

*Akademické prednášky z Patologickej  
fyziológie a Klinickej fyziológie  
3. ročník  
1994-2004, 2014, update 2015*

**Všeobecné lekárstvo**

# **PATOFYZIÓGIA NÁDOROV**

**R.A.Beňačka, MD, PhD**  
Ústav patologickej fyziológie  
Lekárska fakulta UPJS, Košice

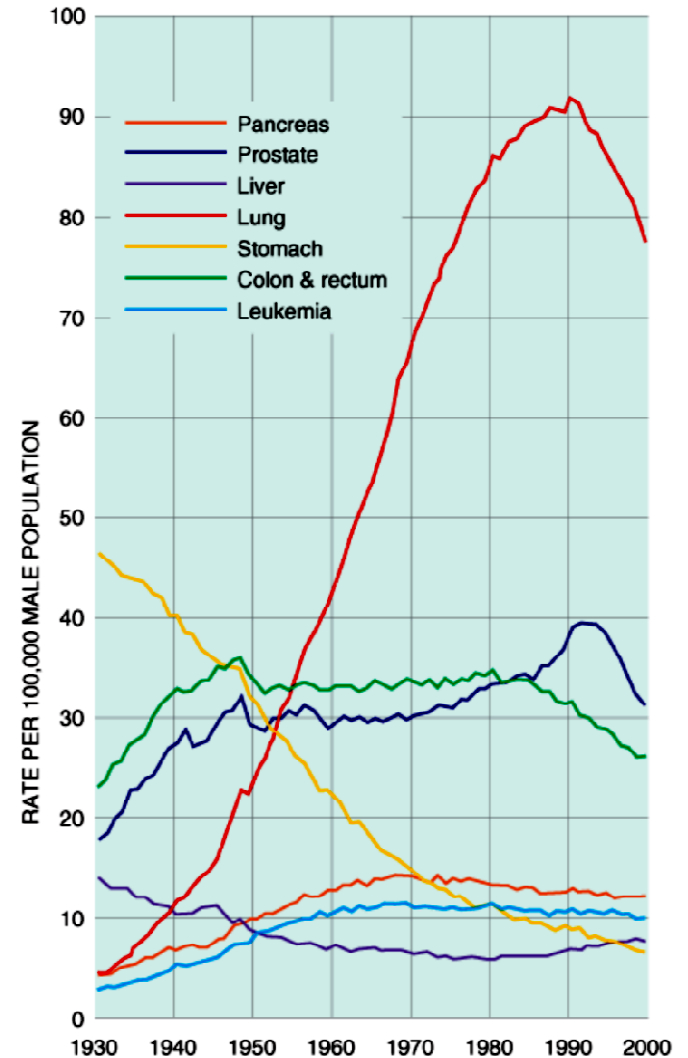
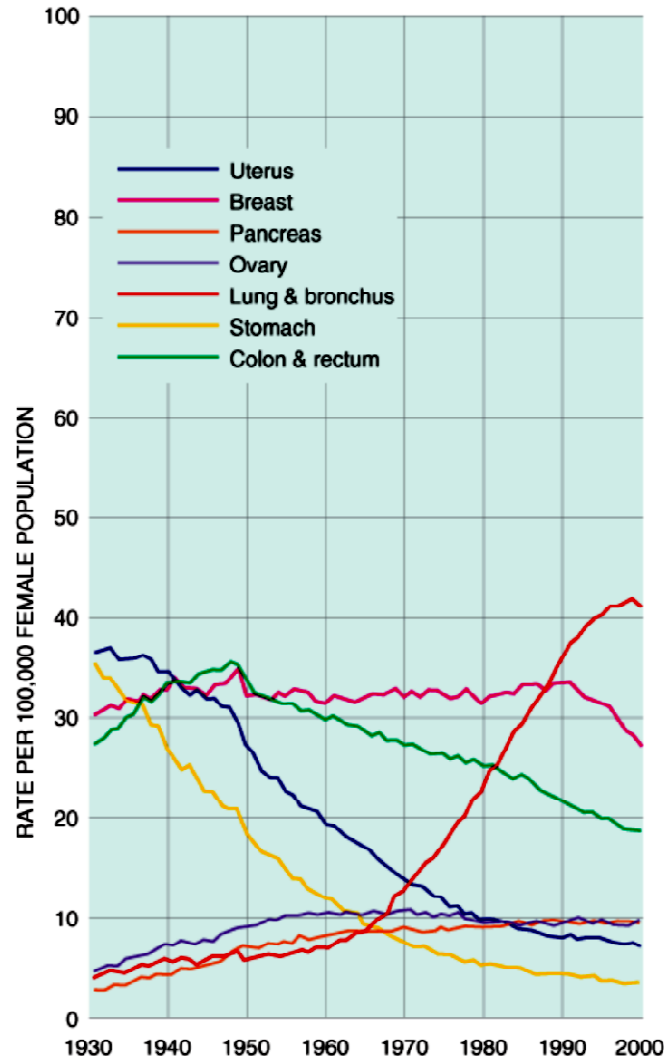
Templáty, obrázky a tabulky v tejto prezentácii boli upravené z rôznych zdrojov  
a slúžia výhradne pre edukačné ciele

# Epidemiológia

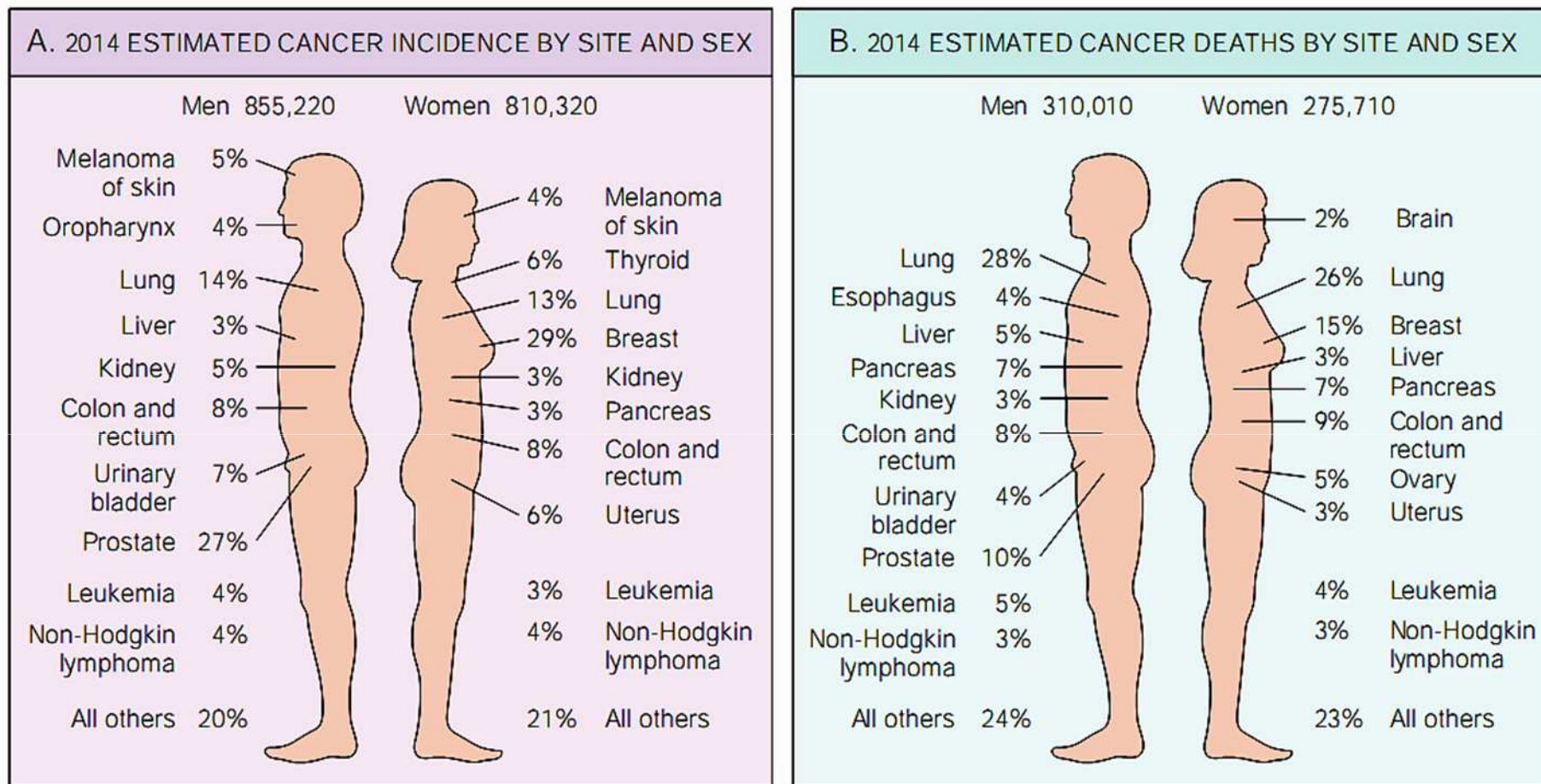
- Terminológia
- Incidencia vzniku nádorových ochorení
- Mortalita nádorových ochorení

# Incidencia nádorových ochorení

- u niektorých nádorov sa výskyt počas histórie nemení
- výskyt niektorých typických nádorov sa znižuje
- u Ca pľúc je nárast výskytu u oboch pohlaví najvýraznejší
- Pri časovom hodnotení treba brať do úvahy súčasnú vyššiu úroveň diagnostiky

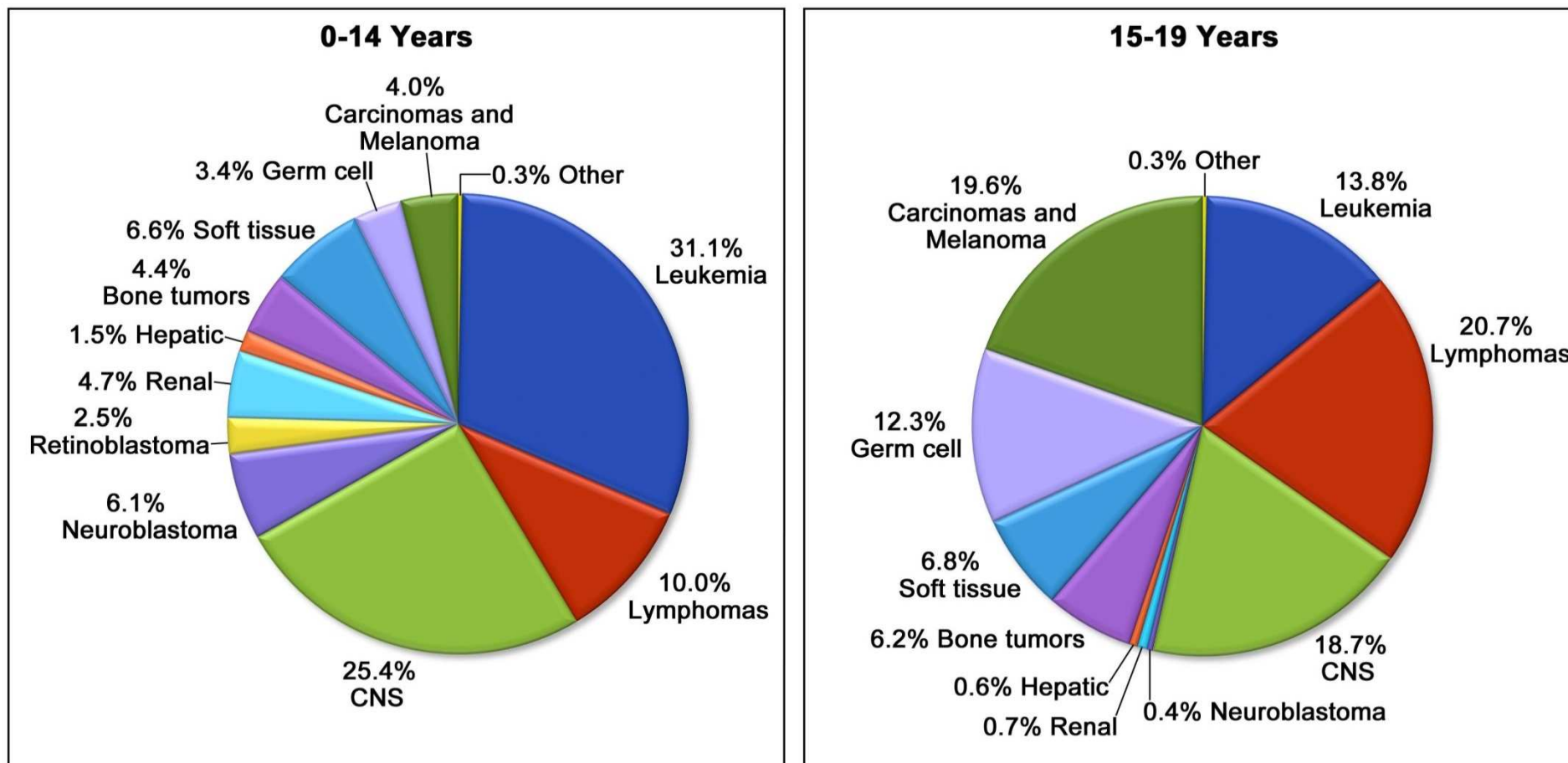


# Incidenca a počet úmrtí na nádory(2014)



**Incidenca nádorov (A) a mortalita (B) podľa typu nádoru a pohlavia. S výnimkou bazaliómov a skvamocelulárnych karcinómov kože a nádorov močového mechúra. (Podľa American Cancer Society. Cancer Statistics 2014)**

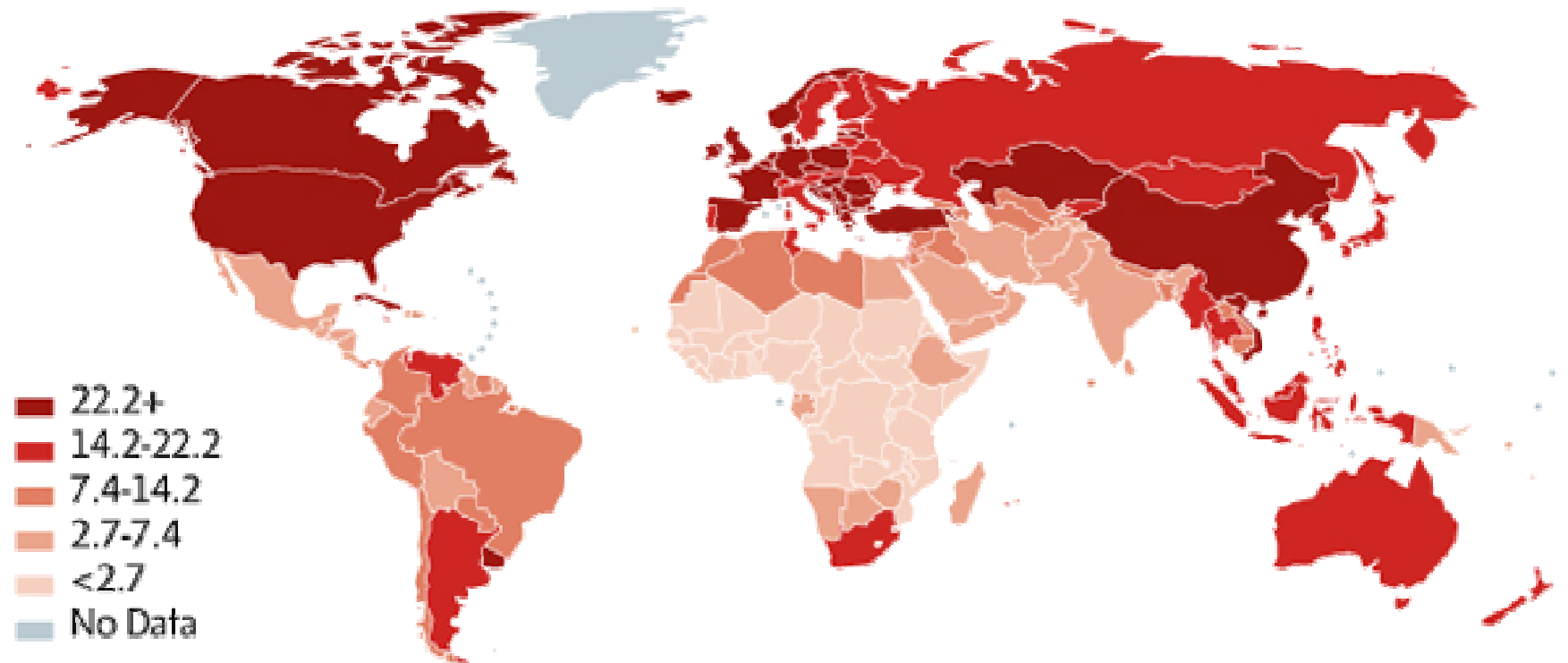
# Vekovo závislý výskyt špecifických nádorov - detstvo



- Až 40% nádorov v detskom veku sú hematologické – leukémie a lymfómy; cca 30 % nádory CNS (mozgu a miechy) z toho 7% neuroblastóm, obličkové tumory 6%, tumory kostí 5% a priechne pruhovaných svalov (rhamdomyosarkóm) 4%, retinoblastóm 3%.
- Nádory testes resp ovárií tvoria v postpubertálnom období do 13 %, melanómy a karcinómy kože do 20%, okolo 30% hematogénne a 19% nádory mozgu.

