

OBECNÁ ONKOLOGIE

Prof. MUDr. Josef Zámečník, Ph.D.
*Ústav patologie a molekulární medicíny
2. FL UK a FN Motol*

PREDISPOZICE K
NÁDORŮM

PREKANCERÓZY

PREDISPOZICE K NÁDORŮM

Vrozené

patogenní *germinální* mutací v supresorových genech

= **familiární nádorové syndromy**

- v mladším věku
- vícečetné
- v rodině

Získané (prekancerózy)

Tab. 11-6. Příklady nejčastějších dědičných nádorových syndromů.

Syndrom	Mutovaný gen	Hlavní nádory
DĚDIČNÉ PORUCHY GENŮ REPARUJÍCÍCH DNA		
Syndrom hereditárního karcinomu prsu a ovaria	<i>BRCA1, BRCA2</i>	<i>Karcinomy prsu a ovaria</i> + karcinomy tlustého střeva, žaludku, prostaty, pankreatu; melanomy
Lynchův syndrom (hereditární nepolypózní kolorektální karcinom, HNPCC)	<i>MLH1, MSH2, MSH6</i>	<i>Kolorektální karcinom</i> + karcinomy endometria, ovaria, žaludku, močových cest; vzácněji melanomy, lymfomy, nádory CNS nebo karcinomy prsu
DĚDIČNÉ PORUCHY TUMOR SUPRESOROVÝCH GENŮ		
Syndrom Li-Fraumeni	<i>TP53</i>	Sarkomy, adrenokortikální karcinom, karcinom prsu, leukémie, nádory CNS aj.
STŘEVNÍ POLYPÓZY		
Familiární adenomatózní polypóza (FAP)	<i>APC</i>	Kolorektální karcinom <i>Varianty:</i> Gardnerův syndrom: FAP + osteomy, fibromatózy a sarkomy Turcotův syndrom: FAP + nádory CNS
Peutz-Jeghersův syndrom	<i>STK11</i>	Hamartomatózní střevní polypy, karcinomy tenkého střeva, žaludku, tlustého střeva, ovaria, děložního hrdla + pigmentace sliznic
Juvenilní polypóza	<i>SMAD4/BMPR1A</i>	Hamartomy tlustého a tenkého střeva, karcinomy žaludku, střeva, pankreatu
SYNDROMY MNOHOČETNÉ ENDOKRINNÍ NEOPLÁZIE (MEN)		
MEN1	<i>MEN1</i>	Adenomy hypofýzy, paratyreoidey, neuroendokrinní nádory pankreatu
MEN2	<i>RET</i>	Medulární karcinom štítné žlázy, feochromocytom
NEUROKUTÁNNÍ SYNDROMY		
Neurofibromatóza typu 1	<i>NF1</i>	Neurofibromy / MPNST, nádory CNS, akutní leukémie
Neurofibromatóza typu 2	<i>NF2</i>	Neurinomy akustiku, meningeomy, ependymomy
Tuberózní skleróza	<i>TSC1, TSC2</i>	Hamartomy CNS s epilepsií; SEGA – obrovskobuněčný subependymální astrocytom
Syndrom von Hippel-Lindau	<i>VHL</i>	Hemangioblastomy CNS, karcinom ledvin, feochromocytom
OSTATNÍ SYNDROMY		
Hereditární retinoblastom	<i>RB1</i>	Retinoblastom
Cowdenův syndrom	<i>PTEN</i>	Mnohočetné hamartomy, karcinomy prsu, kolorektální karcinom, folikulární karcinom štítné žlázy
Familiární melanom	<i>p16^{INK4A}</i>	Melanom, karcinomy pankreatu a prsu

ZÍSKANÉ PREDISPOZICE K NÁDORŮM – PREKANCERÓZY

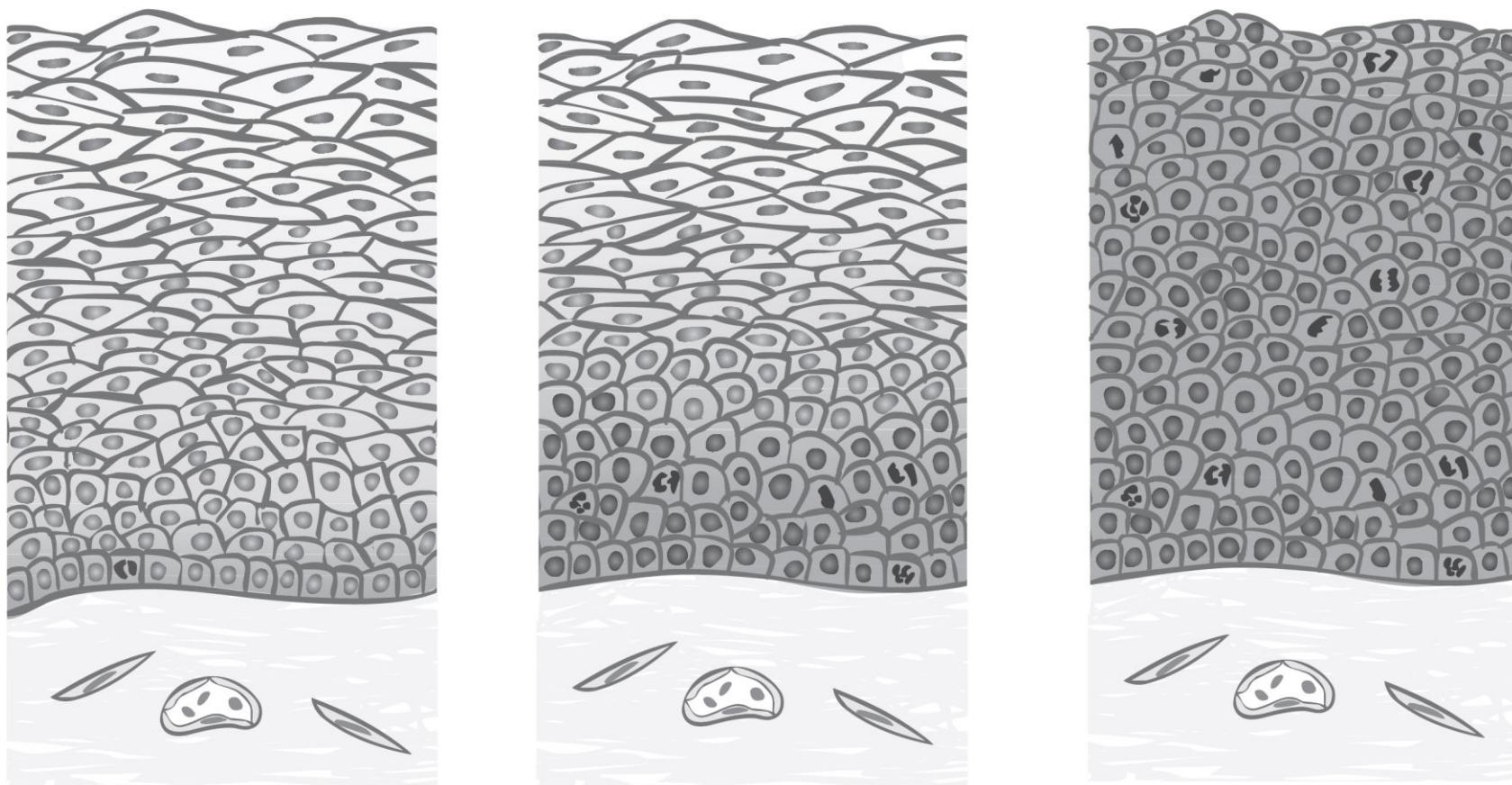
= stavy se **zvýšeným rizikem** rozvoje maligního nádoru

„pre maligní léze“

- **dysplázie epitelu** (intraepiteliální neoplázie a carcinoma in situ)
- **chronické záněty**
- **hyperplastické léze**
- **některé benigní nádory**

DYSPLÁZIE EPITELU

(intraepiteliální neoplázie a carcinoma in situ)



mikroskopické nepravidelnosti v epitelu - odráží různý stupeň nádorové transformace buněk

TERMINOLOGIE

Dysplázie (lehká, střední a těžká dysplázie).

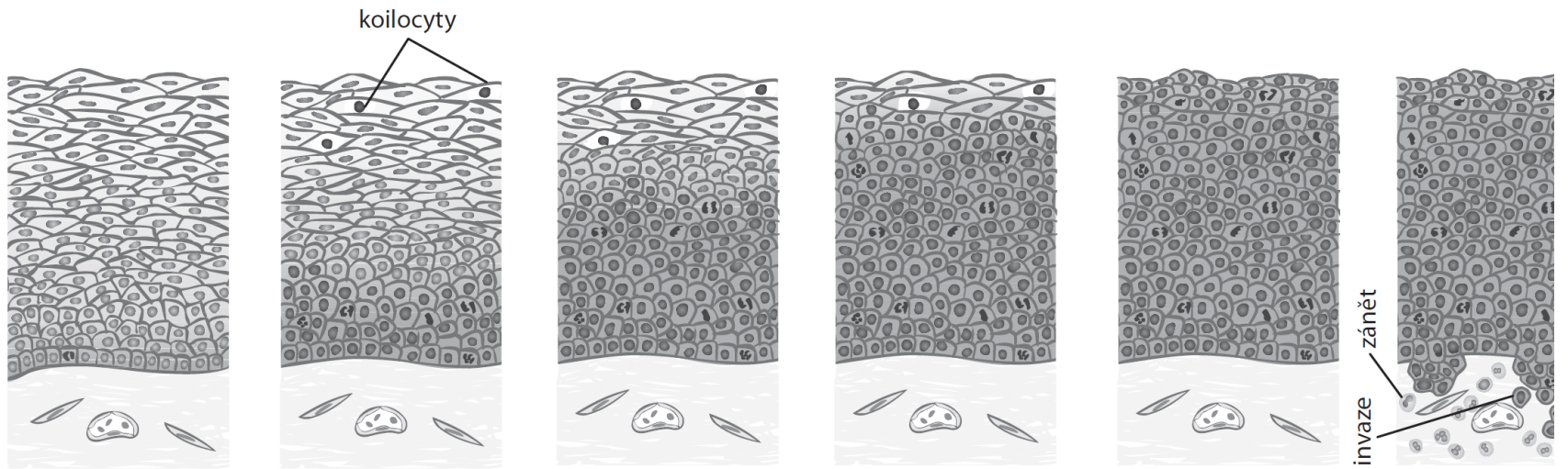
Intraepiteliální neoplázie (IEN) – 1., 2., 3. stupně; vč. karcinomu in situ - CIS).

- *vulvární intraepiteliální neoplázie (VIN)*
- *vaginální intraepiteliální neoplázie (VaIN)*
- *cervikální intraepiteliální neoplázie (CIN)*
- *penilní intraepiteliální neoplázie (PeIN)*
- *anální intraepiteliální neoplázie (AIN)*
- *pankreatická intraepiteliální neoplázie (PaIN)*
- *prostatická intraepiteliální neoplázie (PIN)*

Skvamózní intraepiteliální léze (SIL):

- *low grade (LSIL)*, -IN1
- *high grade (HSIL)*, -IN2, -IN3 a CIS.

