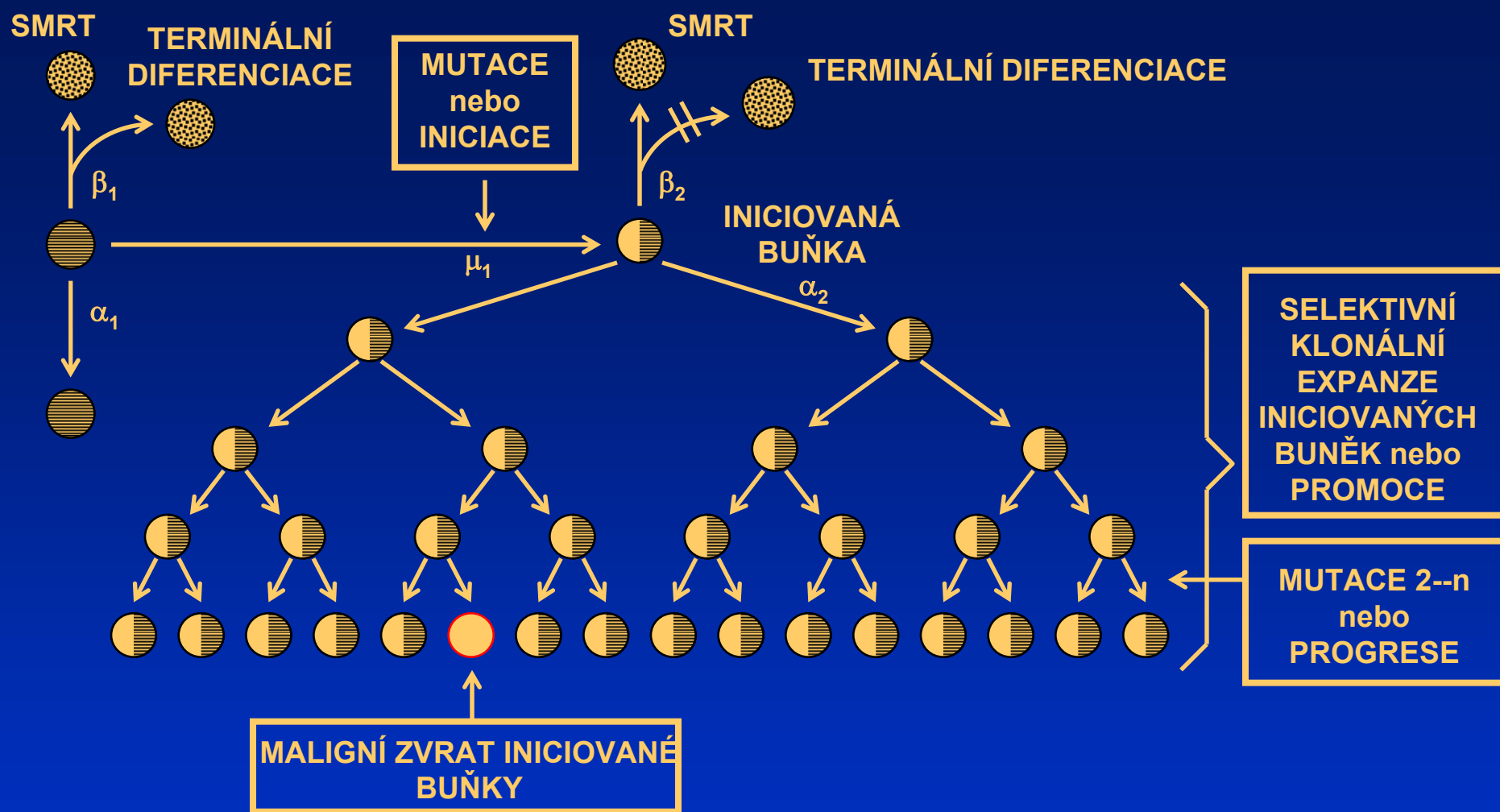
výsledek působení mnohočetných zpětných vazeb





