

Univerzita Karlova v Praze

Pedagogická fakulta

Katedra biologie a environmentálních studií

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

Nádorová onemocnění trávicí trubice se zaměřením na dutinu břišní

Tumor diseases of digestive tract focusing on the abdominal cavity

Šárka Křápková

Vedoucí práce: RNDr. Edvard Ehler, Ph.D.

Studijní program: Specializace v pedagogice

Studijní obor: Biologie, geologie a environmentalistika se zaměřením na vzdělání

2015

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci na téma Nádorová onemocnění trávicí trubice se zaměřením na dutinu břišní vypracovala pod vedením vedoucího práce samostatně za použití v práci uvedených pramenů a literatury. Dále prohlašuji, že tato práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

V Praze 9. 4. 2015

Šárka Křápková

.....podpis

Ráda bych poděkovala především RNDr. Edvardu Ehlerovi, Ph.D. za cenné rady a připomínky při vedení bakalářské práce, dále MUDr. Michaele Zugarové za užitečné a odborné rady v klinické části.

Anotace

Bakalářská práce se zabývá problematikou vzniku a šíření karcinomů. Její součástí je obecná charakteristika nádorů, procesů vedoucí ke vzniku karcinomů i faktorů, které kancerogenezi ovlivňují. Nedílnou součástí práce je zaměření na vybrané orgány trávicí trubice. Zmíněn je zde jejich anatomický popis a následně také typy karcinomů jednotlivých orgánů s klinickými příznaky, podněty jejich vzniku i prognózou.

Klíčová slova

karcinom, nádorová buňka, kancerogeneze, onkogen, metastázy, faktory, orgány, mortalita

Annotation

The bachelor's thesis address issues of formation and spreading carcinomas. It includes a general characterization of tumors, the processes leading to the formation of carcinomas as well as factors that affect carcinogenesis. An integral part of this bachelor's thesis is to focus on selected organs of the digestive tract. Their anatomical description is mentioned in this section and subsequently types of carcinomas of individual organs with clinical symptoms, impulses of their origin and prognosis.

Keywords

carcinoma, tumor cell, carcinogenesis, oncogene, metastases, factors, organs, mortality

Obsah

1 Úvod	9
2 Buňka.....	10
2.1 Cytoplasmatická membrána	10
2.2 Specializace buněčného povrchu.....	10
2.3 Cytoskelet a mezibuněčná spojení	10
2.4 Buněčné organely	11
2.5 Základní vlastnosti nádorových buněk	11
3 Orgány	13
3.1 Žaludek (<i>ventriculus</i>).....	13
3.2 Dvanáctník (<i>duodenum</i>).....	14
3.3 Slinivka břišní (<i>pancreas</i>).....	15
3.4 Játra (<i>hepar</i>)	17
3.5 Žlučové cesty	18
3.5.1 Extrahepatické žlučové cesty	18
3.5.2 Žlučník (<i>vesica fellea</i>)	19
4 Molekulárně biologická hlediska nádorového onemocnění	20
4.1 Co je nádor a jak vzniká	20
4.1.1 Obecně	20
4.1.2 Definice nádorových onemocnění	20
4.1.3 Vznik nádorových onemocnění.....	20
4.2 Molekulární mechanizmy nádorových přeměn.....	21
4.3 Apoptóza	23
4.4 Cytokiny a další regulační peptidy	24
4.4.1 Interleukiny	25

4.4.2 Hemopoetické cytokiny	29
4.4.3 Inhibiční faktory	31
4.4.4 Růstové faktory	31
4.4.5 Adhezní molekuly.....	36
4.4.6 Interferony	37
5 Etiologie a patogeneze nádorového procesu.....	39
5.1 Základní etapy vzniku nádorového onemocnění.....	39
5.2 Kancerogenní faktory	39
5.2.1 Fyzikální kancerogeny	40
5.2.2 Chemické kancerogeny	41
5.2.3 Biologické kancerogeny.....	42
5.3 Onkogeny	43
5.3.1 Onkogeny kódující růstové faktory	44
5.3.2 Onkogeny kódující receptory pro růstové faktory.....	44
5.3.3 Onkogeny kódující nереceptorové kinázy.....	44
5.3.4. Onkogeny kódující transdukční faktory.....	45
5.3.5 Onkogeny kódující transkripční faktory	45
5.3.6 Onkogeny kódující regulační faktory apoptózy	45
5.4 Antionkogeny	45
5.5 Reparační geny	48
5.6 Genetické změny	48
5.6.1 Dědičná nádorová onemocnění	50
5.6.1.1 Autosomálně dominantní dědičná onemocnění.....	51
5.6.1.2 Autosomálně recesivní dědičná onemocnění	53
5.7 Nádorový růst.....	53
5.8 Metastazování.....	55