Schéma. 34-3. Prekancerózy děložního hrdla.



normální

CIN 1

CIN 2

CIN 3

CIS

invazivní karc

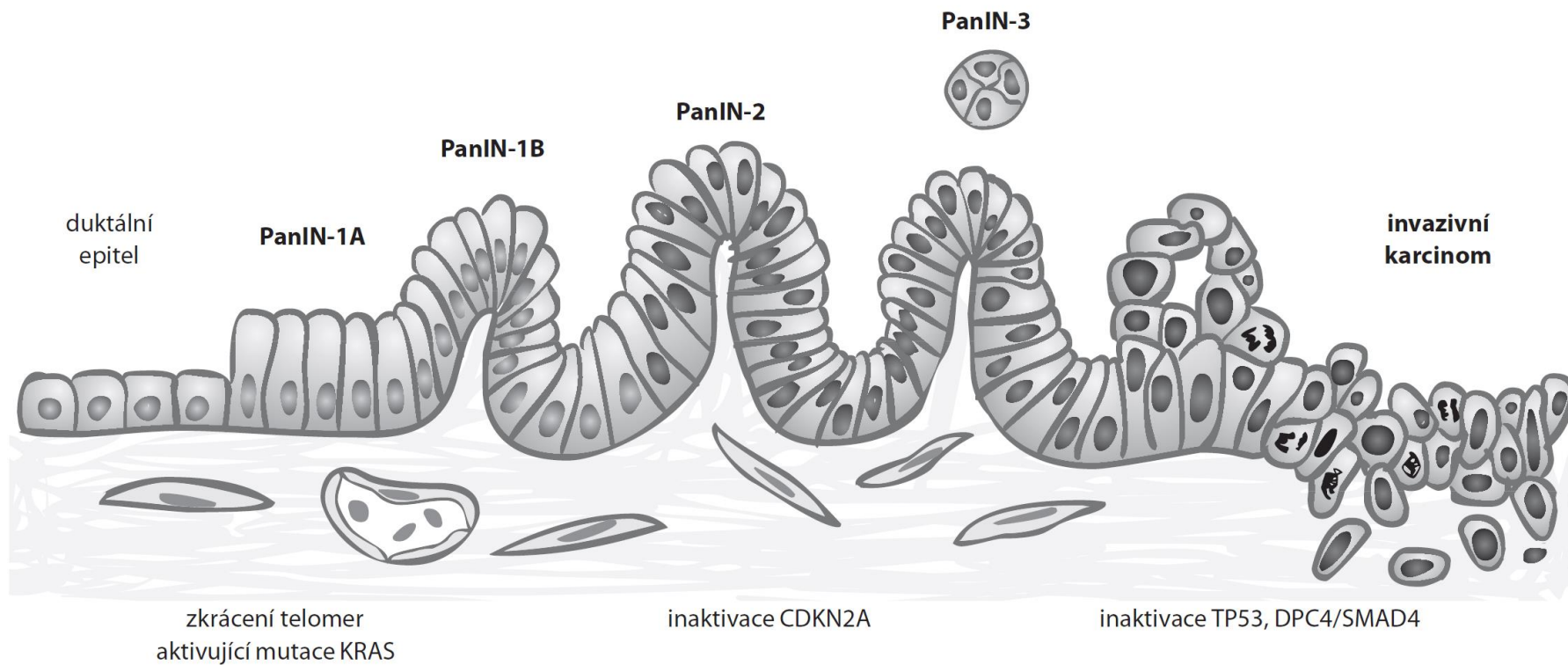
LSIL

HSIL

- zvýšená proliferace bazálních/parabazálních buněk (do 1/3 výše epitelu)
- zvýšená mitotická aktivita (omezená na spodní třetinu výše epitelu)
- ve vyšších vrstvách epitelu jsou cytologické abnormality (koilocyty)

- zvýšená proliferace bazálních/parabazálních buněk (nad 1/3 výše epitelu)
- CIN 2 - změny do 2/3 výše epitelu
- CIN 3 - změny nad 2/3 výše epitelu
- zvýšená mitotická aktivita, atypické mitózy
- jaderné atypie

WHO KLASIFIKACE 2014	LSIL		HSIL	
WHO KLASIFIKACE 2003	CIN1 uVIN1 (obvyklý typ) VaIN1	CIN2 uVIN2 (obvyklý typ) VaIN2	CIN3 uVIN3 (obvyklý typ) VaIN3	
Synonyma	mírná dysplázie	střední dysplázie	těžká dysplázie carcinoma in situ (CIS)	



Obr. 31-4. Model progresu karcinomu pankreatu. Karcinom pankreatu vzniká postupnou progresí z neinvazivních prekurzorových lézí. Nejčastější prekurzor duktálního adenokarcinomu pankreatu je pankreatická intraepitelová neoplázie (**PanIN**).

Chronické záněty

– *chronické infekce*

- *chronická gastritida způsobená H. pylori*
- *virová hepatitida B*

– *chronické autoimunitní záněty*

- autoimunitní tyreoiditida
- ulcerózní kolitida

– *záněty vyvolané chronickým drážděním*

- tabákový kouř – chronická bronchitida
- alkohol – chronická pankreatitida
- žaludeční kyseliny – chronická refluxní ezofagitida a Barrettův jícn

metaplázie

Hyperplastické léze

hyperestrinismus

- *atypická hyperplázie endometria*

Jiné běžné hyperplázie (např. myoadenomatózní hyperplázie prostaty) prekancerózami **nejsou!!**

Některé benigní nádory

- polypózní adenomy TLS
- neurofibromy (u NF1)
- folikulární adenom ŠŽ

**Naprostá většina benigních
nádorů nemá potenciál
transformovat se do
malignity!**

MOLEKULÁRNÍ KANCEROGENEZE

ZÁKLADNÍ KONCEPCE

MOLEKULÁRNÍ KANCEROGENEZE

první krok = neletální iniciační mutace genomu

Somatické mutace

- environmentální mutageny + endogenní faktory (ROS)
- spontánně v důsledku chyb při replikaci DNA

Spontánní mutace - 10^{17} mitóz - zainkorporovat do DNA asi 10^{26} nukleotidů
→ chyby

Většina opravena / nemá vliv na funkci buňky

Mutagenita ≠ kancerogenita

= **nádory sporadické**

Germinální mutace

= stejné mutace zděděné v germinální linii

= *hereditární predispozice ke vzniku nádorů*

= **familiární (hereditární) nádory**

Principiálně jen 2 typy genů:

Onkogeny

- protoonkogeny
- geny inhibující apoptózu
- geny umožňující angiogenezi
- geny usnadňující invazivní růst a metastazování

 *aktivace*

Supresorové geny

- tumor supresorové geny
- proapoptotické geny
- geny zodpovědné za reparaci DNA ...

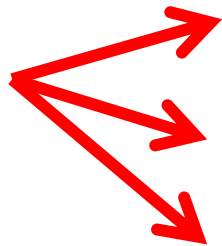
 *inaktivace*

+ epigenetické změny

Mechanismy aktivace buněčných onkogenů

Mutace onkogenů = aktivační = ***dominantní***

= k dosažení efektu - mutace v jedné z alel



bodová mutace

chromozomální translokace

amplifikace genu

Mechanismy aktivace buněčných onkogenů

Mutace onkogenů = aktivační = **dominantní**

= k dosažení efektu - mutace v jedné z alel

Aktivace bodovou mutací

- genový produkt s trvalou (konstitutivní) aktivitou

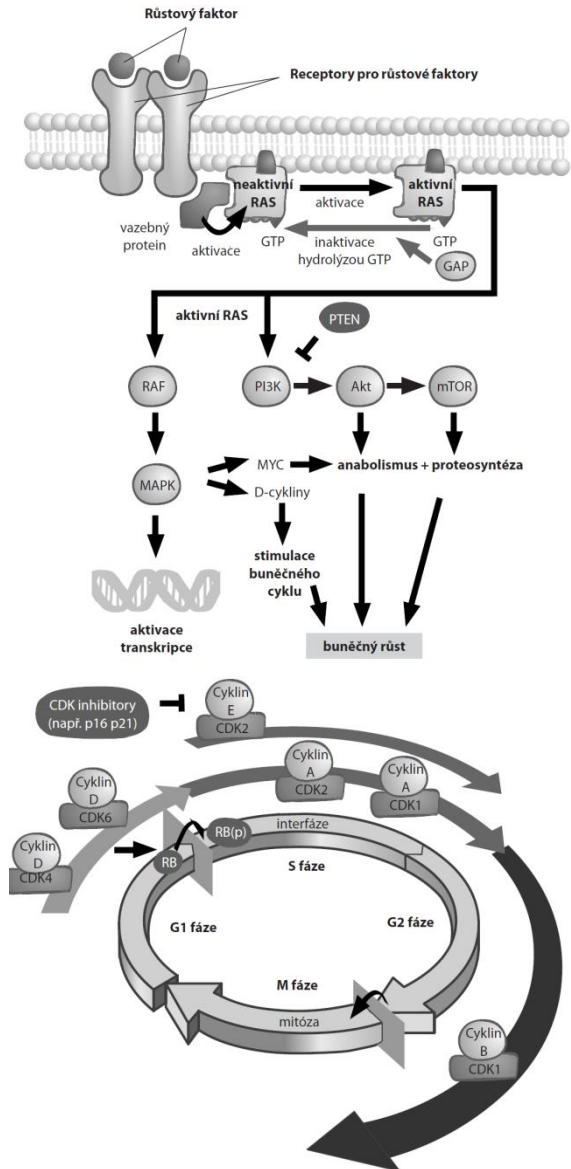
= geny proteinů signálních drah

= **aktivační mutace**

EGFR - nemalobuněčné ca plic

RAS - ca tlustého střeva

anti EGFR terapie



Mechanismy aktivace buněčných onkogenů

Aktivace chromozomální translokací

→ **do blízkosti vysoce aktivního genového promotoru jiného genu**

- t(8;14) u Burkittova lymfomu - c-myc pod kontrolu promotoru genu pro IgH
- t(14;18) - folikulární lymfom - antiapoptotický gen *BCL2*

→ **fúzní (chimerické) proteiny**

Filadelfský chromozóm (Ph) - t(9;22) - fúzní gen BCR/ABL

- konstitutivně aktivní cytoplazmatická tyrozinkináza BCR/ABL

imatinib mesylát (Glivec)

- i některé karcinomy

- *EML4/ALK* u NSCLC

inhibitory ALK kinázy

- přestavby genů *ROS1, RET*

Mechanismy aktivace buněčných onkogenů

Aktivace amplifikační genu

genová amplifikace = nadměrná exprese jinak normálního proteinu

NMYC - neuroblastomy s negativní prognózou

C-ERBB-2 - zvýšená exprese receptoru **HER2**

15 % ca prsu

malá část ca žaludku

monoklonální protilátky proti receptoru HER2

Nádorové supresory

dle své funkce:

- *gatekeepers* (vrátní) – přímo regulují buněčný růst
- *caretakers* (strážci) – opravy DNA

Mechanismy inaktivace supresorových genů

Mutace nádorových supresorů - **recesivní** - musí být inaktivovány obě alely genu

Tzv. **teorie dvojitého zásahu** („two hits hypothesis“)

- ztráta 1. alely – heterozygozita
- ztráta 2. alely - ***ztráta heterozygozity***
(LOH – „*loss of heterozygozity*“)

Mechanismy inaktivace supresorových genů

- 
- Inaktivace bodovou mutací** - vyřazení z funkce
 - Inaktivace chromozomální delecí**

Většinou **sekvence**:

- první alela bodová mutace (vrozená nebo získaná)
- delece druhé nemutované alely

EPIGENETICKÉ změny exprese genů

– Methylace DNA

Hypermethylace promotorových oblastí genů - „*silencing*“

– Modifikace histonů

Posttranslační změny histonů (*acetylace, methylace* nebo *fosforylace*)

mění kondenzaci chromozomů

např. inaktivace TSG - deacetylací histonů

léčba: inhibitory histon-deacetyláz

– RNA interference

miRNA - inhibují translaci cílové mRNA

tzv. "*posttranscriptional silencing of gene expression*"

ZNAKY DEFINUJÍCÍ

MALIGNÍ
NÁDOROVÝ FENOTYP

ZNAKY DEFINUJÍCÍ MALIGNÍ NÁDOROVÝ FENOTYP

2000

Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000; 100(1): 57-70.

1. schopnost **autonomního a neregulovatelného růstu**,
2. schopnost **nereagovat na signály** inhibující růst,
3. schopnost **uniknout buněčné smrti** cestou apoptózy,
4. schopnost **uniknout procesům buněčného stárnutí** a získat neomezený replikační potenciál,
5. schopnost zajistit si trvalý přísun živin **angiogenezí**,
6. schopnost **invadovat** okolní tkáně a zakládat **metastázy**.

