

Molekulární patogeneze maligní transformace buňky

doc. Mgr. Martin Trbušek, Dr.

Přírodovědecká fakulta MU (externě)

Masarykův onkologický ústav, Brno; 1996-1999

Interní hematologická a onkologická klinika, FN Brno a LF MU; 2002-2020

Říjen, 2023

Nádorová onemocnění obecně

- Tvoří významný medicínský problém, se zřejmými průběžnými pokroky, ale také mnoha stále nedořešenými otázkami, jak ohledně jejich patogeneze, tak zejména léčby
Vývoj směřuje k tzv. **personalizované terapii** (léčba „na míru“ u daného pacienta)
- V zásadě se dělí na **nádory vzniklé z pevných tkání** (angl. *solid tumors*) a **hematologické malignity** (nádory krve a lymfatických orgánů)
- **Benigní nádory** se nešíří v organismu, nicméně i na místě svého výskytu mohou být velmi nebezpečné
- **Maligní nádory** se z primárního ložiska šíří po těle procesem metastázování
- Klíčové charakteristiky nádorů:
 - (a) genomová nestabilita
 - (b) změny buněčného chování
 - (c) změny ve struktuře tkání

Nádorová onemocnění dle místa vzniku

- Existuje více než **100 typů** nádorových onemocnění
- **Karcinomy** vznikají z epitelální tkáně. Patří sem „velké nádory“ jako například prsu, plic, prostaty, slinivky nebo střev
- **Sarkomy** vznikají z pojivové tkáně. Například osteosarkomy jsou nádory kostí
- **Leukémie a lymfomy** jsou nádory krve a lymfatického systému. Často se vzájemně prolínají: leukémie postihují také lymfatické uzliny a lymfomy mohou tzv. leukemizovat (projevovat se výrazně i v krvi)
- **Nádory zárodečných buněk**. Například seminom u muže nebo nádor vaječníků u žen
- **Blastomy**. Vyvíjejí se z prekurzorových buněk a postihují častěji děti a mladistvé. Například neuroblastom nebo retinoblastom

Rakovina jakožto onemocnění mnohobuněčného organismu

- Modelový organismus Hádátka obecné (*Caenorhabditis elegans*) vytváří během života 1 090 buněk, z nichž přesně 131 umírá během vývoje apoptózou. Finální organismus tak tvoří **vždy 959 buněk**
- Lidský organismus obsahuje **řádově 3 - 4 x 10¹³ buněk**. Žádoucí proporce a funkčnost jednotlivých orgánů jsou i zde během vývoje a v dospělosti zachovány
- Existuje přibližně **210 zřetelně odlišitelných buněčných typů** (dle morfologie a histologie)
Z většiny z nich může vzniknout rakovina
- „Univerzální řídicí centrum“ pro činnost jednotlivých buněk: **NEEXISTUJE!**
Zdravé buňky respektují okolní signalizaci a fungují v čase a prostoru ve prospěch celku
- Existují základní univerzální mechanismy pro eliminaci nevhodně se chovajících buněk
(1) programovaná buněčná smrt (2) imunitní systém

Somatická mutační teorie

- **Rakovina je „onemocnění genomu“**: mutace v určitých genech umožňují klonální expanzi buňky (bez ohledu na potřeby organismu)
- **Přibližně 10 % nádorových onemocnění je dědičných**
Jedna k nádoru predisponující mutace byla zděděna a je přítomna ve všech buňkách těla; to výrazně zvyšuje šanci, že se nádor objeví v mladším věku nebo i na různých místech
- **Klonální expanze je vícestupňový proces**
Postupné hromadění mutací vede ke vzniku nových vlastností (např. schopnost proliferace) nebo eliminaci stávajících vlastností (např. schopnost apoptózy)

Dva základní procesy na úrovni genů:

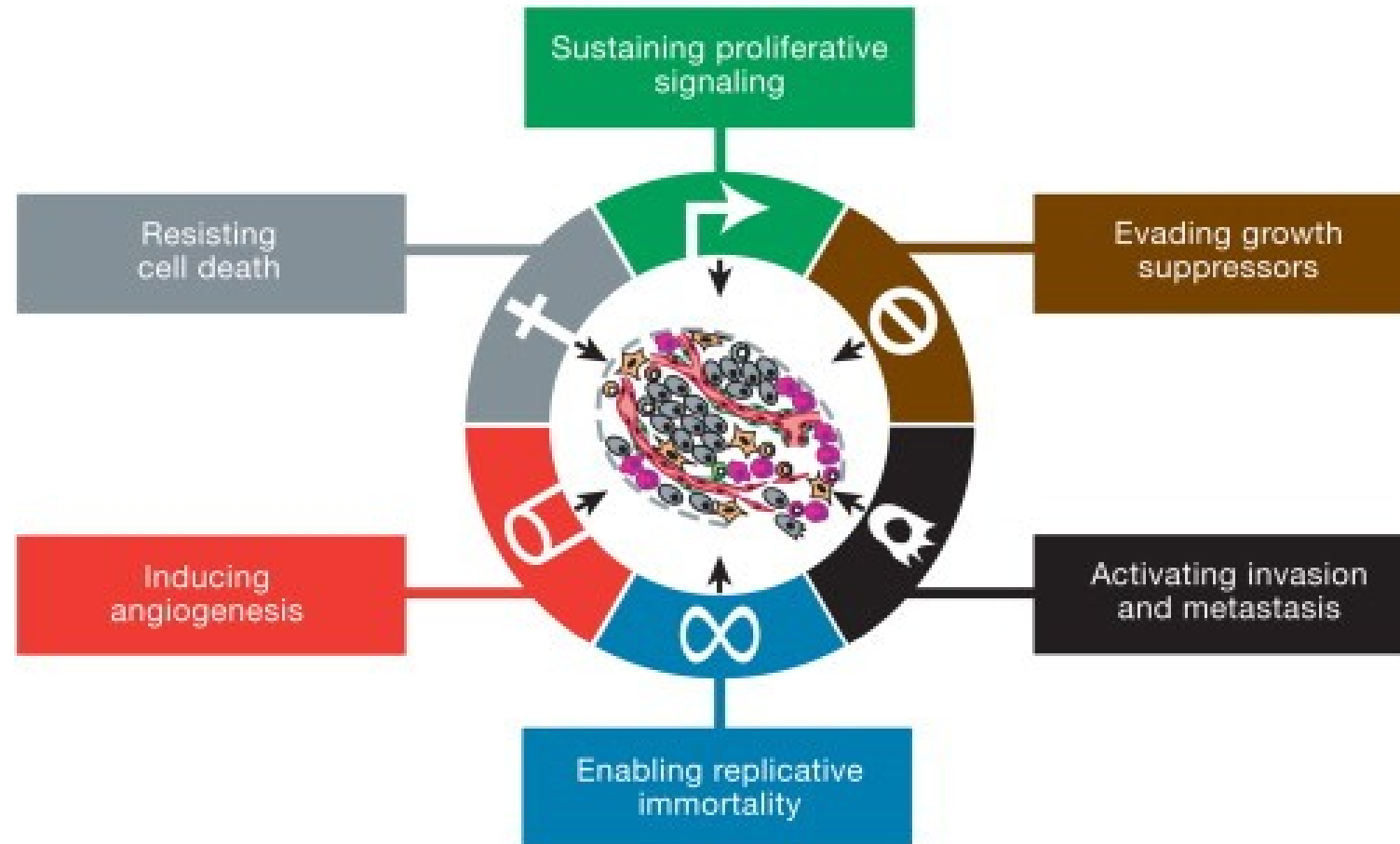
- (1) **Aktivace proto-onkogenů** – dominantní fenotyp; stačí postižení jedné alely
- (2) **Inaktivace tumor-supresorů** – recesivní fenotyp, postižení obou alel (např. **del / mut TP53**)

