

# Molekulární základy nádorového onemocnění

Protoonkogeny a Onkogeny  
Nádorově supresorové geny  
Imortalizace buněk



# Molekulární podstata nádorového bujení

Nádor vzniká ze společné buňky, ve které byl - mnohdy desítky let před vznikem viditelného nádoru - zahájen program neregulovaného dělení.

Maligní transformace buňky probíhá přes akumulaci mutací ve specifických třídách genů.

Existují dvě třídy genů (onkogeny a nádorově supresorové geny), které dohromady tvoří jen malou část celé genetické výbavy, ale hrají hlavní úlohu v zahájení procesu tvorby nádoru.

Ve své normální konfiguraci řídí životní cyklus buňky, tj. sled dějů, při kterých se buňka zvětšuje a dělí.



# Protoonkogeny, onkogeny, nádorové supresory

**Protoonkogeny** jsou normální buněčné geny mající základní význam ve fyziologii buňky.

Hrají úlohu především v regulaci životního cyklu buněk:

- Buněčného cyklu
- Buněčné proliferace
- Diferenciace
- Apoptózy

V průběhu evoluce dobře konzervovány a jejich přítomnost v normálních buňkách všech vyšších organismů předpokládá, že mají základní význam v buněčné fyziologii.

Kódují proteiny, které hrají klíčovou na různých úrovních **integrace mitogenních signálů nesených růstovými faktory a hormony**.

Jsou-li modifikovány, ať na strukturální nebo kontrolní úrovni, začnou se chovat jako **onkogeny a podporují vývoj nádoru**.

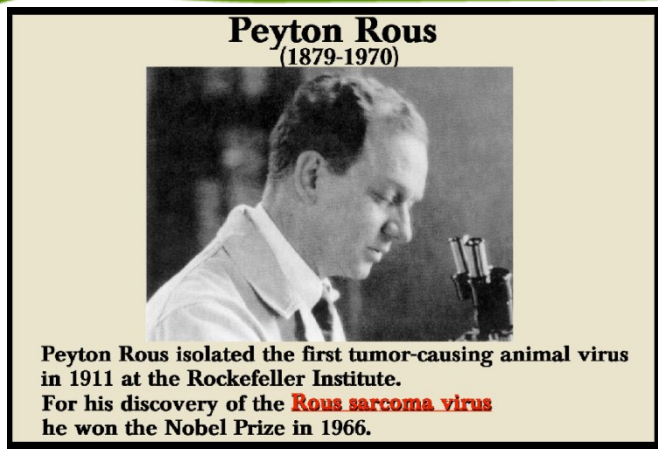
**Onkogeny** jsou mutované nebo aktivované protoonkogeny

Proces karcinogeneze zahrnuje změněné exprese nebo funkce protoonkogenů na různých stupních transdukce signálů.

**Nádorově supresorové geny** zabraňují abnormální buněčné proliferaci a ztráta jejich funkce podporuje růst nádorů (pRB, p53).



## Objev onkogenů, onkogenní viry



Byla objevena řada genů odpovědných za vývoj nádorů. Na porozumění maligní transformaci má zásluhu zejména široká škála dřívějších prací s onkogenními viry.

První tzv. **Onkogen s r c** (*sarcoma*) byl izolován z viru Rousova sarkomu u kuřat. Virus Rousova sarkomu patří mezi **retroviry** a má dvě rozdílné části: část kódující proteiny odpovědné za replikaci viru a část kódující **s r c** gen umožňující vznik nádorů *in vivo* u kuřat. Normální kuřecí genom obsahuje příbuzný gen *c-src*.

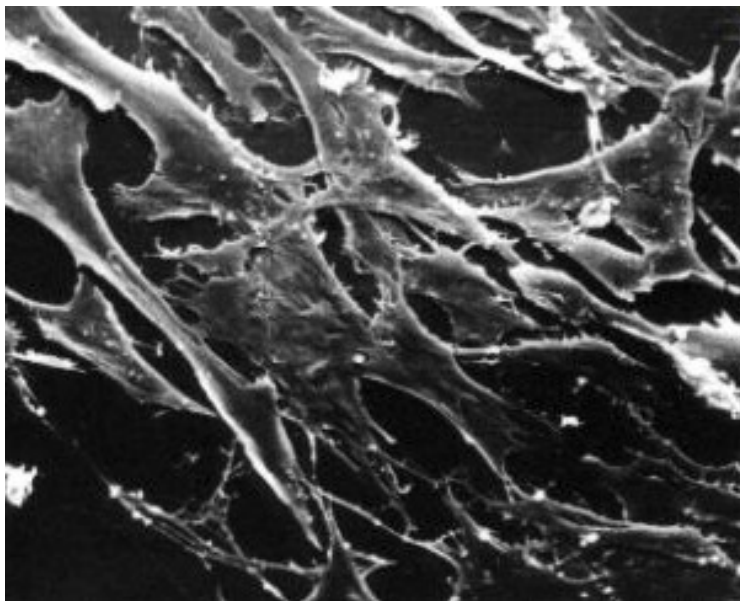
Později se ukázalo, že řada retrovirů je onkogenních. Bylo též prokázáno, že *src* není jednoznačně retrovirový gen, ale spíše téměř přesná kopie genu nalezeného ve všech kuřecích buňkách.

Tento normální gen, tzv. **protoonkogen** je v retroviru modifikován (aktivován) tak, že působí po přenesení do buněk nádor.

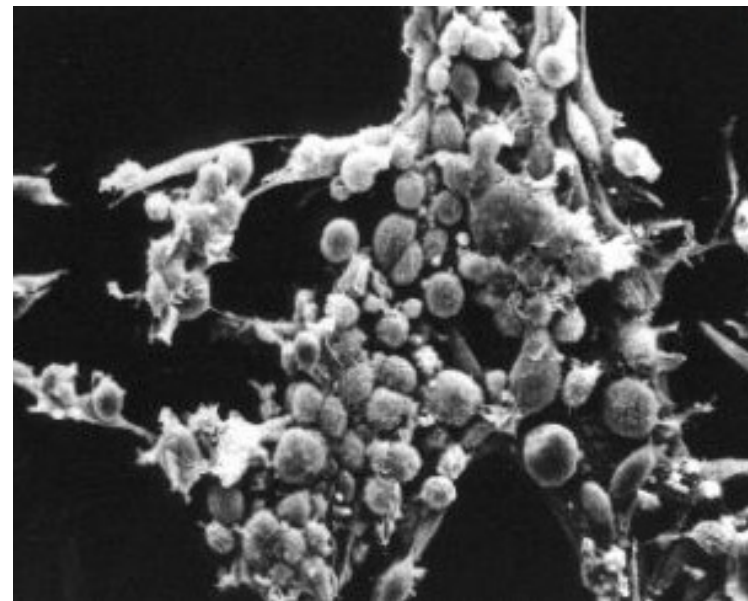
Objev s onkogeny příbuzných sekvencí v eukaryotickém genomu stimuloval úsilí transformovat normální buňky DNA stejným způsobem jaký užívají retroviry.



# Normální a transformované myší fibroblasty



buňky normální



buňky transformované virovou DNA



# Charakterizace (proto)onkogenů

Protoonkogeny lze dělit podle :

➔ lokalizace jejich produktu na ty, které kódují

- 1) sekreční proteiny
- 2) proteiny buněčného povrchu
- 3) cytoplasmatické proteiny
- 4) jaderné proteiny

➔ funkce jejich produktů na

- 1) růstové faktory (např. sis, hst),
- 2) receptory pro růst. faktory (např. fms, kit, erb B),
- 3) cytoplasmatické proteiny - protein kinázy (např. raf) a G-proteiny (např. ras),
- 4) jaderné proteiny (např. myc, myb, fos, jun)

**Jaderné protoonkogeny** jako jsou c-myc, c-fos, c-jun, c-myb tzv. **geny rané odpovědi** (*immediate early genes*) a jejich produkty jsou proteiny vážící se na DNA a fungující jako tzv. **transkripční faktory**, které regulují transkripci pozdních genů.