2011

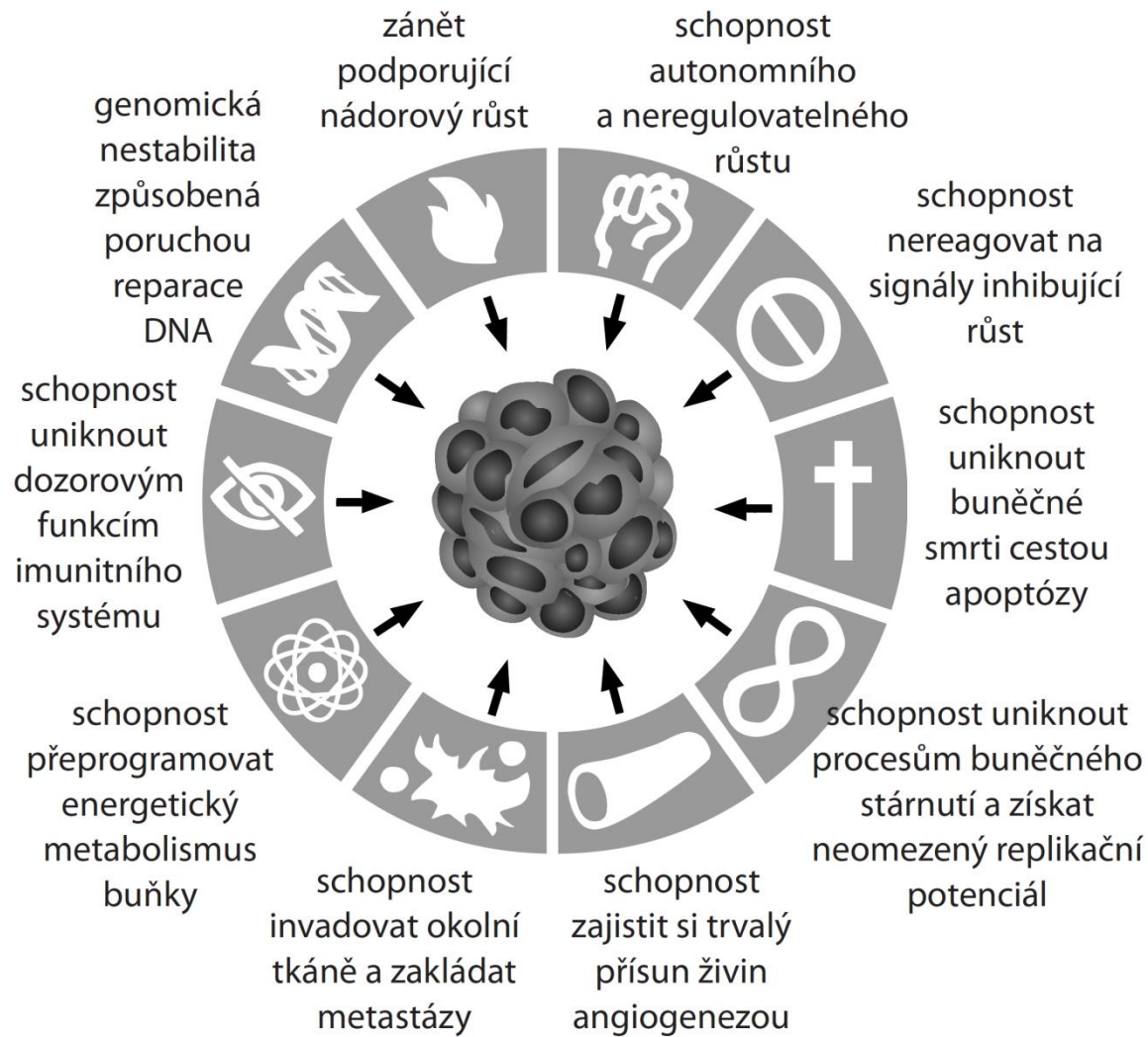
Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011;144(5): 646-74.

7. schopnost přeprogramovat **energetický metabolismus** buňky,
8. schopnost **uniknout dozorovým funkcím imunitního systému**.

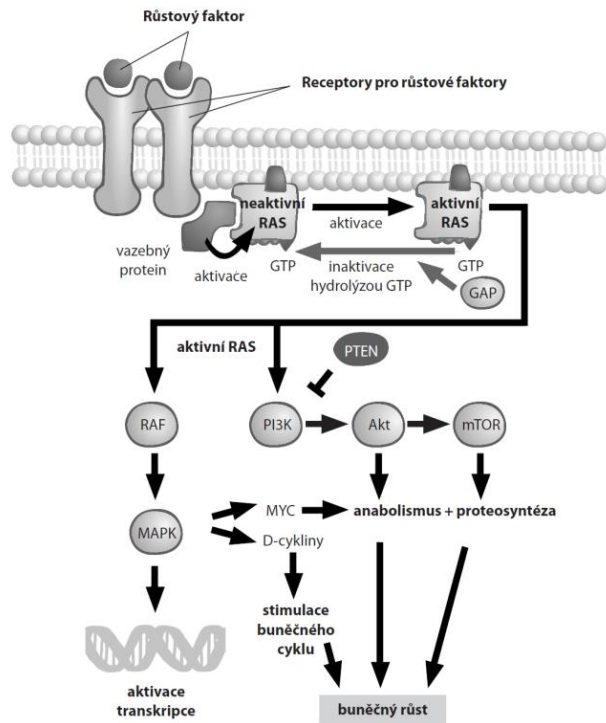
ENABLERS:

9. **genomická nestabilita** způsobená poruchou reparace DNA
10. **zánět** podporující nádorový růst.

ZNAKY DEFINUJÍCÍ MALIGNÍ NÁDOROVÝ FENOTYP

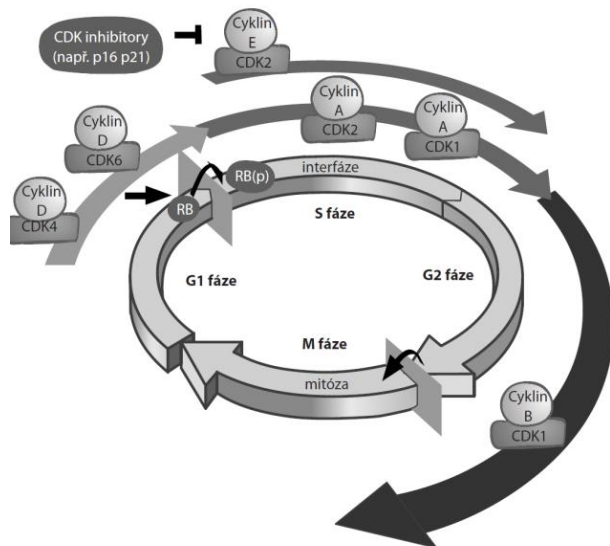


SCHOPNOST AUTONOMNÍHO A NEREGULOVATELNÉHO RŮSTU

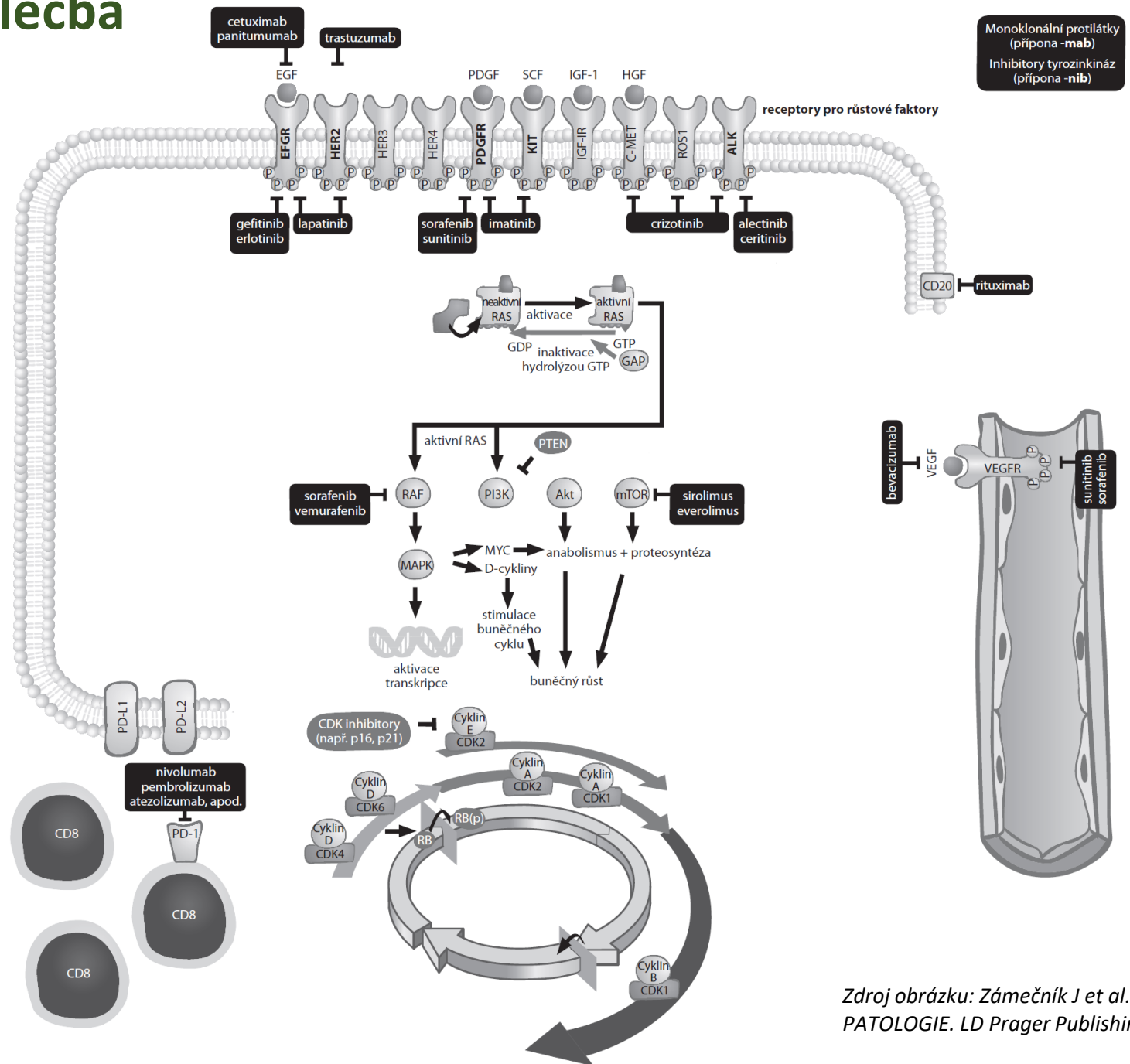


SIGNALIZAČNÍ KASKÁDA buněčné proliferace a diferenciace

- růstové faktory
- membránové receptory pro růstové faktory
- cytoplazmatické proteiny signální transdukce
- jaderné transkripční faktory
- proteiny regulující buněčný cyklus



Cílená léčba



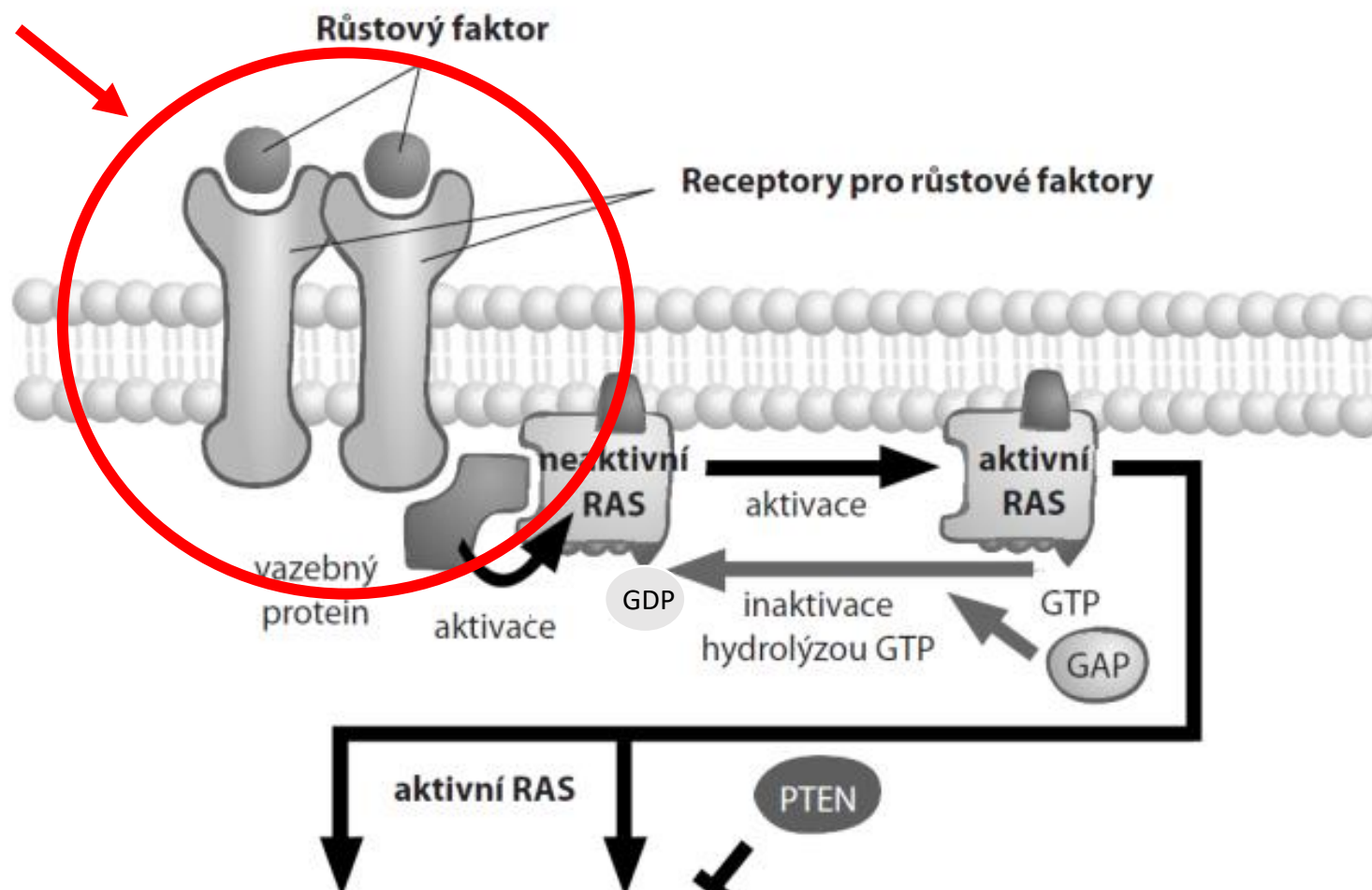
Zdroj obrázku: Zámečník J et al. PATOLOGIE. LD Prager Publishing 2019

