

# Speciální seminář z biologie nádorů

Prof. RNDr. Jana Šmardová, CSc.

FN Brno, PŘF a LF MU Brno

MUDr. Pavel Fabian, Ph.D.

MOÚ Brno, LF a PŘF Brno

**2013**

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.









INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

# Seminář 2

Dva pohledy na vývoj  
nádorů, dva přístupy ve  
výzkumu nádorů, ...

Z Úvodní přednášky kurzu Molekulární biologie nádoru:

## Šest získaných vlastností maligního nádoru (Robert A. Weinberg 2000)

	<b>získaná schopnost</b>	<b>příklad</b>
	Soběstačnost v produkci růstových signálů	aktivace <i>H-ras</i>
	Necitlivost k signálům zastavujícím b.c.	ztráta RB
	Poškození apoptózy	produkce IGF
	Neomezený replikační potenciál	aktivace telomerázy
	Posílení angiogeneze	produkce VEGF
	Tvorba metastáz	inaktivace E-kadherinu

**Nestabilita genomu** jako podmínka akumulace všech nutných změn.

## Tři vlastnosti vystihující maligní nádor (Richard Klausner 2002)

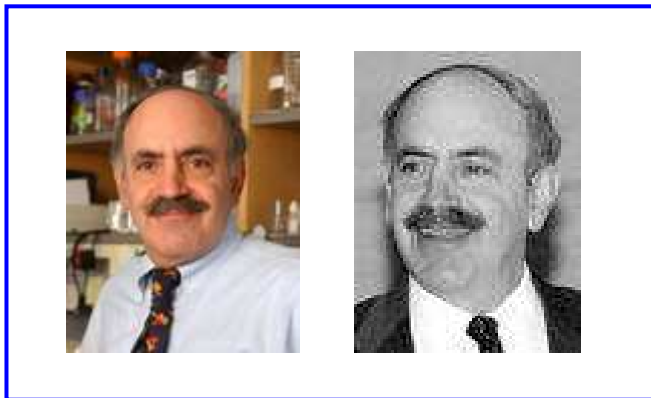
- Nemoc genomové nestability  
(výjimky: leukémie, některé lymfomy, Ewingův sarkom)
- Nemoc změněného buněčného chování
- Nemoc změněného tkáňového chování

# Dva odlišné pohledy na vývoj nádorů: organicismus a redukcionismus

- **Redukcionisté** - **SMT** („**somatic mutation theory**“) - soustředí se na rozplétání genetických a molekulárních souvislostí kancerogeneze; vysvětlují nádory poukazováním na mutace a genetické příčiny, expresi poškozených genů a tím také na buněčnou úroveň (**Robert Weinberg**); („*biological mainstream*“)
- **Organicisté** - **TOFT** („**tissue organization field theory**“) - zkoumají vývoj nádorů na úrovni tkání; vidí příčinu nádorů v narušení struktury tkání, vycházejí spíše z vývojové biologie (**Ana Soto**, **Carlos Sonnenschein**; **Mina Bissell**)
- **Hybridní teorie...**

# Dva odlišné pohledy na vývoj nádorů: organicismus a redukcionismus

- **Redukcionisté** - **SMT** („**somatic mutation theory**“) - soustředí se na rozplétání genetických a molekulárních souvislostí kancerogeneze; vysvětlují nádory poukazováním na mutace a genetické příčiny, expresi poškozených genů a tím také na buněčnou úroveň (**Robert Weinberg**); (mainstream - hlavní proud)



# „The hallmarks of cancer“

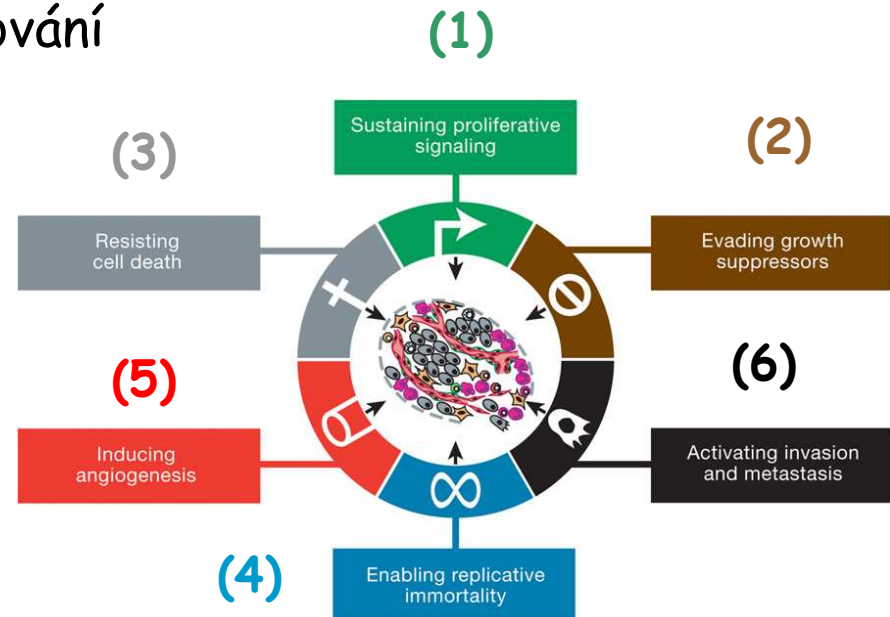
(Hanahan D. and Weinberg R.A. 2000, *Cell* 100: 57-70)

## Hallmarks

- (1) Produkce vlastních proliferčních signálů
- (2) Necitlivost k signálům zastavujícím b.c.
- (3) Odolnost k buněčné smrti
- (4) Neomezený replikační potenciál
- (5) Indukce angiogeneze
- (6) Aktivace invazivity a metastázování

## Enabling hallmarks

- (7) Genetická nestabilita a mutace



# Hallmarks of Cancer: The Next Generation

(Hanahan D. and Weinberg R.A. 2011, *Cell* 144: 646-674)

## Hallmarks

- (1) Produkce vlastních proliferčních signálů
- (2) Necitlivost k signálům zastavujícím b.c.
- (3) Odolnost k buněčné smrti
- (4) Neomezený replikační potenciál
- (5) Indukce angiogenese
- (6) Aktivace invasivity a metastázování

## Enabling hallmarks

- Genetická nestabilita a mutace (7)
- Přítomnost zánětu podporující nádor (8)

## Emerging hallmarks

- Přeprogramování energetického metabolismu (9)
- Schopnost vyhnout se destrukci imunitním systémem (10)

## Tumor microenvironment (11?)



## (8) Přítomnost zánětu podporující nádor

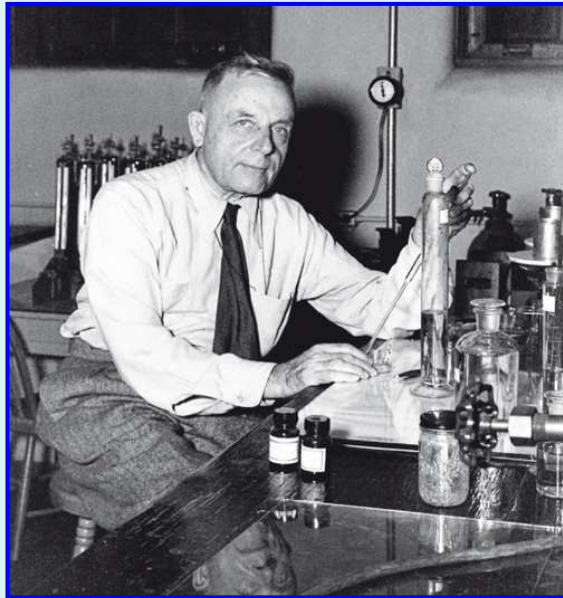
- Téměř všechny nádory obsahují buňky imunitního systému, odpovídající chronickému zánětu.
- Zánět může přispívat vývoji nádoru tím, že zajišťuje přísun bioaktivních molekul do nádorového mikroprostředí a tím: zvyšovat přežití a proliferaci, tlumit buněčnou smrt, stimulovat angiogenezi, přestavbu ECM, stimulovat EMT.
- Buňky zánětu produkují látky (např. molekuly reaktivního kyslíku a další), které jsou mutagenní a stimulují genetickou nestabilitu a tím zrychlují celý proces kancerogeneze.
- Centrální molekulou ovlivňující všechny fáze zánětlivého procesu je transkripční faktor **NF-κB**.

