

Jiří Černoš a kolektiv

Prekancerózy v trávicím traktu





Jiří Černoch a kolektiv

Prekancerózy v trávicím traktu

Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy

Všechna práva vyhrazena. Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována a šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele. Neoprávněné užití této knihy bude trestně stíháno.

MUDr. Jiří Černoch, CSc., a kolektiv

PREKANCERÓZY V TRÁVICÍM TRAKTU

Kolektiv autorů:

MUDr. Jiří Černoch, CSc. – *Gastroenterologické oddělení Nemocnice Prostějov*

MUDr. Přemysl Falt – *Centrum péče o zažívací trakt, Vítkovická nemocnice a.s., Ostrava-Vítkovice*

MUDr. Jan Gregar, Ph.D. – *II. interní klinika FN, Olomouc*

Doc. MUDr. Tomáš Jirásek, Ph.D. – *Ústav patologie 3. LF UK a FNKV, Praha*

Doc. MUDr. Milada Kohoutová, CSc. – *Ústav biologie a lékařské genetiky 1. LF UK, Praha*

Prof. MUDr. Marcela Kopáčková, Ph.D. – *2. interní klinika FN, Hradec Králové*

Ing. Bc. Ivo Ůberal, Ph.D. – *Ústav patologie a Laboratoř molekulární patologie LF UP, Olomouc*

MUDr. Ondřej Urban, Ph.D. – *Centrum péče o zažívací trakt, Vítkovická nemocnice a.s., Ostrava-Vítkovice*

Recenze:

Doc. MUDr. Václav Jirásek, CSc., MUDr. Josef Doseděl

TIRÁŽ TIŠTĚNÉ PUBLIKACE:

Vydání odborné knihy schválila Vědecká redakce nakladatelství Grada Publishing, a.s.

© Grada Publishing, a.s., 2012

Cover Photo © allphoto, 2012

Vydala Grada Publishing, a.s.

U Průhonu 22, Praha 7

jako svou 4732. publikaci

Odpovědná redaktorka Mgr. Tamara Kajznerová

Sazba a zlom Josef Lutka

Fotografie a RTG dodali autoři, obrázek 7.1, 7.3, 7.4 a 7.19 dle předloh překreslila Jana Řeháková. DiS.

Počet stran 200

1. vydání, Praha 2012

Vytiskly Tiskárny Havlíčkův Brod, a.s.

Kapitola 3 byla podpořena projektem „Onkologie“ MSM 0021620808 Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy České republiky.

Názvy produktů, firem apod. použité v této knize mohou být ochrannými známkami nebo registrovanými ochrannými známkami příslušných vlastníků, což není zvláštním způsobem vyznačeno.

Postupy a příklady v knize, rovněž tak informace o lécích, jejich formách, dávkování a aplikaci jsou sestaveny s nejlepším vědomím autorů. Z jejich praktického uplatnění ale nevyplynají pro autory ani pro nakladatelství žádné právní důsledky.

ISBN 978-80-247-3500-9

ELEKTRONICKÉ PUBLIKACE:

ISBN 978-80-247-7859-4 pro formát PDF

ISBN 978-80-247-7860-0 pro formát EPUB

Obsah

Seznam použitých zkratk	9
Úvod	13
1 Molekulární patologie nádorů (<i>I. Überall, J.Gregar</i>)	15
1.1 Podstata nádorových onemocnění	15
1.2 Teorie karcinogeneze	16
1.2.1 Molekulární mechanismy karcinogeneze	17
1.2.2 Onkogeny	17
1.2.3 Tumor supresorové geny	21
1.2.4 Geny reparačních mechanismů	22
1.3 Molekulární mechanismy invazivity a metastazování	23
1.4 Závěr	23
Literatura	24
2 Genové změny v prekancerózách (<i>M. Kohoutová</i>)	27
2.1 Úvod	27
2.1.1 Nádorová genetika	27
2.1.2 Epigenetické změny	28
2.2 Prekancerózy jícnu	28
2.2.1 Vývoj Barrettova jícnu	29
2.2.2 Vývoj adenokarcinomu	30
2.3 Prekancerózy žaludku	31
2.3.1 Intestinální typ karcinomu žaludku	33
2.3.2 Difuzní typ karcinomu žaludku	33
2.4 Prekancerózy nádorů tlustého střeva a konečníku	35
2.4.1 Chromozomální nestabilita (CIN – chromosomal instability)	35
2.4.2 Mikrosatelitová nestabilita	37
2.4.3 Epigenetické alterace	38
2.4.4 Serrated adenomy	39
2.4.5 Zánětlivá onemocnění tlustého střeva a CRC	39
2.4.6 Hamartomatózní polypózy	39
2.5 Význam pro klinickou praxi	40
2.6 Závěr	41