SCHOPNOST AUTONOMNÍHO A NEREGULOVATELNÉHO RŮSTU

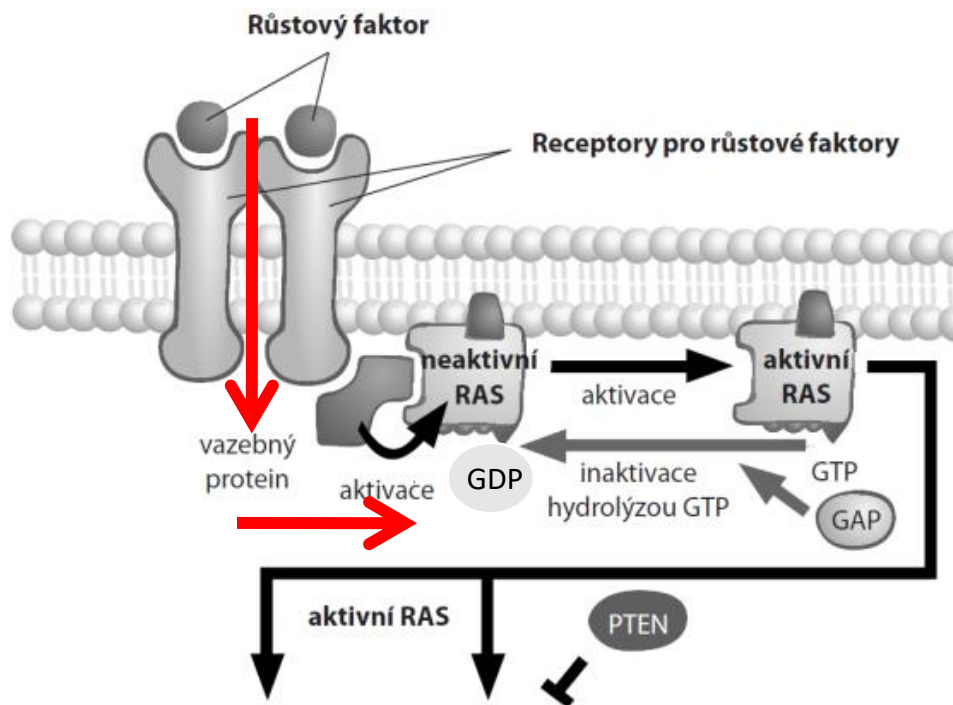
Autokrinní smyčka (GF + GFR)

- transformující GF (TGF α + TGFR) - sarkomy
- destičkový GF (PDGF + PDGFR) - glioblastomy

Indukce produkce z okolí



SCHOPNOST AUTONOMNÍHO A NEREGULOVATELNÉHO RŮSTU



konformační změna



aktivace kinázové domény rcp

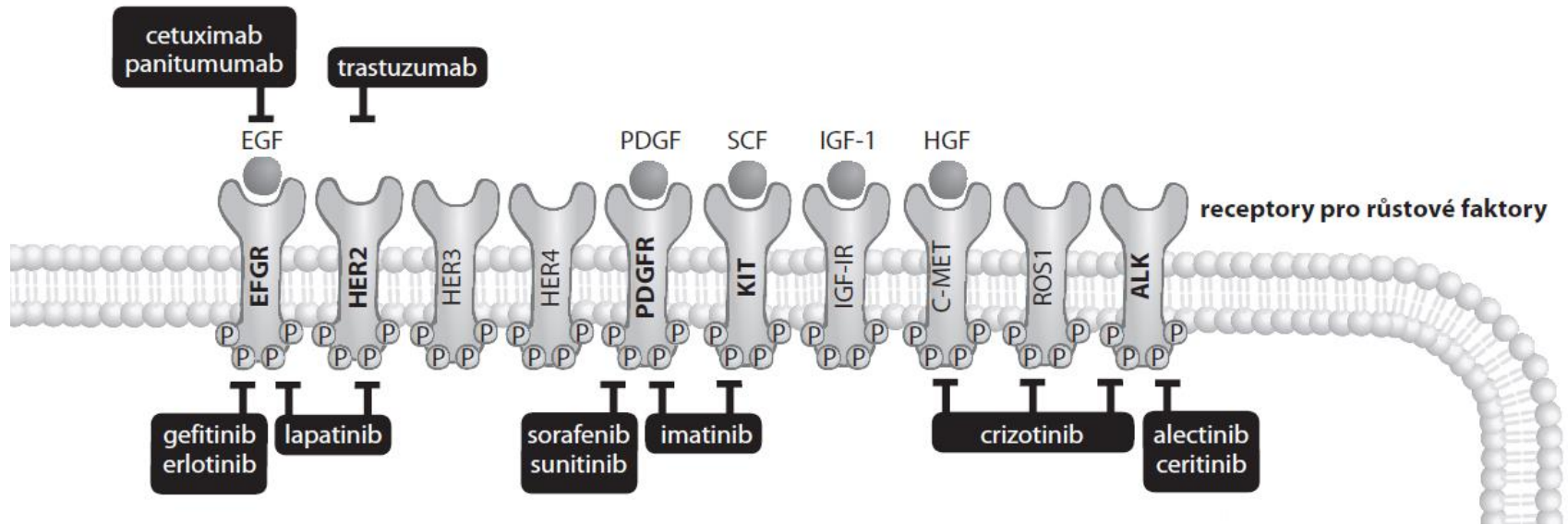


**fosforylace tyrozinových
zbytků IC signálních molekul**



***intrinsická
tyrozinkinázová
aktivita***

Cílená léčba



SCHOPNOST AUTONOMNÍHO A NEREGULOVATELNÉHO RŮSTU

Receptory pro epidermální růstový faktor

EGFR (HER1)

- amplifikace/overexprese - CRCA, SCC plic, GBM
- aktivační mutace - NSCLC

HER2 (onkogen *C-ERBB-2*)

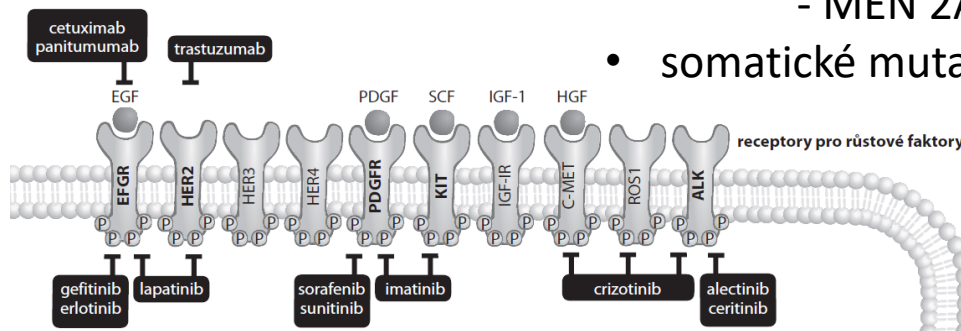
- amplifikace/overexprese - ca prsu, ca žaludku
- aktivační mutace

Receptor c-KIT a rcp. pro destičkový růstový faktor α (PDGFR α)

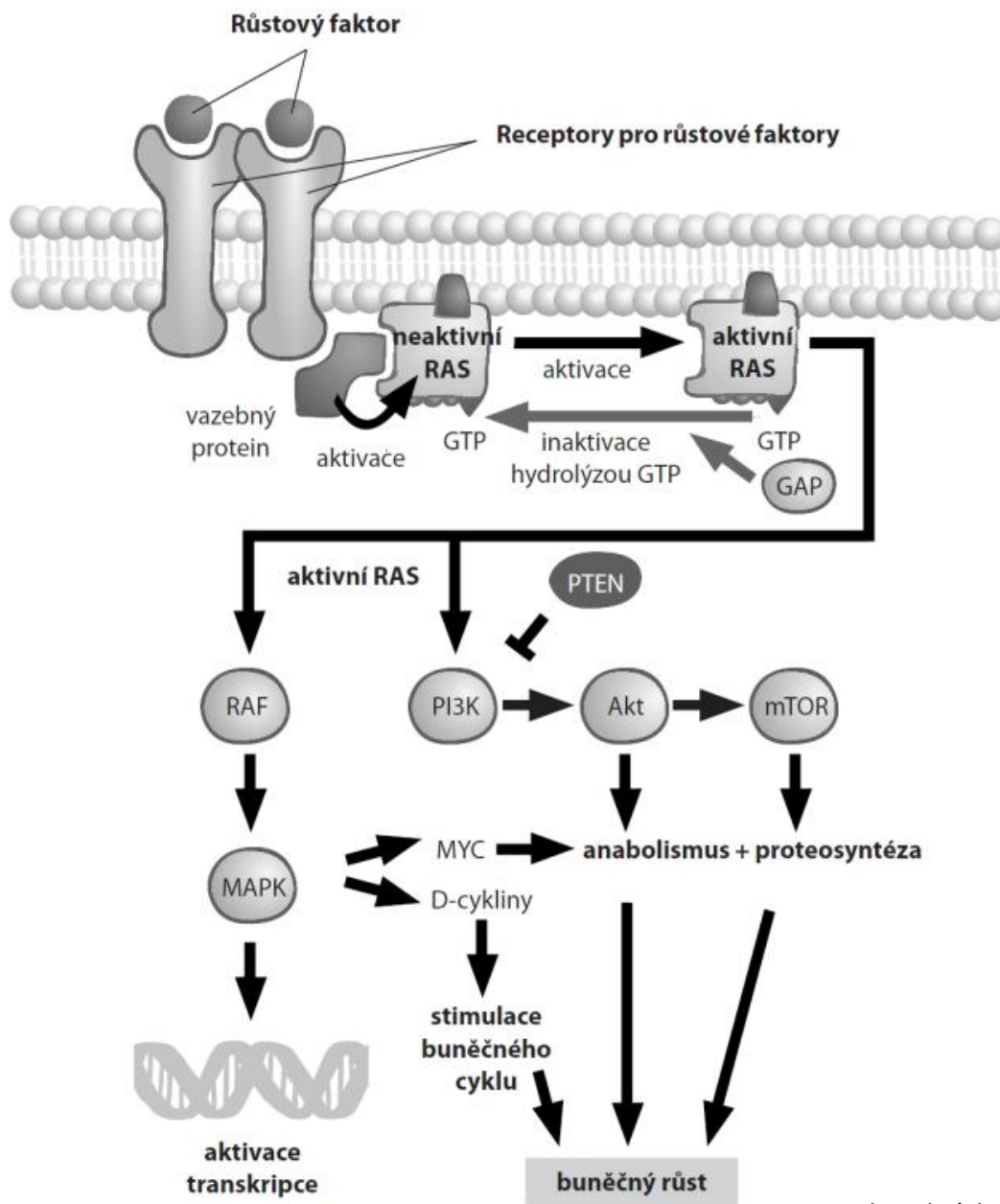
- aktivační mutace - GIST

Receptor RET

- germinální mutace *c-RET* - konstitutivní aktivace
 - MEN 2A/2B a fam. med. ca šž
- somatické mutace *RET* - sporadický med. ca šž, ca plic