# The early acting growth factor which maximises host defense

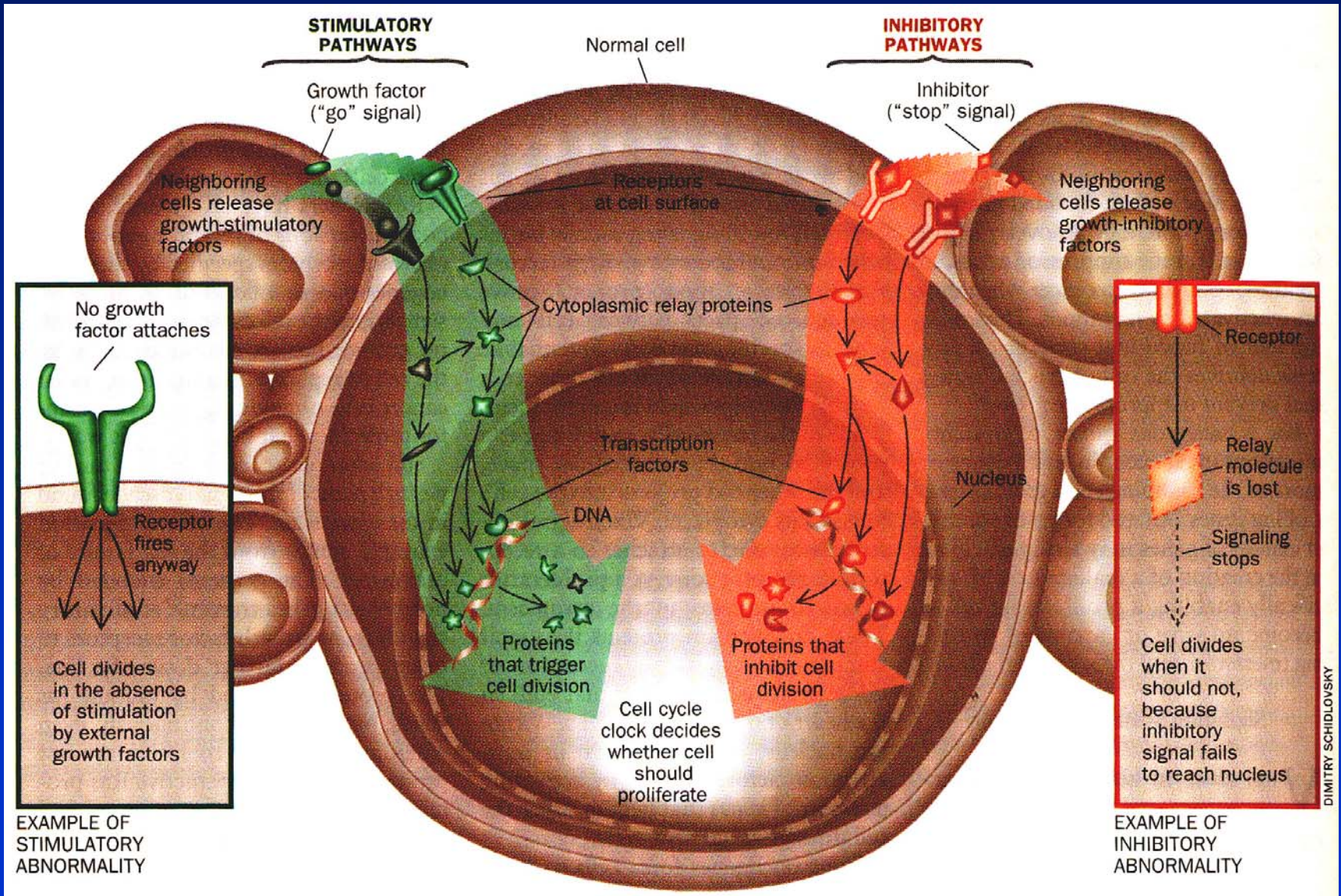




Model iniciace/promoce/progrese v karcinogenezi.  $\beta_1$ , míra terminální diferenciacce a smrti kmenové buňky;  $\beta_2$ , míra smrti, ale ne term. Diferenciacce iniciované buňky;  $\alpha_1$ , míra buněčného dělení kmenových buněk;  $\alpha_2$ , míra uněčného dělení iniciovaných buněk;  $\mu_1$ , míra molekulárních dějů vedoucích k iniciaci (tj., eventuálně mutaci);  $\mu_2$ , míra výskytu druhého zásahu v iniciované buňce.

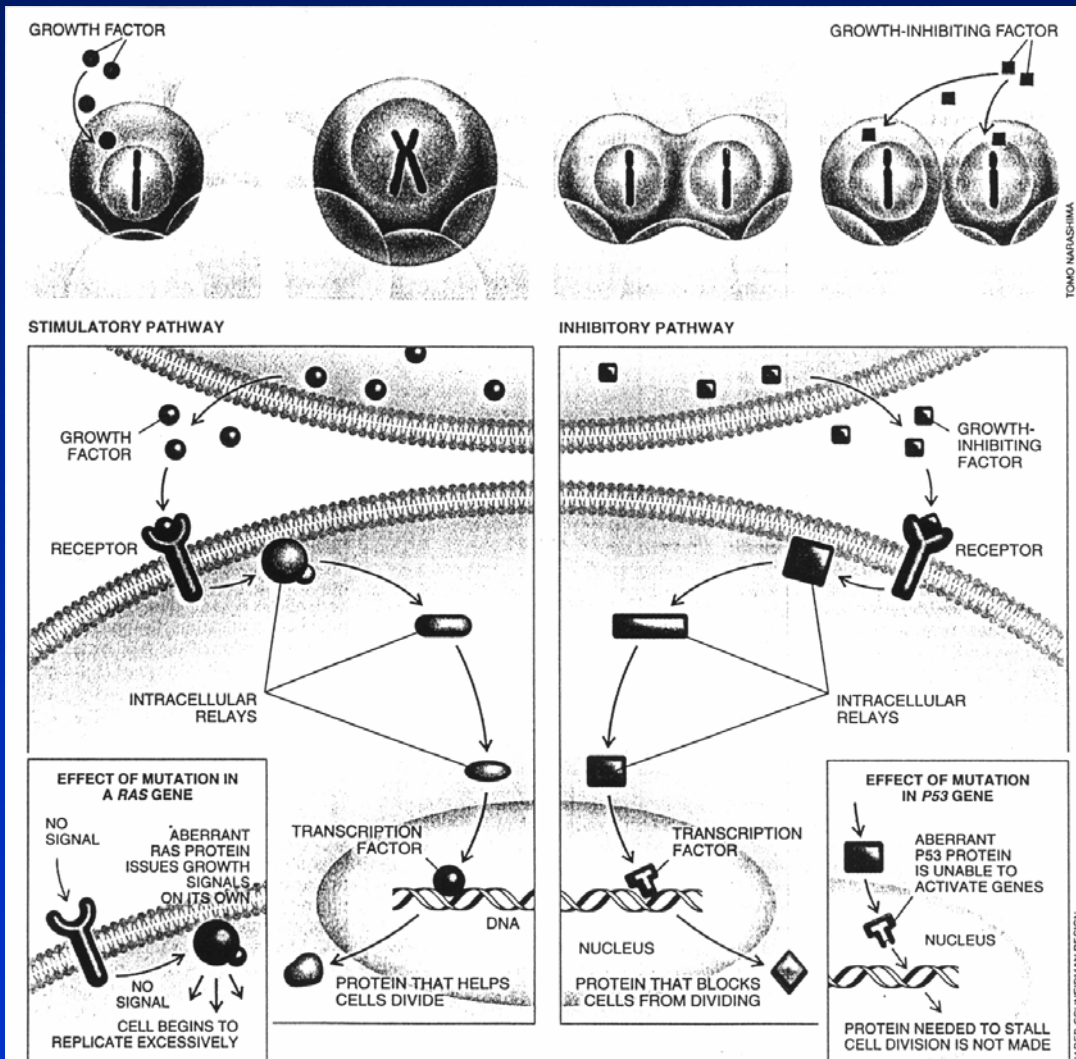


# Signální dráhy v normálních buňkách





# Odpověď buňky na růstově stimulační a inhibiční signály a její poruchy v karcinogenezi



**NORMAL CELL REPRODUCES ITSELF** (*sequence at top*) in response to stimulation by external growth factors (*green*); it stops dividing in response to inhibitory factors (*red, far right*). For either reaction to occur, messages from the factors must be relayed deep into the target cell (*large panels*). Many cancer-causing genes are abnormal versions of ones that code for proteins in stimulatory pathways (*left panel*). The altered genes, called oncogenes, cause stimulatory proteins to be

overproduced or overactive. In one example, mutation of a particular *ras* gene can lead to synthesis of a hyperactive *ras* protein (*inset at left*). Many other cancer-related genes code for proteins in inhibitory pathways (*right panel*) and are often called tumor suppressors. Damage to these genes can promote cancer if the defects prevent inhibitory proteins from being made or functioning properly—as often occurs when the *p53* gene is mutated (*inset at right*).