Literatura	41
3 Histomorfologický obraz prekanceróz (T. Jirásek)	45
3.1 Úvod	45
3.2 Prekancerózy jícnu	47
3.2.1 Prekancerózy dlaždicobuněčného karcinomu jícnu	48
3.2.2 Prekancerózy adenokarcinomu jícnu	50
3.3 Prekancerózy žaludku	54
3.4 Prekancerózy střev	62
3.4.1 Prekancerózy tenkého střeva	62
3.4.2 Prekancerózy tlustého střeva	64
3.4.3 Prekancerózy anální oblasti	69
3.5 Technika zpracování materiálu pro účely histomorfologického vyšetření	70
Literatura	72
4 Barrettův jícen (J. Gregar)	75
4.1 Úvod	75
4.2 Definice	75
4.3 Epidemiologie	77
4.4 Etiologie a patogeneze	78
4.5 Klinika	78
4.6 Diagnostika	79
4.7 Léčba	82
4.8 Komplikace	85
4.9 Dispenzarizace	85
Literatura	86
5 Prekancerózy trávicího traktu – endoskopická diagnostika (J. Černoch)	89
5.1 Úvod	89
5.2 Přehled zobrazovacích postupů	97
5.2.1 Zobrazení s vysokým rozlišením HDTV	97
5.2.2 Chromoendoskopie	98
5.2.3 NBI – úzkopásmové zobrazení	101
5.2.4 Systém Pentax HiLine	103
5.2.5 Systém FICE (spectral imaging color enhancement)	107

5.2.6	Autofluorescentní endoskopie	108
5.2.7	Experimentální techniky a neinvazivní optická biopsie	111
	Literatura	111
6	Konfokální laserová rastrovací endomikroskopie	
	<i>(M. Kopáčová)</i>	113
6.1	Úvod	113
6.2	Princip metody	115
6.3	Technika a indikace	117
6.4	Perspektivy	120
6.5	Komplikace	121
6.6	Závěr	121
	Literatura	121
7	Klasifikace slizničních změn <i>(J. Černocho)</i>	125
7.1	Úvod	125
7.2	Pařížská klasifikace	126
	7.2.1 Povrchní léze (typ 0)	127
7.3	Cévní změny sliznice (vascular pattern)	133
7.4	Tvarové změny slizničního povrchu (pit pattern)	137
7.5	Význam slizničních změn v jícnu	140
7.6	Význam slizničních změn žaludku	142
7.7	Význam lokalizace změn na sliznici tlustého střeva	142
7.8	Praktické závěry	143
	Literatura	147
8	Endoskopická léčba prekanceróz a časných neoplazií trávicí trubice <i>(O. Urban, P. Falt)</i>	151
8.1	Cíl kapitoly	151
8.2	Definice prekancerózy	151
8.3	Principy správné indikace k léčbě	151
8.4	Endoskopická léčba	152
	8.4.1 Abláční metody	152
	8.4.2 Resekční metody	162
8.5	Endoskopická léčba Barrettova jícnu (BJ)	181
8.6	Endoskopická léčba časných spinocelulárních neoplazií jícnu	183
8.7	Endoskopická léčba povrchových neoplazií žaludku	183