5.9 Angiogeneze.....	58
6 Karcinomy jednotlivých orgánů.....	60
6.1 Karcinom žaludku C 16	60
6.2 Karcinom tenkého střeva C 17	63
6.3 Nádory slinivky břišní C 25	64
6.4 Nádory jater.....	66
6.4.1 Hepatocelulární karcinom C 22.....	66
6.4.2 Cholangiokarcinom	68
6.5 Nádory žlučového ústrojí.....	68
6.5.1 Karcinom žlučníku C 23	68
6.5.2 Karcinom žlučových vývodů C 24	70
6.5.3 Karcinom Vaterovy papily	71
7 Závěr.....	72
8 Seznam použitých informačních zdrojů	73

1 Úvod

Problematika nádorových onemocnění a s ním spojená mortalita je bohužel celosvětově rozšířený problém. V dnešní době jsou nádorová onemocnění druhou nejčastější příčinou úmrtnosti, hned po nemocech oběhového systému. Na rakovinu je u nás léčena valná většina populace. Pokroky v medicíně postupují neuvěřitelnou rychlostí, ovšem lék na rakovinu se ještě nikomu vynalézt nepodařilo.

Každý člověk, kterému je oznámena diagnóza nádorového onemocnění jakéhokoli orgánu či tkáně, si bez výjimky pomyslí, proč zrovna on. Na tuto otázku nikdo odpovědět nedokáže, ale můžeme se alespoň pokusit udat některé faktory, které onemocnění mohly ovlivnit.

Právě o sepsání většiny možných příčin a faktorů jsem se pokusila v této bakalářské práci. Jedná se tedy o to, že karcinomy může vyvolat řada faktorů vnějšího prostředí, mohou ovšem mít též genetickou predispozici. Člověk by řekl, že okolním vlivům můžeme zabránit správným životním stylem, ovšem genetickým podnětům nikoliv. Nelze to však říci s takovou přesností, jelikož je zřejmé, že v ovzduší, potravinách či vodě je řada špatných látek, které mohou mít vliv na kancerogenezi a my jim nedokážeme zabránit.

Téma nádorového onemocnění jsem si vybrala jednak z důvodu vážnosti této problematiky, ale také z důvodu vlastní zkušenosti. Slovo karcinom či rakovina je všude kolem nás a i v mé rodině sehrálo svou roli. Z toho důvodu jsem se pokusila zaměřit právě na orgány trávicí trubice dutiny břišní. Zajímalo mě, co mohlo vyvolat vznik karcinomu a zda se tomu dalo nějakým způsobem zabránit. Jaké jsou vlastně všechny vlivy, faktory a mutace genů, způsobující vznik nádorových buněk, které následně podporují jejich růst, nebo dokonce invazi do jiných tkání. Jaká je šance na přežití a co jsou první klinické příznaky, jež signalizují patologické změny orgánů. To vše jsem se snažila ve své práci zmínit a do jisté míry také vysvětlit.

Ráda bych ještě zmínila jeden citát, který zní: *„Zdraví je dobro, o kterém nevíme, dokud ho neztratíme.“ (Walther)*

2 Buňka

„Buňka je nejmenší samostatná, životaschopná stavební a funkční jednotka těla.“ (Lüllmann-Rauch 2012) Ve světelném mikroskopu můžeme rozlišit buněčné tělo, cytoplasmu a buněčné jádro. Některé buňky např. erytrocyty jsou bezjaderné. V buněčném jádře je uložena genetická informace pro syntézu proteinů. V cytoplasmě se nachází tekutá základní hmota buňky (cytosol), cytoskelet, buněčné organely a buněčné inkluze (Lüllmann-Rauch 2012).