# Nádory pľúc

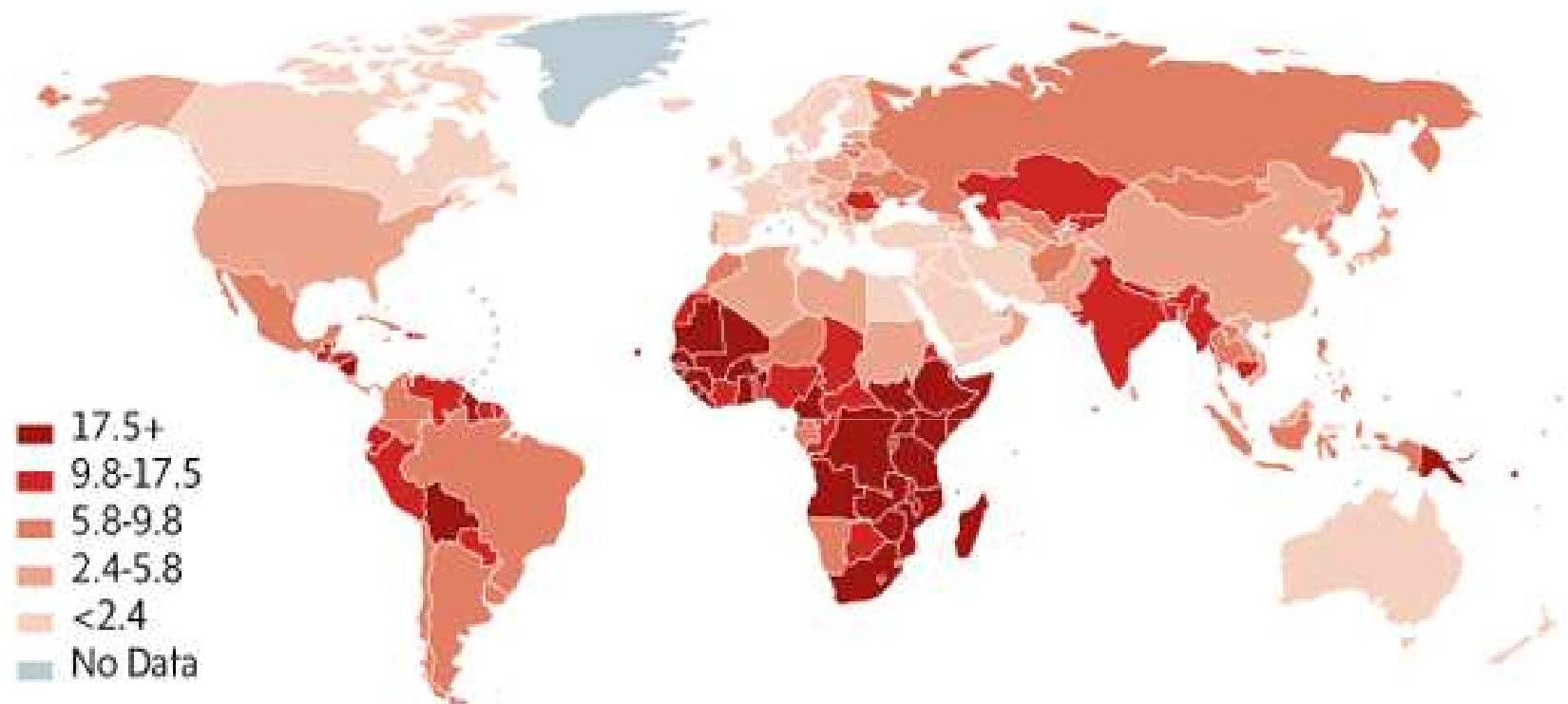
*Mortality rate per 100,000, both sexes*



- Najčastejšie a najsmrteľnejšie nádory; ~ 1.8 miliónov nových prípadov ročne; 1,59 miliónov obetí v roku 2012 a 1,62 mil. v roku 2015 vo svete,
- Vzostupná tendencia u žien ( ? fajčenie, práca v priemysle), pokles u mužov
- Fajčenie ako príčina najvyššie v centrálnej a východnej Európe (53,5 nových prípadov na 100,000 obyvateľov), najnižšia v západnej Afrike (1.7 nových prípadov na 100,000 obyvateľov v 2012)

# Karcinóm krčka maternica

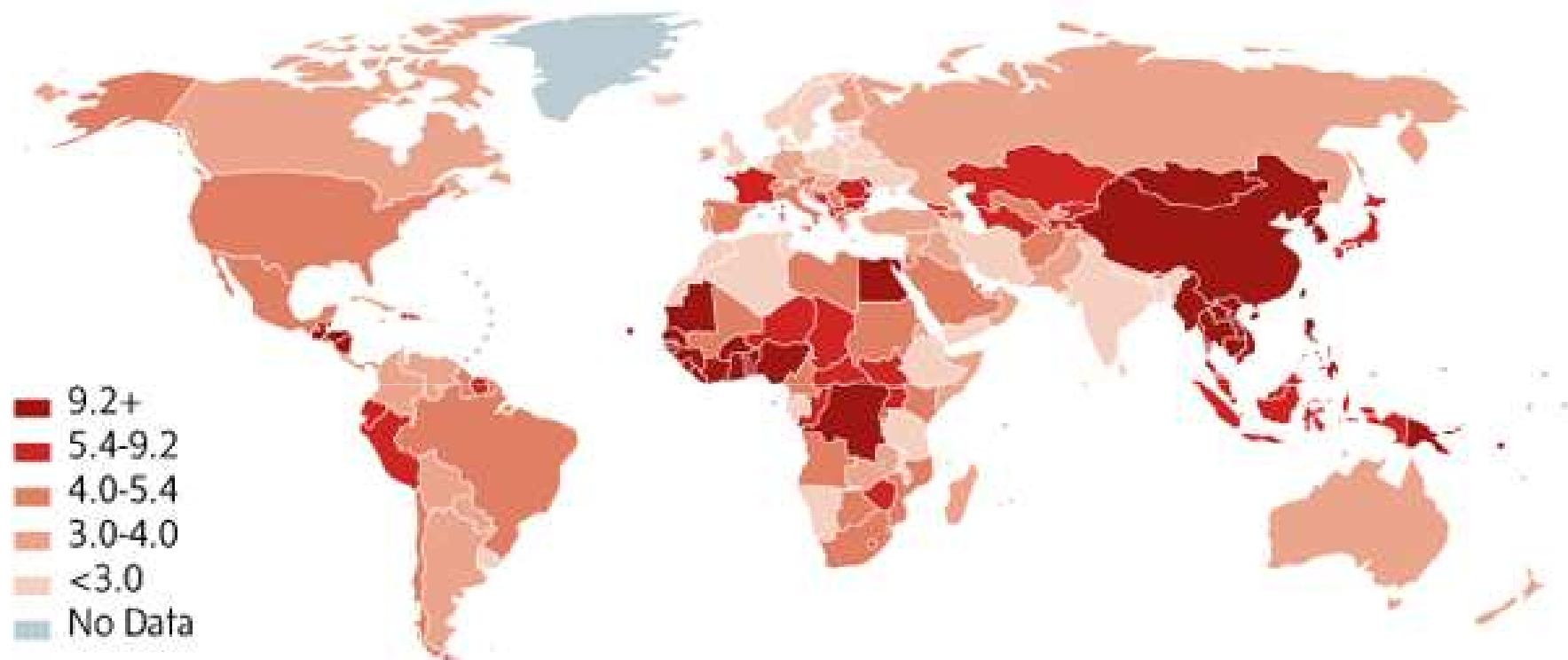
*Mortality rate per 100,000, female*



- 4-tý najčastejší nádor u žien – odhad 528,000 nových prípadov ročne; 266,000 obetí (2012). V roku 2015 už 320.000 obetí
- U žien v krajinách 3-tieho sveta je výskyt ~ 10x vyšší výskyt ako v Európe;
- Finsko - najlepší skríningový program pri Ca krčka maternice na svete; human papillomavirus, or HPV, HPV vakcinácia

# Hepatocelulárny karcinóm

*Mortality rate per 100,000, both sexes*

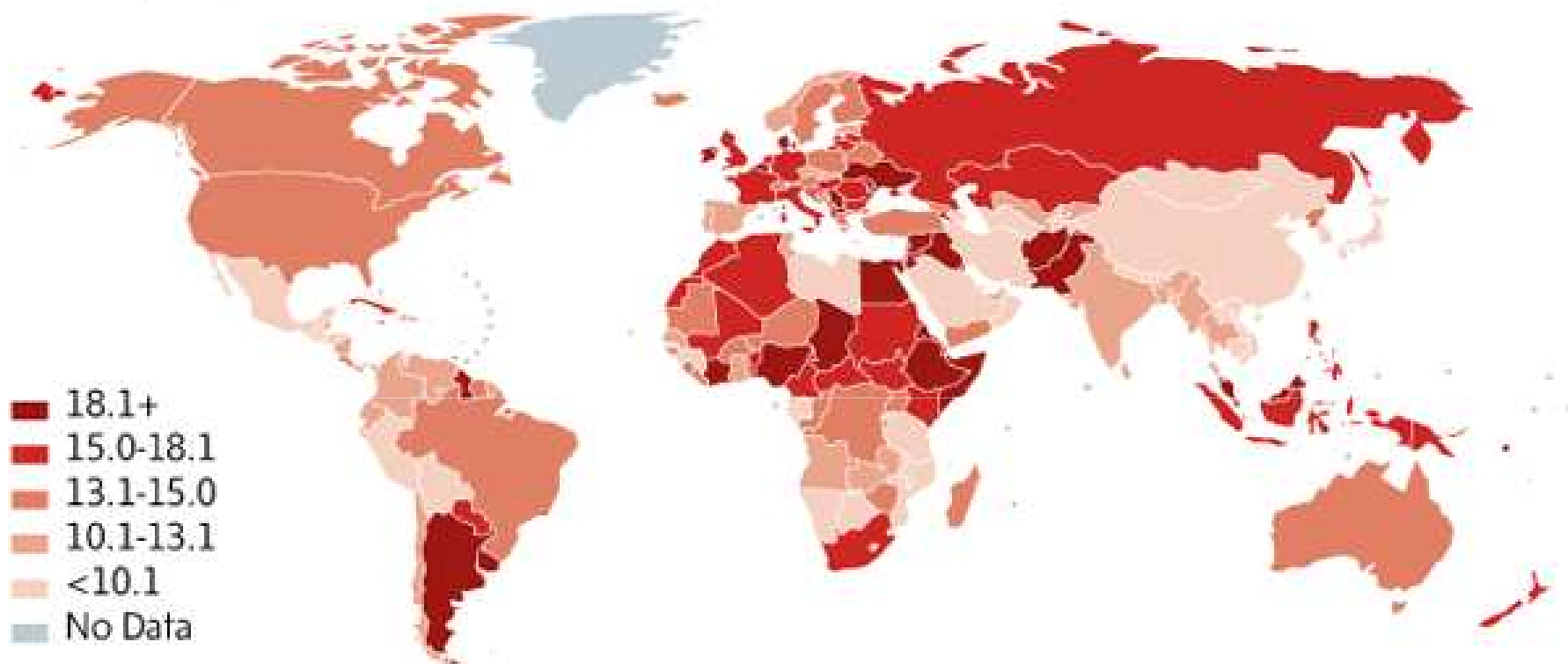


- 2 - há najčastejšia príčina smrti v celosvetovom meradle ; podiel na vzniku majú hepatitída B, C, alkohol, parazitózy
- Ázia - Mongolsko, Laos, Vietnam, Kambodža, Thajsko a Čína = na špici top 10 krajín s výskytom smrti na Ca pečene; Mongolsko –vysoký výskyt deťského alkoholizmu, hepatitídy; najvyššia mortalita (161 prip. smrti na 100,000)
- hepatitis B vaccination program after birth in China ; Canada logged 3.6 new cases of liver cancer and 3.3 deaths per 100,000 people in 2012.



# Nádory prsníka

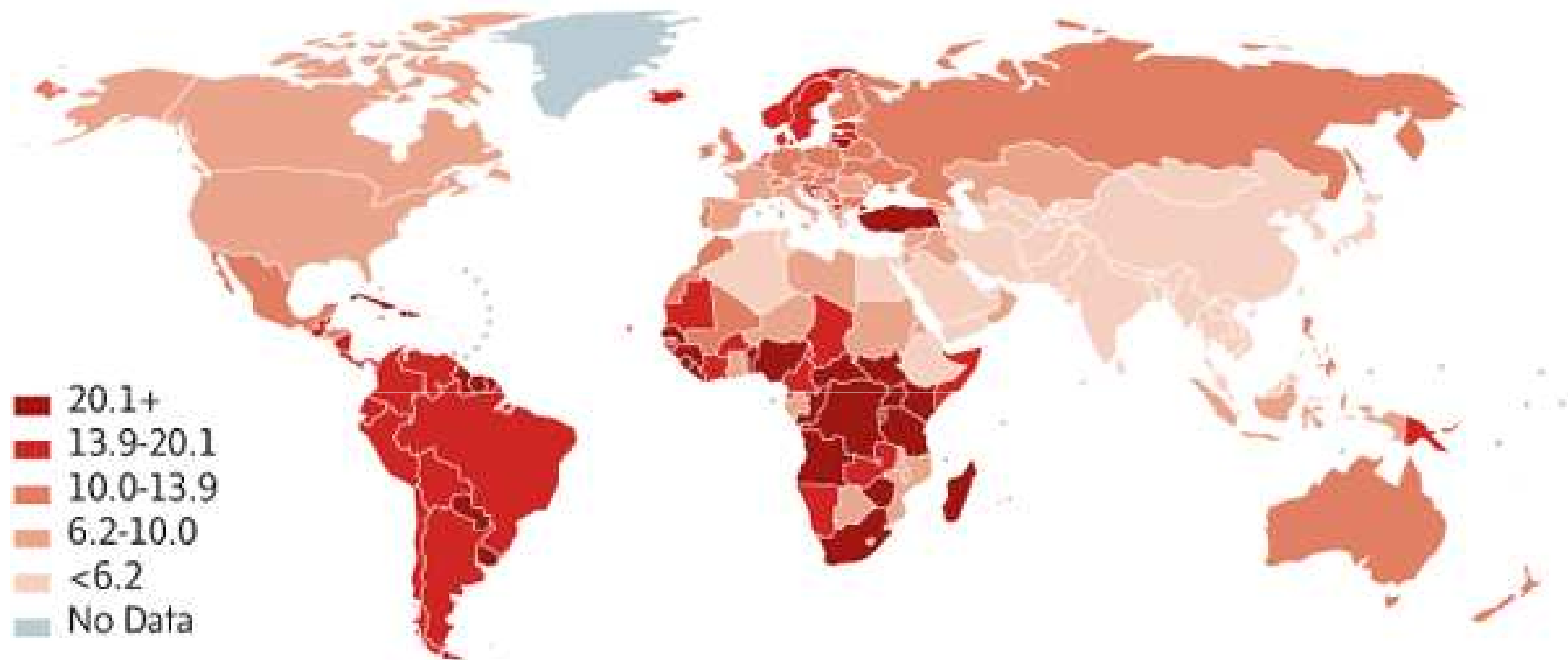
*Mortality rate per 100,000, female*



- Najčastejší nádor u žien (1.7 mil. nových prípadov v 2012 a 522,000 úmrtí); 1,8 mil. nových prípadov v 2015 a cca 527,000 úmrtí = nárast 5 % za 10 rokov
- Nárast nových prípadov 20 % od r. 2008: zrejme aj vzhľadom k záchytu najväčší nárast v USA a Európe (~ 98 resp. ~92 prípadov na 100,000 žien); bez skríningu vo Východnej Afrike (30 na 100,000 žien), pri poslabšom skríningu v juhovýchodnej Ázii (42 na 100,000 žien)
- Najviac v Európe – Belgicko, Dánsko, Francúzsko; najvyššia mortalita: Fiji, Bahamamy, Nigéria

# Karcinóm prostaty

*Mortality rate per 100,000, male*



- Najčastejšie diagnostikovaný nádor u mužov cancer ~ 88,9 nových prípadov na 100,000 mužov; 3-tí najčastejší čo do mortality: ~ 9,4 na 100,000 severoameričanov a ~ 8,3 na 100,000 európanov
- Test na prostatický špecifický antigén (PSA) – včasná detekcia
- Prehnaná testovacia kampaň podľa dát reálny výskyt nádorov nadhodnocuje (vs. hyperplázia)
- Prípadov smrti najviac v Karibskej oblasti (29 na 100,000 mužov) a sub-Saharskej Afriky (24 na 100,000 men)

# Charakteristika nádorových buniek

- Benígne nádory
- Malígne nádory
- Klasifikácia nádorov
- Morfologické a biochemické zmeny v nádoroch

# Charakteristické zmeny nádorových buniek

## Benígne nádory

- pomerne dobre diferencované (zmes diferencovaných a nediferencovaných), vychádzajú z diferencovaných maturovaných buniek (?)
- rastú in situ, súnáležitosť s ostatným tkanivom, rešpektujú hranice

## Malígne nádory

- nevydiferencované neprejdú procesom maturácie
- anaplázia (akoby spätný proces diferenciácie) - vo väčšine prípadov však nejde o „dediferenciáciu“ diferencovaných buniek, ale o stratu kontroly nad kmeňovými bunkami, ktoré sa nachádzajú vo všetkých tkanivách
- **Morfologické charakteristiky anaplázie**
  - ***Pleomorfizmus*** - variácia v tvare i veľkosti
  - ***Abnormálna morfológia jadra a jadierka*** – hyperchromatické, variabilné, väčšie, pomer k cytoplazme 1:1 namiesto 1:4 or 1:6, chromatín nahromadený okolo membrány
  - ***Mitotické figúry***. - častejšie (nie nutne indikuje či je tumor malígny), atypické, bizarné - tripolárne, multipolárne vretienka
  - ***Strata polarity*** - narušená orientácia buniek
  - **Tvorba gigantických buniek s hyperchromatickým jadrom**

# Komponenty nádoru

- **Všetky nádory ( benígne i malígne) majú 2 základné komponenty:**
  - **proliferujúce neoplastické bunky** = parenchým; proliferačná aktivita a zmeny v parenchymatóznych determinujú charakter i správanie nádoru; nomenklatúra nádorov je založená na parenchýmových bunkách
  - **suportívne tkanivo a krvné cievy** = tvoria kritickú súčasť nádoru;
    - po dosiahnutí určitej veľkosti musí byť nádor adekvátne zásobený krvou
    - vrastanie ciev umožňuje aj organizáciu hromadiacich sa buniek

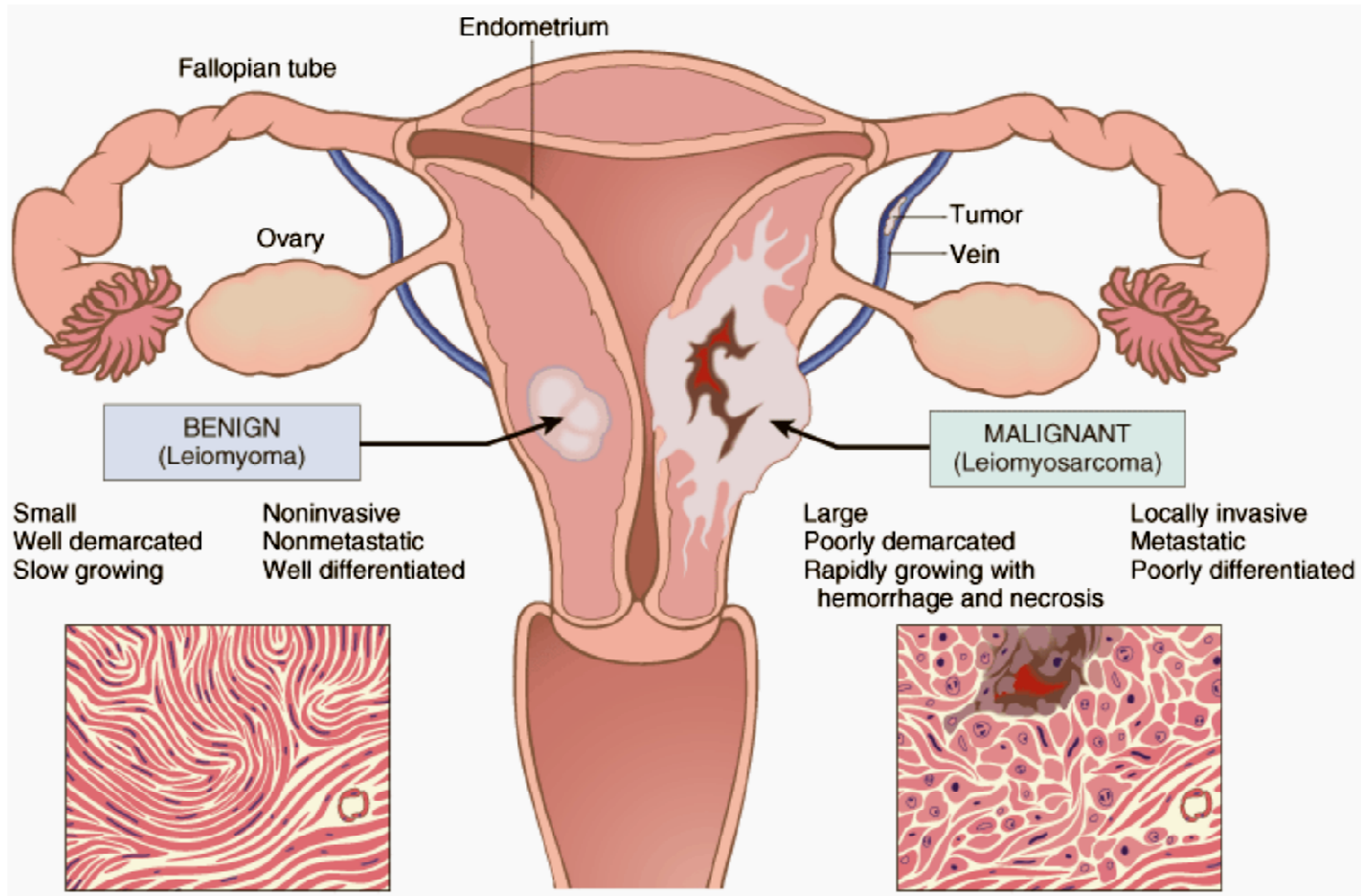
Príklady:

- *Dezmoplázia* – parenchymatózne bunky stimulujú tvorbu nadbytočného kolagenózneho spojiva
- *Scirhotický nádor* – niektoré nádory prsníka sú veľmi tuhé

# Prekancerózne stavy

- **Prekancerózy** = ochorenia, patologické nálezy, procesy, u ktorých bol pozorovaný prechod do malígneho bujnenia (dysplastické zmeny). V celom rade prípadov k vzniku nádoru resp. malígneho nedochádza. K prekancerózam sa radia:
  - Niektoré **ne-neoplastické stavy** (*chronická atrofická gastritída, perniciózna anémia, solárna keratóza kože, chronická ulcerózna kolitída, leukoplakia v orálnej dutine, na vulve, na penise; hyperplázia prostaty*)
  - Niektoré **benígne nádory** (*adenomatózna polypóza hrubého čreva (50%), dysplastické zmeny krčka maternice, materské znamienka, papilómy na koži, leiomyóm, pleomorfné adenómy*)
- **Väčšina benígnych nádorov sa nezvrháva do malignity**; generalizácia neexistuje, existujú výnimky (napr. *leiomyosarkóm z leiomyómu; Ca hrubého čreva z papilomatózneho adenómu*)
- **Väčšina malígnych nádorov sa vyvíja od počiatku ako malígne nádory**; (napr.