8.8 Endoskopická léčba prekanceróz v tračníku	185
8.9 Závěr	186
Literatura	186
Rejstřík	189
Souhrn	193
Summary	195

Seznam použitých zkratek

ACF	aberrant crypt foci – shluky zvětšených slizničních krypt
AFI	auto fluorescence imaging – zobrazení fluoreskující tkáňě endoskopy
AIN	anální intraepiteliální neoplazie
ALA	5-aminolevulonová kyselina, činidlo vyvolávající fluorescenci tkáňových struktur
AMACR	α -methylacyl-CoA racemázy
APC	argon plazma koagulace
<i>APC</i>	adenomatous polyposis coli
<i>BAX</i>	gen pro BCL-2 associated X protein
<i>bcl2</i>	B-cell lymphoma 2
BE	Barrett's esofagus – Barrettův jícen
BER	base excision repair
BJ	Barrettův jícen
<i>Bmp-4</i>	bone morphogenetic gene 4
<i>BMPR1A</i>	gen pro bone morphogenetic protein receptor, type 1A
<i>BRAF</i>	onkogen
C	cytosin
CA sekvence	sekvence cytosin, adenine
CagA	cytotoxin associated antigen – gen přenášený do buňky bakterií <i>Helicobacter pylori</i>
<i>CDH1</i>	tumor supresorový gen
<i>CDX1,2</i>	caudal homeobox genes
CIMP	CpG island methylator phenotype
CIN	chromosomal instability
CIN	cervikální intraepiteliální neoplazie
CMY	zkratka pro zobrazovací systémy, využívající barvy subtrahční, doplňkové (Cyan – azurová, Magenta – purpurová, Yellow – žlutá)
<i>c-myc</i>	protoonkogen
COX-2	cyklooxygenáza 2
CpG	ostrůvky cytozinu a guaninu v promotorech
CRC	colorectal carcinoma
ČGS	Česká gastroenterologická společnost ČLS JEP
DALM	dysplasia associated lesion or mass

DCC	deleted in colorectal cancer
DNA	desoxyribonucleic acid – deoxyribonukleová kyselina
EAK	ezofageální adenokarcinom
ECL	enterochromaffine-like
EGF	epidermal growth factor – epidermální růstový faktor
EGFR	epidermal growth factor receptor – receptor epidermálního růstového faktoru
EMR	endoscopic mucosal resection – endoskopická mukózní resekce, mukózektomie
EP	endoskopická polypektomie
ER	endoskopická resekce
ESD	endoskopická submukózní disekce
ESEM	endoscopically suspected esophageal metaplasia
FAP	familial adenomatous polyposis – familiární adenomatózní polypóza
FHD	full high definition – monitory reprodukují obraz ve 1920 sloupcích a 1080 řádcích, tj. 2 073 600 bodů, maximální rozlišení – zobrazení elektronického obrazu
G	guanin
GE	gastroezofageální junkce
GERD	refluxní choroba jícnu
GIST	gastrointestinální stromální tumor
GIT	gastrointestinální trakt
HD+	označení elektronického čipu firmy Pentax
HDGC	hereditary difusse gastric carcinoma – dědičná forma difuzního karcinomu žaludku
HDTV	high definition television – televize s vysokým rozlišením
HGD	high-grade dysplasia – těžká dysplazie (dle Vídeňské klasifikace)
HGF	hepatocyte growth factor
HIV	human immunodeficiency virus
HNPCC	hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma – hereditární nepolypózní kolorektální karcinom
HP	hyperplastický polyp
HPV	human papillomavirus
HSIL	high-grade squamous intraepithelial lesion
IBD	inflammatory bowel disease

