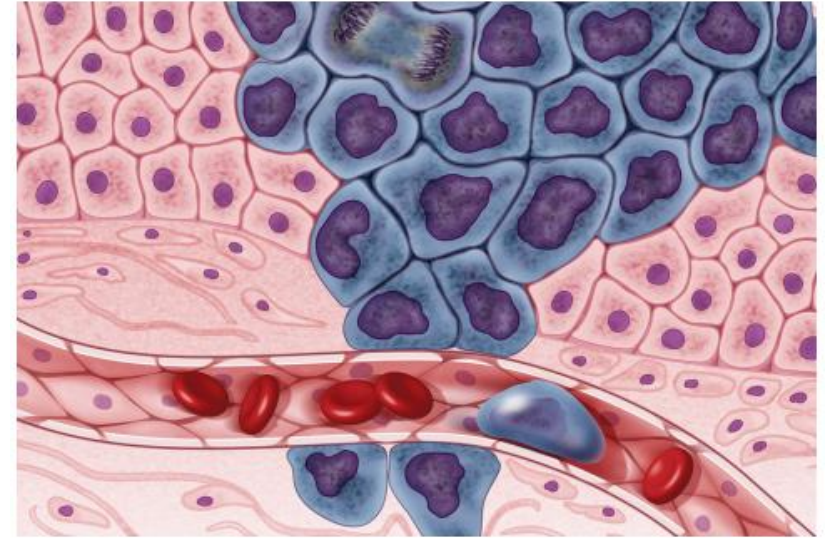
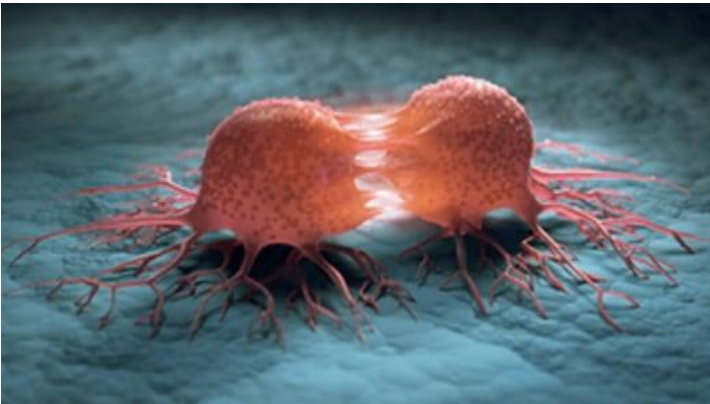


# Základy klinické onkologie

---

## Úvod do nádorové biologie



Martin Bartošík, MOÚ



6.3.2024

**Pozor, na konci soutěž 😊**  
**Dávejte pozor**



Proč se tvoří nádory?

Proč se v některých rodinách šíří opakovaně?

Proč u někoho vznikne nádor brzo a někdo ho vůbec nedostane?

Je rakovina častější dnes než v minulosti?

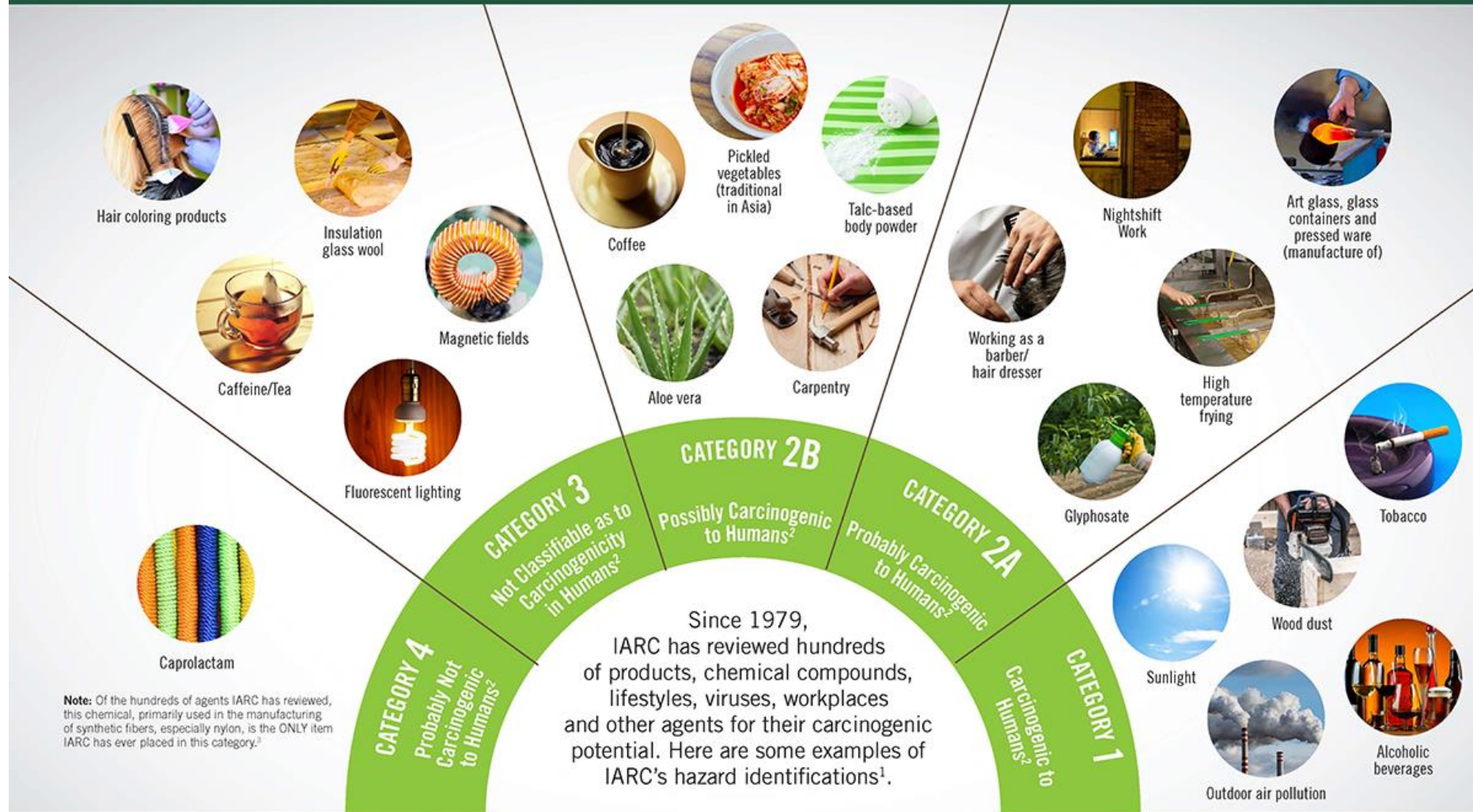
# Rakovina: genetické onemocnění

- Akumulace somatických mutací v protoonkogenech a nádorových supresorových genech vedoucí ke vzniku nádoru
- **Důkazy**
  - Nádorový stav je klonálně dědičný (dceřiné buňky jsou rakovinné)
  - Viry způsobují indukci nádorů
  - Hereditární nádory v rodině
  - Mutagenní látky způsobují nádory

# Rakovina: genetické onemocnění

- Akumulace somatických mutací v protoonkogenech a nádorových supresorových genech vedoucí ke vzniku nádoru
- **Důkazy**
  - Nádorový stav je klonálně dědičný (dceřiné buňky jsou rakovinné)
  - Viry způsobují indukci nádorů
  - Hereditární nádory v rodině
  - Mutagenní látky způsobují nádory
- **Epigenetické změny**

# Examples of International Agency for Research on Cancer (IARC) Carcinogenic Classifications



<sup>1</sup> [http://www.24d\\_reviews/IARC-and-24D.php](http://www.24d_reviews/IARC-and-24D.php)

<sup>2</sup> <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/ClassificationsAlphaOrder.pdf>

<sup>3</sup> <http://www.epa.gov/ttnatw01/hlthef/caprolac.html>

- **Onkoviry** – viry způsobující karcinogenezi
- DNA viry i RNA viry (retroviry)

Virus type	Type of virus	Associated cancer(s)	Incidence	Percentage of global cancers
Hepatitis B (HBV)	DNA	Hepatocellular carcinoma	>50% cases	4.9
Hepatitis C (HCV)	RNA	Hepatocellular carcinoma	27% cases	4.9
Human papillomavirus (HPV)	DNA	Cervical cancer Anal cancer Vulvar cancer Vaginal cancer Head and neck squamous cell carcinoma Penile cancer	>99% cases Up to 93% cases 50% cases 65% cases 45-90% cases 35%	5.2
Human T-lymphotropic virus 1 (HTLV-1)	RNA	Adult T-cell leukemia/lymphoma	<10% cases	.03
Kaposi sarcoma-associated herpesvirus/human herpesvirus 8 (KSHV/HHV-8)	DNA	Kaposi sarcoma Multicentric Castleman disease Primary effusion lymphoma	All cases	0.9
Merkel cell polyomavirus (MCV)	DNA	Merkel cell carcinoma	80% cases	Unknown
Epstein-Barr virus (EBV)	DNA	Burkitt lymphoma Nasopharyngeal Classic Hodgkin lymphoma Posttransplantation lymphoproliferative disease Diffuse large B-cell lymphoma Gastric cancer	99% cases >99% cases 40% cases Most cases 20% cases 8.7% cases	1-1.5



# DNA mutace – dědičná změna v sekvenci DNA

- Vedou k variabilitě genomů, podmínkou evoluce
- Malá (ale přece) chybovost v DNA opravné mašinerii
  
- **Somatické** (v nepohlavních buňkách, všechny klony buňky mají mutaci)
- **Hereditární** mutace (pohlavní b., mutace se přenáší na potomstvo)
  
- **Spontánní** – bez externí příčiny, chyba během replikace DNA
- **Indukované** – vnější faktory, mutageny



# DNA mutace – dědičná změna v sekvenci DNA

Missense (záměna jednoho nukleotidu vede ke změně AK a nefunkčnímu nebo trvale aktivnímu proteinu)

G**T**G → G**A**G (gen BRAF, mutace V600E) → melanom

# DNA mutace – dědičná změna v sekvenci DNA

Missense (záměna jednoho nukleotidu vede ke změně AK a nefunkčnímu nebo trvale aktivnímu proteinu)

G**T**G → G**A**G (gen BRAF, mutace V600E) → melanom

Nonsense (záměna jednoho nukleotidu vede ke stop kodonu a zkrácenému proteinu) → BRCA1 u nádorů prsu

# DNA mutace – dědičná změna v sekvenci DNA

Missense (záměna jednoho nukleotidu vede ke změně AK a nefunkčnímu nebo trvale aktivnímu proteinu)

G**T**G → G**A**G (gen BRAF, mutace V600E) → melanom

Nonsense (záměna jednoho nukleotidu vede ke stop kodonu a zkrácenému proteinu) → BRCA1 u nádorů prsu

Indels (inzerce a delece jednoho nebo více nukleotidů v genu) → posun čtecího rámce → inaktivace proteinu APC → polypy a kolorektální karcinom

# DNA mutace – dědičná změna v sekvenci DNA

Missense (záměna jednoho nukleotidu vede ke změně AK a nefunkčnímu nebo trvale aktivnímu proteinu)

G**T**G → G**A**G (gen BRAF, mutace V600E) → melanom

Nonsense (záměna jednoho nukleotidu vede ke stop kodonu a zkrácenému proteinu) → BRCA1 u nádorů prsu

Indels (inzerce a delece jednoho nebo více nukleotidů v genu) → posun čtecího rámce → inaktivace proteinu APC → polypy a kolorektální karcinom

Chromosomové přestavby (spojení dvou chromosomů) → vznik fúzního genu a nesprávně fungujícího proteinu → fuzní gen BCR::ABL (Filadelfský chromosom) u chronické myeloidní leukemie

# (Proto)onkogeny

- Poprvé popsány jako **virové onkogeny** (v-onc)
- Virus vstříkne do buňky RNA nebo DNA → přepis do mRNA → tvorba virových proteinů
- Virový onkogen kóduje proteinkinázu → fosforylace a aktivace proteinů důležitých při proliferaci buněk
- Buněčné (savčí) homology v-onc jsou **protoonkogeny** (c-onc), pokud mutuje, tvorba nádorů

# (Proto)onkogeny

- Poprvé popsány jako **virové onkogeny** (v-onc)
- Virus vstříkne do buňky RNA nebo DNA → přepis do mRNA → tvorba virových proteinů
- Virový onkogen kóduje proteinkinázu → fosforylace a aktivace proteinů důležitých při proliferaci buněk
- Buněčné (savčí) homology v-onc jsou **protoonkogeny** (c-onc), pokud mutuje, tvorba nádorů
  
- Peyton Rous (1909) – přenos viru z nemocné na zdravou slepici
- Rous sarcoma virus (RSV)

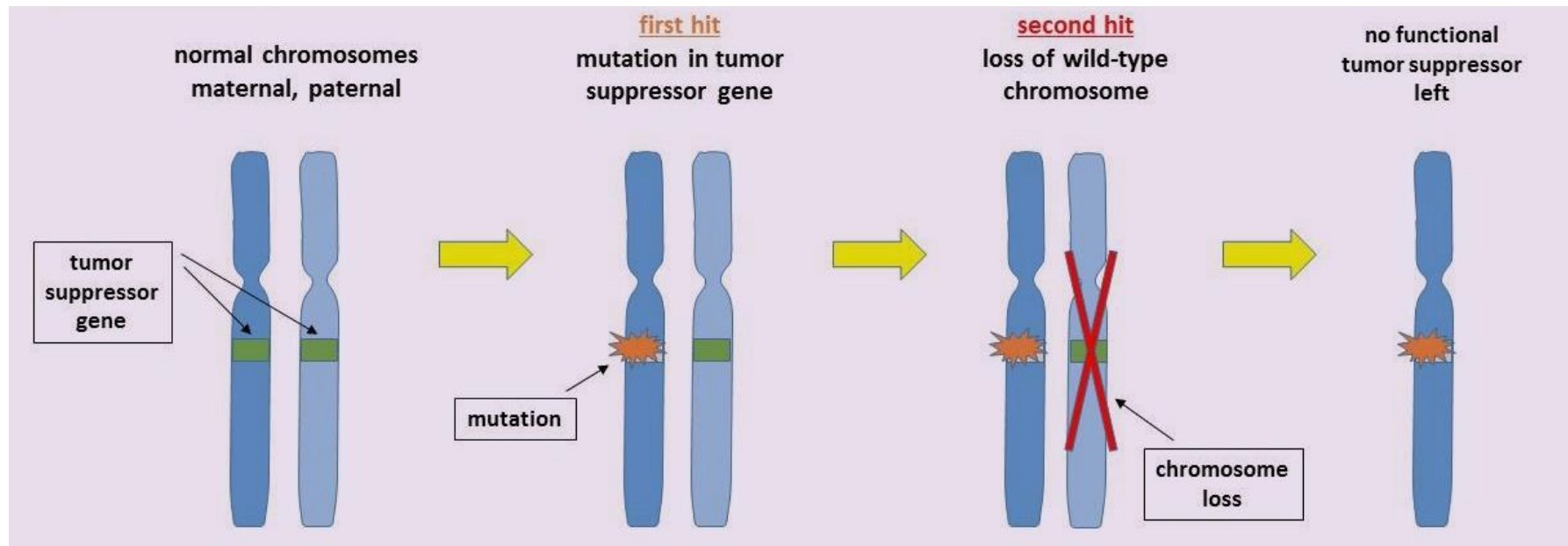


**Table 45.2.** Each transforming retrovirus carries an oncogene derived from a cellular gene.

Virus (name in parentheses)	Species	Tumor	Oncogene
Rous sarcoma (RSV)	chicken	sarcoma	<i>src</i>
Harvey murine sarcoma (Ha-MuSV)	rat	sarcoma and erythroleukemia	<i>H-ras</i>
Kirsten murine sarcoma (Ki-MuSV)	rat	sarcoma and erythroleukemia	<i>K-ras</i>
Moloney murine sarcoma (Mo-MuSV)	mouse	sarcoma	<i>mos</i>
FBJ murine osteosarcoma (FBJ-MuSV)	mouse	chondrosarcoma	<i>fos</i>
Simian sarcoma (SSV)	monkey	sarcoma	<i>sis</i>
Feline sarcoma (PI-FeSV)	cat	sarcoma	..
Feline sarcoma (SM-FeSV)	cat	fibrosarcoma	<i>fms</i>
Feline sarcoma (ST-FeSV)	cat	fibrosarcoma	<i>fes</i>
Avian sarcoma (ASV-17)	chicken	fibrosarcoma	<i>jun</i>
Fujinami sarcoma (FuSV)	chicken	sarcoma	<i>fps</i>
Avian myelocytomatosis (MC29)	chicken	carcinoma, sarcoma, and myelocytoma	<i>myc</i>
Abelson leukemia (MuLV)	mouse	B cell lymphoma	<i>abl</i>
Reticuloendotheliosis (REV-T)	turkey	lymphatic leukemia	<i>rel</i>
Avian erythroblastosis (AEV)	chicken	erythroleukemia and fibrosarcoma	<i>erbB (erba?)</i>
Avian myeloblastosis (AMV)	chicken	myeloblastic leukemia	<i>myb</i>

# Nádorové supresorové geny

- Kódují proteiny regulující genovou expresi a buněčný cyklus
- Obě alely genu musí být inaktivovány mutací (Knudsonova hypotéza dvou zásahů)



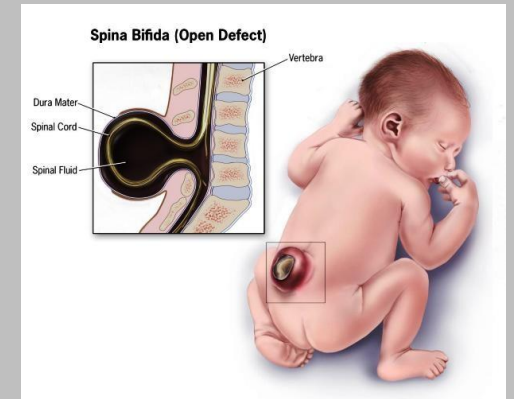


<b>Tumor Suppressor Gene</b>	<b>Cellular Function</b>	<b>Tumor Types Inactivated</b>	<b>Mechanism of Inactivation</b>	<b>Hereditary Syndromes with a Germline Inactivated Allele</b>
<i>p53</i>	Cell cycle regulator	Multiple tumor types	Mutation	Li-Fraumeni
<i>Rb</i>	Cell cycle regulator	Retinoblastoma, small-cell lung cancer, sarcoma	Deletion, mutation	Familial retinoblastoma
<i>APC</i>	Cell adhesion	Colon cancer	Deletion, mutation	Familial adenomatous polyposis
<i>PTEN</i>	Signal transduction, adhesion signaling	Glioblastomas, prostate cancer, breast cancer	Deletion, mutation	Cowden
<i>hMSH2</i>	DNA mismatch repair	Colon cancer, endometrial cancer, melanoma	Mutation	Hereditary nonpolyposis colon cancer (Lynch syndrome)
<i>hMLH1</i>	DNA mismatch repair	Colon cancer, melanoma	Mutation	Hereditary nonpolyposis colon cancer (Lynch syndrome)
<i>BRCA1</i>	DNA ds-break repair	Breast and ovarian cancers	Mutation	Familial breast/ovarian
<i>BRCA2</i>	DNA ds-break repair	Breast and ovarian cancers	Mutation	Familial breast/ovarian
<i>WT1</i>	Transcription factor	Wilms tumor	Deletion, mutation	Childhood Wilms tumor
<i>NF1</i>	GTPase activator	Sarcoma, glioma	Deletion, mutation	Neurofibromatosis
<i>NF2</i>	Cytoskeletal protein	Schwannoma	Mutation	Neurofibromatosis
<i>VHL</i>	Ubiquitin ligase	Kidney cancer, multiple tumor types	Mutation	Von Hippel-Lindau disease
<i>p16/CDKN2</i>	Cell cycle regulator	Melanoma, pancreatic and esophageal cancers	Mutation, deletion, methylation	Familial melanoma

