

NÁDOROVÁ ONEMOCNĚNÍ

Nádorová onemocnění jsou spolu s nemocemi kardiovaskulárního systému nejběžnějšími chorobami v naší populaci a nejčastější příčinou úmrtí. **Nádorové onemocnění** znamená **vznik tkáně, ve které se růst buněk vymkl kontrolním mechanismům buněčné proliferace**. Proliferace nádorových buněk probíhá téměř autonomně. Nádorová onemocnění zahrnují různorodé typy chorobného procesu. Vzhledem k aktivitě proliferace rozlišujeme dva základní typy nádorů - **nádory benigní** (nezhoubné) a **maligní** (zhoubné). **Benigní i maligní nádory** jsou **geneticky podmíněným onemocněním**. S rozvojem molekulární genetiky došlo k objasnění mnoha příčin, které se podílejí na přeměně normální buňky na buňku nádorovou.

Benigní nádory rostou relativně pomalu v **původním ložisku** (nemetastazují). Zachovávají charakter tkáně, ze které vznikly. Po chirurgickém zákroku je ve většině případů pacient vyléčen. **Růst maligních nádorů je invazivní**, tzn. že prorůstají z výchozího ložiska do okolí a poškozují strukturu a funkci orgánu. Uvolněné nádorové buňky jsou přenášeny lymfatickými a krevními cévami do jiných orgánů, kde pokračují ve své proliferaci jako sekundární ložiska - **metastázy**. Maligní transformace může postihnout buňky téměř všech tkání. V zásadě existují tři hlavní typy nádorů: (i) **sarkomy**, které vznikají z mesenchymální tkáně, (ii) **karcinomy**, které vznikají z epitelální tkáně a (iii) **hematopoetické a lymfoidní malignity** (leukémie, lymfomy). Přesnější klasifikace pak zahrnuje místo vzniku (orgán – například nádor močového měchýře, prsu), typ tkáně (dlaždicobuněčný karcinom ústní sliznice) a nebo například klinický stupeň či rychlost progresu (akutní lymfoblastická leukémie).

Morfologický obraz nádorové tkáně může být stručně charakterizován takto: nádory jsou tvořeny proliferujícími nádorovými buňkami (parenchym), pojivovou nenádorovou tkání (stroma) a cévním systémem, jehož vznik nádory samy stimulují (angiogeneze).

Většina nádorových onemocnění bývá diagnostikována v pokročilejším věku jedince (např. nádory tlustého střeva a konečníku, nádory prsu, nádory prostaty). Jsou to takové typy nádorů, které vznikají následkem několika genetických změn v průběhu let. Existují také určité typy nádorů se specifickým výskytem v dětském věku a u mladších jedinců (např. retinoblastom, Wilmsův nádor ledvin, leukémie, lymfomy, viz dále familiární výskyt nádorových onemocnění).

Vypracování techniky **kultivace buněk in vitro** (tkáňové kultury) umožnilo definovat **rozdíly** mezi normálními a maligně transformovanými buňkami na **cytologické úrovni**.

Normální buňky zachovávají **specifický buněčný tvar a typické antigenní determinanty** odpovídající antigenním determinantám tkáně, ze které byla buněčná kultura odvozena. Zachovávají kontrolu množení **kontaktní inhibicí**. Zastaví růst po vzájemném kontaktu, v *in vitro* podmínkách to znamená po vytvoření monolayeru (souvislé jednobuněčné vrstvy pokrývající povrch dna kultivační lahve nebo Petriho misky). Růst buněk je omezený, každá buňka se množí po omezenou dobu, má **omezený počet generací**. Po určitém počtu generací buňka zaniká v důsledku stárnutí buněk (viz Ontogeneza). Normální buňky mají vysoké požadavky na **přítomnost růstových faktorů** v kultivačním mediu (potřebují pro svůj růst stimulaci).

Nádorové buňky mají většinou v *in vitro* podmínkách **neomezenou proliferační aktivitu**, tzn. že vzniká neomezený počet generací, dochází ke ztrátě kontaktní inhibice, transformované buňky rostou v několika vrstvách, buňky bývají přes sebe neorganizovaně nakupené. Buněčná kultura je **nesmrtelná** a při vhodných kultivačních podmínkách je možná její stálá (časově neomezená) kultivace. Nádorové buňky vykazují různé **změny v povrchových antigenech** jako je např. ztráta antigenů kódovaných hlavním histokompatibilitním lokusem, exprese nových, pro daný nádor specifických antigenů a nebo exprese fetálních antigenů (viz dále Imunogenetika - imunologie a nádorový růst). Mají **nižší požadavek** na množství proteinových **růstových faktorů** v kultivačním mediu.

Cytogenetická charakteristika nádorového růstu

Normální somatické buňky mají **diploidní počet chromosomů**. U nádorových buněk bývá **změněný jak počet chromosomů tak i jejich struktura** (numerické a strukturní aberace).

U maligních buněk bývá **heteroploidní chromosomální výbava** (aneuploidie, polyploidie). Chromosomy transformovaných buněk vykazují často **náhodné**, ne vždy jednoznačně definovatelné strukturní aberace. U některých nádorových onemocnění se vyskytují pro ně typické **nenáhodné** (systematicky se opakující) **strukturní aberace**, například translokace.

Stanovení chromosomálních odchylek v nádorové tkáni je v některých případech **diagnostickým a též prognostickým markerem nádorového onemocnění**. Chromosomální výbava, tzn. počty chromosomů a přestavby, mohou vypovídat o progresi onemocnění. **Charakteristické chromosomální změny jsou vodítkem pro volbu terapie**. Detekce typických chromosomálních aberací je u některých nádorových onemocnění i kritériem pro posouzení úspěšnosti léčby. Např. vymizení marker chromosomu z kostní dřeně pacienta s chronickou myeloidní leukémií znamená remisi onemocnění po úspěšné léčbě.