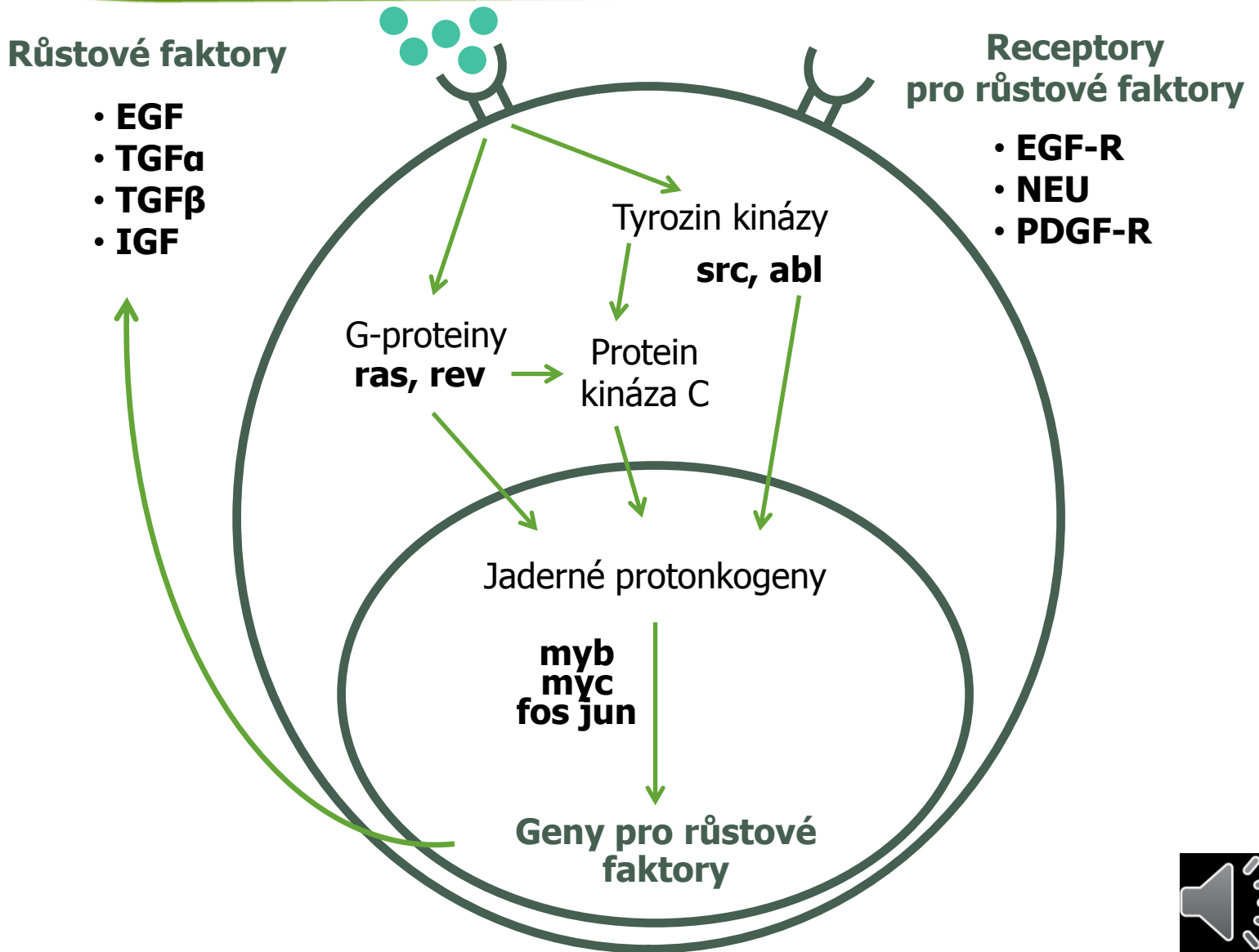
Jsou většinou **aktivovány overexpresí**, která může být **indukována různými způsoby**:

- **translokací** (Burkitt lymphoma)
- **inercí retroviru** (spíše v experimentálních systémech)
- **amplifikace genů** - to je obecný mechanismus aktivace jaderných protoonkogenů a byla pozorována u řady nádorů.



# Přenos signálů a růstová regulace v eukaryotických buňkách

## reprezentativní protoonkogeny v signálních drahách



## Růstová stimulace a inhibice

Mnoho protoonkogenů kóduje proteiny mající vztah k růstově stimulačním signálům přecházejících z vnějšího prostředí do nitra buňky.

Růst buňky je deregulovaný, jestliže mutace v protoonkogenu způsobí trvalou aktivaci růstově stimulační dráhy.

Toto souvisí se signály, které si navzájem předávají buňky v tkáních. Jedny buňky uvolňují růstové faktory, (glyko) proteiny, které se pohybují mezi buňkami a po vazbě na vhodný receptor na povrchu jiných buněk vyvolávají kaskádu dějů, které přenáší tento signál přes cytoplazmu až do jádra.

V jádře pak proteiny nazývané transkripční faktory odpovídají tím, že aktivují řadu genů, které pomáhají buňce procházet buněčným cyklem.

Podobně funguje i přenos růstově inhibičního signálu zprostředkovaného proteiny kódovanými nádorově supresorovými geny.

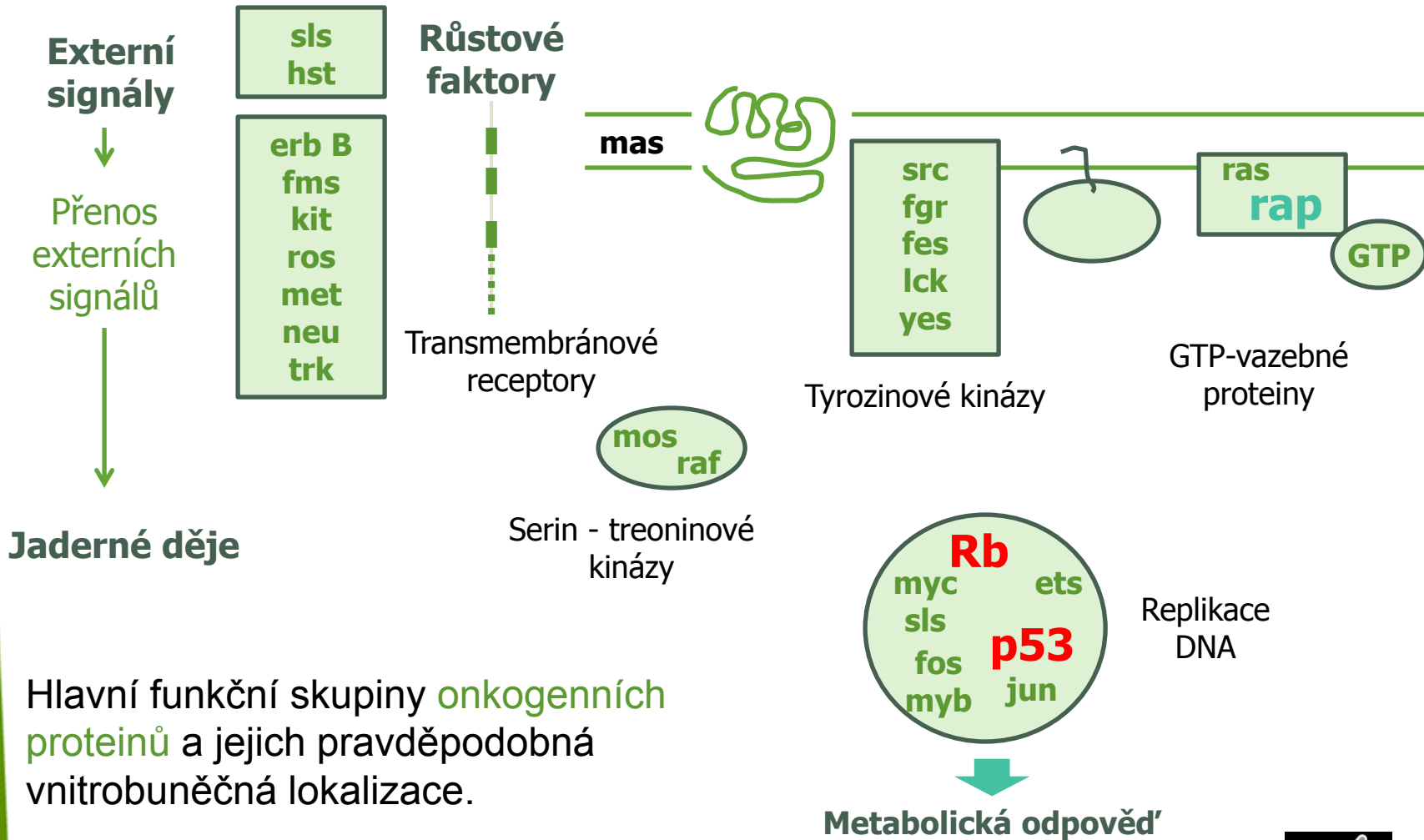
V normální buňce je rovnováha stimulačních a inhibičních signálů pečlivě regulována, protože to souvisí s regulací buněčného cyklu, který je rozhodující pro buněčnou proliferaci a diferenciaci.

V nádorové buňce je v důsledku změn v signálních drahách organizace buněčného cyklu narušena.





# Onkogeny a nádorově supresorové geny



Hlavní funkční skupiny onkogenních proteinů a jejich pravděpodobná vnitrobuněčná lokalizace.