Lidský genom obsahuje přibližně 22 300 genů. Na kancerogenezi se podílí řádově stovky z nich

Kromě toho hrají významnou roli i nekódující sekvence, zejména mikroRNA

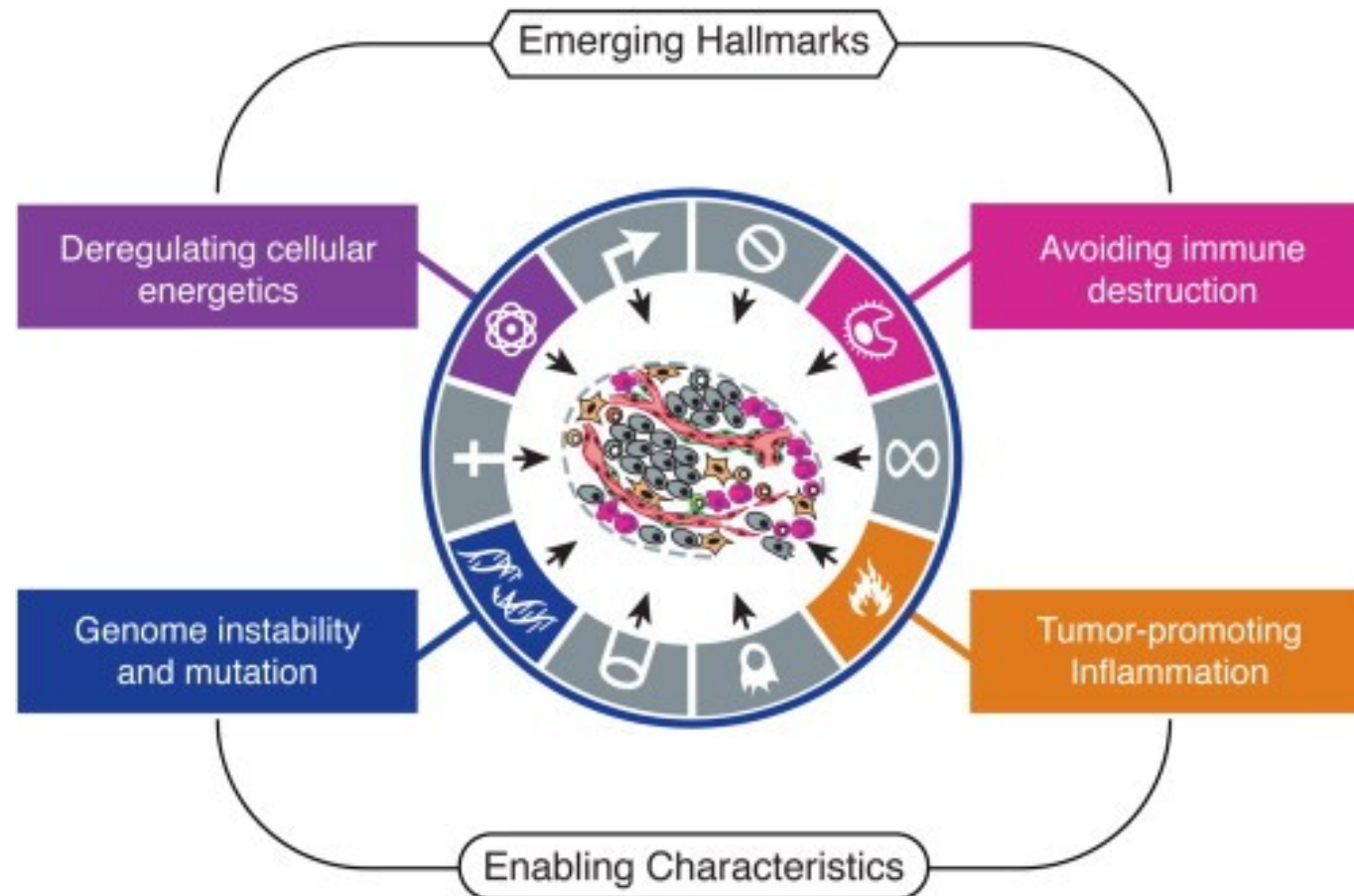
Základní rysy nádorových buněk I

Hallmarks of cancer, Hanahan and Weinberg, 2000



Základní rysy nádorových buněk II

Hallmarks of cancer: The Next Generation, Hanahan and Weinberg, 2011



Stimulanty nekontrolované proliferace

V nádorových buňkách existuje několik základních mechanismů navozujících jejich nepatřičnou (nekontrolovanou) proliferaci. Mezi ně patří:

- **Autokrinní stimulace růstovými faktory;** buňka signalizuje sama sobě, aby se dělila
- **Vysoká hladina receptorů pro růstové faktory;** vede nejčastěji ke konstitutivní tyrosin-kinázové signalizaci z povrchu buňky směrem do jejího jádra
- **Vysoká hladina onkogenů** (např. **RAS**, **MYC**, **RAF**, **MDM2**) v nádorových buňkách, které různými mechanismy navozují proliferaci
- **Vyhnutí se senescenci nebo apoptóze,** které by za normálních okolností byly navozeny při vysoké hladině onkogenů vedoucí ke genotoxickému stresu

Narušená regulace buněčného cyklu

b.c. $G_1 \rightarrow S \rightarrow G_2 \rightarrow M$

Bod restrikce (stěžejního rozhodnutí ohledně dělení buňky): přechod G_1/S

- Fosforylace **proteinu Rb** pomocí komplexu **cyklin D / CDK4 + CDK6** (CDK: cyklin-dependentní kinázy)
- Uvolnění **transkripčních faktorů E2F**, které podporují vstup buňky do S-fáze buněčného cyklu
- Rakovinné buňky preferují **narušený kontrolní bod G_1/S** a **funkční kontrolní bod G_2/M** (vznik nových variant, ale přitom životaschopná mitóza)
- Kináza **Chk1 (Checkpoint kinase 1)** se účastní všech kontrolních bodů b.c. (G_1/S , intra-S, G_2/M a *mitotic spindle checkpoint*).