2.1 Cytoplasmatická membrána

Cytoplasmatická membrána obaluje buňku, skládá se z polárních lipidů a proteinů, které cytoplasmatické membráně umožňují tvořit bariéru pro difuzi ve vodě rozpustných látek mezi intracelulárním a extracelulárním prostorem. Úkolem proteinů je zodpovídat za řadu mechanismů, které umožňují buňce provádět s okolím výměnu látek například pomocí kanálů, transporterů, pump a komunikovat s ním prostřednictvím receptorů (Lüllmann-Rauch 2012).

2.2 Specializace buněčného povrchu

U některých buněk je plocha cytoplasmatické membrány zvětšena díky přítomnosti mnoha záhybů jako je bazální labyrint, nebo díky výběžkům například mikrokklům. Některé buňky jsou vybaveny hustými samostatně pohyblivými výběžky, řasinkami (kinocilie), které koordinovanými údery vyvolávají proudění tekutin (Lüllmann-Rauch 2012).

2.3 Cytoskelet a mezibuněčná spojení

Cytosol obsahuje trojrozměrně uspořádaná filamenta, nazývané cytoskelet a tvořené aktinovými filamenti, mikrotubuly i intermediárními filamenti. Cytoskelet představuje potřebnou mechanickou stabilitu buňky. Cytoskelet slouží také k aktivnímu pohybu buňky a transportu buněčných součástí uvnitř buňky. Aktinová a intermediární filamenta se ve většině případů upínají do specializovaných úseků cytoplasmatické membrány, a tím tvoří buňky mezibuněčná spojení nebo se v mezibuněčném prostoru

(mezibuněčné hmotě) přidržují určitých struktur (spojení buňky s mezibuněčnou hmotou (Konrádová et al. 2000).

2.4 Buněčné organely

Buněčné organely jsou buněčné podjednotky a jsou ohraničeny vlastní biologickou membránou. Obsahují v membráně a nitru speciální proteiny, které jim umožňují vykonávat specifické funkce v rámci buněčných aktivit. Endoplasmatické retikulum je soustava plochých cisteren, rozlišuje se granulární a agranulární endoplasmatické retikulum. V granulárním endoplasmatickém retikulu jsou syntetizovány proteiny a v agranulárním lipidy. Proteiny jsou následně transportovány do Golgiho komplexu. Golgiho komplex je také soustava plochých cisteren, kde dochází k modifikaci proteinů. Proteiny, které mají být transportovány, se hromadí do sekrečních granul, jež jsou ohraničeny membránou. Obsah sekrečních váčků, jako je například hlen z buněk žaludečního epitelu, nebo trávicí enzymy pankreatu, jsou z buňky odstraňovány exocytosou. V buňce najdeme také lysosomy. Lysosomy jsou trávicí organely, ve kterých jsou odbourávány opotřebované a přebytečné součásti buňky, jež jsou enzymaticky rozkládány na jednotlivé stavební složky. Melanosomy se nacházejí v buňkách kůže a oka. V melanosomech se tvoří a hromadí pigment melanin, který absorbuje ultrafialové paprsky a chrání tak před jejich účinky. Mitochondrie v buňce mají funkci oxidativní fosforylace za vzniku energeticky bohatého adenosintrifosfátu. Označuje se zkratkou ATP a je energie pro procesy probíhající v buňce. Degradativní oxidace některých organických molekul, například mastných kyselin, probíhá v peroxisomech. V cytosolu je vyskytují ribosomy, které tvoří skupinky a nazývají se polyribosomy. Na polyribosomech jsou syntetizovány proteiny pro potřebu buňky. V cytosolu jsou také uloženy částice glykogenu a tukové kapénky, což jsou energeticky bohaté zásobní látky (Konrádová, Uhlík and Vajner 2000).