## (9) Přeprogramování energetického metabolismu

- Normální buňky v aerobních podmínkách metabolizují glukózu glykolýzou na pyruvát a pak na  $CO_2$  oxidativní fosforylací v mitochondriích; v anaerobních podmínkách probíhá glykolýza.
- Nádorové buňky i v aerobních podmínkách přeprogramují svůj metabolismus a upřednostňují glykolýzu, stav, který se označuje jako „**aerobní glykolýza**“ (**Warburgův efekt**). To je méně efektivní (asi 18x) způsob získávání energie a je kompenzován zvýšenou expresí transportérů glukózy (GLUT1) a importem glukózy do buněk.
- Tento stav může být dále prohlubován hypoxií, která stimuluje expresi transportérů glukózy a také enzymy glykolytické dráhy.
- Zvýšená glykolýza vede k produkci glykolytických intermediátů - substrátů biosyntézy nukleosidů a aminokyselin.
- Warburgův efekt pozorovatelný i v dalších rychle se dělících, např. embryonálních buňkách. Možná obecněji spojeno s rychle proliferujícími buňkami.
- Praktické využití: FDG-PET - pozitronová emisní tomografie využívající  $^{18}F$ -deoxyglukózu.

# Metabolic Reprogramming: A Cancer Hallmark Even Warburg Did Not Anticipate

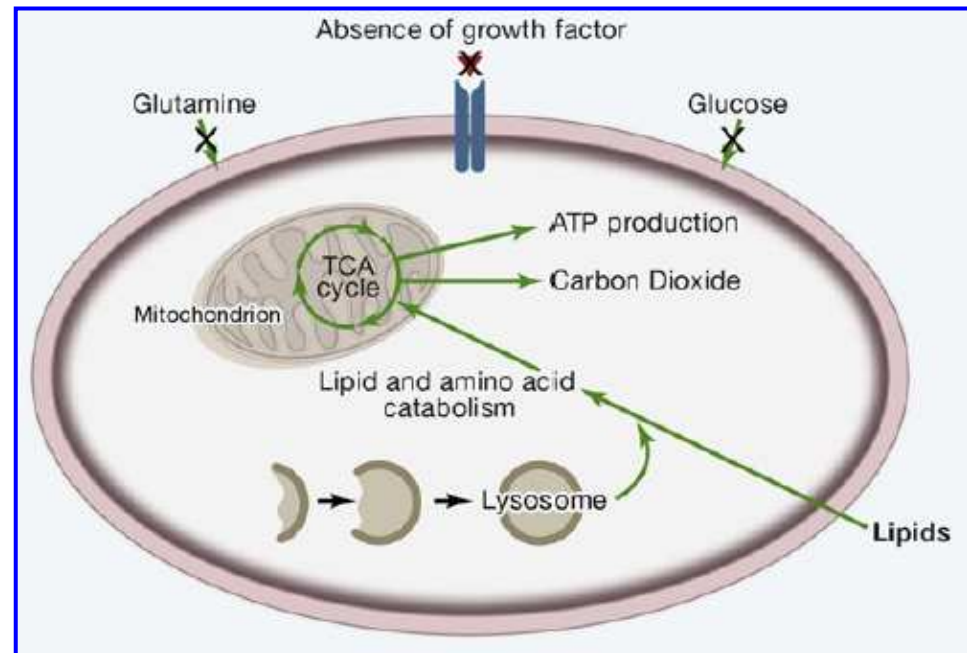
(Ward P.S. and Thompson C.B. **2012**, *Cancer Cell* 21: 297-308)



- Otto Heinrich Warburg vyslovil hypotézu (1924), že aerobní glykolýza je typická pro nádorové buňky a že je důsledkem poškození mitochondrií. Považoval nádory za typ „mitochondriální dysfunkce“
  - Nobelova cena 1931 za práci o respiračních enzymech (plus další dvě nominace!).
- 
- Způsob metabolismu nádorových buněk není pasivní odpovědí na poškození mitochondrií, ale je výsledkem přeprogramování, které je řízeno onkogeny a které podporuje anabolický růst.
  - Metabolity samy mohou být onkogenní - tím, že ovlivňují buněčné signalizace a blokuji buněčnou diferenciaci.

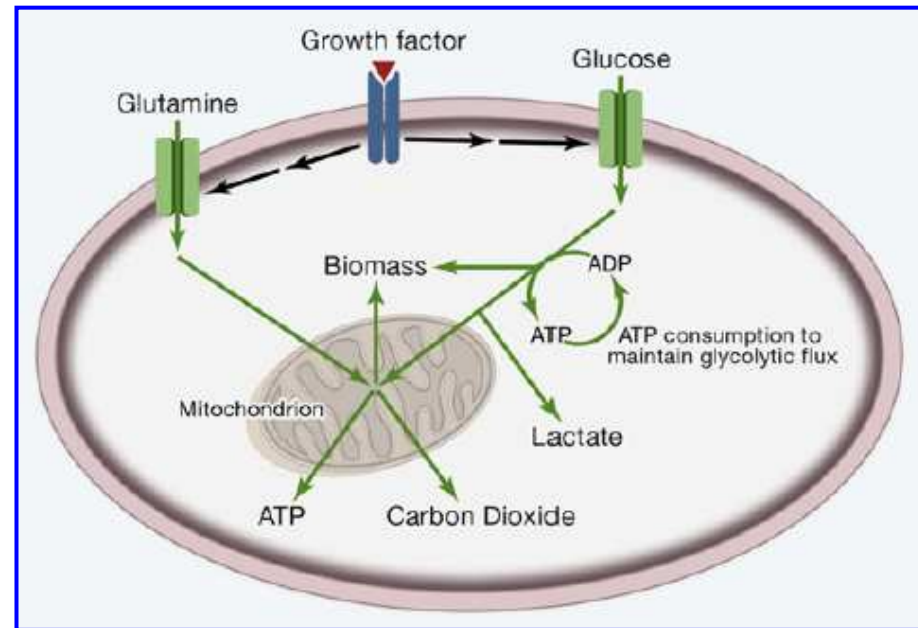
# Buněčný metabolismus: quiescentní vs. proliferující buňky

- Na rozdíl od prokaryot a jednobuněčných eukaryot, živočišné buňky nejsou autonomní v absorpci živin. Kompetují o limitované množství růstových faktorů, které absorpci řídí.
- Většina **neproliferujících, diferencovaných** buněk je při produkci ATP závislá na efektivitě oxidativní fosforylace. Metabolizují glukózu na pyruvát a ten v mitochondriích oxidují přes Krebsův cyklus na  $CO_2$ .
- Bez příslušné signalizace růstovými faktory nedokáží získávat další živiny. Aby získaly nezbytnou energii, podstupují autofagii a katabolizují tuky a aminokyseliny.
- Maximalizují zisk ATP.



