

# Kancerogeneze

Jako **kancerogenezi** označujeme několika fázový děj změny normální buňky na buňku neoplastickou.

## Maligní transformace a dělení buňky

U nádorového bujení je nejčastěji porušena regulace přechodu buněčného cyklu **z G1-fáze do S-fáze**. Mechanismů regulace je několik a jsou velmi složité. **Tři komplexy cyklin-dependentních kinas (CDK)** s různými typy cyklinů:

- cyklin D + CDK4
- cyklin D + CDK6
- cyklin E + CDK2

### Vliv Rb genu

Výsledné komplexy fosforylují produkt **retinoblastomového genu** (Rb genu), a to na deseti různých místech. Mění tak schopnost Rb asociovat ostatními proteiny. Rb je místem zásahu pro transformující viry jako SV40 large T-antigen, adenovirový E1A a antigen E7 lidského papillomaviru (human papilloma virus E7).

**Protein E2F** je transkripční faktor, který tvoří heterodimer s transkripčním faktorem DP1, čímž se aktivuje několik genů nutných pro rozvoj S-fáze. Znamená to aktivaci dihydrofolát reduktasy, thymidinkinasy, DNA-polymerasy A, a genů c-myc, c-myb a cdc2. Kromě této podpory růstových faktorů podporuje fosforylovaný Rb protein také diferenciaci prostřednictvím asociace s transkripčními faktory jako je MyoD a aktivovaný transkripční faktor. Výsledkem toho jsou komplexy *ATF* a *cAMP-response element binding proteins* (CREB).

Aktivita CDK je také regulována inhibitory CDK, což jsou nízkomolekulové proteiny s obecným inhibičním účinkem na řadu cyklin-dependentních kinas jako je p21Cip1/Waf1, p27Kip1, p57Kip2 nebo se specifickým inhibičním účinkem na komplex cyklin D/cdk4 a cyklin D/cdk6 jako je p16INK4a, p15INK4b a p18. První člen této rodiny byl identifikován jako p21, který inhibuje jak cdk, tak proliferační antigen buněčného jádra (PCNA), což je podjednotka DNA-polymerasy d. Indukce tvorby p21, vzniklá aktivací transkripce prostřednictvím p53 při poškození DNA, zastaví rozvoj cyklu buněčného dělení na několika místech, včetně G1 a S-fáze, což umožní nástup opravného mechanismu DNA. Je-li poškození DNA příliš rozsáhlé a tedy neopravitelné, buňka se stává „nenormální“ a je eliminována apoptózou. Nedojde-li však k apoptóze, vzniklá mutace přetrvává a může být při dělení takto mutované buňky přenesena na buňky dceřiné. Vzniká tak fenomén genové nestability, který podporuje maligní transformaci. Stává se to častěji ku příkladu u nosičů genu HNPCC (hereditární nepolypózní kolorektální karcinom). Je zde defekt v „opravném čtení“, takže chyba v replikaci DNA není zjištěna a opravný mechanismus není nastartován.

**Maligně transformované buňky se vyznačují především pokračujícím dělením.** Současně se u nich snižují požadavky na přítomnost hormonů a růstových faktorů, které potřebuje normální buňka a které přicházejí z vnějšku. Některé transformované buňky produkují vlastní specifické růstové faktory (autokrinní stimulace).

**Dochází ke ztrátě schopnosti zastavit růst.** U normálních buněk totiž snížení hladiny isoleucinu, fosfátu, epidermálního růstového faktoru a dalších látek, které regulují růst, pod určitou prahovou koncentrací, navodí přesun do klidového stavu (G0-fáze). Normální buňky začínají růst (dělit se) pouze, když jejich nutriční požadavky jsou řádně zajištěny. Nádorovým buňkám tato schopnost zastavit růst jako reakce na nedostatek živin a růstových faktorů schází; dokonce pokračují v proliferaci, i když přitom mohou zahynout.

Předpokládá se, že většina nádorů vzniká z jediné buňky a nádorová progres je výsledkem získané genetické variability původního klonu, která umožňuje sekvenční selekci agresivních subklonů.

**Aberantní regulace cyklu buněčného dělení patří mezi klíčové body nádorového bujení.** Nádorová buňka má tendenci se vymknout fyziologickému mechanismu kontroly dělení buněk. Mezi faktory, které se na tom podílejí, patří také Efp (estrogen-responsive RING-finger protein), který kontroluje odbourávání inhibitorů buněčného cyklu prostřednictvím ubikvitinace a usměrňuje přesmyk růstu nádorů prsu z hormon-dependentního mechanismu na hormon-independentní. Tento mechanismus je důležitý při léčení adenokarcinomu mléčné žlázy tamoxifenem (antagonista estrogenu) nebo jinými antagonisty estrogenu (SERM), když dojde k přesmyku nádorových buněk na typ hormon-independentních. Kritickou složkou ubikvitinace je E3-ubikvitin-ligasa, která má dvě úlohy:

1. působí jako substrát pro ubikvitinaci
2. stimuluje vznik E2-ubikvitin-konjugujícího enzymu.