IM	intestinální metaplazie
i-SCAN	funkce endoskopických přístrojů firmy Pentax
KLE	konfokální laserová endomikroskopie
<i>K-ras</i>	protoonkogen
LGD	low-grade dysplasia – lehká dysplazie (dle Vídeňské klasifikace)
LOH	loss of heterozygosity – ztráta heterozygosity
LSIL	low-grade squamous intraepithelial lesion
LST	lateral spreading tumor – ploché, do stran rostoucí novotvary
MAP	MUTYH associated polyposis
MEN	syndrom mnohotné endokrinní neoplazie
MGMT	O ⁶ methyl-guanine-methyltransferáza – reparační opravný enzym
<i>MMR</i>	mismatch repair genes (MLH1, MSH2, MSH6, PMS1, PMS2, PMS3) – geny opravných systémů
MSI	microsatellite instability – proces vedoucí k nádorovému bujení
MSS	microsatellite stable
<i>MTH1</i>	MutT homolog 1
<i>MUTYH</i>	MutY E. coli homolog – gen opravuje mutace
NF-κB	nuclear factor κB
NO	oxid dusíku
OGGI-8	8-oxoguanine DNA glycosylase
PAS	periodic acid – schiff
PDT	fotodynamická terapie
PGE2	prostaglandin E2
PPI	proton pump inhibitor – inhibitory protonové pumpy
<i>RFA</i>	radiofrekvenční ablace
RGB	zkratka pro zobrazovací systémy, využívající základní aditivní barvy (Red – červená, Green – zelená, Blue – modrá)
RNA	ribonucleic acid – ribonukleová kyselina
SA	serrated adenoma – pilovitý adenom
SIM	specialized intestinal metaplasia
<i>SMAD4</i>	tumor supresorový gen
SNP	small nucleotide polymorphism
SSL	sessile serrated lesions – přisedlé pilovité léze (histologický termín)

<i>STK1</i>	tumor supresorový gen
Tcf	T-cell factors
TEM	transanální endoskopická mikrochirurgie
TGFβ1	transforming growth factor β1 – transformující růstový faktor
<i>TGFβRII</i>	transforming growth factor β receptor II
<i>TP53</i>	tumor supresorový gen
TSA	traditional serrated adenomas – tradiční pilovité adenomy
VaIN	vaginální intraepiteliální neoplazie
VEGF	vascular endothelial growth factor – faktor stimulující růst cévní výstelky
VIN	vulvální intraepiteliální neoplazie
WHO	World Health Organisation – Světová zdravotnická organizace
wnt	wingless pathway – dráha, ve které se uplatňuje interakce E-kadherinu s β-kateninem

Úvod

Na 4. kongresu České gastroenterologické společnosti, pořádaném v závěru roku 2009, byl jeden blok přednášek věnován prekancerózám trávicího traktu. Ukázalo se, že problematika je živá a pro odbornou veřejnost stále velmi aktuální. Forma přednášky, která je časově i obsahově omezená, se nám ovšem pro tuto zajímavou a stále se vyvíjející problematiku zdála nedostatečná, a proto jsme se spolu s dalšími spoluautory rozhodli tato témata podrobněji zpracovat v písemné podobě. Chtěli jsme shrnout a utřídit co možná nejvíce nových teoretických i praktických poznatků týkajících se vzniku, klasifikace a terapie prekanceróz trávicího traktu. Naším cílem bylo přiblížit klinikům pohled genetika na prekancerózy a shrnout, co může klinik, endoskopista vylézt z nových poznatků genetiky. V kapitole Histomorfologický obraz prekanceróz je zmiňována zejména všeobecně přijatá Vídeňská klasifikace, která třídí nádory trávicí trubice podle histologických změn a činí tak jednotlivé histomorfologické nálezy vzájemně srovnatelné a jasně a jednoznačně definované. V závěru kapitoly jsou také zdůrazněny některé praktické rady, které by měl každý lékař odesílající vzorek tkáně k histologickému vyšetření vědět a dodržovat, aby výtěžnost tohoto vyšetření byla maximální. V každé kapitole je zmiňován Barrettův jícn, přesto jsme pokládali za vhodné všechny nové poznatky shrnout ještě zvlášť do samostatné kapitoly. V kapitole Endoskopická diagnostika jsou uvedeny současné možné způsoby endoskopického zobrazení lézí a jejich endoskopická klasifikace a nomenklatura. Konfokální laserová rastrovací endomikroskopie jako donedávna experimentální metoda již úspěšně proniká i do praxe. Tato nákladná a zatím stále výběrová metoda je popsána v samostatné kapitole, kterou doplňuje i instruktivní obrazová dokumentace z praxe. Endoskopický obraz je stále dokonalejší. Nové přístroje umožňují lépe a podrobně hodnotit makroskopické změny povrchu sliznice trávicího traktu. Ze vzhledu viditelných cév (vascular pattern) a tvarových změn slizničních žlázek (pit pattern) lze predikovat poměrně velmi přesně i histologickou charakteristiku sledovaných lézí a určit efektivní léčbu, tzn. účelně volit mezi léčbou endoskopickou, chirurgickou nebo miniinvasivně chirurgickou s endoskopickou asistencí. Efektivní endoskopické terapii je věnována poslední kapitola této publikace. Úmyslně jsme tak téma prekanceróz trávicího traktu zúžili na novinky v endoskopické diagnos-