POČET BUNĚK V POPULACI

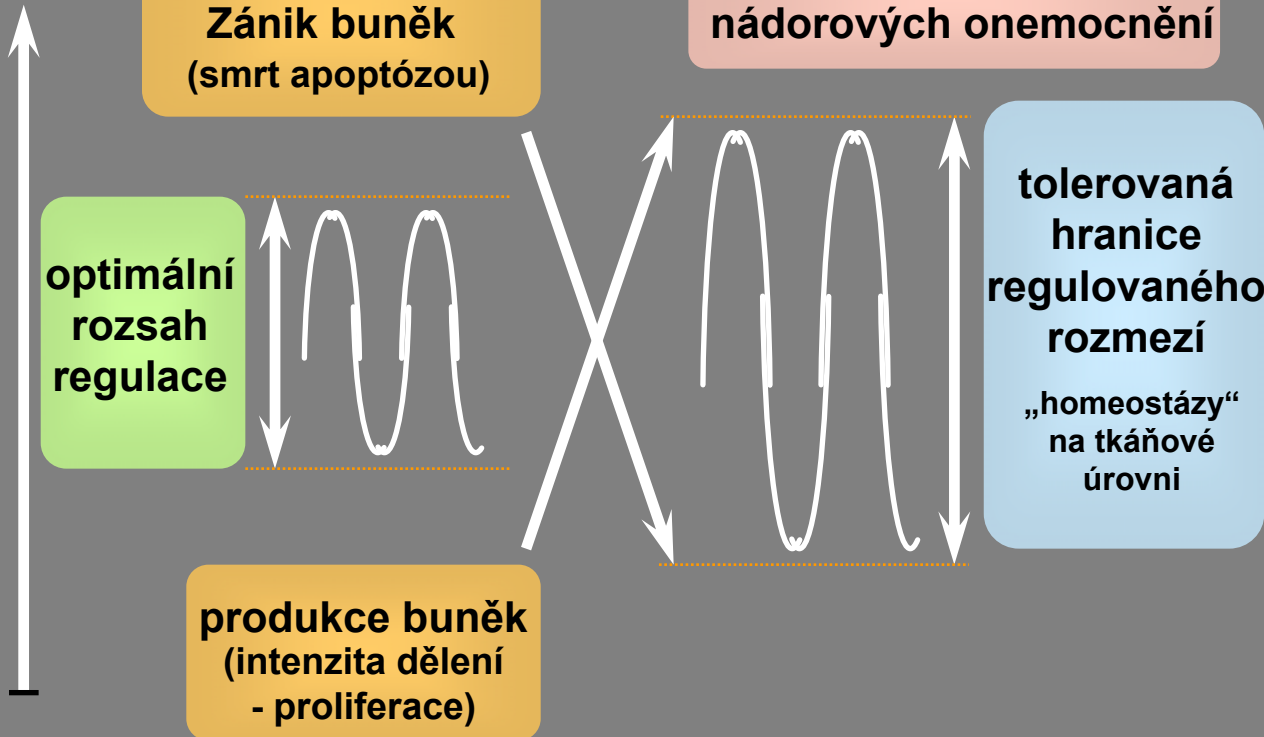
optimální  
rozsah  
regulace

Diferenciace  
Zánik buněk  
(smrt apoptózou)

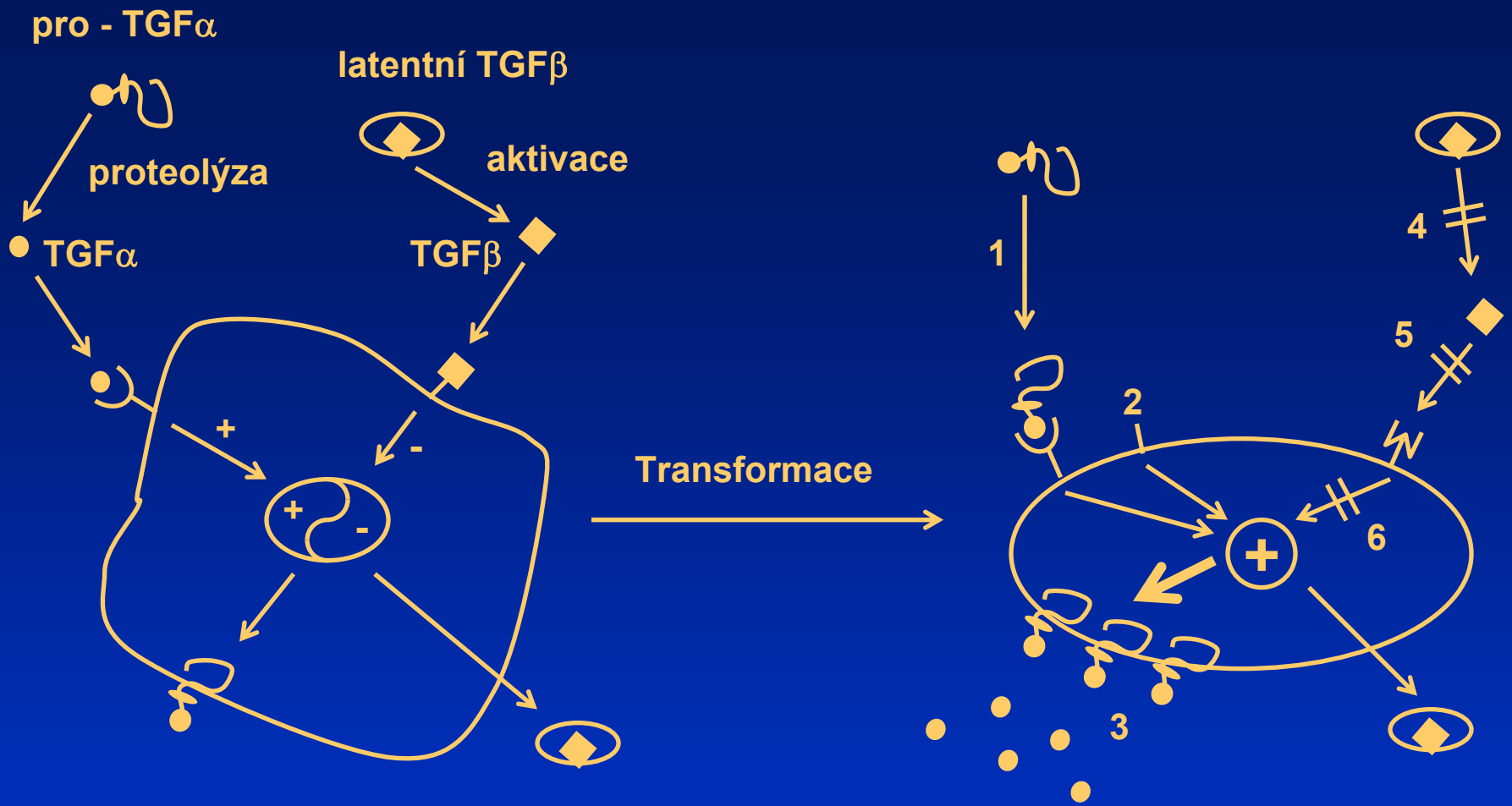
produkce buněk  
(intenzita dělení  
- proliferace)

zvýšené riziko vzniku  
nádorových onemocnění

tolerovaná  
hranice  
regulovaného  
rozmezí  
„homeostázy“  
na tkáňové  
úrovni







**Pozitivní/negativní růstová kontrola epiteliálních buněk. TGF $\alpha$  růstově stimulační signál a TGF $\beta$  růstově inhibiční signál v rovnováze = normální regulace růstu. Neoplastická transformace vzniká z poruch v jednom nebo více následujících bodech: (1) akumulace pro-TGF $\alpha$  spojeného s plasm. membránou přilehlých buněk poskytující dlouhodobý a lokalizovaný pozitivní signál; (2) změny v receptoru pro EGF/TGF $\alpha$  vedoucí ke konstitutivní aktivaci pozitivních postreceptorových drah přenášejících signál; (3) amplifikace hladiny TGF $\alpha$  mRNA vyústující v pozitivní signál; (4) ztráta schopnosti aktivovat latentní TGF $\beta$ ; (5) ztráta receptorů pro TGF $\beta$ ; (6) změny negativních postreceptorových drah přenášejících signál. Vyjmenované změny mohou přispívat k transformaci epiteliálních buněk nerovnováhou pozitivních a negativních růstových signálů.**