**Nádorově supresorové geny**



## Mutace podle funkce

Mutace protoonkogenu vedoucí k transformaci můžeme funkčně rozdělit do dvou tříd:

- **získání funkce (*gain-of-function*)**

aktivita protoonkogenu vzrůstá a má za následek abnormální nebo nadměrnou růstovou stimulaci

- **ztráta funkce (*loss-of-function*)**

vede k inaktivaci represorové složky, která normálně negativně ovlivňuje buněčnou proliferaci (nádorově supresorové geny - p53, RB, geny pro antiproliferační molekuly -TGF  $\beta$ , TNF $\alpha$ , interferon  $\gamma$ )

V obou případech je **výsledkem nadměrná stimulace růstu.**



# Geny kritické pro vývoj nádorů spadají do dvou kategorií: dominantní a recesivní

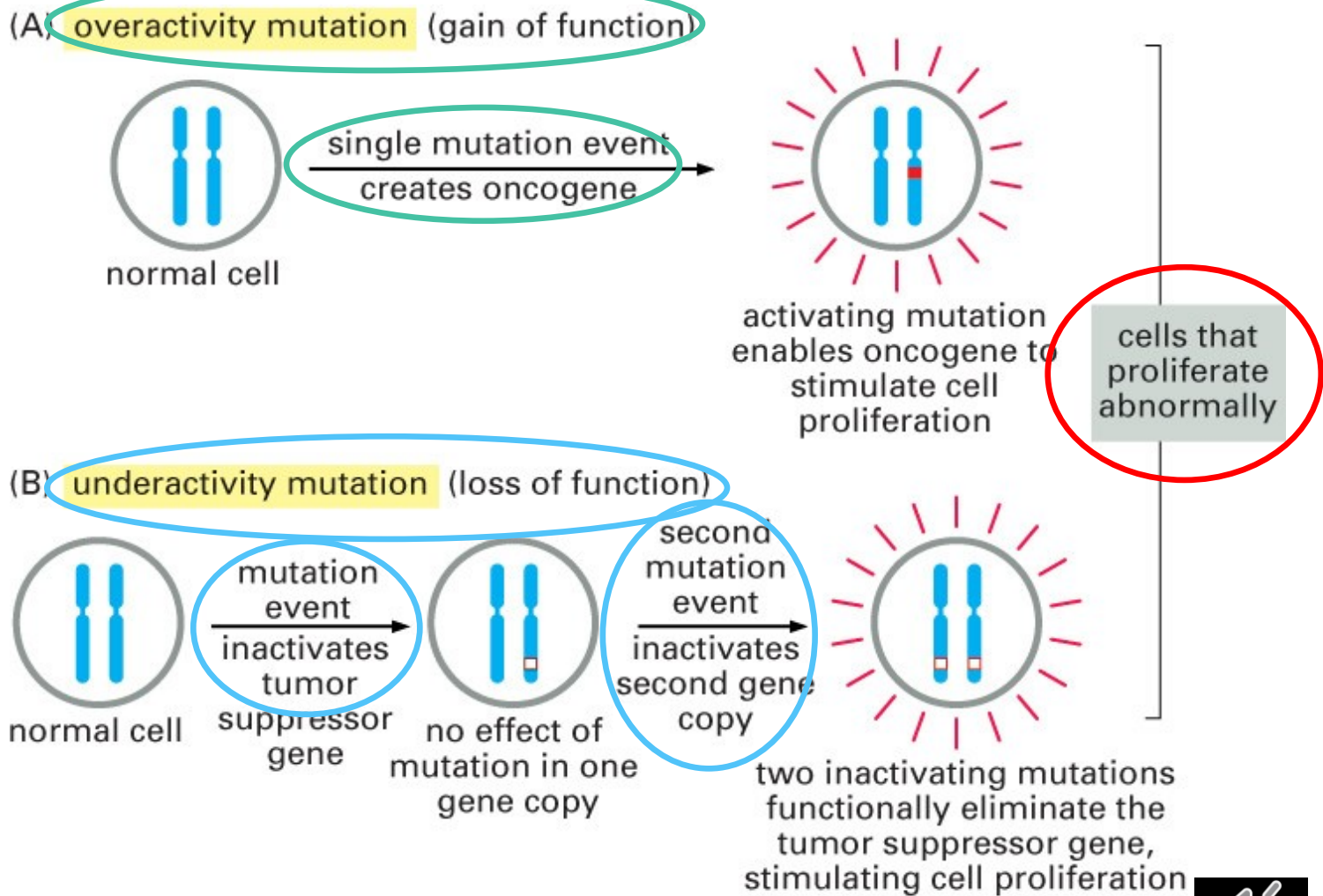


Figure 23–24. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.



# Tři způsoby aktivace a změny protoonkogenu v onkogen

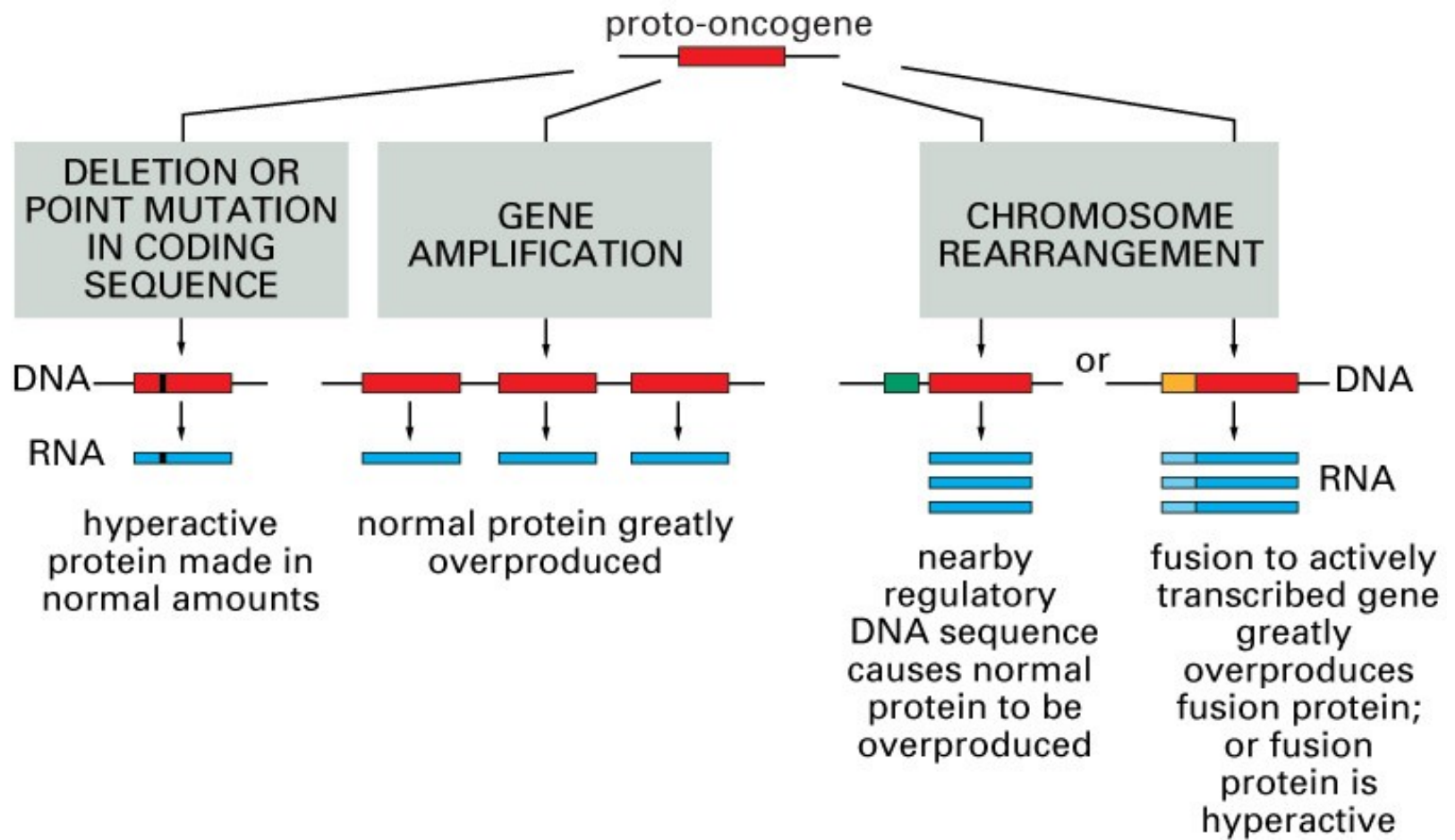
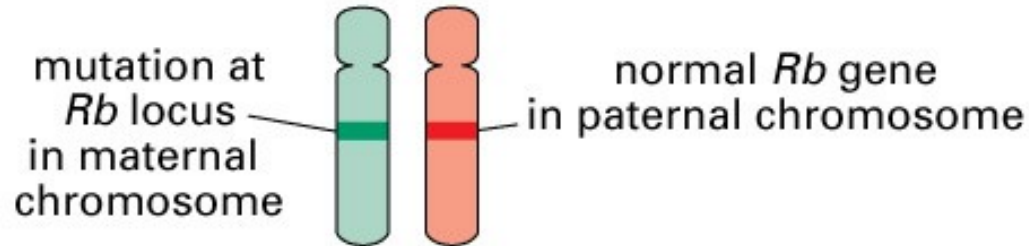


Figure 23–27. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.