V dnešní době je možné u některých nádorových onemocnění, jako jsou např. hematologické malignity, metodami molekulární genetiky spolu s cytogenetickými metodami zachytit i zbytkové (residuální) množství nádorových buněk.

Mechanismus maligní transformace

Jak bylo již uvedeno výše, vlastní příčinou maligní transformace (vznik rakovinných buněk) jsou změny na molekulární úrovni. Maligní transformace může začít v jediné buňce. Může postihnout buňky téměř kterékoliv tkáně a následně pak jejich klonálním namnožením vzniká maligní tkáň (nádor) s autonomním, často neomezeným růstem. Klonální množení znamená, že všechny buňky vznikly z jedné výchozí buňky.

Přeměna normální buňky v buňku nádorovou je většinou **vícetupňový proces, při kterém dochází v buňce ke kumulaci mutací** v určitých genech. To znamená, že v DNA dojde postupně k několika různým mutacím v různých genech, které ve svém výsledku způsobí maligní zvrát buňky. K vlastnímu malignímu zvratu dojde tedy až po premaligním stádiu.

Změna genetické informace v jediném genu podílejícím se na regulaci buněčné proliferace tedy nevede ihned ke vzniku nádorového onemocnění. Vznik nádorového onemocnění je komplexní a většinou dlouhodobý proces (závisící mimo jiné na typu nádoru), na kterém se podílejí jak faktory genetické, tak faktory vnějšího prostředí.

Za regulaci a kontrolu buněčné proliferace jsou odpovědné zejména tři skupiny genů: protoonkogeny a tumor-supresorové (nádory suprimující) geny, které mají zásadní význam pro regulaci buněčného dělení, a dále pak mutátorové geny, které kontrolují stabilitu genomu (podílejí se na opravách chyb získaných během replikace). Přeměna buňky v buňku nádorovou je tedy vyvolána mutacemi v protoonkogenech, tumor-supresorových genech a mutátorových genech. Mutace vedou k **nekontrolovanému množení transformovaných buněk**, což je **hlavní rys maligního zvratu**.

Onkogenetika

Maligní nádory se mohou vyskytnout v rodině **sporadicky** (náhodný výskyt u člena rodiny) nebo existuje v rodině opakovaný výskyt téhož typu nádor(ů) **u mnoha členů rodiny (familiární výskyt)**. V obou případech je onemocnění zhoubným nádorem genetickým onemocněním. Mutace vedoucí ke zhoubnému bujení mohou **(i)** aktivovat zvýšenou funkci protoonkogenu (viz dále), **(ii)** vést ke ztrátě funkce genu (např. mutace tumor-supresorových genů, viz dále), **(iii)** vyvolat nesprávnou expresi genu chromosomovou translokací, nebo **(iiii)** vést ke vzniku chimérického genu chromosomovou translokací. Na vzniku maligní

transformace se dále podílejí epigenetická potlačení exprese klíčových genů (viz Epigenetika) jako jsou např. geny kontrolující průběh reparace poškozené DNA.

Protoonkogeny

Protoonkogeny (c-onc) jsou vysoce evolučně konzervované geny, které řídí důležité funkce regulující buněčný růst a diferenciaci buněk. Do současné doby bylo identifikováno více než 150 protoonkogenů. **Regulují buněčnou proliferaci na všech úrovních signálních drah.** Produkty protoonkogenů jsou růstové faktory, receptory růstových faktorů, molekuly s proteinkinasovou aktivitou (tzn. regulují fosforylaci, například fosforylují tyrosin, serin nebo threonin). Jsou odpovědné za přenos signálů mezi buňkami. To znamená z membrány cytoplasmou do jádra. Další molekuly podílející se na regulaci buněčné proliferace v jádře působí jako tzv. transkripční faktory. Ovlivňují transkripci cílových genů vazbou s DNA v oblasti jejich promotoru (viz Buněčná signalizace).

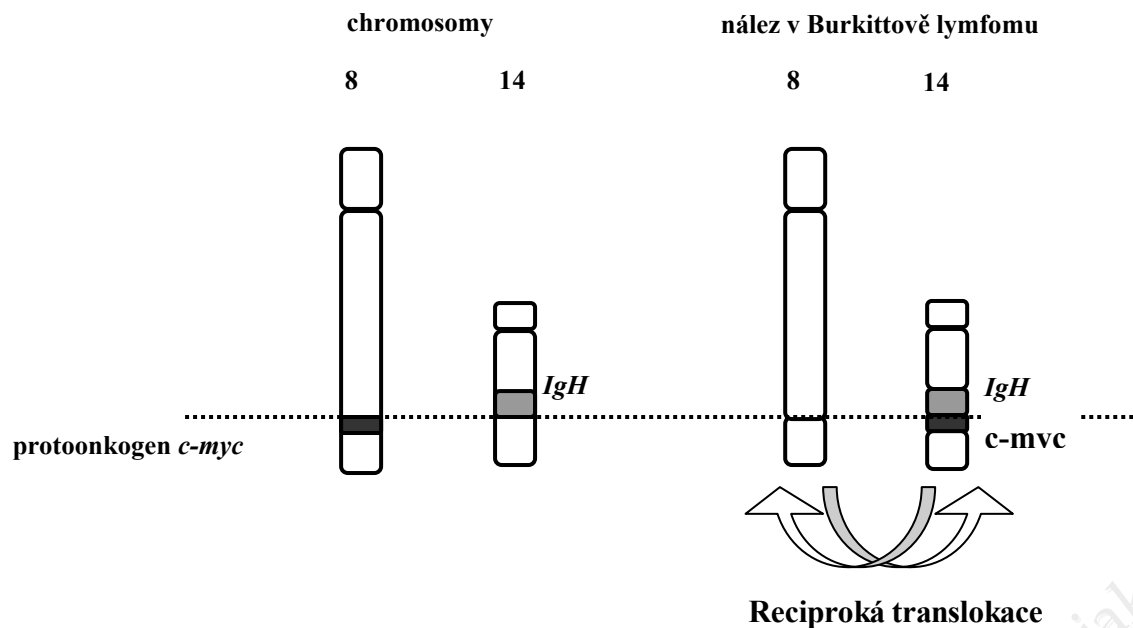
Mutace mění protoonkogeny na **onkogeny – geny, které se podílejí na vzniku nádorových buněk.** Jejich produkty (onkoproteiny) jsou odpovědné za změny regulace buněčné proliferace. Změna v jednom z párových protoonkogenů na homologních chromosomech je dostatečná k tomu, aby došlo ke změně regulace buněčné aktivity. **Mutace protoonkogenů mají charakter dominantní mutace.** Mutace protoonkogenů vznikají u většiny z nich **v somatických buňkách – mutace somatické.**