Ztráta schopnosti ve správný čas zemřít

Nefyziologická smrt buňky (přímá destrukce): **nekróza**

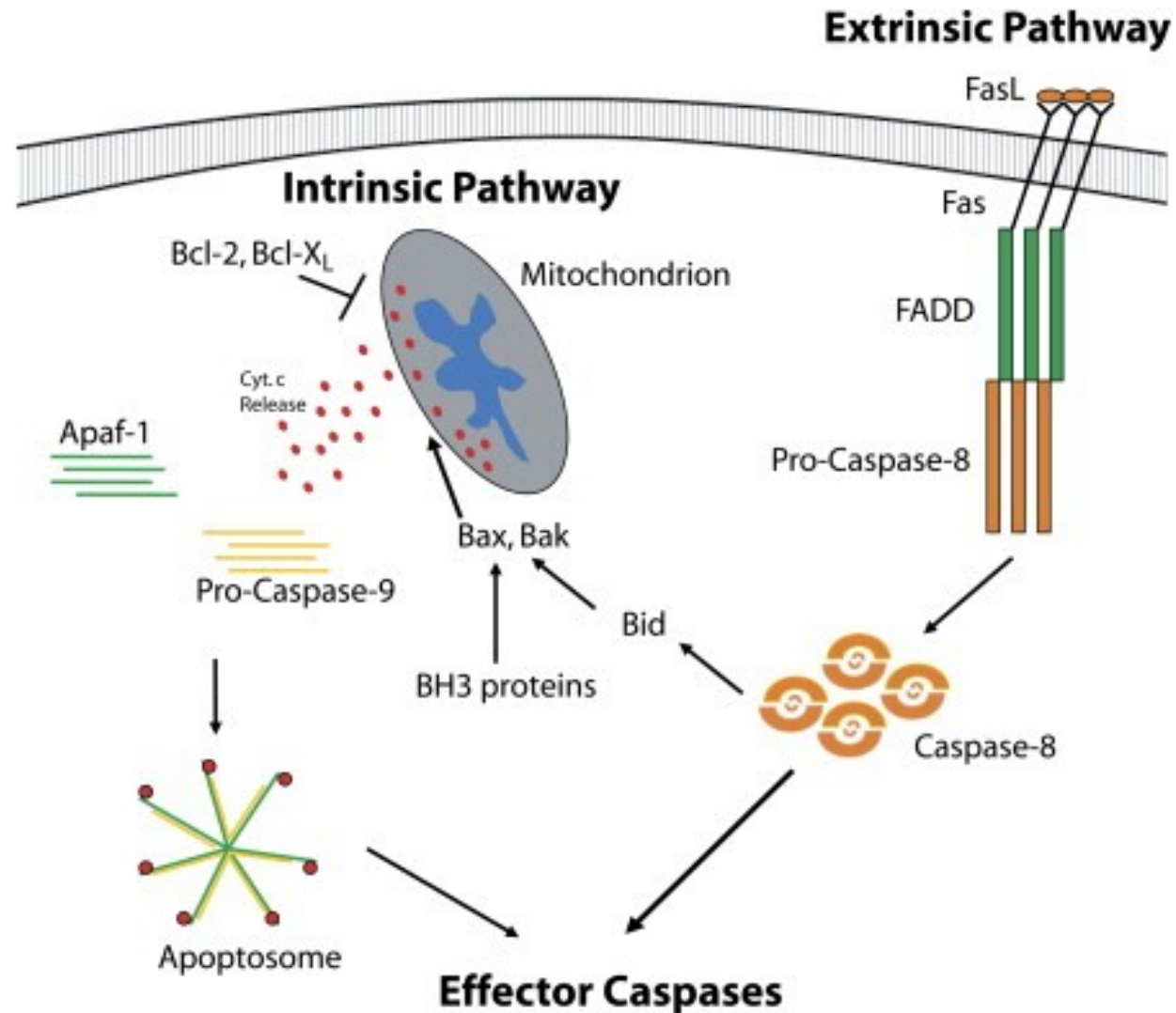
Fyziologická, strukturovaná smrt buňky: **programovaná buněčná smrt**

Apoptóza je jedním ze způsobů tzv. programované buněčné smrti (existují i jiné možnosti, např. **nekroptóza**, **pyknóza** nebo **paraptóza**)

- Apoptóza je **organizovaná sebedestrukce buňky** včetně např. recyklace zbytků organel
- Zajišťují ji primárně **enzymy zvané kaspázy** ($n = 12$), se schopností proteolytického štěpení; některé jsou tzv. iniciační a jiné efektorové
- Reagují na situace **jak uvnitř buňky** (iniciační kaspáza 9), **tak i vně** (iniciační kaspáza 8)
- Proces proteolytického štěpení je **nevratný**; vyžaduje tedy velmi přísnou regulaci
- Centrální pro regulaci apoptózy je **proteinová rodina Bcl-2**. Ta zahrnuje jak proteiny pro-apoptotické (např. **Bax, Bim, Bik**), tak i anti-apoptotické (např. **Bcl-2, Bcl-XL, Mcl-1**)

Vnitřní a vnější dráha apoptózy

Uvolnění *cytochromu c* z mitochondrií a tvorba tzv. apoptozómu



Nesprávná míra apoptózy obecně

Nadměrná apoptóza: neurodegenerativní onemocnění (např. Alzheimerova, Huntingtonova a Parkinsonova choroba), roztroušená skleróza nebo AIDS

Nedostatečná apoptóza: autoimunitní a nádorová onemocnění

U autoimunitních onemocnění může být ve hře obojí: některé buňky mizí kvůli nadměrné apoptóze (např. nervová tkáň) a některé imunitní naopak přebývají a útočí na vlastní tělo

Typickou poruchou apoptózy u nádorových onemocnění je například vyhnutí se negativní selekci u lymfocytů s určitou přestavbou B-buněčného receptoru; hromadí se buňky, které nejsou reálně potřeba pro imunitu organismu

(příkladem může být chronická lymfocytární leukémie nebo folikulární lymfom)

Telomery jakožto molekulární hodiny

- Nenádorové lidské buňky se ve tkáňové kultuře rozdělí přibližně **50 x – 70 x**
- Poté dosahují klidového stádia, tzv. **senescence** (tzv. G₀-fáze b.c.)

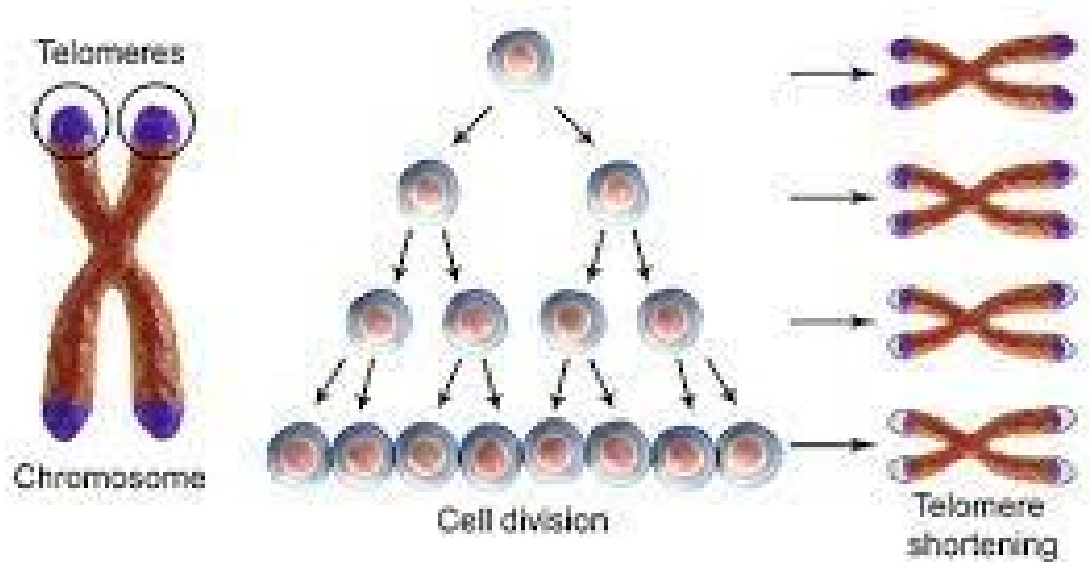
Odpočítávání replikací v daném buněčném typu zajišťují telomery