Protein, který je touto konjugací označen, podléhá rychlé destrukci proteasomy.

**Tumor-supresorový protein p53 (TP53)** je jeden z nukleárních proteinů, který má klíčovou úlohu v regulaci cyklu buněčného dělení při přechodu z G0 do G1-fáze. Obsahuje domény pro vazbu na specifický úsek DNA, dále oligomerizující a transkripci aktivující domény. Váže se jako tetramer na vazebné místo na určitém úseku DNA a tím aktivuje expresi genů kódujících faktory, které inhibují proliferaci a podporují invazivitu buněk. Mutanty genu p53 jsou nalézána u řady maligních tumorů. Pozměněný TP53 ztrácí schopnost vazby na příslušný lokus DNA, což vede k nedostatečné produkci faktorů potlačujících nádorový růst. Alterace genu p53 se objevuje nejen jako somatická

mutace, ale též jako mutace v zárodečných buňkách u některých nádorových onemocnění s familiárním výskytem (syndrom Li-Fraumeni). Retinoblastoma protein 1 (RB1) je nukleární fosfoprotein s vazebnou aktivitou pro DNA; spolupůsobí s histondeacetylase při inhibici transkripce.

**Tab.**  
Regulátory buněčného cyklu maligních nádorů

Gen	Alterace genu	Tumor
Retinoblastoma gen (Rb)	Delece, bodová mutace	Retinoblastomy, osteosarkomy, sarkomy měkkých tkání, malobuněčné karcinomy plic, karcinomy močového měchýře a prsu
Cyklin D	Translokace chromosomů, genová amplifikace	Adenom parathyroidey, některé lymfomy, karcinomy mléčné žlázy, hlavy a krku, jater (primární), jícnu
cdk4	Amplifikace, bodová mutace	Glioblastom, sarkom, melanoblastom
p16INK4a (p15INK4b)	Delece, bodová mutace, methylace	Karcinomy pankreatu, ezofagu, plic (malobuněčné), glioblastomy, sarkomy, familiární melanomy a karcinomy pankreatu

## Defekty apoptózy

Růst nádorových buněk je umožněn nejen nekontrolovaným buněčným dělením ale také schopností nereagovat na **apoptotické signály**. Většina nádorových buněk, ne-li všechny, získala rezistenci vůči mechanismům vedoucím k jejich programovanému zániku. Existují experimentální důkazy, že narušení signalizace apoptózy je obecným předpokladem existence a rozvoje nádorových buněk. Velmi důležitou úlohu přitom má pravděpodobně onkogenní potenciál faktoru rodiny Bcl2, fyziologicky zodpovědného za brzdění apoptózy.

Soubor:Normal cancer cell division from NIH-2.svg  
A – poškozená buňka je zneškodněna apoptózou, B – rezistence vůči apoptóze, rozvoj nádorových buněk

### Gen Bcl2

**Bcl2 gen** (*B-cell lymphoma 2* gen) byl původně objeven jako gen napojený na imunoglobulinový lokus v průběhu chromosomové translokace u folikulárního lymfomu. Přitom se též zjistilo, že jeho nadměrná exprese má spíše než na proliferaci vliv na apoptózu, respektive na její narušení. Znamená to, že nascentní neoplastické buňky získávají touto inhibicí programovaného zániku selekční výhodu. Mohou setrvávat zahnížděny jako ložiska v hostitelské tkáni, zejména v místech, kam se nedostanou cytokiny a kyslík. Tento únik před apoptózou je pak podpořen dalšími onkogenními sebezáchovnými mechanismy, které vedou ke vzniku agresivnějších klonů. Defektní apoptóza též usnadňuje metastázování, protože buňky mohou ignorovat restriktivní signály přicházející z okolí a přežívat odděleně od extracelulární matrix. Mutace, které favorizují rozvoj nádoru, odvracejí odpověď na cytotoxickou terapii a vznikají tak refrakterní klony. Úloha Bcl2 (a jeho homologů – Bcl-xL a Bcl-w) v mechanismu inhibice apoptózy spočívá pravděpodobně v ochranném účinku na integritu mitochondrií tím, že **brání výstupu cytochromu c** do cytoplasmy, což znemožní aktivaci Apaf-1 a následně aktivaci kaspasové kaskády.

