

Mechanismy rozvoje nádorových onemocnění

Charakteristika vzniku a růstu nádoru

Pro růst nádoru, stejně jako pro zdravou tkáň, platí, že je dán vztahem (**rovnováhou**) buněčného dělení a buněčné smrti.

- **růst nádoru není lineární**, závisí na přísunu kyslíku a živin – zprostředkovaně tedy na genetických a epigenetických změnách, které vedou ke stimulaci nádorové angiogeneze a uniknutí apoptóze, a na interakci s nádorovým stromatem, která vede také ke stimulaci nádorové angiogeneze a k invazi nádoru.
- **nádorová kmenová buňka** – prvotní nádorová populace vzniká nejspíše z tkáňově specifické buňky kmenové nebo jí blízké buňky progenitorové

Vlastosti, které potřebuje nádorová buňka získat pro metastazování:

1. schopnost **uvolnění od stromatu**
2. **angiogeneze** – proniknutí cév do nádoru a proniknutí nádoru do cév (odlišnost nádorových cév)
3. schopnost **adheze**
4. tolerance **hypoxie**

Regulace angiogeneze, metastazování

Angiogeneze

- **angiogeneze** = použití/stimulace endoteliálních buněk z existujících cév
- **vaskuloneogeneze** = aktivace prekursorů endoteliálních buněk
- může být nadměrná i nedostatečná, což vede k řadě patologií (revmatoidní artritida, slepota, psoriáza, zhoubné nádory, sklerodermie, vředová choroba, sterilita)
- v **regulaci** angiogeneze a vaskuloneogeneze se uplatňují **aktivátory** (růstové faktory – VEGF, PIGF, FGF, EGF a další) a jejich receptory a **inhibitory** (především statiny) a jejich receptory
- exprese především proangiogenních faktorů může být regulována řadou onkogenů, exprese především antiangiogenních faktorů může být regulována tumor supresorovými geny
- tvorba nové cévy sestává z několika kroků (narušení bazální membrány, proliferace, migrace, zrání) a uplatňuje se v ní jak stimulace, tak inhibice angiogeneze
- **nádorové cévy** nemají typickou strukturu – podstatnou část stěny mohou tvořit přímo nádorové buňky – možnost metastazování
- v nádorové angiogenezi se významně uplatňuje interakce buněk nádorového stromatu a sousedící tkáně (nádorové mikroprostředí)
- **inhibice angiogeneze** (a obecně i dalších drah v buňce) může probíhat na několika úrovních: inhibice růstového faktoru (protilátka), inhibice akceptorového místa receptoru (protilátka), inhibice funkční domény receptoru (tyrozinkinázové inhibitory), inhibice down-stream drah, inhibice faktorů vytvářejících iniciální podmínky pro zahájení angiogeneze (inhibice matrixmetaloproteináz)

Metastazování

Nádorová populace je monoklonální, ale heterogenní.

Tvorba metastáz probíhá v několika krocích, pro jejich naplnění musí nádor získat požadované vlastnosti:

1. *angiogeneze,*
2. *schopnost motility,*
3. *intravazace,*
4. *adheze,*
5. *extravazace,*
6. *angiogeneze ve vzdáleném orgánu.*

Selekce rezistentních nádorových klonů

- **apoptóza** – jak může nádor uniknout apoptóze (jaké mutace jakých genů)? – jak může nádor uniknout hypoxii?
- **„multidrug resistance“** – jsou nějaké specifické mutace resp. geny vedoucí k rezistenci nádoru na léčiva?
- **terapie** – jak můžeme rezistenci ovlivnit? – souvisí s mechanismem vzniku rezistence (cílená terapie, ovlivnění epigenetického pozadí, cílené molekulární vyšetření nádoru)

Odkazy

Zdroje

- DEAN, M, T FOJO a S BATES. *Tumour Stem Cells and Drug Resistance: Drug Resistance in Cancer Cells* [online]. ©2005. [cit. 22. 12. 2009]. <<https://login.medscape.com/login/sso/getlogin?urlCache=aHR0cHM6Ly93d3cubWVkc2NhcnGUuY29tL3ZpZXdhcnRpY2xlLzUwMjgxNV81&ac=401>>.
- CHEMO CARE. *Chemotherapy Resistance* [online]. ©2005. [cit. 22. 12. 2009]. <<http://chemocare.com/chemotherapy/what-is-chemotherapy/what-is-drug-resistance.aspx>>.
- PEREZ-PLASENCIA, C a A DUENAS-GONZALEZ. *Can the state of cancer chemotherapy resistance be reverted by epigenetic therapy?* [online]. ©2006. [cit. 22. 12. 2009]. <<https://molecular-cancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/1476-4598-5-27>>.
- LEWIN, B. *Genes VIII*. 1. vydání. Upper Saddle River, NJ : Pearson Prentice Hall, 2004. 1027 s. ISBN 978-0131239241.
- CIBULA, D a L PETRUŽELKA. *Onkogynekologie – Kleibl, Z. Buněčný cyklus a apoptóza..* 1. vydání. Praha : Grada, 2009. s. 25-47. ISBN 978-80-247-2665-6.
- CIBULA, D a L PETRUŽELKA. *Onkogynekologie – Zikán M. Molekulární biologie v klinické praxi..* 1. vydání. Praha : Grada, 2009. s. 49-68. ISBN 978-80-247-2665-6.
- CHING, YP. *Molecular mechanism of cancer metastasis* [online]. ©2004. Poslední revize 2005, [cit. 22. 12. 2009]. <<http://www.patho.hku.hk/docs/mmedsc/Molecular%20mechanism%20of%20cancer%20metastasis.ppt>>.