# Porovnanie benígnych a malígnych nádorov



Porovnanie medzi benígnym nádorom myometria (leiomyóm) a malígnou variantou (leiomyosarkóm).

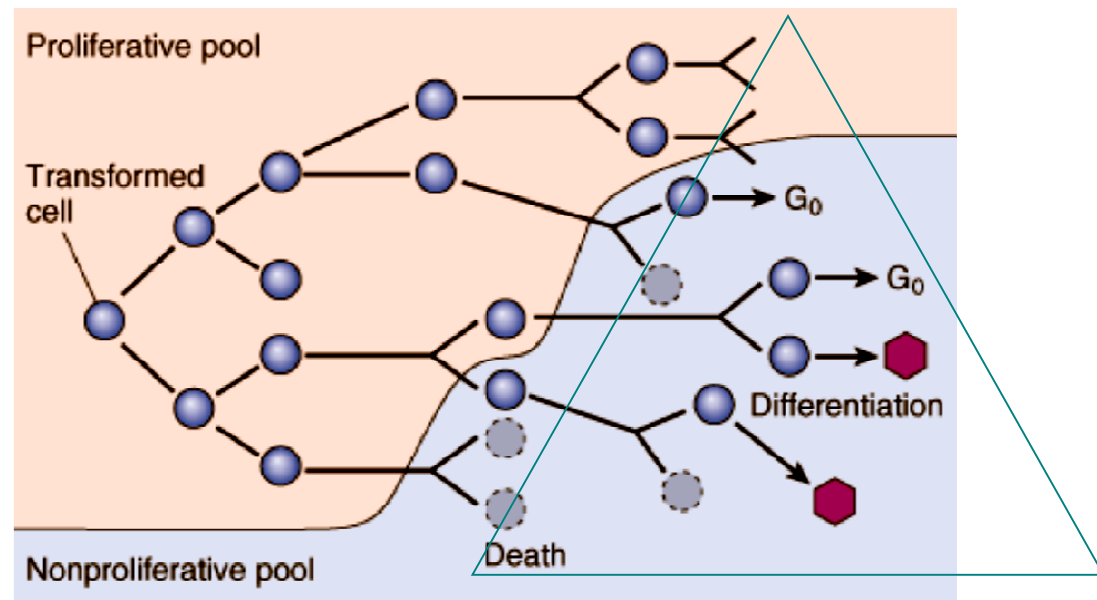
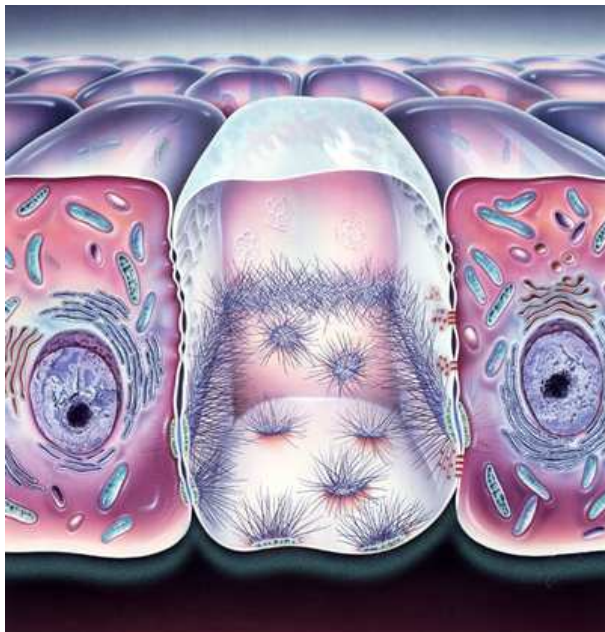
# Typy nádorov - terminológia

Tkanivo	Benígne	Maligne
<b>Pozostávajúce z jednej parenchymatóznej bunky</b>		
<b>Spojivo a deriváty</b>	Fibróm Lipóm Chondróm Osteóm	Fibrosarkóm Liposarkóm Chondrosarkóm Osteogénny sarkóm
<b>Endotel a podobné</b>	Hemangióm Lymfangióm	Angiosarkóm, Lymfangiosarkóm Synoviálny sarkóm, Mezotelióm
<b>Meningy</b>	Meningeóm	Invazívny meningeóm
<b>Krvné bunky</b>		Leukémie a lymfómy
<b>Priečne pruhované a hladké svalstvo</b>	Leiomyóm Rhabdomyóm	Leiomyosarcoma Rhabdomyosarcoma
<b>Epitel</b>	Squamocelulárny papilóm Adenóm Papilóm Cystadenóm Bronchiálny adenóm Renálny tubulárny adenóm Hepatocelulárny adenóm Papilóm z prechodných bb. Mola hydatidosa	Skvamocelulárny karcinóm, Bazalióm Adenokarcinóm Papillomatózny karcinóm Cystadenokarcinóm Bronchogénny karcinóm Karcinóm z renálnych tubulárnych bb. Hepatocelulárny karcinóm Karcinóm z prechodných buniek Choriokarcinóm



# Funkčné zmeny nádorových buniek

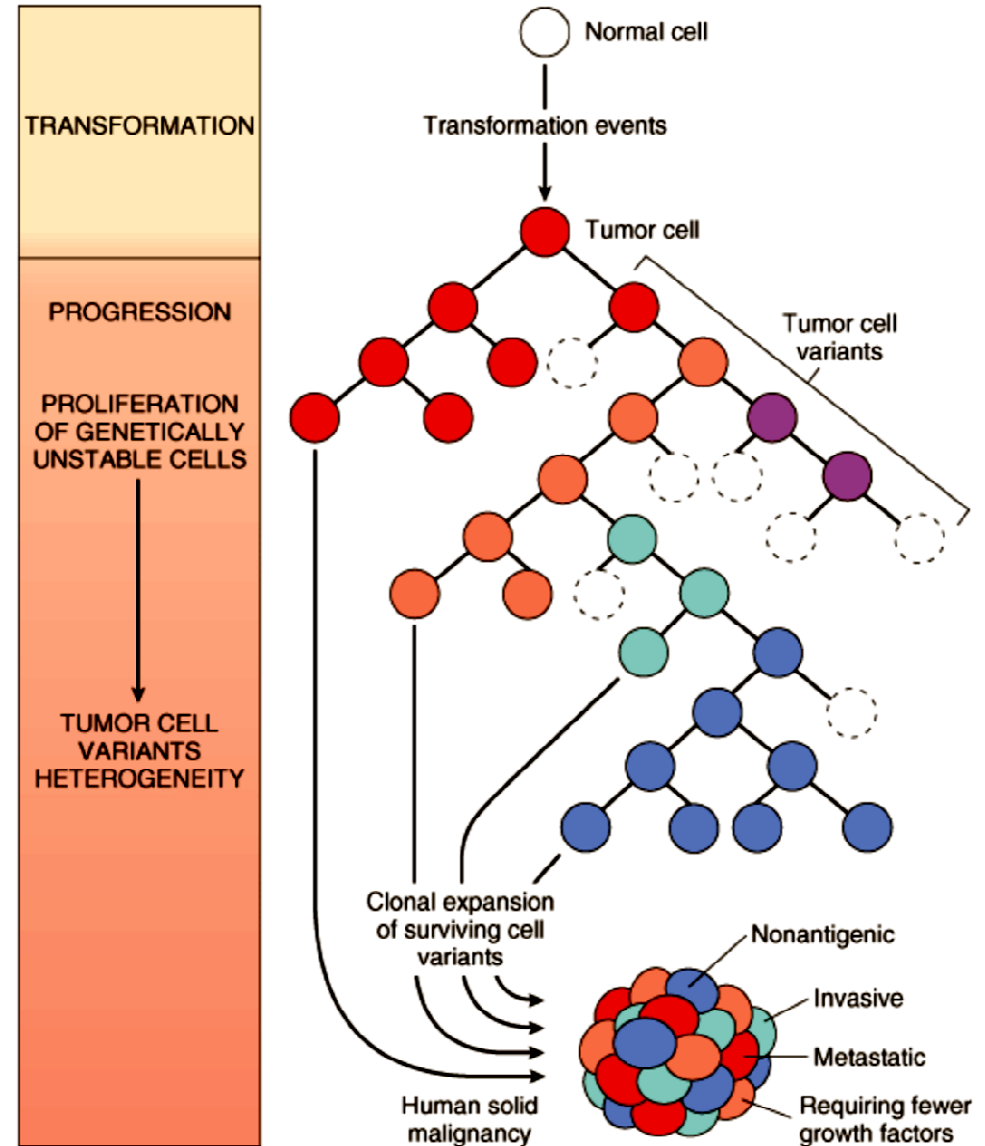
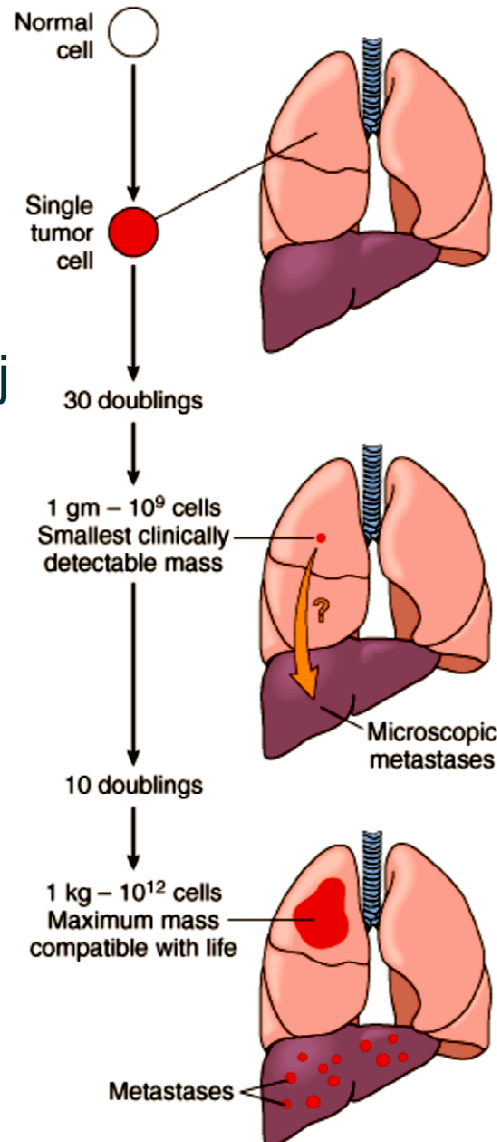
- **Strata adhezivty k ostatným bunkám a podložiu** – ADCG (anchorage dependent cell growth)
  - Zmeny povrchového náboja - zmeny obsahu polysacharidov, lektínov
  - Strata gap junctions – komunikácie medzi bunkami
- **Zmeny povrchových antigénov**
  - alterácia alebo chýbanie normálnych, prítomnosť nových ( receptory, transportéry, kanály, a pod.
- **Biochemické zmeny v bunkách** - zmeny intenzity metabolizmu; metabolických ciest
- **Heterogenita** - vytváranie klonov buniek s odlišným vývojom



Ako populácia nádoru rastie čoraz viac buniek umiera

# Nádorový rast je postupný mnohostupňový proces

- Transformácia
- Progresia
- Proliferácia
- Nezávislý klonálny vývoj



# Etiológia

- Hereditárne faktory
- Chemické faktory (karcinogény)
- Fyzikálne faktory
- Onkogénne vírusy

# 1. Hereditárna predispozícia k nádorom

<b>1. Vrodené nádorové syndrómy (Autosomálne Dominantné)</b>	
<b>Gén</b>	<b>Vrodená predispozícia</b>
RB	Retinoblastóm
p53	Li-Fraumeniho syndróm (rôzne nádory)
p16INK4A	Melanóm
APC	Familialna adenomatózna polypóza/Ca hrubého čreva
NF1, NF2	Neurofibromatóza 1 a 2
BRCA1, BRCA2	Nádory prsníka a ovárií
MEN1, RET	Mnohonásobná endokrinná neoplázia 1 a 2
MSH2, MLH1, MSH6	Vrodený nepolypózny Ca hrubého čreva
PATCH	Nevoid basal cell carcinoma syndrome (bazalióm)
<b>2. Rodinný výskyt nádorov (Familial nádory )</b>	
Rôzne	Ca prsníka, Ca ovárií, Ca pankreasu
<b>3. Vrodené syndrómy chybnnej opravy DNA (Autozomálne recesívne)</b>	
Mnohé	Xeroderma pigmentosum, Ataxia telangiectasia Bloomov syndróm, Fanconiho anémia

Nádory sú genetické ochorenia spôsobené zväčša mutáciami v somatických bunkách. Hereditárnych je málo. Mutované sú gény obdobné ako sú tie v spontánnom nádoroch ale v germinatívnych bb.

# Hlavné karcinogény

## 1. Priamo pôsobiace karcinogény

### ▪ Alkylujúce látky

- *β*-Propiolactón
- Dimetyl sulfát
- Diepoxybután
- Protinádorové lieky (cyklofosfamid, chlorambucil, nitrosourea, iné)

### ▪ Acylujúce látky

- 1-Acetyl-imidazol
- Dimetylkarbamyl chlorid

## 2. Prokarcinogény vyžadujúce metabolickú aktiváciu

### ▪ Polycyclické a heterocyclické aromatické karbohydráty

- Benzantracén
- Benz-(a)-pyrén
- Dibenz-(a,h)-antracén
- 3-Methylcholantrén
- 7,12 – Dimethylbenz-(a)-anthracén

### ▪ Aromatické Amíny, Amidy, Azo farbivá

- 2-Naftylamine (*β*-naftylamín)
- Benzidín
- 2-Acetylaminofluorén
- Dimetylaminoazobenzén (maslová žltá)

### ▪ Rastlinné a mikrobiálne produkty

- Aflatoxín B
- Griseofulvín
- Cykasín
- Safrol
- Betelové orechy

### ▪ Iné

- Nitrosamín a amidy
- Vinyl chloride, nikel, chróm
- Insecticídy, fungicídy
- Polychlorované bifenyly

# Karcinogény – krátka charakteristika

- **Priamo pôsobiace alkylujúce látky** – nevyžadujú metabolickú aktiváciu ale sú **slabé**
  - protinádorové lieky (napr., cyklofosfamid, chlorambucil, busulfán, and melfalán) – *nádor z lymfoidného tkaniva, leukémia a pod.* (spôsobujú zmeny v DNA)
  - imunosupresívne látky - cyklofosfamid (používané pri reumatoidnej artritíde a Wegenerovej granulomatóze)
- **Polycyclické aromatické uhľohydráty** - vyžadujú metabolickú aktiváciu, veľmi účinné
  - Zdroje: produkty vznikajúce pri horení (spaliny, dym, fajčenie), tuk zo zvierat – údené, opekané, grilované mäso + ryby
  - Nádory rôznych typov a štruktúry (*karcinómy, sarkómy, karcinómy pľúc a mechúra*)
- **Aromatické amíny a azo-farbivá** - vyžadujú metabolickú aktiváciu, účinné pri kumulácii
  - Nádory: *hepatocelulárny Ca* (acetylaminofluorén), *Ca močového mechúra* ( $\beta$ -naftylamín)
  - k metabolizácii (kumulácii) dochádza v pečeni (definitívny karcinogén vzniká napr. účinkom cytochróm P-450 oxygenázy; event. v obličke (glukozidáza), k exkrécii v obličke
  - Zdroje: anilínové farbivá na kožu, výroba a spracovanie gumy ( $\beta$ -naftylamín), azo-farbivá použité pri farbení potravín (napr., maslová žltá, šarlátová červená).
- **Prírodné karcinogény**
  - mykotoxín aflatoxín B1 (*Aspergillus flavus*) – nesprávne uskladnené obilie, ryža a arašidy (*hepatocelulárny Ca* napr. v Afrike a Číne)

# Karcinogény – krátka charakteristika

- **Nitrosamíny a amidy** vyžadujú aktiváciu
  - Zdroje: tvoria sa v žalúdku reakciou nitrostabilných amínov a nitrátov (nitrátové konzervanty potravín), ktoré sa premieňajú na nitrity baktériami
  - Nádory: *Ca žalúdka* a iné *nádory GIT-u*
- **Rôzne iné látky**
  - asbest - *bronchogénny Ca*, mezotelióm, nádory GIT-u
  - vinylchlorid (monomér polyvinylchloridu, PVC) - hemangiosarkóm pečene
  - chróm, nikel a iné kovy (v práškovej podobe, výpary) – *nádory pľúc*
  - arzén – rôzne *nádory kože*
  - insekticídy (aldrín, dieldrín, chlordan, polychlorované bifenyly) – nádory u zvierat
- **Promótoory chemických karcinogénov**
  - exogénne faktory – dym (pri fajčení, údení, grilovaní); vírusové infekcie (dýchacie cesty) --- same spôsobujú poškodenie tkaniva a reaktívnu hyperpláziu
  - endogénne faktory – žlčové kyseliny (spracovanie tuku v potrave) - Ca hrubého čreva, hormóny (estrogény – nádory pečene, dietylstilbestrol – postmenopauzálny Ca endometri; alkoholizmus (karcinómy ústnej dutiny; faryngu, laryngu sú 10x častejšie)