Mutace protoonkogenů mohou zasáhnout přímo gen nebo mohou zasáhnout regulační oblasti genu. Mutace mají aktivační charakter, tzn. mohou vyvolat změnu v regulaci intenzity transkripce (tj. přepisu informace z DNA), která vede ke změně **množství tvořeného produktu** (kvantitativní změna). Zvýšené množství produktu (například růstového faktoru) vyvolá zvýšení podnětů pro množení buněk. Tento typ mutací mění funkci anebo expresi genu a **vede ke stimulaci buněčného dělení a proliferace.**

V genomu některých zhoubných nádorů se vyskytují duplikace až tandemové multiplikace určitého genu. Takový typ mutace existuje například v nádorech mozku dětí (neuroblastomu). Zmnožení genetické informace (gen *N-myc*) vede k nadbytečné tvorbě produktu multiplikovaného genu. Následkem toho dochází k nekoordinovanému množení buněk posílením signálu, který reguluje mitotickou aktivitu buněk.

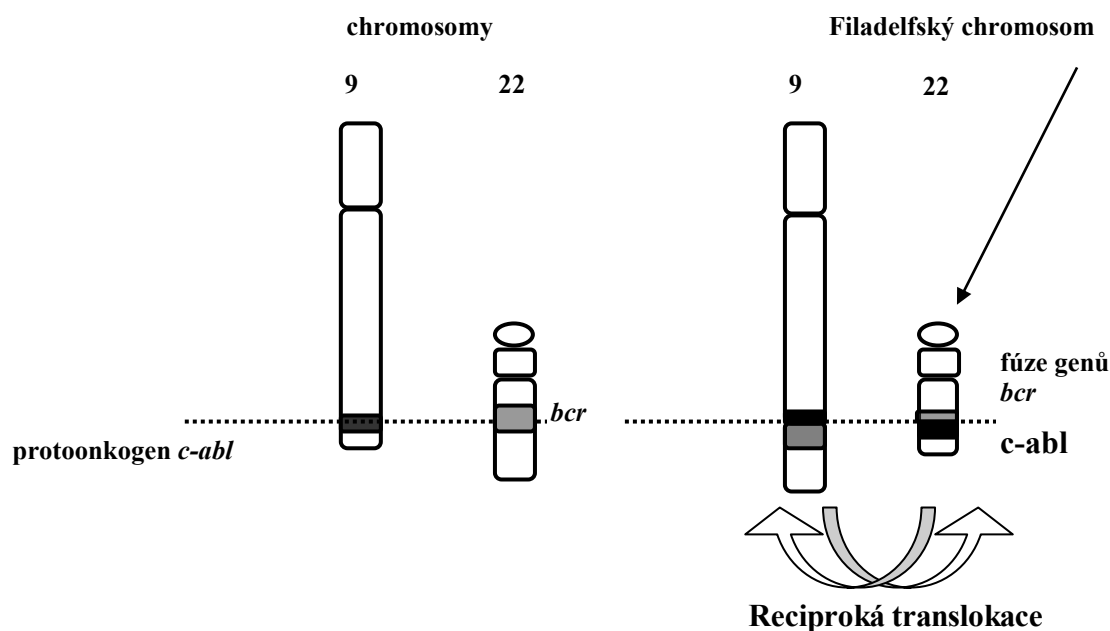
Také u hematologických malignit se vyskytují, mimo jiné, charakteristické chromosomální mutace, které vedou ke změnám funkce určitých protoonkogenů. **Translokace** mezi chromosomy 8 a 14 vede k **přemístění protoonkogenu *c-myc*** z dlouhého raménka

chromosomu 8 na q raménko chromosomu 14, a to do blízkosti genu, který kóduje těžký řetězec imunoglobulinů (IgH, viz Imunogenetika). Protoonkogen *c-myc* se tak dostává **pod vliv regulační oblasti** tohoto **vysoce transkripčně aktivního genu** a dochází i k navýšení jeho transkripce (kvantitativní změna). Zvýšené množství produktu genu *myc* je jednou z příčin maligní transformace B lymfocytů za vzniku Burkittova lymfomu.