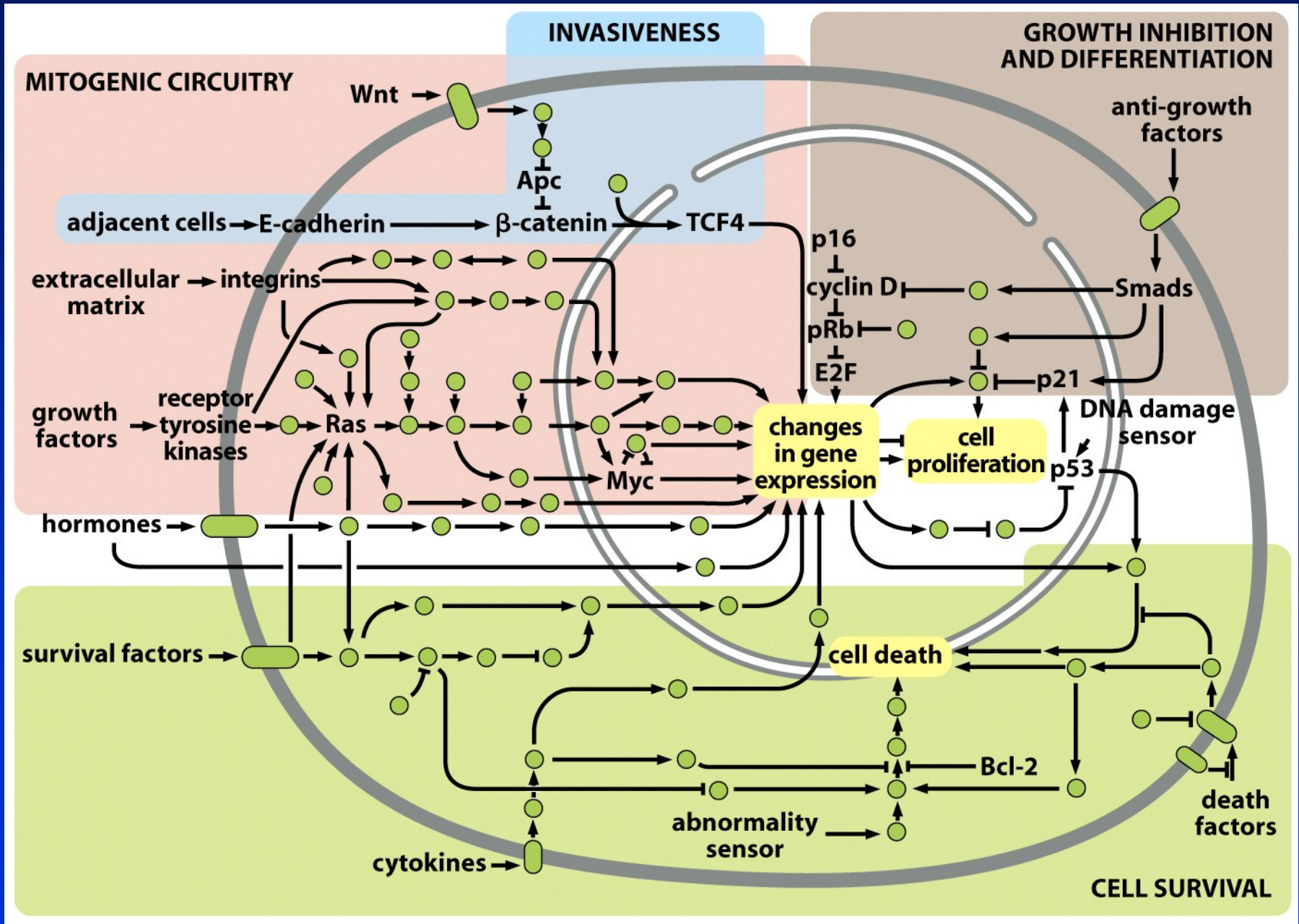


Figure 11.44 *The Biology of Cancer* (© Garland Science 2007)

# HORMONÁLNÍ KARCINOGENEZE

Hormonálně závislé nádory (prsů, endometria, prostaty, varlat, štítné žlázy, kostí) představuje ojedinělý mechanismus karcinogeneze.

Endogenní a exogenní hormony podporují proliferaci, zvyšují počet buněčných dělení a pravděpodobnost náhodných genetických chyb.

Hormonální stimulace působí v promočním stadiu a pokračuje do progresivního stadia.

## Polygenní model a biomarkery

Neoplasie hormonálně závislých tkání představuje víc než 32% nově diagnostikovaných nádorů u mužů a více než 40% u žen. Genetický základ hladiny hormonů je důležitým rizikovým faktorem (polymorfismus metabolických genů) a dále se uplatňují různé vnější faktory ovlivňující hladinu hormonů (dieta, fyz. aktivita).

Důležité charakterizovat geny odpovídající za interindividuální rozdíly v hladině hormonů a jsou zahrnuty v metabolismu a transportu hormonů.

Multigenový model predispozice k nádorům prsu, který obsahuje několik genů zahrnutých v biosyntéze, vazbě a transportu estrogenů. Geny endokrinní regulace, Další geny - reparace DNA, nádorově sup. geny a onkogeny.

BRCA1 a 2 - nádorově supresorové geny - nádory prsu a vaječníků.