# Fyzikálne faktory

## ■ **Ultrafialové žiarenie**

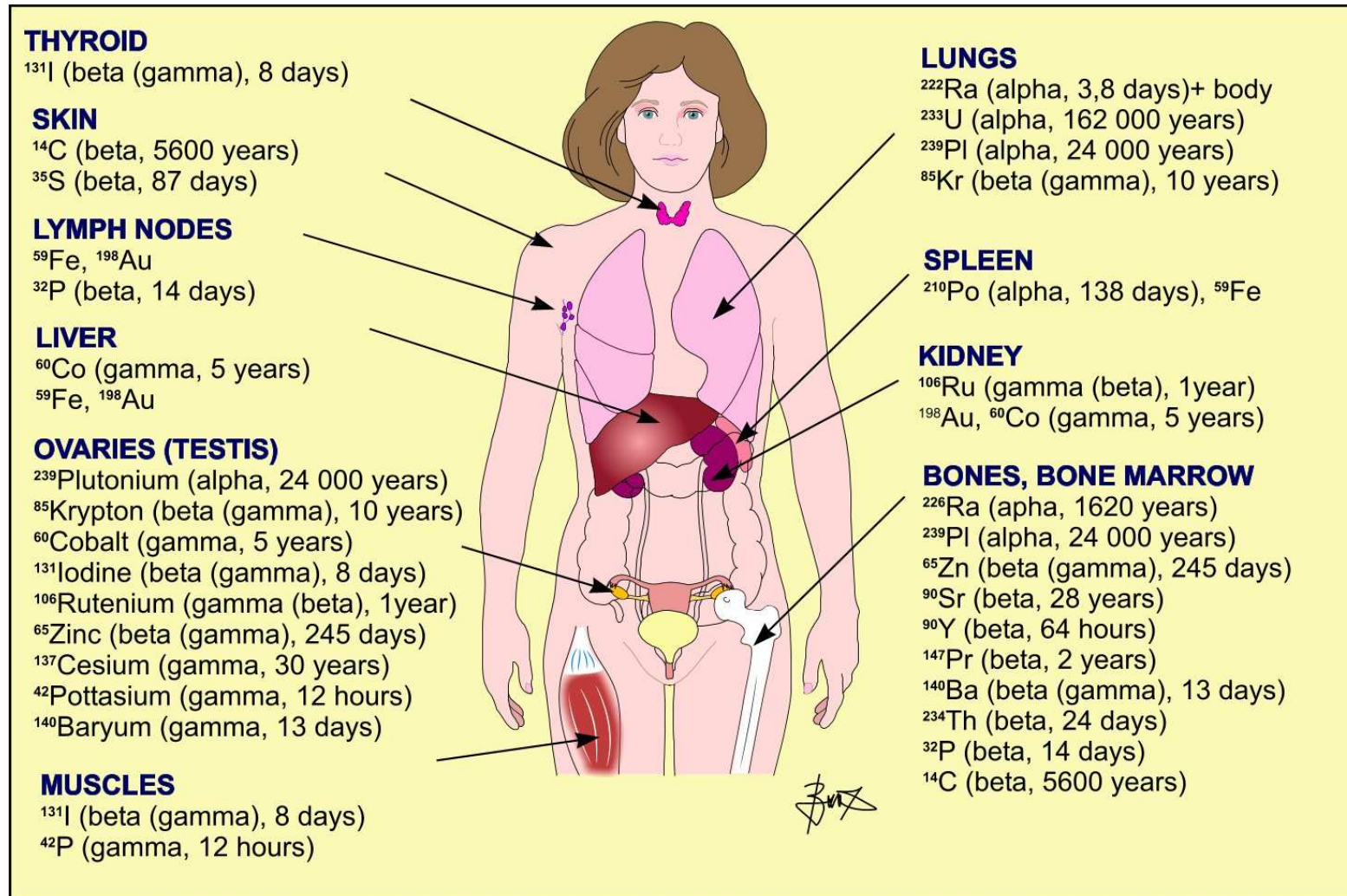
- Príklady: nádory kože u ľudí so svetlou pleťou, blízko rovníka (Queensland, Australia)
- závisí od typu a intenzity UV: UVA (320 - 400 nm), UVB (280- 320 nm), and UVC (200 - 280 nm) a množstva melanínu UVB - ? Ca kože, UVC – filtrovaný ozónovou vrstvou
- Mechanizmus poškodenia
  - (a) nekróza, inaktivácia enzýmov, inhibícia bunkového delenia,
  - (b) mutácie DNA (pyrimidínové diméry v DNA) = mutantné formy RAS a p53 génov
  - (c) vyčerpanie mechanizmu NER (nucleotide excision repair) po UVB =
- napr. nárast frekvencie poškodenia DNA bez opravy - **xeroderma pigmentosum (AR)** – extrémna fotosenzitivita, 2000-x väčšie riziko vzniku nádorov po slnení
- Typy nádorov: **skvamózny Ca kože, bazalióm, malígny melanóm**

## ■ **Ionizačné žiarenie** (prakticky ľubovoľný nádor), synergický efekt spolu s karcinogénmi

- Príklady:
  - Hiroshima a Nagasaki – akútna a chronická myelocytárna leukémia; neskôr solidné tumory (e.g., Ca prsníka, čreva, tyroidei, pľúc)
  - Marshalove ostrovy – u 90% detí pod 10 r. sa vyvinula do 15 r. nodulárna struma, u ~ 5% z týchto prípadov sa vyvinul karcinóm štítnej žľazy
  - Černobyl – Ca štítnej žľazy u 2000 prípadov detí z oblasti
- Typy nádorov: **Ca tyroidei** – u detí; 9% detí s RTG vyšetrením krku a tváre viac ako 2x za rok
- **Leukémia** - 10- to 12x nárast pri liečebnom ožarovaní (CLL sa po ožiarení nikdy nevyskytuje)
- **Ca prsníka, pľúc a slinných žliaz** ( Ca GIT-u je zriedkavé)



# Kumulácia rádioaktívnych izotopov



Radiosenzitivné orgány – lymfatické tkanivo, sliznica čreva, kostný dreň, gonády

Radioresponzívne orgány – spojivo, kosti, epitel, endotel

Radiorezistentné orgány – mozog, svaly, pečeň, endokrinné žľazy

# Onkogénne vírusy

Vírus	Druh	Nádor
<b>1. DNA vírusy</b>		
<b>Papovavírusy</b>		
Papilómový	človek, zajac, hovädzí dobyt.	Papilómy, <b>Human papilloma virus</b>
Polyómový vírus, SV40	hlodavce	Rôzne nádory, sarkómy
<b>Adenovírusy</b>	hlodavce	Sarkómy
<b>Herpesvírusy</b>		
Marekov vírus	kurčatá	Lymfomatóza
Luckého vírus	žaba	Adenokarcinóm
Epsteinov-Barrovej vírus	človek	<b>Burkittov lymfóm, Nazofaryngálny Ca</b>
Herpes simplex typ 2	človek	<b>Ca cervicis uteri</b>
Herpesvirus saimiri	opica	Lymfóm
<b>Poxvírusy</b>		
Shopeho fibrómový vírus	zajac	Fibróm
Yaba opičí vírus	opica	Papilóm

# Onkogénne vírusy

Vírus	Druh	Nádor
<b>2. RNA vírusy</b>		
<b><i>Sarkómové vírusy</i></b>		
Rousov sarkómový vírus	kurčatá	sarkómy
Myšací sarkómový vírus	myš, potkan, krysa	sarkómy
Mačací sarkómový vírus	mačkovité, pes, zajac	sarkómy
Bovinný lymfosarkómový vírus	hovädzí dobytok	sarkómy
<b><i>Leukemické vírusy</i></b>		
Vtáčí leukemický vírus	vtáky	adenokarcinóm
Myšací leukemický vírus (Gross-Rauscher-Friend)	myš, potkan	leukémia
Mačací leukemický vírus	mačkovité, pes, králik	leukémia
Herpesvirus saimiri	opica	lymfóm
<b><i>Vírusy nádorov prsnej žľazy</i></b>		
Myšací mamokarcinomatózný vírus ( Bittnerov-Muhlbockov)	myš	karcinóm prsnej žľazy

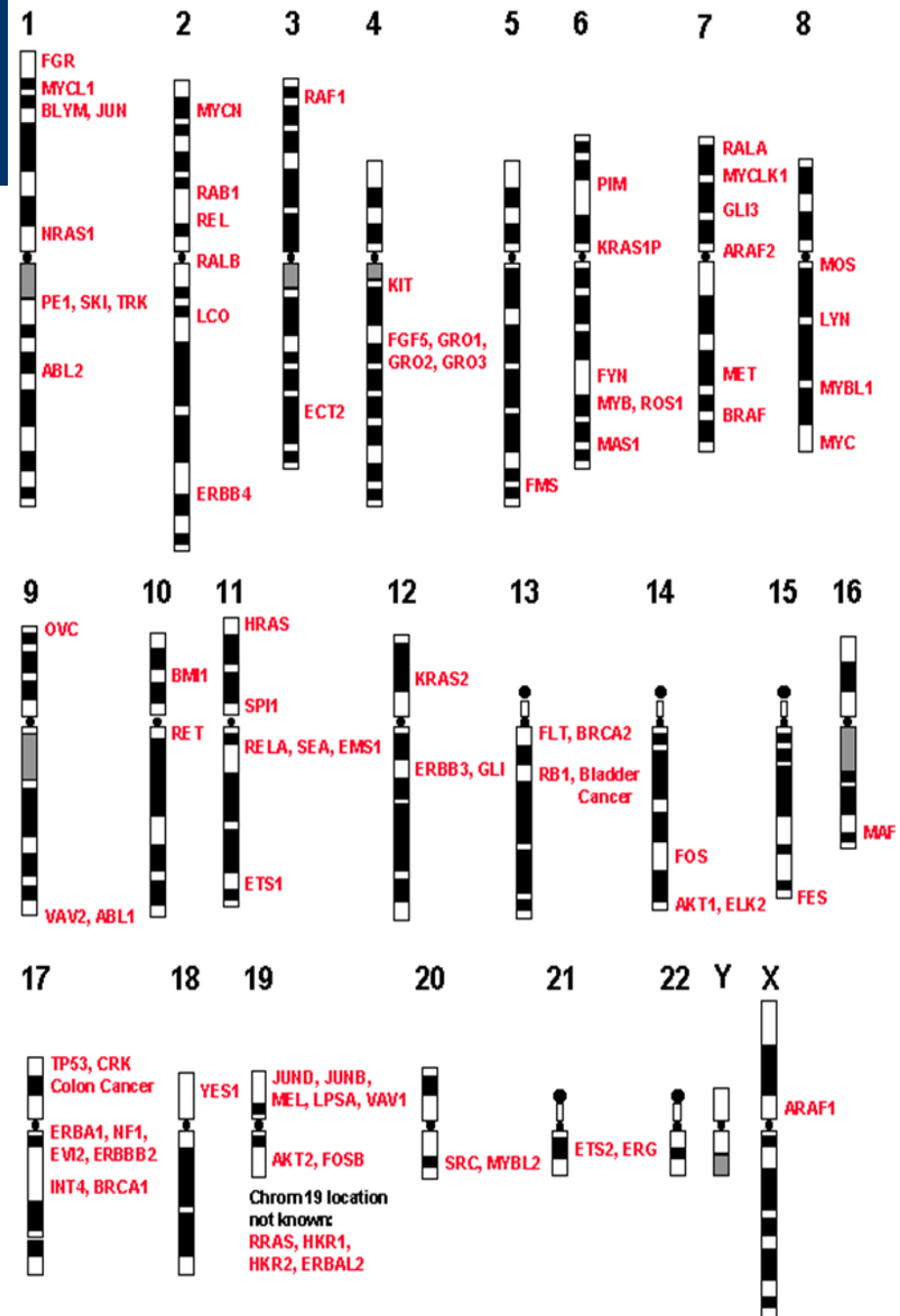
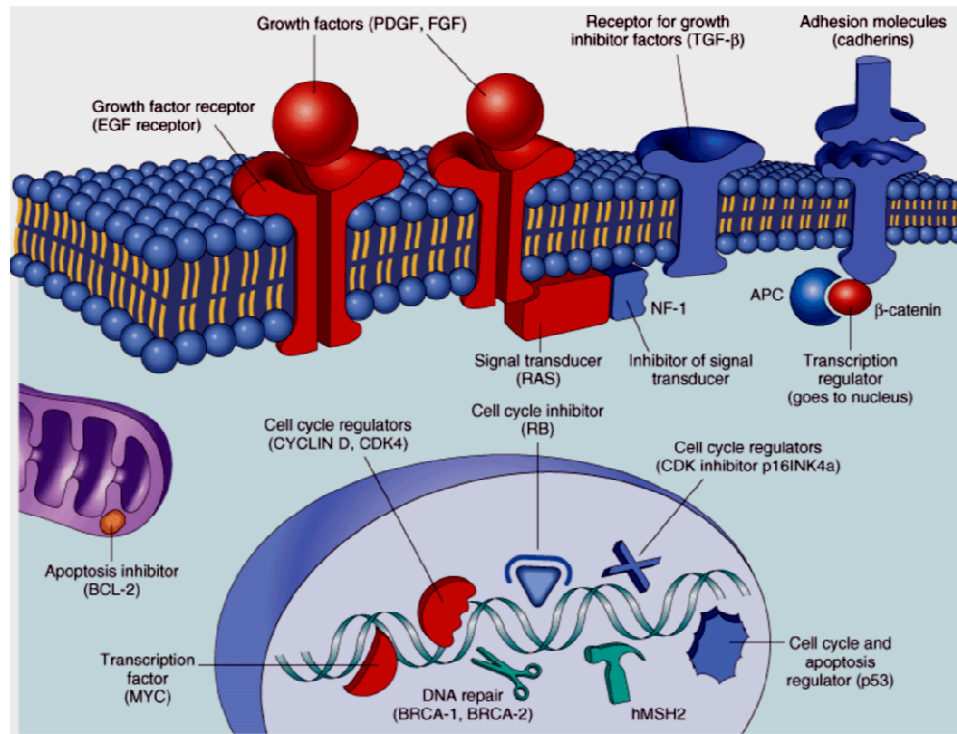
# Molekulárne základy nádorovej transformácie

- Onkogény (onkoproteíny)
- Tumorové supresorické gény (TSG)
- Angiogénne proliferátory, antiangiogénne látky
- Mutačné zmeny podporujúce metastázy

# Charakteristiky nádorovej transformácie

- **Nádorová transformácia je genetický proces** – vždy sa jedná o neletálnu genetickú alteráciu buniek - somatických event. germinatívnych.
- **Nádorová transformácia je mnohostupňový a postupný proces** – vždy sa jedná postupné a kumulatívne hoci rôzne rýchle zmeny
- Nádor je tvorený **klonálnou expanziou jedinej prekurzorovej bunky** u ktorej nastalo genetické poškodenie (t.j., nádory sú monoklonálne)
- **Karcinogenéza je viacstupňový postupný proces**, a to tak čo sa týka morfológických a biochemických fenotypových zmien, tak aj na genetickej úrovni.
- Pokročilý nádor, obzvlášť malígny, nie je **homogénna masa fenotypovo a genotypovo rovnocenných buniek**, ale **heterogénne spoločenstvo** individualizovaných buniek, s rôznymi schopnosťami – excesívnej proliferácie, lokálnej invazívneho rastu až po schopnosť uvoľniť sa a zakladať nové kolónie – metastázovanie (**fenomén tumorovej progresie**).

# Gény objavujúce sa v spojitosti s nádormi



Subcelulárna lokalizácia a funkcie hlavných tried **CAG (cancer-associated genes)**.

- **Protoonkogény** (červeno),
- **TSG** (modro),
- **oprava DNA** (zeleno),
- **gény apoptózy** (fialovo).

Unassigned to a specific chromosome:  
YUASA, HS2, INT3, SNO, RMYC, BMYC, HRASP, TC21, TIM, PTI-1

## 4 hlavné génové skupiny v nádorovej genéze

- **Rast stimulujúce onkogény** – mutované formy génov (protoonkogénov), ktoré zapríčiňujú v postihnutej bunke nadmernú, autonómnú nekontrolovanú proliferáciu; jedná sa o špecifické **ziskové mutácie pôsobiace AD – podobným efektom** - stačí mutácia génu na 1 alele;
  - **onkoproteín** – produkt onkogénu; zabezpečujú nezávislý rast nádoru
  - **protoonkogény** = normálne varianty onkogénov; sú nevyhnutné pre rast a proliferáciu tkanív, hlavne v embryogenéze; inaktivačné mutácie (všeobecne častejšie ako onkogénne) vedú prenatálne k abortom; **protoonkoproteín** = normálny produkt
- **Tumorové supresorové gény (TSG)** – gény zabezpečujúce zastavenie bunkového cyklu a proliferácie; k neoplázii vedú **inaktivačné (stratové) mutácie** TSG alebo inhibícia účinku ich produktov (**strata funkcie oproti norme**); nutné aby boli poškodené obe alely génu (**AR- podobné**); jedna normálna alela vyprodukuje dostatok produktu na zabránenie efektu (pre nazývané ako recesívne onkogény); v niektorých prípadoch to neplatí allele is lost or inactivated.[34] This loss of function of a recessive gene caused by damage of a single allele is called haploinsufficiency. Genes that regulate apoptosis.
- **Gény regulujúce programovanú smrť bunky** – sa môžu správať dominantne ako onkogény alebo recesívne ako tumorové supresorové gény. Jedná sa o **inhibičné mutácie**
- **Gény zabezpečujúce reparáciu DNA** – zabezpečujú opravu neletálneho poškodenia génov vrátane vyššie uvedených génov. Ich **inhibičné mutácie** predisponujú ku genómovej instabilite a udržiavaniu viacnásobných mutácií v populácii a k vývoju neoplázií. Až na výnimky sa jedná o **AR mód efektu** podobný TSG.



**ONKOGENY**



# Skupiny onkogénov podľa funkcie

Category	Proto-oncogene	Mode of Activation	Associated Human Tumor
<b>1. Rastové faktory</b>			
<b>PDGF-<math>\beta</math> chain</b>	SIS	Overexpression	Astrocytome Osteosarcoma
<b>Fibroblast growth factors</b>	HST-1 INT-2	Overexpression Amplification	Stomach cancer Bladder cancer Breast cancer Melanoma
<b>TGFalfa</b>	TGFalfa	Overexpression	Astrocytomas Hepatocellular carcinomas
<b>HGF</b>	HGF	Overexpression	Thyroid cancer
<b>2. Receptory rastových faktorov</b>			
<b>EGF-receptor family</b>	ERB-B1 ERB-B2	Overexpression Amplification	Squamous cell carcinomas of lung, Breast and ovarian cancers
<b>CSF-1 receptor</b>	FMS	Point mutation	Leukemia
<b>Receptor for neurotrophic factors</b>	RET	Point mutation	Multiple endocrineneoplasia 2A and B, familial medullary thyroidcarcinomas
<b>PDGF receptor</b>	PDGF-R	Overexpression	Gliomas
<b>Receptor for stem cell (steel) factor</b>	KIT	Point mutation	Gastrointestinal stromal tumors and other soft tissue tumors