Jiným typem mutace je **změna struktury genu** v důsledku translokace (vzniká fúzní, chimerický gen), což má za následek syntézu **změněného produktu** (onkoproteinu) (kvalitativní změna), který je příčinou poruchy regulace množení buněk.

Příkladem je reciproká translokace mezi chromosomy 9 a 22, která vede ke vzniku tzv. Filadelfského chromosomu, chromosomálního markeru u většiny pacientů s chronickou myeloidní leukémií. Zlom na chromosomu 9 oddělí část protoonkogeny *c-abl*, která je translokací přemístěna a připojena k části genu *bcr* na chromosomu 22, ve kterém také došlo ke zlomu. Přestavbou chromosomu 22 vzniká Filadelfský chromosom nesoucí fúzní gen *bcr-abl* s onkogenním potenciálem.



Tumor-supresorové geny

Jsou to **buněčné geny**, jejichž produkty se podílejí na pozastavení množení buněk. Uplatňují se zejména v regulaci trvání interfáze.

Mutace v obou alelách určitého tumor-supresorového genu na homologním páru chromosomů vede k poruše regulace buněčného cyklu. **Mutace v tumor-supresorových genech mají recesivní charakter.** Nádorové supresorové geny přestávají plnit svou funkci, když oba chybí (příčinou je např. delece - ztráta části chromosomu), nebo je u obou změněna jejich struktura (mutací měnící smysl genetického zápisu) a nebo při kombinaci obou typů mutací.

Rodinný a sporadický výskyt nádorového onemocnění

Mutace tumor-supresorových genů vznikají především v **somatických buňkách**, ale s tím rozdílem, že v buňce musí nastat mutace v obou genech na homologním páru chromosomů. Na rozdíl od protoonkogenů (s výjimkou tří dosud známých), však jeden **mutovaný tumor-supresorový gen může být zděděn (mutace zárodečná).**

Pokud mutace v tumor-supresorových genech nebo mutátorových genech (viz dále) vzniknou pouze v určitých somatických buňkách, nalezneme je pak jen v buňkách nádorové tkáně.

Z pohledu výskytu nádoru v populaci mluvíme v takovém případě o **sporadickém výskytu** nádorového onemocnění a proto výskyt nádorového onemocnění v rodině odpovídá populačnímu riziku vzniku nádorového onemocnění.

Pokud je však jedna mutovaná alela genu, který se podílí na maligní transformaci, zděděna od jednoho z rodičů, mluvíme o **familiárním výskytu** nádorového onemocnění, tzn. o **děděné predispozici k určitému typu nádorového onemocnění. Děděné mohou být nejen mutace v tumor-supresorových genech, ale i v mutátorových genech** (viz dále). **Mutace se vyskytuje ve všech buňkách organismu, manifestuje se však jen v určité tkáni** (v závislosti na konkrétním genu). Výskyt určitého typu nádoru v rodině je pak vyšší než je jeho výskyt v populaci. Z celkového množství nádorových onemocnění přibližně 5 - 10% má dědičný charakter. Tentýž typ nádorového onemocnění se může vyskytovat sporadicky, nebo mít familiární výskyt.

Z hlediska formální genetiky se výskyt dědičně predisponovaných nádorů jeví jako dědičnost autosomálně dominantní s neúplnou penetrancí. To znamená, že jen u některých jedinců, kteří zdělili mutovanou alelu vznikne nádorové onemocnění. U případů s familiárním výskytem nádorů je zděděna jedna mutovaná alela příslušného tumor-supresorového genu a nebo mutátorového genu, kterou nesou všechny buňky individua. Mutace druhé alely nastane v somatické buňce.

Pro familiární výskyt nádorů je charakteristické postižení více členů rodiny stejným typem nádoru a časnější vznik nádorového onemocnění. Výskyt bývá bilaterální nebo multifokální (bilaterální neurinom akustiku, retinoblastom v obou očích, bilaterální nádor prsu), nádorové onemocnění se během života jedince může opakovat. Přítomnost zděděné mutace ve všech buňkách organismu může někdy vést i ke vzniku nádorů různých orgánů (např. karcinom prsu + malobuněčný nádor plic nebo nádor ovarií). Výskyt jednoho nádoru pak může upozornit na riziko vzniku dalšího nádoru.

Jeden z detailně prostudovaných tumor-supresorových genů z pohledu sporadického a familiárního výskytu nádorového onemocnění je gen *Rb*, kdy mutace v tomto genu podmiňují vznik nádorů retiny (**retinoblastom**). Příkladem mutované formy genu je například mikrolece. Při sporadickém výskytu obě mutace vznikají s určitým časovým odstupem v buňkách retiny. Při familiárním výskytu je mutace na jednom z párových chromosomů

zdeděna od postiženého rodiče a je tedy přítomna ve všech somatických buňkách potomka. Druhá mutace vznikne v buňce (nebo i více buňkách) retiny. Retinoblastom je léčitelné onemocnění pokud je včas diagnostikováno. Nádory jsou odstranitelné laserovými paprsky.

V rodinách s familiárním výskytem určitého nádorového onemocnění je možné řadou přímých a nepřímých molekulárně genetických metod detekovat přítomnost zárodečné mutace. Vyšetření může být jak prenatalní tak postnatalní a je zaměřené na geny, které jsou vázány s příslušným nádorovým onemocněním (tumor-supresorové geny, mutátorové geny). Zde je nutné mít na paměti, že zárodečná mutace je pouze prvou mutací v řadě (premaligní stádium), která zahájí **vícetupňový proces měnící buňku na buňku nádorovou**. Postupně dojde k několika různým mutacím v různých genech, které ve svém výsledku teprve způsobí maligní zvrát buňky.