# Šest způsobů ztráty zbývající dobré kopie nádorově supresorového genu

HEALTHY CELL WITH ONLY 1 NORMAL *Rb* GENE COPY



POSSIBLE WAYS OF ELIMINATING NORMAL *Rb* GENE

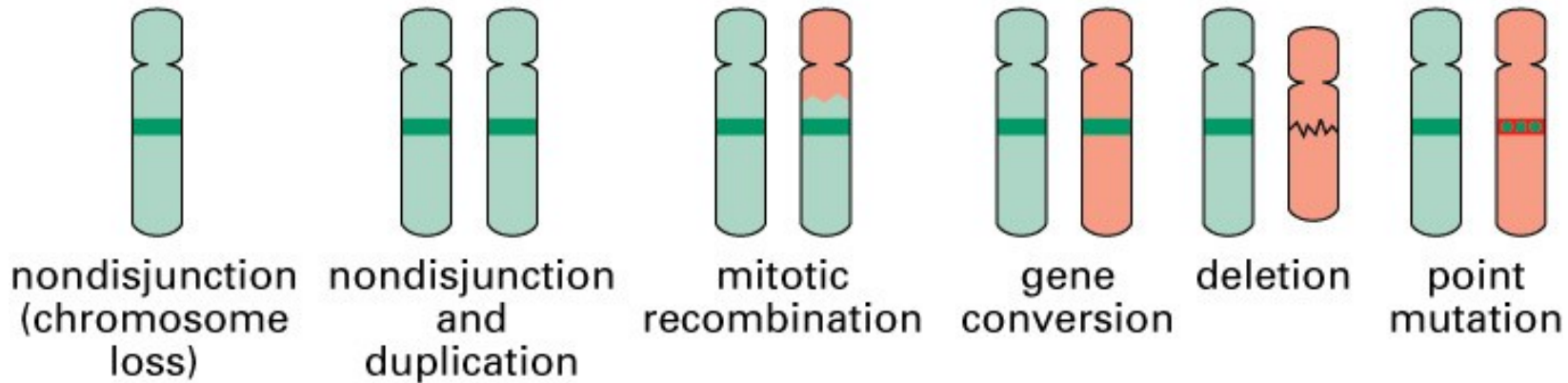
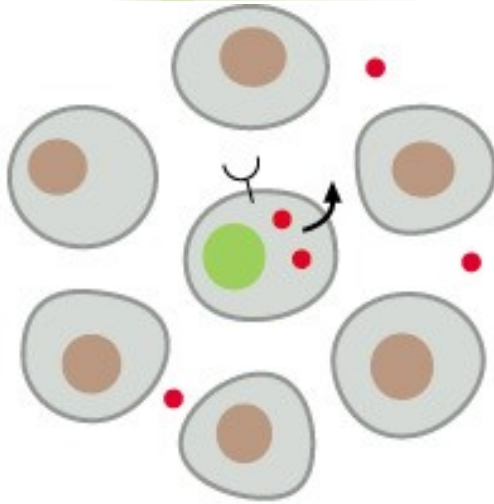


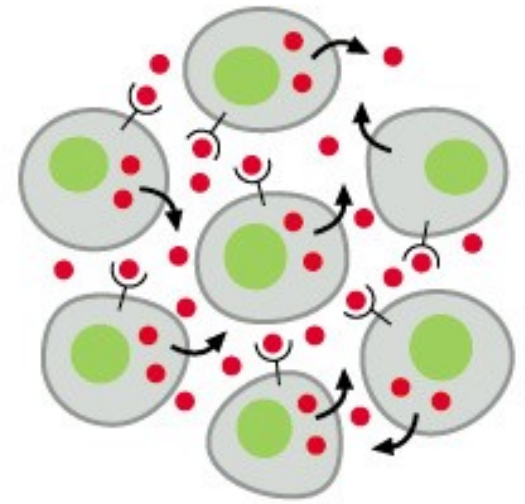
Figure 23–29. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.



## Autokrinní signál



Signál pouze z jedné buňky – buňka obdrží slabý autokrinní signál



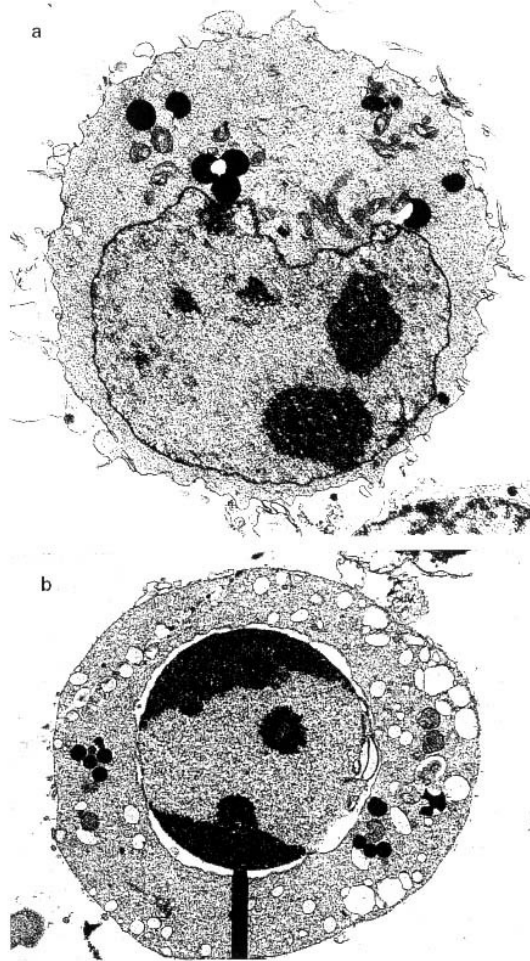
Ve skupině stejně signálujících buněk dostává každá buňka silný autokrinní signál

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

Při buněčné transformaci a karcinogenezi se uplatňují **autokrinní mechanismy** (vznik autokrinní smyčky) - neplánovaná produkce růstových faktorů buňkami nesoucími odpovídající receptory nebo aberantní exprese recep



# Zpětnovazebné mechanismy kontroly b. dělení



Buňka je vybavena také **zpětnovazebnými mechanismy**, které mohou působit proti neobvyklým změnám v procesu bun. dělení.

**Apoptóza** - schopnost buňky spáchat za určitých podmínek „sebevraždu“, tj. jestliže její základní komponenty jsou porušeny nebo jestliže je její kontrolní systém deregulován. Tak působí např. poškození chromozomální DNA.

V tomto procesu se účastní také **specifické geny** např. **p53** nebo **bcl-2**. Mutace těchto genů pak způsobují **poruchy apoptózy**. Bylo zjištěno, že neschopnost apoptózy přispívá ke vzniku nádorů a k jejich **rezistenci k terapii**.



## Shrnutí molekulárně genetické podstaty nádorového onemocnění

- primární pro vznik nádoru jsou změny vyvolané jak **genetickými** (mutace v DNA) tak **negenetickými příčinami** (ovlivnění exprese genů)
- karcinogeneze je **několikastupňový proces založený na poruše genetické homeostázy** a pouze dílčí změna v kterémkoliv článku ke vzniku nádoru nevede
- ke vzniku nádoru může vést jen **kombinace poruchy několika různých mechanismů**, přičemž cesty, kterými se tak děje mohou být velmi rozdílné
- byly nalezeny velké **individuální a mezidruhové rozdíly i tkáňová a orgánová specifita** ve spojitosti se vznikem nádorů
- na vzniku nádoru se mohou významně podílet **látky z vnějšího prostředí**





## Typy genů zásadní pro rozvoj nádorů

„**Gatekeepers**“ – **recesivní** geny, které **přímo** regulují (limitují) růst nádorů buď inhibicí jejich růstu nebo indukci jejich smrti.

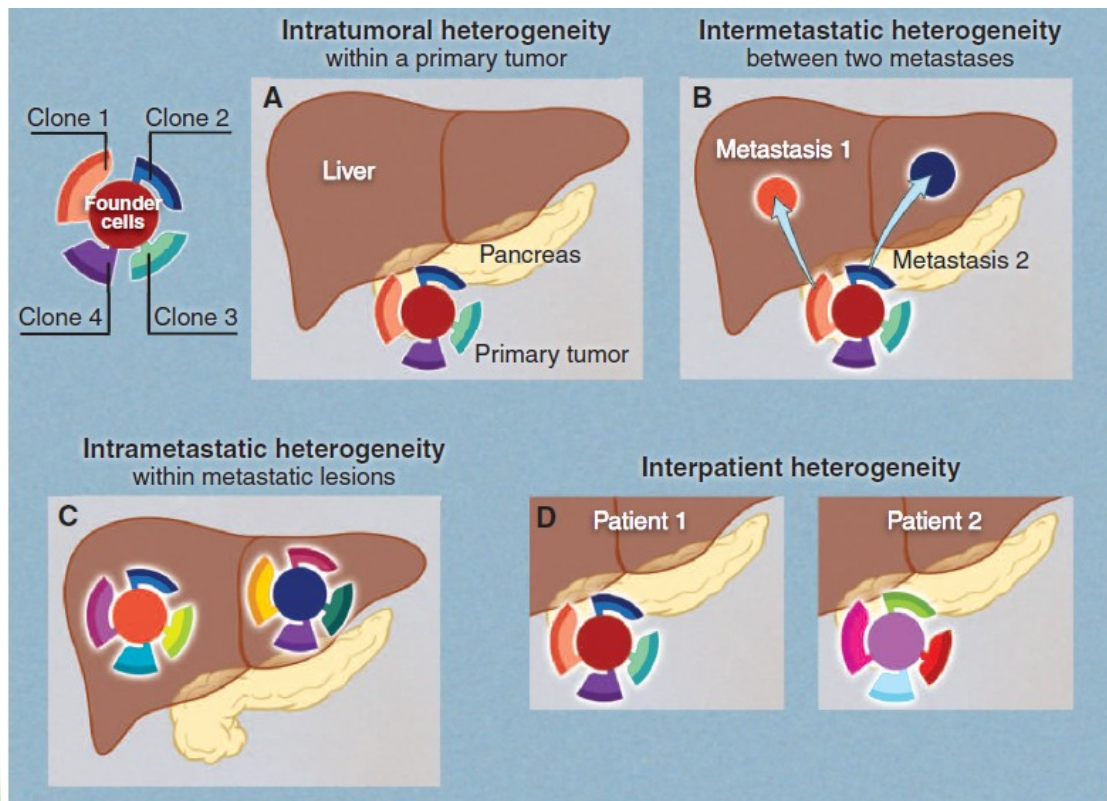
„**Caretakers**“ - jejich inaktivace navozuje genetickou nestabilitu a ta pouze **nepřímo** indukuje růst nádorů zvyšováním mutační rychlosti.