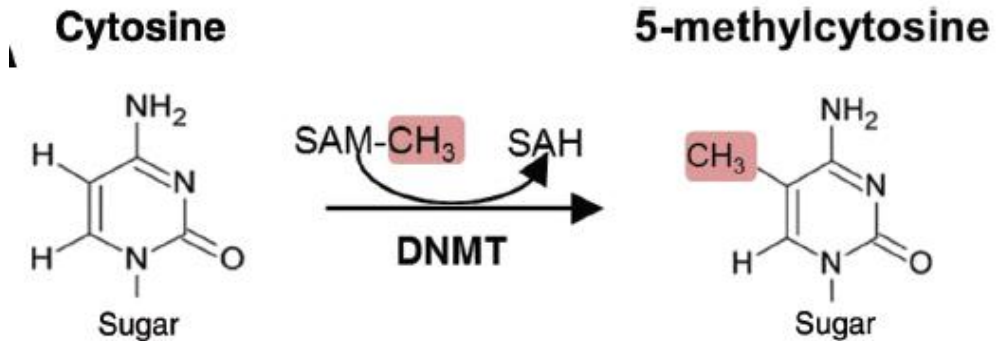
# Epigenetické změny

- dědičné změny ve struktuře a funkci genů bez změny v sekvenci DNA
- metylace DNA, acetylace histonů, působení nekódujících RNA

- epigenom embrya může být změněn vlivem **environmentálních faktorů** (dieta, alkohol,...) během těhotenství
- známé případy - nedostatek kys. listové (vitamin B12) v dietě matky vede k defektům neurální trubice
- sklon k obezitě u dětí narozených během nebo těsně po hladomoru v Nizozemsku během 2. sv. války
- projevení obezity u jednoho ze dvou jednovaječných dvojčat (epigenetická regulace několika genů proteinem Trim28)

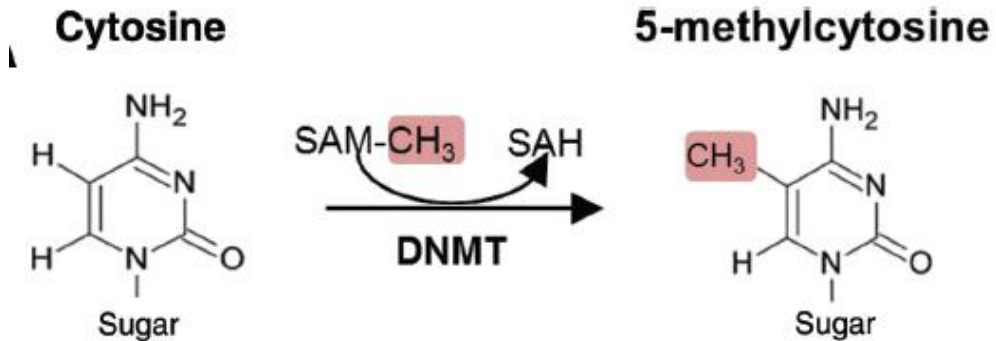


# DNA metylace



- Metylován je zejména **cytosin** (v pozici C5) v dinukleotidu CpG (CpG = Cytosin-fosfát-Guanin)
- Nerovnoměrná distribuce, vyšší hustota v **CpG ostrovech**
- Cca. 2-7% cytosinů v genomu je metylováno
- Metylace je obnovena v dceřiných buňkách pomocí **metyltransferáz**

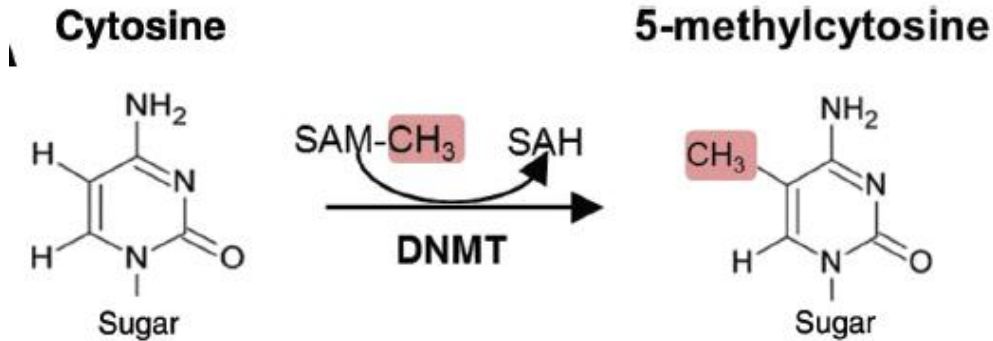
# DNA metylace



- Metylován je zejména **cytosin** (v pozici C5) v dinukleotidu CpG (CpG = Cytosin-fosfát-Guanin)
- Nerovnoměrná distribuce, vyšší hustota v **CpG ostrovech**
- Cca. 2-7% cytosinů v genomu je metylováno
- Metylace je obnovena v dceřiných buňkách pomocí **metyltransferáz**

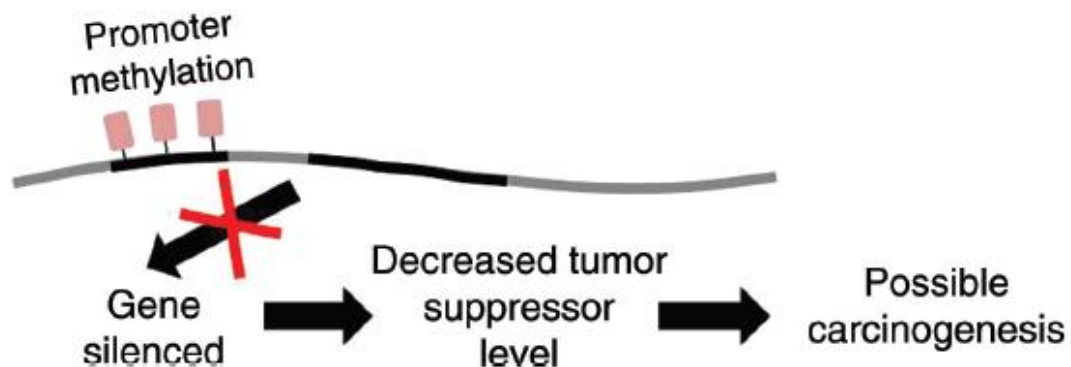
**Funkce metylace** - tlumení exprese genů tím, že brání vazbě TF

# DNA metylace



- Metylován je zejména **cytosin** (v pozici C5) v dinukleotidu CpG (CpG = Cytosin-fosfát-Guanin)
- Nerovnoměrná distribuce, vyšší hustota v **CpG ostrovech**
- Cca. 2-7% cytosinů v genomu je metylováno
- Metylace je obnovena v dceřiných buňkách pomocí **metyltransferáz**

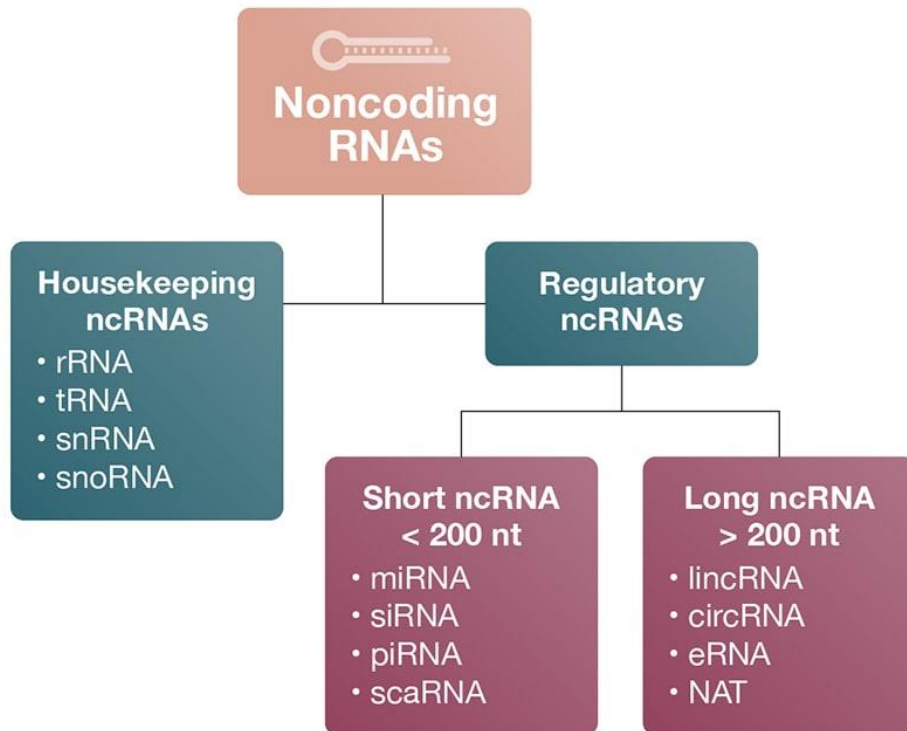
**Funkce metylace** - tlumení exprese genů tím, že brání vazbě TF



Hypermetylace promotorů tumor supresorových genů může vést ke karcinogenezi

# Nekódující RNA

- RNA nepřekládaná během translace do proteinů (vše kromě mRNA)
- Součástí „junk“ DNA (98,5% lidského genomu)

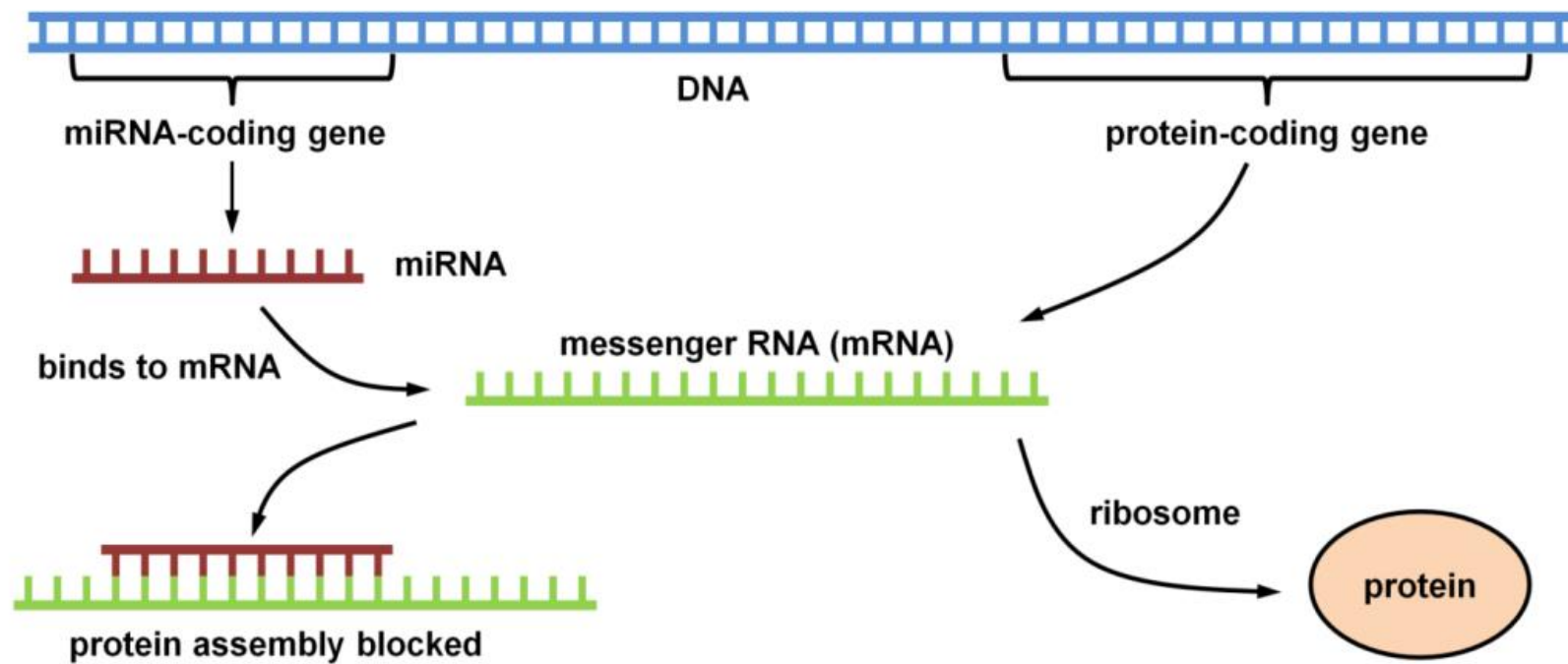


Type	Length (nt)	Function
MicroRNA (miRNA)	18–22	RNAi; Protein translation regulation
Small interfering RNA (siRNA)	20–25	RNAi; Antiviral defense
Piwi RNA (piRNA)	26–31	Regulation of transposable elements

- nejpočetnější skupinou je mikroRNA (>38,000 sekvení v miRBase), jednořetězcové
- siRNA je dvouřetězcová a exogenní

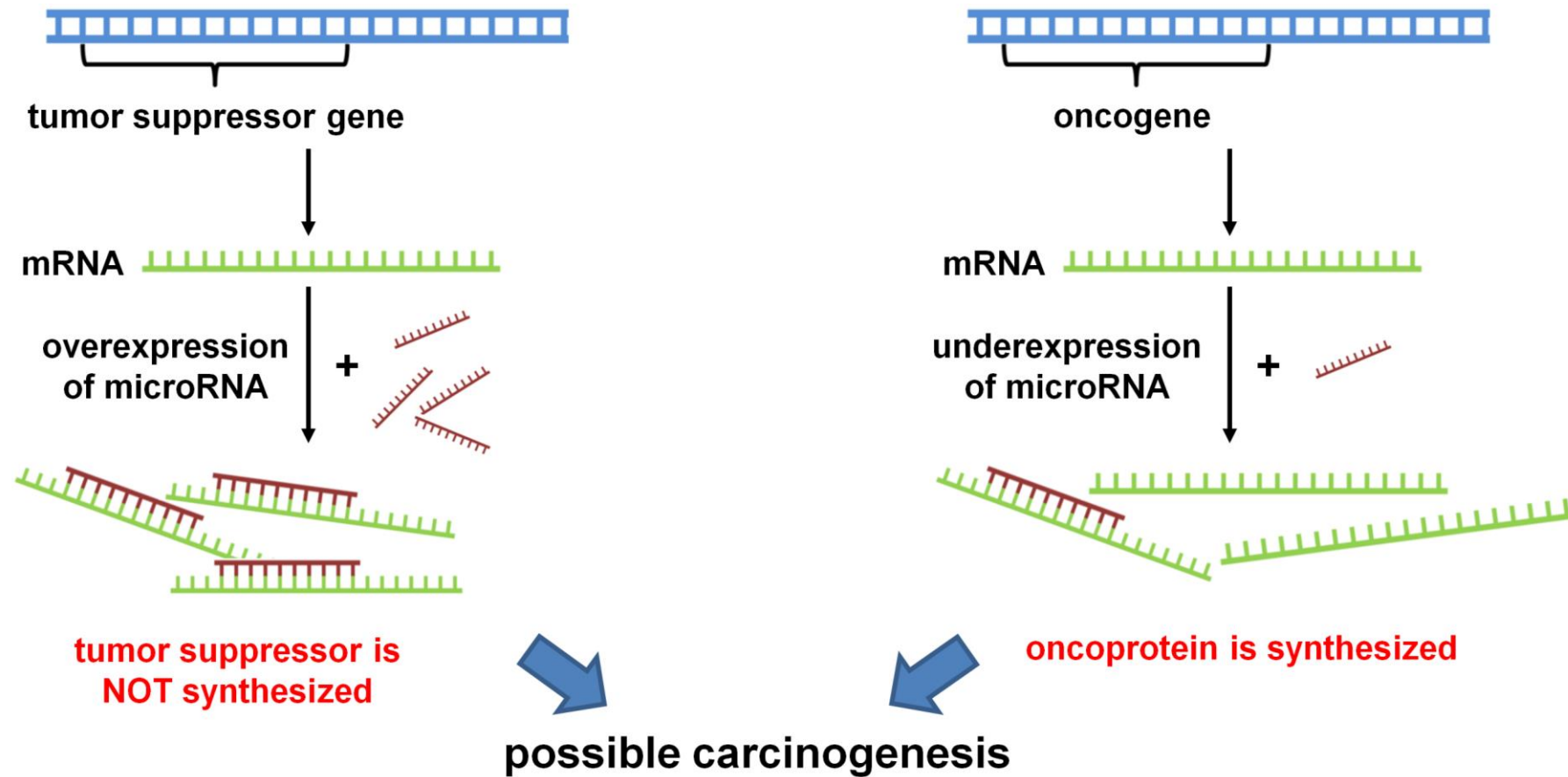
# mikroRNA

## funkce



# mikroRNA

## role v karcinogenezi





# mikroRNA

**Table 1** Examples of tumor-suppressor miRNAs.

MicroRNA	Cancer type <sup>a</sup>	Function
miR-29b	AML	Represses Sp1 which resulted in c-KIT inhibition
miR-34b/c	Lung cancer	A positive feedback between p53 and miR-34 mediates tumor suppression in human lung cancer
miR-126	Breast, lung, and colon cancers	Plays a critical tumor-suppressor role in tumor initiation and metastasis
miR-150	AML	A critical tumor-suppressor gatekeeper in AML by targeting FLT3 and Myb
miR-155	Breast cancer	Downregulates RAD51 and sensitizes cancer cells to irradiation
miR-181a/b	AML	Their increased expression is associated with good prognosis and hinders tumor cell growth
miR-375	Breast cancer	Forced expression re-sensitizes cells to tamoxifen treatment
miR-494	Lung cancer	Regulated by ERK1/2 it modulates proliferation and apoptosis response
miR-495	AML; gastric cancer	Specifically down-regulated in MLL-rearranged AML; Shown to block migration and invasion
miR-551a	Gastric cancer	Forced expression leads to a block in migration and invasion

<sup>a</sup> AML, Acute Myeloid Leukemia.