Vícetupňový proces maligní transformace lze dobře demonstrovat **na karcinomu tlustého střeva s předcházející polypózou střevní sliznice**. Genetické změny, které postupně vedou ke vzniku karcinomu tlustého střeva je možné zjednodušeně popsat takto:

1. stupeň: normální epitel se mění na hyperplastický po ztrátě obou alel tumor-supresorového genu *APC* (adenomatous polyposis coli) na chromosomu 5;
2. stupeň: následuje vznik časných adenomů (menších než 1 cm) vlivem hypometylace DNA;
3. stupeň: mutace protoonkogenu (onkogen *K-ras*) vede ke střednímu adenomatóznímu stádiu (adenomy nad 1 cm);
4. stupeň: ztráta (mutace = delece) tumor-supresorového genu (*DCC*) na chromosomu 18 zhoršuje stav střevní sliznice do pozdního stádia polypů.

Do této doby je stav hodnocen jako benigní. Zvrát ze stádia benigního do maligního a pozdější vznik metastáz je provázen akumulací dalších genetických poškození. U 75% karcinomů tlustého střeva je to ztráta funkce tumor-supresorového genu *TP53* na chromosomu 17. Tento gen má výjimečný význam pro kontrolu buněčného cyklu (viz Buněčné dělení – regulace buněčného cyklu). Je označován jako "strážce genomu". Gen *TP53* reaguje na poškození DNA dočasným zastavením buněčného cyklu v prvním kontrolním bodě mezi G1 a S fází a umožní tak reparaci DNA.

Vznik karcinomu tlustého střeva je sled mutací, který je dáván do souvislosti s působením látek s mutagenními vlastnostmi obsaženými v potravě.

Uvádíme několik dalších tumor-supresorových genů asociovaných se vznikem určitých nádorových onemocnění.

Vybraná nádorová onemocnění asociovaná s mutacemi tumor-supresorových genů			
Gen	Chromosom	Mechanismus působení	Lokalizace nádoru
<i>Rb-1</i>	13q14	Regulace buněčného cyklu	oči (retinoblastom), kosti, prsa, plíce, močový měchýř, prostata
<i>WT1/WT2</i>	11p13	Regulace buněčného cyklu	Wilmsův nádor ledvin a nádory dalších orgánů urogenitálního traktu
<i>TP53</i>	17p13	Pozastavení cyklu v G1 fázi, transkripční faktor	různé typy nádorů (cca 50% všech má mutace <i>TP53</i>)
<i>APC</i>	5q21	Regulace hladiny β -kateninu (složka cytoskeletu), buněčné proliferace a buněčná adheze	tlusté střevo (FAP - familiární adenomatózní polypóza; sporadické kolorektální karcinomy), a nádory dalších orgánů
<i>BRCA1</i> <i>BRCA2</i>	17p21 13q12-q13	Opravování dvouvláknových zlomů DNA	prsa, ovaria, prostata, larynx, zažívací trakt, pankreas

Mutátorové geny

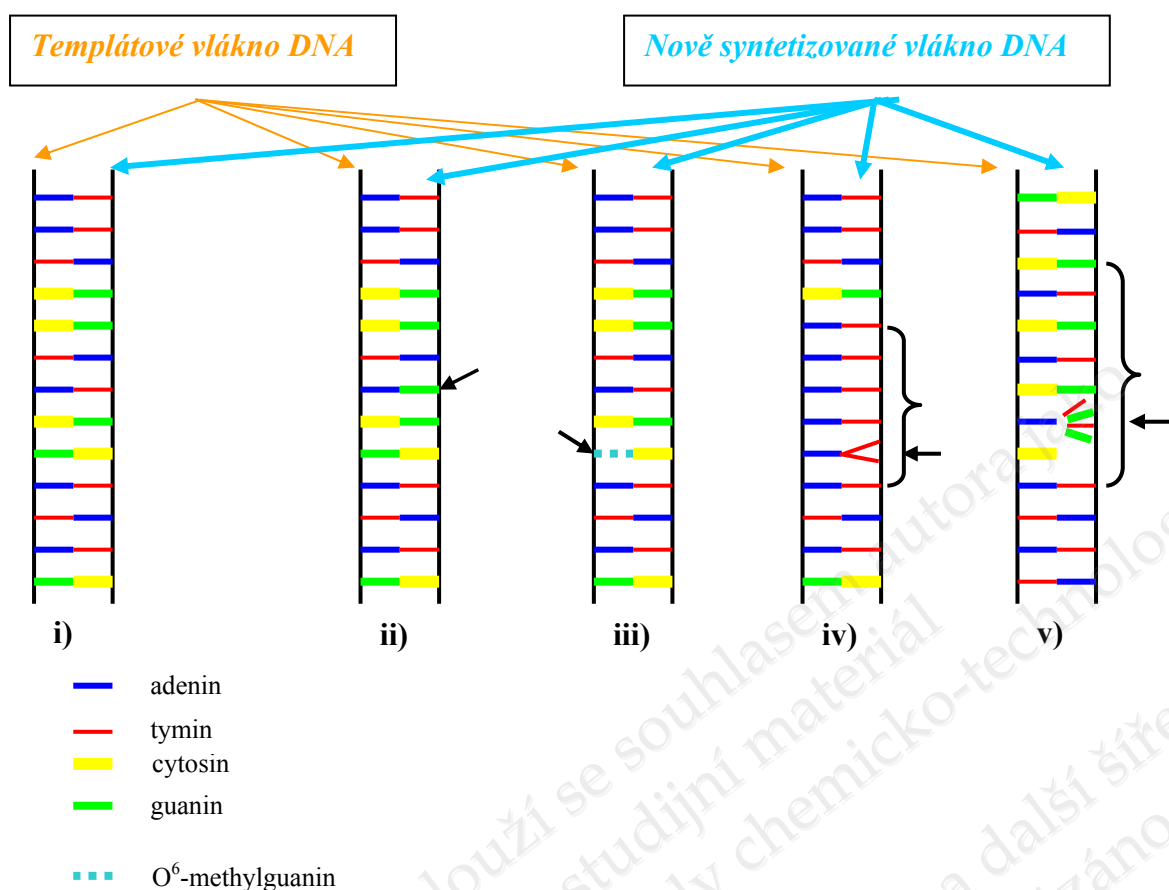
Mutátorové geny (MMR geny) kontrolují stabilitu buněčného genomu. Odpovídají za opravy (reparace) chyb v DNA vznikajících během replikace. Mutace těchto genů vedou k hromadění a udržování mutací v buňce jako je **nesprávné párování purinů a pyrimidinů, modifikace templátu mutagenem a následné chybné párování, nesprávná registrace počtu nukleotidů v repetitivní sekvenci polyA** nebo v repetitivní sekvenci dinukleotidů $(CA)_n$ (viz následující obrázek). Mají charakter **recesivní mutace**, obdobně jako mutace tumor-supresorových genů. Zvýšená frekvence a kumulace těchto mutací v buňce je příčinou maligní transformace. Mutace mutátorových genů se ve fenotypu projevují nestabilitou délky mikrosatelitních lokusů (viz Molekulární genetika). Mutace v reparačních genech zvyšují 100x - 1000x frekvenci mutací v genomu.