tice a terapii těchto stavů. Jsme si vědomi, že ty nejlepší dokumentační snímky jsou právě ty, které se nám z nějakého důvodu nepodařilo získat nebo v archivu najít, ale shromážděná obrazová dokumentace se alespoň snaží doplnit strohý text.

1 Molekulární patologie nádorů

Ivo Überall, Jan Gregar

1.1 Podstata nádorových onemocnění

Za běžných podmínek je v organismu ustálena rovnováha mezi dělením a odumíráním buněk. Pokud dojde k porušení této rovnováhy na úkor jejich odumírání, dochází k rozvoji nádorového onemocnění. Mechanismy podporující toto dělení jsou velmi rozličné. Jejich pochopení umožňuje včasné odhalení změn, které vedou k plnému rozvoji nádorového onemocnění. Bohužel neexistuje uniformní onkogenní mechanismus. Vzhledem k tomu, že je lidský organismus tvořen obrovským množstvím buněčných typů, jsou i procesy vedoucí ke vzniku nádorů velmi diverzifikovány. Při narušení mechanismů, které kontrolují dělení buněk, dochází ke vzniku nádorového onemocnění.

Pojem nádorové onemocnění (rakovina) je pojem obecný. Rovněž molekulární mechanismy patogeneze nádorových onemocnění popisované v této kapitole jsou obecné. Jednotlivé typy nádorů se liší původem, chováním a pochopitelně i mechanismy svého vzniku.

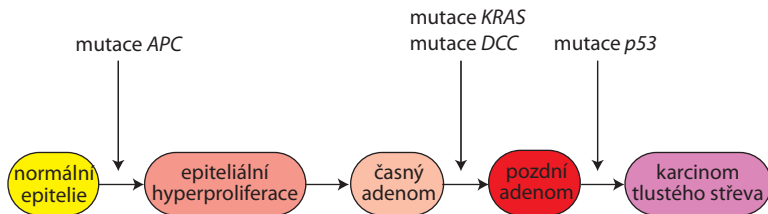
Nádorové buňky se od buněk zdravých liší v několika bodech (Kolář et al., 2003):

1. k proliferaci nevyžadují růstové faktory okolních buněk,
2. jejich růst není závislý na pevném extracelulárním prostředí,
3. postrádají vlastnost tzv. kontaktní inhibice (mohou přerůstát okolní buňky),
4. mají sníženy adhezivní schopnosti (význam při invazivitě a metastazování),
5. neomezeně se dělí.

Společným jmenovatelem všech typů nádorů jsou změny na genové úrovni. Tyto změny postihují geny, které jsou u zdravého organismu běžně vyjádřeny (exprimovány). To znamená, že tvoří nepoškozené bílkoviny, které plní v organismu tu roli, pro kterou jsou v organismu přítomny. Pokud se jedná o proteiny, které regulují proliferaci (dělení), diferenciaci, popř. odumírání buněk, dochází po poškození jejich funkce k nadměrnému buněčnému dělení, potlačení jejich odumírání a následně ke vzniku nádoru.