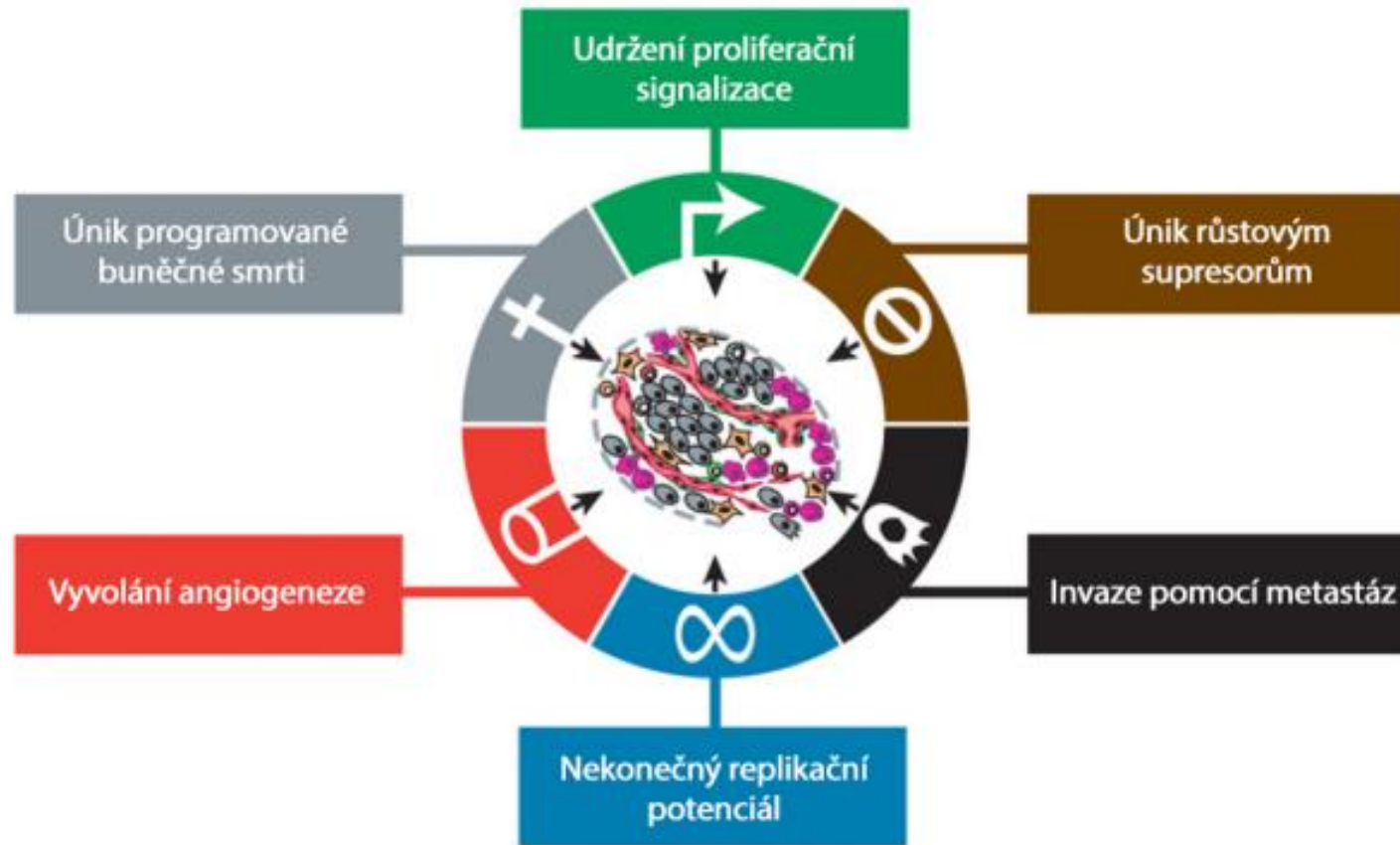
**Table 2** Examples of oncogenic miRNAs.

MicroRNA	Cancer type <sup>a</sup>	Function
miR-9	AML	Specifically overexpressed in MLL-rearranged AML and promotes leukemia progression
miR-17-92	AML	Up-regulated in MLL-rearranged AML and targets p21 and RASSF2
miR-21	Breast cancer	Overexpression of miR-21 contributes to proliferation and metastasis
miR-27a	NSCLC	Promotes proliferation in NSCLC cells
miR-30a/c	RCC	Downregulation leads to increased expression of HIF2a
miR-126	AML	Up-regulated in core-binding factor (CBF) leukemia
miR-181a/b	Breast, liver and colon cancers	Promote tumorigenesis and tumor progression
miR-196a	Gastric cancer	Promoted EMT, migration and invasion
miR-196b	AML	Upregulated in MLL-rearranged AML and targets Fas
miR-421	Gastric cancer	Marker of circulating tumor cells

<sup>a</sup> AML, Acute Myeloid Leukemia; NSCLC, Non-Small Cell Lung Cancer; RCC, Renal Cell Carcinomas.

# Základní znaky nádorů

- 6 znaků nádorové buňky (**hallmarks of cancer**)  
Hanahan a Weinberg (*Cell* **2000**, 100, 57-70)



## The Hallmarks of Cancer

Douglas Hanahan\* and Robert A. Weinberg†

\*Department of Biochemistry and Biophysics and  
Hormone Research Institute  
University of California at San Francisco  
San Francisco, California 94143

†Whitehead Institute for Biomedical Research and  
Department of Biology  
Massachusetts Institute of Technology  
Cambridge, Massachusetts 02142

After a quarter century of rapid advances, cancer research has generated a rich and complex body of knowledge, revealing cancer to be a disease involving dynamic changes in the genome. The foundation has been set in the discovery of mutations that produce oncogenes with dominant gain of function and tumor suppressor genes with recessive loss of function; both classes of cancer genes have been identified through their alteration in human and animal cancer cells and by their elicitation of cancer phenotypes in experimental models (Bishop and Weinberg, 1996).

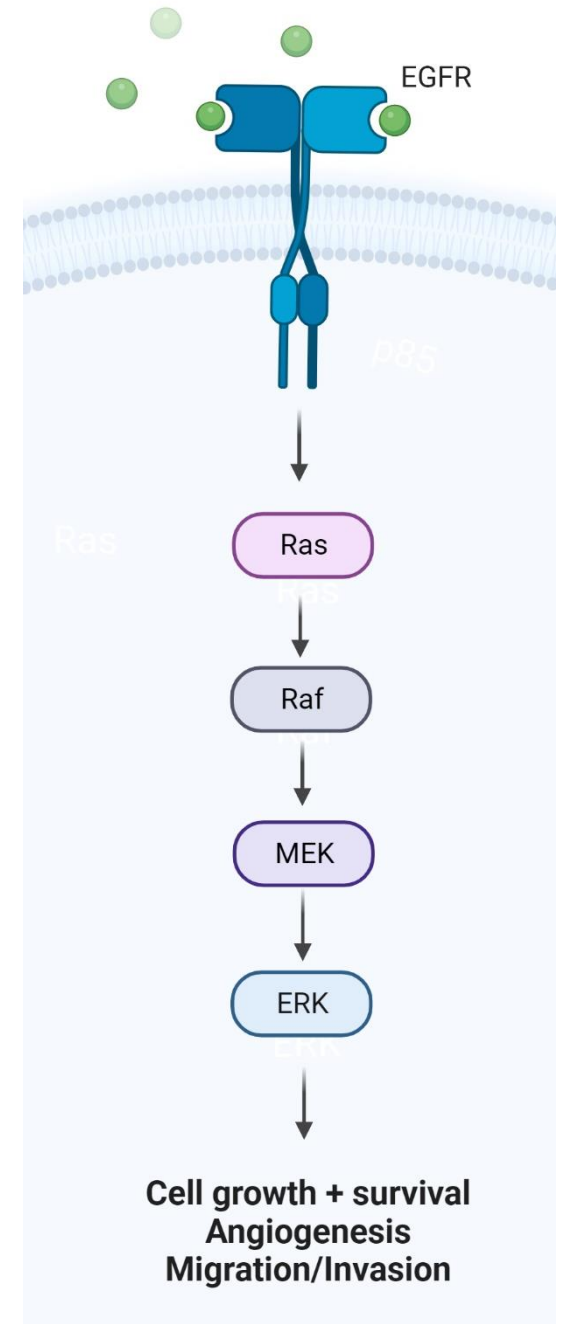
Some would argue that the search for the origin and treatment of this disease will continue over the next quarter century in much the same manner as it has in the recent past, by adding further layers of complexity to a scientific literature that is already complex almost beyond measure. But we anticipate otherwise: those researching the cancer problem will be practicing a dramatically different type of science than we have experienced over the past 25 years. Surely much of this change will be apparent at the technical level. But ultimately, the more fundamental change will be conceptual.

We foresee cancer research developing into a logical science, where the complexities of the disease, described in the laboratory and clinic, will become understandable in terms of a small number of underlying principles. Some of these principles are even now in the midst of being codified. We discuss one set of them in the present essay: rules that govern the transformation of normal human cells into malignant cancers. We suggest that research over the past decades has revealed a small number of molecular, biochemical, and cellular traits—acquired capabilities—shared by most and perhaps all types of human cancer. Our faith in such simplification derives directly from the teachings of cell biology that virtually all mammalian cells carry a similar molecular machinery regulating their proliferation, differentiation, and death.

Several lines of evidence indicate that tumorigenesis in humans is a multistep process and that these steps reflect genetic alterations that drive the progressive transformation of normal human cells into highly malignant derivatives. Many types of cancers are diagnosed in the human population with an age-dependent incidence implicating four to seven rate-limiting, stochastic events (Renan, 1993). Pathological analyses of a number of organ sites reveal lesions that appear to represent the intermediate steps in a process through which cells

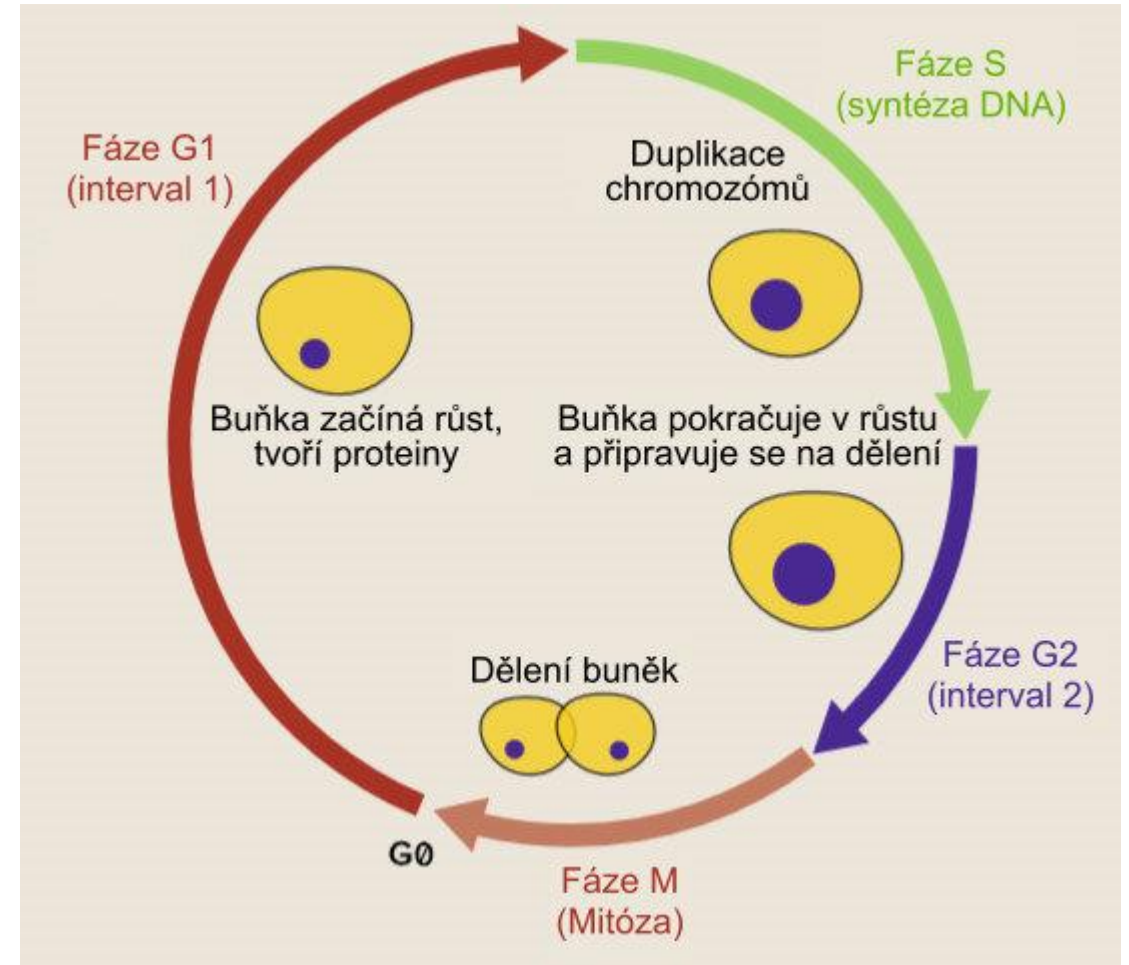
# Udržení proliferační signalizace

- **Proliferace** – buněčné dělení pomocí mitózy
- Normální buňky potřebují externí mitogenní růstové signály (**mitogeny**)
  - EGF (*epidermal growth factor*), vazba na EGFR nebo HER2
  - TGF $\alpha$  (*transforming growth factor*), vazba na EGFR
  - PDGF (*platelet-derived growth factor*), vazba na PDGFR
- Podporují přechod z G1 do S fáze buněčného dělení



# Buněčný cyklus

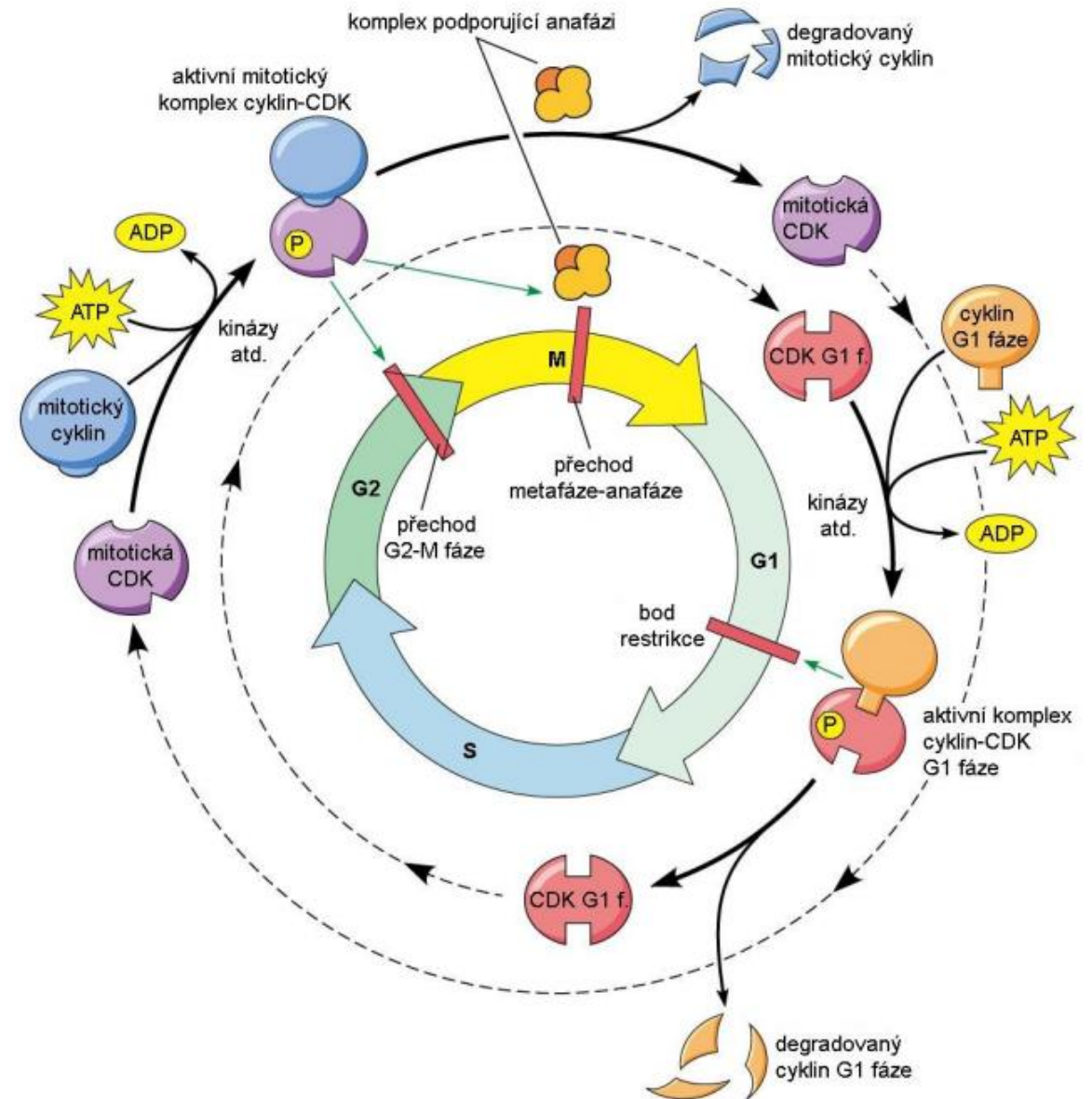
- **G0** – klidová fáze
- **G1** – fáze "růstu buňky" (8-30 hodin)
  - Zvýšení transkripce proteinů, které regulují dělení
  - Vyžaduje mitogenní růstové faktory; ztráta těchto faktorů zastaví dělení
- **Restrikční bod** – není cesty zpět, dělení proběhne, nyní nezávislé na růstových faktorech
- **S fáze** – fáze syntézy DNA, duplikace chromosomu
- **G2** – druhá mezifáze (3-5 hodin)
- **M fáze** – mitóza



# Buněčný cyklus

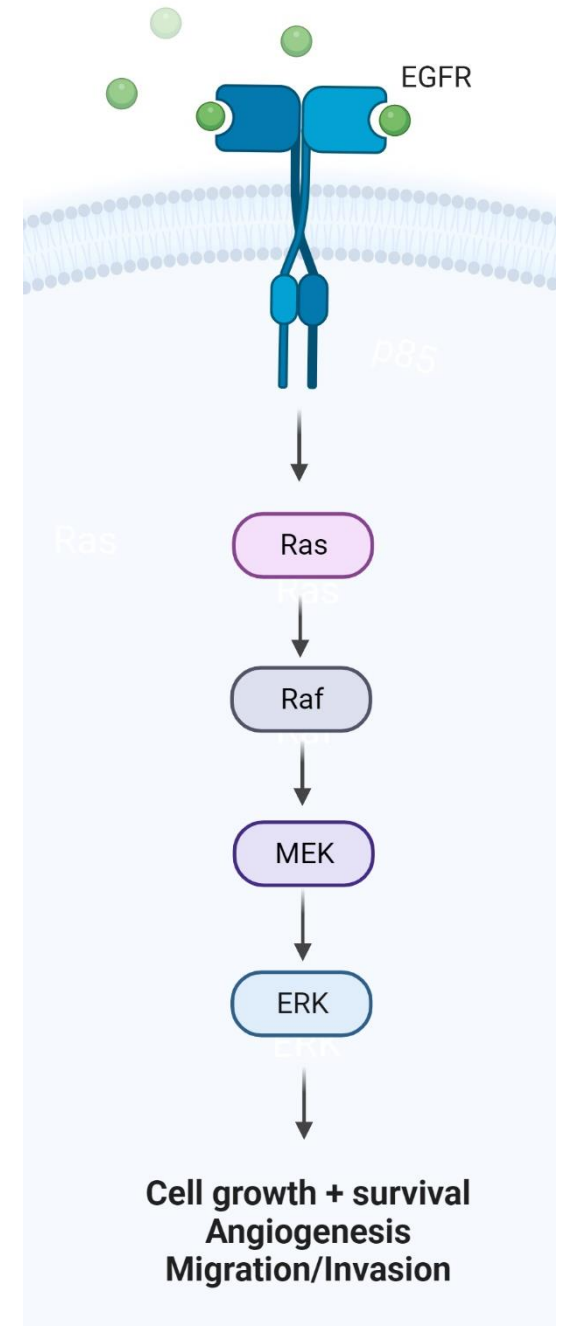
## Regulace cyklu:

- cyklin-dependentní kinázy (CDK) a cykliny
- CDK musí být spojeny s cyklinem, aby byly aktivovány
- fosforylace a inaktivace pRb → pokračování v dělení za bod restrikce