SCHOPNOST AUTONOMNÍHO A NEREGULOVATELNÉHO RŮSTU



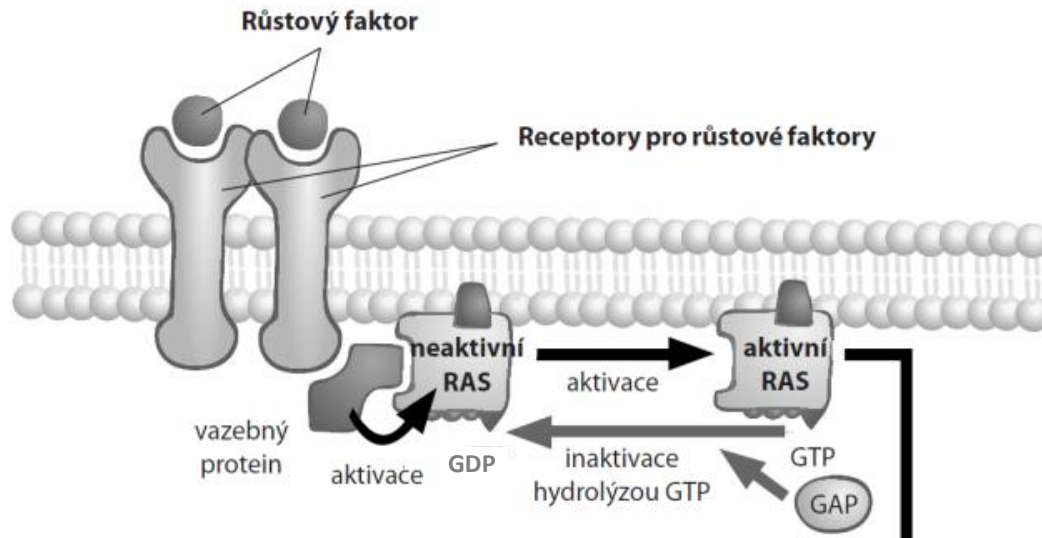
Cytoplazmatické proteiny signální transdukce

– kaskáda kináz Ras/MAPK

(mitogen activated protein kinases – RAS/RAF/MEK/ERK)