# Buněčný metabolismus: quiescentní vs. proliferující buňky

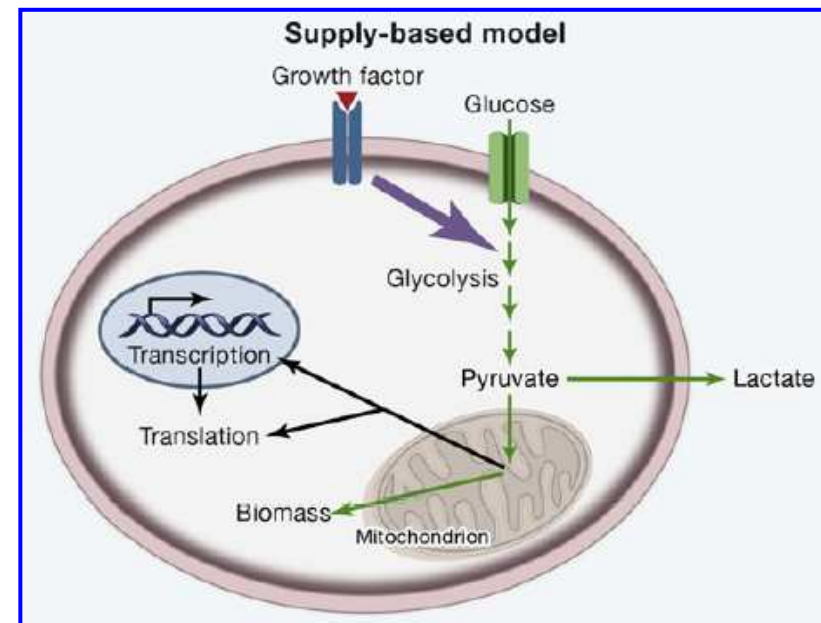
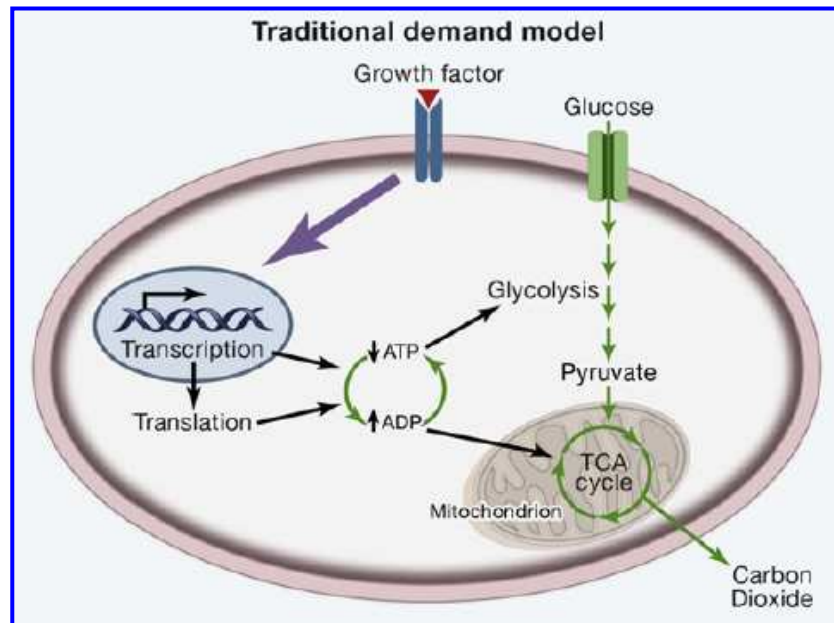
- Po stimulaci růstovými faktory buňky zvyšují absorpci živin, především glukózy a glutaminu.
- To umožňuje uspokojit požadavky **rostoucích, proliferujících** buněk na anabolické pochody: syntézu tuků, proteinů, nukleotidů (biomasy).
- Přebytek uhlíku je sekretován ve formě laktátu.
- Hlavní metou není maximalizace zisku ATP, ale syntéza biomasy.
- Právě snížený důraz na oxidativní fosforylaci pravděpodobně vedl k mylnému názoru, že proliferující (a nádorové) buňky nevyužívají mitochondrie.



• Součástí přepnutí - proliferující vs. klidový stav - je přeprogramování mitochondrií.

# Metabolismus je přímou odpovědí na signalizaci růstovými faktory

- Podle tradičního (**demand** - požadavek, poptávka) modelu je změna metabolismu sekundární odpovědí na signalizaci růstovými faktory: RF stimulují proliferaci, tím se navyšuje poptávka po ATP, snižuje se podíl ATP:ADP a to v důsledku vytvoří alosterický efekt.
- Podle alternativního (**supply-based**) modelu růstové faktory přímo, primárně přeprogramují jak absorpci živin, tak jejich metabolismus.



# Úloha některých onkogenů při přeprogramování metabolismu

**PI3K/Akt** (následující hned za RTK) zvyšují absorpci glukózy prostřednictvím transportéru GLUT1 a stimuluji glykolýzu.

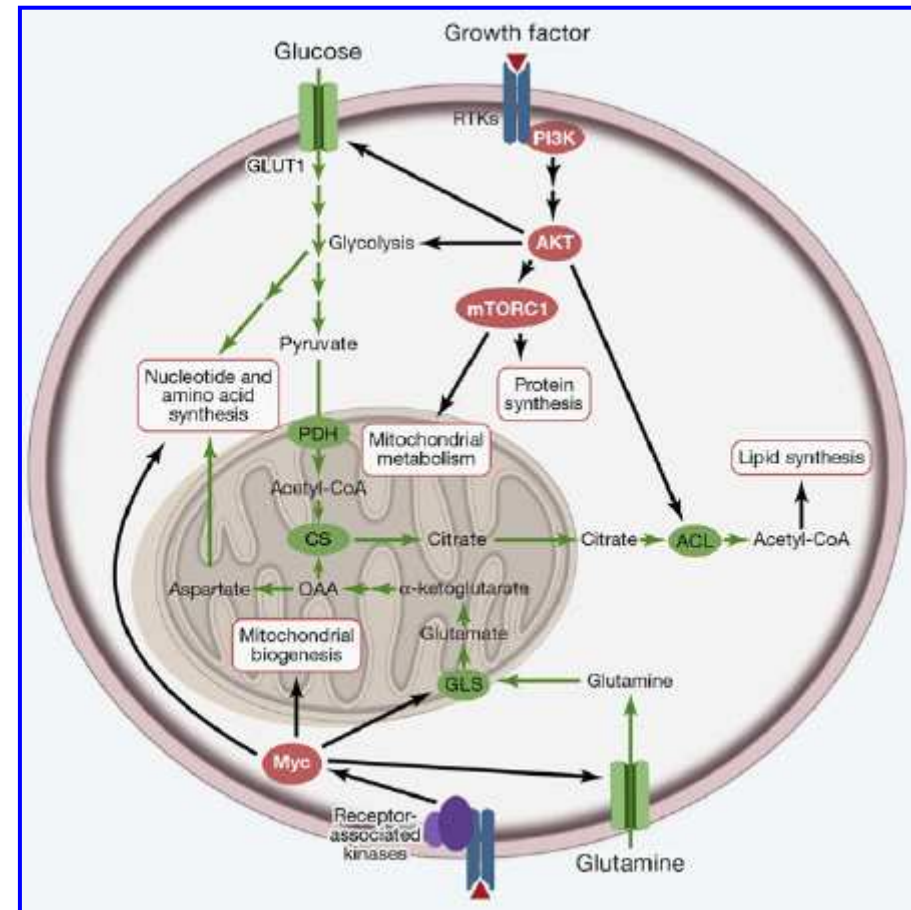
**Akt** stimuluje syntézu acetyl-CoA nutného k syntéze lipidů.

**mTORC1** stimuluje syntézu proteinů a mitochondriální metabolismus.

**Myc** zvyšuje absorpci glutaminu a jeho další metabolismus.

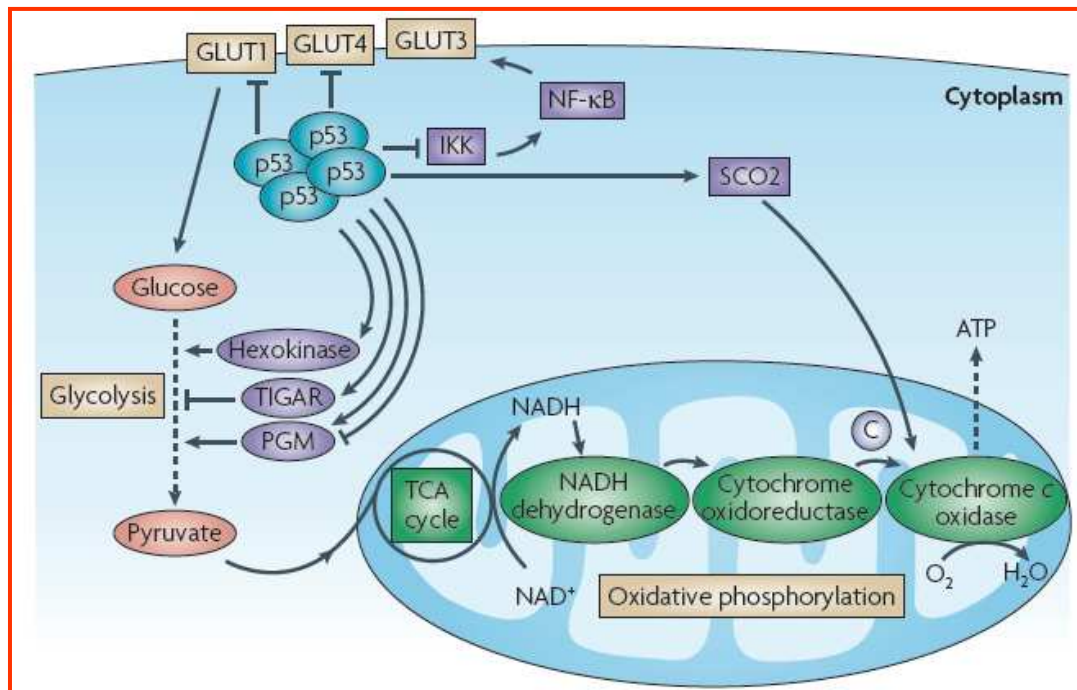
**Myc** podporuje mitochondriální biogenezi.