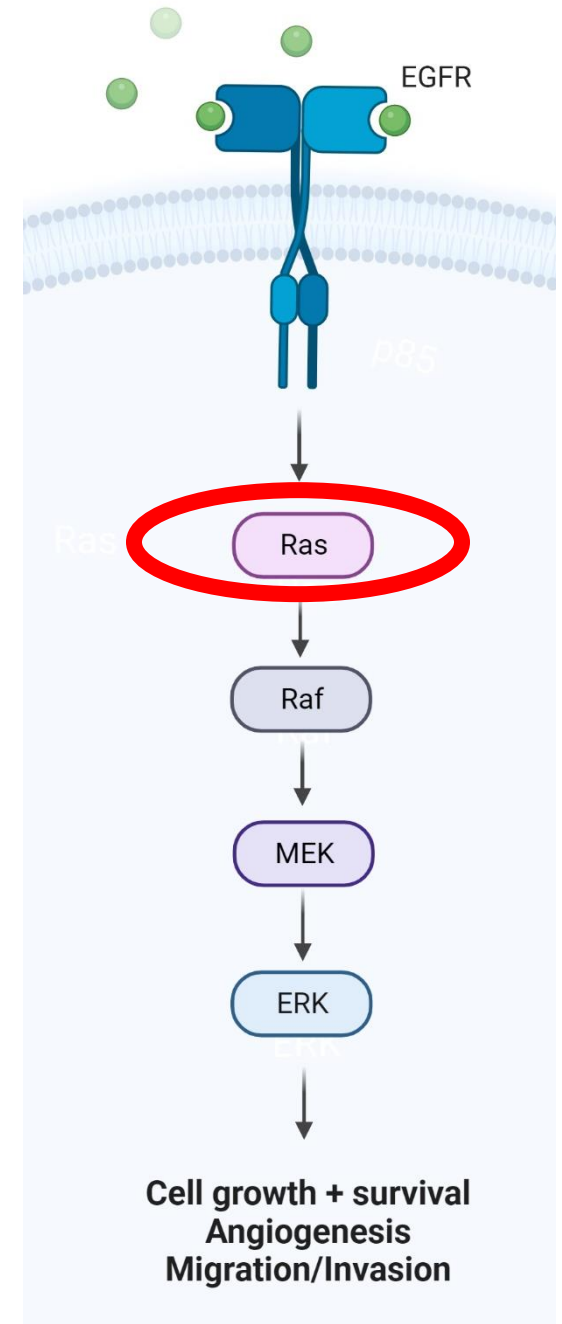
# Udržení proliferační signalizace

- Nádorové buňky – **nezávislost na mitogenech**
- Alternativní dráhy:
  - Produkce vlastních růstových ligandů
  - Zvýšená exprese receptorů (hypersenzitivita k malému množství ligandů; HER2 overexprese u nádorů prsu, léčba trastuzumabem)
  - Trvalá aktivace proteinů signální dráhy za receptorem (downstream), např. mutace **V600E** trvale aktivuje onkoprotein **BRAF** (50% melanomů), prediktor léčby



# Udržení proliferační signalizace

- Nádorové buňky – **nezávislost na mitogenech**
- Alternativní dráhy:
  - Produkce vlastních růstových ligandů
  - Zvýšená exprese receptorů (hypersenzitivita k malému množství ligandů; HER2 overexprese u nádorů prsu, léčba trastuzumabem)
  - Trvalá aktivace proteinů signální dráhy za receptorem (downstream), např. mutace **V600E** trvale aktivuje onkoprotein **BRAF** (50% melanomů), prediktor léčby



# Udržení proliferační signalizace

- **RAS** proteiny – malé GTPazy, součástí buněčné signalizace, zapínají buněčné dělení
- U lidí: HRAS, **KRAS** a NRAS
- Vazbou na GTP je aktivován, hydrolýzou GTP je deaktivován
- V nádorech je mutován a trvale aktivní
- KRAS: Mutace v kodonech 12 a 13 (wt je GGTGGC)
- KRAS mutace je negativní prediktor anti-EGFR terapie

## KRAS

Codon	Mutation
12	c.35G > A (p.G12D)
	c.35G > T (p.G12V)
	c.34G > T (p.G12C)
	c.35G > C (p.G12A)
	c.34G > A (p.G12S)
	c.34G > C (p.G12R)
13	c.38G > A (p.G13D)
	c.39 C > T (p.G12G)
	c.37G > T (p.G13C)
	c.37G > A (p.G13S)
	c.38G > C (p.G13A)
	c.37G > C (p.G13R)

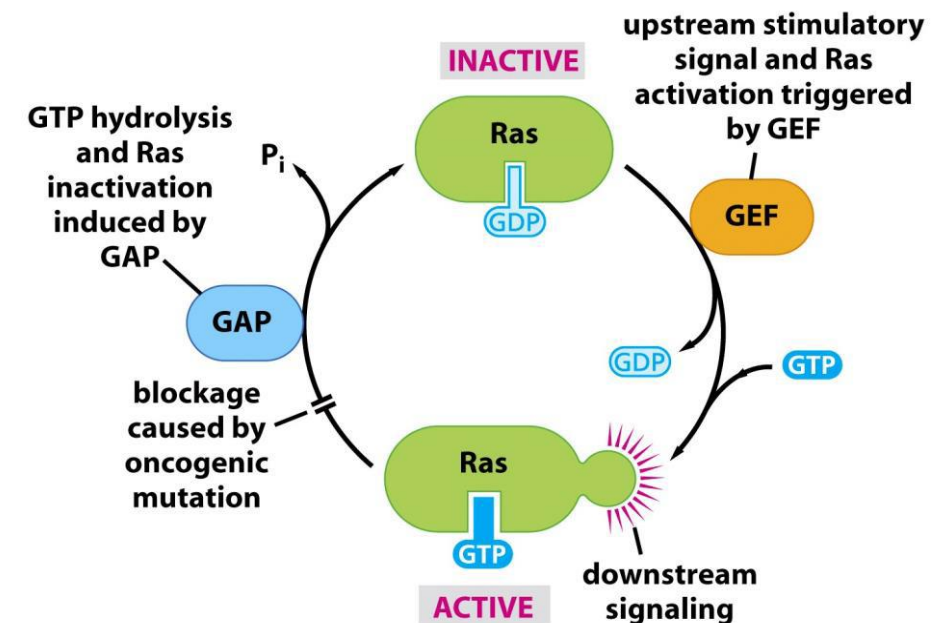


Figure 5-30 The Biology of Cancer (© Garland Science 2007)

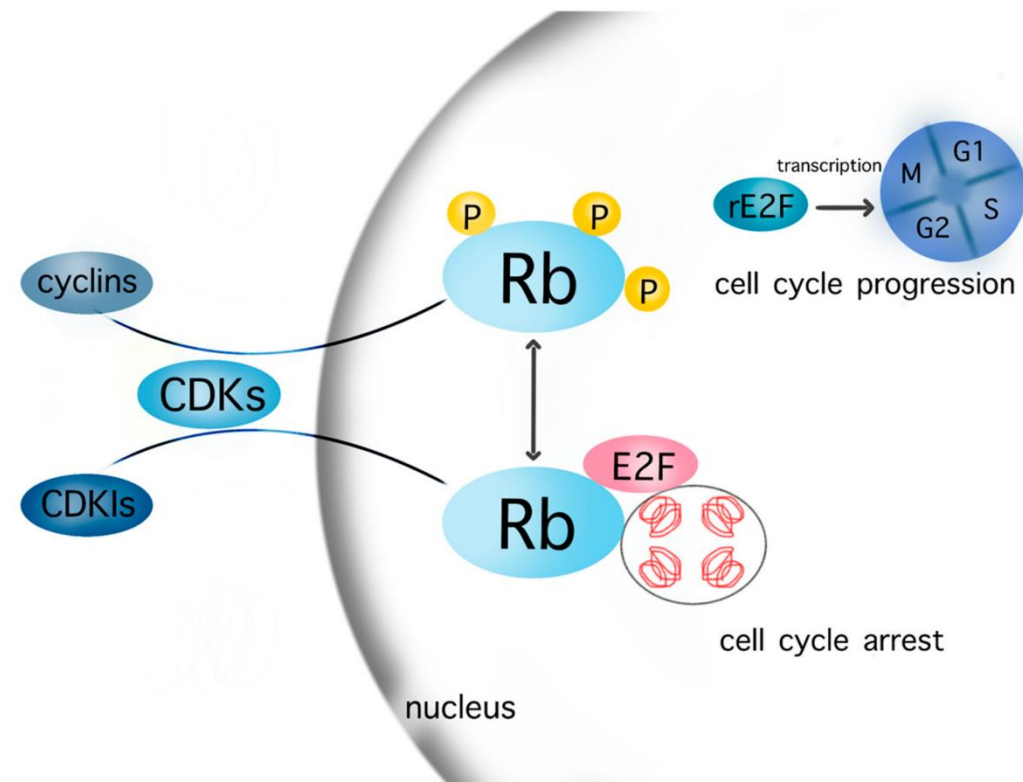


# Únik růstovým supresorům

- Normální buňky přijímají antiproliferativní (inhibiční) signály - zástava buněčného cyklu
- **Retinoblastomový protein (pRb)** je tumor supresor - zpracovává signály a rozhoduje o zastavení dělení (*gatekeeper*)

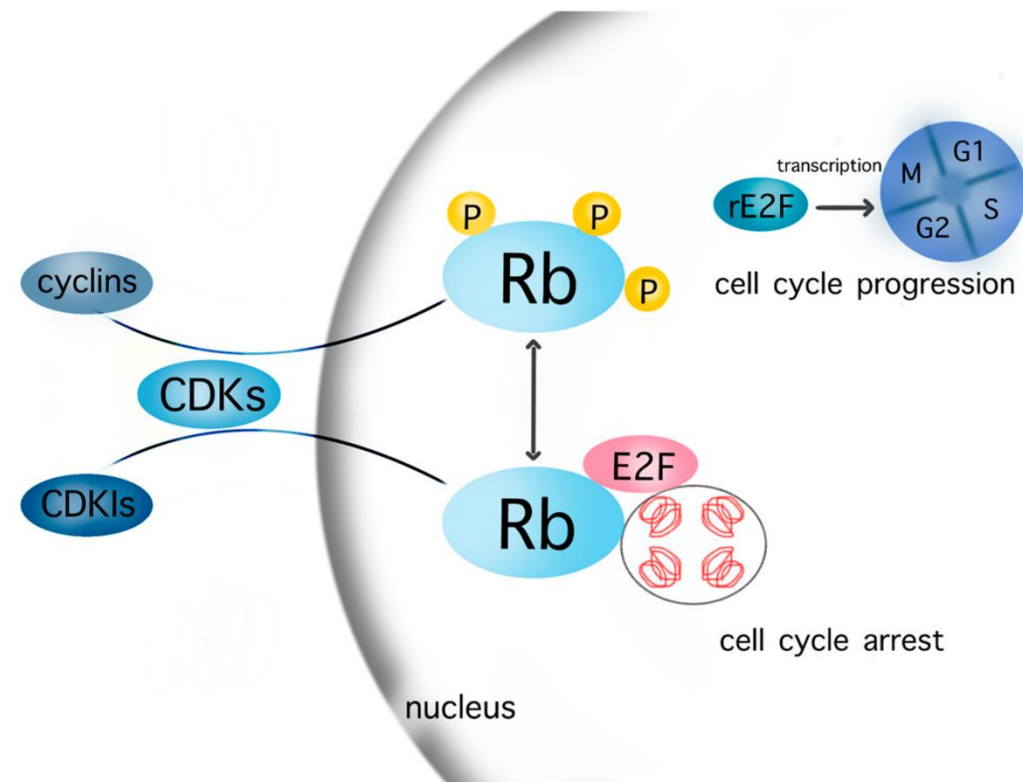
# Únik růstovým supresorům

- Normální buňky přijímají antiproliferativní (inhibiční) signály - zástava buněčného cyklu
- **Retinoblastomový protein (pRb)** je tumor supresor - zpracovává signály a rozhoduje o zastavení dělení (*gatekeeper*)
- pRb defosforylován v G1 fáze → vazba na E2F transkripční faktory → inhibice dělení



# Únik růstovým supresorům

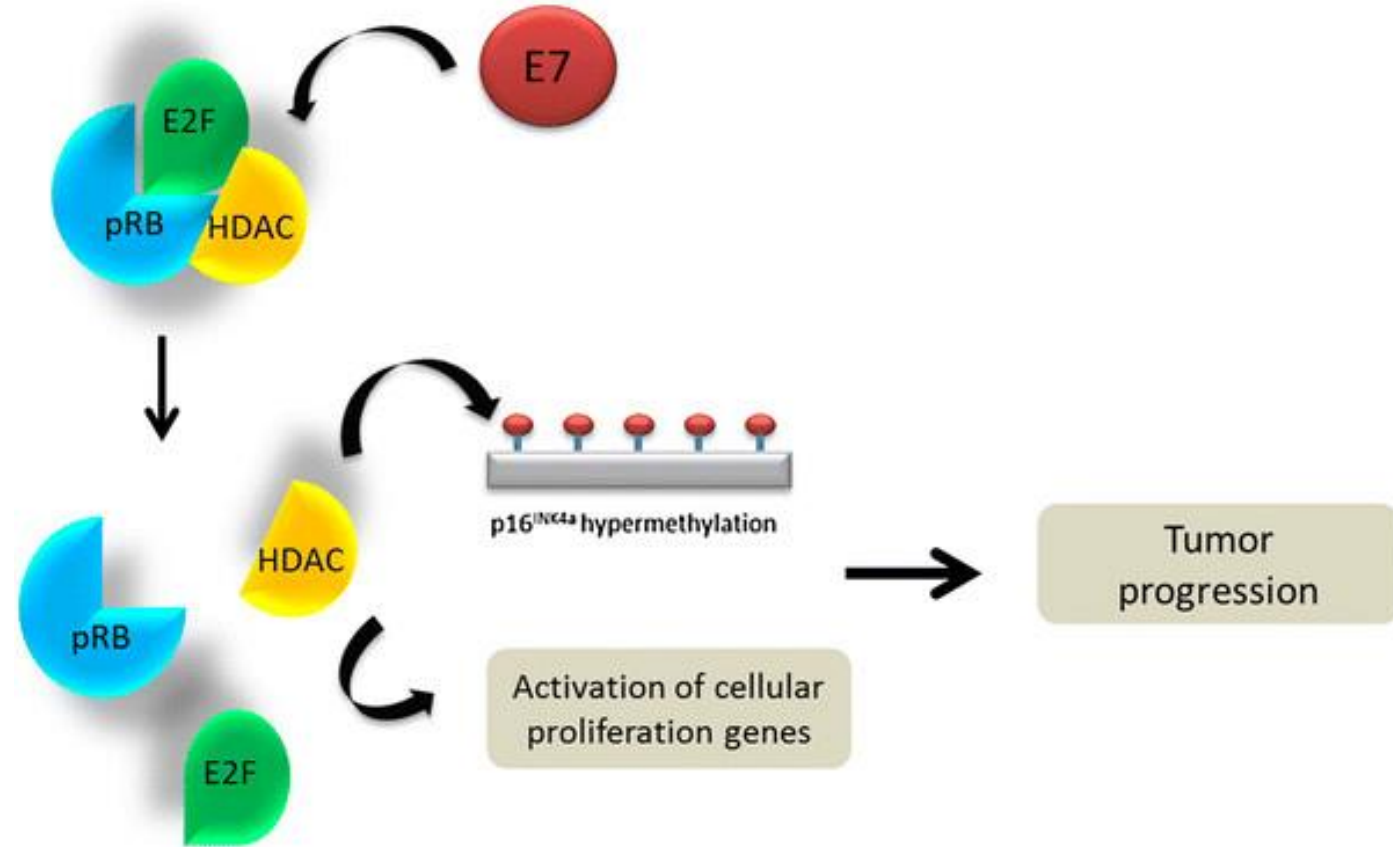
- Normální buňky přijímají antiproliferativní (inhibiční) signály - zástava buněčného cyklu
- **Retinoblastomový protein (pRb)** je tumor supresor - zpracovává signály a rozhoduje o zastavení dělení (*gatekeeper*)
- pRb defosforylován v G1 fáze → vazba na E2F transkripční faktory → inhibice dělení
- Na konci G1 hyperfosforylace pomocí CDK/cyklin → uvolnění E2F → progrese do S fáze a dělení



# Únik růstovým supresorům

## Nefunkční pRb vede ke karcinogenezi

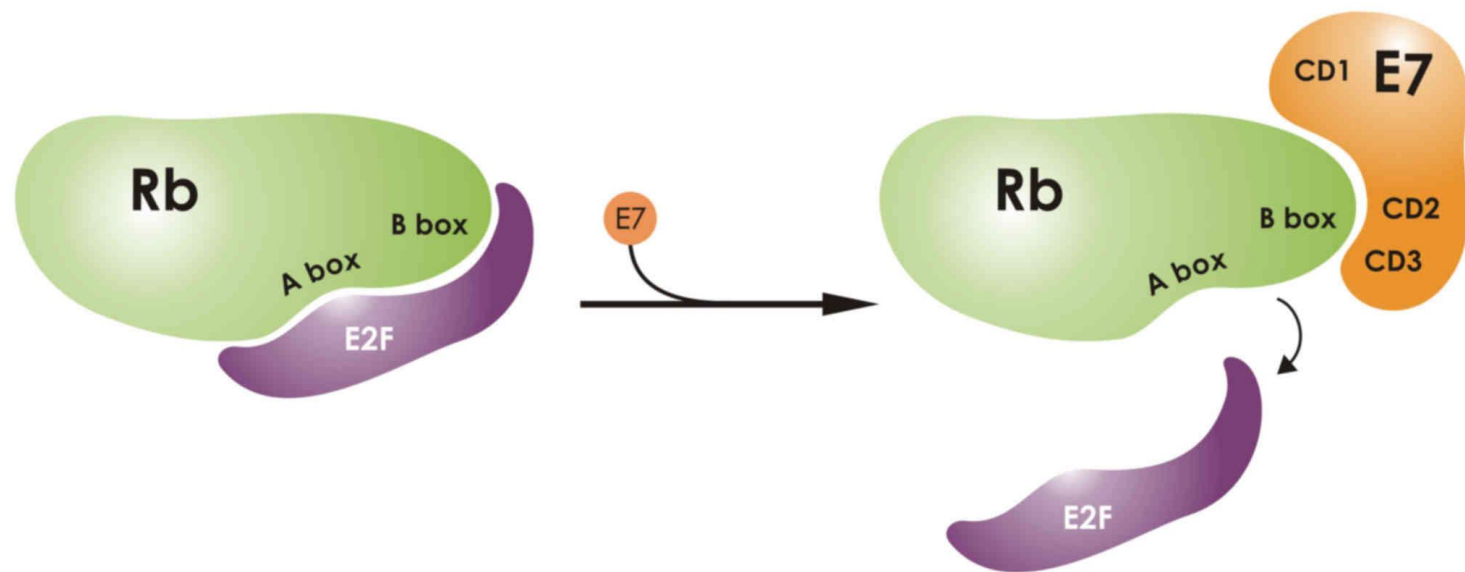
- Inaktivační **mutace** v obou alelách (*viz* Knudsonovu hypotézu) vede ke ztrátě funkce (*loss of function*)



# Únik růstovým supresorům

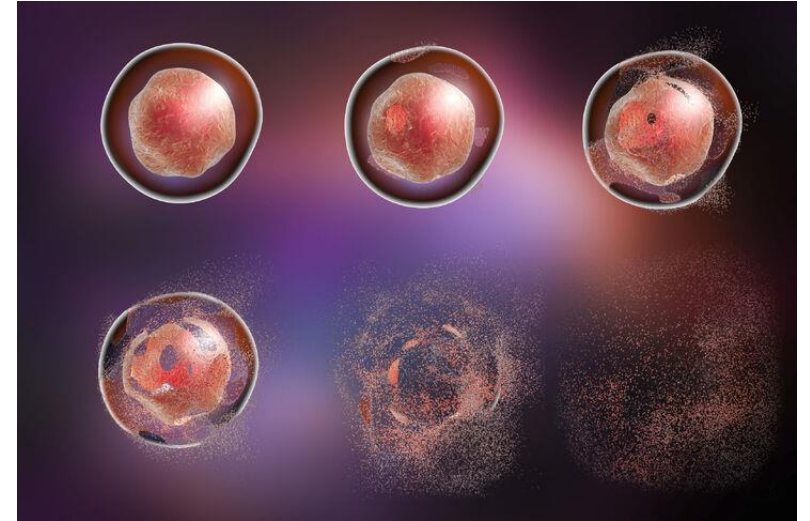
## Nefunkční pRb vede ke karcinogenezi

- Inaktivační **mutace** v obou alelách (*viz* Knudsonovu hypotézu) vede ke ztrátě funkce (*loss of function*)
- **Onkovirové proteiny** se vážou na pRb a inaktivují ho (E7 protein u HPV, následný vznik cervikálního karcinomu)