# Některé signální molekuly vážící se na molekulární receptory

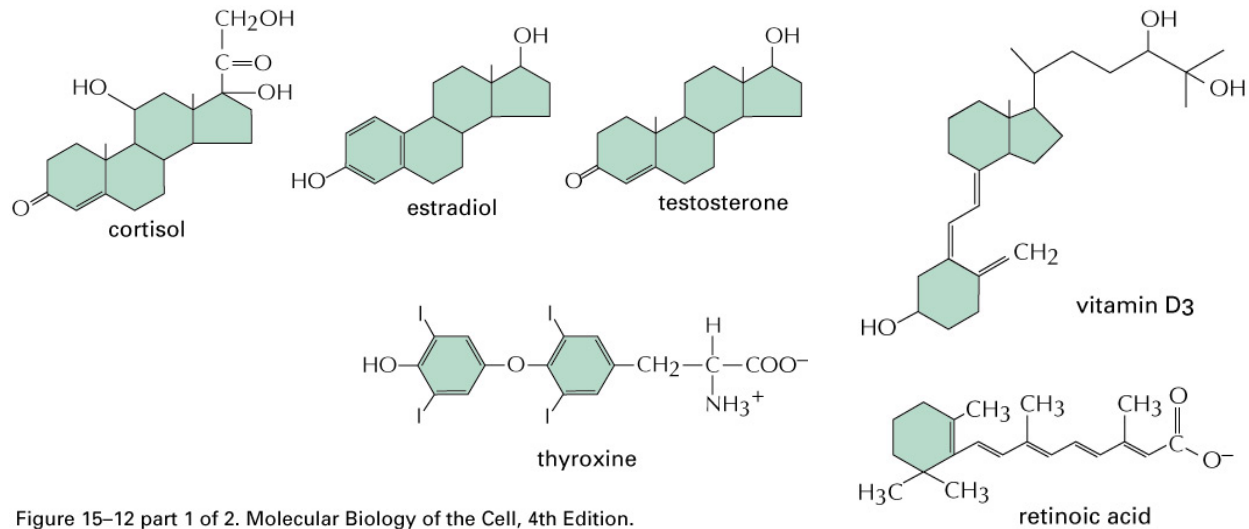
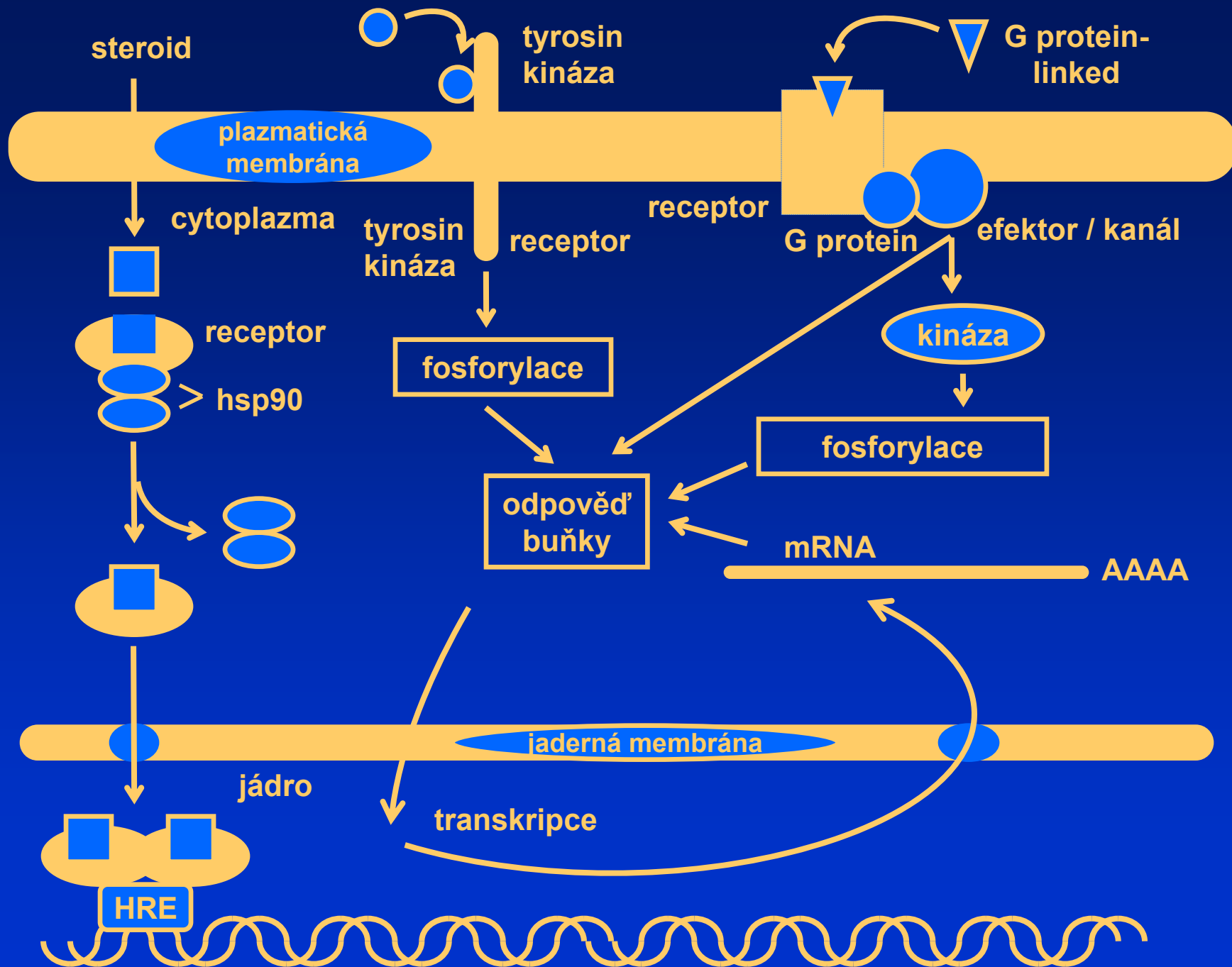


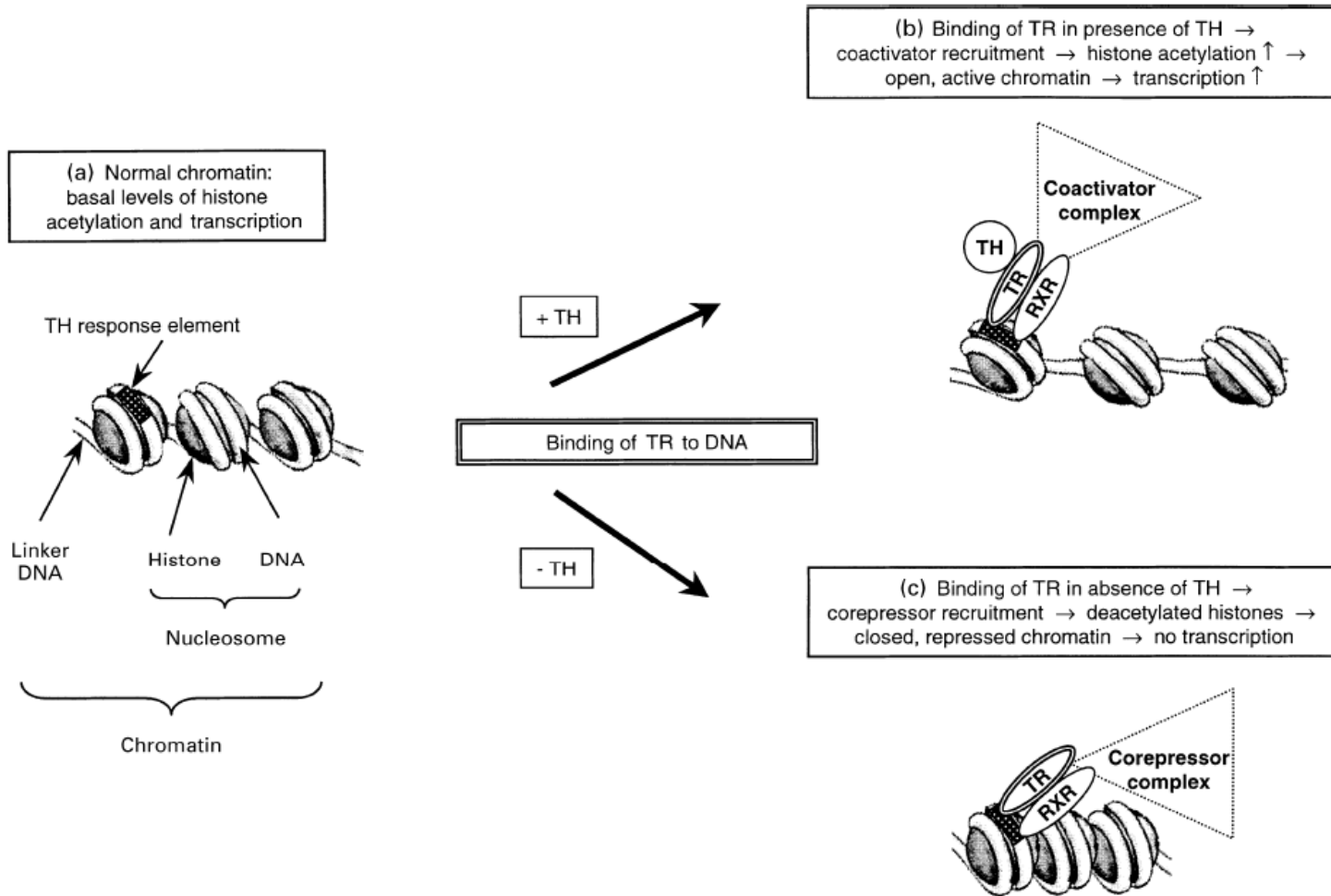
Figure 15-12 part 1 of 2. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