2.5 Základní vlastnosti nádorových buněk

Pro nádorové buňky je charakteristické autonomní chování, ztráta diference, zvýšená invazivita, úbytek kontroly při kontaktu s okolními buňkami a schopnost metastazovat, tedy zakládat vzdálená ložiska. Dochází k neregulovanému množení nádorových buněk, buňky se chaoticky vyvíjejí a přichází o schopnost dozrát do

diferencovaného stavu. I během nádorového onemocnění probíhá mnoho procesů, jako jsou genové změny a evoluce nových klonů s agresivnějším chováním. Množení nádorových buněk není regulováno, rychlost růstu se odvíjí od zastoupení dělicích se buněk v nádoru, od doby buněčného dělení a také od úbytku buněk jejich odumíráním. Na začátku buňky rostou rychle a nádorové ložisko exponenciálně. Rychlost dělení nádorových buněk není moc odlišné od buněk zdravých, liší se hlavně v počtu buněk, které se začínají dělit. Nádorové buňky mají tu schopnost se dělit stále dál a nepřecházet v tak velkém množství, jako buňky zdravé do klidové fáze. Pro vznik nádorového onemocnění je nejdůležitější první genetická změna, jež nastane ve zdravé buňce a změní ji na buňku nádorovou. Žádný karcinom nevznikne po jedné genetické změně, ale je zapotřebí komplex poruch několika klíčových genů, pak je považována za buňku nádorovou. Růst nádoru je ovlivněn přítomností kmenových buněk ve výchozí tkáni. Důvodem je ta skutečnost, že při každém dělení kmenové buňky vzniká minimálně jedna buňka nová. Druhá buňka, jež vznikne, se diferencuje a ztrácí schopnost dělení. Mutagenními vlivy a tedy i vlivy kancerogenní nejčastěji postihují právě kmenové buňky, jejichž poškození podmiňuje vznik základu nádoru (Lüllmann-Rauch 2012).

3 Orgány

3.1 Žaludek (*ventriculus*)

Žaludek je nejširší částí trávicí trubice, má tvar hruškovitého vaku a leží z větší části v levé brániční klenbě. Orální část ventrikulu navazuje na jícen a aborální konec na duodenum. Rozměry žaludku jsou hodně variabilní, pohybují se od 5 cm do 30 cm na délku

a od 10 cm do 14 cm na šířku, objem činí 1- 1, 5 litru.

Popis žaludku

Prázdný nebo mírně naplněný žaludek je předozadně oploštělý vak, na kterém rozlišujeme přední stěnu- paries anterior a zadní stěnu– paries posterior. Tyto stěny v sebe vzájemně přecházejí v levém a pravém okraji. „ *Levý okraj- curvatura major je delší a směřuje dolů, naopak pravý okraj- curvatura minor je kratší a směřuje nahoru.*“ (Petrovický et al. 2001) Na žaludku rozlišujeme tři hlavní části, které jsou uložené mezi vstupem do žaludku- ostium cardiacum a výstupem ze žaludku- ostium pyloricum. Jedná se o fundus ventrikuli, corpus ventrikuli a pars pylorika. Na žaludku jsou také patrné dva zářezy. Incisura cardiaca, která odděluje jícen od fundu a incisura angularis oddělující tělo žaludku od pylorické části.

Poloha a syntopie

Ventriculus je z větší části uložen pod levým žeberním obloukem v regio hypochondriaca. Menší částí žaludek zasakuje vpravo od střední čáry do regio epigastrica.

Přední stěna žaludku se opírá o spodní plochu levého jaterního laloku, levou brániční klenbu a přední stěnu břišní. Zadní stěna žaludku se opírá o bránici, levou ledvinu a nadledvinu, o slinivku břišní, o úpon příčného tračníku a také o slezinu.

Fixace

Žaludek je pevněji upevněn prostřednictvím jícnu, na který navazuje a dvanáctníku, ve který přechází, žaludek je jinak relativně pohyblivý orgán. Malá předstěra- omentum minus připojuje curvaturu minor žaludku k játrům. Velká předstěra- omentum majus odstupuje od curvatury major a srůstá s úponem příčného tračnicku. Horní část tohoto srůstu se nazývá ligamentum gastrocolicum, jenž orgány pouze vzájemně spojuje, ale nefixuje.

Cévní zásobení

Tepny jsou větvemi truncus coeliacus. Při malé kurvatuře žaludku probíhají arteria gastrica dextra a arteria gastrica sinistra. S velkou kurvaturou probíhají arteria gastroepiploica dextra a arteria gastroepiploica sinistra. Žíly jsou názvy totožné s tepnami, probíhají současně s tepnami a ústí do vena portae. Mízní cévy většinou doprovázejí žíly a ústí do nodi gastrici sinistri a dextri. Z fundus ventriculi míza odtéká do mízních uzlin sleziny, mezi další odtokové cesty patří jaterní mízní uzliny, uzliny v předním mediastinu a nodi coeliaci (Petrovický, Seichert and Eliška 2001).