**Myc** podporuje syntézu aminokyselin a nukleotidů - na transkripční úrovni i stimulací mitochondrií.



# Úloha nádorových supresorů při přeprogramování metabolismu: p53

- p53 snižuje import glukózy represí transkripce transportérů GLUT1 a GLUT4.
- p53 stimuluje mitochondriální respiraci prostřednictvím SCO2.
- a mnoho dalších...\*



⇒ p53 je antagonistou Warburgova efektu

- p53 je nezbytný pro adaptaci na stres prostředím

Vousden KH, Ryan KM. 2009

Bayley JP, Devilee P 2012 \*



# Přeprogramování metabolismu a nádory

- V přepnutí mitochondrií hraje roli alternativní sestřih pyruvát kinázy: isoforma M2 (PKM2) podporuje anabolické, syntetické nastavení mitochondrií. V nádorech často upřednostňována exprese PKM2 před PKM1.
- Amplifikace některých genů souvisejících s metabolismem u některých nádorů: např. gen pro hexokinázu II amplifikován v nádorech jater; gen pro fosfoglycerát dehydrogenázu amplifikován u nádoru prsu a melanomů; a další.
- Při přeprogramování metabolismu důležitá účast izocitrát dehydrogenázy (IDH). U nádorů docela časté mutace IDH1 a IDH2 (např. gliomy a glioblastomy).

# Přeprogramování mitochondrií

1. Přeprogramování energetického metabolismu
  - navýšená **glykolýza**, tj. Warburgův efekt
  - zvýšená spotřeba **glutaminu** jako zdroje energie: přeměna glutaminu na laktát za účasti malát dehydrogenázy produkuje NADPH, který je nezbytný k syntéze mastných kyselin
2. Zvýšená rezistence k apoptóze
3. Zvýšená produkce reaktivních kyslíkových radikálů

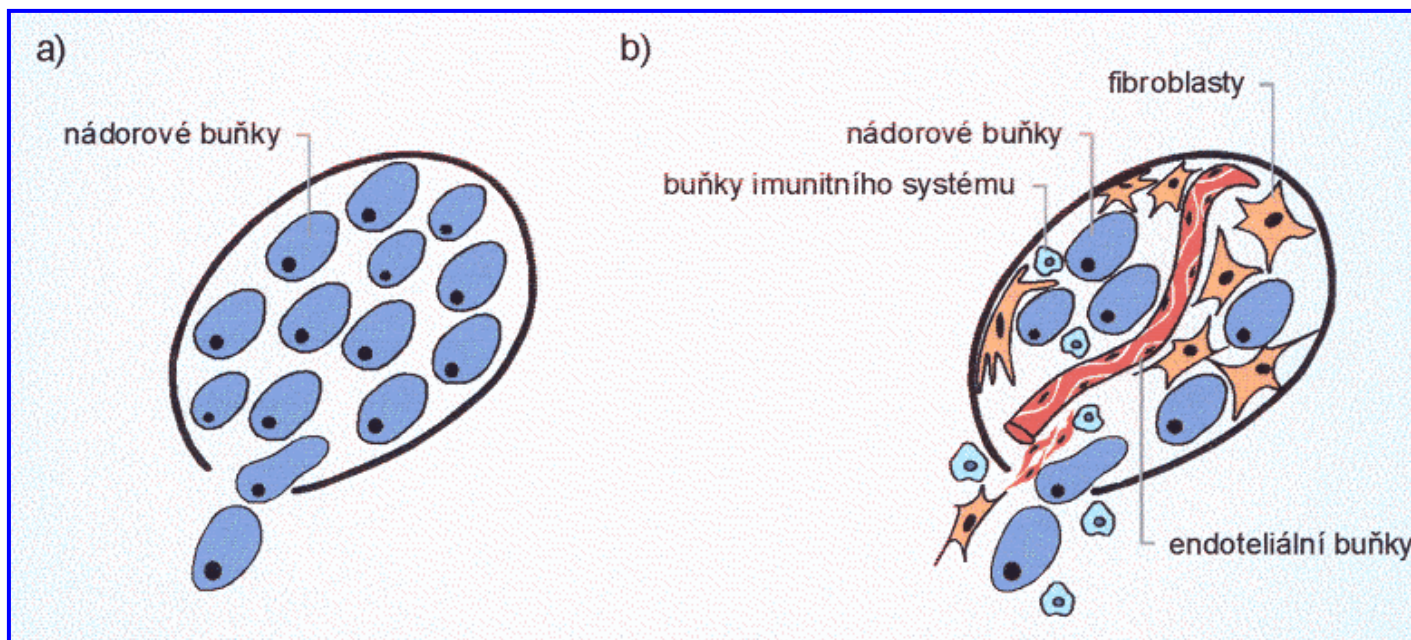
# (10) Schopnost vyhnout se destrukci imunitním systémem

- Podle dlouhodobě obecně přijímané představy by imunitní systém (IS) měl rozpoznat a eliminovat většinu nádorových a pre-nádorových buněk. O tom svědčí (a) skutečnost, že u lidí s poškozeným IS se často vyskytují některé typy nádorů; (b) experimenty na myších s poškozeným IS: např. nádory z takových myší jen obtížně tvoří nádory u imunokompetentních myší, apod.  
⇒ To znamená, že nádorové buňky nějak unikají dohledu IS...
- Nicméně epidemiologická data zatím neúplná, nejasná a ne zcela jednoznačná. Proto je (10) zatím „jen“ vznikající, nově uvažovaný (*emerging*) znak nádorů.
- Uvidí se dále...

Z Úvodní přednášky kurzu Molekulární biologie nádoru:

## (11) Nádorové mikroprostředí

Nádor je komplexní tkáň! V nádorové tkáni se vyskytují nejenom transformované nádorové buňky (a), ale také normální „nepozměněné“ buňky, které „spolupracují“ při vývoji nádoru (b).