1.2 Teorie karcinogeneze

Na nádorové onemocnění se můžeme dívat jako na poškození mechanismů signální transdukce. Různé typy genů kódují molekuly, které v konečném důsledku ovlivňují (modifikují) expresi specifických genů. V případě nádorů kolorekta se však setkáváme s výjimkou. V prvních fázích dochází k mutacím genů reparačních mechanismů, čímž se vytváří prostředí se zvýšenou pravděpodobností výskytu mutací, a to jak onkogenů, tak nádorových supresorů. Mutace v těchto genech vedou k plnému rozvoji onkogenního potenciálu. Z toho je patrné, že maligní fenotyp je výsledkem procesu, na kterém se podílí postupné zatížení genomu mutacemi a interakce nádorových buněk s okolním stromálním prostředím (Vogelstein a Kinzler, 1998) (obr. 1.1).



Obr. 1.1 Genetické změny vedoucí k progresi adenokarcinomu tlustého střeva (dle Vogelsteina et al., 1988)

V nedávné době se vedle předcházející, tzv. vícestupňové teorie karcinogeneze, začíná uplatňovat teorie nádorových kmenových buněk. Ve zdravém organismu se vyskytují na některých specifických místech orgánově specifické kmenové buňky, které se vyznačují schopností sebeobnovy a diferenciací (vlasové folikuly, intestinální a hemopoetické kmenové buňky). Pokud dojde k narušení mechanismů této sebeobnovy a diferenciací, dochází ke vzniku populace nádorových buněk. Teorie nádorových kmenových buněk vnesla do nádorové problematiky v současné době intenzivně studovaný koncept nádorového mikroprostředí (Reya et al., 2001).

Obecné schéma karcinogeneze je rozdělováno do tří fází (Masopust et al., 2003):

1. **Iniciační stadium** – dochází k přeměně normální buňky na preneoplastickou lézi, a to díky mutaci určitého genu. Preneoplastická léze je

typická klonálním dělením buněk, které mají selekční výhodu oproti buňkám nenádorovým. Někdy se proto stadium nazývá též klonální dysplazie.

2. **Promoční stadium** – díky pokračujícím změnám v genomu buněk dochází k plnému rozvoji maligního fenotypu a k stimulaci intenzivnější proliferace klonu nádorových buněk.
3. **Stadium progresu** – vede ke vzniku klinicky zjištělého nádoru, popř. následnému metastazování do vzdálených orgánů, a to zejména díky trvalé aktivaci onkogenních signálů.

1.2.1 Molekulární mechanismy karcinogeneze

Molekulární mechanismy karcinogeneze jsou v současné době jedním z nejintenzivněji studovaných problémů biologie. Jak bylo poznamenáno výše, během karcinogeneze hrají významnou úlohu dva základní děje. Je to jednak aktivace protoonkogenů za vzniku onkogenů, a jednak inaktivace nádorových supresorů. Vedle těchto nejnámějších a nejvíce prostudovaných mechanismů se na karcinogenezi podílí mutace genů proteinů reparačních mechanismů a poškození genů regulujících buněčný cyklus. Pro přehlednost jsou tyto mechanismy uváděny sice odděleně, v případě nádorového onemocnění však tvoří nerozdělitelný komplex událostí, jejichž rozklíčování je nutné k pochopení procesů směřujících k nádorovému onemocnění a k navržení vhodné terapie.

1.2.2 Onkogeny

Geny, které snadno podléhají genetickým změnám a umožňují jejich aktivaci, nazýváme protoonkogeny. Pokud dojde ke změně protoonkogenu na genové úrovni, nazýváme ho onkogen. Pro onkogeny je typické, že přestože se vyskytují ve dvou kopiích, k vyjádření jejich onkogenního potenciálu stačí mutace pouze jedné alely. To znamená, že onkogeny mají dominantní charakter. Onkogeny kódují především růstové faktory a jejich receptory (proteinové přenašeče v buněčné membráně), transdukční faktory (proteiny podílející se na přenosu signálu uvnitř buňky) a transkripční faktory (proteiny regulující expresi genů). Všechny tyto tři složky, od „zachycení“ růstového faktoru receptorem, přes jeho přenos k buněčnému jádru a ovlivnění exprese příslušných genů, tvoří tzv. signální dráhu, která může být narušena v jakékoli fázi. Tato změna vede

k tvorbě abnormálního proteinu, který způsobí nadměrnou proliferaci buněk, protože jak již bylo uvedeno výše, rakovinné buňky jsou schopny se dělit bez extracelulárních signálů.