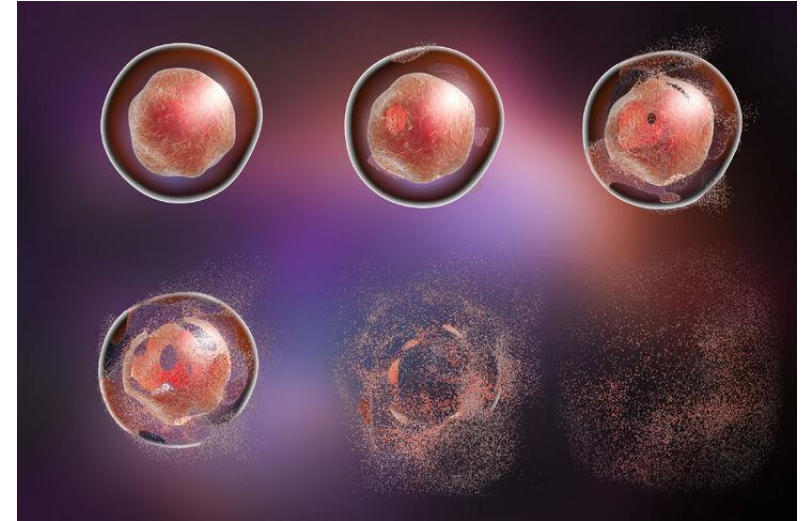
# Únik programované buněčné smrti

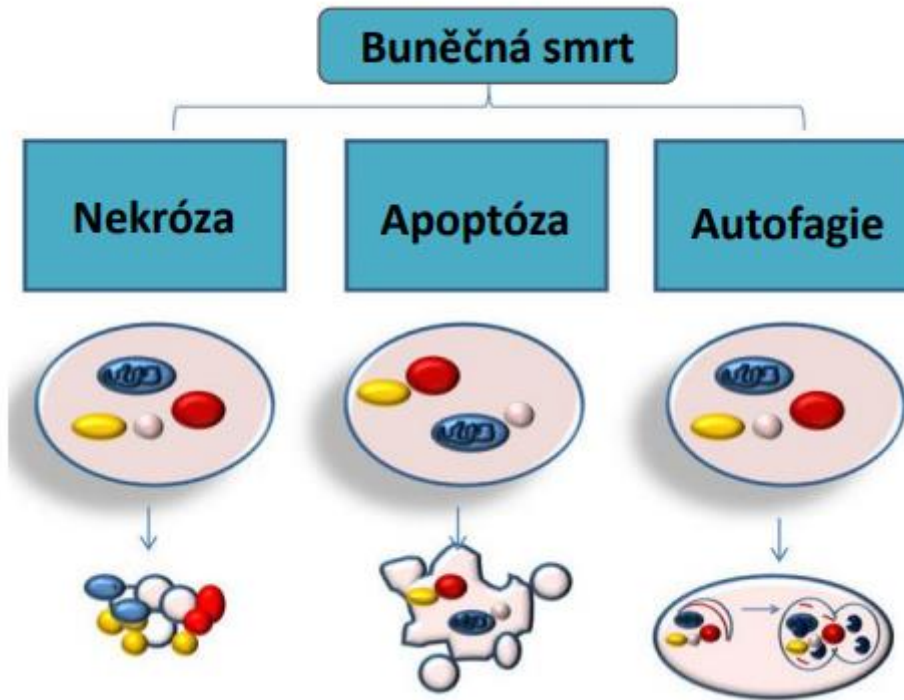
- Programovaná buněčná smrt - **apoptóza** – přesně řízený proces degradace buňky (z řečt. „opadat“)
- ‚Klidný‘ proces, nevyvolává zánět, 30-120 min, kaspázy, integrita membrány zachována, fagocytóza (24 hod)



# Únik programované buněčné smrti

- Programovaná buněčná smrt - **apoptóza** – přesně řízený proces degradace buňky (z řečt. „opadat“)
- ‚Klidný‘ proces, nevyvolává zánět, 30-120 min, kaspázy, integrita membrány zachována, fagocytóza (24 hod)
- Apoptóza je vyvolána např.:
  - Když buňka pevné tkáně ztratí kontakt se svým okolím
  - V buňkách napadených virem
  - Po poškození DNA
  - Při embryonálním vývoji orgánů
  - Při absenci růstových faktorů
  - Když buňka obdrží signál ligandu Fas nebo TNF- $\alpha$
  - Při uvolnění cytochromu C z mitochondrií





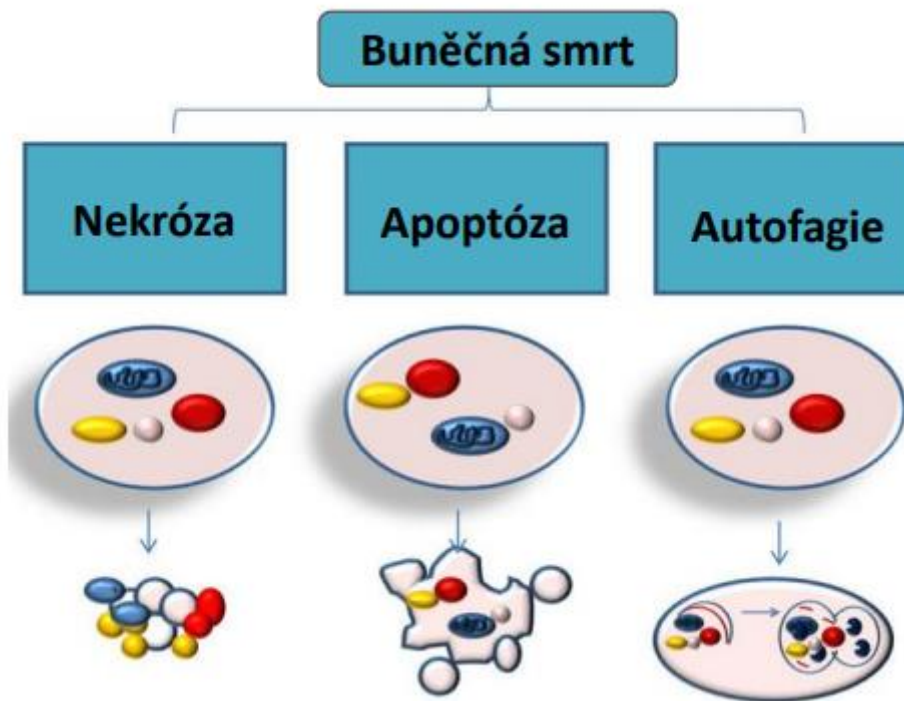
### **Nekróza**

- chápána převážně jako nefyziologický proces způsobený patologickými vnějšími vlivy
- bobtnání buňky a následné vylití obsahu do okolí
- ztráta integrity membrány
- vede k zánětu, který poškozuje okolní tkáň

### **Autofagie (autofagocytóza)**

- často v případě nedostatku energie nebo kyslíku; také recyklace starých organel
- řízený proces - cílové organely se uzavírají do autofagozomů, které následně fúzí s lyzozomy
- může vést k buněčné smrti nebo k přežití, nevede k zánětu





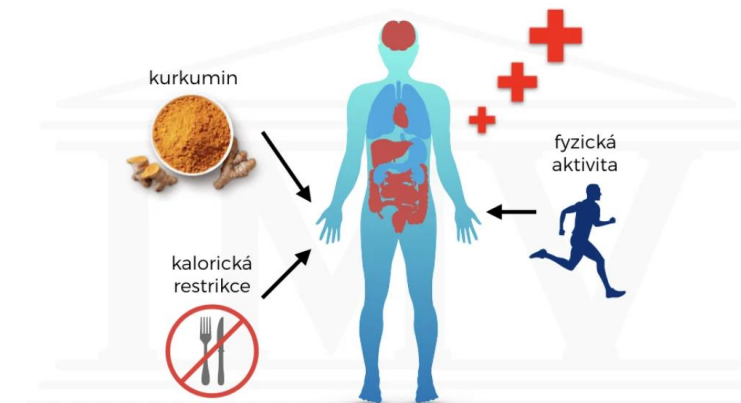
### Nekróza

- chápána převážně jako nefyziologický proces způsobený patologickými vnějšími vlivy
- bobtnání buňky a následné vylití obsahu do okolí
- ztráta integrity membrány
- vede k zánětu, který poškozuje okolní tkáň

### Autofagie (autofagocytóza)

- často v případě nedostatku energie nebo kyslíku; také recyklace starých organel
- řízený proces - cílové organely se uzavírají do autofagozomů, které následně fúzí s lyzozomy
- může vést k buněčné smrti nebo k přežití, nevede k zánětu

## AUTOFAGIE ZÁZRAČNÝ PROCES SEBEOBNOVY?



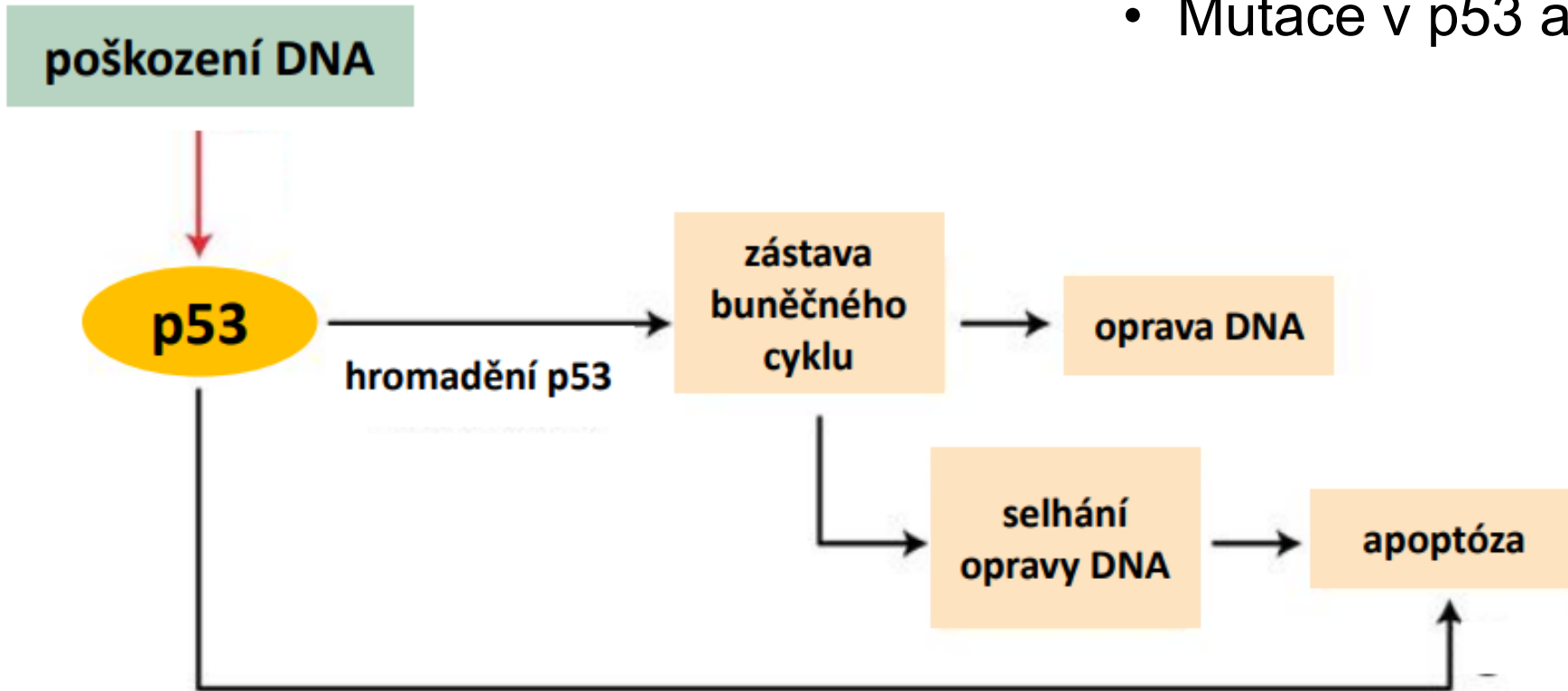
[www.institutmodernivyzyvy.cz](http://www.institutmodernivyzyvy.cz)

# Únik programované buněčné smrti

- Rakovinné buňky deaktivují apoptotickou mašinerii
- Ztráta funkce proteinu p53
- Zvýšená exprese antiapoptotických faktorů (Bcl-2)
- Snížená exprese proapoptotických faktorů (Bax, Bak, Puma)

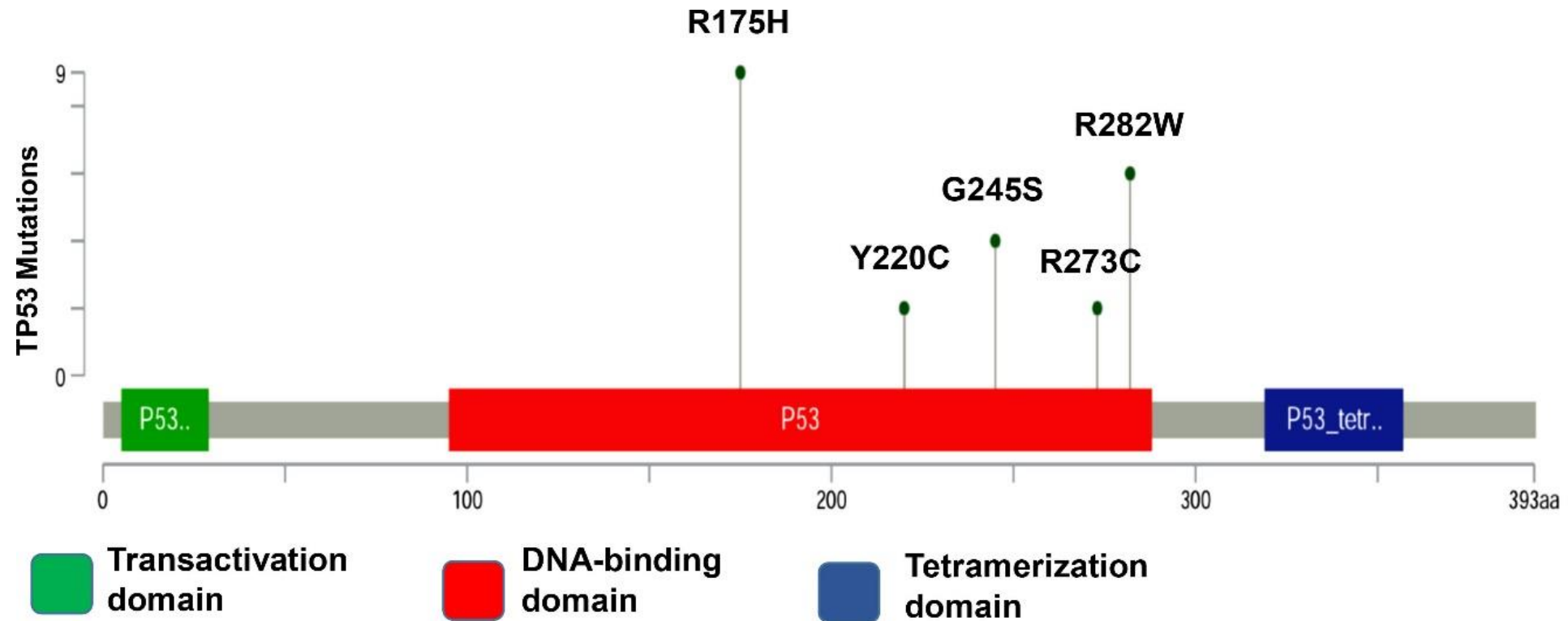
# Únik programované buněčné smrti

- p53 protein – „Guardian of the genome“
- Mutace v p53 až u 50% nádorů



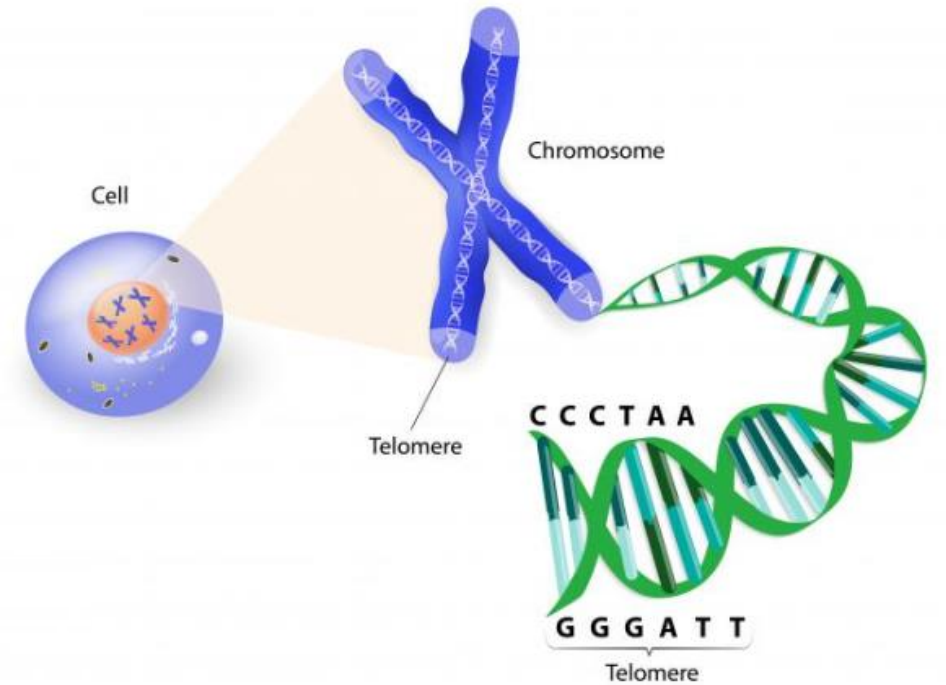
# Únik programované buněčné smrti

Hotspot mutace v p53 (obvykle missense)



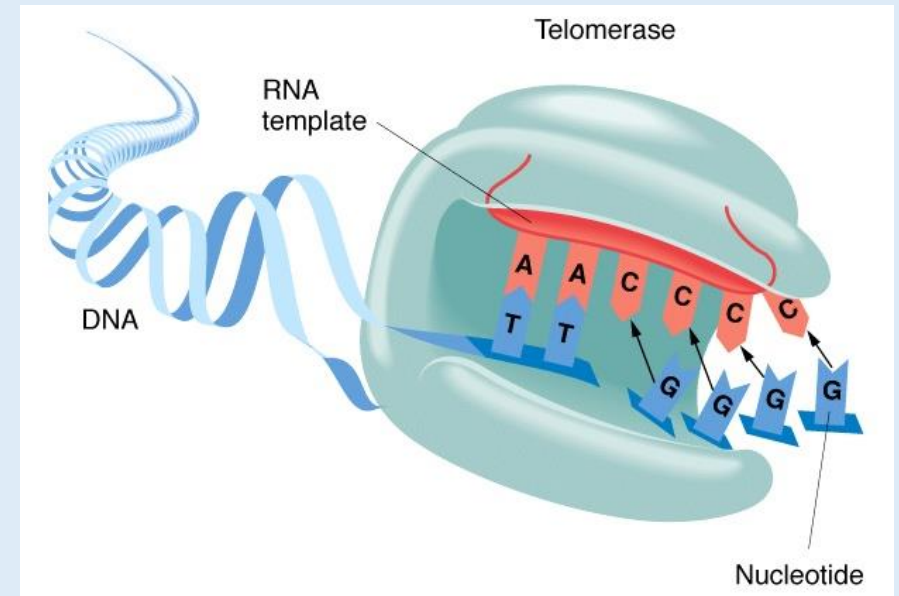
# Nekonečný replikační potenciál

- Normální buňky se dělí 60-70x (Hayflickův limit)
- Pak nastává senescence (zastavení dělení, buňka může dál žít)
- Na koncích DNA jsou **telomery** –repetitivní sekvence které se při každém dělení zkracují (u lidí TTAGGG, 500-3000 repeticí)
- 3 funkce
  - Brání degradaci DNA konců DNázami
  - Zabraňují fúzi chromosomových konců
  - Usnadňují replikaci DNA