3.2 Dvanáctník (*duodenum*)

Dvanáctník je prvním úsekem tenkého střeva, který navazuje na ostium pyloricum žaludku a flexurou duodenojejunalis přechází do jejunu. Délka duodena je 25 – 30 cm. Dvanáctník je velice důležitým úsekem trávicího traktu, je z něj řízena tvorba šťávy slinivky břišní, ovlivňována tvorba žaludeční šťávy, vyprazdňování žaludku, tvorba a produkce žluči. Na duodenu rozlišujeme několik částí podle průběhu: pars superior, pars descendens, pars horizontalis a pars ascendens.

Poloha a syntopie

Jelikož má dvanáctník nepravidelný tvar, velice to ovlivňuje jeho polohu a syntopii. Duodenum začíná pod játry, vpravo od střední čáry, pokračuje doprava a dozadu. Následně duodenum pokračuje kaudálně před pravou ledvinu, až k hornímu okraji třetího lumbálního obratle. Stáčí se doleva, kříží zřepředu dolní dutou žílu a před

břišní aortou pokračuje šikmo vzhůru a přechází v jejunum. Dvanáctník má tedy tvar podkovy, která obkružuje hlavu a část těla slinivky břišní.

Fixace

Dvanáctník je fixován k zadní stěně břišní úponem příčného tračníku a úponem radix mesenterii. Flexura duodenojejunalis je připevněna k bránici pruhem vaziva a svalovým snopcem.

Cévní zásobení

Arterie duodena jsou větvemi truncus coeliacus a arteria mesenterica superior. Pars superior a pars descendens duodeni zásobuje arteria pancreaticoduodenalis z truncus coeliacus. Zbývající část duodena je zásobena z arteria pancreaticoduodenalis inferior odstupující z arteria mesenterica superior. Obě tepny tvoří anastomozu. Žíly následují průběh tepen a ústí do vena portae. Mízní cévy z horní části duodena ústí do nodi pylorici a do nodi hepatici. Z dolního úseku dvanáctníku jdou mízní cévy do nodi mesenterici superiores. Ze všech uzlin lymfa odtéká do nodi coeliaci (Petrovický, Seichert and Eliška 2001).

3.3 Slinivka břišní (*pancreas*)

Slinivka břišní je protáhlá žláza o délce 14– 18 cm. Je uložena v břišní dutině téměř horizontálně od duodena ke slezině.

Stavba slinivky břišní

Na slinivce můžeme rozlišit objemnou hlavu- caput pancreatis, oploštělé tělo- corpus pancreatis a poslední část ocas- cauda pancreatis. Slinivka břišní představuje komplex dvou typů žláz, které jsou spojené v jeden orgán. Endokrinní část slinivky břišní je tvořena asi milionem Langerhasových ostrůvků, které se nejvíce vyskytují v ocasu pancreatu a nejméně v hlavě. Ostrůvky tvoří endokrinní žlázu, která je odpovědná za produkci hormonu inzulinu, glukagonu, somatostatinu a gastrinu, které jsou vylučovány do krevního oběhu. Jako tuboalveolární serózní žláza je označovaná část slinivky břišní s vnější sekrecí, tedy exokrinní. Exokrinní část je tvořena lalůčky, které se skládají z acinů, jejich serózní buňky, které tvoří stěny acinů, produkují až dva

litry pankreatické šťávy za den. Slinivka břišní má dva hlavní vývody ductus pancreaticus a ductus pancreaticus accessorius. Ductus pancreaticus je hlavní vývod, který prochází celou délkou slinivky břišní a ústí sám, nebo se žlučovodem do duodena v papilla duodeni major. Ductus pancreaticus accessorius je přídatný vývod, který odvádí šťávu slinivky břišní z hlavy pancreatu. Je jednou větví spojen s hlavním vývodem a ústí v duodenu v papilla duodeni minor, nad hlavním vývodem.