APC, p53 - jsou zároveň „gatekeepers“ i „caretakers“



# 4 typy genetické heterogenity nádorů

Primární nádor pankreatu a jeho metastázy v játrech



Mutace primárního nádoru vytváří **klonální heterogenitu** (základní mutace a 4 subklony).

- A) **Intratumorální heterogenita** – mezi buňkami prim. nádoru
- B) **Intermetastatická heterogenita** – mezi různými metastázami téhož pacienta
- C) **Intrametastatická heterogenita** – mezi buňkami každé rostoucí metastázy
- D) **Heterogenita mezi nádory** různých pacientů. Mutace v základní buňce nádoru jsou zcela odlišné.



## „Oncogene addiction“

Nádorové buňky obsahují mnohonásobné genetické a epigenetické abnormality. Přesto je mnohdy jejich růst a přežití narušeno inaktivací jednoho či několika málo onkogenů (**oncogene addiction**).

Identifikace této „**Achilovy paty**“ u specifických nádorů je základem **cílené molekulární terapie** (např. aktivace c-myc u hemopoetických buněk vede k T-buněčné či myeloidní leukémii).

Mnohastupňový proces karcinogeneze není jen prostým součtem účinků aktivace mnoha onkogenů a inaktivace mnoha nádorových supresorů. Proteiny kódované těmito geny hrají často **mnohonásobnou úlohu ve složitých a interagujících sítích signálové transdukce** v buňkách.

Na těchto poznatcích je založena terapeutická účinnost léků zasahujících specifické onkogeny:

Trastuzumab (Herceptin) – protilátka proti receptorové tyrosin kináze HER-2/NEU u pacientů s nádory prsu

Imatinib – proti bcl-abl onkogenu u CML

Gefitinib a erlotinib – proti receptoru pro EGF u nádorů plic (NSCLC), pankreatu a glioblastomu.

**Využívá se rovněž konceptu tzv. syntetické letality** – při mutaci jednoho genů buňka přežívá, ale mutace v obou genech způsobí buněčnou smrt.



# Souhrn

- ▶ Většina lidských nádorů je způsobena více postupnými změnami , které se vyvíjejí v průběhu 20-30 let
- ▶ Každá z těchto změn přímo nebo nepřímo zvyšuje poměr mezi buněčným dělením a smrtí, tj. každá změna způsobuje selektivní růstovou výhodu v dané buňce
- ▶ Předpokládá se, že existuje asi 140 genů, jejichž mutace přispívají k vývoji nádorů (tzv. Mut-driver genes). Jsou pravděpodobně další geny (Epi-driver genes), které jsou změněny epigenetickými mechanismy a způsobují selektivní růstovou výhodu
- ▶ Známé driver geny fungují přes desítky signálních drah, které regulují 3 zásadní buněčné procesy: určení osudu buňky, buněčné přežití a udržení genomu
- ▶ Každý individuální nádor (dokonce stejného histopatologického subtypu) se liší s ohledem na své genetické změny, ale dráhy ovlivněné v různých nádorech jsou podobné
- ▶ Genetická heterogenita mezi buňkami jednotlivých nádorů vždy existuje a ovlivňuje odpověď na terapii
- ▶ V budoucnosti by příslušný plán terapie pro nádorového pacienta měl vycházet z odhadu složek jeho základního genomu a genomu jeho nádoru
- ▶ Informace ze studia nádorového genomu mohou také pomoci zlepšit metody pro prevenci a brzkou detekci nádorů, což je základní pro snížení úmrtnosti



## Doplňující články ke studiu

- ▶ Weinstein IB, Joe A., Oncogene addiction, Cancer Research 2008, 9, p. 3077
- ▶ Felsher DW, Oncogene addiction versus oncogene amnesia: perhaps more than just a bad habit? Cancer Research 2008 9, p. 3081
- ▶ Bodmer W., Genetic instability is not required for tumor development, Cancer Research 2008 10 p. 3558
- ▶ Loeb LA et al. Cancers exhibit a mutator phenotype: Clinical implications, Cancer Research 2008 10, p.3551
- ▶ Felsher DW, Cancer Res 2008, 68, 3081-6: Oncogene addiction versus oncogene amnesia: perhaps more than just a bad habit?
- ▶ Vicente-Dueñas C et al., EMBO J 2013, 32, 1502-1513 Function of oncogenes in cancer development: a changing paradigm
- ▶ Bert Vogelstein et al., Science 2013, 339, 1546-1558: Cancer Genome Landscapes
- ▶ E-skripta Genotoxicita a karcinogeneze (J. Hofmanová) – str. 35-46

# Imortalizace buněk

**je nedílnou součástí karcinogeneze a zajišťuje neomezenou proliferaci buněk.**

Existuje obranný **vestavěný buněčný** mechanismus proti neustálé proliferaci, který **sčítá a limituje celkový počet dělení buňky.**

Normální somatická buňka má omezený počet dělení, tj. limitovanou schopnost proliferovat a nastává ireverzibilní zástava růstu, tzv. **replikativní stárnutí (senescence) a smrt.**

Molekulárním nástrojem tohoto sčítání jsou segmenty DNA na koncích chromosomů tzv. **telomery**. Ty se při každém dělení zkracují a když dosáhnou kritické délky dochází k stárnutí a krizi. Jestliže tento sčítací systém funguje v nádorové buňce řádně, její nadměrná proliferace je přerušena předtím, než je nádor příliš velký.

Aktivací genu, který kóduje enzym **telomerázu**, který není v normálních buňkách, ale byl nalezen v nádorových buňkách, však dochází k **obnově telomerických segmentů** a to umožňuje buňce se nekonečně množit, tj. stát se nesmrtelnou.

**Imortalizace** zahrnuje také **inaktivaci specifických nádorově supresorových genů** jako jsou **RB a p53**, které se účastní regulace přechodu G1-S fáze buněčného cyklu a indukce apoptózy i dalších genů spojených s buněčným cyklem a apoptózou.



# Telomery

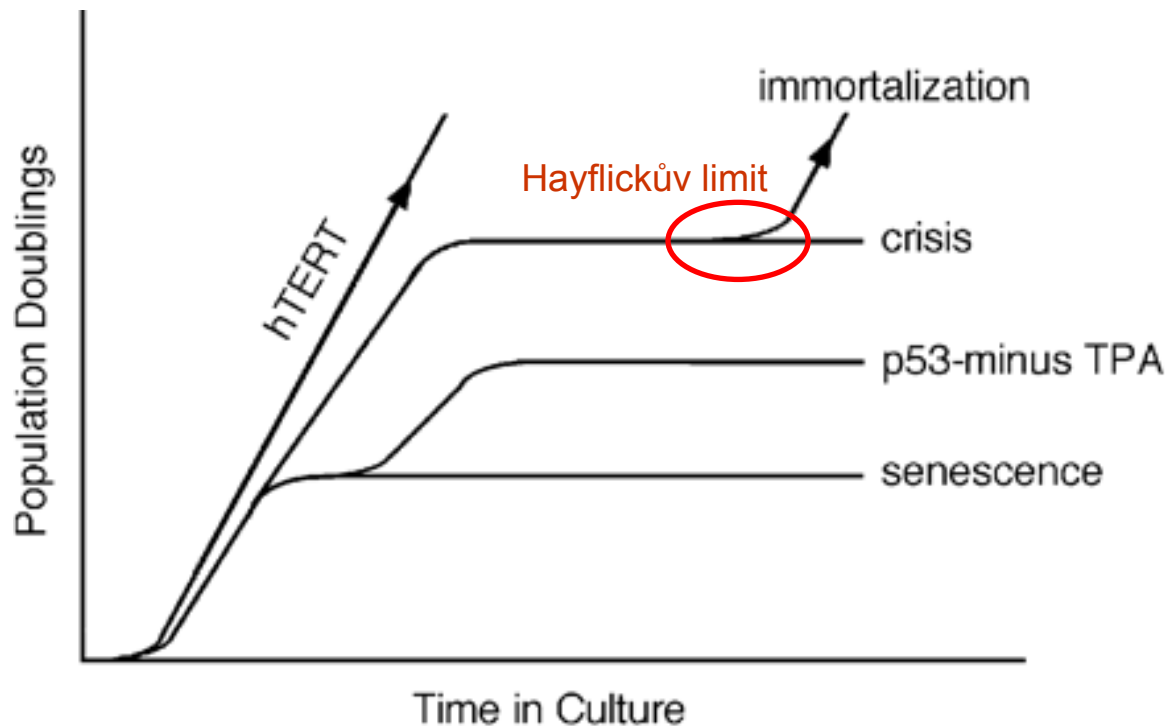
vysoce konzervované nukleoproteinové komplexy přítomné na koncích chromozómů a obsahují **tandemové opakující se sekvence DNA bohaté na guanin (TTAGGG)** obalené specifickými na DNA se vázajícími proteiny. Telomery tvoří **protektivní čepičku kolem genomové DNA** a zabraňují chromozomálním ztrátám a aberantním fúzím během mitotického cyklu. **Telomery se zkracují s dalšími buněčnými děleními**, což může způsobit genovou nestabilitu a změněnou genovou expresi.