Nejvíce prozkoumané geny opravy DNA lidského genomu jsou **geny *hMSH2*, *hMSH6*, *hMLH1*, *hPMS1*, *hPMS2***. Pokud jsou mutované současně alespoň dva z výše zmíněných genů, podmiňují **vznik nepolypózních karcinomů tlustého střeva (HNPCC – human nonpolyposis cancer of colon; sporadický i familiární výskyt)** a i dalších typů nádorů (nádory ovarií, glioblastomy, karcinomy endometria). Pro **některé kombinace mutací** je typický **vznik Turcotova syndromu**. Turcotův syndrom je klinicky charakterizován jako koincidence

familiárního výskytu primárních nádorů tlustého střeva s nádory centrálního nervového systému, případně i s leukémií.

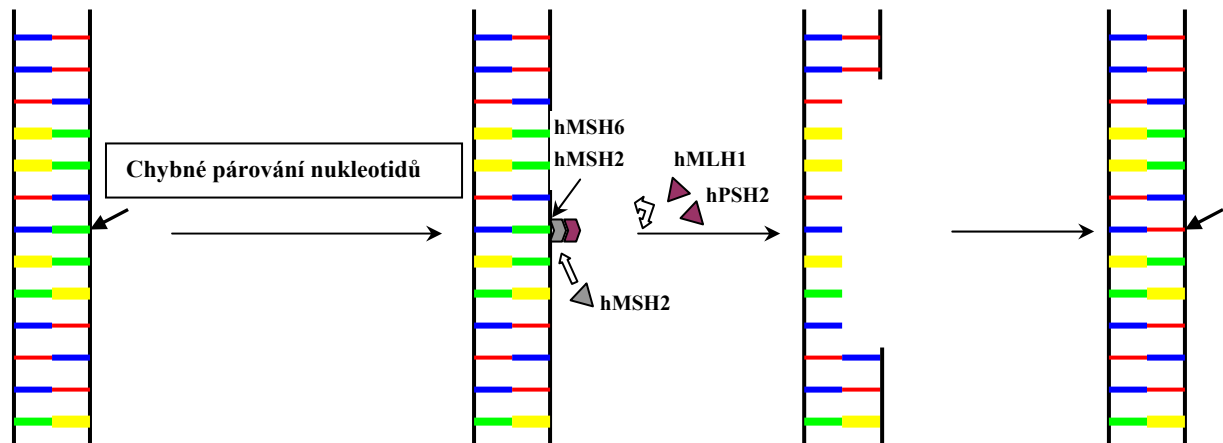
Obrázek znázorňuje typy spontánních mutací, které vznikají během replikace, mutace jsou označené šipkou.

- | | |
|------|---|
| i) | dvoušroubovice DNA – párování purinů a pyrimidinů |
| ii) | chybné párování nukleotidů během replikace |
| iii) | modifikace templátu mutagenem a následné chybné párování |
| iv) | nesprávná registrace počtu nukleotidů v repetitivní sekvenci polyA |
| v) | nesprávná registrace nukleotidů v repetitivní sekvenci dinukleotidů (CA)_n |



Na opravách nesprávného párování nukleotidů po replikaci DNA se podílejí produkty mutátorových genů (viz následující obrázek). Následující obrázek znázorňuje situaci, kdy došlo k chybnému párování adeninu s guaninem namísto s tyminem. Produkty mutátorových

genů, ve vzájemné kooperaci, chybné párování basí rozpoznají, iniciují vystřížení chybného úseku nově syntetizovaného vlákna příslušnými enzymy a podle templátu DNA zařazení odpovídajících nukleotidů.



Mutagenní faktory vnějšího prostředí a geny sekundárně ovlivňující vznik nádorů

Vznik nádorů mimo výše uvedené geny sekundárně ovlivňují (i) geny řídící přeměnu chemických látek, (ii) geny pro reparaci DNA, (iii) geny imunitní odpovědi.