Poloha a syntopie

Hlava slinivky břišní leží v ohbí duodena, před tělem druhého lumbálního obratle a pravou stranou naléhá na duodenum. Přední stěnu slinivky kříží úpon mesocolon transversum, nad ním se ke slinivce tiskne pylorická část žaludku a pod úponem leží kličky tenkého střeva. Zadní plocha hlavy pancreatu naléhá na zadní stěnu břišní a na vena cava superior, vasa renalis dextra a kaudální úsek žlučovodu. Od těchto útvarů je slinivka oddělena jemnou vazivovou blánou, která se nazývá retropankreatická membrána.

Fixace

Slinivka naléhá na zadní stěnu dutiny břišní, ke které je velmi dobře upevněna. Fixována je také úponem mesocolon transversum, uložením hlavy pancreatu v ohbí duodena a opření těla o flexuru duodenojejunalis.

Cévní zásobení

Tepny slinivky břišní jsou větvemi truncus coeliacus a arteria mesenterica superior. Arteria gastroduodenalis, která se dále větví na arteria pancreaticoduodenalis superior, je větví truncus coeliacus. Větve přicházejí také od arteria lienalis. Arteria pancreaticoduodenalis inferior odstupuje od arteria mesenterica superior a anastomozuje s arteria pancreaticoduodenalis superior. Žíly slinivky odvádějí krev do vena portae prostřednictvím vena mesenterica superior a vena lienalis. Z hlavy slinivky břišní odtéká lymfa do nodi hepatici, z těla ocasu do nodi coeliací a z hlavy a ocasu je lymfa odváděna do nodi pancreaticolienales (Petrovický, Seichert and Eliška 2001).

3.4 Játra (*hepar*)

Játra jsou měkký, pružný a křehký orgán, který má hnědočervené zbarvení. Játra jsou také největší a nejtěžší žlázou těla. Větší část jater je uložena v pravé brániční klenbě a menší část jater zasahuje do levé brániční klenby, k medioklavikulární čáře. Tvar jater je přirovnán k šikmo seříznutému ovoidu.

Popis

Horní plocha jater je silně vyklenutá a tvarem je přizpůsobená brániční klenbě, nazývá se tedy *facies diaphragmatica*. Brániční plocha se rozděluje na dvě části. *Pars libera* je volná část a je kryta peritoneem, *area nuda* je úsek, který je pevně srostlý s bránicí. Od přední stěny jater odstupuje *ligamentum falciforme hepatis*, který míří k přední stěně břišní, v jehož spodní části je *ligamentum teres hepatis*. *Ligamentum teres hepatis* byla v embryonálním období pupeční žíla, která se po porodu uzavře a změní na vazivový pruh. Průběh *ligamentum falciforme hepatis* rozděluje játra na dva laloky, *lobus hepatis dexter* a *lobus hepatis sinister*. Na spodní ploše jater jsou ještě další dva laloky, které se nazývají *lobus caudatus* a *lobus quadratus*. Horní a dolní plocha jater v sebe přecházejí ve dvou okrajích, vpředu *margo inferior* a vzadu *margo posterior*. Dolní plocha jater je také nazývaná orgánová plocha- *facies visceralis*. Na této ploše nalezneme příčně orientovanou brázdu, *porta hepatis*. *Porta hepatis* je místem, kde do jater vstupuje vrátnicová žíla, v. *portae*, jaterní tepna, a. *hepatica propria*, jaterní nervová pleteň a z jater zde vystupuje pravý a levý jaterní vývod, *ductus hepaticus dexter* a *sinister* (Čihák 1988). Na viscerální plochu jater naléhají některé orgány a vytváří zde otisky, žaludek- *impressio gastrica*, lednina- *impressio renalis*, nadledvina- *impressio suprarenalis* a tlusté střevo- *impressio colica*. Na spodní ploše jater je také patrná žlučnicková jáma- *fossa vesivae biliaris* a žlábek, ve kterém leží dolní dutá žíla- *sulcus venae cavae*, do které zde ústí tři jaterní žíly. „*Základní stavební jednotkou jater je jaterní lalůček, hepatocyt a základní morfologickou jednotkou jater je lalůček centrální žíly, lobus venae centralis*“ (Petrovický, Seichert and Eliška 2001)

Poloha a syntopie

Horní plocha jater naléhá na bránicí. Játra vyplňují pravou brániční klenbu a sahají až k levé medioklavikulární čáře. Dolní okraj jater jde od pravého žeberního oblouku do mesogastria, kde kříží střední čáru mezi processus xiphoideus a pupkem. Následně pokračuje šikmo doleva nahoru a v levé parasternální čáře míří pod levý žeberní oblouk.