■ Mechanismy aktivace onkogenů

Mechanismy, kterými dochází k aktivaci protoonkogenů jsou velmi rozličné. Je třeba si však uvědomit, že tyto poruchy působí v kombinaci, a že se na nich podílí nejen aktivace onkogenů, ale rovněž inaktivace nádorových supresorů, synergické působení několika onkogenů, poruchy v reparačních mechanismech a další. Nejvýznamnějším aktivátorem protoonkogenů jsou **mutace**. Díky bodovým mutacím dochází k chybnému řazení nukleotidů v molekule DNA, a tím k tvorbě bílkoviny s chybným pořadím aminokyselin ve své primární struktuře. Nejlépe prostudovány jsou bodové mutace genů rodiny *ras*. Tento typ poruchy byl detekován např. u karcinomu žlučníku, ve kterém bodová mutace guaninu za tyrozin vede ke vzniku aminokyseliny glycinu za valin. Díky tomu dochází k anomální aktivitě proteinu p21. Vedle mutace protoonkogenu v somatických buňkách může docházet k mutacím v buňkách zárodečných. Tím dochází ke vzniku genetické predispozice vzniku nádorového onemocnění, protože tento mutovaný protoonkogen je přenášen do dalších generací. Dalším významným aktivačním mechanismem je **amplifikace**. Amplifikací rozumíme v tomto kontextu nadměrné zmnožení kopií určitého genu. To sebou nese i zvýšené množství produktu těchto genových kopií. Nejvýznamnějším genem podléhajícím amplifikaci je *c-myc* (Alitalo a Schwab, 1986). Třetím procesem uplatňujícím se při aktivaci protoonkogenů jsou **chromozomální přestavby** (Rowley, 2001). Při přestavbě chromozomu dojde k narušení regulační sekvence, a tím k nevhodné transkripci genu. Tento typ přestavby je znám u Burkittova lymfomu (nekontrolovaný růst lymfatické tkáně), jehož příčinou je přesun protoonkogenu *c-myc* z konce chromozomu 8 do chromozomu 14, a to do místa, na kterém se nacházejí geny pro imunoglobuliny. Tím dochází k častější transkripci protoonkogenu *c-myc*. **Virová inzerce** (inzerce virového genomu) je posledním typem aktivace protoonkogenů. Jedná se o podobný případ jako u chromozomální přestavby. Rozdíl je pouze v tom, že se protoonkogen dostává do blízkosti regulačních oblastí viru (zur Hnusen, 1991).

■ Typy protoonkogenů

Růstové faktory

Růstové faktory jsou polypeptidy, jejichž vazbou na receptor dochází k aktivaci intracelulární transdukce (přenosu signálu uvnitř buňky). Mutace genů růstových faktorů má za následek porušení těchto transdukčních drah, a tím i porušení regulace proliferace. Mezi nejvýznamnější růstové faktory patří epidermální růstový faktor, transformující růstový faktor, vaskulární růstový faktor a fibroblastický růstový faktor. Růstové faktory mohou ovlivňovat dělení buněk, kterými byly produkovány (autokrinní regulace), nebo sekrece růstových faktorů a regulace exprese genů může probíhat v různých buňkách (parakrinní a endokrinní regulace) (Crow, Dexter, 1991).