- Telomery tvoří repetitivní sekvence **TTAGGG**, na kterou se váže proteinový komplex zvaný *shelterin*
- Během každé replikace se telomery **zkrátí o cca 50-100 nukleotidů**
- Nakonec dochází k tomu, že se proteinový komplex již nemůže navázat a buňka rozpozná konce telomer jako **dvouřetězcový zlom DNA**

Omezená replikační kapacita tak chrání organismus před rakovinným bujením

- Nádorové buňky obchází tento mechanismus aktivací enzymu zvaného **telomeráza**. Aktivní telomeráza zajistí replikaci až do konce chromozómů

Molekulární hodiny: stárnutí vs. rakovina



- Negativním důsledkem senescence buněk je mj. **stárnutí organismu** (na kterém se však podílí i jiné faktory)
- **Výskyt nádorů se zvyšuje s věkem**, neplatí to však absolutně (např. osteosarkomy jsou typicky nádory mladšího věku)
- Rakovina a stárnutí se někdy označují termínem **antagonistická pleiotropie** (lidově „něco za něco“)
- Klíčovou roli v senescenci i rakovině hrají proteiny **p16** a **p53**. Signalizace dsDNA zlomů po zkrácení telomer vedoucí k navození senescence příp. apoptózy

Genetická nestabilita nádoru

- Nádorový fenotyp je výsledkem postupného procesu hromadění genetických abnormalit v buňkách nádoru

Kritický počet nutný pro vznik nádoru se nedá stanovit, je variabilní z hlediska typu nádoru i individuální situace u daného pacienta (jaké přesně geny jsou mutované, chromozómy deletované či translokované apod.)

Nedá se ani stanovit prostým spočítáním jejich počtu u daného pacienta. Vedle aberací, které nádor skutečně „popohání“, jsou v něm přítomny i ty, které se „pouze vezou“

Driver mutations vs. *Passenger mutations*

Zvýšená mutabilita nádoru

- Frekvence mutagenese pozorovaná v nenádorových buňkách je tak nízká, že by neměla stačit na vyvolání plného maligního stavu během života (odhad 1×10^{-6} záměn na gen a replikaci; mutovaný gen v 1 buňce z miliónu)

Tento nízký počet mutací je dán velmi precizními a důmyslnými signálními a reparačními mechanismy, které v rámci každé replikace působí

Signalizace jednořetězcových zlomů v DNA: kináza ATR

Signalizace dvouřetězcových zlomů v DNA: kináza ATM

Aktivace p53 (tzv. *Guardian of the genome*)

Zastavení b.c. + reparace DNA anebo indukce senescence příp. apoptózy

Základní reparační mechanismy dvouřetězcových zlomů v DNA

Při mitóze vzniká přibližně 50 000 jednořetězcových a 10 dvouřetězcových zlomů v DNA; ty druhé jsou pro buňku velmi nebezpečné

- Nehomologní spojování konců (NHEJ; *non-homologous end-joining*)
Funguje v rámci celého buněčného cyklu, náchylné k chybám (reparace není přesná)
- Homologní rekombinace (HR; *homologous recombination*)
Reparace je přesná, probíhá s využitím sesterské chromatidy
Tudíž, probíhat může pouze v S- anebo G₂-fázi b.c. (u dělících se buněk)

Mutabilita nádorových buněk je zvýšená

- Frekvence vzniku genetických aberací je u nádorových buněk vyšší než u buněk zdravých

Signalizační a/nebo reparační mechanismy mají nižší účinnost

(podléhají mutacím a jejich následné selekci)

Dělení nádorových buněk je postupně stále rychlejší, což zvyšuje frekvenci dalších chyb v genomu

Extrémem z hlediska mutability jsou dědičné nádorové syndromy jako např.

Xeroderma pigmentosum nebo *Ataxia-telangiectasia*

(narušena nukleotidová excizní oprava resp. signalizace ds DNA zlomů)

Zárodečná mutace v genu **XP** resp. **ATM**

Indukce angiogeneze (I)

- Tvorba **nových cév** je v dospělém organismu **přísně regulována**
- Nádory bez cév nedokáží překonat velikost **cca 1-2 mm³**; nejsou dále schopny získávat živiny a kyslík a vylučovat metabolity
- Proto existuje běžně spousta nádorů tzv. dormantních (spících)
- Skutečné nádory potřebují stimulaci tvorby cév, skrze např. sekreci proteinu **VEGF** (*vascular endothelial growth factor*)
- Stimuluje **proliferaci, migraci a přežití endoteliálních buněk**
- Možná je i inhibice anti-angiogenních faktorů (např. **angiostatin** a další)
- Fyziologicky celý systém funguje v módu rychlého angiogenního přepnutí
- V případě nádorů může být spouštěčem vychýlení ve prospěch nové angiogeneze např. nedostatek kyslíku (aktivace **HIF**) (*hypoxia-inducible factor*)

Indukce angiogeneze (II)

- Indukci angiogeneze dále podporuje **aktivace onkogenů a/nebo ztráta tumor-supresorových genů** (např. **p53** indukuje **trombospondin-1** a tím udržuje klidovou vaskulaturu)
- Na angiogenezi v nádorech se podílí i okolní (příp. prorůstající) nenádorové buňky (především fibroblasty a makrofágy)
- **Vaskulatura nádorů nebývá správně organizovaná, nýbrž bývá spíše náhodná a chaotická**
- **Ani vnitřní struktura cév není optimální jako tomu bývá u vaskulatury zdravého organismu** (mohou se na ní podílet např. i samotné nádorové buňky)

Přeprogramování energetického metabolismu (I)

- Přenos energie v buňce primárně zajišťuje **adenosintrifosfát (ATP)**
- Zdrojem energie pro tvorbu ATP v buňce je primárně **glukóza**
- ATP se za normálních podmínek tvoří **oxidativní fosforylací v mitochondriích**
- Nádorové buňky však rostou rychle a často za nedostatku kyslíku
- Při svém růstu tak často využívají tzv. **Warburgův efekt** (dle objevitele)



Otto Heinrich Warburg
Nobelova cena za fyziologii a lékařství, 1931

Přeprogramování energetického metabolismu (II)