# Nekonečný replikační potenciál

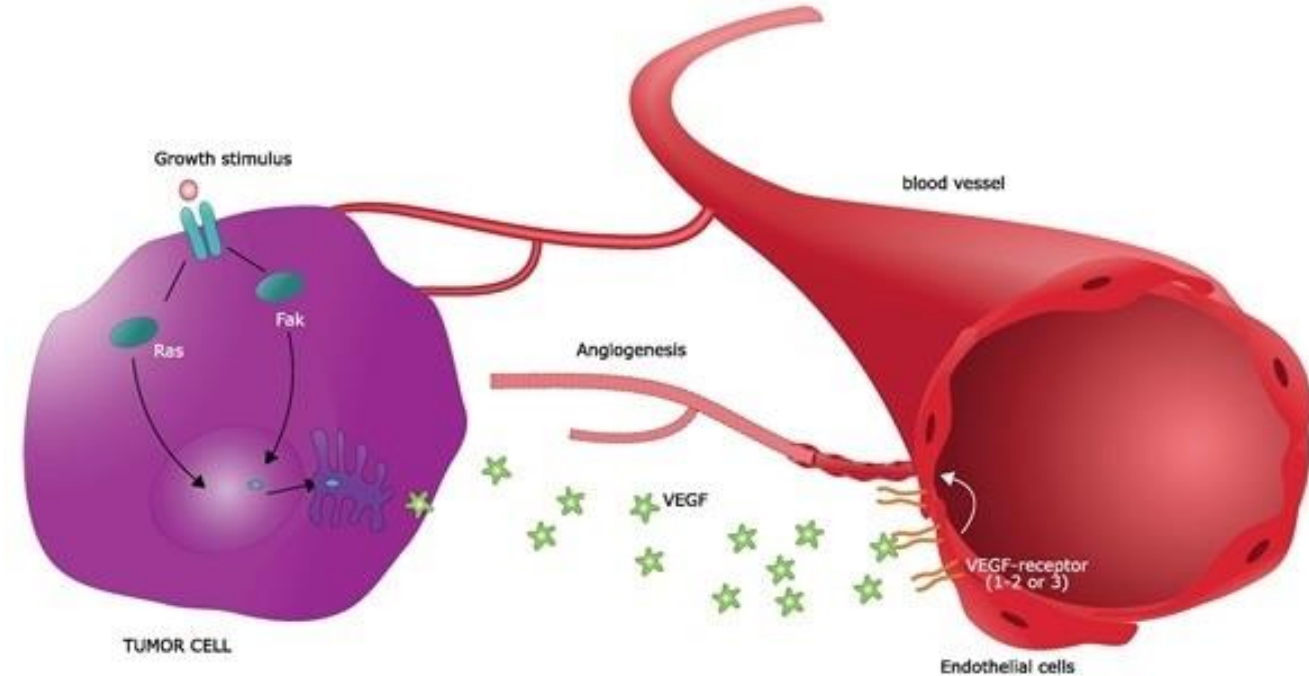
- Normální buňky se dělí 60-70x (Hayflickův limit)
- Pak nastává senescence (zastavení dělení, buňka může dál žít)
- Na koncích DNA jsou **telomery** –repetitivní sekvence které se při každém dělení zkracují (u lidí TTAGGG, 500-3000 repeticí)
- 3 funkce
  - Brání degradaci DNA konců DNázami
  - Zabraňují fúzi chromosomových konců
  - Usnadňují replikaci DNA



Nádorové buňky doplňují telomery pomocí enzymu hTERT (telomeraza) → přidává hexanukleotidy na konec DNA → imortalizované buňky („nesmrtelné“)

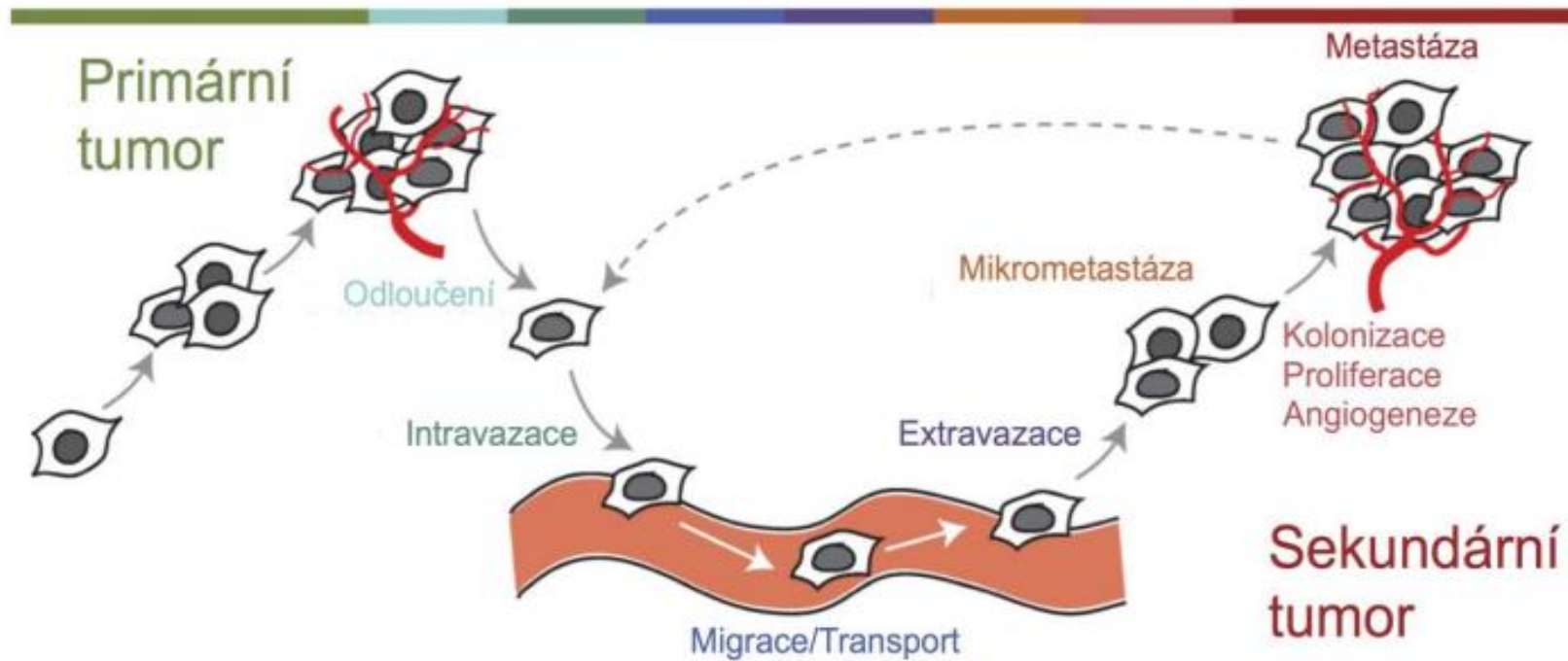
# Vyvolání angiogeneze

- Angiogeneze – tvorba nových kapilár
  - Aktivní během embryogeneze
  - Výrazně omezena v pozdějších fázích života
- Aktivátor angiogeneze – **VEGF** (*vascular endothelial growth factor*) a **FGF** (*fibroblast growth factor*)
- Endogenní inhibitory: angiostatin a endostatin
- V normální tkáni jsou v rovnováze, v nádorech je rovnováha vychýlena k aktivátorům



# Invaze pomocí metastáz

- **Metastázy** – druhotné nádorové ložiska – příčina až 90% úmrtí na rakovinu



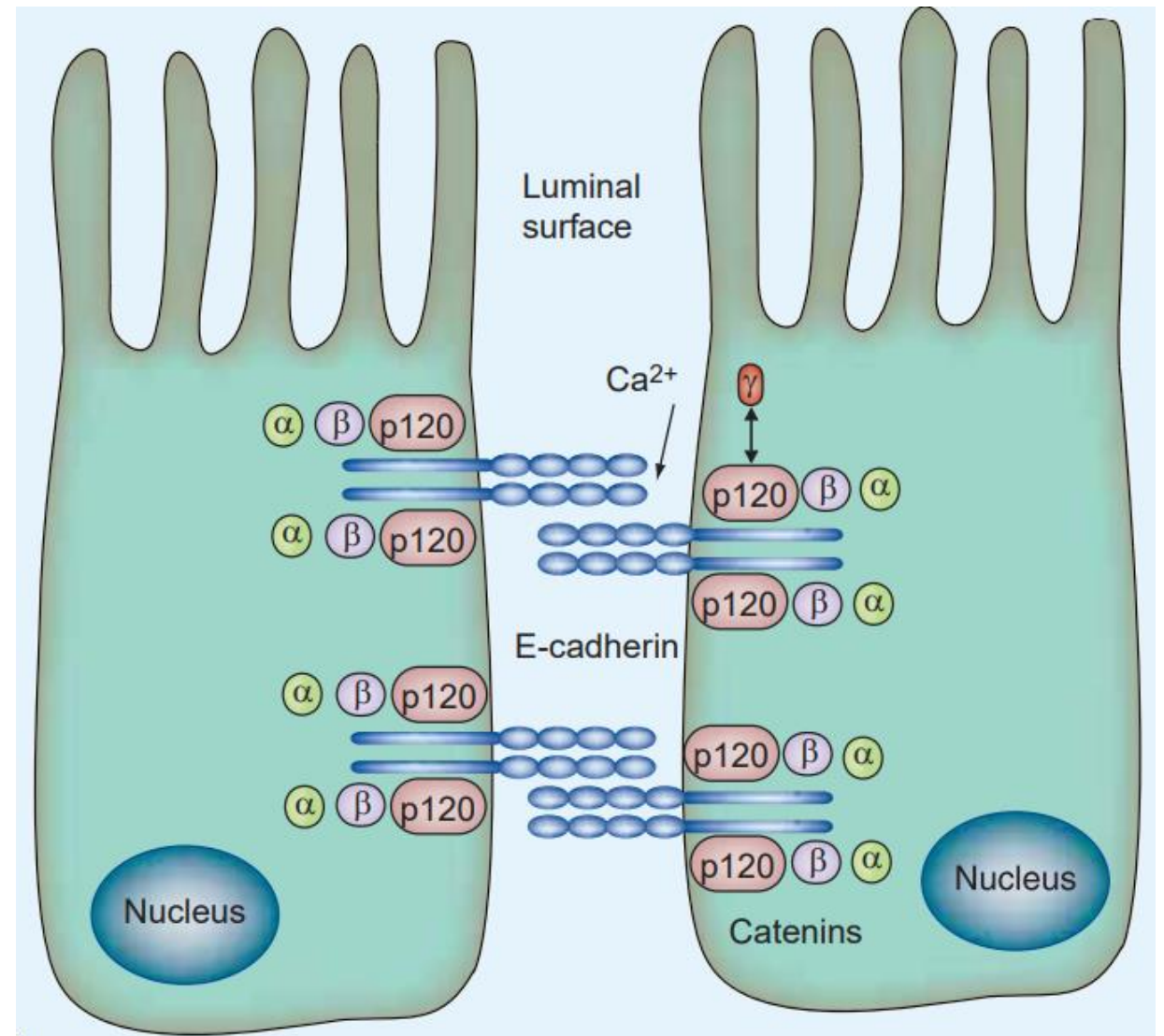


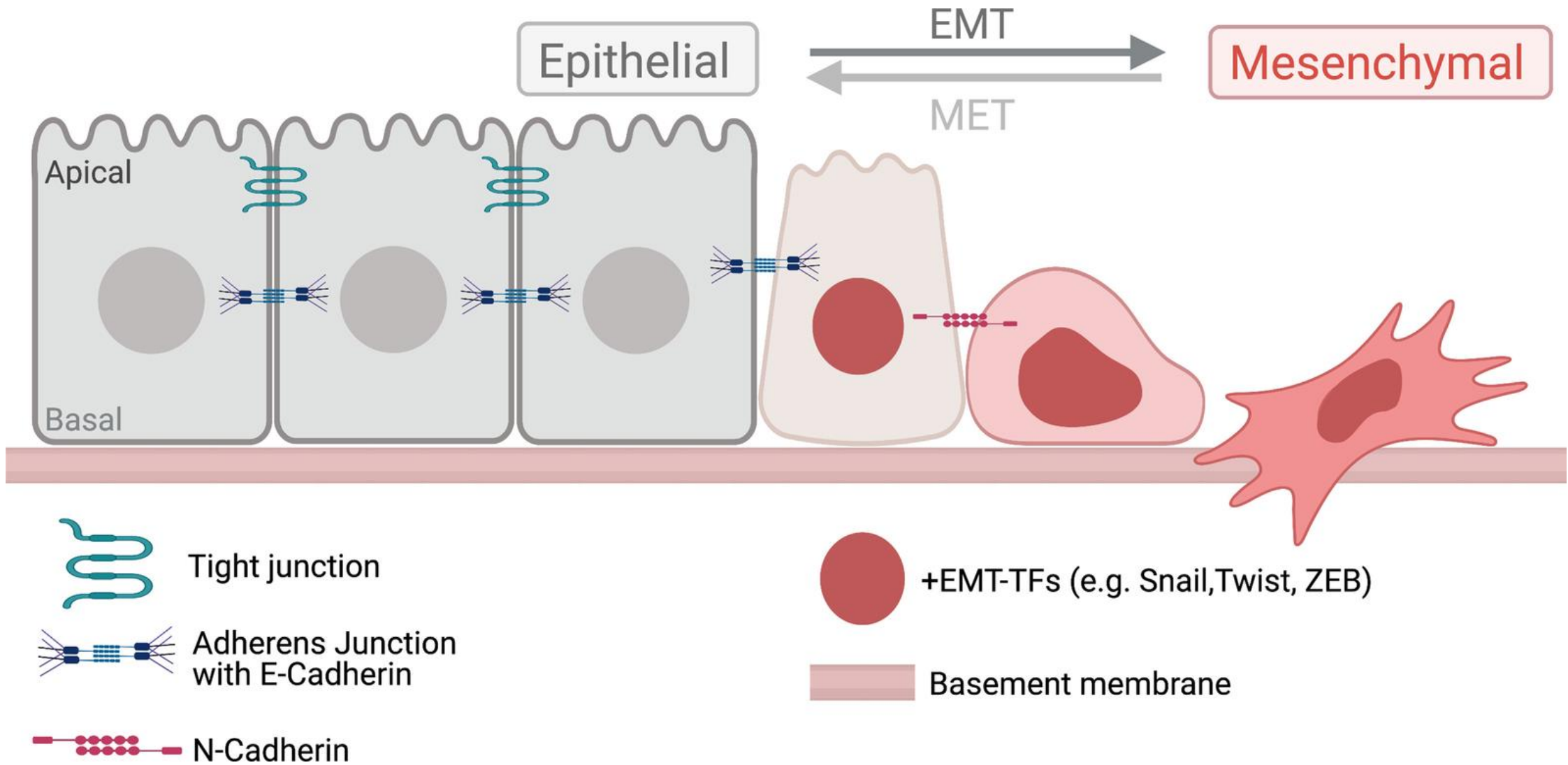
# Invaze pomocí metastáz

- **Metastázy** – druhotné nádorové ložiska – příčina až 90% úmrtí na rakovinu
- Šíření metastáz přes krevní řečiště nebo lymfatický systém
- Nejčastější místa metastatických nádorů: plíce, játra, mozek a kosti
- Hypotéza: epiteliálně-mesenchymální tranzice (**EMT**) + opačný proces **MET**

# Invaze pomocí metastáz

- Hlavní krok u EMT – ztráta exprese E-cadherinu (drží buňky pohromadě), nárůst N-cadherinu a vimentinu
- Transkripční represory inhibující tvorbu E-cadherinu a podporující EMT: Snail, Slug, Twist, ZEB aj.





Epithelial

Mesenchymal

Apical

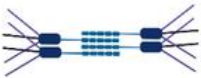
Basal

EMT

MET



Tight junction



Adherens Junction with E-Cadherin



N-Cadherin



+EMT-TFs (e.g. Snail, Twist, ZEB)



Basement membrane

# Základní znaky nádorů - update

- Rok 2011

Cell

Leading Edge  
Review

## Hallmarks of Cancer: The Next Generation

Douglas Hanahan<sup>1,2,\*</sup> and Robert A. Weinberg<sup>3,\*</sup>

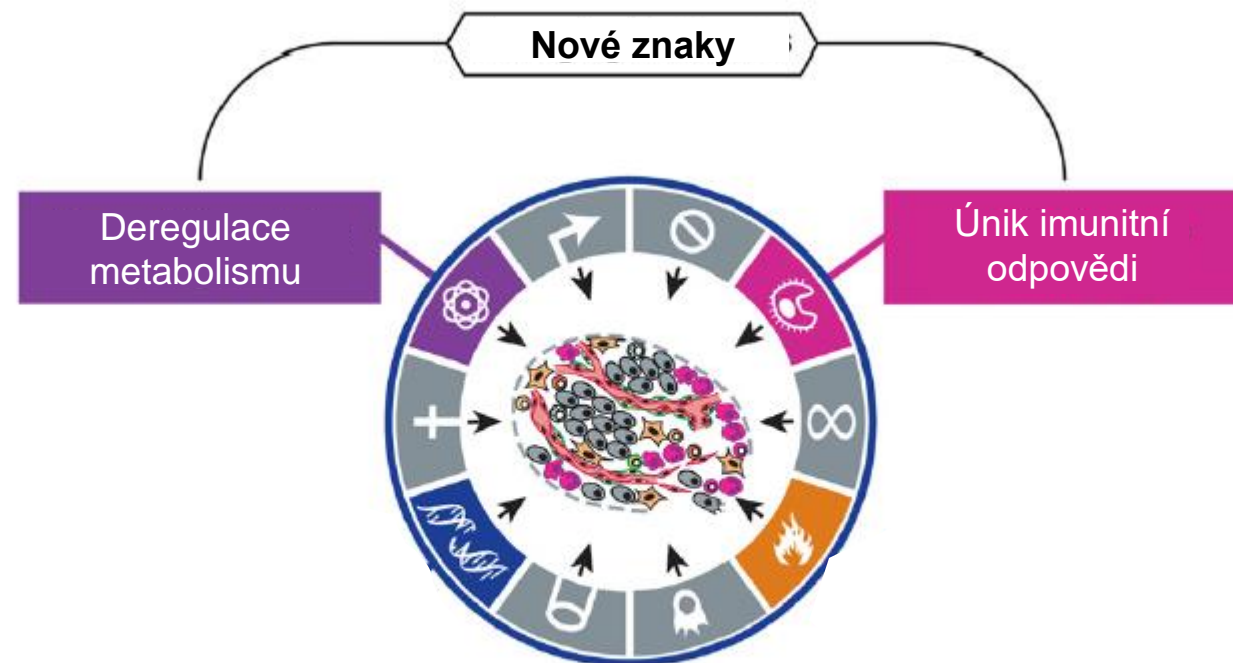
<sup>1</sup>The Swiss Institute for Experimental Cancer Research (ISREC), School of Life Sciences, EPFL, Lausanne CH-1015, Switzerland