Buňky procházejí **krizovým stadiem (Hayflickův limit)** nebo umírají. Zkracování telomer vybudí proliferativní stárnutí přes **aktivaci kontrolních bodů pRB a p53**, což vede u divokých typů p53 k zástavě proliferace. Dochází k bariéře v proliferaci charakterizované **dysfunkcí telomer, extrémní genomovou nestabilitou a rozsáhlou smrtí buněk** mechanismy závislými i nezávislými na p53.

**Délka telomer koreluje s buněčným stárnutím**, ale neexistují žádné důkazy pro jasnou korelaci na organizmální úrovni a korelace s délkou života člověka či jiných druhů.



# Stadium terminální proliferační zástavy (TPA)



Normální buňky absolvují určitý počet dělení než navždy opustí buněčný cyklus a zůstanou ve viabilním neproliferujícím stavu – **senescence**. Při inaktivaci p53 se tyto buňky ještě nějakou dobu dělí a pak zastavují buněčný cyklus (p53-minus TPA). Při narušení jak p53 tak pRb/p16 (např. přítomností virových onkoproteinů), buňka obejde stav senescence a následně je zastavena ve stavu **krize**. Vyjíměčně (1 buňka z  $10^7$ ) může překonat krizi a stát se nesmrtelnou. Transdukce některých normálních buněk s expresním konstruktem hTERT může vyústit v **expresi telomerázy** a obejít stav senescence.





## Heterogenita délky telomer

odráží genetické rozdíly a komplexní rovnováhu mezi procesy, které vedou k degradaci a těmi, které prodlužují telomery.

Např. buňky se sebeobnovnou kapacitou mají delší telomery než diferencované nebo telomery lab. myší jsou delší než u člověka.

Telomery jsou kratší u lidských somatických tkání ze starších lidí než u mladších jedinců nebo u zárodečných buněk.

Děti s genetickými nemocemi projevujícími se rychlým stárnutím tzv. **progerickým syndromem** (Down, Werner, At. telangiectasia) umírají v raném věku s tělem 90ti letých a jejich telomery jsou drasticky zkráceny.



## Proces imortalizace buněk

**Imortalizované buňky** vznikající z krizového stadia (inaktivací p53 a pRB, overexpresí cMyc a Ras a v důsledku vážné genové nestability) obnovují funkci telomer **aktivací telomerázy**, alternativním telomery udržujícím mechanismem (ALT) nebo jiným adaptivním mechanismem.

Ve skutečnosti mají **nádorové buňky kratší telomery než jejich odpovídající normální buněčné typy**. Tyto telomery se dále zkracují během progresu nádoru a u myších exp. modelů, jsou zkrácené telomery spojeny se zvýšenou genetickou nestabilitou a zvýšenou nebo redukovanou spontánní malignitou v závislosti na genetickém kontextu.

Mnoho faktorů (genetických, nutričních, hormonálních, environmentálních, farmakologických) může modulovat udržování telomer a potenciál buněčného života.



# Telomeráza

Telomery nejsou udržovány normálním replikačním procesem. U kmenových, nádorových a imortalizovaných buněk, je zkracování telomer zastaveno aktivací

**Telomerázy - reverzní transkriptázy**, která rozšiřuje telomerické TTAGGG opakované sekvence.

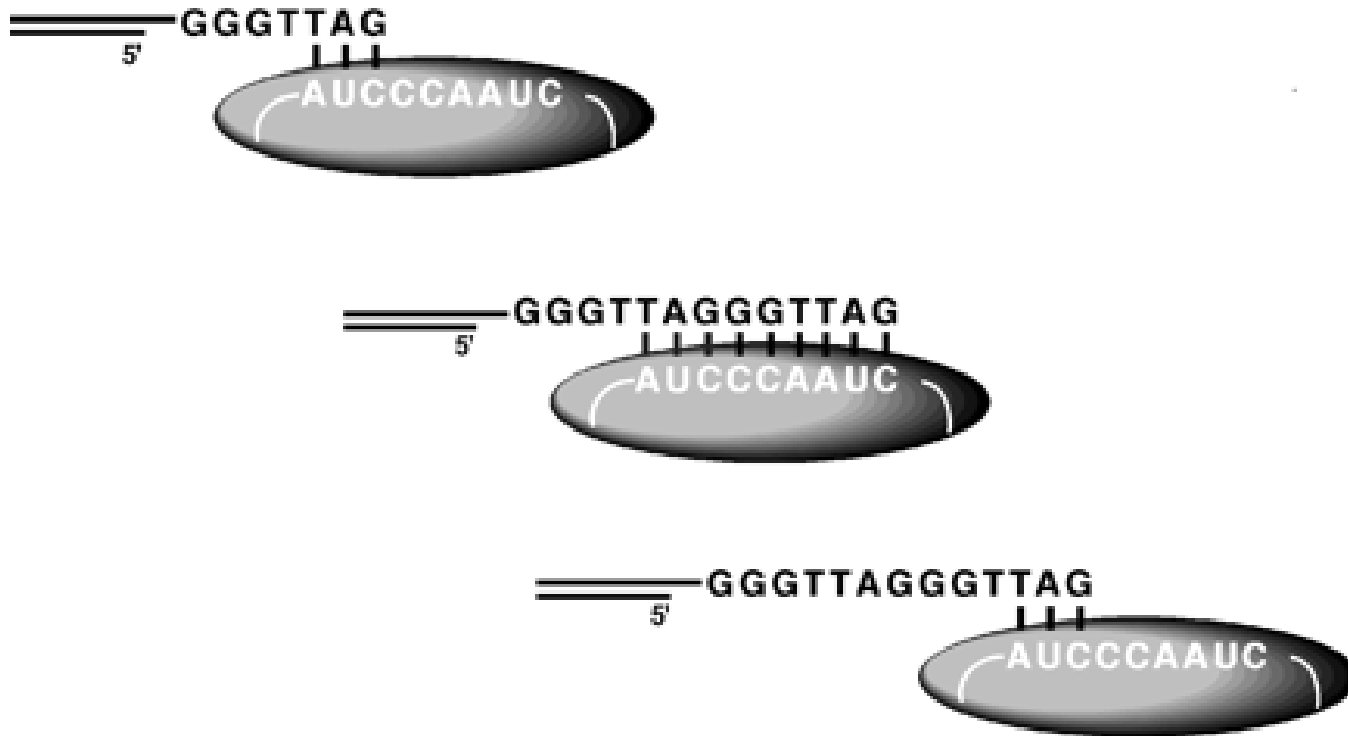
### 3 hlavní složky:

- s telomerázou spojený protein TLP1
- telomerázovou RNA -hTR
- telomerázovou katalytickou jednotku TP2 - lidská telomerázová reverzní transkriptáza.

Telomeráza používá svou RNA k navázání na telomery, zatímco katalytická proteinová jednotka syntetizuje DNA přímo na koncích chromozómů reverzní transkripcí templátu RNA.



# Rozšiřování na guanin (G) bohatých telomerových vláken telomerázou



Holoenzym **telomeráza** obsahuje proteinové subjednotky včetně katalytické subjednotky s aktivitou **reverzní transkriptázy** a molekulu RNA, která slouží jako templát pro přidání **opakujících se motivů TTAGGG**.



## Změny telomerázové exprese a aktivace

- ➔ Telomeráza je vysoce exprimována ve většině nádorů a kmenových buněk, středně v hyperplastických buňkách a velmi nízká nebo žádná v normálních diferencovaných tkáních a postupně se snižuje s věkem.
- ➔ Její exprese je spojena s vysokým proliferačním indexem a obnovným tkáňovým potenciálem, agresivitou nádorů, vysokým histopatologickým gradem a s proliferací cévního endotelu.
- ➔ Telomerázová aktivace a overexprese je často nezbytným a raným dějem v mnohastupňové karcinogenezi: vzrůstá rychle při chemické karcinogenezi a po zkrácení telomer. Telomeráza není ani onkogen ani nádorově supresorový gen, ale je regulována nahoru nebo dolů mnoha faktory a stává se důležitým predisponujícím dějem u karcinogeneze nebo cílené nádorové terapie.