- Díky Warburgově efektu upřednostňují méně účinnou (z hlediska tvorby ATP) glykolýzu probíhající v cytosolu, která umožňuje přímé využívání glukózy jak za dostatku, tak i deficience kyslíku
- Faktor HIF (*hypoxia-inducible factor*) podporuje transport glukózy do buněk
- Dostatečná přítomnost glukózy je tak další příčinou, proč nádorová buňka volí méně účinný způsob získávání energie
- V krajním případě nedostatku živin může buňka využít i tzv. autofagii (rozklad organel a jejich opětovné sestavení, něco jako „sebepojídání“)

Měření metabolické aktivity dnes využíváme pro detekci nádorů metodou PET/CT

(aplikace radioaktivní glukózy a její detekce pomocí pozitronové emisní tomografie)

Role imunitního systému

- Imunitní systém průběžně brání rozvoji nádorů (důkaz: jejich vyšší výskyt u pacientů s imunodeficiencemi a po imunosupresi)
- Imunitní buňky jsou fyzicky součástí nádorů (zejména makrofágy)
- Reagují na **nádorové antigeny na povrchu buňky**
- **Nádorově-specifické antigeny** se na zdravých buňkách nevyskytují (např. protein mutovaný v nádorové buňce)
- **Antigeny asociované s nádory** mají „pouze“ vyšší hladinu
- Na eliminaci nádoru se podílejí zejména **NK-buňky** a **T-lymfocyty**
- Nádorové buňky však mohou imunitě unikat procesem tzv. **imunoeditace**
- Chronologicky: **eliminace nádoru** → **rovnováha (koexistence)** → **únik**
- Únik může být pasivní (ztráta antigenu), ale i aktivní (inhibice T-lymfocytů)

Chronický zánět a nádorová onemocnění

- Zánět je reakce organismu na patologický stav narušující normální fyziologické fungování dané tkáně
- Vedle akutního, časově omezeného zánětu (poranění, infekce apod.), existuje i **zánět dlouhotrvající, chronický, jehož důsledkem může být i vznik nádoru** (např. *Helicobacter pylori* způsobuje karcinom žaludku nebo virus hepatitidy C může přispět ke karcinomu jater)
- Zároveň však zánět působí i proti rozvoji nádorů; geneticky pozměněné nádorové buňky se jeví organismu jakožto cizorodé a tím stimulují imunitní systém a další složky podílející se na zánětlivém procesu
- Jako u mnoha jiných záležitostí rakoviny, je i zde situace nejednoznačná a důsledky zánětu záleží na kontextu, tedy reálné situaci u daného pacienta

Tvorba metastáz

- Metastázy jsou hlavní příčinou úmrtí onkologických pacientů (až z 90 %)
- Z tohoto důvodu považujeme rakovinu za tzv. systémové onemocnění (postihující celý organismus)
- Buňky primárního nádoru se do dalších tkání těla dostávají nejčastěji **krevním řečištěm** a **lymfatickým systémem**; někdy mohou prorůst i přímo (např. v mozku)
- Přežití v cizím prostředí však není pro buňku jednoduché: expanze většinou končí ve stádiu tzv. **dormantních (spících) mikrometastáz**
- Někdy **inhibují růst metastáz i buňky primárního nádoru** prostřednictvím sekrece inhibitorů angiogeneze; nechtějí se snad dělit o zdroje (tedy živiny a energii) ?
- Vznik metastáz je **vícestupňový proces**: buňky se musí dostat přes cévní stěnu do krve anebo prorůst do lymfatického systému, poté v daných (cizích) podmínkách podmínkách přežít a ve vhodném místě se dostat zase zpět do tkáně
- Buňky metastáz se **od buněk primárního nádoru liší, principiálně jimi však zůstávají** (nemění se na buňku jiné tkáně)

Tvorba metastáz u karcinomů

- Karcinomy jsou nádory vznikající z epiteliálních buněk (cca 80 % případů nádorových onemocnění). Někteří odborníci pouze pro ně používají termín rakovina
- Mají často tendenci metastázovat, jedná se pak o tzv. **invazivní karcinom**
- Toto se děje v procesu tzv. **metastatické kaskády**. V ní má centrální roli tzv. **epiteliálně-mezenchymální tranzice (EMT)**
- Po průchodu bazální membránou se epiteliální buňky dostávají do mezenchymální tkáně a přebírají fenotyp mezenchymálních buněk
- V místě tvorby metastázy pak probíhá proces opačný, tedy tzv. **mezenchymálně-epiteliální tranzice (MET)**
- Procesy do značné míry kopírují mechanismy působící v rané embryogenezi

Nový „hallmark of cancer“: Podpora nádoru ze strany nervové tkáně

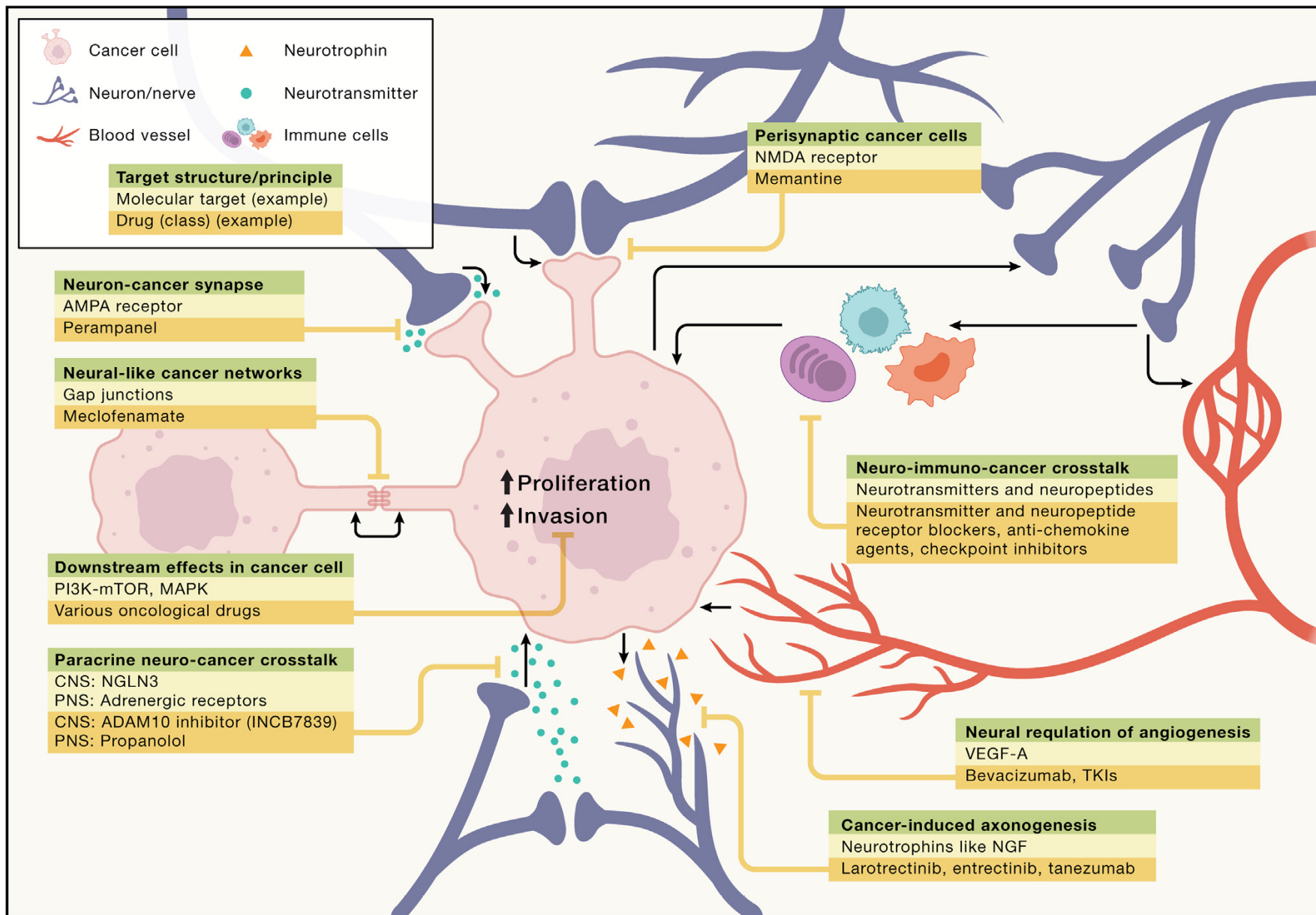
Nervový systém tvoří **centrální nervová soustava** (mozek a mícha) a **periferní nervová vlákna**