– dráha PI3K/Akt/mTOR

SCHOPNOST AUTONOMNÍHO A NEREGULOVATELNÉHO RŮSTU



RAS

K-RAS / N-RAS

- rodina guanosin trifosfatáz (GTPáz)
= G-proteiny

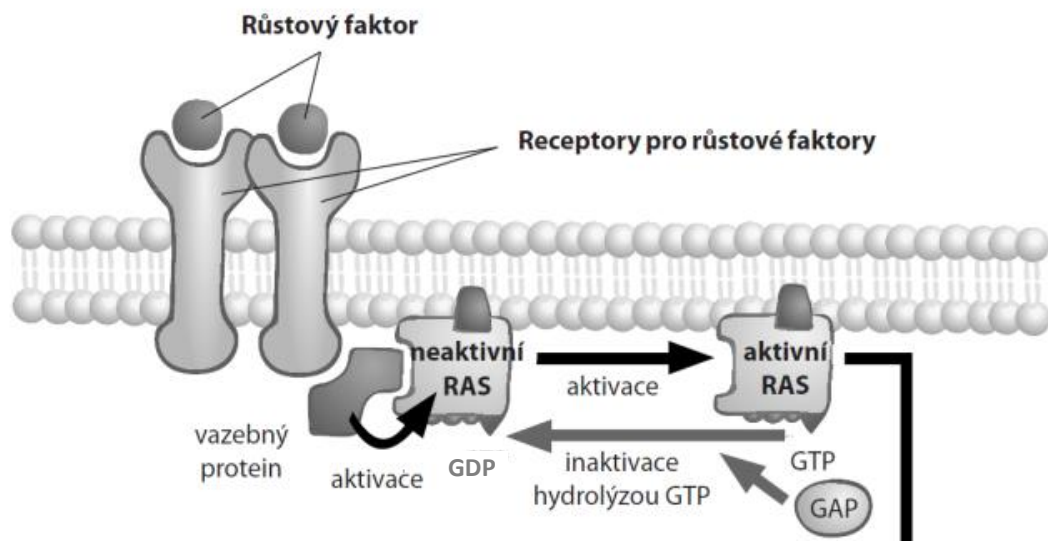
až 1/3 nádorů

mutace snižují vlastní GTPázovou aktivitu Ras

- testování u **CRCA**

- antiEGFR jen při **RASwt**

SCHOPNOST AUTONOMNÍHO A NEREGULOVATELNÉHO RŮSTU



GTPázu aktivující proteiny (GAP)
= supresorové geny

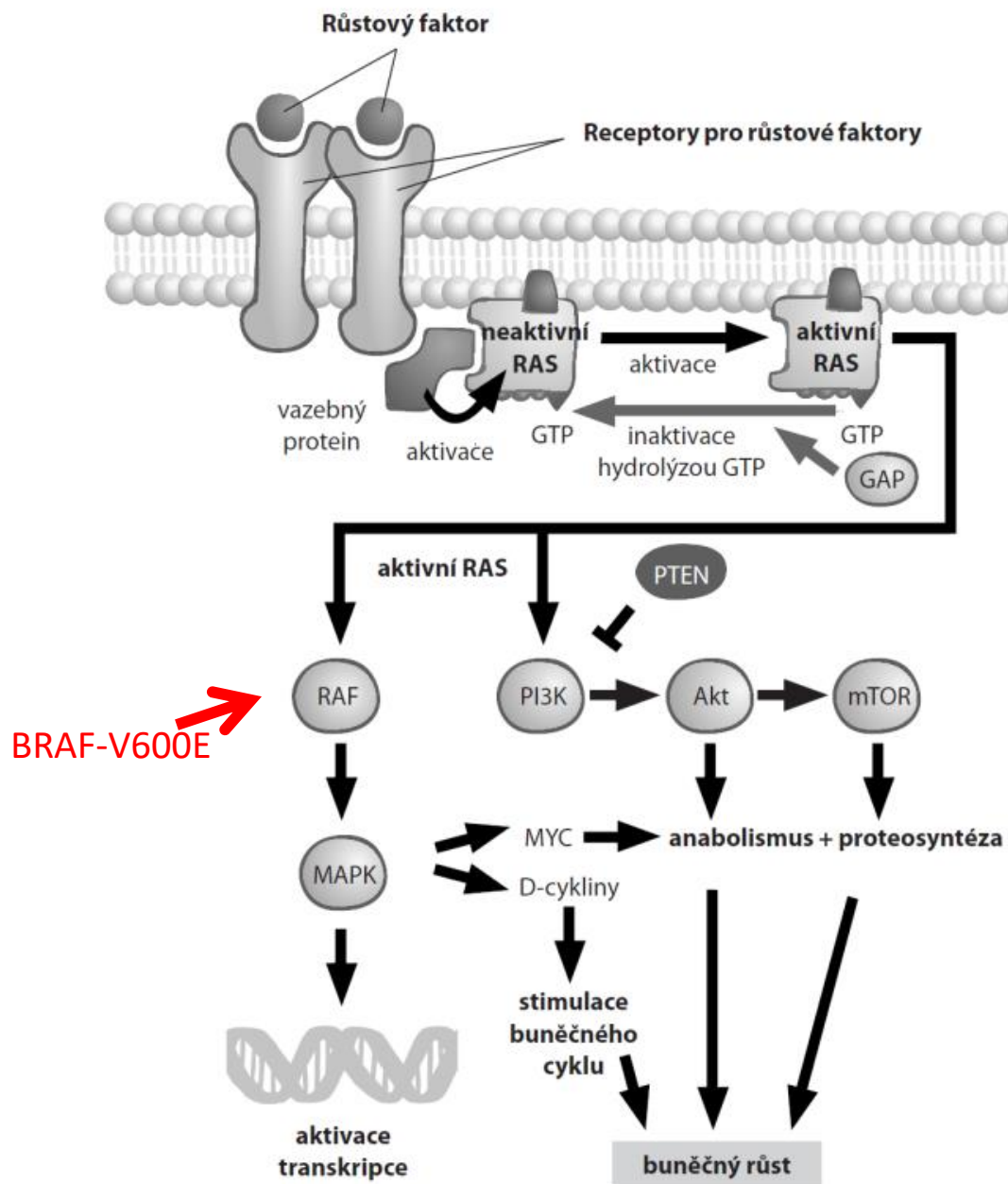
gen *NF1*

germinální mutace

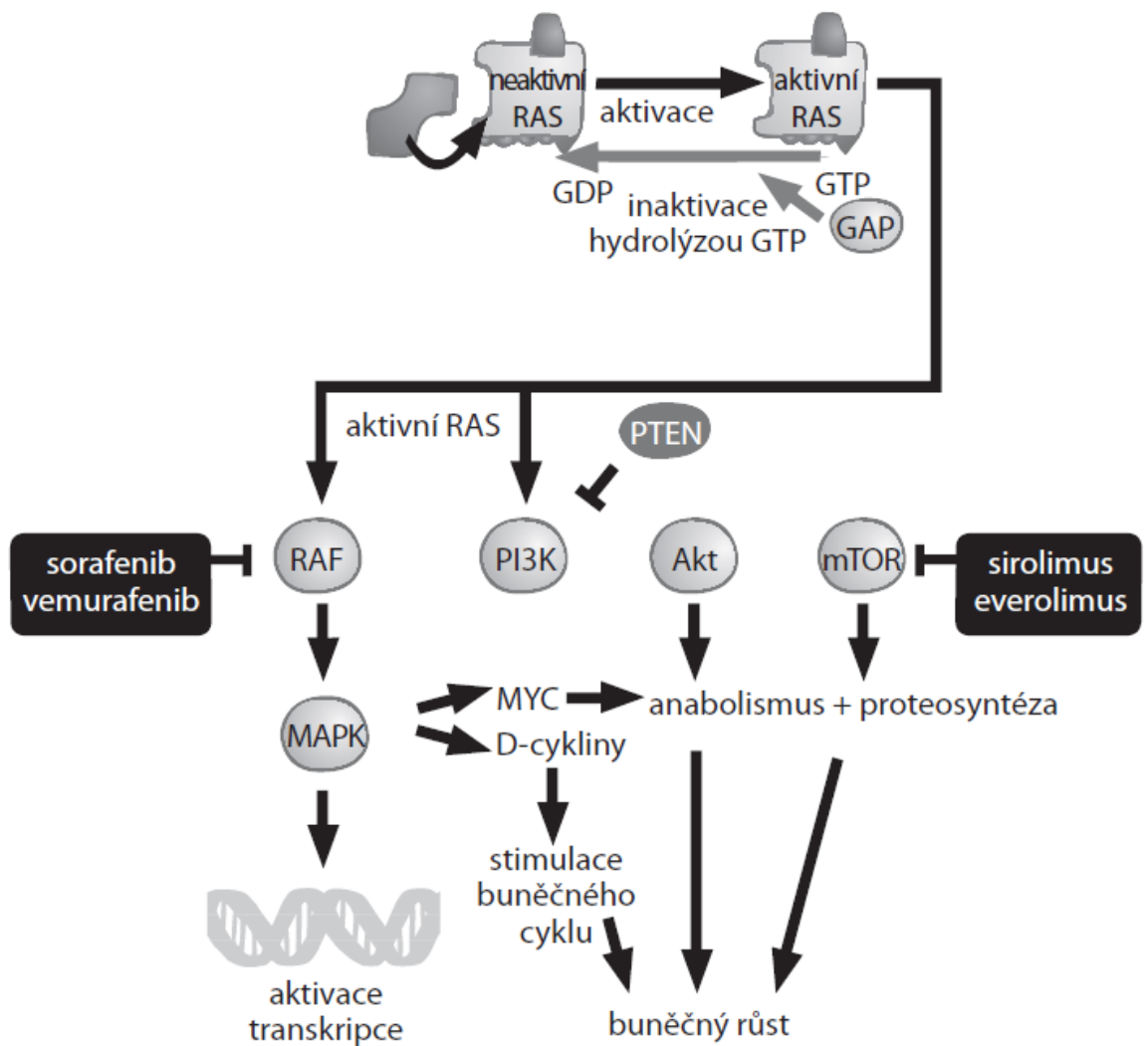
Neurofibromatóza 1. typu

neurofibromy / MPNST,
nádory CNS
akutní leukémie

SCHOPNOST AUTONOMNÍHO A NEREGULOVATELNÉHO RŮSTU

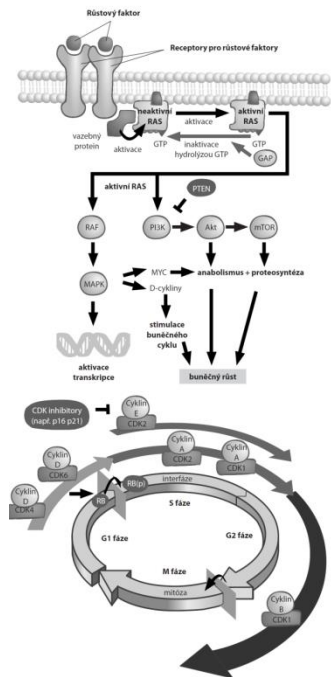


Cílená léčba