Fixace

Jelikož jsou játra poměrně velký a těžký orgán, potřebují rozsáhlejší fixaci. Játra jsou ve své poloze fixována srůstem s bránicí, který lemují ligamenta coronaria. Fixaci jater dále tvoří závěs na vena cava inferior, podpora ligamentum teres hepatis, podepření břišními orgány, které játra zvedají hlavně při stahu břišní stěny (Petrovický, Seichert and Eliška 2001).

3.5 Žlučové cesty

Funkcí žlučových cest je odvod žluče z jater do dvanáctníku. Rozdělují se na základě lokalizace na intrahepatické a extrahepatické. Intrahepatické žlučové cesty jsou umístěny v játrech a extrahepatické pod játry na cestě k papilla duodeni major (Čihák 1988).

3.5.1 Extrahepatické žlučové cesty

Extrahepatické žlučové cesty jsou uloženy pod játry, na cestě k papilla duodeni major. Začínají v porta hepatis. Z pravého a levého jaterního laloku odstupuje pravý a levý jaterní vývod, ductus hepaticus dexter a sinister. Spojením těchto dvou jaterních vývodů vzniká společný jaterní vývod, ductus hepaticus communis. Společný vývod vstupuje do ligamentum hepatoduodenale, kde se pod ostrým úhlem spojuje s vývodem žlučníku, ductus cysticus. Po spojení těchto dvou vývodů vzniká žlučovod, ductus choledochus. Žlučovod sestupuje dolů k pars superior duodeni, naléha na zadní plochu hlavy slinivky břišní a ve stěně pars descendens duodeni ústí na papilla duodeni major. Žlučovod ve většině případů ústí společně s hlavním vývodem slinivky břišní, jejichž ústí je rozšířeno v ampulla hepatopancreatica. Ústí obou vývodů uzavírají dva typy

svaloviny, cirkulární a spirální, což umožňuje vstup žluče a pankreatické šťávy do střeva a zabraňuje vnikání žluče do pankreatu i pankreatické šťávy do žlučovodu (Čihák 1988).

3.5.2 Žlučník (*vesica fellea*)

Žlučník má válvovitý až hruškovitý tvar, je dlouhý 8- 12 cm a jeho obsah činí 50- 80 ml. Žlučník je uložen na orgánové ploše jater ve fossa vesicae biliaris. Na žlučníku rozlišujeme několik částí, dno žlučníku- fundus vesicae biliaris, tělo- corpus vesicae biliaris, krček- collum vesicae biliaris a vývod žlučníku- ductus cystikus, který se spojuje e společným jaterním vývodem. Ve žlučníku je skladována žluč, a také je zde ze žluče vstřebávána voda, je tedy zahušťována.

Cévní zásobení žlučových cest a jater

Tepny jsou větvemi arteria hepatica propria. Ta se před vstupem do porta hepatis větví na ramus dexter a sinister. Z ramus dexter se odděluje arteria cystica a v játrech se arteria hepatica propria dělí na segmentové tepny. Někdy může být také vytvořena arteria hepatica accessoria, která odstupuje z arteria mesenterica superior nebo z truncus coeliacus. Žíly jsou větvemi vena portae, která se v porta hepatis také dělí na ramus dexter a sinister. Vena cystica ústí do ramus dexter a uvnitř jater se větve vena portae větví stejně jako tepny, ze kterých v konečném stupni vzniknou tři jaterní žíly vlévající se do vena cava inferior. Mízní cévy jater vstupují do nodi hepatici a pokračují přes nodi coeliaci do ductus thoracicus. Mízní cévy jater probíhají buď podél venae hepaticae a vena cava inferior, nebo přes pars nuda hepatis, do nodi mediastinales posteriores (Čihák 1988).

