

Karcinom pankreatu (genetika)

Karcinom pankreatu je podle molekulárně biologických poznatků primárně genetické onemocnění. Byla vysledována přesná posloupnost somatických mutací DNA. Podobně jako u většiny nádorových onemocnění se jedná o vícestupňový proces, uplatňuje se kumulativní efekt získaných mutací v kódujících i regulačních genech, změn ploidity, genové amplifikace, strukturální přestavby, delece nebo ztráta heterozygosity (v případě vrozené mutace jednoho tumorsupresoru).

K nejčastějším mutacím dochází v protoonkogenech *K-ras*, *HER2/neu* a tumor supresorových genech *p16*, *p53*, *BRCA2* a *DPC4/SMAD4*. Jejich význam bude popsán níže. Aby se poškození genu projevilo, platí obecné pravidlo, že u protoonkogenů stačí mutace pouze jedné ze dvou kopií genu, a u tumorsupresorových genů musí dojít k poškození obou kopií genu. Na základě postupných mutací a změn byly vytvořeny modely vzniku karcinomu pankreatu popisující jednotlivé fáze buněčné transformace se změnami vzhledu epitelu vývodů.

Molekulárně genetické mechanismy

Gen *K-ras*

Vůbec nejčastěji mutovaný onkogen v buňkách karcinomu pankreatu (až v 90 % všech případů). Nachází se na krátkém raménku chromozomu 12. Jeho produktem je malý GTP vázající protein asociovaný s buněčnou membránou při její vnitřní straně, který zprostředkovává přenos signálu v systému proteinkinázových kaskád. Tato signální cesta má přímý vliv na rychlost buněčného cyklu. Typická mutace genu v exonu 12 daná záměnou AMK glycinu za valin nebo aspartát způsobí ztrátu GTP-ázové funkce proteinu. V konečném důsledku je protein neustále aktivní a přenáší signál. Buňka je stimulována k růstu a dělení.

Gen *p16*

Tumorsupresorový gen přítomný na chromozomu 9. Nejčastěji dochází k deleci obou alel, případně delece jedné alely a současná mutace druhé. K inaktivaci dochází již v časných stádiích karcinomu. Produkt genu *p16* je protein schopný v G1 fázi buněčného cyklu inhibovat komplex cyklin-CDK4 nebo cyklin-CDK6, čímž cyklus reguluje (zastaví). Jeho absence vede k nekontrolovatelnému buněčnému růstu.

Gen *p53*

Alterace tohoto tumorsupresorového genu se objevuje až v pozdějších stádiích karcinomu. Gen *p53* se nachází na chromozomu 17 a jeho proteinový produkt ovlivňuje buněčný cyklus – v případě poškození DNA buněčný cyklus zastavuje v G1 kontrolním bodě až do opravy příslušného úseku DNA nebo pokud DNA opravit nelze, uvrhne buňku do apoptózy. Produkt mutovaného *p53* obvykle ztrácí schopnost vázat specifické úseky DNA a ovlivňovat tak expresi např. genu *p21*. Poškození genu *p53* je zároveň spojeno s jeho nadměrnou expresí.

Gen *DPC4*

DPC4 (deleted in pancreatic carcinoma) se nachází na chromozomu 18. Jeho delece je typická pouze pro karcinom pankreatu a dochází k ní v pozdějších stádiích vývoje karcinomu. Proteinový produkt řídí signální dráhy růstových faktorů TGF- β , který reguluje buněčný cyklus ve smyslu útlumu, zástavy cyklu až apoptózy. Při absenci produktu *DPC4* dochází tedy k nádorovému bujení.

Gen *HER2*

Onkogen *HER2* (human epidermal growth factor receptor) je lokalizován na chromozomu 17. Často dochází k jeho amplifikaci a následné zvýšené expresi produktu, jímž je transmembránový glykoproteinový receptor pro EGF. Receptor má vlastní tyrosinkinázovou aktivitu. V terénu karcinomu pankreatu bylo rovněž pozorováno zvýšené množství ligandů pro tento receptor (EGF, TGF- α).

Možnosti terapie na molekulární úrovni

Výzkum se v této oblasti soustřeďuje především na intracelulární signální cesty EGFR (receptor pro epidermální růstový faktor, je zvýšeně exprimován) a mutovaný Ras protein.

EGFR

EGFR je membránový receptor s vlastní tyrozinkinázovou aktivitou, po vazbě ligandu spolu dva receptory dimerizují a dochází k vzájemné autofosforylaci intracytoplazmatických domén receptorů. Tato autofosforylace evokuje intracelulární signalizační cestu skrze Ras protein a MAP kinázy. V současnosti se již komerčně používají protilátky proti EGFR – té části molekuly, která extracelulárně váže ligand (kompetuje s ním o vazbu) – jsou to cetuximab a panitumumab (experimentálně se kombinují s gemcitabinem). Dále ještě dva kinázové inhibitory, které se váží na intracytoplazmatickou katalytickou doménu receptrou (gefitinib a erlotinib) a blokují tím autofosforylaci.

Ras protein

Ras protein je malý protein asociovaný při buněčné membráně. V neaktivní formě váže GDP, při aktivaci jej však vymění za GTP. Po dobu, kdy váže GTP je Ras protein aktivní a přenáší signál dál. Normální Ras má vlastní GTP-ázovou aktivitu – hydrolyzuje své GTP na GDP a opět je inaktivní. Většina mutací v *K-ras* genu způsobí ztrátu GTP-ázové funkce nebo hůř navíc ještě schopnost aktivace sebe sama. Takový Ras protein je neustále aktivní. Pro terapii na molekulární úrovni se využívá faktu, že ještě než je Ras protein umístěn u cytoplasmatické membrány, podléhá typické posttranslační modifikaci – připojení farnesylové skupiny, které katalyzuje enzym farnesyl-protein transferáza. Bez připojení farnesylové skupiny je Ras protein nefunkční. Inhibitory farnesyl-protein transferazy byly úspěšné in vitro a in vivo, ale v klinických testech selhaly. Momentálně se pozornost upírá na využití RNA interference, které vypadá opět nadějně.

Použitá literatura

- ZAVORAL, Miroslav, et al. *Karcinom pankreatu*. 1. vydání. Praha : Galén, 2005. 287 s. ISBN 80-7262-348-6.
- EVANS, Douglas Brian, et al. *Pancreatic cancer*. 1. vydání. New York : Springer, 2002. 423 s. M. D. Anderson solid tumor oncology series; ISBN 0-387-95185-7.
- REJTHAR, Aleš, et al. *Obecná patologie nádorového růstu*. 1. vydání. Praha : Grada, 2002. 206 s. ISBN 80-247-0238-X.
- FURUKAWA, Toru, et al. Molecular targeting therapy for pancreatic cancer: current knowledge and perspectives from bench to bedside. *Journal of Gastroenterology* [online]. 2008, vol. 43, s. 905-911, dostupné také z <<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00535-008-2226-1>>. DOI: 10.1007/s00535-008-2226-1 (<http://dx.doi.org/10.1007%2Fs00535-008-2226-1>).