# Homeostáza systému telomery – telomeráza

je komplexní a je svázána s genetickými a environmentálními faktory.

Řada faktorů telomerázovou aktivitu

➔ snižuje

např. diferenciační činidla, epigallocatechin gallate (z čaje), antineoplastické látky - cisplatina, doxorubicin, protein fosfatáza 2, MAPK, tamoxifen, androgeny, volné radikály, inhibitory reverz. transkriptázy

nebo

➔ zvyšuje

např. chemické karcinogeny, mutace telomerických sekvencí, gamma záření, PKC, EGF, estrogeny



# Vztahy mezi telomerázovou aktivitou a nádorovým onemocněním

jsou složité a jen částečně objasněné. Telomeráza může paradoxně buď podporovat nebo inhibovat tvorbu nádorů v závislosti na genetickém kontextu.

U nádorových buněk jsou telomery kratší a telomerázová aktivita obvykle následuje po zkracování telomer.

Ztráta funkce telomer při raném dělení zahajuje genetickou nestabilitu, zatímco v pozdějším bodě progresu nádoru absence telomerázy inhibuje růst. Tak zatímco inhibice telomerázy u ustanovených nádorů může být cenným terapeutickým přístupem, na věku závislé zkracování telomer může být rizikovým faktorem pro nádory tím, že umožňuje obejít kontrolní bod mortality.

Systém telomery-telomeráza představuje komplexní skupinu molekul interagujících navzájem a modulujících věk buněk, genetickou stabilitu a nádorovou transformaci.

Vnější zásahy mohou modulovat žití zvyšováním nebo snižováním délky života, ale s tímto přístupem jsou spojeny také odpovídající problémy.



## Význam poznatků - telomery a telomeráza

Udržování telomer by mohlo být důležité pro prodloužení života, ale vzhledem ke složitosti fyziologických mechanismů na buněčné a zejména organizmální úrovni, nelze tento problém zjednodušovat.

Z onkologického hlediska, může nadměrná rexpese telomerázy zvyšovat riziko vzniku nádorů. Ačkoliv normální buňky s delší dobou života a udržovanými telomery se nejeví jako neoplastické, zpoždění fyziologické smrti může zvyšovat pravděpodobnost kontaktu s karcinogeny. Telomeráza sama také zvyšuje onkogenní potenciál predisponovaných buněk a je cílem protinádorových terapií.

Zatím se pozornost soustřeďuje na zvýšení doby života několika cílových buněk nebo snížení proliferujících nádorových buněk. Málo pozornosti je věnováno organizmální úrovni, mikro- a makroprostředí, ve kterém tyto buňky rostou jako normální nebo imortalizované nádorové buňky: tj. angiogenezi, růstovým a diferenciačním faktorům, cytokinům, hormonům, imunitnímu systému a environmentálním faktorům.

### Zbývá odpovědět na otázky:

- ? - Je bezpečné prodlužovat lidský život použitím terapeutických látek?
- ? - Je lepší prodlužovat lidský život nebo zlepšovat kvalitu života?





# Zkracování telomer může vést ke chromozomální nestabilitě a vzniku nádoru

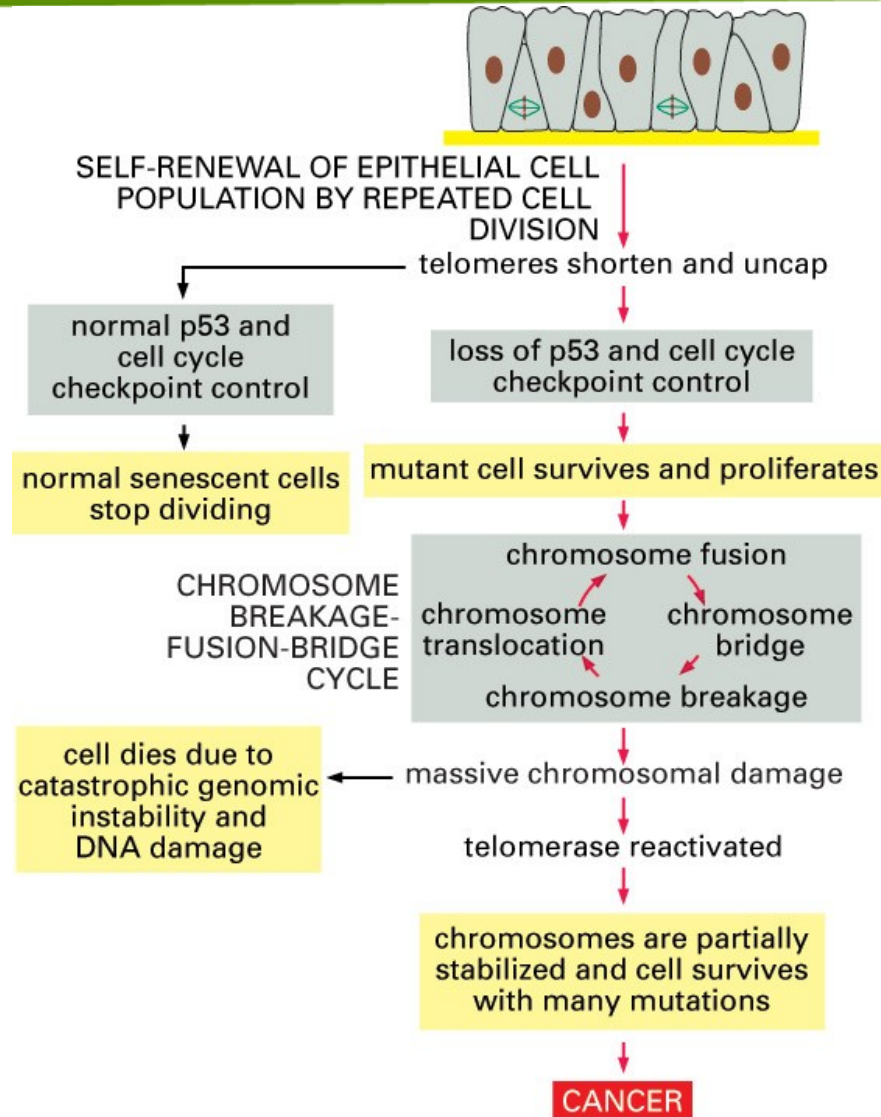
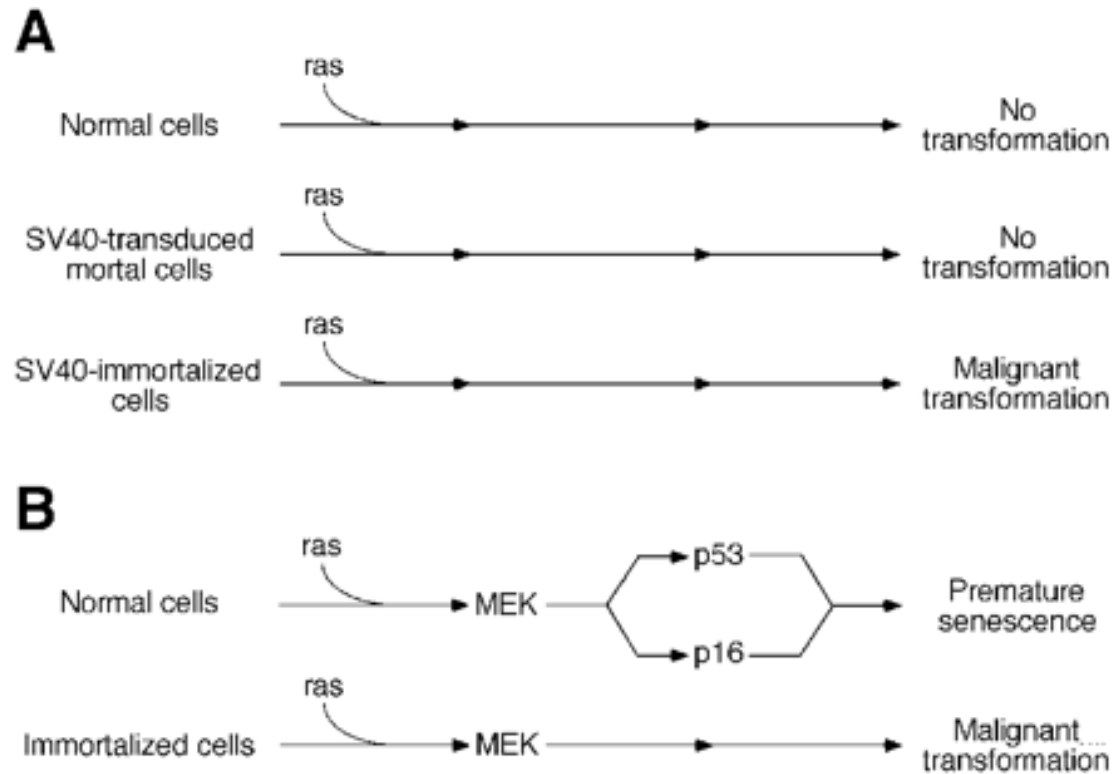


Figure 23–36. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.