# Skupiny onkogénov podľa funkcie

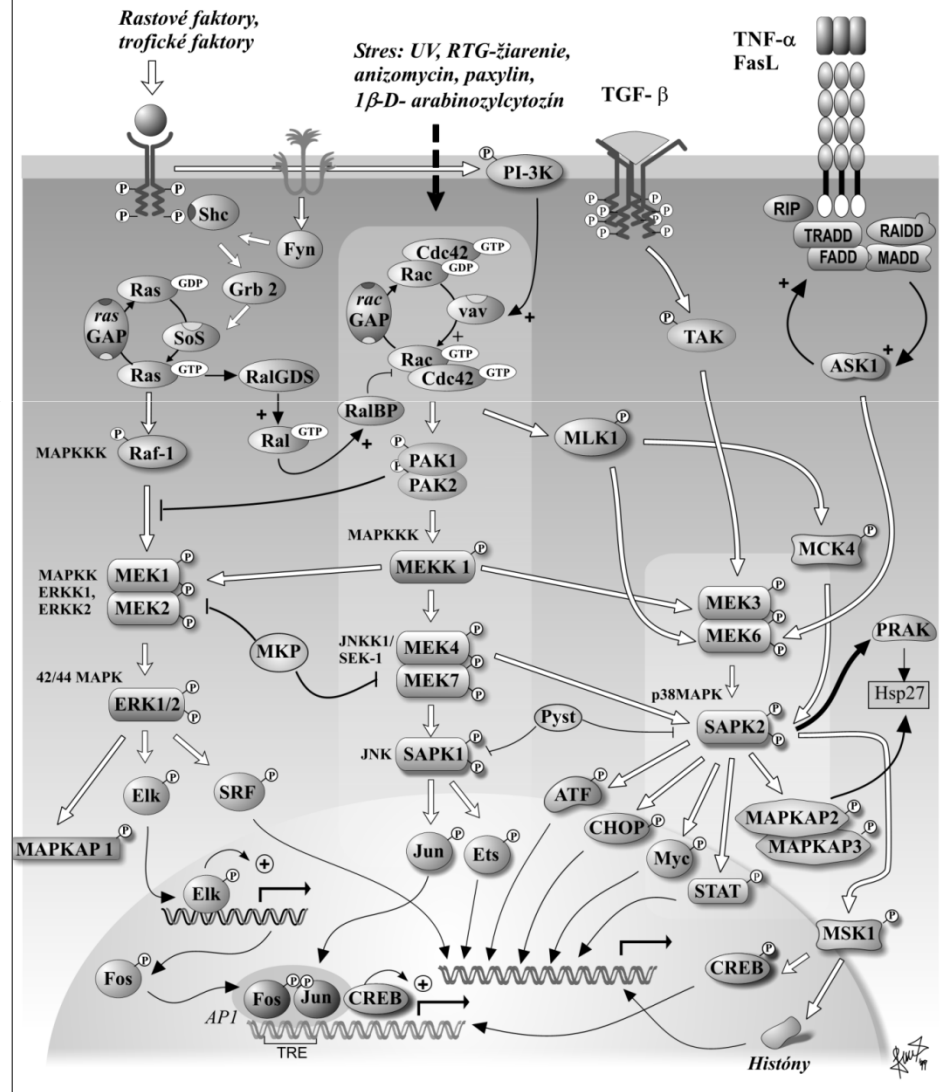
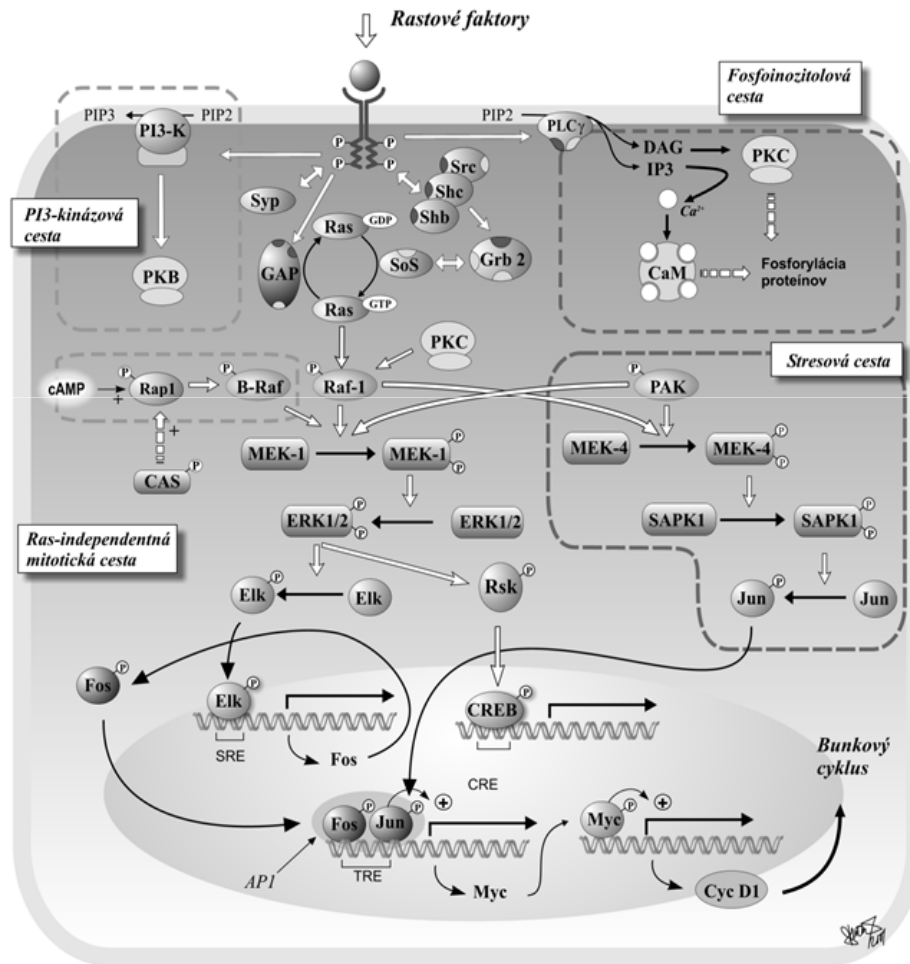
(pokrač.)

<b>3. Vnútrobunkové signálne peptidy</b>			
<b>GTP-binding</b>	K-RAS	Point mutation	Colon, lung, and pancreatic tumors
	H-RAS	Point mutation	Bladder and kidney tumors
	N-RAS	Point mutation	Melanomas, hematologic malignancies
<b>Nonreceptor tyrosine kinase</b>	ABL	Translocation	Chronic myeloid leukemia Acute lymphoblastic leukemia
<b>RAS signaling</b>	BRAF	Point mutation	Melanomas
<b>WNT signal transduction</b>	$\beta$ -catenin	Point mutation Overexpression	Hepatoblastomas, hepatocellular carcinoma
<b>4. Traskripčné regulátory</b>			
<b>Transcriptional activators</b>	C-MYC N-MYC L-MYC	Translocation Amplification Amplification	Burkitt lymphoma Neuroblastoma Small cell carcinoma of lung
<b>5. Regulátory prechodu cez bunkový cyklus</b>			
<b>Cyclins</b>	CYCLIN D	Translocation Amplification	Mantle cell lymphoma, Breast and esophageal cancers
	CYCLIN E	Overexpression	Breast cancer
<b>Cyclin-dependent kinase</b>	CDK4	Amplification or point mutation	Glioblastoma, melanoma, sarcoma

# Rastová kaskáda a stresová mitogénna cesta

## Ras – dependantná kaskáda

## Ras – independentná stresová kaskáda

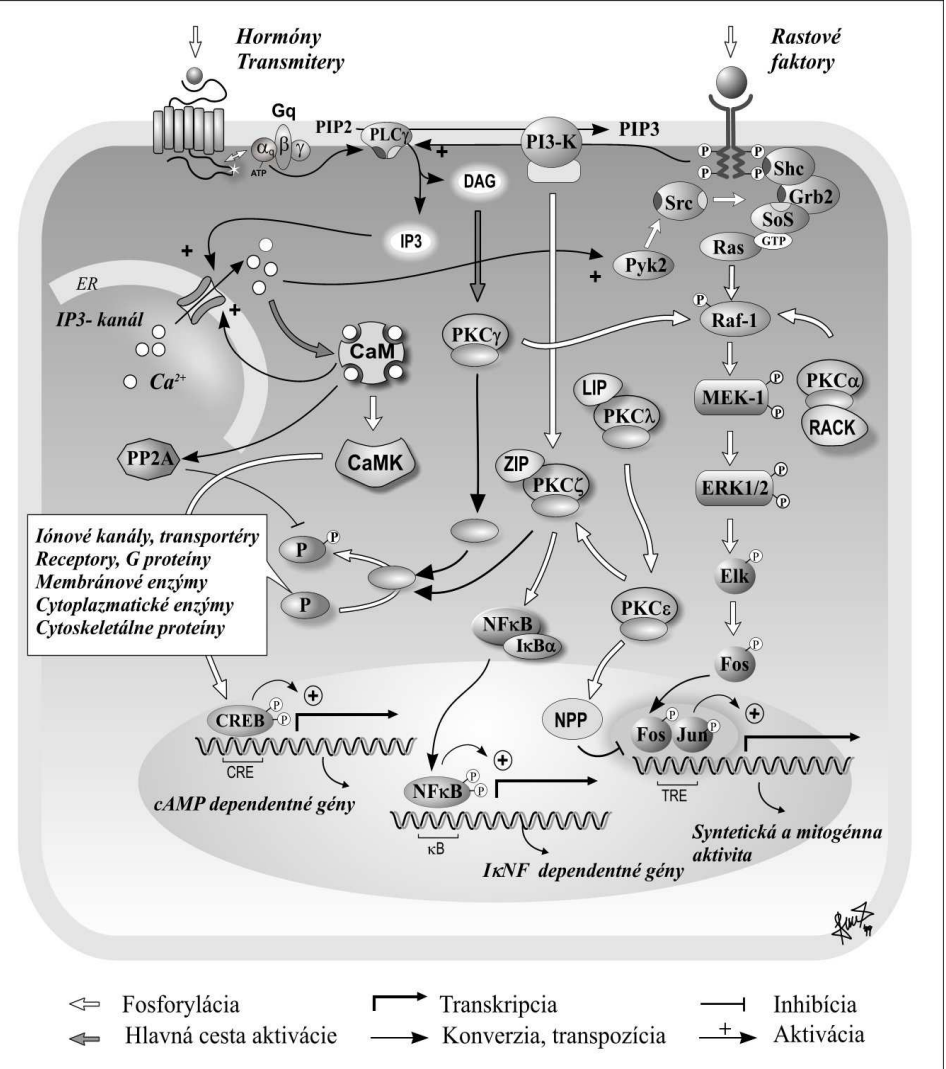
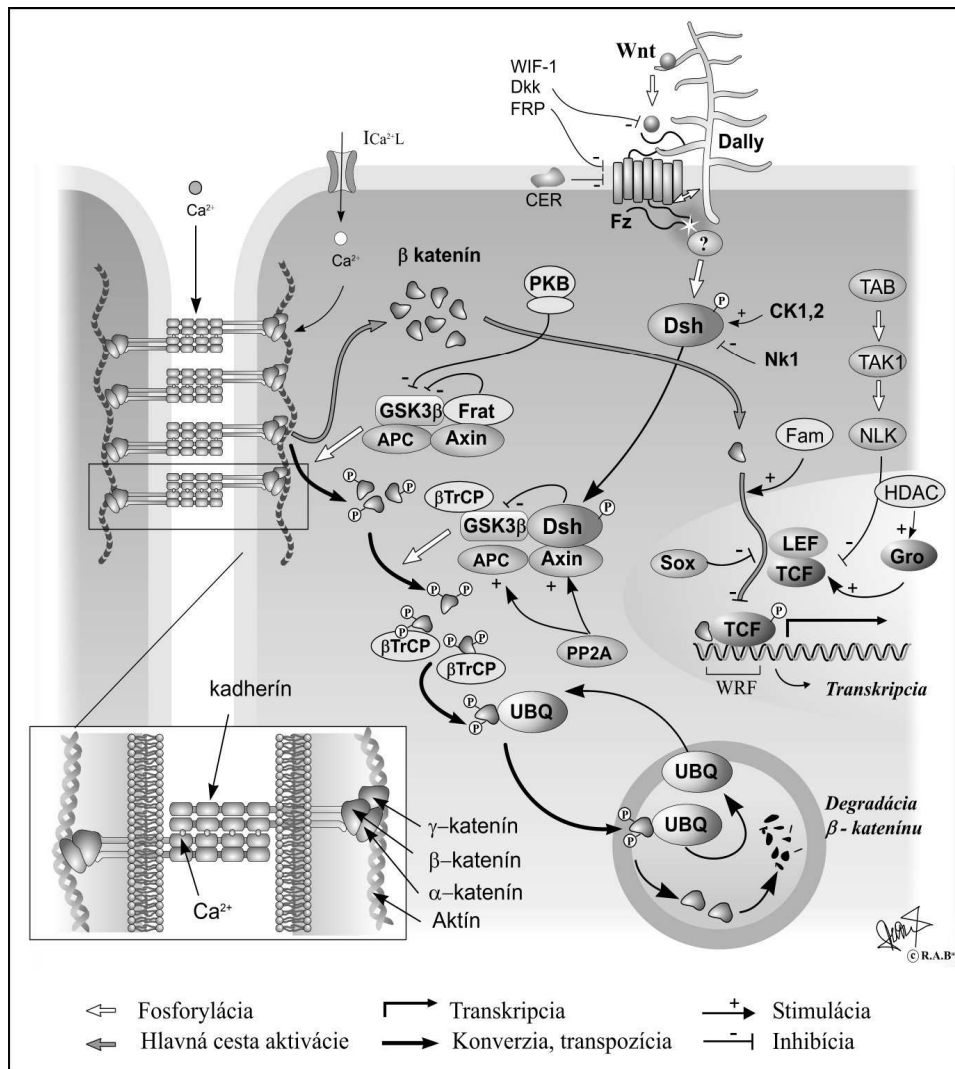


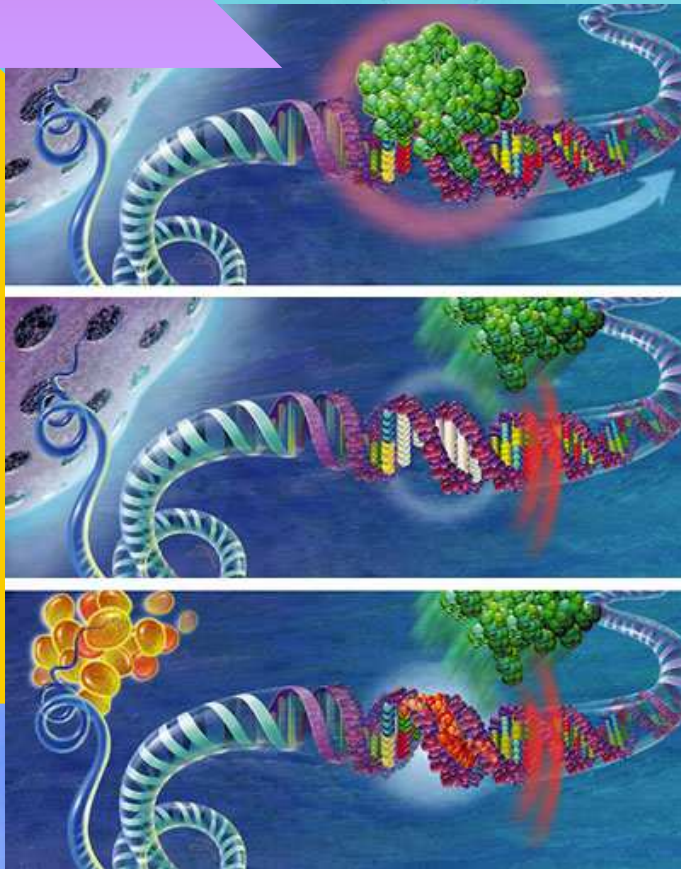
⇐ Aktivácia fosforyláciou     + Aktivácia, stimulácia     Domény: SH2  
 ⊥ Inhibícia     ➡ Transkripcia     SH3  
 ← Premena, Presun     ⊔ Response element     TRE

# Signálne kaskády v nádorovom raste

## Wnt – b kateninová kaskáda

## IP3/DG dependentná cesta



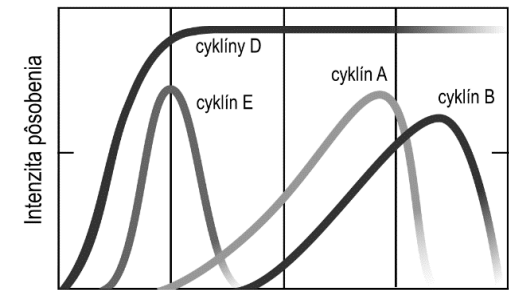
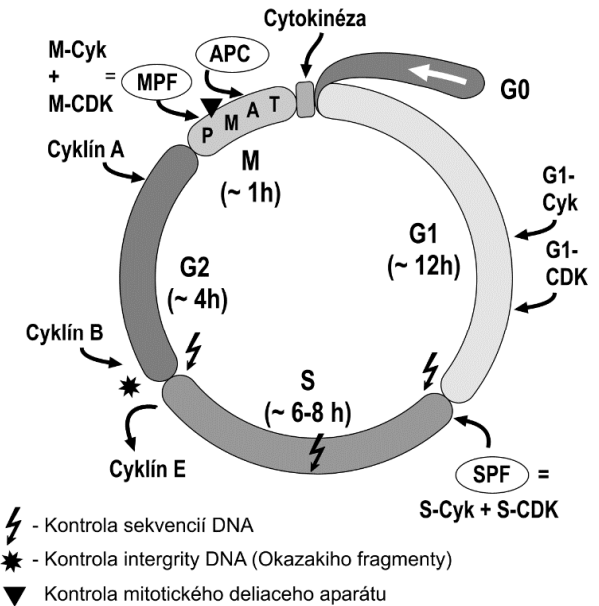
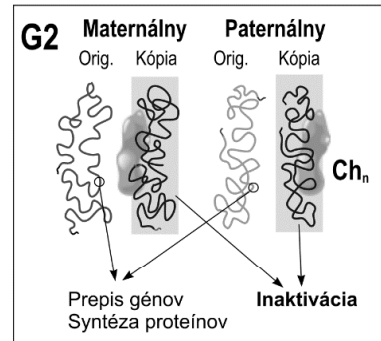
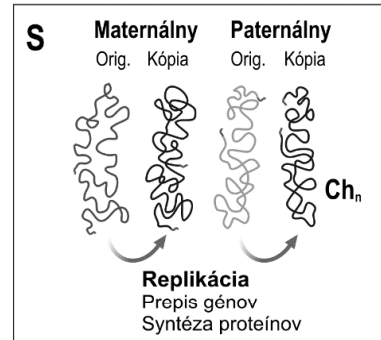
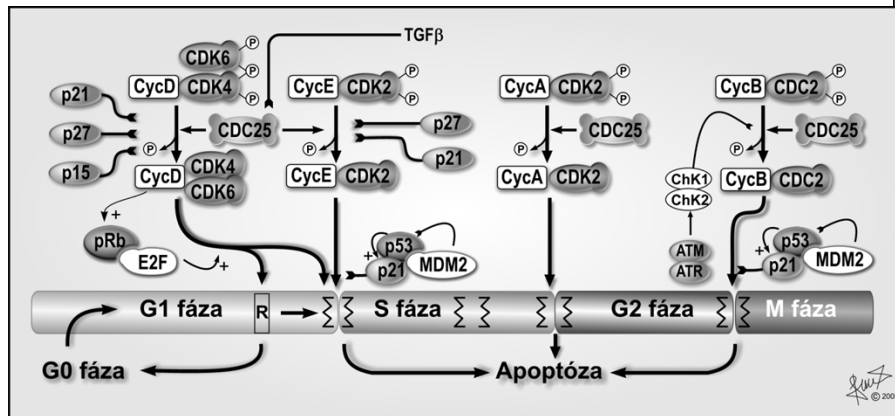
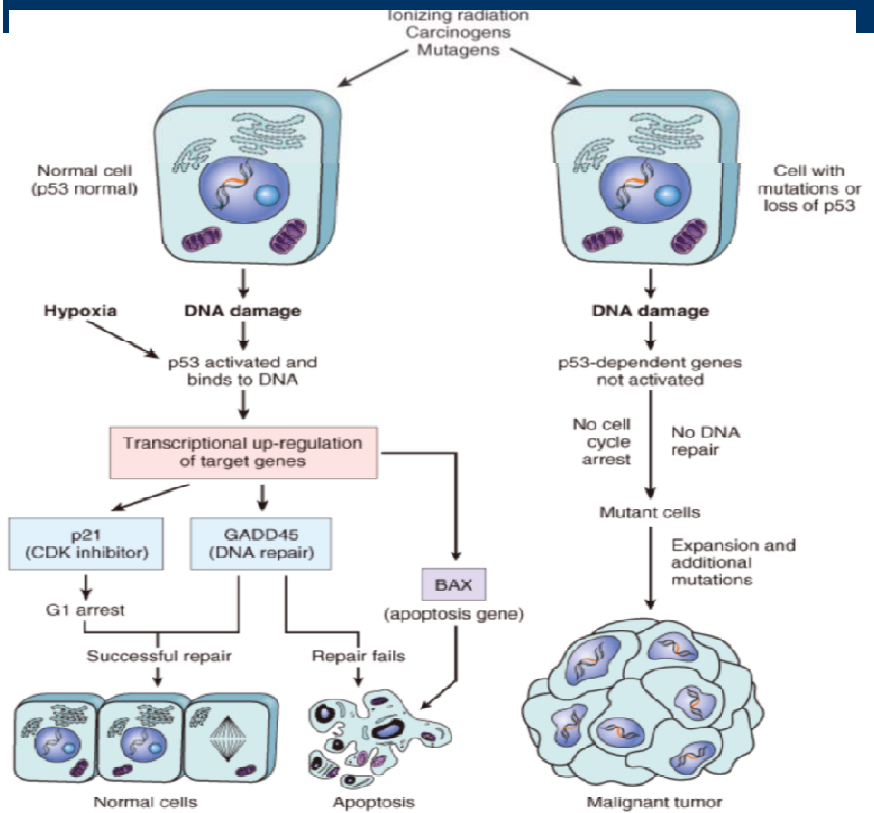