Receptory růstových faktorů

Receptory růstových faktorů jsou zejména membránové molekuly, na jejichž vnější (extracelulární) doménu se váží růstové faktory. Tím dochází k aktivaci vnitřní (intracelulární) domény. Její aktivace spouští kaskádu intracelulární transdukce, která směřuje k ovlivnění genové exprese. Receptory růstových faktorů jsou dynamické struktury. Příbuzní členové nadrodin receptorů mohou tvořit multimerické komplexy, a tím regulují typ navázaného růstového faktoru, čímž dochází k další diverzifikaci intracelulárních drah. V neposlední řadě dochází v mnoha případech k buněčné recyklaci receptorů. Významnými, jak z experimentálního, tak terapeutického hlediska, jsou receptory pro epidermální růstové faktory. Tato rodina receptorů je tvořena čtyřmi členy (EGFR, c-erbB2, c-erbB3 a c-erbB4). Stěžejní význam pro onkogenezi mají receptory EGFR a c-erbB2, jejichž mutace se podílejí na vzniku mnoha typů nádorů. Zvýšená exprese c-erbB2 je indikací cílené terapie u pokročilých karcinomů mléčné žlázy monoklonální protilátkou trastuzumabem (Herceptinem) (Schlessinger, 2000).

Intracelulární transduktory

Intracelulární transduktory mají za úkol přenášet signály z povrchu buňky k cílovému místu. Přenos signálů se děje v podstatě fosforylací a defosforylací (aktivací a inaktivací) intracelulárních přenašečů signálů. Během transdukční dráhy dochází k zesílení (amplifikaci) signálu a následnému ovlivnění intracelulárních procesů (regulace metabolis-

mu, změny v cytoskeletu a v případě nádorového onemocnění zejména regulace genové exprese). Existuje řada známých (a zcela určitě dosud nepoznaných) typů signálních drah. Nejlépe prostudovanými jsou čtyři základní. V první řadě je to tzv. savčí signální dráha kináz aktivovaných mitogeny (MAPK). Tato dráha hraje důležitou úlohu během proliferace a diferenciaci buněk. Cílovými transkripčními faktory jsou c-Jun, ATF-2, HSP27 a Elk1, které navodí stimulaci promotoru c-fos. Druhou významnou dráhou je signální dráha enzymů tyrozin kináz. Jedná se o enzymy, které rovněž regulují dělení, diferenciaci a odumírání buněk. Receptorové tyrozin kinázy jsou lokalizovány v buněčné membráně a patří k nim již výše zmíněné receptory rodiny EGFR. Nereceptorové tyrozin kinázy jsou lokalizovány v cytoplazmě nebo přímo v buněčném jádře (v menší míře ve vnitřní straně cytoplazmatické membrány) a tvoří je proteiny Src, FAK, Abl, JAK a mnoho dalších. Jednotlivé typy tyrozin kináz se vyznačují různým účinkem na buněčné procesy. Další dráhou intracelulární transdukce je JAK/STAT. Dráha JAK/STAT je aktivována interleukinem γ . Aktivace kinázy JAK způsobuje fosforylaci STAT, a tím je umožněna aktivace příslušného genu. Poslední významnou dráhou je signální dráha Akt. Ta se podílí na přežívání buněk během změn podmínek metabolismu. Členové této dráhy jsou často cílem terapeutického zásahu (Yarden, Sliwkowski, 2001).

Transkripční faktory

Onkogeny této třídy kódují proteiny, které přímo ovlivňují rychlost transkripce. Mezi nejvýznamnější protoonkogeny ovlivňující transkripci patří *fos* a *jun*. Jimi kódované proteiny spouštějí transkripci genů proteinů stimulačích růst a potlačují transkripci genů inhibičích růst. Dalším významným transkripčním faktorem podílejícím se na regulaci genové exprese je nukleární faktor NF- κ B. Ten plní v buňce rozmanité úkoly. Především ovlivňuje expresi genů mnoha významných cytokinů a adhezních molekul, genů podílejících se na apoptóze, buněčném cyklu, migraci buněk a jejich diferenciaci. Aktivovaný NF- κ B je jednou z mnoha příčin rezistence buněk k chemoterapii (Wan, Lenardo, 2010).

Proteiny buněčného cyklu

Jak již bylo řečeno, aberantní regulace buněčného cyklu je jedním z klíčových bodů nádorového bujení. Buněčný cyklus je regulován mnoha proteinovými komplexy. Pokud dojde k narušení funkce těchto kom-