# Imortalizace je nutná, ale ne dostačující pro maligní transformaci



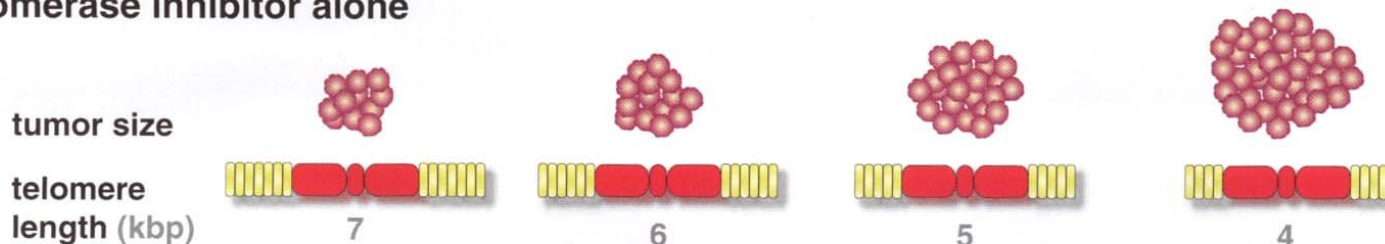
**A)** U řady modelů *in vitro* se ukázalo, že onkogeny (např. aktivovaný *ras*) mohou způsobit maligní transformaci imortalizovaných, ale ne normálních buněk. Aktivovaný *ras* způsobuje maligní transformaci SV40-imortalizovaných fibroblastů, ne však normálních fibroblastů nebo SV40-transdukovaných fibroblastů, které nebyly imortalizovány.

**(B)** Myší fibroblasty transdukované aktivovaným proteinem *ras* získávají konstitutivně aktivní signální dráhu MEK. U imortalizovaných buněk to může vyústit v maligní transformaci, kdežto u normálních buněk dochází k upregulaci p53 a p16<sup>INK4a</sup> a předčasnému stárnutí (premature senescence).

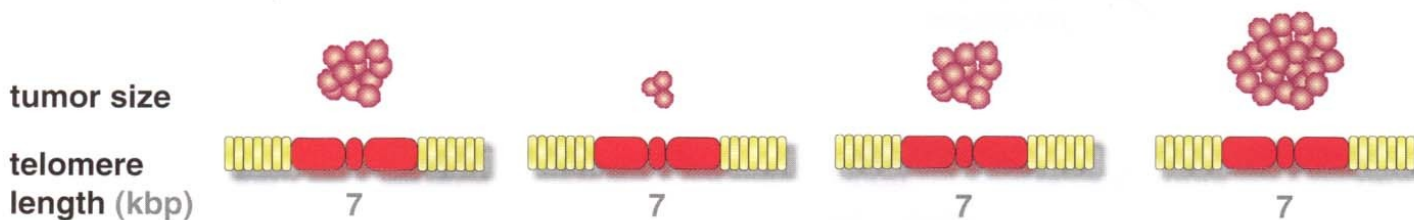


# Inhibitory telomerázy a konvenční terapie

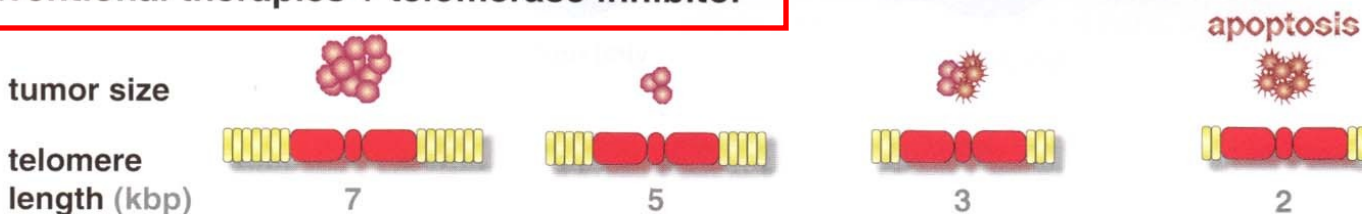
## telomerase inhibitor alone



## conventional therapies alone

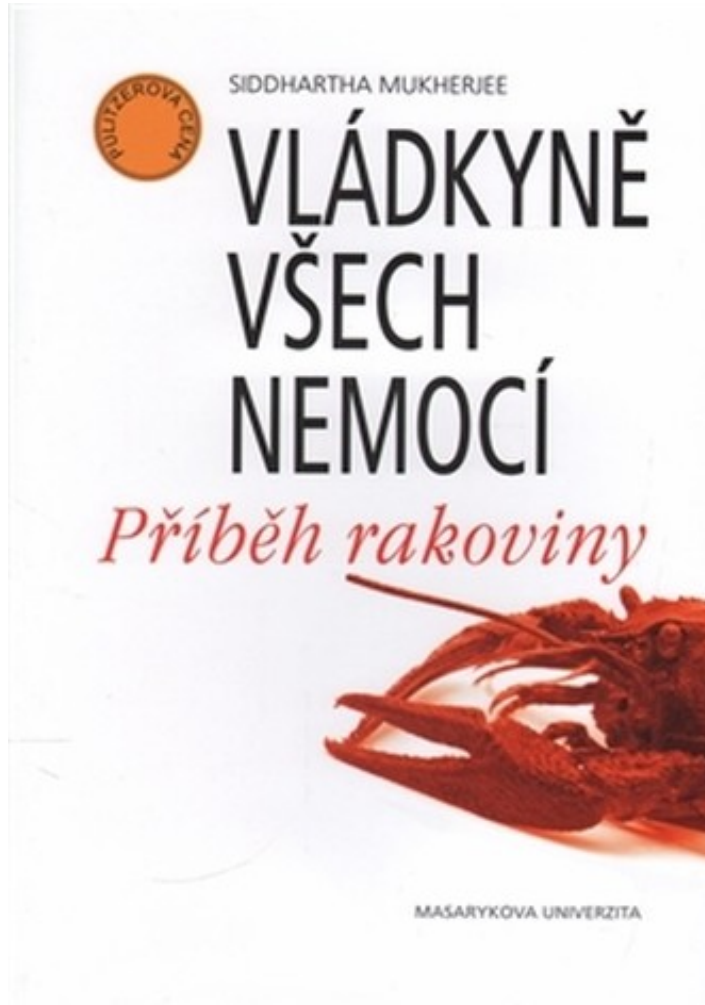


## conventional therapies + telomerase inhibitor



time of treatment





Přeložil prof. Jan Šmarda

Vědecký thriller o rakovině, „vládkyni všech nemocí“, udivuje čtenáře celého světa svým strhujícím tempem a hluboce lidským vyzněním. Jeho autor Siddhartha Mukherjee, lékař, vědec a oceňovaný spisovatel, se na nádorové onemocnění dívá s precizností buněčného biologa, s nadhledem historika a se zaujetím životopisce. Výsledkem je úžasně poutavá kronika nemoci, s níž lidé žijí a umírají více než pět tisíc let. Mukherjee byl za svou knihu oceněn Pulitzerovou cenou (2011) a cenou deníku Guardian. Časopis TIME dílo zařadil mezi sto nejvlivnějších anglicky psaných knih od roku 1923 a New York Times Magazine mezi sto nejlepších odborných knih všech dob.



# Kontrolní otázky k tématu

- Co jsou to protoonkogeny a jak z nich vznikají onkogeny?
- Jak fungují nádorově supresorové geny a jak mohou být inaktivovány?
- Jaké odvětví výzkumu přispělo k objevu onkogenů?
- Co jsou to retroviry?
- Dle jakých kritérií dělíme protoonkogeny?
- Jaká je funkce jaderných protoonkogenů, uveďte příklady?
- Jakými mechanismy mohou být protoonkogeny aktivovány na onkogeny?
- Jaké základní mutace protoonkogenů rozeznáváme a co je jejich výsledkem?
- Jakým způsobem může dojít ke ztrátě funkce nádorově supresorového genu?
- Dvě základní kategorie genů zásadních pro rozvoj nádorů
- Čím se vyznačují tzv. „driver“ geny a jejich mutace a jak fungují?
- Co chápeme pod pojmem „oncogene addiction“ a jaké je využití poznatků o takových onkogenech?
- Jakou roli hraje v karcinogenezi apoptóza?
- Jaké jsou v souhrnu hlavní poznatky o molekulárně genetické podstatě nádorového onemocnění?

Studijní materiál: E-skripta Genotoxicita a karcinogeneze (J. Hofmanová) – str. 35-46

## Kontrolní otázky k tématu

- V čem spočívá imortalizace buněk?
- Co jsou to telomery, telomeráza a jak fungují u nádorových buněk?
- Hlavní složky telomerázy a jejich funkce
- Které faktory mohou ovlivnit telomerázovou aktivitu a jaký význam má její snížení (zvýšení)?
- Jak přispívá zkracování telomer ke vzniku nádorů?
- Jak souvisí zkracování telomer s genetickou nestabilitou?
- S funkcí kterých genů je imortalizace buněk spojena?
- Charakterizujte proliferační krizi, Hayflickův limit, senescenci a imortalizaci
- Jak mohou být poznatky o mechanismech fungování systému telomery-telomeráza využívány v terapii?

Studijní materiál: [E-skripta Genotoxicita a karcinogeneze \(J. Hofmanová\) – str. 56-63](#)