Během vývoje se podílí na **organogenezi, udržování homeostázy buněk, ale zároveň i podporování jejich plasticity** (zisk nových funkcí)

Podobné role pak může převzít i při vývoji nádoru a to nejenom u nádorů mozku

- Periferní nervová vlákna prorůstají nádorem a mohou s maligními buňkami vytvářet různé podpůrné interakce
- Nádorové buňky mohou dokonce převzít způsob komunikace nervových buněk
- Různé typy signalizace byly popsány jako preferenční u různých typů nádorů včetně jejich metastázování (procesy tedy nejsou náhodné)

Interakce nádorová buňka vs. nervová tkáň



Převzato od:
Winkler *et al.*,
Cell 2023

Mikroprostředí nádoru

(role okolních buněk resp. tkání)

Převažující myšlenkovou i experimentální koncepcí ohledně vzniku a vývoje nádoru je tzv. **somatická mutační teorie** (*Somatic Mutation Theory; SMT*). Nádor vzniká z jedné odrodilé buňky a rozvíjí se postupnou akumulací dalších stále zhoubnějších genetických změn (viz i tato přednáška)

Existuje však alternativní koncept k SMT a to tzv. **teorie organizace tkáňového pole** (*Tissue Organization Field Theory; TOFT*). Ta vychází z předpokladu, že spíše než mutacemi je vznik nádoru umožněn narušenou organizací tkáně. Ta způsobí, že se buňky vrátí ke svému původnímu nastavení, což je dle této teorie neomezená proliferace

Koncepci TOFT podporují např. experimenty, při kterých se geneticky změněné buňky chovají jako nádorové při přenesení do některých, nikoli však všech prostředí modelového organismu

SMT bezesporu platí, ale nemusí odrážet celé vysvětlení maligního procesu

Celková kompozice nádoru - shrnutí

➤ Vlastní nádorové buňky

- Buňky imunitního systému (zejména makrofágy a T-lymfocyty)
- Buňky angiogenního systému (endoteliální buňky tvořící cévy)
- Buňky pojivové tkáně (zejména fibroblasty)
- Buňky nervové tkáně

Každá z těchto entit může být cílem protinádorové terapie, například jako prostředek přerušující podporu nádorovým buňkám (tzv. senzitivizace na léčbu)

Mimo jiné se nabízí možnost zkusit využít stovky látek schválených pro léčbu v oblasti neurologie, psychiatrie a vnitřního lékařství

Dopad genetických aberací na klinický stav pacientů

Aberace (mutace, chromozómové přestavby, nestabilita určitých sekvencí) ovlivňují:

- Progresi onemocnění
- Čas do zahájení terapie
- Reakci na terapii (je příp. nutné vybrat optimální typ terapie dle dané aberace)
- **Celkové přežití pacientů**

Největší dopad do kliniky: gen TP53

- Je mutován u přibližně poloviny všech nádorových onemocnění
- Kóduje protein **p53** (o velikosti 393 aminokyselin)
- Objeven v roce **1979** (tři nezávislé publikace v časopise Nature)
- Přibližně 5 - 10 let **omylem** považován za **onkogen**
- V databázi PubMed je aktuálně **118 tis. publikací** na heslo „p53“

- Funguje stěžejně jako transkripční faktor, který se podílí na regulaci buněčného cyklu a apoptózy a také prakticky všech dalších „hallmarks of cancer“

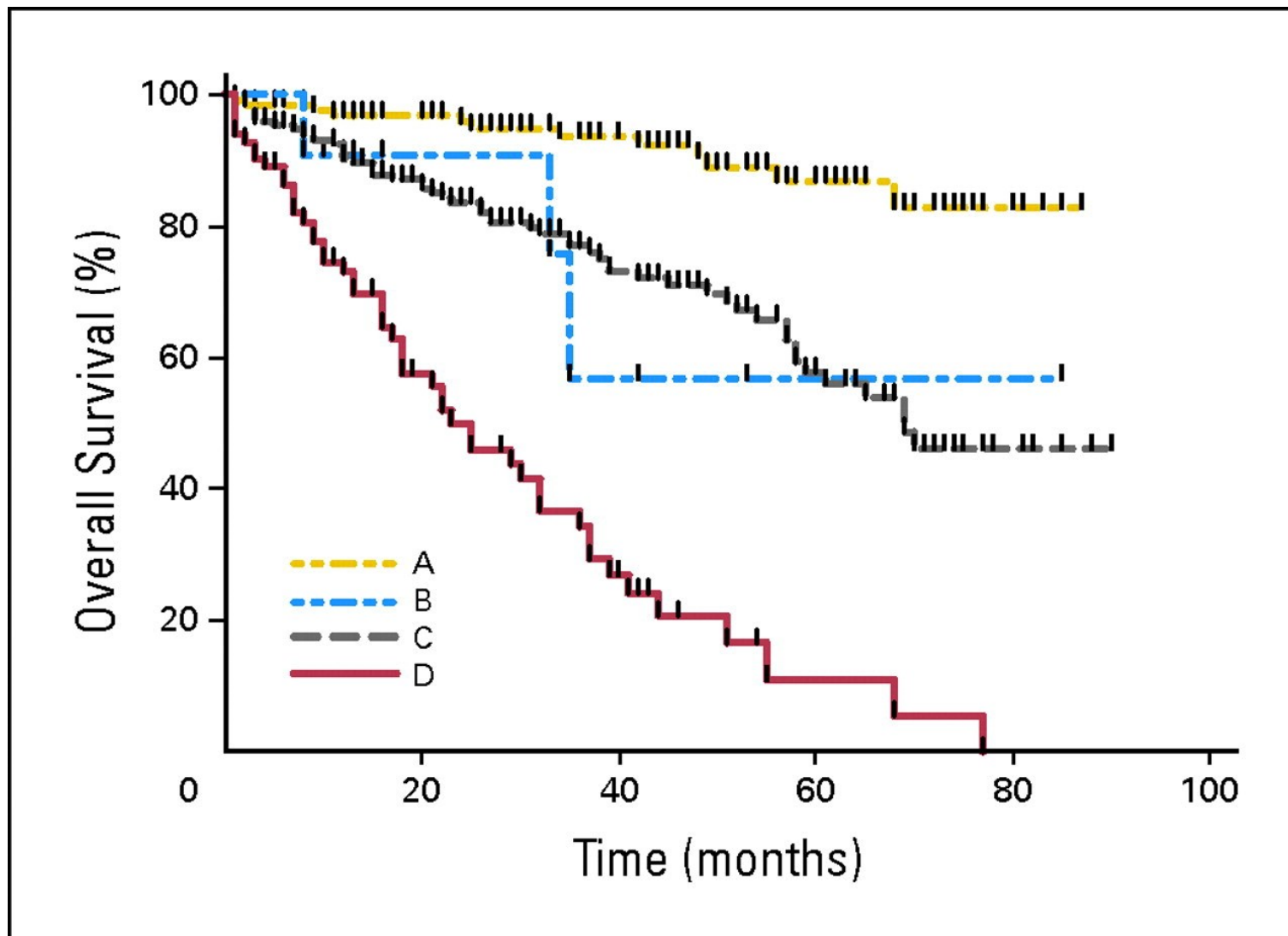
- V nádorových buňkách bývá narušen **delečí (17p) a/nebo bodovou mutací**
- Silný efekt **gain-of-function** (GOF) pro část záměnových mutací (mění se na onkogen)
- Pokud není mutován, **bývá inaktivován alternativním mechanismem** (např. virem HPV u karcinomu děložního čípku; virový protein E6 degraduje v buňkách protein p53)
- Klinický význam u **některých** nádorových onemocnění (např. CLL a další)
- Reaguje na **genotoxický i jiný stres** v buňce (nadměrná exprese je pro buňku letální)
- Paradoxně, **v evoluci** se objevuje dávno před vznikem vyšších obratlovců, **nevznikl primárně kvůli ochraně před nádory**