<sup>2</sup>The Department of Biochemistry & Biophysics, UCSF, San Francisco, CA 94158, USA

<sup>3</sup>Whitehead Institute for Biomedical Research, Ludwig/MIT Center for Molecular Oncology, and MIT Department of Biology, Cambridge, MA 02142, USA

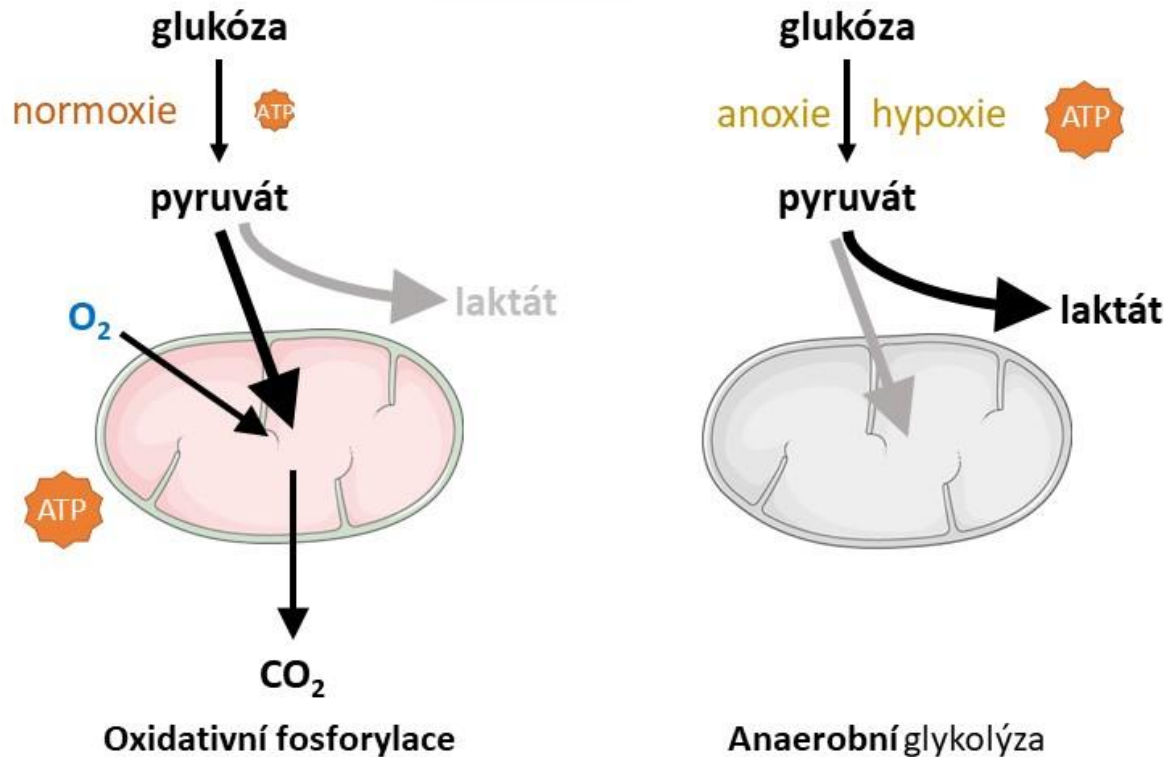
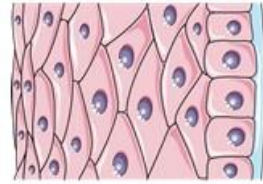
\*Correspondence: dh@epfl.ch (D.H.), weinberg@wi.mit.edu (R.A.W.)

DOI 10.1016/j.cell.2011.02.013



# Deregulace metabolismu

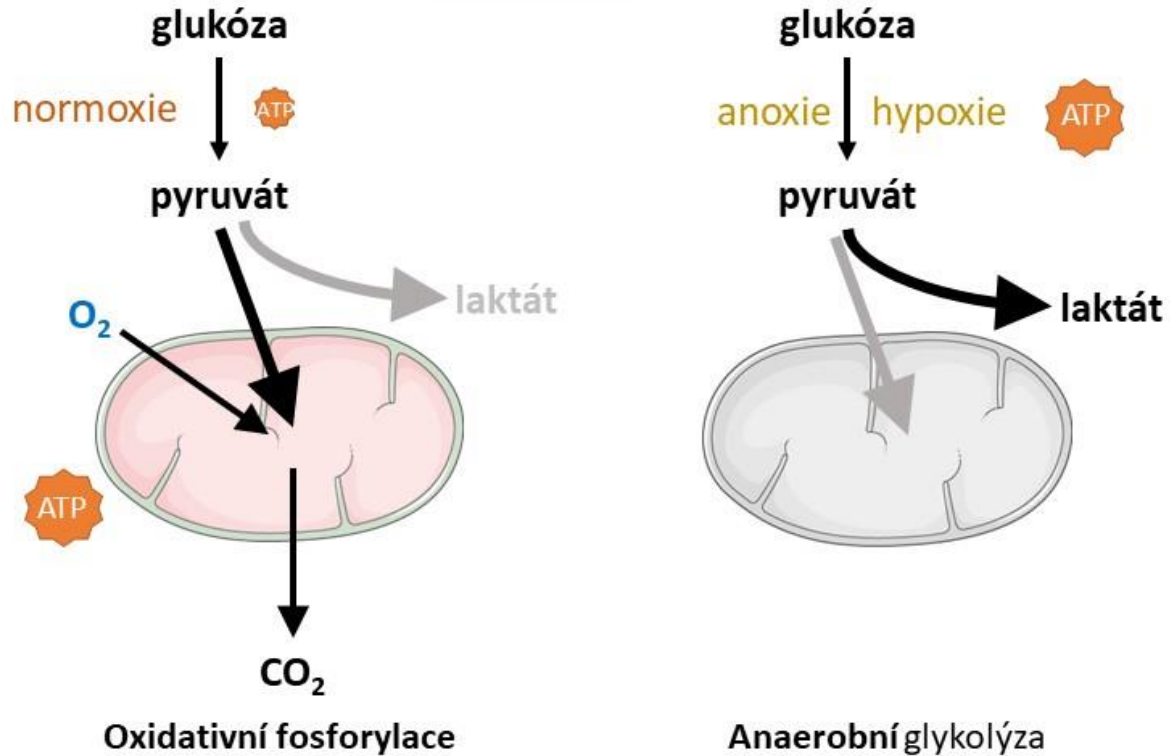
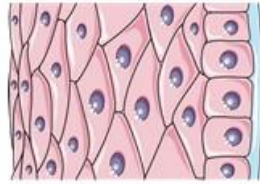
Zdravá tkáň



- **Glykolýza** – přeměna glukózy na pyruvát
- V aerobních podmínkách pak nastává **oxidativní fosforylace** v mitochondriích
- ~ 18x efektivnější než **anaerobní glykolýza** při nedostatku kyslíku (svalová horečka)

# Deregulace metabolismu

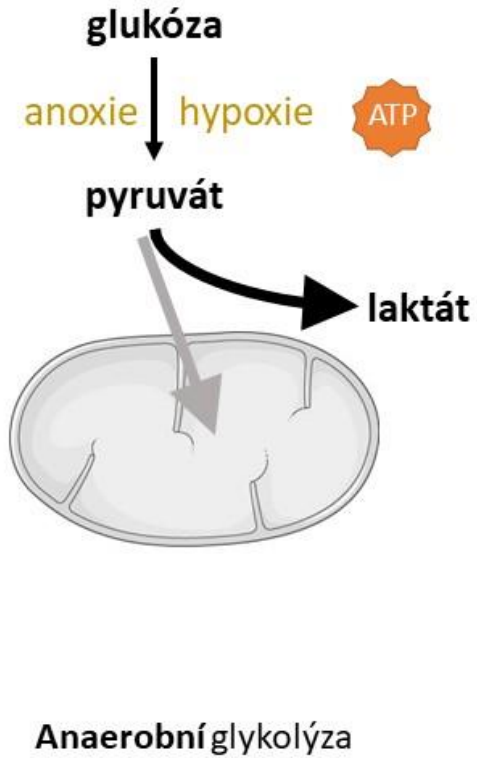
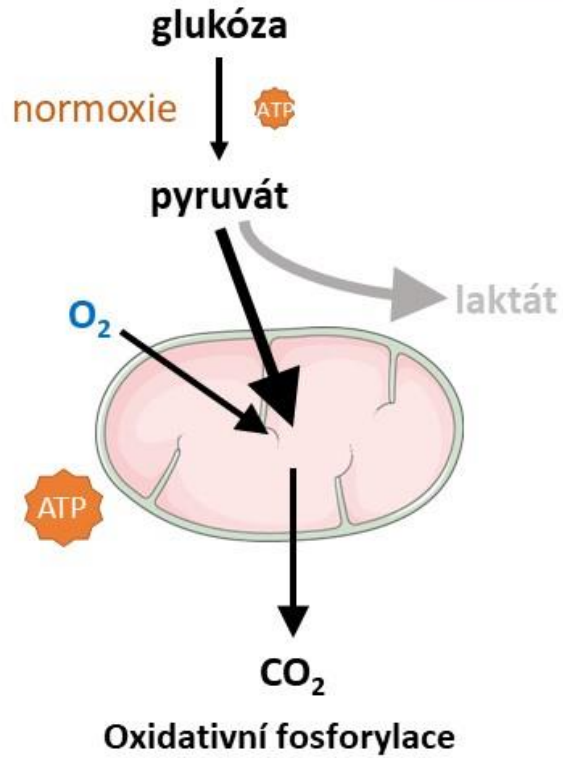
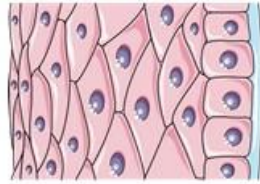
Zdravá tkáň



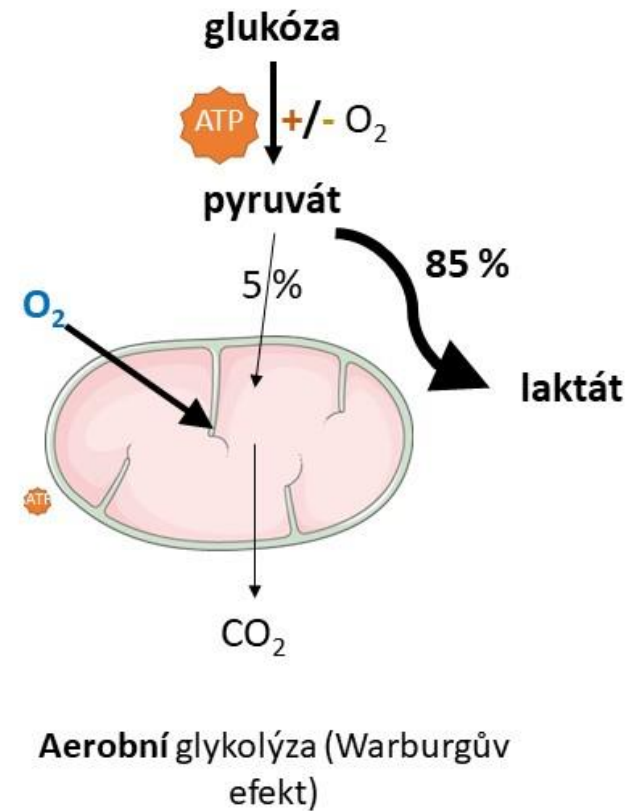
- 1925 – Otto Warburg
- Nádorové buňky i v aerobních podmínkách metabolizují glukózu glykolyticky
- Výrazně rychlejší než v mitochondriích
- Jev pojmenoval **aerobní glykolýza**
- Nobelova cena 1931

# Deregulace metabolismu

Zdravá tkáň

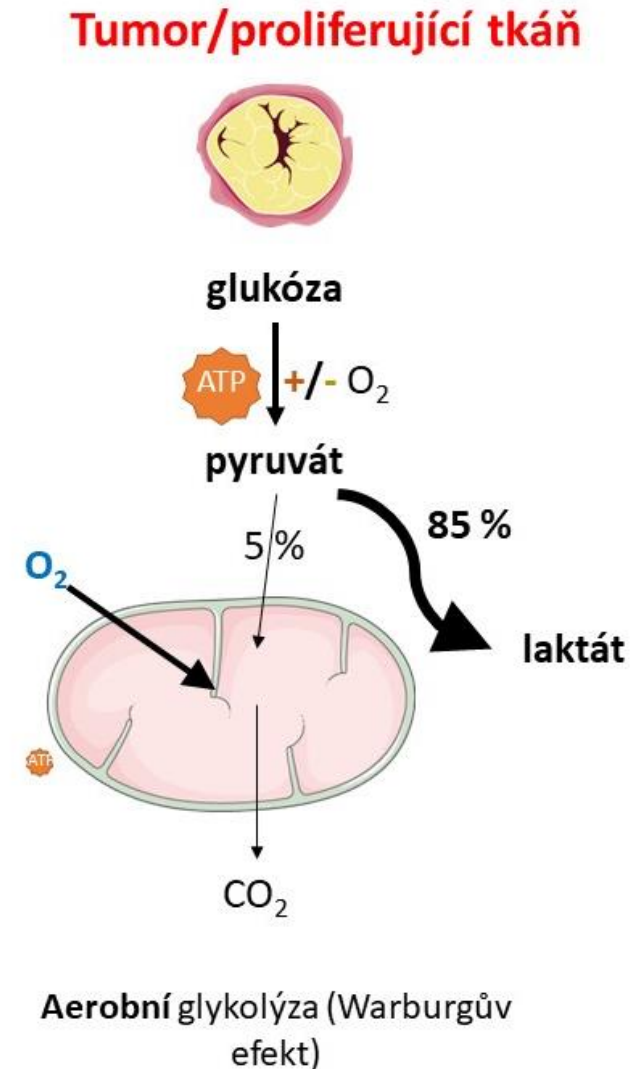


Tumor/proliferující tkáň



# Deregulace metabolismu

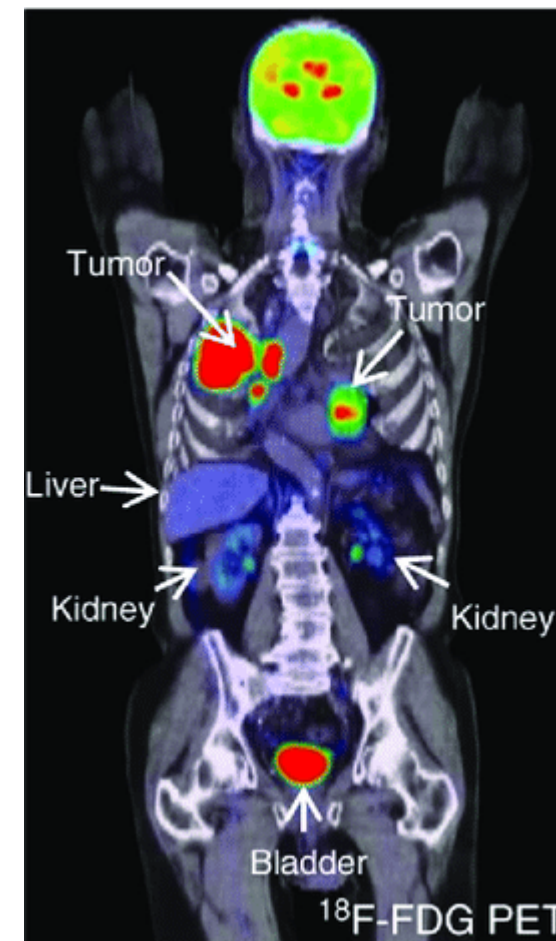
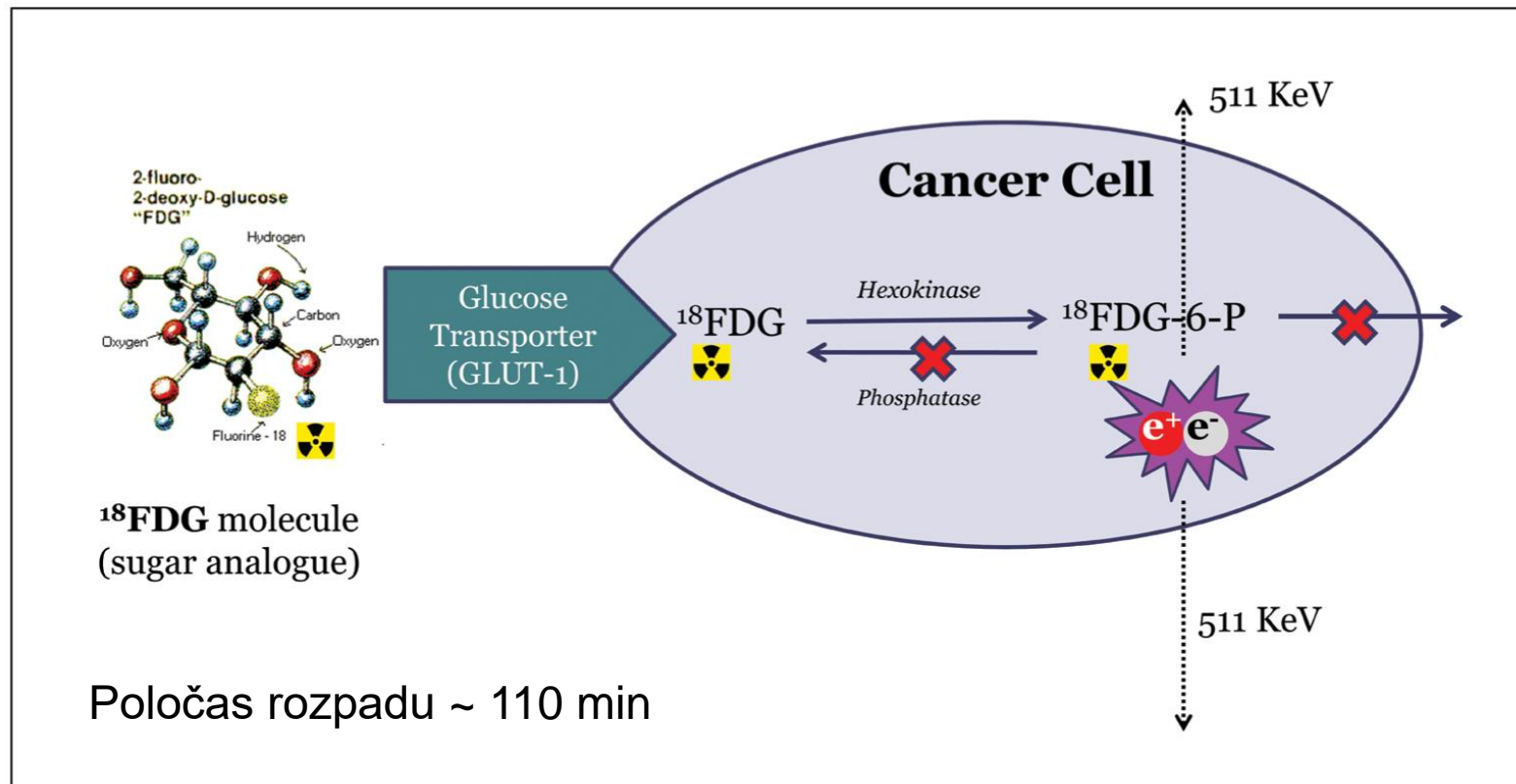
- Proč jsou nádorové buňky tak neefektivní?
- Rychlá potřeba ATP, častá hypoxie
- Obrovská spotřeba glukózy
- Nadměrná exprese glukózových transportérů GLUT1 → zvýšený import glukózy do buněk