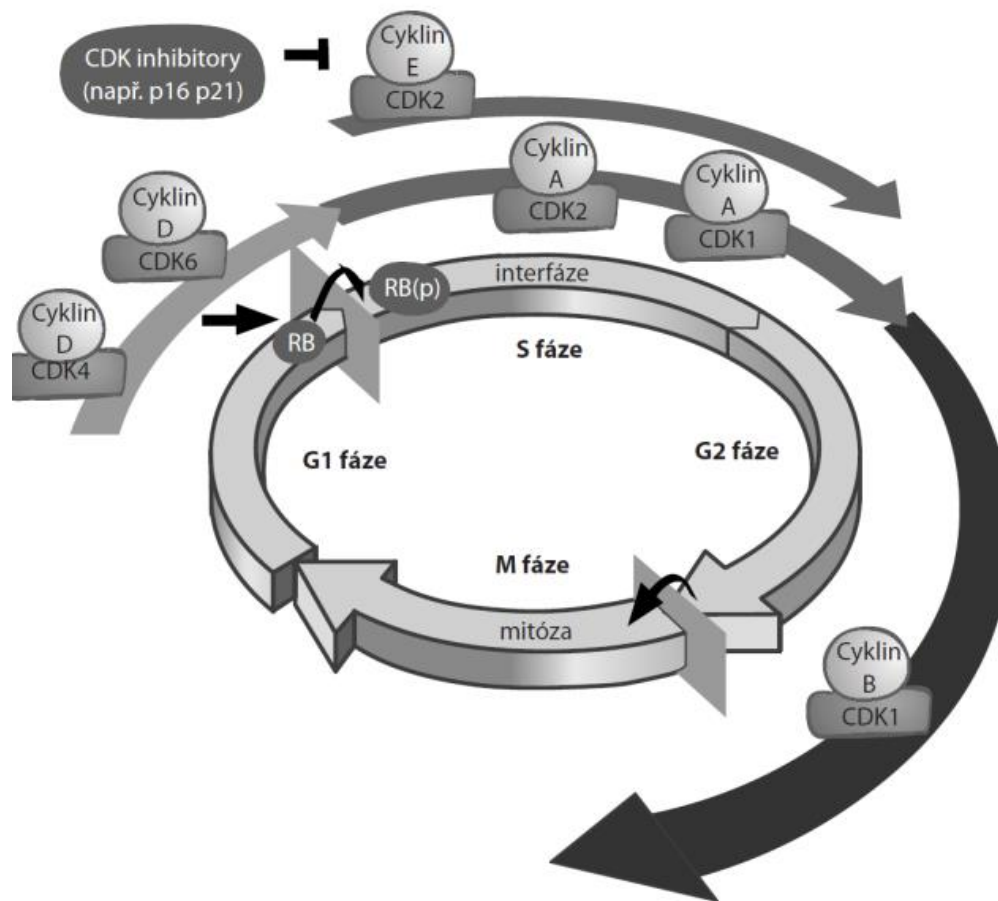


Zdroj obrázku: Zámečník J et al. PATOLOGIE. LD Prager Publishing 2019

SCHOPNOST AUTONOMNÍHO A NEREGULOVATELNÉHO RŮSTU



- jaderné transkripční faktory
- proteiny regulující buněčný cyklus



SCHOPNOST NEREAGOVAT NA SIGNÁLY INHIBUJÍCÍ RŮST

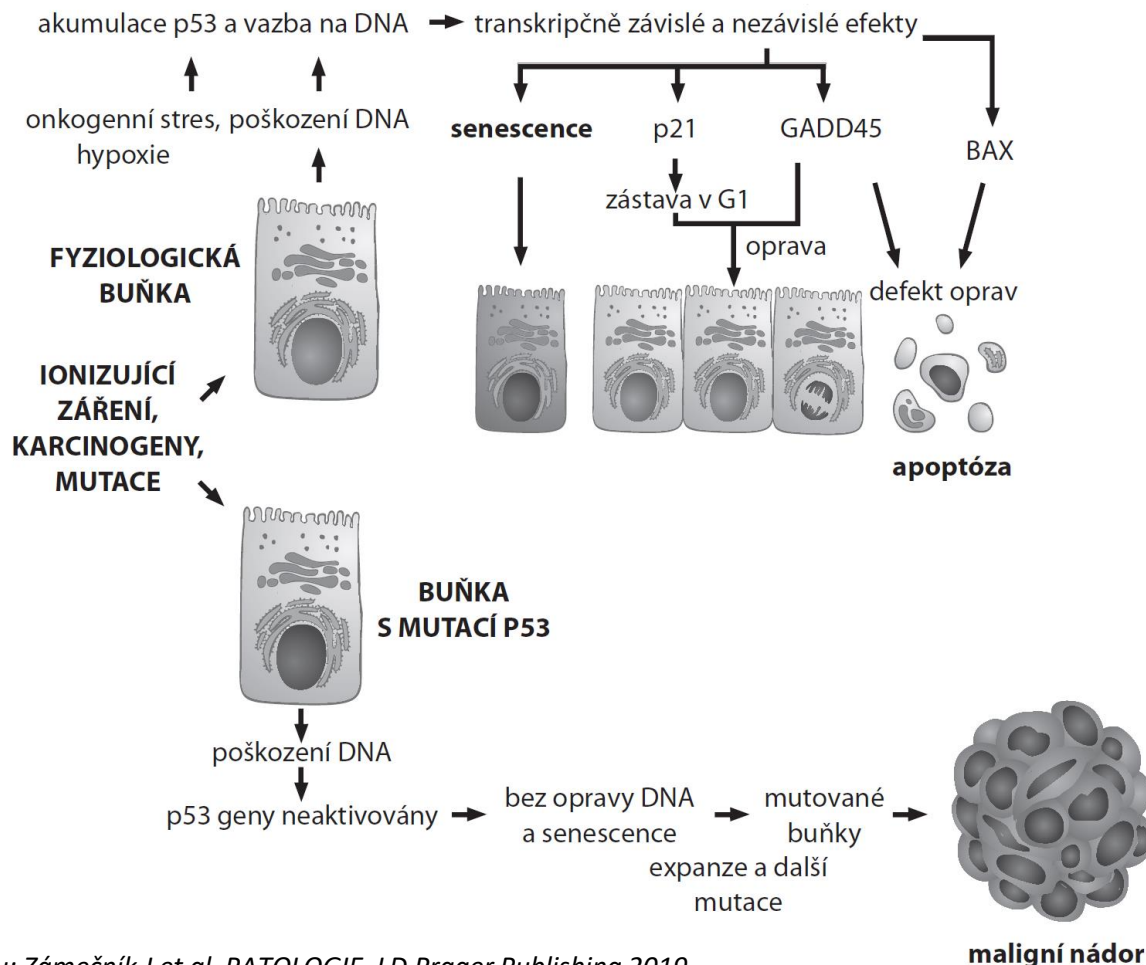
RB gen

tumor supresory



bodová mutace
chromozomální delece

TP53

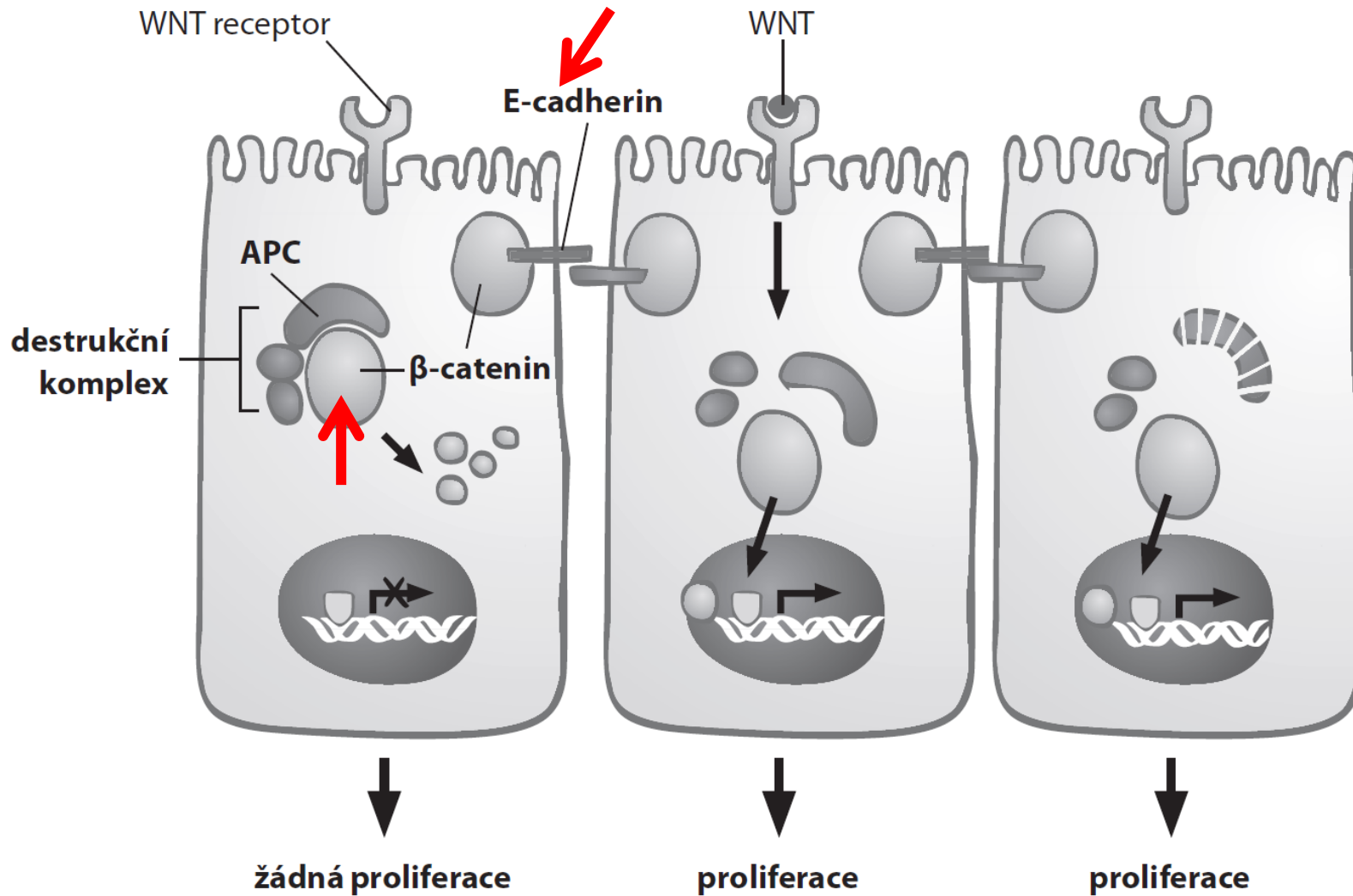


germinální mutace
syndrom Li Fraumeni

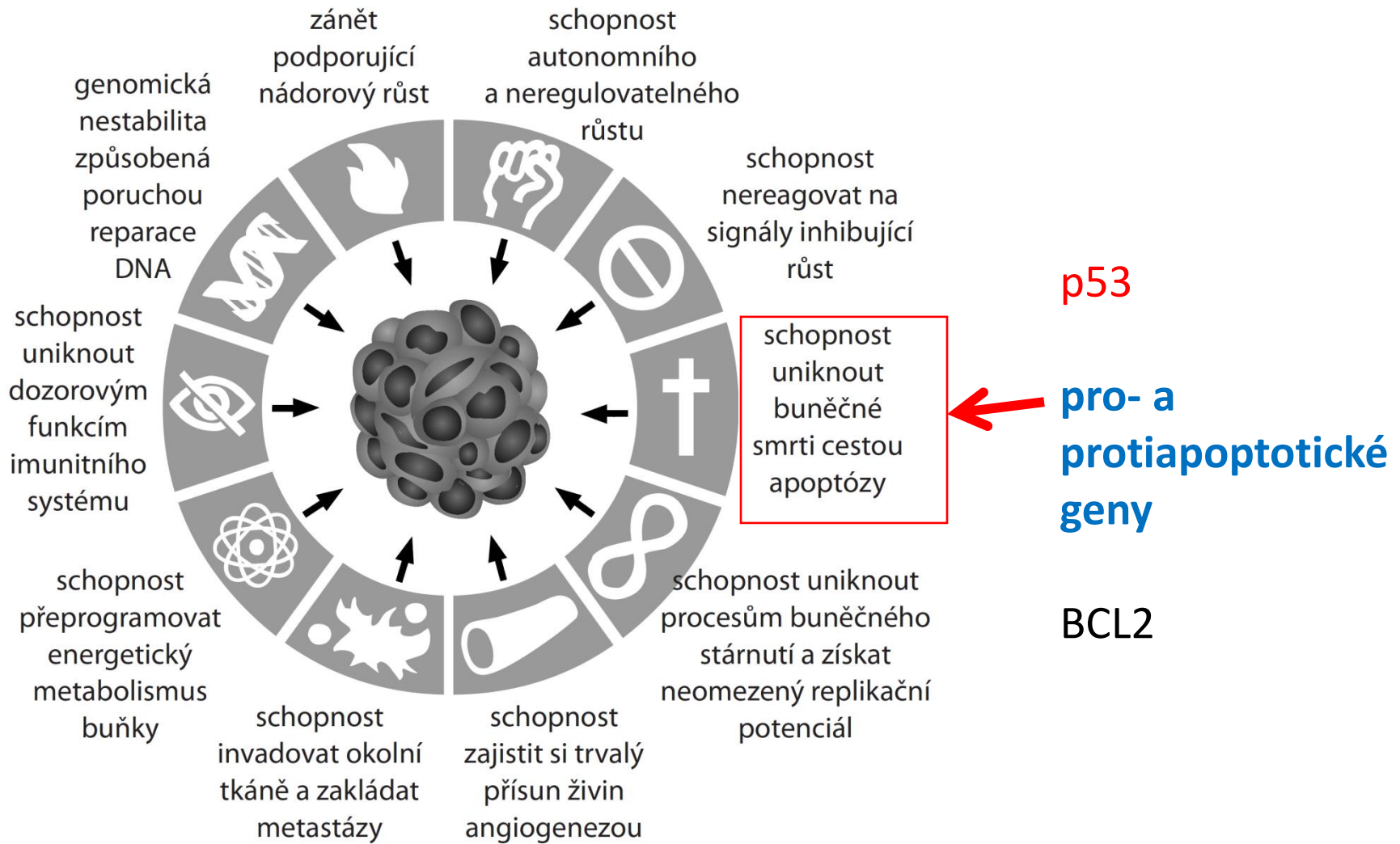
sarkomy
adrenokortikální ca
ca prsu
leukémie
nádory CNS aj.

SCHOPNOST NEREAGOVAT NA SIGNÁLY INHIBUJÍCÍ RŮST

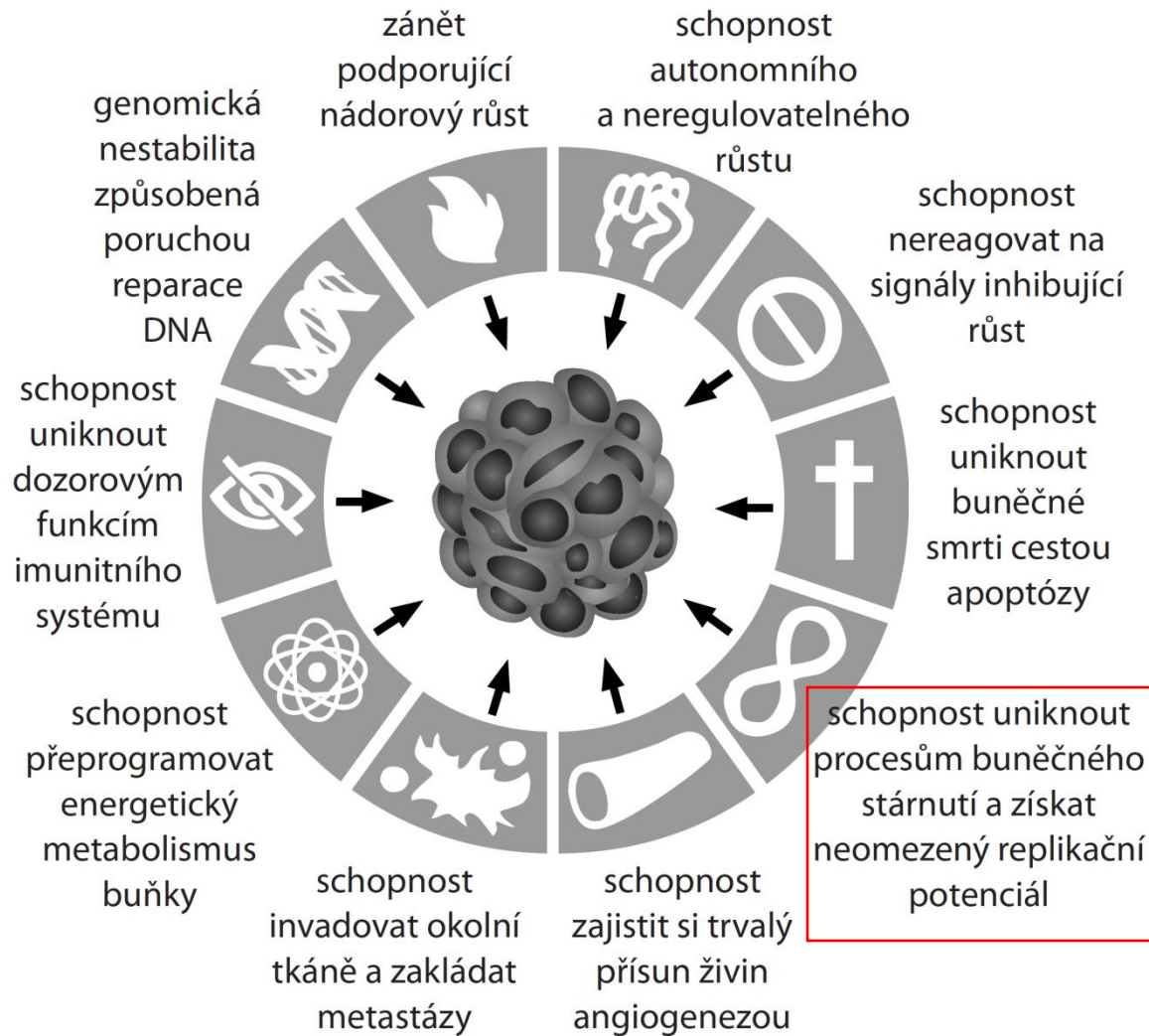
Poruchy kontaktní inhibice a signální dráhy WNT/ β -catenin