Figure 15-12 part 2 of 2. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.



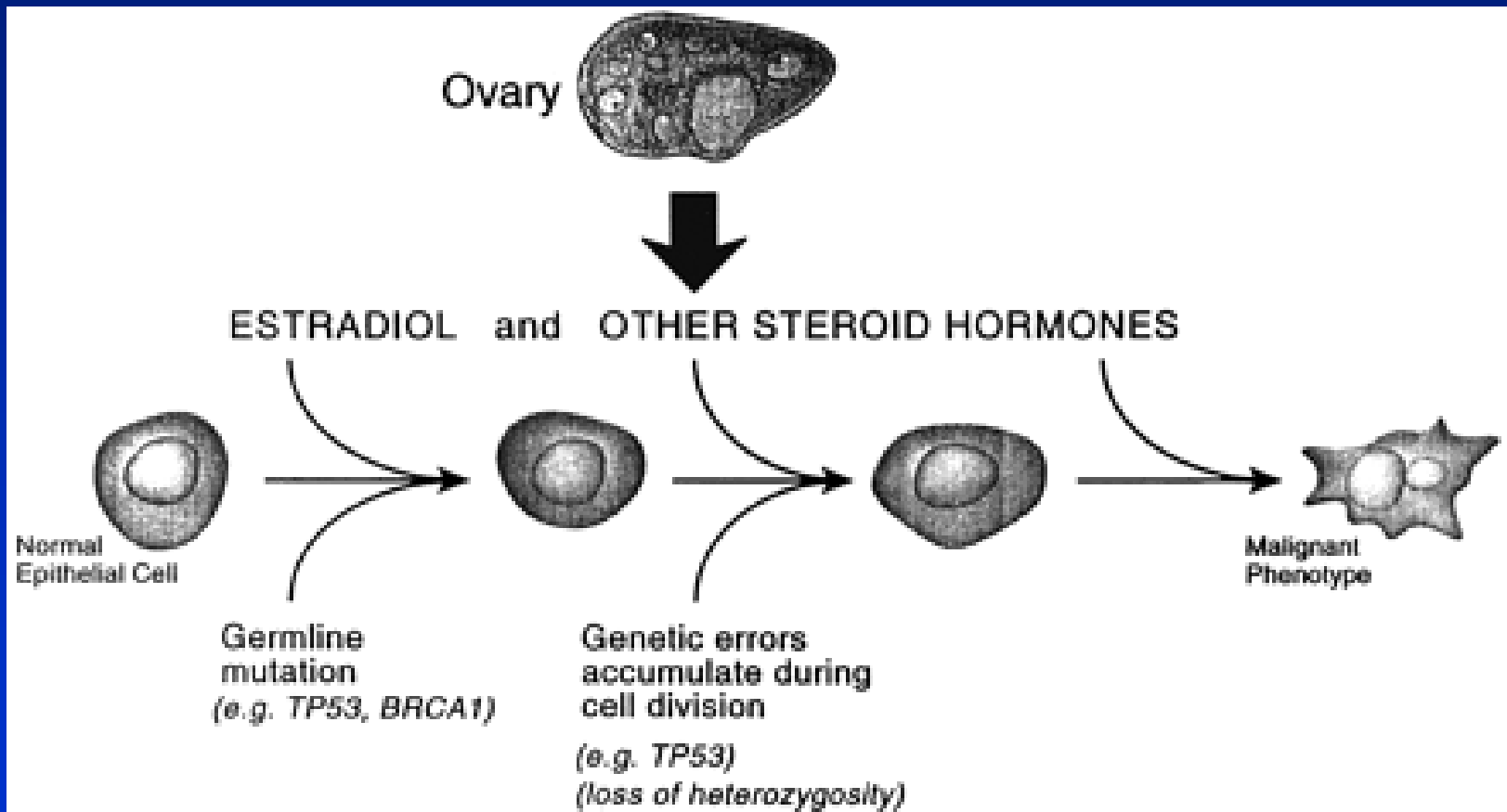


# Model působení jaderného receptoru pro tyroidní hormony

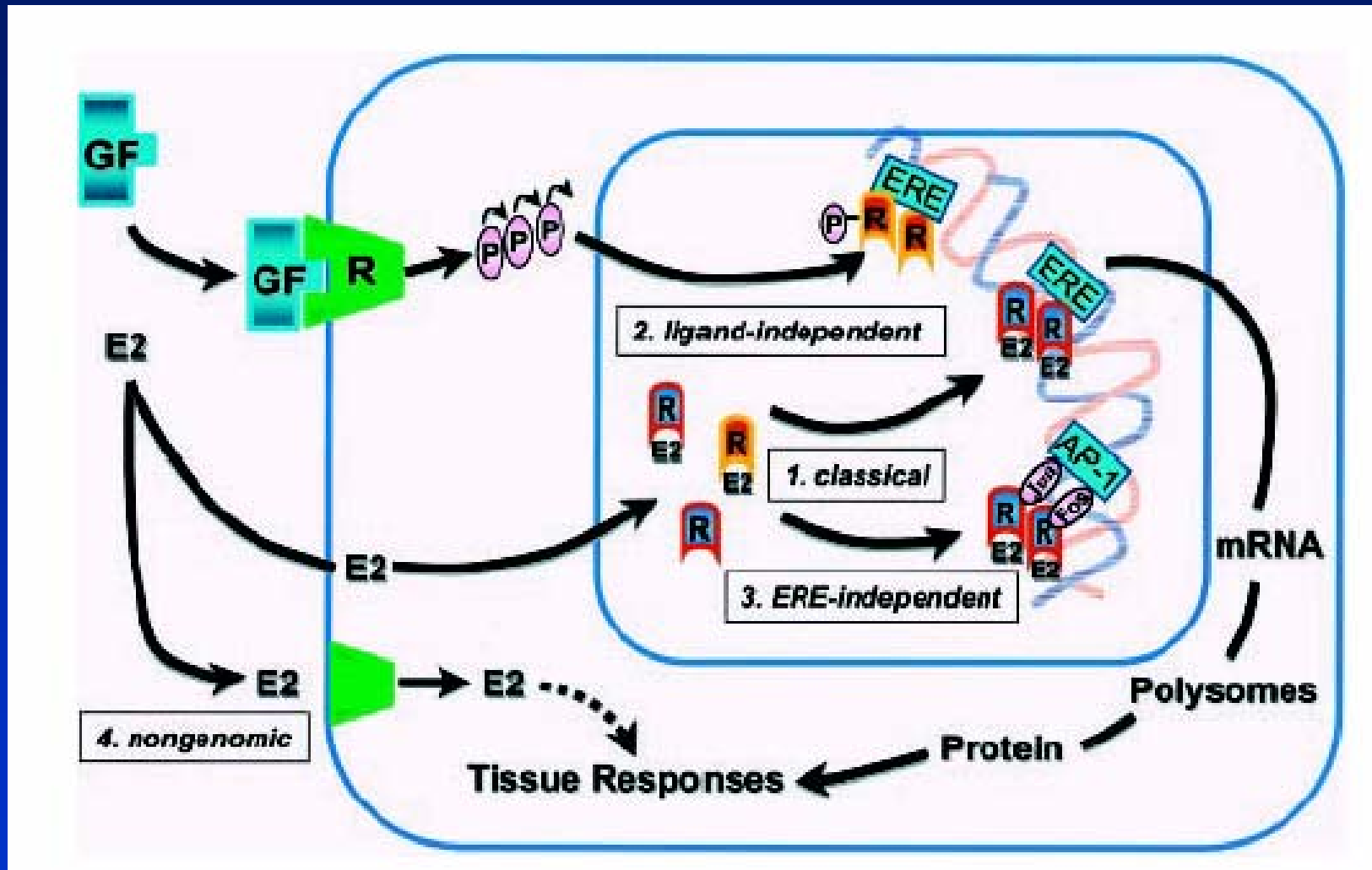


**Fig. 2.** Model of the proposed action of nuclear thyroid hormone (TH) receptors (TR). Binding of TR to TH response elements of target genes can occur in the presence (+ TH) or absence (- TH) of hormone. TR preferentially binds to DNA as a heterodimer with the retinoid X receptor (RXR). Binding to DNA results in recruitment of coactivator or corepressor protein complexes, modification of chromatin structure and the subsequent activation or repression of transcription. Note that this mode of action operates for the TR $\alpha$ 1 and TR $\beta$  isoforms. Structural changes in the carboxy-terminal domain of the TR $\alpha$ 2 isoform prevent TH binding, resulting in inhibition of transcription even in the presence of TH. ↑, process increased.

**Estradiol** a v menší míře ostatní **steroidní hormony** podporují buněčnou proliferaci, která usnadňuje fixaci genetických chyb. Zárodečné mutace v příslušných nádorově supresorových genech urychlují transformaci do maligního fenotypu.



# STIMULACE ESTROGENNÍHO RECEPTORU



GF – růstový faktor, E2 – estradiol, R-E2 – estrogenní receptor,  
ERE – responsivní element DNA, AP-1 –transkripční faktor