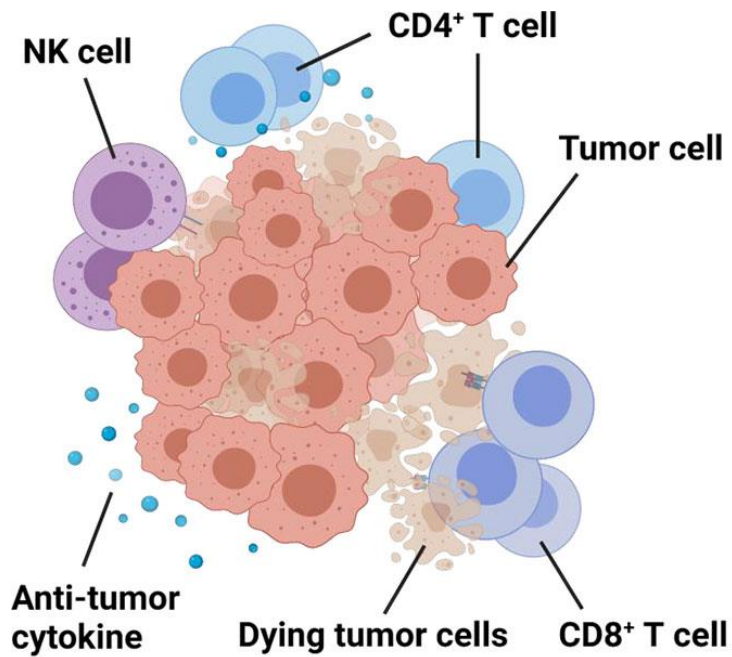
# Deregulace metabolismu

## PET scan



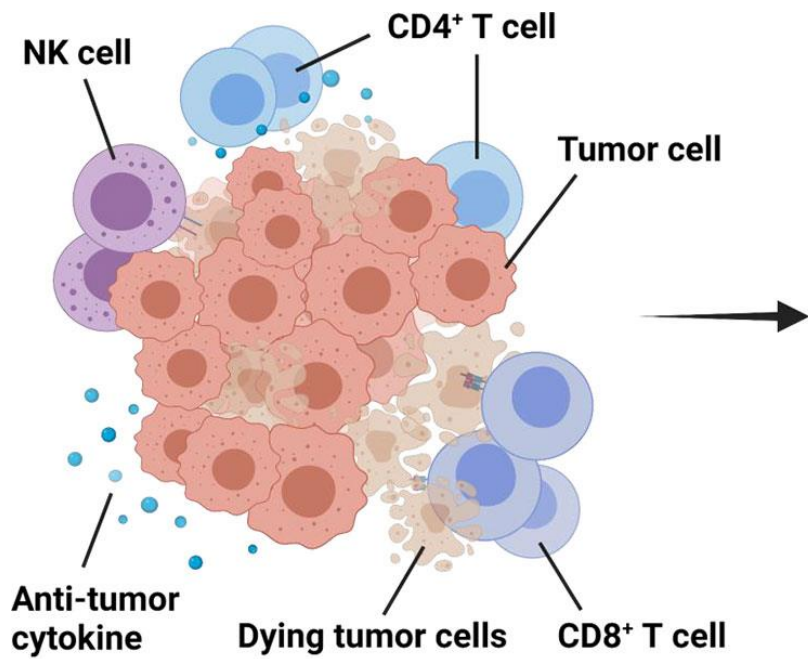
# Únik imunitní odpovědi

- Imunitní systém hraje důležitou roli při kontrole rakovinných buněk (imunodeficientní jedinci mají vyšší výskyt nádorů než imunokompetentní)
- **Imunoeditace nádorů** – teorie popisující vztah mezi imunitními a nádorovými buňkami
- Zahrnuje 3 fáze – eliminace, rovnováha, únik

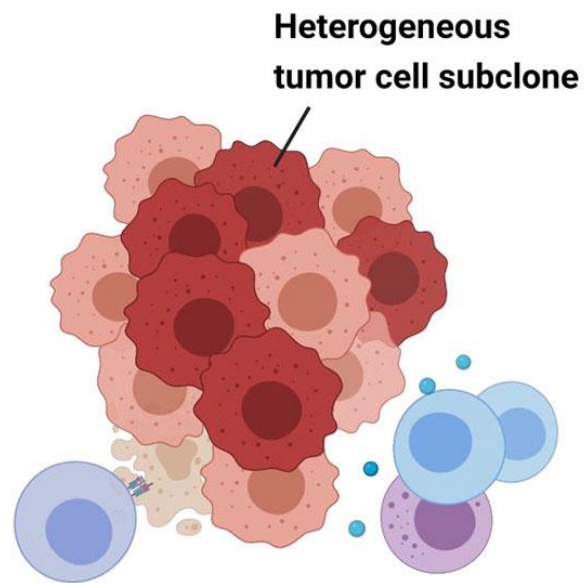


## Eliminace

- Imunitní dohled
- Vrozený a adaptivní IS vyhledává a eliminuje nádorové buňky (způsobující zánět)
- Nachází pouze vysoce imunogenní buňky
- Slabě imunogenní přežijí

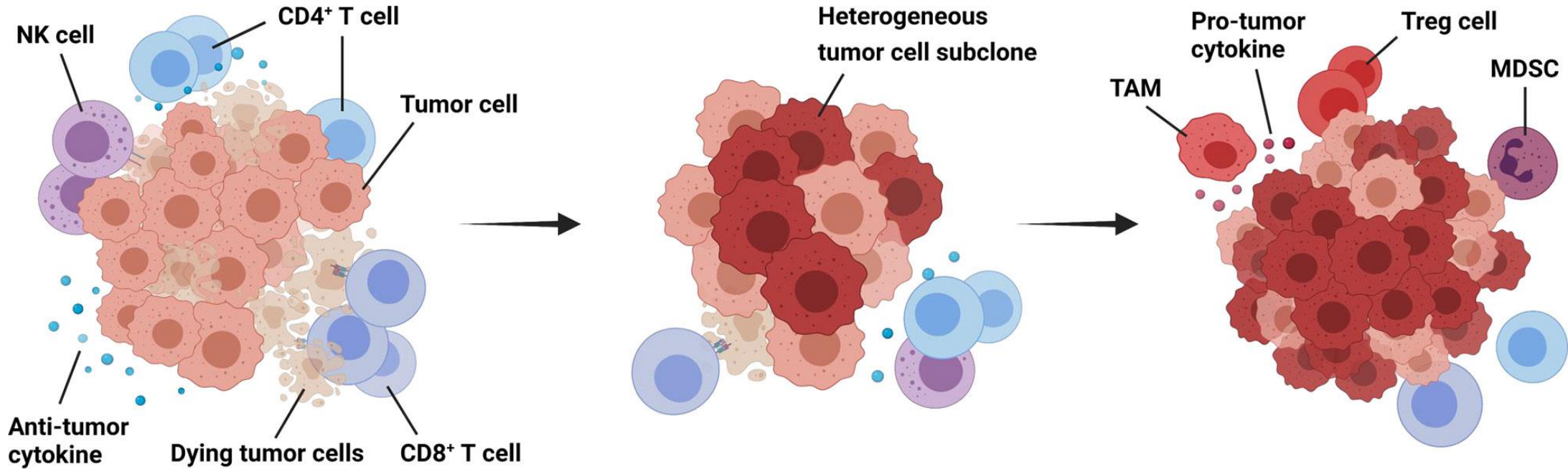


## Eliminace



## Rovnováha

- Růst nádoru pozastaven
- Málo imunogenní klony přežívají ve stavu dormance
- Může trvat roky



## Eliminace

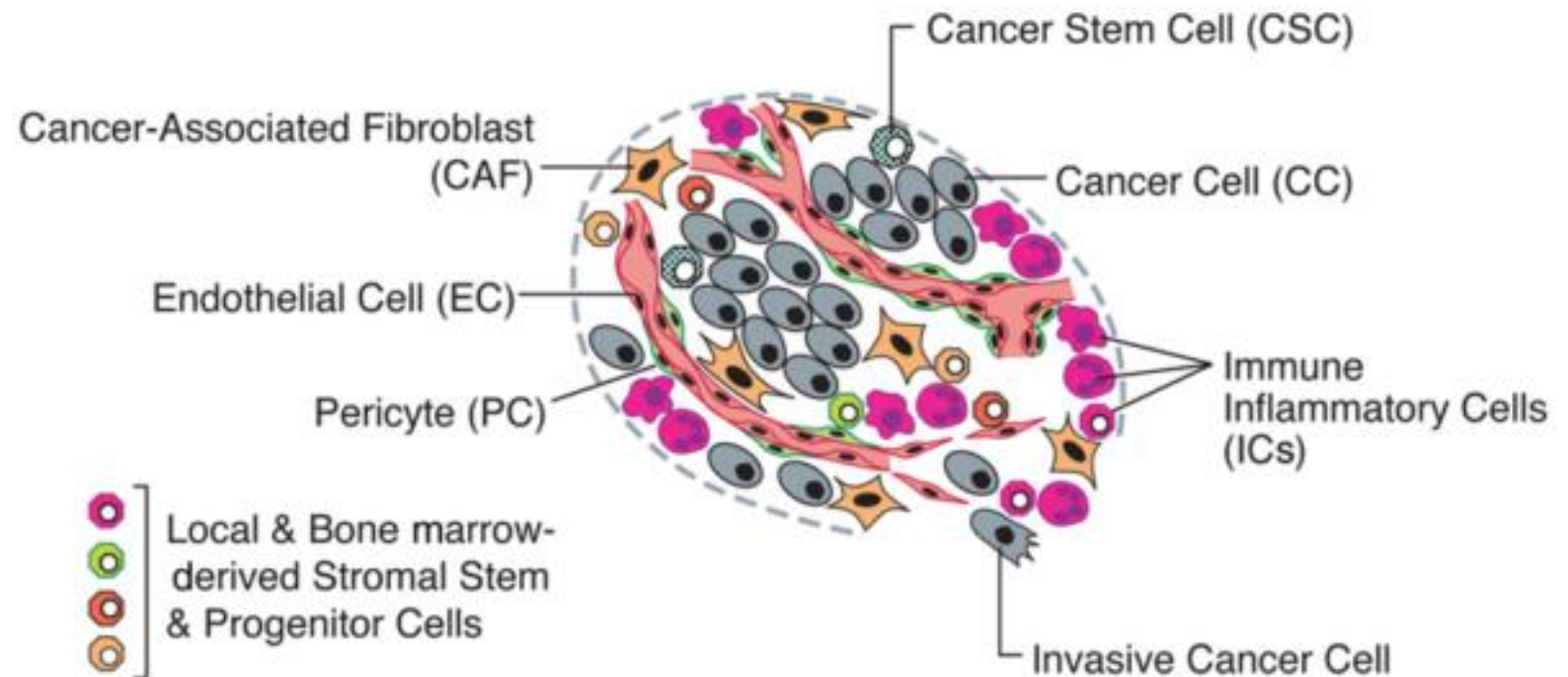
## Rovnováha

## Únik

- Přežívající nádorové buňky dál mutují
- Získají schopnost skrýt se imunitnímu systému
  - Ztráta exprese MCH I. třídy (inhibice prezentace antigenů)
  - Exprese molekul vypínající T buňky
  - Vytvoření nádorového mikroprostředí
- Nádor roste

# Nádorové mikroprostředí

- Buňky, molekuly a krevní cévy, které obklopují a vyživují nádorovou buňku, tvoří **mikroprostředí nádoru**
- Parenchym: nádorové buňky, nádorové kmenové buňky
- Stroma: fibroblasty, imunitní buňky, endoteliální cévní buňky, ECM, MMP...
- Funkce stromy: přenos signál. molekul, cytokinů; angiogeneze, metastázování (role MMP, degradace ECM)

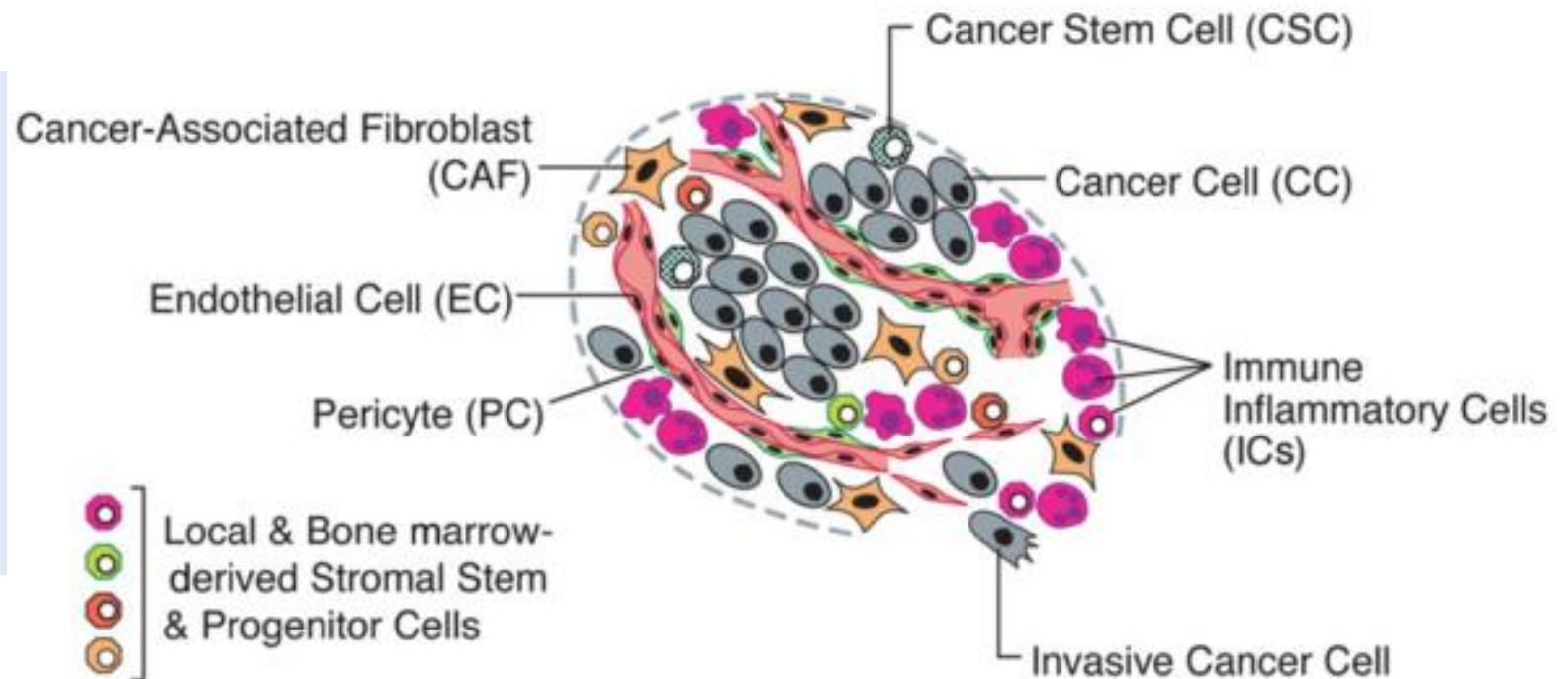


# Nádorové mikroprostředí

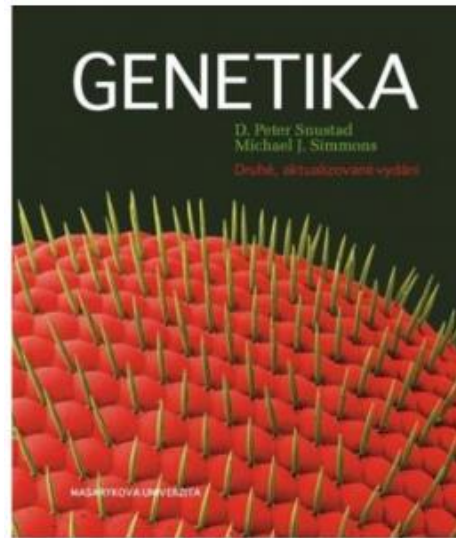
- Buňky, molekuly a krevní cévy, které obklopují a vyživují nádorovou buňku, tvoří **mikroprostředí nádoru**
- Parenchym: nádorové buňky, nádorové kmenové buňky
- Stroma: fibroblasty, imunitní buňky, endoteliální cévní buňky, ECM, MMP...
- Funkce stromy: přenos signál. molekul, cytokinů; angiogeneze, metastázování (role MMP, degradace ECM)

## Nádorové kmenové buňky (cancer stem cells)

- Malé % nádorových buněk
- Zodpovědné za chemorezistenci
- Overexprese ABC transportérů (MDR)
- Teorie: vznik z normálních kmenových buněk mutacemi



# Zajímavé odkazy



Když onemocní buňky – NEZkreslená věda I

Otevřená věda  
62.8K subscribers

Subscribe

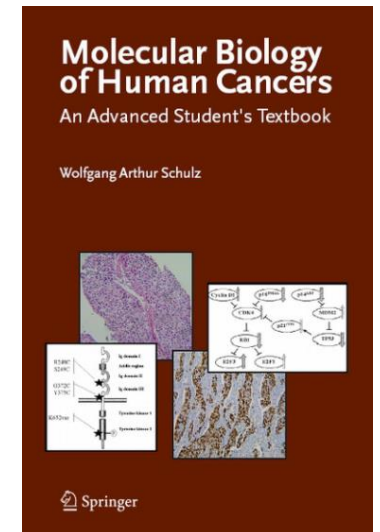
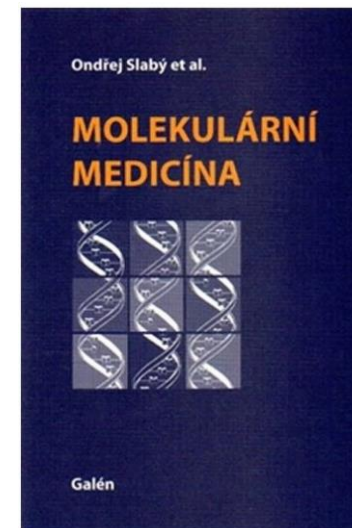
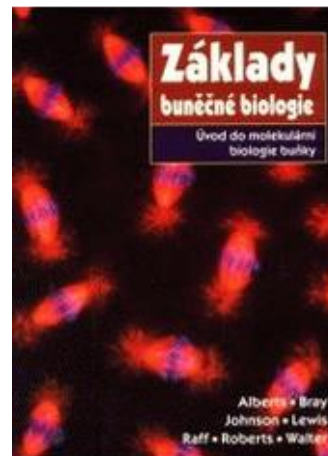
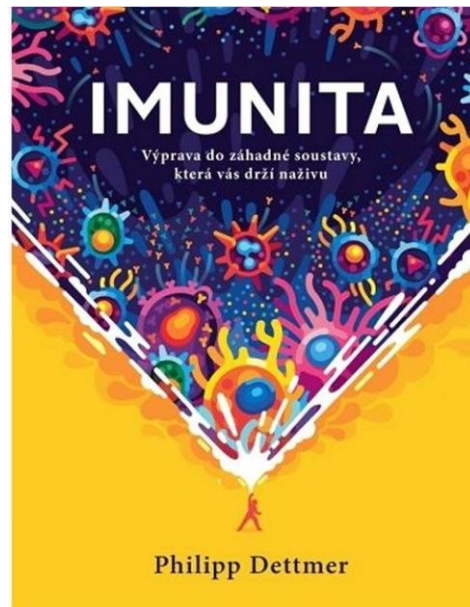
1.2K

Share

Share

...

[https://www.youtube.com/watch?v=xgBjEz\\_hSCA](https://www.youtube.com/watch?v=xgBjEz_hSCA)





# Čas na hru

[Kahoot.it](https://kahoot.it)