Změny v genech regulujících buněčný růst jsou vyvolány faktory vnějšího prostředí (mutageny), které jsou členěny na (i) chemické látky, (ii) fyzikální vlivy, (iii) biologické vlivy (viz též kapitola Mutace a reparační mechanismy).

Chemické látky

Většina kancerogenně působících chemických látek je v organismu aktivní až po jejich přeměně na vlastní kancerogeny. Metabolická aktivace je základním předpokladem kancerogenního účinku, který pak nastává po interakci kancerogenu s DNA. Při metabolické aktivaci chemických látek se uplatňuje individuální genetická dispozice jedince (fyziologické odchyly metabolismu), která následně ovlivňuje frekvenci nádorových onemocnění.

Dobře prozkoumaná interakce chemických látek a genetických faktorů je na úrovni třídy enzymů metabolizujících chemické sloučeniny, mezi které patří celá řada léků. Jsou to enzymy, jako např. cytochrom P-450, kódované rodinou genů *CYP*. V lidském genomu jich existují desítky až stovky. Geny rodiny *CYP* (např. gen kódující cytochrom P-450) jsou polymorfní a proto v populaci vzniká variabilita v metabolismu léků.

Geneticky podmíněná schopnost jedince detoxikovat škodlivé látky, která ovlivňuje individuální vnímavost k chemicky indukovaným nádorům, může být vysvětlena na příkladu vlivu kouření na výskyt plicních nádorů. Účinek enzymu AHH (aryl hydrocarbon hydroxylase) pro metabolismus polycyklických uhlovodíků cigaretového kouře na konečné kancerogenní produkty je geneticky kontrolován. Při geneticky podmíněné vysoké aktivitě enzymu jsou kuřáci více ohroženi vznikem plicních nádorů. V lidské populaci je podstatně méně jedinců resistentních ke kancerogennímu účinku cigaretového kouře, tzn. s nízkou aktivitu AHH.

Fyzikální vlivy

Záření (ionizující záření, UV záření) zvyšuje riziko výskytu některých typů nádorů (např. leukémií, nádorů kůže). Poškozuje DNA, vyvolává zejména zlomy a přestavby chromosomů nebo chromatid. Významným preventivním opatřením snižujícím riziko vzniku maligních nádorů je omezení slunění a v klinické praxi omezení rentgenologických vyšetření.

Pro chemické sloučeniny i zářením platí, že jejich kancerogenní aktivita je ovlivněna genomem jedince a teprve interakce s jedinečnou sadou alel (genů) určuje charakter a rozsah poškození. Např. záření zvyšuje riziko výskytu nádorů zejména u jedinců s **vrozenými defekty reparace DNA** (viz kapitola Mutace a reparační mechanismy).

Biologické vlivy

Do skupiny nádorů vyvolaných biologickými vlivy patří nádory virové etiologie. Komplexní biologický faktor navyšující výskyt nádorových onemocnění je stárnutí organismu (viz Ontogeneza).

Maligní zvrát buňky nastává, když nedojde ke kompletní virové replikaci, to znamená, že nedojde k lýze buňky a uvolnění virových partikulí. Virový genom je pak včleněn do buněčné DNA a působí zde jako mutagen. **Mutagenní účinek virů** může vyvolat změnu genetické informace v DNA hostitelské buňky buď (a) **vlastními geny** (vnese do genomu buňky virový onkogen, nebo svými regulačními geny zvýší transkripci buněčných protoonkogenů) nebo (b) **vyvolá bodovou mutaci nebo chromosomální přestavbu** (např. translokaci), která ovlivní regulaci buněčného dělení.

Do současné doby byly identifikovány tyto viry vyvolávající nádory u lidí:

Retroviry (RNA viry s charakteristickou schopností reverzní transkripce); HIV-1 virus je asociován s výskytem Kaposiho sarkomu a B-lymfomu a další lidský retrovirus HTVL-1 je příčinou vzniku T buněčné leukémie.

DNA viry ze čtyř odlišných rodin DNA virů - **herpesviry, hepadnaviry, papovaviry (papillomaviry) a adenoviry.**

DNA viry s jednoznačně prokázaným vztahem k maligní transformaci jsou lidské papillomaviry (HPV), které jsou např. příčinou vzniku karcinomu děložního čípku, papillomatózy hrtanu a dlaždicobuněčného karcinomu ústní sliznice. Také je potvrzena souvislost mezi chronickou infekcí virem hepatitidy B (hepadnaviry) a zvýšeným výskytem hepatocelulárního karcinomu.

Jedním z nejvíce studovaných nádorů virové etiologie u lidí je Burkittův lymfom a nasofaryngeální karcinom. Jejich vznik je podmíněn mutagenním účinkem viru Epstein - Barrové (EBV) ze skupiny herpesvirů. Burkittův lymfom je značně rozšířen u dětí na území rovníkové Afriky. Vysoký výskyt malárie vede ke snížené obranyschopnosti a zejména děti predisponuje ke zvýšenému výskytu lymfomů. Na našem území EBV virus vyvolává infekční mononukleózu.

Nádory s virovou asociací se často vyskytují u více členů rodiny díky určitému životnímu stylu (hygienické návyky a podmínky, dietetické návyky a pod.). Někdy je zaznamenáván jejich specifický územní výskyt.

Imunitní systém a nádorová onemocnění

U nádorových onemocnění obecně platí, že **imunitní reakce jedince má důležitou úlohu při vzniku a progresi maligního procesu** (viz kapitola Imunogenetika). Imunitní systém jedince může v počátečním stádiu nádorového onemocnění rozpoznat a eliminovat transformované buňky v důsledku nově vzniklých antigenních determinant, které nádorové buňky odlišují od normálních buněk.