# TUMOROVÉ SUPRESORY

# Tumorové supresorové gény

Lokalizácia	Gén	Funkcia	Somatická mutácia	Germinatívne mutácie
Cell surface	TGF- $\beta$ recep.	Rastová supresia	Ca hrubého čreva	---
	E-cadherin	Medzibunková adhézia	Ca žalúdka	Familiálny karcinóm žalúdka
Inner plasma membrane	NF-1	Inhibícia RAS signaliz. Inhib. B. cyklu p21	Neuroblastómy	Neurofibromatóza typu 1, sarkómy
Cytoskeleton	NF-2	Cytoskeletálna stabilita	Schwanómy a meningeómy	Neurofibromatóza typu 2, Schwanómy akustika, meningeómy
Cytosol	beta-catenin/ APC	Inhibícia Notch – $\beta$ katenínovej signalizácie	Karcinómy žalúdka, colon, pancreas; melanóm	Familiálna adenomatózna polypóza coli/ Ca colon
	PTEN	PI-3 kinázová sig. trasn.	Karcinómy endometria, prostaty	Neznámy
	SMAD 2, SMAD 4	TGF- $\beta$ signal. transd.	Colon, pancreas tumors	Neznámy
Nucleus	RB	Regulácia bunkového cyklu	Retinoblastoma; osteosarcoma	Retinoblastomas, Ca breast, colon, lung
	p53	Zastavenie bunk. cyklu indukcia apoptózy	Asi 80 % nádorov	Li-Fraumeni sy., multiple Ca
	WT-1	Nuclear transcription	Wilms tumor	Wilmsov tumor
	p16 (INK4a)	Regulácia bunkového cyklu; inhibícia CDK	Karcinóm pankreasu, prsníka, esofagu	Maligný melanóm
	BRCA-1, BRCA-2	Oprava DNA	---	Ca breast, ovary Ca male breast
	KLF6	Transkripčný faktor	Prostata	---

# Faktory kontrolujúce bunkový cyklus

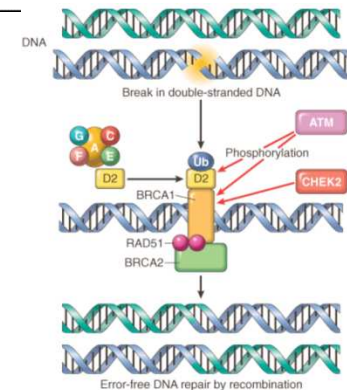
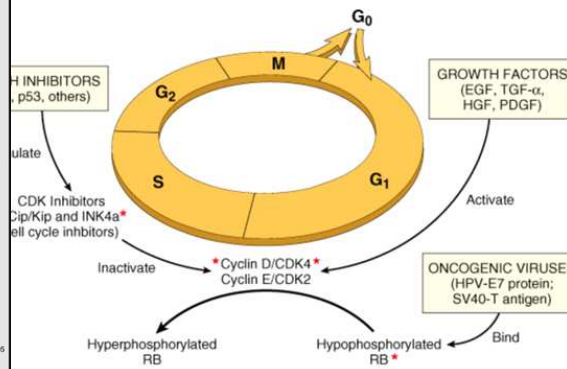


**G1** - rast a príprava chromozómov na replikáciu *monochromatidové chromozómy*

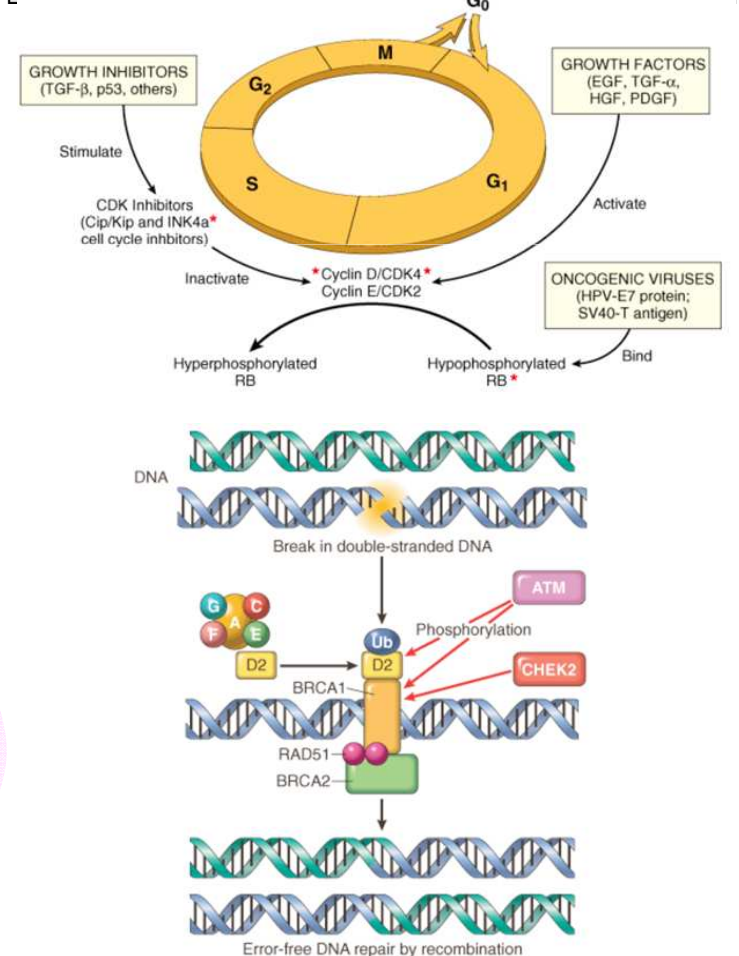
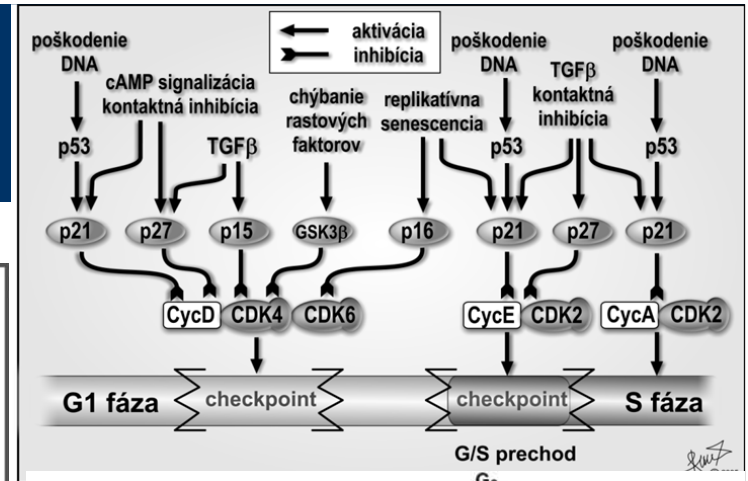
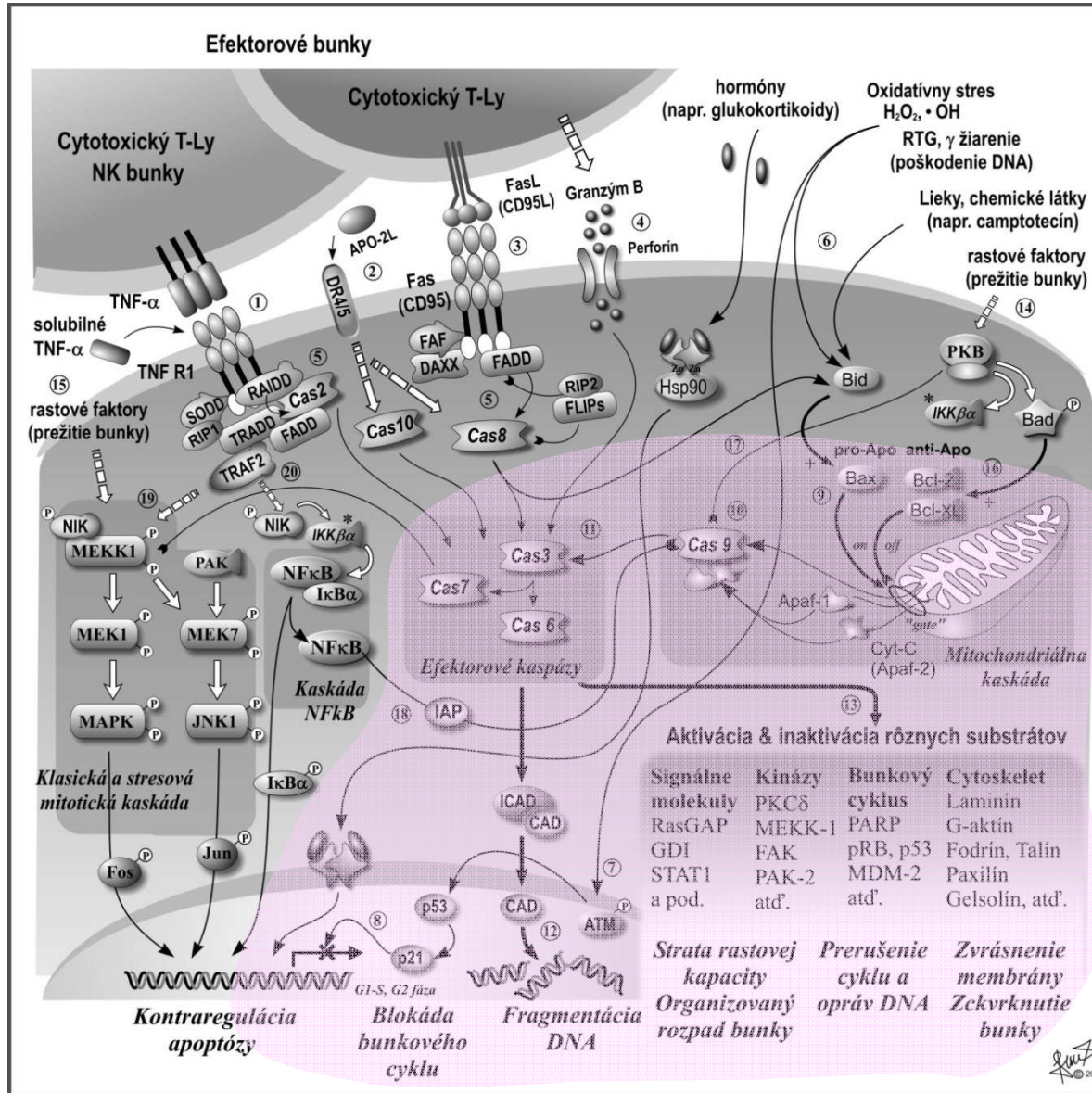
**S** - syntéza (zdvojenie DNA) a centriol *dichromatidový chromozóm*

**G2** - syntéza proteínov z jednej kópie DNA, namnoženie organel, cytoskeletu, enzýmov

**M** - mitóza - rozdelenie na 2 dcérske bunky (profáza - metafáza - anafáza - telofáza)



# Apoptóza





## ONKOGENY

### Cesta RTK

ABL1  
ALK  
BRAF  
EGFR  
EPHB2  
ERBB2  
FES  
FGFR1-3  
FLT3,4  
JAK2  
K-RAS, N-RAS  
NTRK1,3  
PDGFB  
PDGFRB  
NF1

## SUPRESOROVÉ GENY

### Cesta p53

HPVE6  
MDM2  
Notch1  
TP53 (p53)  
WT1

### Cesta Pi3K

Akt 2  
FOXO1A, 3A  
PI3KCA  
STK11 (LBK1)  
PTEN  
TSC1,TSC2

### Cesta GLI

GLI  
EXT1,2  
PTCH  
SUFU

### Cesta HIF1

FH  
SDHB,C,D  
VHL

### Cesta RB

CCND1 (Cyklin D1)  
HPVE7  
TAL1  
TFE3  
CDKN2A (p14ARF)  
CDK4  
RB1

### APOPTÓZA

BCL2  
TNFRSF6 (FAS)  
BAX  
CYLD

### Cesta APC

CTNNB1 ( B- katenín)  
APC  
AXIN2  
CDH1 (E-Cadherin)  
GPC3

### SMAD

EWSR  
RUNX1  
SMAD2  
TGFB1  
TGFB2  
BMPR1A  
MEN1  
SMAD4 (DPC4)

### Neznáma

BHD  
HRPT2  
NF2

## GENY STABILITY

### Cesta MMR

MSH2,MLH1  
MSH6,PMS2

### Cesta BER

MUTYH

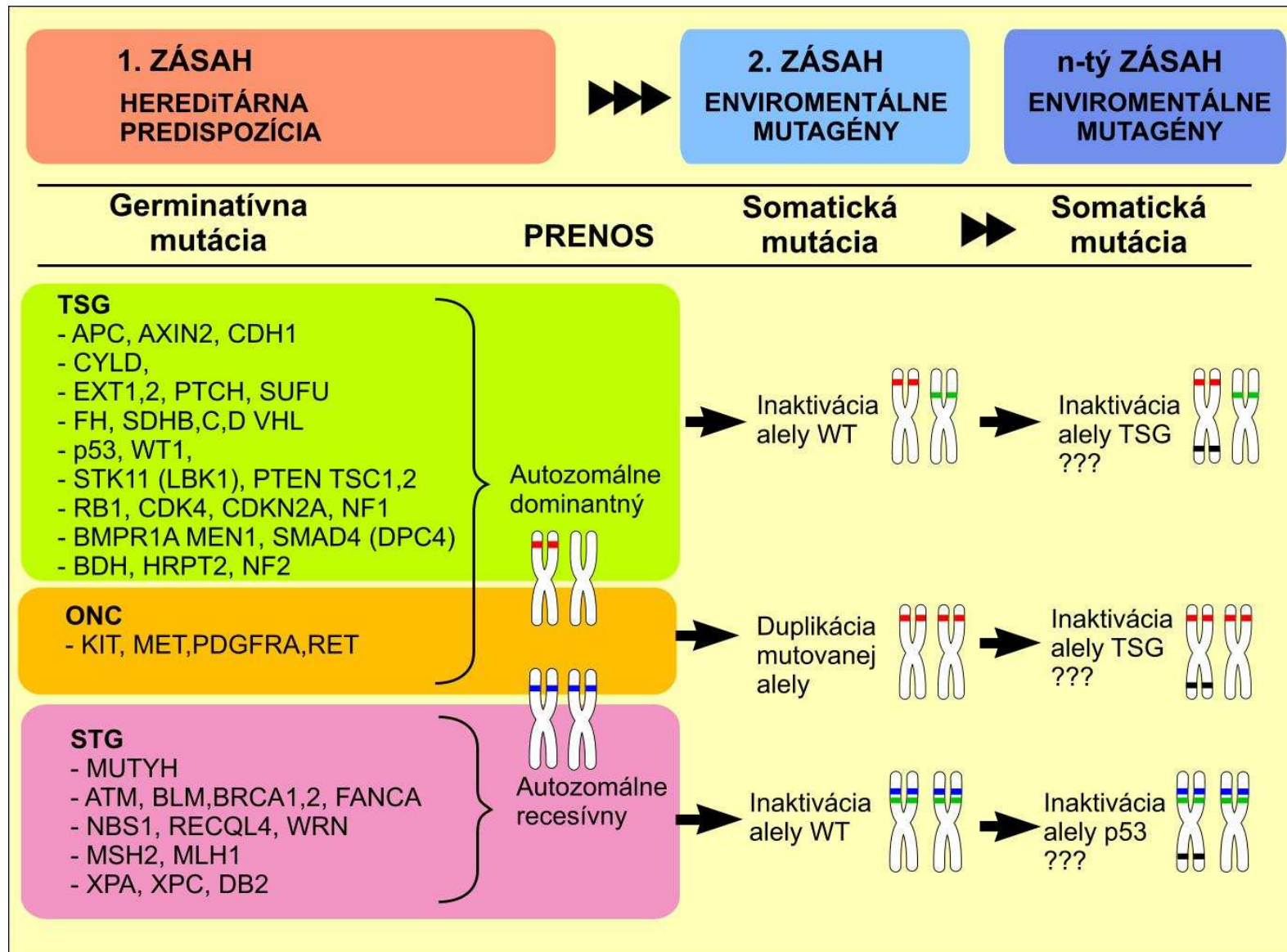
### Cesta CIN

ATM  
BLM  
BRCA1,BRCA2  
FANCA,C,D2,E,F,G  
NBS1  
RECQL4  
WRN

### Cesta NER

XPA,C  
ERCC2-5  
DDB2

# Koncept hereditárnej predispozície





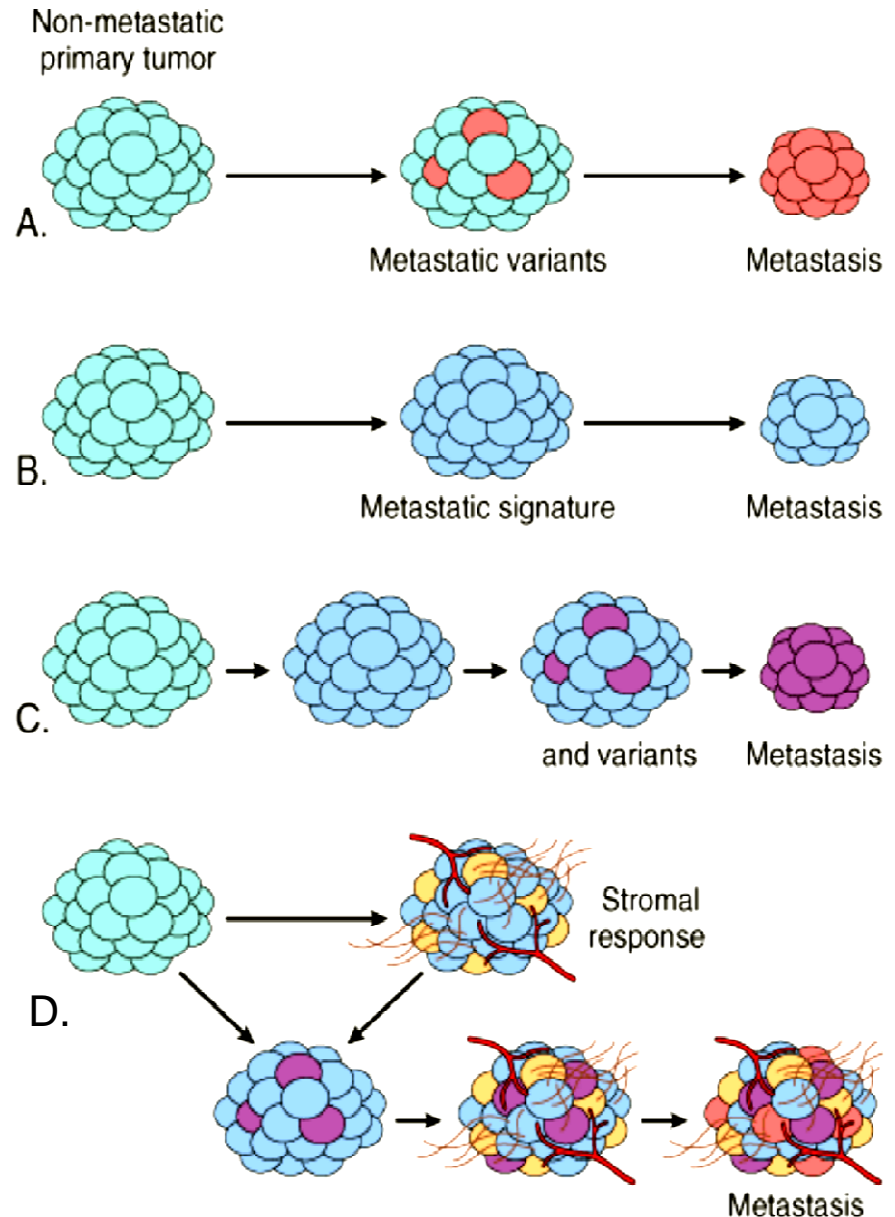
**Metastázovanie**

# Gény a produkty ovplyvňujúce metastazovanie

- **Gény suprimujúce metastazovanie (MSG, metastasis suppressor genes)** = funkčne rôznorodá skupina génov, ktorých produkty utlmujú metastazovanie malígnych nádorov, zakladanie nových kolónií a angiogézu bez zjavného vplyvu na ich tumorigenicitu, tzn. proliferáciu.
- **Metastatické gény (metastasis promoting genes, MPG)** – gény a ich produkty, ktoré zohrávajú úlohu v metastatickom fenotype určitých typov nádorov a metastazovaní do konkrétnych typov tkanív (ich výskyt v nádoroch má výpovednú hodnotu pri prognóze, ktorá je horšia)

# Modely metastázovania z primárneho nádoru

- Ako vzniká metastatický klon je málo známe, i to koľko bb. sa uvoľní; na záver je zničených ~ 99%
- Metastázu dokončí zrejme len pár buniek; ak nádor objemu  $10^9$  bb vznikol z 1 b; potom to stačí.
- A. Metastatické schopnosti sa vypestujú zákonite ale len u **raritných klonov v nádore**; z  $10^9$  bb. Metastazuje niekoľko desiatok-stoviek; prežije pár
- B. Metastatické danosti sa objavujú nakoniec u **väčšiny buniek nádoru**, z nich sa oddelí reálne metastazujúci pool ~  $n \cdot 10^2$  buniek; prežije málo
- C. Metastatické danosti sa síce objavujú u **väčšiny buniek nádoru**, ale reálne schopnosti metastázovať dozrejú len u malej subpopulácie
- D. Metastázovanie nie „primárnym zámerom nádoru“; či danosti existujú alebo nie, ich vývoj je zásadne ovplyvnený stromou tumoru, mechanizmami angiogenézy, lokálnej invazivity a rezistencie na imunitnú elimináciu.



