

Biologie onkogeneze

Vznik nádorové tkáně je geneticky podmíněný proces. Proliferace nádorových buněk se vymkla geneticky řízené kontrole buněčného dělení. Podle aktivity proliferace rozlišujeme dva základní typy nádorů

- nádory benigní (nezhoubné),
- maligní (zhoubné).

Benigní nádory

- rostou v původním ložisku relativně pomalu,
- nejeví jinou agresivitu,
- zachovávají charakter tkáně, ze které vznikly.

Maligní transformace

- může postihnout buňky téměř kterékoliv tkáně,
- klonálním namnožením se tvoří maligní nádory s autonomním, často neomezeným růstem,
- Prorůstají z výchozího ložiska do okolí (invazivní růst),
- poškozují strukturu a funkci orgánu,
- uvolněné nádorové buňky jsou přenášeny lymfatickými a krevními cévy do jiných orgánů – **metastazují**.

Metastazování je, mimo jiné, podmíněno geneticky získanými změnami aktivity proteolytických enzymů a změnou adhezivních molekul buněčného povrchu.

Angiogeneze

Zásadní vlastností jak primárních nádorů, tak metastáz ve vzdálených orgánech, je **schopnost indukovat tvorbu vlastního cévního systému – angiogenezi**. Produkce angiogenních faktorů je podporována jak geny nádorových buněk, tak aktivací obdobných genů v sousedících nenádorových buňkách. Dochází k proliferaci endoteliálních cévních buněk a nové vaskularizaci.

Při vzniku nového vaskulárního systému se podílejí například:

- růstové faktory,
- VEGF (vascular endothelial growth factor),
- bFGF (basic fibroblast growth factor),
- angiopoetin-1.

U zvětšujícího se nádoru dochází

- v jeho centru k nedostatečnému přívodu kyslíku (hypoxii),
- hypoxie aktivuje geny, jejichž produkty podporují angiogenezi,
- na nové vaskularizaci se též podílí přilehlé **mikroprostředí**,
 - signální molekuly přítomné v mimobuněčné matrix,
 - složky imunitního systému,
 - fibroblasty,
 - pericyty (stabilizují cévní stěny a mají schopnost kontrakce).

Kooperace mezi těmito složkami vede buď k proliferaci endoteliálních cévních buněk, nebo naopak k inhibici jejich proliferace. Mezi **inhibitory angiogeneze** patří například tumor necrosis faktor-beta (**TNF-β**).

Délka maligního procesu

Závisí na:

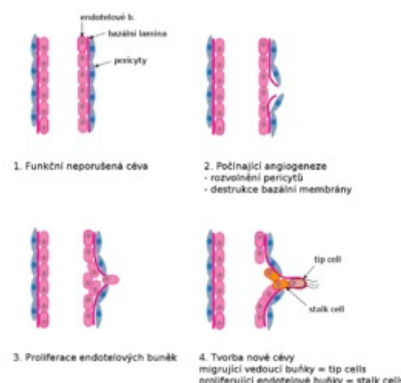
- typu nádorového onemocnění,
- vnitřním prostředí jedince,
- podmínkách vnějšího prostředí.

Malignímu stadiu předchází stadium premaligní.

Polygenní princip vzniku nádorového onemocnění

Genetickou příčinou maligní transformace jsou:

- změny na molekulární úrovni, kdy víceústupňový proces mění normální buňku na nádorovou.
- Jsou to zejména mutace:
 - protoonkogenů;



Mechanismus angiogeneze

- tumor-supresorových genů;
- mutátorových genů.

Protoonkogeny regulují buněčný růst a diferenciaci buněk. Tumor-supresorové geny zejména usměrňují průběh buněčného cyklu. Mutátorové (reparační) geny jsou odpovědné za stabilitu genomu.

Nádorové bujení může být také podporováno okolní tkání; například zánětem, který je provázen produkcí cytokinů, jejichž nadbytek může přispívat k nádorovému bujení.

Postupná kumulace mutací v několika odlišných genech téže buňky způsobí maligní zvrát buňky. Maligní transformace může být zahájena v jediné buňce a klonálním množením buňky s navršeným počtem mutací (viz dále) dochází ke vzniku nádoru (**hypotéza klonálního původu nádoru**; potvrzena pro většinu nádorů). Pro některé typy nádorů jsou známé mutace pro ně specifických genů (marker geny). Kumulace 2-3 mutovaných genů bývá u hematologických malignit; karcinomy a sarkomy vznikají v důsledku kumulace většího počtu mutací (4-6).

V současné době bylo potvrzeno^[1], že nádor může vzniknout ze dvou odlišných mutantních klonů, kdy k maligní transformaci došlo v buňkách v důsledku odlišných mechanismů za pomoci parakrinní signalizace (**nádor vzniká smísením dvou mutantních buněčných klonů**).