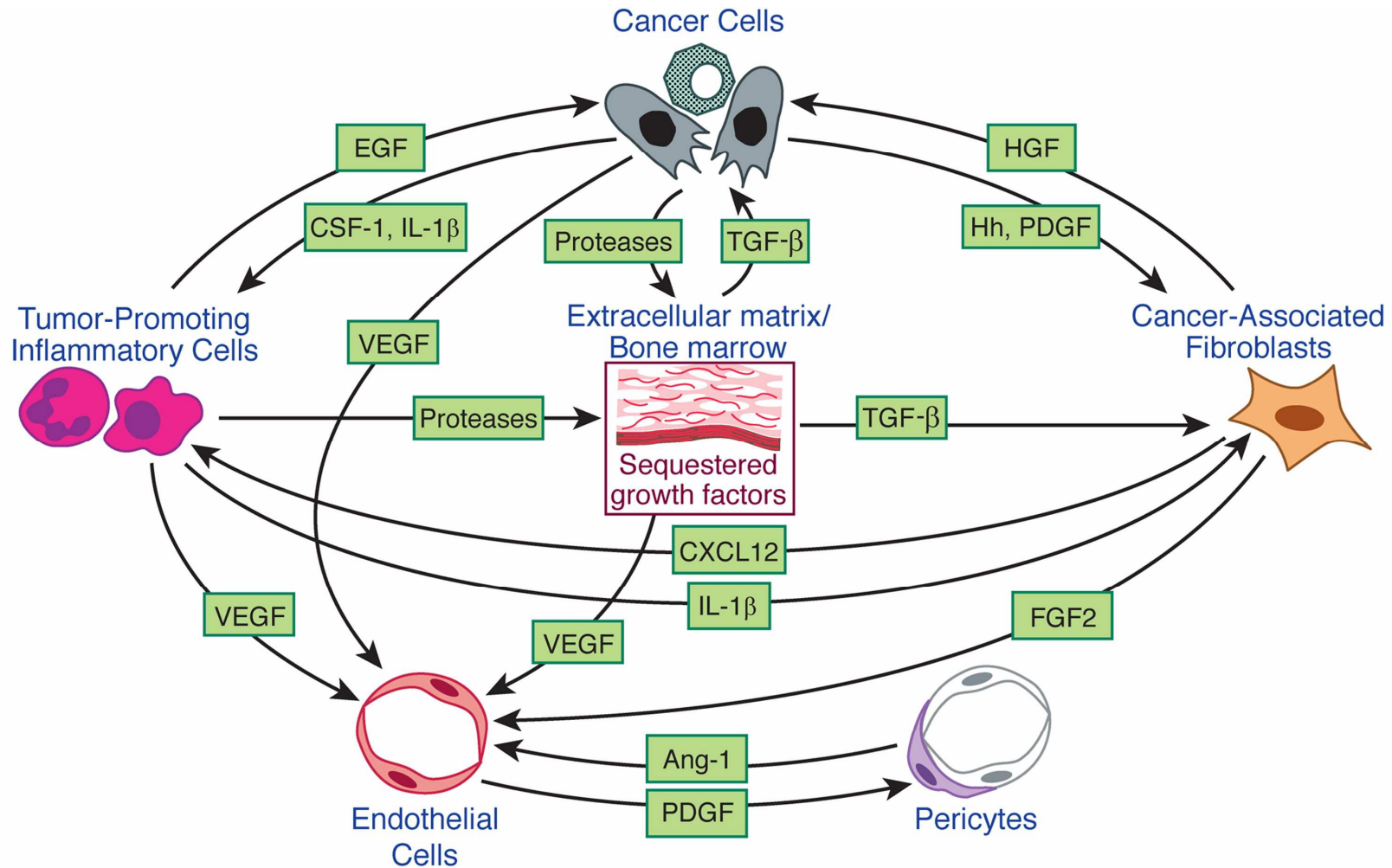


# (11) Nádorové mikroprostředí

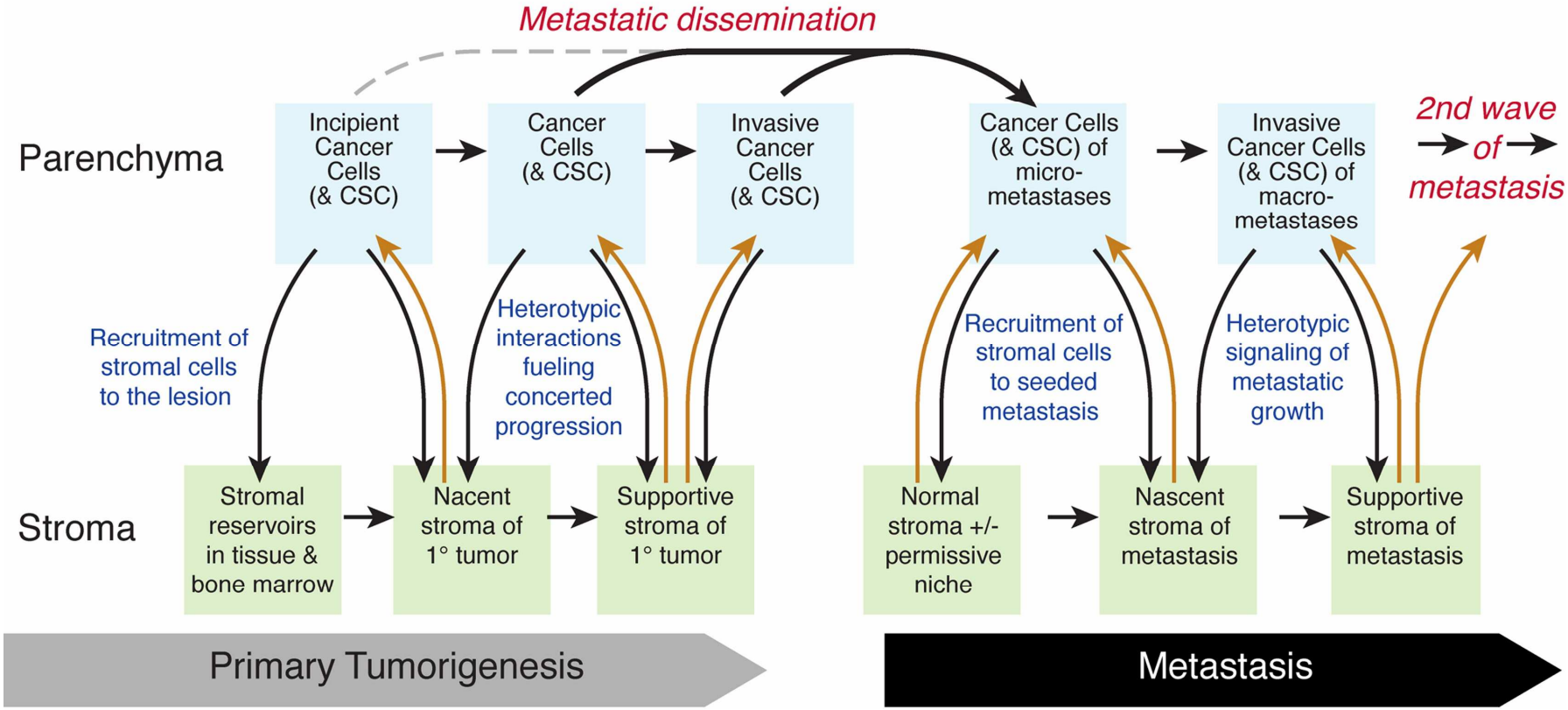
Buněčné typy, které jsou součástí nádorů a významně ovlivňují jejich biologii:

- nádorové buňky a nádorové kmenové buňky (nádor iniciující b.)
- endoteliální buňky
- pericyty
- buňky imunitního systému, které jsou součástí zánětu (makrofágy, neutrofily, T a B lymfocyty, žírné buňky, myeloidní progenitory, ..)
- fibroblasty asociované s nádory
- kmenové a progenitorové buňky z bezprostředního okolí nádoru, které nejsou přímou součástí nádoru
- ...

# (11) Nádorové mikroprostředí



# (11) Nádorové mikroprostředí



# „The hallmarks of cancer“

(Hanahan D. and Weinberg R.A. **2000**, *Cell* 100: 57-70)

## Hallmarks of Cancer: The Next Generation

(Hanahan D. and Weinberg R.A. **2011**, *Cell* 144: 646-674)

### prof. Douglas Hanahan



- t.č. ředitel ISREC (Swiss Institute for Experimental Cancer Research), Lausanne, Switzerland
- úloha angiogeneze a mikroprostředí ve vývoji a progresi nádorů, s ohledem na možné využití při cílení terapie



# Accessories to the crime: Functions of cells recruited to the tumor microenvironment

(Hanahan D. and Coussens L.M. **2012**, *Cancer Cell* 21: 309-322)

„...Nádorové buňky nevyvolávají nemoc samy, ale svádějí a korumpují ostatní buňky ve svém okolí, aby se postavily mimo zákon buněčné společnosti...“

# Accessories to the crime: Functions of cells recruited to the tumor microenvironment

(Hanahan D. and Coussens L.M. 2012, *Cancer Cell* 21: 309-322)