Některé antigenní determinanty nádorových buněk jsou typické pro určitý typ nádoru. Jsou to tzv. **nádorové markery** a lze je využít při diagnostice nádorového onemocnění. Je však nutné mít na zřeteli, že nálezy nádorových markerů nejsou specifickou diagnostickou metodou. Mezi nádorové markery patří i některé enzymy a hormony, jejichž přítomnost je do určité míry typická pro určité nádorové onemocnění. Např. specifický prostatický antigen (PSA) je citlivý marker u karcinomu prostaty. Kyselá fosfatasa (prostatická frakce) je enzym, který je asociovaný s metastazujícím karcinomem prostaty. Některé antigeny vyskytující se

u melanomů (např. MAGE, Melan-A) jsou významným diagnostickým markerem. Hepatomy (nádory jater) sekretují alfa-fetoprotein (AFP), buňky karcinomu tlustého střeva karcinoembryonální antigen (CEA), které nejsou sekretovány normálními buňkami (nebo jen v minimálním množství).

Imunologická reakce jedince je záležitost genetické dispozice. **Snížená imunologická reakce** může být také uměle navozena při některých léčebných zákrocích (např. po transplantacích použitím imunosupresiv). U imunosuprimovaných pacientů, obdobně jako při vrozené imunodeficienci, je zvýšený výskyt maligních nádorů ve srovnání s jejich výskytem v populaci. Imunosuprese může být vyvolána i stresem, malnutricí (nedostatečnou výživou), vlivem alkoholu a má pak také vliv na **zvýšený výskyt určitých nádorových onemocnění**.

Posílení imunitního systému jedince při léčbě nádorových onemocnění je významnou podpůrnou složkou terapie. Jednou z možností je imunoterapie produkty imunitního systému. U některých nádorových onemocnění (např. Grawitzův nádor ledviny, některé leukémie, maligní melanom) se k léčbě úspěšně používají rekombinantní cytokiny, které posilují buněčnou imunitu (viz Imunogenetika). Je to např. interleukin 2, interferon alfa a další. Jejich podávání omezuje systémová toxicita. Další perspektivní směr imunoterapie je vývoj nádorových vakcín pro vybraná nádorová onemocnění. Existují další strategie imunoterapie, které se zatím spíše nacházejí ve stadiu výzkumu, případně klinických studií.

Preventivní opatření a směry terapie

Zásadní podmínkou úspěšné léčby maligních nádorů je časná diagnóza a včasná terapie. K časně diagnóze přispívá identifikace osob se zvýšeným rizikem nádorového onemocnění a jejich preventivní prohlídky (viz dále). Volba terapie závisí na typu nádorového onemocnění. **V současnosti se stále více klade důraz na cílenou terapii s ohledem na genotyp buněk nádorové tkáně.**

Mezi preventivní opatření v indikovaných případech (například při familiárním výskytu nádorového onemocnění) patří pravidelná diagnostická vyšetření. Je to například endoskopie u nádorů zažívacího traktu, mamografie a sonografie u nádorů prsu, ovarií, močového traktu atp. Za preventivní opatření jsou považovány profylaktické chirurgické zákroky (například u adematózní polypózy – odstranění téměř celého tlustého střeva). Úprava životního stylu, včetně diety, je uznávanou prevencí.

Terapie nádorových onemocnění vyžaduje komplexní přístup. Vedle dnes už klasické kombinace chirurgického zákroku, chemoterapie, případně hormonální terapie a radioterapie, se na specializovaných pracovištích vypracovávají strategie imunoterapie a genové terapie.

Při medikamentózní léčbě maligních nádorů se používají převážně cytostatika, jejichž účinek je založen na zástavě syntézy DNA, přímém poškození DNA a inhibici mitózy. Vzácněji se využívají inhibitory proteosyntézy a látky poškozující buněčné membrány. Kromě klasických cytostatik se uplatňují i bioaktivní látky jako jsou např. hormony, interleukiny, interferony a vitamíny.

Běžný způsob léčby je kombinovaná terapie, tzn. současné nebo následné podávání několika chemoterapeutik. Tak lze dosáhnout lepších léčebných výsledků než jednlékovou terapií a zpomalit vznik rezistence k podávanému léku.

Klasická chemoterapie namířená proti proliferujícím nádorovým buňkám není specifická. Postihuje i dělicí se buňky ostatních tkání. Dávky cytostatika jsou proto limitovány jeho toxicitou pro normální tkáň. Naproti tomu omezení dávky cytostatika v důsledku vedlejších toxických účinků může u nádorových buněk vyvolávat rezistenci.

V současné době probíhá intenzivní výzkum nových strategií použitelných v léčbě nádorových onemocnění. Cílem je dosažení vysoké afinity k nádoru a relativně nízké toxicity pro ostatní tkáň. Jako velmi nadějná strategie protinádorové léčby se jeví inhibice angiogeneze v nádorové tkáni, kterou nádorové buňky indukují geneticky řízenými signálními drahami.

Genová terapie je technika, při které je do nádorové buňky nebo buňky jiného typu začleněn funkční gen, který vnese novou informaci vedoucí k terapeutickému účinku jako je například likvidace nádorových buněk, posílení protinádorové imunitní odpovědi atp. Genová terapie by mohla být v budoucnu kauzální terapií nádorových onemocnění.

Tento dokument slouží se souhlasem autora ke studiu oborů Vysoké školy chemicko-technologické v Praze. Jeho použití k jiným účelům a další šíření bez souhlasu autora je zakázáno.