# Superrodina vnitrobuněčných receptorů

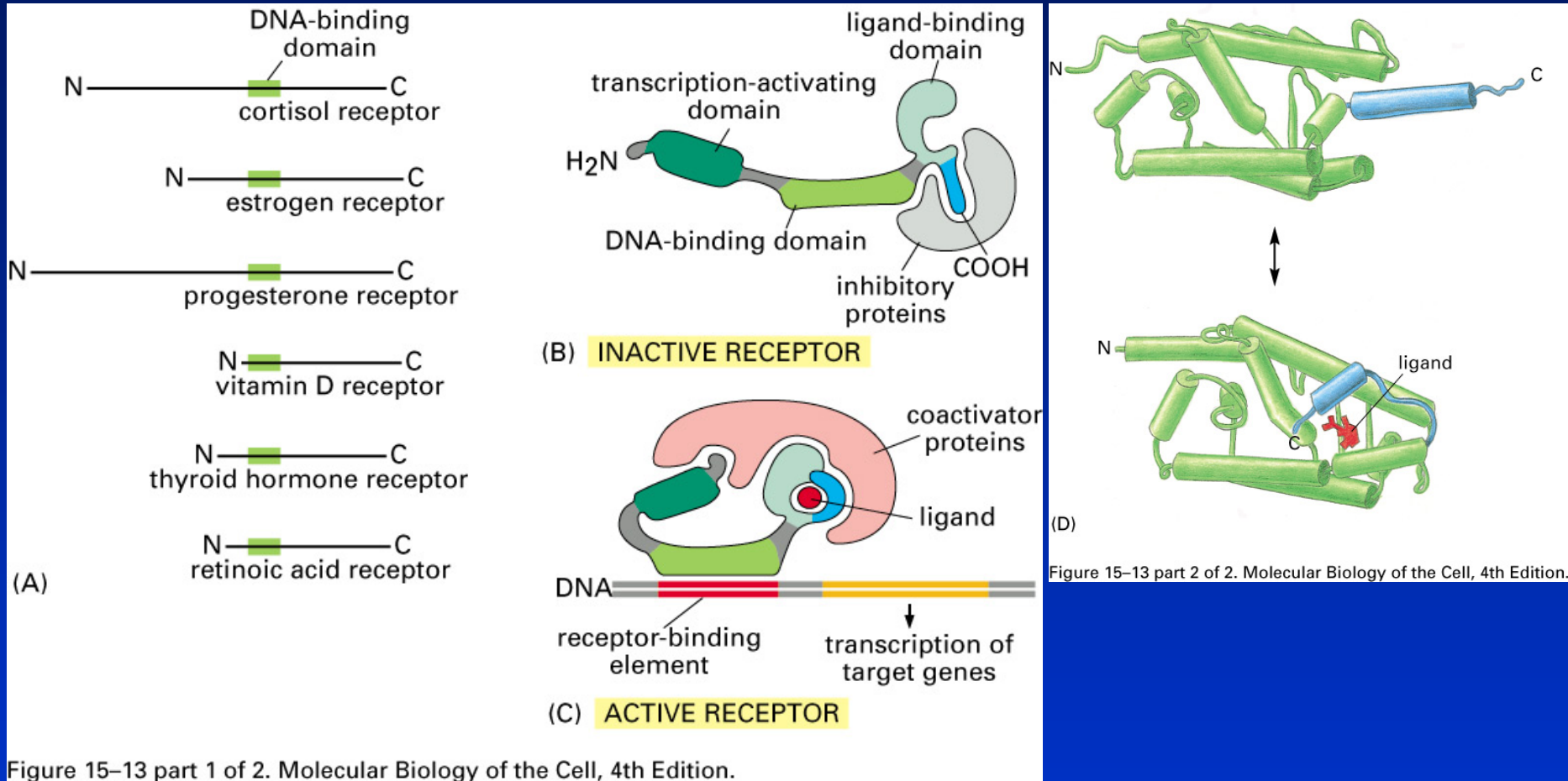


Figure 15-13 part 2 of 2. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

- (A) Podobná struktura receptorů s vazebnou doménou
- (B) Receptorový protein v inaktivní formě vázán na inhibiční proteiny
- (C) Po vazbě ligandu disociace inh. proteinu a navázání koaktivátoru k transkripci aktivující doměně receptoru
- (D) Trojrozměrná struktura domény vážící ligand bez a s navázaným ligandem. Alfa helix (modře) funguje jako víčko zajišťující polohu ligandu

# Odpověď indukovaná aktivací hormonálních receptorů

(A) EARLY PRIMARY RESPONSE TO STEROID HORMONE (B) DELAYED SECONDARY RESPONSE TO STEROID HORMONE

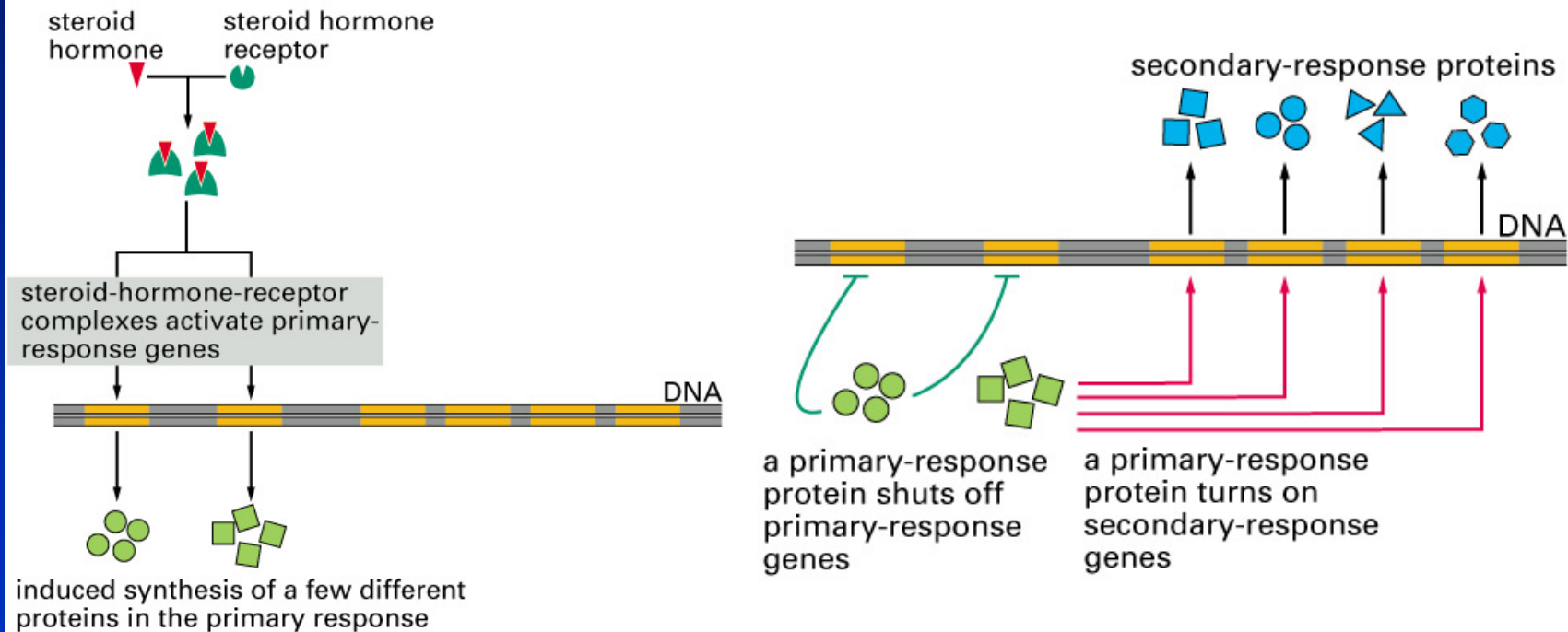


Figure 15-14 part 1 of 2. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.



## Nádory endometria

Zvýšené riziko vzniku - expozice estrogeny nevyrovnávaná progestiny.

Kombinovaná antikoncepce estrogenu a vysokých dávek progesteronu (od 21 do 28 dne cyklu) snižuje riziko.

Důležitým rizikovým faktorem je také obezita, která ovlivňuje produkci hormonů. Vysoké riziko existuje u samostatně žijících žen a snižuje se s každým těhotenstvím (vysoká hladina progesteronu).

## Nádory prsu

Estrogeny mohou indukovat a podporovat rozvoj nádorů mléčné žlázy (důkazy u hlodavců).