Vznik nádorového onemocnění je **komplexní a většinou dlouhodobý proces**

- faktory genetické,
- faktory vnějšího prostředí.

Maligní nádory téhož orgánu mohou u různých jedinců vznikat kumulací mutací v odlišných genech.

Hereditární a sporadický výskyt nádorů

- Většina nádorových onemocnění člověka má v populaci náhodný – sporadický výskyt, to znamená, že mutace genů nastaly v somatických buňkách.
- Frekvence nádorového onemocnění v rodině pak odpovídá populačnímu riziku

Přibližně každý 3. občan v naší republice onemocní některou formou nádoru. Tentýž typ nádorového onemocnění, který se vyskytuje sporadicky, může mít i hereditární výskyt (5 %-10 % nádorových onemocnění). U hereditárního výskytu se může uplatnit genomický imprinting (manifestace určitých genů v závislosti, zda byly přeneseny od otce nebo matky).

Vrozené dispozice vzniku nádorů

Zvýšená frekvence mutací protoonkogenů nebo tumor-supresorových genů u některých osob vzniká defekty v genech odpovědných za reparaci poškození DNA. Selhání funkce těchto genů zvyšuje četnost mutací.

Ataxia telangiectasia – porucha souladu pohybů, zpomalení růstu, neurologické a imunologické poruchy. Četný výskyt leukemií a lymfomů. Extrémní citlivost na Rentgenovo záření; využití rentgenu pro diagnostiku je doporučováno pouze v nezbytných případech.

Bloomův syndrom – nízká porodní hmotnost, extrémně malý vzrůst. Typická vyrážka na obličeji, která se zhoršuje vlivem slunečního záření. Dispozice ke vzniku maligních nádorů.

Fanconiho anémie – rozmanité vrozené anomálie skeletu (malá postava, defekty článků prstů, palce), anomálie gastrointestinálního traktu a centrálního nervového systému a úbytek krvinek (pancytopenie). Vysoké riziko vzniku hematologických malignit (leukemie, lymfomy), též malignit gastrointestinálního traktu a ženských pohlavních orgánů.

Xeroderma pigmentosum – extrémní citlivost na slunění, se kterou souvisí vznik nádorů kůže (karcinomy dlaždicových buněk epitelu, melanomy) ve velmi časném věku (75 % pacientů má nádory kůže do osmého roku života).

Stárnutí organismu a výskyt nádorů

Většina nádorových onemocnění bývá diagnostikována v pokročilejším věku jedince (např. nádory tlustého střeva a konečníku, nádory prsu, nádory prostaty). Existují však i určité typy nádorů se specifickým výskytem v dětském věku a u mladších jedinců (např. retinoblastom, Wilmsův nádor ledvin, leukemie, lymfomy).

Vyšší procento výskytu maligních nádorů u stárnoucích jedinců souvisí s endogenními příčinami, které provázejí stárnutí. Z tohoto hlediska mohou být nádory považovány za geneticky podmíněné onemocnění starých buněk, ve kterých došlo k akumulaci mutací během procesu stárnutí. Frekvenci mutací ovlivňuje jak kvalita životního prostředí, tak endogenní poškození DNA (např. chyby při replikaci DNA). **Pravděpodobnost vzniku mutací s věkem stoupá a schopnost chyby opravit klesá.**

Vyšší frekvence výskytu nádorových onemocnění u starších jedinců může být způsobena **zkrácením telomer**. Eroze telomer jaderných chromosomů somatických buněk může vyvolat změny struktury nebo počtu chromosomů, které vedou buď ke geneticky programované buněčné smrti, anebo mohou být příčinou maligní transformace.

U starších jedinců dochází ke zvýšenému **poškození DNA volnými kyslíkovými radikály**. V průběhu chronologického stárnutí klesá aktivita superoxiddismutasy (podílí se na reakci s volnými kyslíkovými radikály) a následkem toho se volné radikály rozkládají pomaleji. Konečným důsledkem je urychlení degenerativních změn v tkáních.

Imunitní systém a nádorová onemocnění

Imunitní systém jedince může v počátečním stadiu nádorového onemocnění **rozpoznat a eliminovat transformované buňky**, které mají odlišné antigenní determinanty oproti normálním buňkám. V protinádorové imunitě se zejména uplatňuje **imunita zprostředkovaná T-lymfocyty**. Protinádorovou aktivitu vykazují některé **cytokiny**; např. interleukiny, interferony, nádory nekrotizující faktor (TNF alfa, TNF beta). V protinádorové reakci se významně podílejí NK buňky (přírození zabíječi) a kategorie buněk zvaná LAK (heterogenní populace lymfokiny aktivovaných buněk). **Aktivita NK i LAK buněk** není vázána na přítomnost molekul MHC. NK buňky reagují bezprostředně, jsou prvním přirozeným obranným systémem v časných stádiích růstu nádoru.