ZNAKY DEFINUJÍCÍ MALIGNÍ NÁDOROVÝ FENOTYP

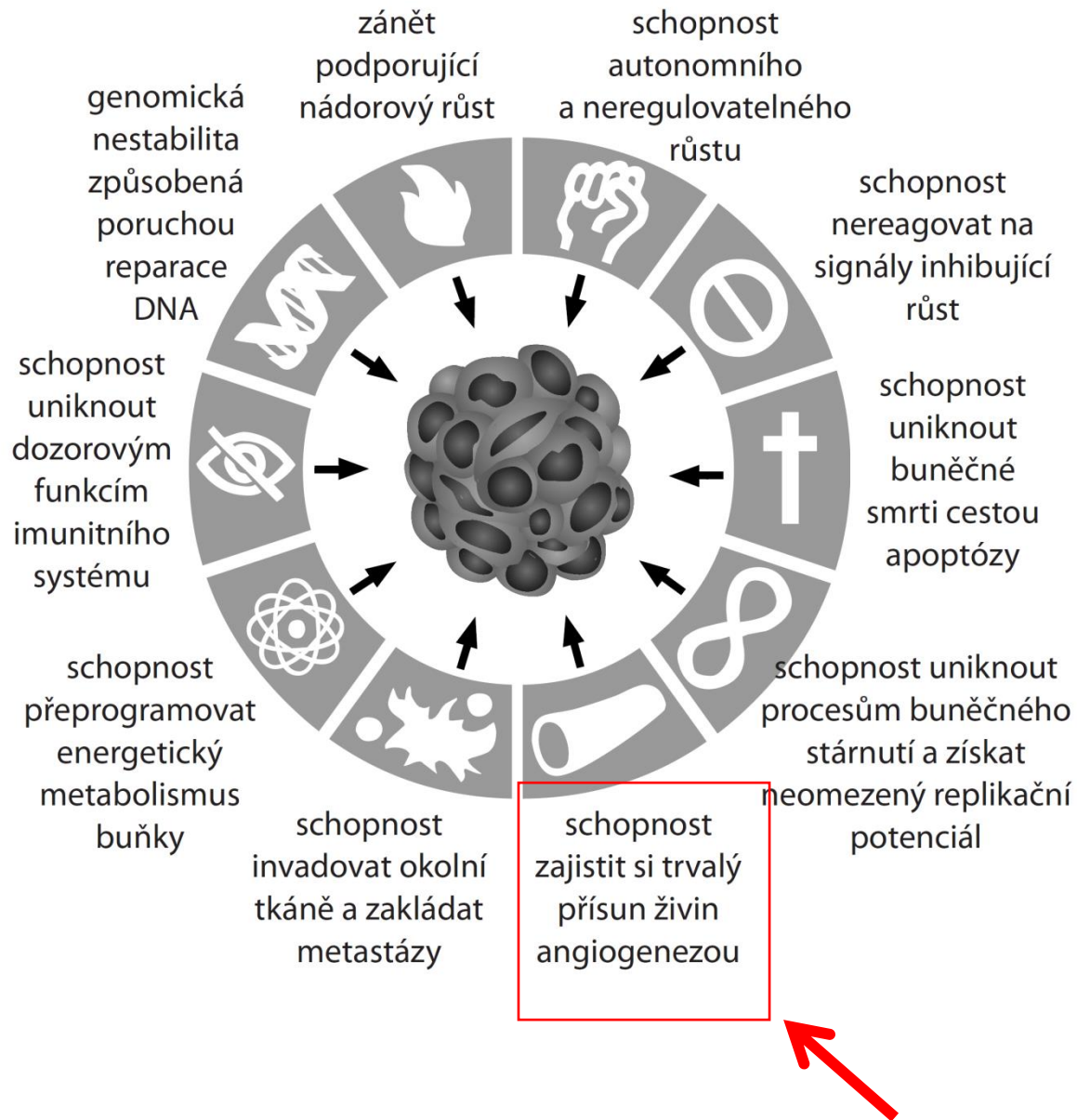


ZNAKY DEFINUJÍCÍ MALIGNÍ NÁDOROVÝ FENOTYP

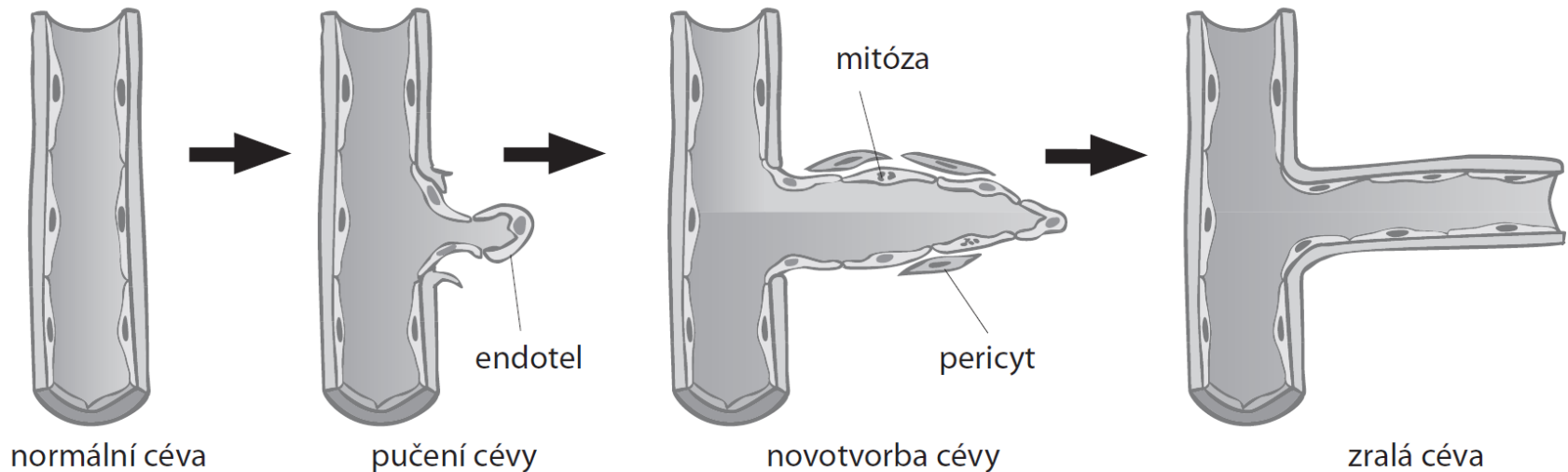


telomery a telomerázy

ZNAMY DEFINUJÍCÍ MALIGNÍ NÁDOROVÝ FENOTYP



SCHOPNOST INDUKCE ANGIOGENEZE



ANGIOGENNÍ SWITCH

hypoxie → **HIF1 α** (hypoxií indukovaný faktor 1 α)



aktivace exprese řady genů (fce: adaptace buňky na hypoxii)



- *vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF)*
- *bazický fibroblastický růstový faktor (bFGF)*

Cílená léčba

ANTIANGIOGENNÍ LÉČBA

Endotelové buňky:

geneticky stabilní + diploidní

NE rezistentní klony

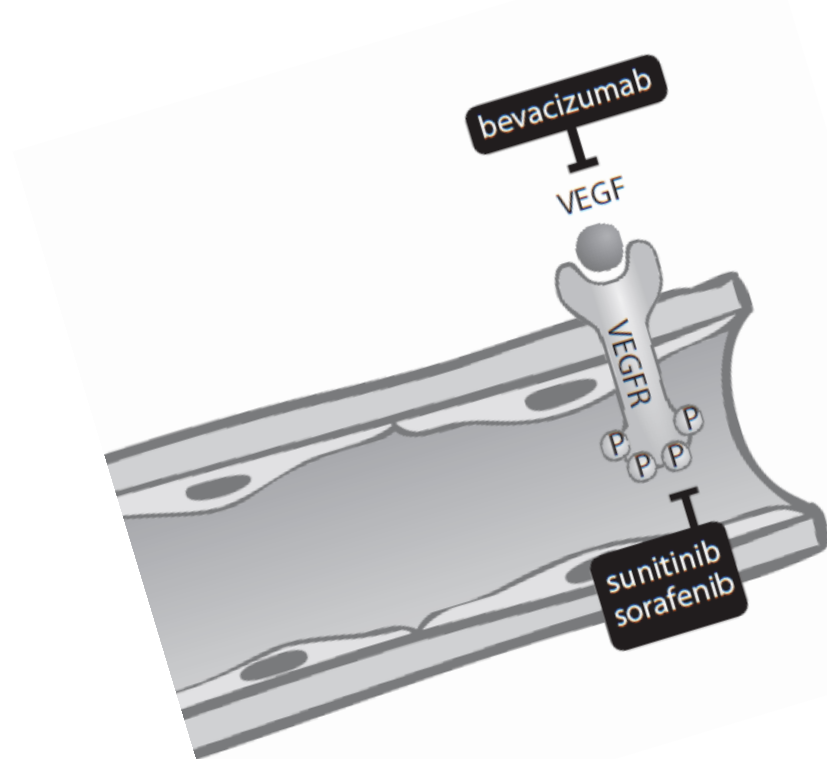


aktivované endotelie - specifické povrchové markery
integriny, selektiny, VEGFR

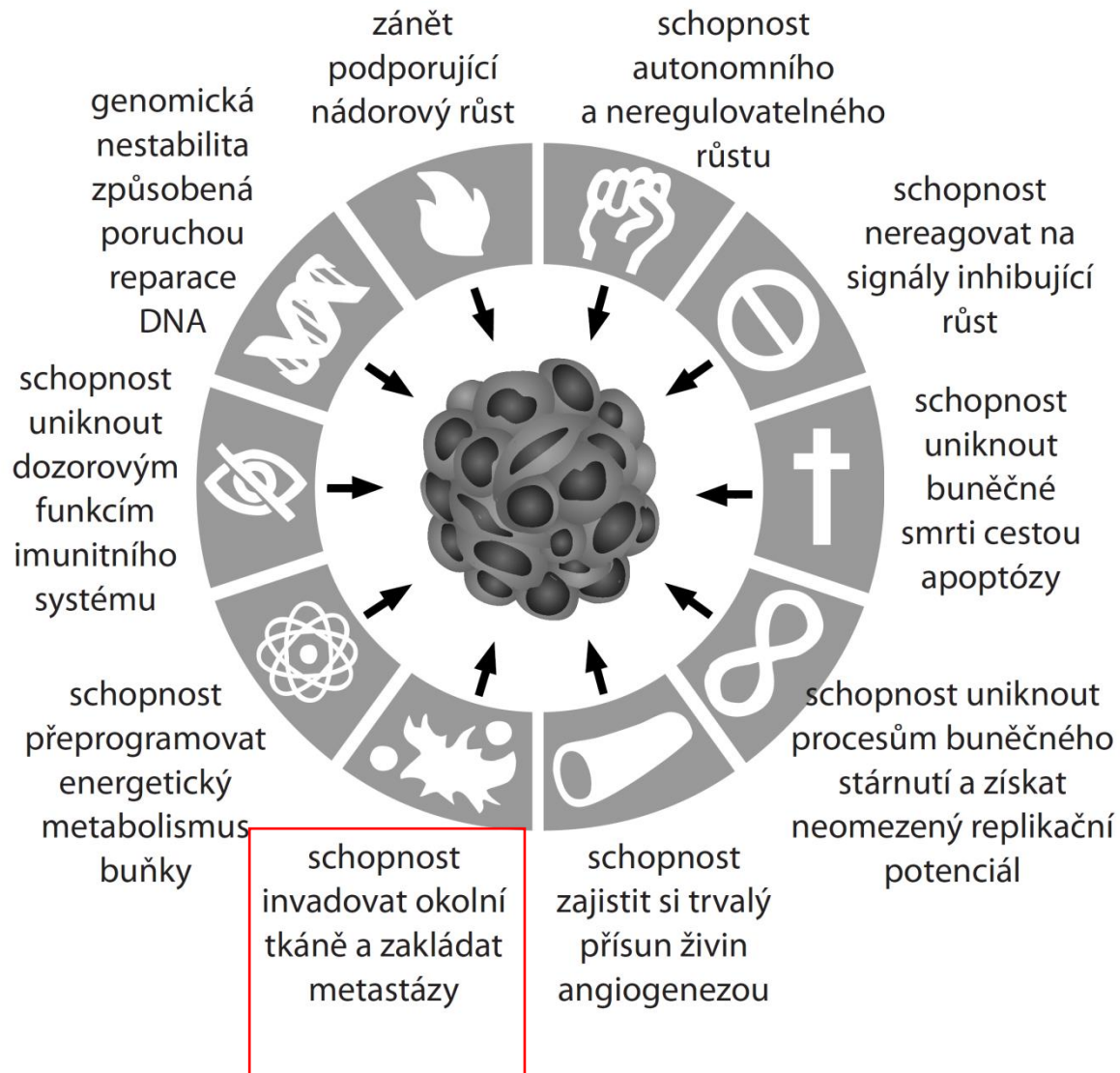
x nežádoucí účinky i v nenádorových tkáních

x angiogeneze využívá několik redundantních signálních drah

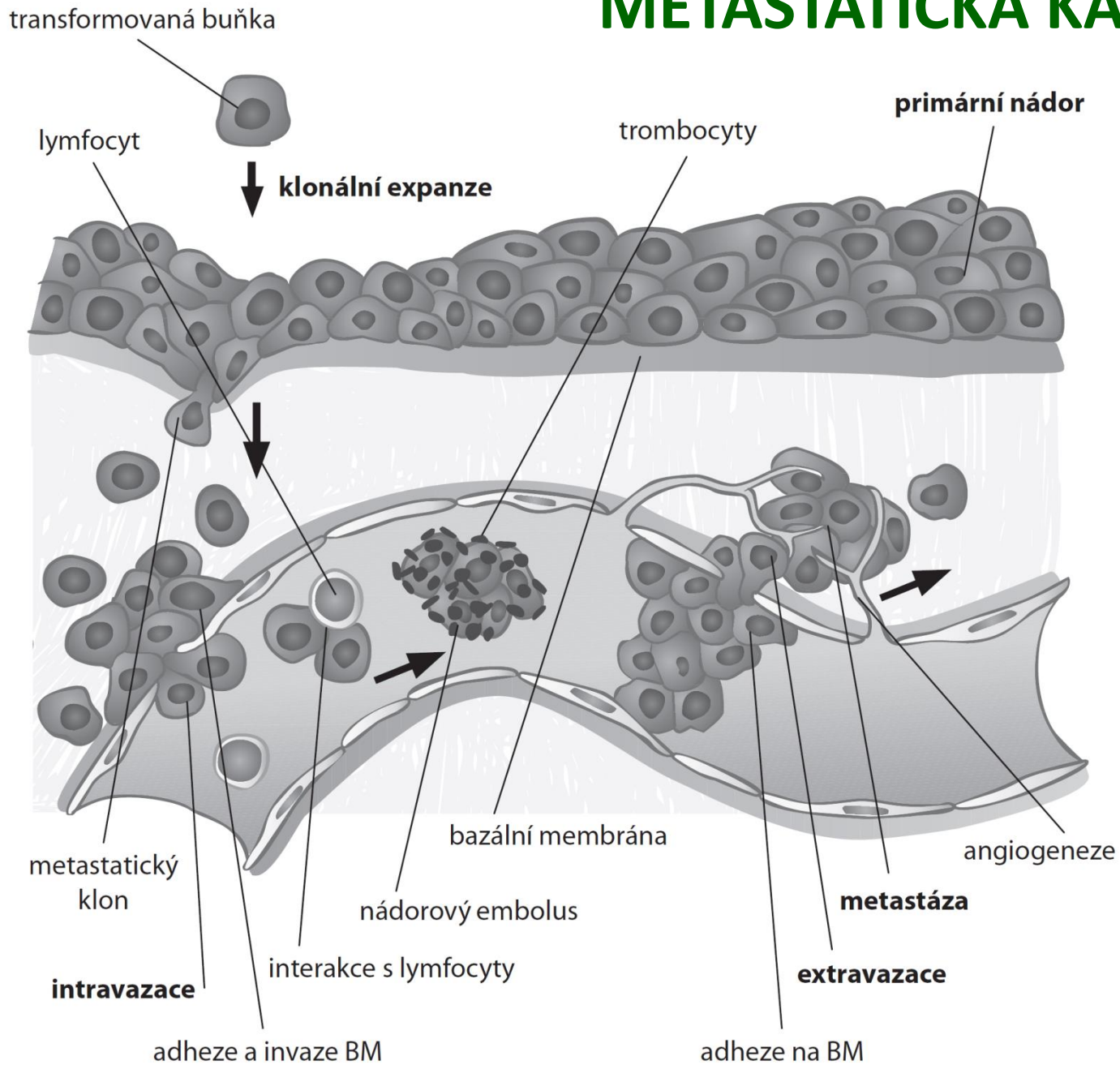
 rezistence



ZNAKY DEFINUJÍCÍ MALIGNÍ NÁDOROVÝ FENOTYP



METASTATICKÁ KASKÁDA



ZNAKY DEFINUJÍCÍ MALIGNÍ NÁDOROVÝ FENOTYP