Riziko- kumulované působení estrogenů. Raný nástup menstruace a pozdní menopauza maximalizují počet ovulačních cyklů. Prodloužená laktace a fyzická aktivita mohou počet cyklů redukovat

Konzumace alkoholu (více než 60g alkoholu denně) - lineární vzrůst nádorů - zvyšování hladiny estrogenu v plasmě a hladinu tzv. insulin-like růstového faktoru. Primárním zdrojem estrogenu u žen po menopauze je přeměna androstenedionu na estron v tukové tkáni.

## Nádory prostaty

Důležitá je biosyntéza, aktivace, inaktivace a transport androgenů. rizikový faktor je věk a etnicita (zvýšený výskyt – Afričané, Američané)

## Exogenní hormony

Existují rozsáhlé vnější zdroje steroidních hormonů.

- hormonální náhradní terapie (HRT) a antikoncepce. Antikoncepce zahrnující estrogen a vysoké dávky progestreonu snižuje riziko vaječnicků a dělohy. HRT může zvyšovat riziko nádorů prsu, ale důkazy jsou mnohdy protichůdné. Riziko představuje zejména u žen s rodinou anamnézou nádorů prsu.

Řada přírodních látek působících podobně jako hormony (hormon-like) může vykazovat také např. estrogení aktivitu

Poznatky o úloze hormonů v karcinogenezi však neumožňují jednoduše řešit tento fenomén, protože to není tak lehce modulovatelný faktor jako třeba kouření. Jednoduše nemůžeme odstranit nebo snížit endogenní hormony.

Nové strategie pro detekci a prevenci – biomarkery zvýšeného rizika např. specifický genotyp a nová chemoprevence.

Antihormonální terapie (např. tamoxifen, finasterid) zpomaluje proces progresse.