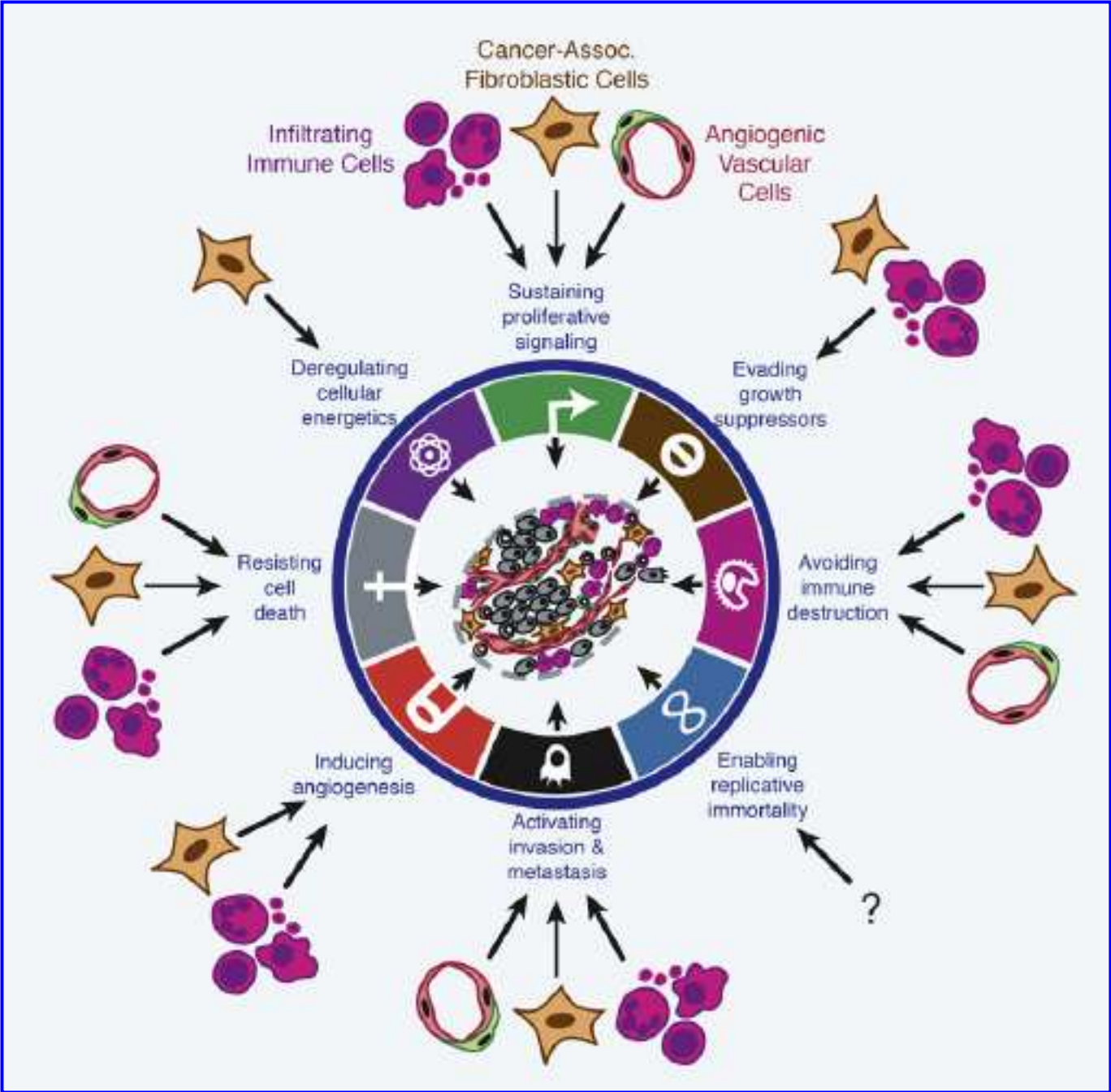
.... Different stromal cell types

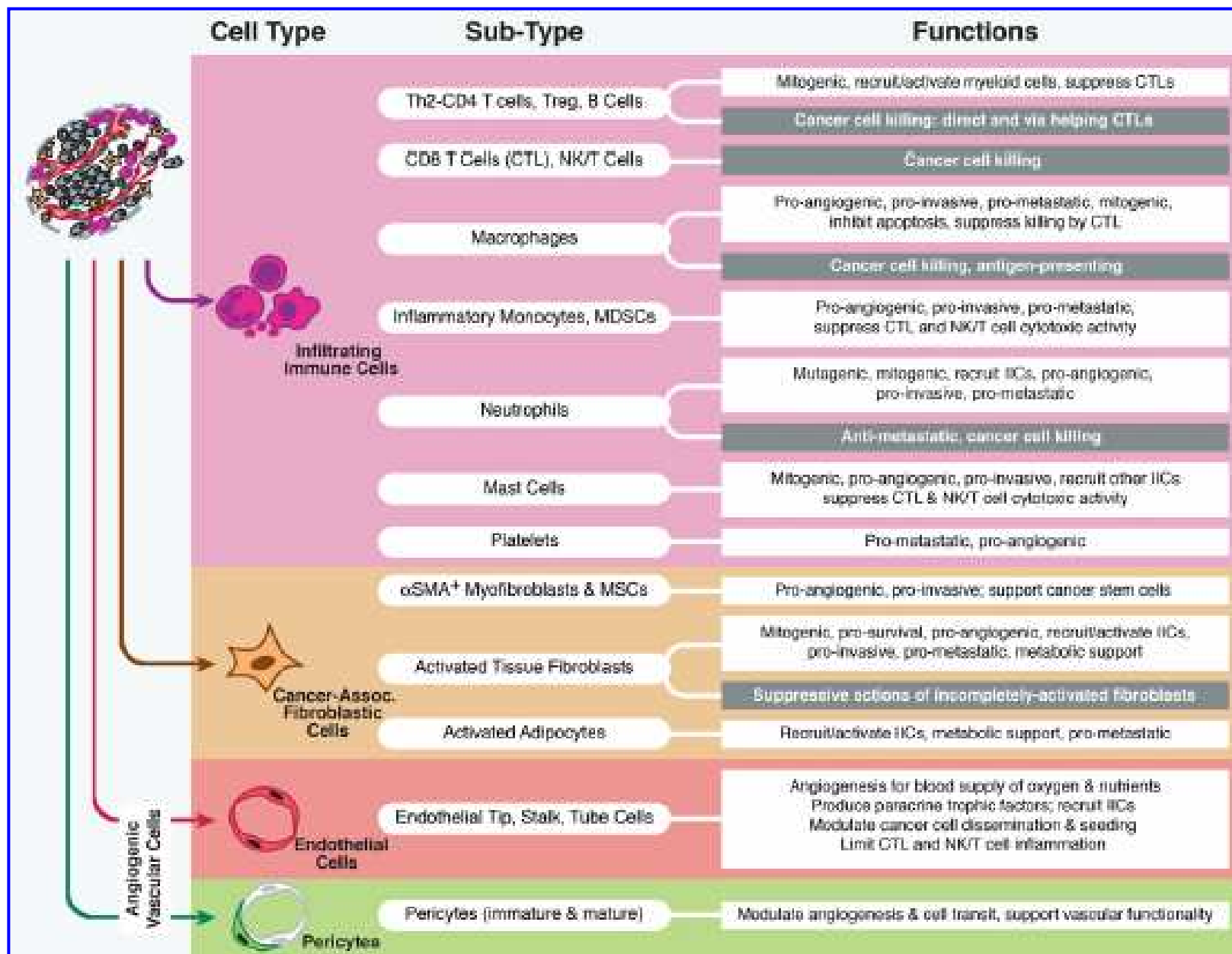
1. angiogenní vaskulární buňky (AVCs) a pericyty

2. infiltrující buňky imunitního systému (IICs)

3. fibroblasty související s nádorem (CAFs)

demonstrably contribute to the core and emergent hallmarks of cancer, namely, sustaining proliferative signaling, evading growth suppressors, resisting cell death, enabling replicative immortality, inducing angiogenesis, activating invasion and metastasis, reprogramming energy metabolism, and evading immune destruction. Stromal cell types are significantly influencing most of the hallmark capabilities, highlighting the realization that malignant cancer cells, despite their mutational entitlement, do not act alone in elaborating the disease..."