 *Podrobnější informace naleznete na stránce Apoptóza.*

## Mitotická „nesmrtelnost“ buněk

Nádorová buňka se stává mitoticky nesmrtelnou. Je to způsobeno zvýšenou aktivitou enzymu telomerasy. Opakované dělení buněk je fyziologicky omezeno zkracováním telomer. Délka telomer se zmenšuje po mnohonásobných pasážích (1 buněčný cyklus = zkrácení o 1 *telomer*) a dále v buněčných kulturách od pacientů v pokročilém věku. Jejich obnovování je katalyzováno telomerasou. Délka telomer koreluje s expresí a aktivitou telomerasy. Z toho důvodu se předpokládá, že úbytek DNA od konce chromosomů zkracováním telomer vede k deleci nezbytných genů, což má za následek poškození a následnou apoptózu buňky.

Počet telomer slouží jako generační hodiny, které odpočítávají jednotlivé cykly buněčného dělení a určují tak životnost buněk a replikační potenciál. Nádorové buňky mají replikační potenciál vysoký. Umožňují jim to nejméně dva mechanismy, kterými si udržují dostatečný počet telomer, respektive jejich obnovování. Nejběžnější (aktivita prokázána u 85–90% nádorových buněk) je **mechanismus TERT**, což je proteinová komponenta telomerasy. Jen malá část nádorových buněk využívá další mechanismus tzv. **alternativní prodlužování telomer** (ALT), které umožňuje udržování počtu telomer bez účinku telomerasy.

## Maligní transformace buňky

Množení buněk je velmi pečlivě řízeno tak, aby odpovídalo potřebám celého organismu. V časných fázích života jedince kapacita množení buněk převažuje nad jejich zánikáním, v dospělosti je v dynamické rovnováze, ve stáří začíná převažovat involuce. Pro různé typy buněk je to však různé. Buňky sliznice tenkého střeva zanikají a jsou obnovovány v několika dnech, podobně jako některé formy leukocytů. Naproti tomu životnost červených krvinek je v průměru 120 dní. Hepatocyty u zdravých dospělých zanikají jen zřídka a nervové buňky rovněž velmi málo, ale nejsou obnovovány vůbec.

Některé buňky se však vyhnou kontrole replikace (nepotřebují vnější signály, kontrolující jejich dělení, jsou autonomní) a mění se tak na buňky nádorové. Ty, které si alespoň přibližně zachovávají vzhled i funkci buněk normálních a především zůstávají stále na místě, kde vznikly, jsou buňky benigní a jejich proliferace dá vzniknout benigním tumorům. Buňky, které ztratily většinu vlastností buněk, od kterých jsou odvozeny a mají snahu pronikat do svého okolí (invazivita) i na vzdálená místa (metastázy), jsou buňky maligní a tvoří maligní tumory.

Maligní nádor je genetické onemocnění (*nemoc DNK*), ale jeho exprese začíná v jednotlivé buňce (monoklonální teorie). Jde o několikastupňový proces, kdy na úrovni chromosomů dochází k postupnému nahromadění mutací (alterací) genů kontrolujících proliferaci (dělení), diferenciaci a zánik buněk.

## Fáze kancerogeneze

První mutace znamená „proces vykopnutí“. Buňky s 1. a 2. mutací postupně v nádorové tkáni přerůstají nebo nahrazují buňky s 1. mutací. Další mutace (genetické změny) podněcují buněčnou populaci k větší agresivitě. Subklonální genetická heterogenita nádoru je odrazem postupujícího vývoje nádorové tkáně.

Ačkoli některé formy nádorů jsou dědičné, většina vzniká na podkladě mutace somatických buněk a je způsobena endogenními chybami v replikaci DNA nebo jsou změny vedoucí k maligní transformaci navozeny účinkem kancerogenů. Kupř. UV-záření příslušné vlnové délky může být absorbováno bazemi DNA, která je tak poškozena za vzniku dimerů dvou sousedících pyrimidinů. Tato změna překáží normální transkripci i replikaci DNA. Účinek ionizujícího rentgenového záření je odlišný: dochází k rozštěpení (přerušení) DNA-řetězce; vznikají tak volné řetězce DNA, které musí být beze zbytku opět navázány opravným mechanismem. Nestane-li se tak (buňka netoleruje volné konce DNA), může dojít k translokaci určitých úseků chromosomů, což bývá příčinou aktivace proto-onkogenů. Jedna genetická změna však nestačí navodit maligní transformaci buňky. Ta obvykle vzniká až po několika (pěti až deseti) genových mutacích v průběhu řady let.