Molekulární mechanismus působení p53

- p53 stěžejně působí jako **transkripční faktor aktivující své cílové geny**; tyto geny nesou ve svém promotoru „konsenzus“ sekvenci pro vazbu proteinu p53
- Mezi nejdůležitější cílové geny patří:
 - **gen CDKN1A** kódující **protein p21**. Ten působí jako inhibitor cyklin-dependentních kináz a podílí se tak na **zastavení buněčného cyklu**
 - **gen BAX a další geny z rodiny Bcl-2**. Kódují pro-apoptotické proteiny a podílí se tak na **indukci apoptózy**
 - **gen MDM2**; jedná se o mechanismus **zpětno-vazebné smyčky** (angl. *feedback loop*). **Protein MDM2** je negativní regulátor proteinu p53 (navozuje jeho degradaci v proteazómu). Při genotoxickém stresu se smyčka degradace přeruší: protein p53 je fosforylován na N-konci (Ser-15, Thr-18, Ser-20) a MDM2 se tak nemůže vázat. Protein p53 se poté stabilizuje (zvyšuje se jeho hladina) a vykonává svoji funkci

Jak se p53 rozhoduje mezi jednotlivými aktivitami „hallmarks of cancer“ není příliš jasné.
Roli může hrát jeho hladina, post-translační modifikace i další buněčný kontext

Příklad: Přežití pacientů s CLL dle mutačního stavu IGHV a genu TP53



Červená křivka:
IGHV unmut
TP53 mut
Medián přežití: 23 měsíců

Žlutá křivka:
IGHV mut
TP53 unmut
Medián přežití: nedosažen

IHOK, FN Brno

Dopad mutací v genu TP53 na přežití pacientů

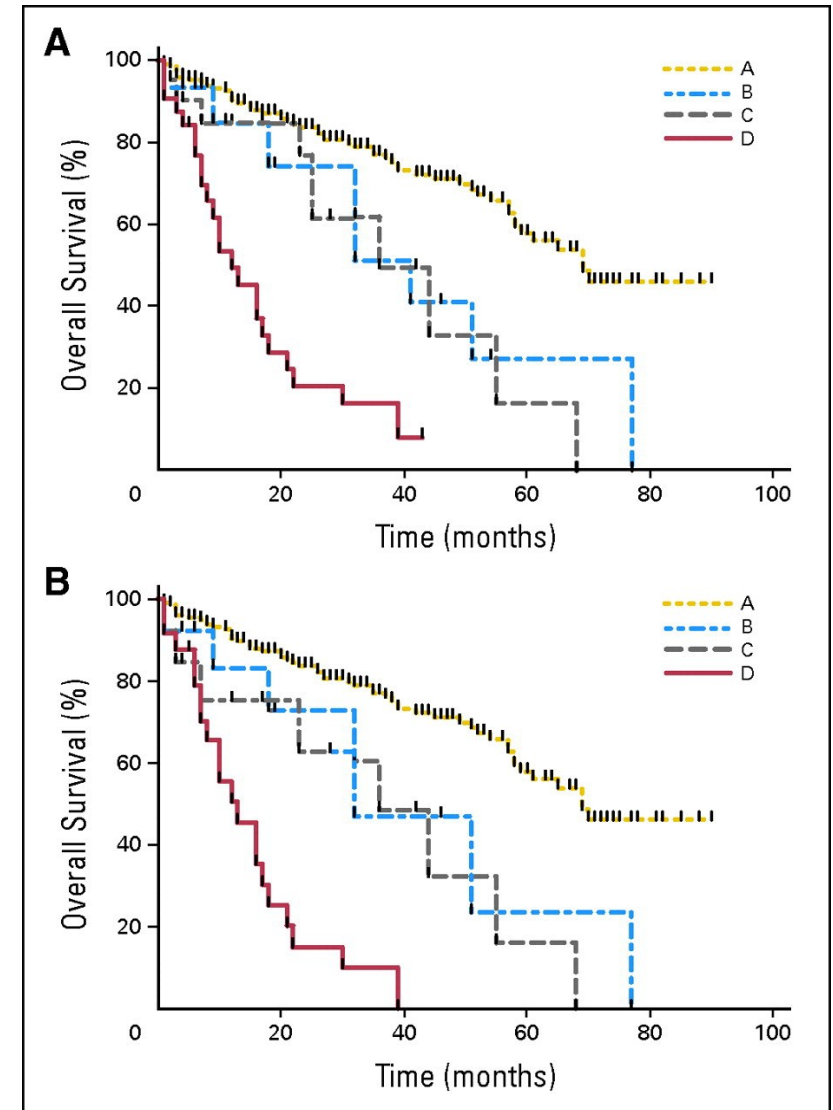
- Ztráta funkce (loss of function; LOF)
- Zisk nové funkce (gain of function; GOF)