# Hallmarks of Cancer: The Next Generation

(Hanahan D. and Weinberg R.A. 2011, *Cell*144: 646-674)

## Hallmarks

- (1) Produkce vlastních proliferčních signálů
- (2) Necitlivost k signálům zastavujícím b.c.
- (3) Odolnost k buněčné smrti
- (4) Neomezený replikační potenciál
- (5) Indukce angiogenese
- (6) Aktivace invasivity a metastázování

## Enabling hallmarks

- Genetická nestabilita a mutace (7)
- Přítomnost zánětu podporující nádor (8)

## Emerging hallmarks

- Přeprogramování energetického metabolismu (9)
- Schopnost vyhnout se destrukci imunitním systémem (10)

## Tumor microenvironment (11?)

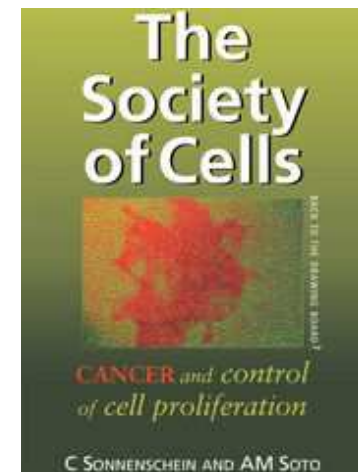
hybrid směrem k TOFT?

# Východiska redukcionistů

- Dominantní pohled biologie posledních 50 let: vývoj = rozkrytí genetického programu, kde vliv prostředí téměř nehraje roli.
- ⇐ Vývoj laboratorních zvířat ve stabilních laboratorních podmínkách dával tomuto **genocentrickému** pohledu výrazně za pravdu!
- ⇐ Molekulární biologie byla nositelkou pokroku, přinesla nové pohledy, hluboké vhledy, ohromné pochopení biologických procesů.
- ⇐ Historie objevů týkajících se nádorů
- ⇒ **vývojová genetika**
- ⇒ **fenotyp** = přímé/přesné zobrazení **genotypu**

# Dva odlišné pohledy na vývoj nádorů: organicismus a redukcionismus

- **Organicisté - TOFT** („**tissue organization field theory**“) - zkoumají vývoj nádorů na úrovni tkání; vidí příčinu nádorů v narušení struktury tkání, vycházejí spíše z vývojové biologie (**Ana Soto**, **Carlos Sonnenschein**; Mina Bissell)



# Některá východiska organicistů a TOFT

Vývojová plasticita lidských plodů, vliv prostředí na vývoj plodu:

- **neuroendokrinní cesta**: nervový systém monitoruje prostředí a přenáší signály na endokrinní systém;
  - **epigenetická cesta**: látky z prostředí mění metylační vzorec genů a tím jejich transkripční úroveň, kompetenci;
  - **přímá modulace genové exprese**, především působením hormonů.
- ⇒ **ekologická vývojová biologie** (eco-devo) - např. hypotezující, že expozice xenoestrogenům může souviset se zvyšující se incidencí leiomyosarkomů dělohy, nádorů varlat, nádorů prsu
- Historický náhled 19. století: podstatou nádorů je změněná organizace tkání; asociace mezi embryonálním vývojem a karcinogenezí (formulace TOFT: 1999).



# SMT vs. TOFT

Je „normálním“ stavem buněk stav quiescence (SMT) nebo proliferace (TOFT)?

Příčina a vysvětlení nádorů:

- SMT: příčinou jsou mutace, vysvětlením nádorového fenotypu jsou změny buněčné proliferace;
- TOFT: příčinou i vysvětlením nádorového fenotypu je změněná/porušená organizace tkání.

Mutace v zárodečné linii:

- SMT: Jak takové mutace mění proliferaci?
  - TOFT: Jak tyto geny vyvolávají změny v histogenezi a organogenezi?
- příklad: APC a  $\beta$ -katenin, CDH1,...

# SMT vs. TOFT: experimentálně

SMT:

- „*enhanced proliferation of cell on dish*“ - dvourozměrné in vitro modely, práce s buněčnými liniemi...
- v nekonečně mnoha variantách, uspořádáních, ...
- přinášející různou míru vhledů, nových pohledů, hlubšího pochopení, většího nepochopení, ještě většího zmatku, ...

~ mainstreamem

# SMT vs. TOFT: experimentálně

Neoplastický fenotyp je potenciálně reverzibilní prostřednictvím interakcí buňka-buňka/ tkáň-tkáň, což bylo i prokázáno experimentálně:

- Transplantace raného embrya do ektopických míst (ledvina, peritoneální dutina) vede k vývoji nádorů - teratokarcinomů.
- Naopak umístění teratokarcinomových buněk do raného emrya (blastocysty) vede k vytvoření normální tkáně/orgánu.
- Buněčná jádra z řady nádorových buněk po přenosu do enukleovaných oocytů vedla k normálnímu pre- i po-implantačnímu vývoji.
- Modifikace některých složek ECM vedly k normalizaci nádorového fenotypu.

⇒ Nádorový fenotyp je adaptivní, reverzibilní, vznikající, objevující se (emergentní) na úrovni organizace tkání.

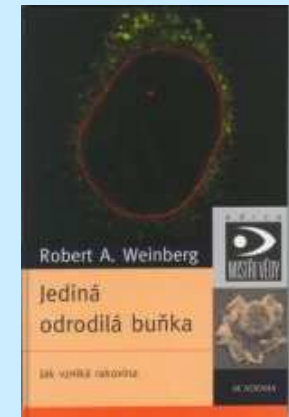
⇒ Epigenetická kontrola?

# SMT vs. TOFT: experimentálně

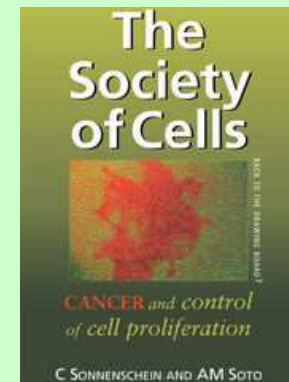
„Theory-neutral experimental strategy“: vliv mutagenů na vznik a vývoj nádoru prsu (*J Cell Sci 2004*):

- Působení mutagenů na stromální složku tkáně nebo na parenchymální složku tkáně:
    - K neoplasii vedla pouze kombinace ovlivněného stroma s neovlivněným parenchymem, nikoliv naopak.
- ⇒ Cílem karcinogeneze je spíše stroma než parenchym!!?

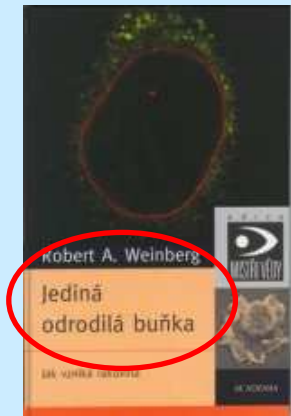
**Redukcionisté - SMT** („somatic mutation theory“) - soustředí se na rozplétání genetických a molekulárních souvislostí kancerogeneze; vysvětlují nádory poukazováním na mutace a genetické příčiny, expresi poškozených genů a tím také na buněčnou úroveň (**Robert Weinberg**);



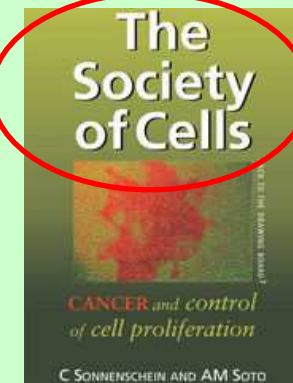
**Organicisté - TOFT** („tissue organization field theory“) - zkoumají vývoj nádorů na úrovni tkání; vidí příčinu nádorů v narušení struktury tkání, vycházejí spíše z vývojové biologie (**Ana Soto, Carlos Sonnenschein**; Mina Bissell)