### Genová alterace navodí vznik nádorového fenotypu

- Proliferace epitelové buňky
- Hyperplazie
- Adenom
- Dysplazie
- Karcinom „in situ“

Přeměna normální tkáně organismu do stavu invazivní nádorové choroby trvá v průměru 5–10 let. Ovlivňují to hereditární genetické faktory a somatické faktory epigenetické.

### Průběh kancerogeneze bývá členěn do tří stádií:

#### Iniciace

Iniciační stádium, které představuje prvotní genetickou událost, tj. mutaci určitého kritického genu. Jde o období časově krátké, ale nevratné; iniciovaným buňkám přináší růstovou selekční výhodu. Buňka tak získává potenciál maligní transformace; v tomto stádiu se může proces zastavit.

#### Promoce

Promoční stádium, které trvá léta, až desetiletí; postižené buňky (klon) jsou stimulovány ještě k intenzivnější proliferaci. Promoční faktory samy o sobě nejsou však schopny vyvolat maligní nádorovou transformaci, jen ji podpořit. Intenzita promočních mechanismů musí dosáhnout určitého stupně, aby byl iniciovaný klon stimulován, a naopak odstranění podpůrných faktorů může proces kancerogeneze zpomalit nebo i zastavit.

#### Progrese

Stádium progrese je charakterizováno dalším postupným nahromaděním genetických změn jako je:

- nekontrolovaný růst pro trvalou aktivaci signální transdukce růstového stimulu,
- alterace kritických bodů buněčného cyklu,
- deregulace DNA – transkripčních faktorů

Nádor zůstává nejprve v místě svého vzniku, ale aktivací dalších faktorů se začne šířit do nejbližšího okolí (invaze) a cestou krevního oběhu na místa vzdálená (metastázy). Velmi důležitou podmínkou pro růst nádoru je dostatečný přísun živin a kyslíku, který musí být zajištěn vytvořením cévního zásobení (nádorová neoangiogeneze).

## Kancerogeny

# Kancerogeny

Mutace v genech s **onkogenním potenciálem** mohou být spontánní, ale častěji jsou vyvolané faktory **vnějšího prostředí** (mutageny), členěnými na

- chemické látky
- fyzikální vlivy
- biologické vlivy

### Chemické látky

- polycyklické a aromatické uhlovodíky, chlorované uhlovodíky, aromatické aminy, nitrosaminy, azbest, těžké

kovy, mykotoxiny a další

- **většina kancerogenně** působících chemických látek je v organismu aktivní až po jejich přeměně na **vlastní kancerogeny**
- při **metabolické aktivaci** chemických látek se uplatňuje individuální genetická dispozice jedince, která následně ovlivňuje **frekvenci nádorových onemocnění**
- na vzniku **chemicky indukovaných nádorů** trávicího traktu mají velký podíl nevhodné dietetické návyky – vliv nevhodné skladby a přípravy potravy se kumuluje s účinkem kancerogenních látek
- do **přímé souvislosti** s dietetickými návyky je dáván vznik nádorů tlustého střeva
- mezi **nejrizikovější potraviny** patří živočišné tuky a produkty, které je obsahují
- **nevhodná úprava potravin** – smažení, pečení, uzení – v nich zvyšuje obsah kancerogenních látek (nitrosaminů, polycyklických aromatických uhlovodíků)
- za vhodnou, až **protektivní stravu**, je považováno ovoce, zelenina, luštěniny (obsahují vitaminy, chemoprotektivní látky detoxikující kancerogeny) a potraviny s vysokým **obsahem vlákniny** (rozpustné – pektiny a slizy, nerozpustné – celulóza, lignin), které napomáhají **trávení** a vyprazdňování trávicího traktu

## Fyzikální vlivy

- kancerogenní jsou **UV záření, ionizující záření** (např. gamma záření, rtg)
- záření zvyšuje riziko výskytu některých **typů nádorů** (ionizující záření například leukémií, záření UV nádorů kůže)
- **ionizující záření** vyvolává zejména zlomy a přestavby chromosomů nebo chromatid, pro UV záření je typický vznik **dimerů thyminu**
- obdobně jako u chemické **kancerogeneze** i frekvence výskytu nádorů vyvolaných zářením je ovlivněna zejména **činností genů pro reparaci** vzniklých chyb DNA
- za statistických studií na souborech rodin vyplynulo, že potomci rodičů vystavených **vlivu kancerogenů** nebo mutagenů mohou získat **predisposici** k nádorovým onemocněním vznikem mutací v **prezygotickém stádiu** zárodečných buněk vystavených těmto **faktorům** (gametické mutace)
- v případě **profesionální expozice** záření dokonce zaznamenán větší počet postižených dětí v **jedné rodině**

**Životní prostředí a životní styl** jsou významnými činiteli ovlivňujícími kancerogenezi – ovlivněním těchto faktorů lze možnosti nádorového onemocnění předcházet.