LOF vs. GOF proteinu p53 u pacientů s CLL



Přežití pacientů na IHOK FN Brno

Převzato od: Trbusek *et al.*, *J Clin Oncol*, 2011



Terapie nádorů

- Kromě molekulární terapie má stále nezastupitelnou roli také **chirurgické odstranění nádoru(ů)**
- U systémové terapie je snaha o subtilní zásah vyvolávající organizovanou destrukci buněk
- ✓ **Chemoterapie** (různé typy poškození DNA; „obelstění“ reparačních mechanismů)
- ✓ **Radioterapie** (lokální vs. celotělová; primárně dvouřetězcové zlomy v DNA)
- ✓ **Monoklonální protilátky** (lyze buněk komplementem, buněčná cytotoxicita)
- ✓ **Přesměrování imunitního systému** (na cílenou eliminaci nádorových buněk)
- ✓ **Cílená molekulární léčba** (malé umělé molekuly s přesně definovaným účinkem)
prototypem je terapie AML pomocí inhibice fúzního proteinu **BCR-ABL**
- ✓ **Genová terapie**: chimerický antigenní receptor v T-lymfocytech (CAR-T)
cílen na antigen nádorových buněk – např. CD19 u B-buněčných malignit
- ❖ **Problémem je primární a hlavně pak sekundární (selektovaná) rezistence**
- ❖ V naprosté většině případů se používá směs několika terapeutik + podpůrná léčba

Jak vidí rakovinu umělá inteligence

- ChatGPT-3.5 (chat.openai.com)
- Otázka: [How would you define the cancer?](#)

Odpověď:

Cancer is a **complex and diverse group of diseases** characterized by the uncontrolled and abnormal growth of cells in the body. These cells, known as cancer cells, can invade surrounding tissues and potentially spread to other parts of the body through a process called metastasis. Cancer **can affect virtually any organ or tissue** in the body and can arise from various cell types.

+ další kvalitní informace včetně léčby, **ale nic, co bychom nevěděli.**

Umělá inteligence a více specifická otázka

- ChatGPT-3.5 (chat.openai.com)
- Otázka: **How would you treat chronic lymphocytic leukemia having a mutation in the TP53 gene?**

Odpověď: první byla dobrá, opakovaná ještě o dost lepší!

Treating chronic lymphocytic leukemia (CLL) with a mutation in the TP53 gene can be challenging because TP53 mutations are associated with more aggressive and treatment-resistant forms of CLL. TP53 mutations can result in the loss of the tumor-suppressive functions of this gene, leading to increased cell proliferation and resistance to chemotherapy. Here are some treatment options and considerations for CLL with a TP53 mutation:

1. Cílená terapie, inhibitory kináz BTK a PI3K (součást B-buněčného receptoru)
2. Inhibitory proteinu Bcl-2
3. Terapie CAR-T (chimerický antigenní receptor v T-lymfocytech)
4. Allogenní transplantace kostní dřeně (pro pacienty mladší a s dobrou fitness)
5. Zařazení do klinické studie (testující nové potenciální léky)

+ další doplňující informace; **celkově dobrá, kvalifikovaná odpověď** (určitě lepší než např. Wikipedie)

Nicméně: **odpověď nezohlednila rozlišení mezi prvoléčbou a léčbou relabované CLL** (důležité odlišnosti)

Umělá inteligence a výhled do budoucnosti

- Chat GPT-3.5 (chat.openai.com)
- Otázka: **Will cancer be curable for most of the patients in the future?**

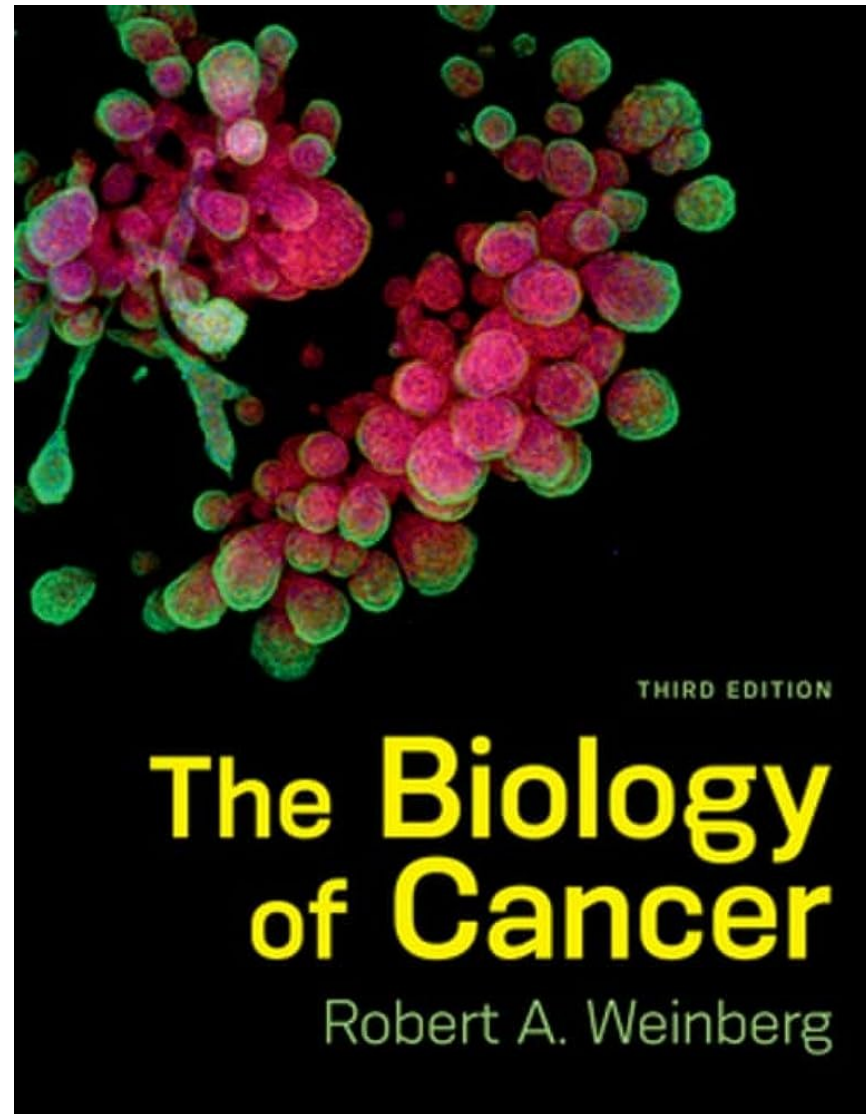
Odpověď:

I don't have access to information beyond my **knowledge cutoff date in September 2021**, so I can't provide specific information on developments in cancer treatment that may have occurred after that date. As of my last update, cancer research and treatment were advancing rapidly, leading to improved outcomes for many patients.

Researchers were making significant progress in understanding the genetic and molecular basis of cancer, leading to the development of targeted therapies and immunotherapies that **showed promise in treating certain types of cancer**. Advances in **early detection methods and personalized medicine** were also helping to tailor treatments to individual patients.

While there is **no guarantee of a universal "cure"** for all types of cancer in the future, the ongoing research and innovations in the field **hold promise for improving the prognosis and survival rates for many patients**.

Základní literatura pro práci v onkologii



Doporučená literatura – přesahující rámec onkologie

Jana Šmardová

CO NÁS UČÍ NÁDORY PARALELY V CHOVÁNÍ BUNĚK A LIDÍ



MASARYKOVA
UNIVERZITA

Děkuji Vám za pozornost!

m.trbusek@volny.cz