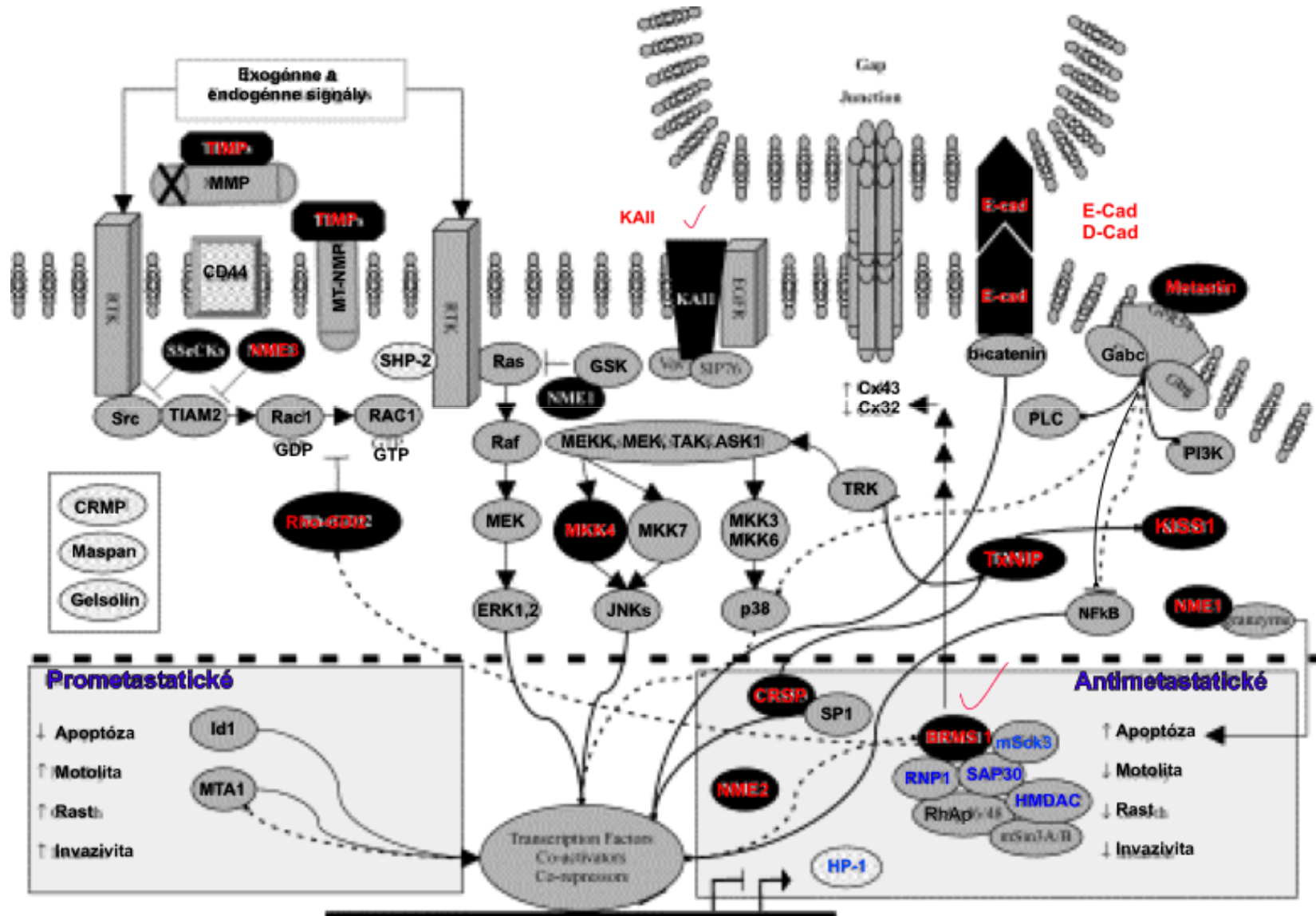
# Gény utlmujúce metastazovanie (MSG)

Gén (alter. názvy)	Lokus	Produkt	Zabraňuje metastázam/ poškodený u
<b>KISS1</b>	1q32	Metastín	Ca mammae, Maligný melanóm, Tyroidálne adenómy
<b>KAI1 (CD82)</b>	11p11.2-13	Tetraspanín	Ca prostaty, ezofagu, Ca mammae, Ca pľúc, močového mechúra, pankreasu
<b>BRMS1</b>	11q13.1-q13.2	?	Ca mammae (Breast Cancer Metastasis Suppressor 1)
<b>Maspín (SerpínB5)</b>	18q21.3	Inhibítor proteáz 5	Ca mammae
<b>NME1 (nm23H1)</b>	17q21.3	?	Akútna myeloidná leukémia, non-Hodgkinovské lymfómy, neuroblastóm
<b>NME2 (nm23H2)</b> <b>NME4 (nm23H4)</b> <b>MKK4</b>	17q21.3 16p13.3 17	?	Ca mammae, Ca prostaty
<b>TIMP2</b>	17q25	Tkanivový inhibítor metaloproteináz 2	Ca pečene, chondosarkóm, Ca mammae, maligný melanóm, Ca moč. mechúra, Ca pľúc – nemalobun-kový karcinóm, pľúcne MTS
<b>TIMP1</b>	Xp11.3-p11.23	Tkanivový inhibítor metaloproteináz 1	Maligný melanóm, chondosarkóm, Ca pľúc - nemalobunkový karcinóm
<b>CD44</b>	2p22	tyrozín-fosfatáza	Karcinómy žlčových ciest, nádory ovária , moč.ového mechúra

# Gény utlmujúce metastazovanie (MSG)

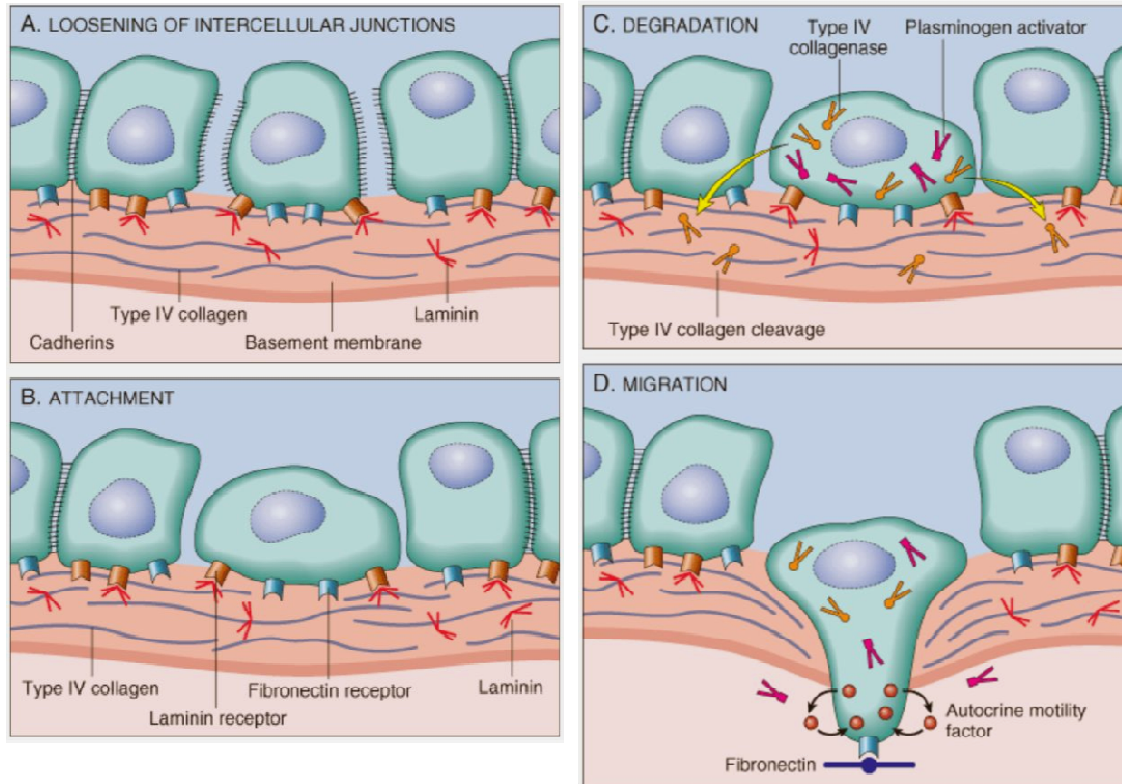
Gén (alter. názvy)	Lokus	Produkt - funkcia	Zabraňuje metastázam/ poškodený u
<b>Klaudín 1 a 4</b>		Komponenty tight junctions	
<b>CRSP</b>		Traskripčný koaktivátor / korepresor	
<b>CTGF</b>	11q13.1-q13.2	Connective tiisue growth factor	
<b>Maspín (SerpínB5)</b>	18q21.3	Inhibítor proteáz 5	Ca mammae
<b>NME1 (nm23H1)</b>	17q21.3	?	Akútna myeloidná leukémia, non- Hodgkinovské lymfómy, neuroblastóm
<b>NME2 (nm23H2)</b> <b>NME4 (nm23H4)</b> <b>MKK4</b>	17q21.3 16p13.3 17	?	Ca mammae, Ca prostaty
<b>TIMP2</b>	17q25	Tkanivový inhibítor metaloproteináz 2	Ca pečene, chondosarkóm, Ca mammae, maligný melanóm, Ca moč. mechúra, Ca pľúc – nemalobun-kový karcinóm, pľúcne MTS
<b>TIMP1</b>	Xp11.3-p11.23	Tkanivový inhibítor metaloproteináz 1	Maligný melanóm, chondosarkóm, Ca pľúc - nemalobunkový karcinóm
<b>CD44</b>	2p22	tyrozín-fosfatáza	Karcinómy žlčových ciest, nádory

# Lokalizácia produktov anti- a prometastatických

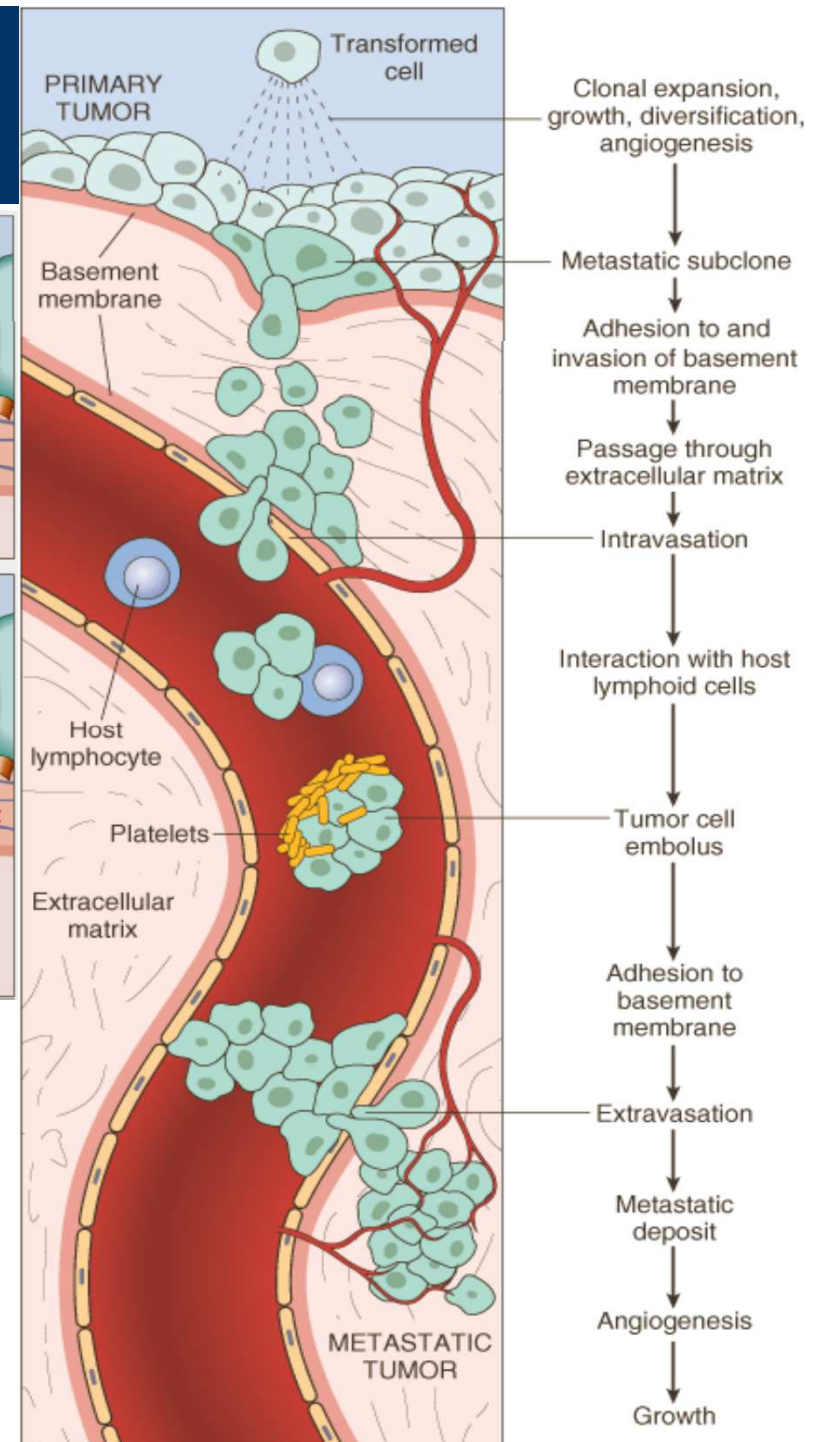




# Podiemky potrebné k metastázovaniu



- zníženie adhezivity medzi bunkami
- odstránenie adhézie buniek k BM a ECH
- sekrécia MMP – degradácia spojiva
- zmena povrchových antigénov – prechod do a z ciev + únik pred lymfocytmi



# Invazivita

## Nadprodukcia metaloproteináz u rôznych nádorov

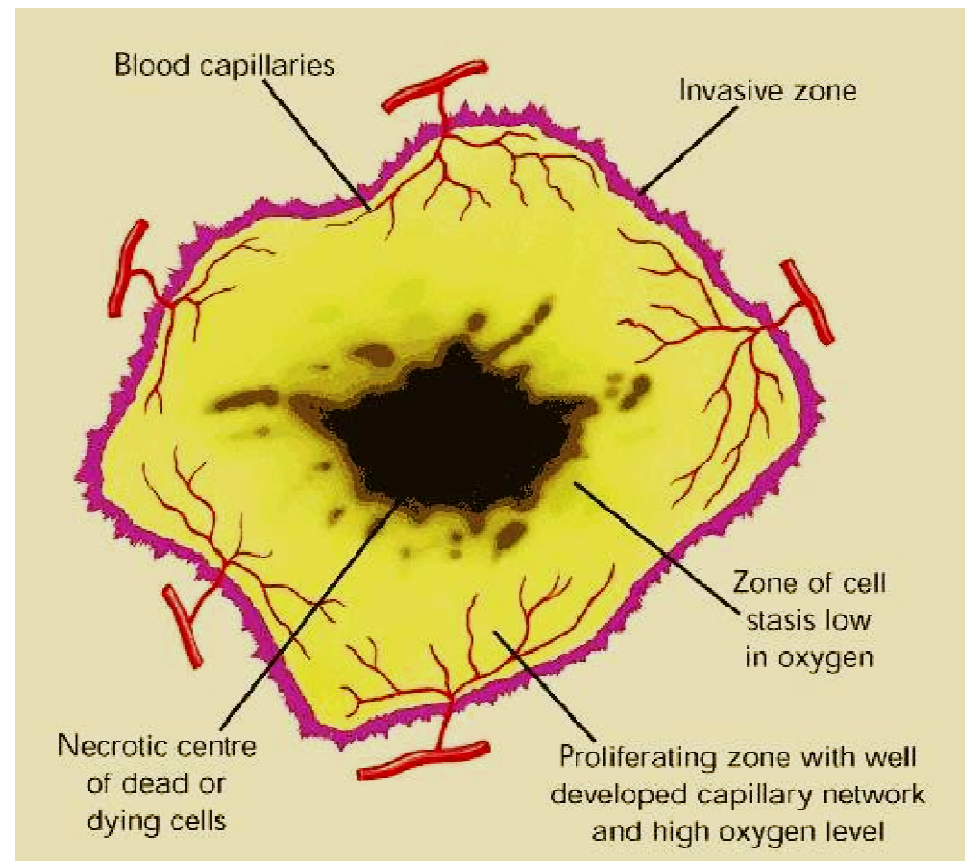
Gén	Lokus	Ochorenie
<b>MMP1</b>	11q22-q23	Maligný melanóm, chondosarkóm
<b>MMP2</b>	16q13	Ca žalúdka, Ca pečene, pečňové metastázy, kolorektálny Ca, Ca ústnej dutiny, malígne gliómy, chondosarkóm, osteosarkóm, Ca mammae
<b>MMP3</b>	11q23	Maligný melanóm
<b>MMP7</b>	11q21-q22	Ca ezofagu
<b>MMP9</b>	20q11.2-q13.1	Ca žalúdka, malígne gliómy, kolorektálny Ca, Ca ústnej dutiny, chondorsarkóm
<b>MMP11</b>	22q11.2	Ca mammae, Ca ezofagu, Ca pľúc, Ca pankreasu, C akože- skvamózny karcinóm
<b>MMP12</b>	11q22.2-q22.3	Hepatocelulárny Ca, nádory mozgu, nemelanómové nádory kože
<b>MMP14</b> <b>MT1-MMP</b>	14q11-q12	malígne gliómy, skvamózne Ca hlavy, krku a ústnej dutiny, faryngu a laryngu, nádory CNS, chondrosarkóm

# Angiogenéza

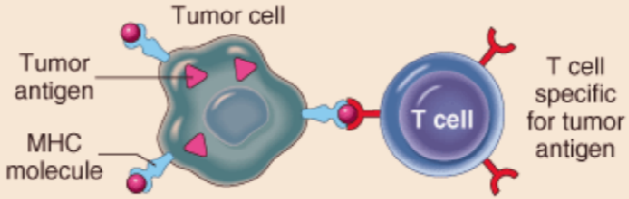
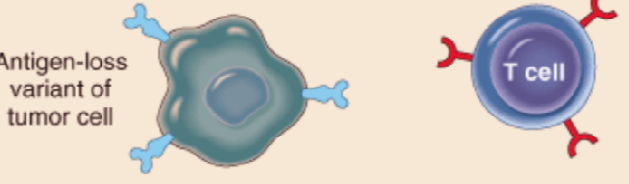

