

NOVÉ ASPEKTY PATOBIOLOGIE NÁDORŮ

Ludvíková M.¹, Pešta M.^{2,3}, Holubec L. jr.³, Kalfeřt D.⁴¹Ústav biologie LF UK Plzeň, Ústav patologie 1. LF UK a VFN Praha, Fakulta zdravotnických studií ZČU, Plzeň²II. interní klinika a Centrální laboratoř pro imunoanalýzu LF UK a FN, Plzeň³Onkologické a radioterapeutické oddělení LF UK a FN, Plzeň⁴Klinika ušní, nosní a krční LF UK a FN, Hradec Králové

Souhrn

V poslední době bylo popsáno několik biologických fenoménů, které se mohou vedle genetických změn významnou měrou též podílet na nádorové transformaci a/nebo progresi nádorů. Mezi tyto jevy řadíme epigenetické změny, RNA interferenci, epiteliálně mezenchymální tranzici a vznik nádorových kmenových buněk. Cílem tohoto článku je podat stručný přehled těchto „negenetických“ procesů ovlivňujících vznik, vzhled, chování, prognózu a léčbu nádorů a poukázat na jejich možné praktické využití především z hlediska diagnostického a terapeutického.

Klíčová slova: nádorová patobiologie – epigenetické změny – RNA interference – epiteliálně mezenchymální tranzice – nádorové kmenové buňky

Summary

New Aspects of Tumor Pathobiology

Several biological principles such as epigenetic changes, RNA interference, epithelial-mesenchymal transition, and cancer stem cell formation have been recently connected to the pathobiology of tumors. All these phenomena have, along with genetic changes, a significant impact on the neoplastic transformation and/or tumor progression. Authors report a review of the above mentioned “nongenetic” processes and their effect on the neoplastic transformation, and the appearance, behavior, prognosis, and therapy of tumors. Future diagnostic and therapeutic perspectives are also discussed.

Key words: tumor pathobiology – epigenetic changes – RNA interference – epithelial-mesenchymal transition – cancer stem cells

Čes.-slov. Patol., 45, 2009, No. 4, p. 94–99

Nádor je tradičně považován za genetické onemocnění, jehož vznik a progresi jsou způsobeny postupným hromaděním genetických změn ve formě mutací vedoucích k alteracím v genech, které jsou důležité pro regulaci buněčné proliferace a přežití buňky. V důsledku narušení signálních cest a deregulace exprese výše zmíněných genů tak získává nádorová buňka růstové výhody.

Na složitém procesu kancerogeneze a nádorové progresi se však podílí i řada dalších, se změnou sekvence DNA bezprostředně nesouvisějících procesů, jako jsou epigenetické změny, posttranskripční regulace, epiteliálně mezenchymální tranzice či vznik a perzistence nádorových kmenových buněk. Všechny uvedené fenomény mohou významně přispívat k nádorové transformaci a ovlivňovat tak fenotyp nádoru, jeho chování a progresi a mohou být východiskem pro nové, personalizované směry nádorové terapie. Ačkoli v nádorové diagnostice nadále zůstává zlatým standardem histologické vyšetření, další profilace nádorů z hlediska diagnostického, prognostického i prediktivního, založená nejen na genetické analýze DNA, ale i na bližším stanovení výše uvedených nádorových jevů, se zdá přínosná.

Cílem tohoto článku je ve stručném přehledu poukázat na základní „negenetické“ molekulárně biologické mechanismy kancerogeneze a na další faktory, které mohou ovlivňovat vzhled, chování, prognózu a léčbu nádorů.

EPIGENETICKÉ ZMĚNY

Jsou to chemické změny, které postihují molekulu DNA nebo chromatin, ale nemají na rozdíl od mutací bezprostřední vliv na sekvenci nukleotidů (19). Tyto změny však ovlivňují expresi genů, čímž mohou dosáhnou stejného účinku jako mutace v příslušných genech. Postihují-li tyto epigenetické změny „cancer-related“ geny, pak se může výsledný efekt rovněž podílet na procesu nádorové transformace nebo na změnách fenotypu nádorů. Epigenetické modifikace vznikají dvěma mechanismy – *metylací DNA* a/nebo chemicky podmíněnou změnou v uspořádání chromatinu (tzv. *remodelací chromatinu*).

DNA metylace

Proces, při němž se váže metylová skupina na vybrané nukleotidové báze, se označuje jako *DNA metylace*. Tímto procesem se vytváří v normálních tkáních relativně stabilní DNA metylační vzorec, který se ustanoví během embryonálního vývoje. Cílovou molekulou pro metylaci jsou cytosinové báze v CpG dinukleotidech. V somatických buňkách jsou metylována až 4 % cytosinových bází. Metylace jsou v genomu nerovnoměrně rozloženy. Nacházíme je jak v genech a jejich promotorech, tak v intergenových oblastech. Vznik DNA metylace je enzymatický proces, na němž se podílí DNA