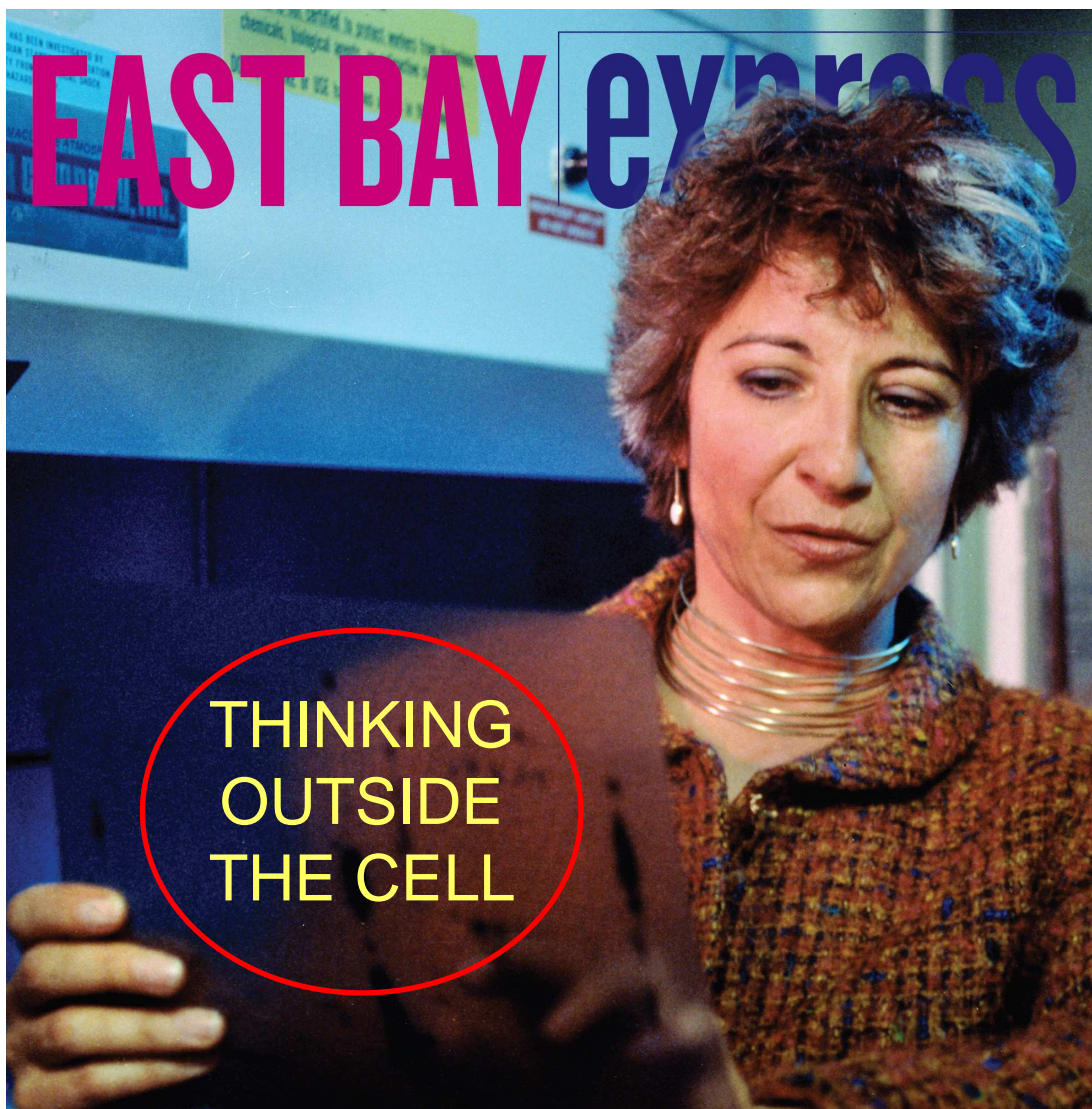
**Redukcionisté - SMT** („somatic mutation theory“) - soustředí se na rozplétání genetických a molekulárních souvislostí kancerogeneze; vysvětlují nádory poukazováním na mutace a genetické příčiny, expresi poškozených genů a tím také na buněčnou úroveň (**Robert Weinberg**);



**Organicisté - TOFT** („tissue organization field theory“) - zkoumají vývoj nádorů na úrovni tkání; vidí příčinu nádorů v narušení struktury tkání, vycházejí spíše z vývojové biologie (**Ana Soto, Carlos Sonnenschein**; Mina Bissell)



# Mina Bissell



„...For decades, the national scientific establishment ignored Mina Bissell. Now her insights could revolutionize how cancer is understood and treated...”



# Mina Bissell - východiska: mnoho lidí má okultní nádory

- Prekancerózní léze i maligní nádory jsou pravděpodobně mnohem častější než se obvykle uvádí, než se domníváme.
- 1935 - Arnold Rich rutinně vyšetřil biopsie náhodně odebrané z prostaty při pitvě mužů, kteří zemřeli ze zcela jiných příčin. Ve 42 z 292 (**14%!!**) vzorcích detekoval malé karcinomy.
- Recentně, při pečlivější a cílenější analýze detekovány nádory prostaty u **34%** čtyřicetiletých mužů!!
- U **39%** čtyřicetiletých žen (zemřelých z jiných příčin) detekovány nádory prsu.
- Podobná pozorování u plic, slinivky a dalších tkání.
- Frekvence záchytů tak vysoká u štítné žlázy, že přítomnost lézí je zde považována za „**normální**“ nález.

⇒ Proč nemáme nádory častěji??



# Mina Bissell - některé experimenty:

Virus Roussova sarkomu (RSV) obsahující aktivní onkogen:

- infikuje kuřecí buňky v kultuře na Petriho miskách
- injikován do křídel kuřat, vyvolává sarkomy
- po injikování do kuřecích embryí, nevede k vývoji žádného nádoru; je-li takové embryo destruováno a buňky kultivovány v kultuře, mají transformovaný charakter
- jak embryo stárlo a blížilo se k vylíhnutí, některé tkáně jevíly známky aberace/transformace

⇒ **Kontext je klíčový, mikroprostředí** - tedy to, co je mimo buňku - je rozhodující, i když buňky nesou aktivní onkogen!!

# Mina Bissell - některé experimenty:

Buňky mléčné žlázy:

- po umístění na ploché dno Petriho misky ztrácejí polaritu, schopnost produkovat mléko - „zapomenou“ formu i funkci, kterou měly uvnitř mnohobuněčného těla
  - po přemístění na materiál, který simuluje 3-D prostředí reálné tkáně, se buňky reorganizují a získávají typický vzhled, strukturu, funkci
  - po odstranění matrix kolem buněk mají buňky tendenci zahájit apoptózu
- ⇒ Když buňky a ECM adekvátně vzájemně **komunikují**, každá buňka ví, kam v systému patří a co má dělat
- ⇒ takto je malignita držena pod kontrolou!

# Mina Bissell - některé experimenty:

Platí to i naopak? Nesprávná signalizace z mikroprostředí narušuje homeostázi a indukuje buněčnou transformaci??

- během stárnutí se mění struktura stroma (stroma: fibroblasty, vaskulatura, buňky imunitního systému, ECM)
  - korelace mezi fibrotickým stroma a nádory jednoznačně prokázána např. u jater
  - prokázána korelace mezi zvyšující se stromální denzitou a pravděpodobností vývoje nádoru prsu
- ⇒ **Fibroblasty** nejsou pouhými diváky procesu kancerogeneze, často jsou přímo v centru dění, aktivně se účastní a přímo organizují (*orchestrate*) transformační proces.

# Mina Bissell - některé závěry:

- Změny genů nádorových buněk jsou důležité, ale samy o sobě nevysvětlují kancerogenezi (ne všechno)! Bez pochopení úlohy mikroprostředí, struktury tkáně/orgánu tento proces nepochopíme!!
- Při hledání nové protinádorové terapie mají „běžné“ 2-D tkáňové kultury jen omezenou vypovídací hodnotu.
- Má smysl vyvíjet protinádorovou terapii, která cílí nikoli přímo na nádorové buňky, ale právě na mikroprostředí - stroma, fibroblasty...  
K takovým terapeutikům patří např. Endostatin, Bevacizumab (Avastin), Anastrozol, Bortezomib...

# Jak moc záleží na tom, zda SMT nebo TOFT?

## **V nádorové biologii:**

- Jak budou postaveny experimenty?
- Jak budou interpretovány výsledky?
- Jak důkladně budeme znát kancerogenezi, její skutečné příčiny (na jaké úrovni komplexity nádory vznikají?), a také tu nejobecnější biologii...?

## **V praxi:**

- Diagnostika: relevance vyšetření konkrétních genů, proteinů?
- Jak se bude vyvíjet nová terapie?

# Děkujeme za pozornost!

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