## Biologické vlivy

- mezi **nádorová onemocnění**, vyvolaná biologickými vlivy patří nádory **virové etiologie**
- do současné doby **identifikovány** v této souvislosti u lidí **viry**
  - **DNA viry ze 4 odlišných rodin** – herpesviry, hepadnaviry, papovaviry a adenoviry
  - **RNA viry** – retroviry
- **lidské papilomaviry** jsou prokazatelně ve vztahu k maligní transformaci – příčina vzniku karcinomu děložního čípku, papilomatosy hrtanu a dlaždicobuněčného karcinomu ústní sliznice
- **EB virus** (rodina herpesvirů) je asociován s B buněčnými lymfomy
- **hepatitida B** (HBV) má prokazatelnou souvislost se zvýšeným výskytem hepatocelulárního karcinomu
- **vysoký endemický výskyt** těchto karcinomů je v Jižní Africe a v souvislosti se **špatnými dietetickými návyky** se ještě uplatňuje kancerogenní účinek aflatoxinu B (z plísně) – kumulací těchto dvou vlivů je **zvýšená frekvence** hepatokarcinomů
- **cílovým genem** pro mutagenesu je **TP53** – bodové mutace podmiňují maligní transformaci
- **virus HIV** (human immunodeficiency virus) je asociován s výskytem **Kaposiho sarkomu** a **B lymfomu**
- další lidský **retrovirus HTVL-1** je uváděn jako příčina T buněčné leukémie dospělého věku a **HTVL-2** byl izolován z T buněčné vlasaté leukémie (hairy cell leukémie)
- **onkogenní viry** se při maligní transformaci nechovají jako infekční agens – maligní zvrát buňky nastává, když **virus ovlivní DNA hostitelské buňky** a působí zde jako **onkogenní faktor**
- **integrace papilomaviru** do genomu eukaryotní buňky je příklad ovlivnění genů hostitelské buňky **regulační oblastí genomu viru**
- u **Burkittova lymfomu** je to EB virus, asociován se **strukturální aberací** typu translokace
- u **TP53 u hepatomů**, kdy za indukční je považován virus hepatitidy B, se jedná o **bodovou mutaci** typu substituce
- někdy při indukci **maligní transformace** působí virové onkoproteiny DNA virů, virové antigeny (onkoproteiny) se váží s **proteinem p53 a inaktivují ho**

## Burkittův lymfom

- nejznámějším a nejstudovanějším lidským nádorem **virové etiologie** je **Burkittův lymfom** a **nasofaryngeální karcinom** – podmíněn mutagenním účinkem **EB viru**
- má významný **územní výskyt** u dětí v oblasti **rovníkové Afriky**

U nádorů s virovou etiologií se obvykle **kumulují s virovým vlivem** i vlivy **vnějšího prostředí** a dietetické a hygienické návyky rodiny.

## - imunologie

- vznik nádorů závisí také na **imunologickém stavu** jedince či celé populace – u Burkittova lymfomu a dětí

- rovníkové Afriky se mluví o souvislosti s vysokým výskytem **původce malárie** (plasmodium)
- **plasmodium** ve svém hostiteli vyvolává imunodeficienci a tím znemožňuje eliminaci vznikajících **maligních buněk** imunitním systémem
  - v současné době popsána existence dalších nádorů s **indukčním agens EBV** – Hodkingův lymfom a určité typy T buněčných lymfomů
  - onemocnění tohoto typu není vázáno na **určité území**, ale souvisí s **imunologickým stavem** jedince
  - **imunoprese** navozená např. léky nebo získaná (např. AIDS) zvyšuje frekvenci výskytu nádorů asociovaných s **virovou infekcí**

## Odkazy

### Související články

- Degradace proteinů
- Degradční systém buňky
- Ubikvitinace
- Deubikvitinace
- Historie ubikvitin-proteazomového systému
- Inhibitory proteazomu
- Karcinogeny

### Zdroj

- ŠTEFÁNEK, Jiří. *Medicína, nemoci, studium na 1. LF UK* [online]. [cit. 2009]. <<http://www.stefajir.cz>>.
- MASOPUST J., PRŮŠA R.,. *Patobiochemie buňky* [online]. [cit. 2003]. <<http://dotdiag.cz/img/prednasky/bunka.pdf>>.