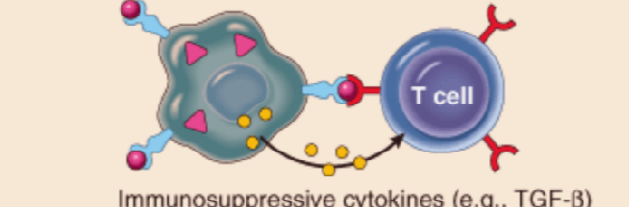
- Angiogenesis is the **principal step in the tumorigenesis**

- Endothelial cells are the most quiescent cells of the body (turnover hundreds of days) ; endothelial proliferation 6 billion cell divisions/ hour
- Degradation of basement membrane, sprouting from preexisting microvessels,
- Invasion into extracel. matrix, forming of tubes, cubs; nutrification of tumour from **outside-in**

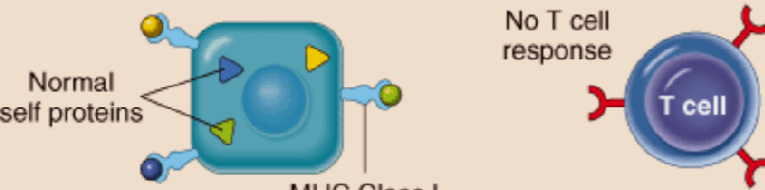




Protein	MW
FGF-b	18
FGF-a	16.4
Angiogenin	14.1
Transforming growth factor-a	5.5
Transforming growth factor-b	25
Tumor necrosis factor-a	17
Vascular endothelial growth factor(VPF/VEGF)	40 45
Platelet-derived endothelial growth factor	45
Granulocyte colony-stimulating factor	17
Placental growth factor	25
Interleukin-8	40
Hepatocyte growth factor	92
Proliferin	35
Angiopoietin-1	70
Leptin	16



# Mechanisms straty imunitnej kontroly nad tumorom

<p><b>Anti-tumor immunity</b></p>	 <p>Tumor cell Tumor antigen MHC molecule T cell T cell specific for tumor antigen</p>	<p>T cell recognition of tumor antigen leading to T cell activation</p>
<p><b>Immune evasion by tumors</b></p>	<p><b>Failure to produce tumor antigen</b></p>  <p>Antigen-loss variant of tumor cell T cell</p>	<p>Lack of T cell recognition of tumor</p>
	<p><b>Mutations in MHC genes or genes needed for antigen processing</b></p>  <p>Class I MHC-deficient tumor cell T cell</p>	<p>Lack of T cell recognition of tumor</p>
	<p><b>Production of immuno-suppressive proteins</b></p>  <p>Immunosuppressive cytokines (e.g., TGF-<math>\beta</math>)</p>	<p>Inhibition of T cell activation</p>

# Tumorové antigény rozpoznávané CD8+ T Ly

Normal host cell displaying multiple MHC-associated self antigens	 <p>No T cell response</p>	EXAMPLES
Tumor cells expressing different types of tumor antigens	 <p>Product of oncogene or mutated tumor suppressor gene</p> <p>CD8+ CTL</p>	<p>Oncogene products: mutated RAS, Bcr/Abl fusion proteins</p> <p>Tumor suppressor gene products: mutated p53 protein</p>
	 <p>Mutated self protein</p> <p>T cell</p>	<p>Various mutant proteins in carcinogen, or radiation, induced animal tumors; various mutated proteins in melanomas</p>
	 <p>Overexpressed or aberrantly expressed self protein</p> <p>CD8+ CTL</p>	<p>Overexpressed: tyrosinase, gp100, MART in melanomas</p> <p>Aberrantly expressed: cancer-testis antigens (MAGE, BAGE)</p>
	 <p>Oncogenic virus</p> <p>Virus antigen-specific CD8+ CTL</p>	<p>Human papilloma virus E6, E7 proteins in cervical carcinoma; EBNA proteins in EBV induced lymphoma</p>



# Diagnostika

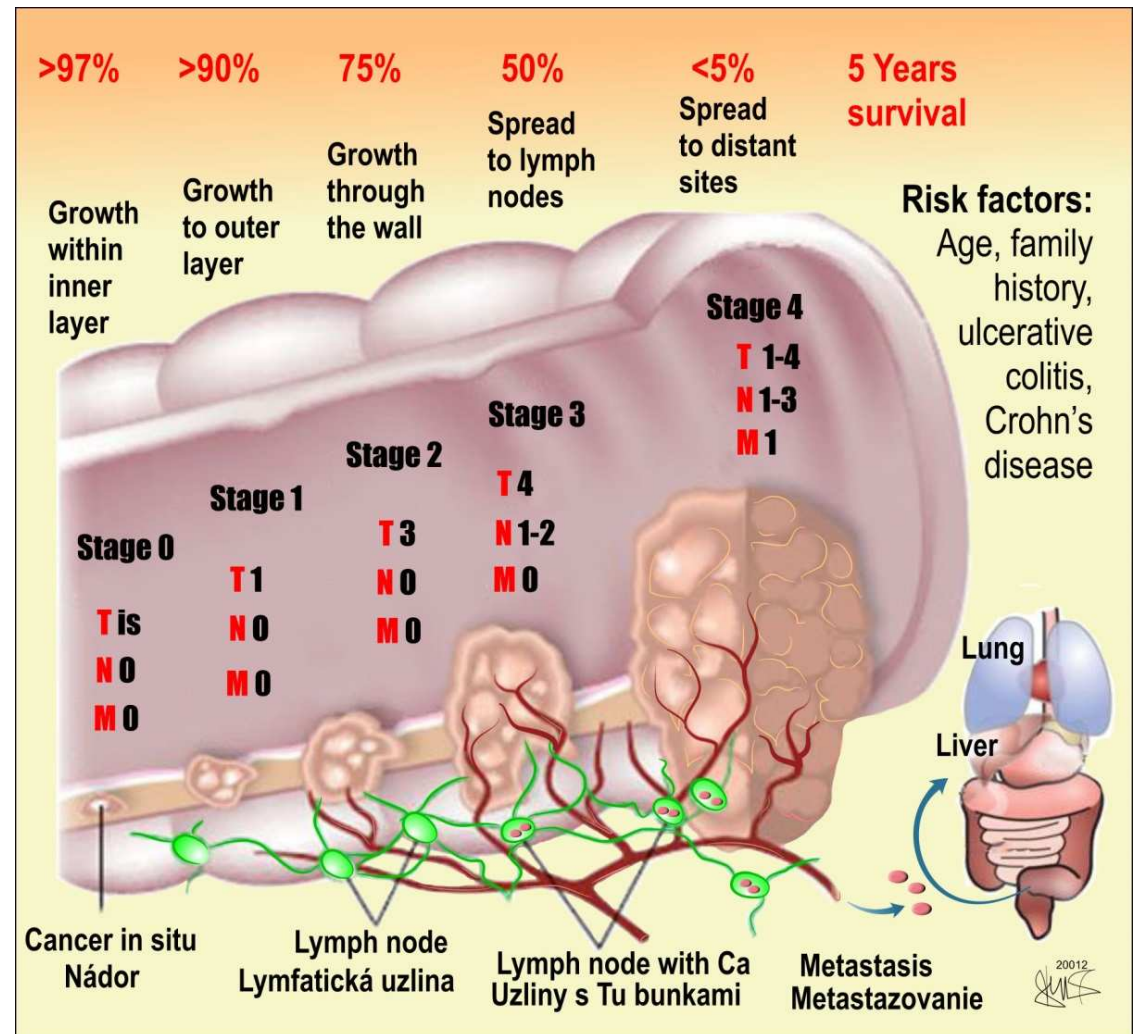
# Štádia vývoja nádorov

## A. Stupne vývoja nádoru

- stupeň diferencovanosti nádoru + počet mitóz v nádore → odhad agresivity nádoru
- **stupne I - IV** – histologická kvantifikácia zmien medzi anapláziou a normálnymi bunkami

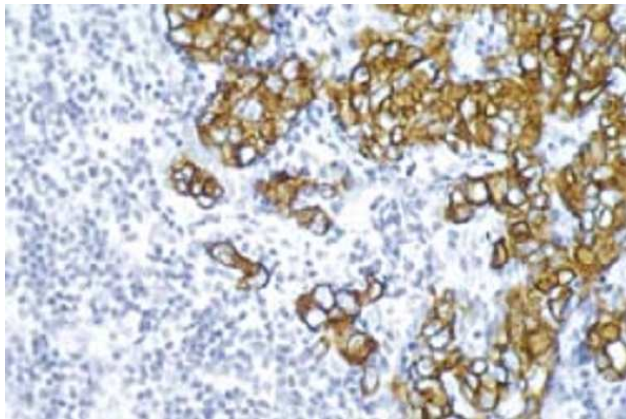
## B. Štádia nádorového rastu

- veľkosť primárnej lézie size of the primary lesion + extent of spread to regional lymph nodes + the presence/ absence of blood-borne metastases
- Union Internationale Contre Cancer (UICC) - **TNM system**
  - T for primary tumor (T0 - in situ lesion; T1 - T4; outgroot through borders),
  - N : regional lymph node involvement (N0 - no, N1 to N3 increasing number and range)
  - M : metastases (M0 no distant mets, M1 – M2 the presence of blood-borne mets and some judgment as to their number (M2))
- American Joint Committee (AJC) on Cancer Staging - **stages 0 to IV**
  - within each of these stages the size of the primary lesions and the presence of nodal spread and distant metastases is

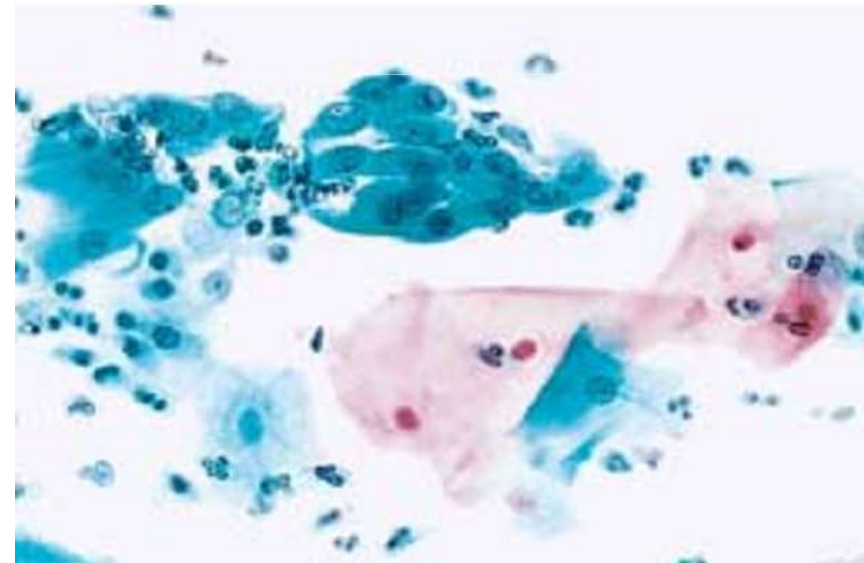
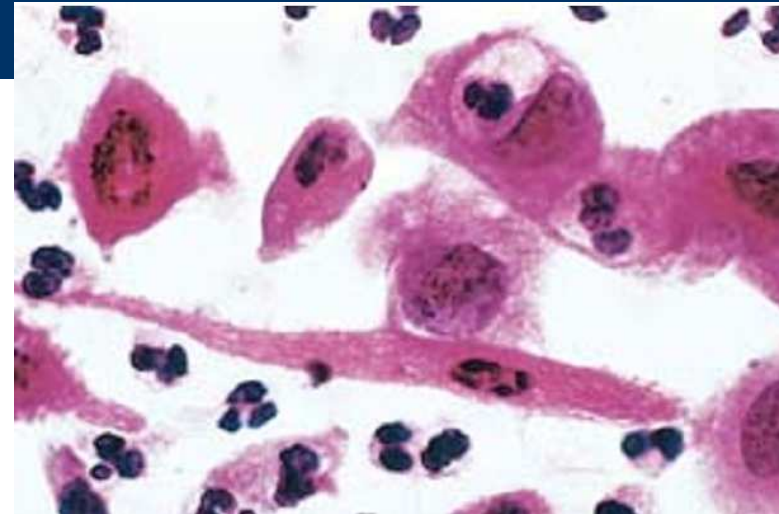


# Histológia a cytológia

- **Excízia alebo biopsia** – rýchla histológia počas výkonu ("quick-frozen section,,) – u veľkých nádorov nemusia byť reprezentatívne; centrum môže byť nekrotické
- **Aspirácia tenkou ihlou** – z palpačne podkožne nahmataných (prsník, štítna žľaza, lymfatické uzliny)
- **Cytologický ster (Pap smears)** – krčok maternice



*Anticytokeratin immunoperoxidase stain of a tumor of epithelial origin (carcinoma).*



*Abnormal cervicovaginal smear - numerous malignant cells that have pleomorphic, hyperchromatic nuclei*

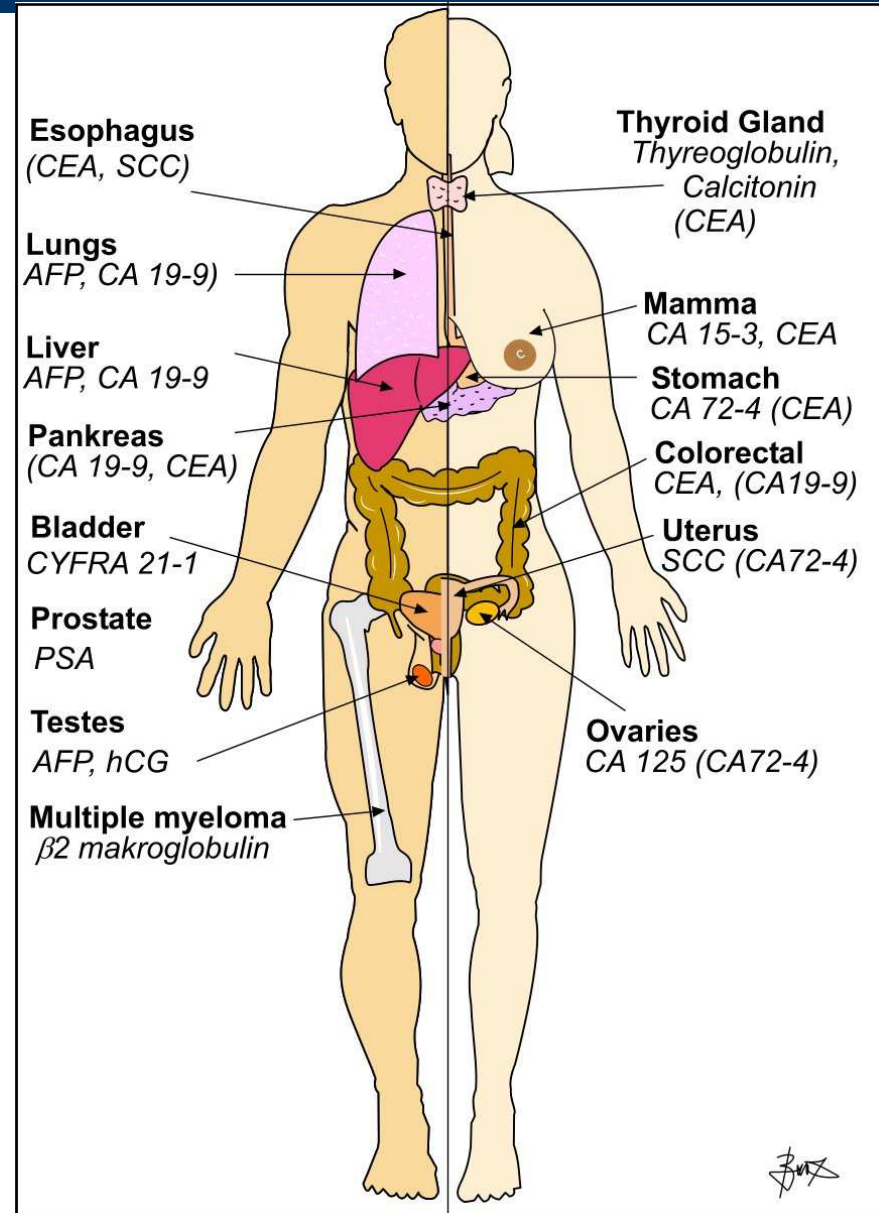


# Nádorové markery v diagnostike

Markery	Nádory
<b>Hormóny</b>	
Choriogonadotropín	Trophoblastic tumors, nonseminomatous testicular tumors
Kalcitonin	Medullary carcinoma of thyroid
Katecholamíny	Pheochromocytoma and related tumors, Ectopic hormones
<b>Oncofetal Antigens</b>	
Alfa-Fetoprotein (AFP)	Liver cell cancer, nonseminomatous germ cell tumors of testis
Karcinoembryonálny antigén (CEA)	Karcinóm kolorektálny, pancreas, lung, stomach, and heart
<b>Isoenzymes</b>	
Prostatic acid phosphatase (AP)	Prostate cancer
Neuron-specific enolase (NSE)	Small cell cancer of lung, neuroblastoma
<b>Špecifické proteínyn</b>	
Imunoglobulíny	Myeloma multiforme a iné gamapatie
Prostatický-špecifický antigén (PSA)	Ca prostaty
<b>Mucíny a iné glykoproteíny</b>	
CA-125	Ovarian cancer
CA-19-9	Colon cancer, pancreatic cancer
CA-15-3	Breast cancer

# Nádorové markery v diagnostike

Markers	Associated Cancers
<b>Mutated gene products</b>	
<i>p53, APC, RAS</i>	Colon cancer (stool and serum)
<i>p53 and RAS</i>	Pancreatic cancer (stool and serum)
<i>p53</i>	Lung cancer (sputum and serum)
	Bladder cancer (urine)



# Paraneoplastické syndrómy

Klinický syndróm	Hlavné formy nádorov	Príčina
<b>Endokrinopatie</b>		
Cushingov syndróm	Malobunkový Ca pľúc Ca pankreasu, Tumoru NS	ACTH or ACTH-like substance
SIADH	Malobunkový Ca pľúc; intrakraniálne nádory	ADH alebo ANH
Hyperkalcémia	Skvamocelulárny Ca pľúc, Ca ovarií Ca mammae, Renálny karcinóm T-bunkový leukémia /lymfóm	Parathyroid hormone-related protein (PTHrP), TGF- $\alpha$ , TNF, IL-1
Hypoglykémia	Fibrosarkóm Mesenchymal sarcomas Hepatocellular carcinoma	Insulin or insulin-like substance
Karcinoidný syndróm	Bronchiálny adenóm (karcinoid) Ca pankreasu, Ca žalúdka	Serotonin, bradykinin
Polycytémia	Renálny karcinóm Cerebellar hemangiom Hepatocellular carcinoma	Erythropoietin

# Paraneoplastické syndrómy ( pokrač.)

Klinický syndróm	Hlavné formy nádorov	Príčina
<b>CNS, PNS a Svaly</b>		
Myastenický syndróm	Bronchogénny karcinóm	Immunologická skrížená reakcia
Neuropatie, cortical. cerebellar deg., polymyositis	Ca prsníka, iné	Neuronálne antigény exprimované ektopicky viscerálnymi tumormi
<b>Dermatologické a spojivo</b>		
Acanthosis nigricans	Gastric, Lung, Uterine Ca	Immunologická ; EGF
Dermatomyozitída	Bronchogénny, Ca mammae	Immunologická
Hypertrofická osteoarthropatia	Bronchogénny karcinóm(10%)	<i>Unknown</i>
<b>Vaskulárne a hematologické</b>		
Venózna trombóza (Trousseau phenomenon)	Ca pankreasu, pankreasu Bronchogénny karcinóm,	Tumorové produkty (mucíny aktivujúce zrážanie)
Ne-bakteriálna thrombotická endokarditída	Pokročilé nádory	Hyperkoagulačné stavy
Anémia	Tymusové nádory, iné	Neznáma
Nefrotický syndróm	Rôzne	Tumor antigens, immune complexes