4 Molekulárně biologická hlediska nádorového onemocnění

4.1 Co je nádor a jak vzniká

4.1.1 Obecně

V dnešní době často slýchávané slovo rakovina, je ovšem nesprávně používáno pro všechny zhoubné nádory. Tento termín však označuje jen jednu kategorii zhoubných nádorů, která vychází z povrchového nebo žlázoového epitelu, z tohoto důvodu se většina odborníků snaží tomuto označení vyhnout (Petruželka and Konopásek 2003).

4.1.2 Definice nádorových onemocnění

Zhoubné nádorové onemocnění je chorobný stav, který je typický nekoordinovaným růstem abnormálních buněk, jež se následně šíří do okolních tkání prostřednictvím krevního systému, mízního systému a postižením vzdálených orgánů (metastazování). Nádorové buňky rostou autonomně bez projevu regulačních zásahů organismu, což ovšem vede k ztrátám energetických a nutričních potřeb normálních buněk organismu. Nádorové onemocnění nepředstavuje pouze jeden chorobný problém, ale jedná se o celou řadu onemocnění s rozdílným průběhem. Z hlediska různých kritérií se nádory rozdělují do několika skupin. Na základě biologického chování se nádory rozdělují na benigní (nezhoubné) a maligní (zhoubné). Podle tkáně (epitel, pojivo, krvetvorná tkáň, lymfatická tkáň, nervový systém, zárodečné buňky), ze které nádory vznikají, se maligní nádory dělí na karcinomy, sarkomy, lymfomy, germinální nádory a další, které patří mezi méně časté nádory (Petruželka and Konopásek 2003).

4.1.3 Vznik nádorových onemocnění

Vznik nádorového bujení je vícestupňový multietologický proces, který je výsledkem působení vnitřních i vnějších faktorů, jedná se tedy o proces kancerogeneze. Na molekulární úrovni se odehrávají začáteční přeměny nádorových buněk. Zdravá buňka se na nádorovou přemění v důsledku změny genetické informace, tedy na základě mutací, které probíhají na úrovni genomové deoxyribonukleové kyseliny (DNA).

Příčinou mutací jsou ve velké většině případů zevní faktory, které působí na DNA v buněčném jádře. Do těchto zevních faktorů řadíme především ionizující záření, kancerogeny a také některé viry. Jednou z dalších možností vzniků mutací, je také přenos z generace na generaci v germinálních buňkách, jako je to například u dědičně podmíněných nádorů. Mutace mohou ovšem vznikat také spontánně například při replikaci DNA v průběhu buněčného cyklu. Většina buněk se v průběhu života neustále obnovují a to prostřednictvím buněčného dělení, kdy vznikají dceřinné buňky u buněk mateřských. Naopak poškozené, nadbytečné nebo již staré buňky zanikají prostřednictvím programované buněčné smrti. S procesem vzniku nových buněk souvisí početně významná pravděpodobnost vzniku mutací v DNA, která představuje 10^{-5} - 10^{-10} na jednu buňku za generaci. Některé změny v genetické informaci se nemusí funkčně projevit, ve většině případů ovšem dochází k zániku buňky z důvodu poškození důležitých regulačních nebo strukturních genů. Může dojít také ke vzniku kombinace mutací v kritických genech, která vede k selhání kontrolních mechanismů buněčné proliferace nebo buněčné smrti, apoptózy. K těmto kombinacím mutací ovšem dochází jen ve velmi málo případech. Pokud k tomu ovšem dojde, vede to k vývoji klonu buněk s maligním potenciálem, klonální expanzi. Nádorové onemocnění se vyskytuje v jakémkoliv věku, u většiny nádorů ovšem platí, že se riziko jejich vzniku zvyšuje s prodlužujícím se věkem. Důvodem je fakt, že se stoupajícím věkem klesá schopnost opravovat mutace v DNA a zároveň se prodlužuje doba působení zevních faktorů (Petruželka and Konopásek 2003).

4.2 Molekulární mechanismy nádorových přeměn

DNA neboli kyselina deoxyribonukleová je nositelkou genetické informace a nachází se ve všech buňkách lidského organismu. DNA je rozdělena jednotlivé strukturní podjednotky, které se nazývají geny. Geny obsahují genetickou informaci, která je důležitá pro vznik proteinů. Proteiny se podílejí na stavbě buňky, ale také na řízení jejích životních pochodů. Geny vyskytující se na nepohlavních chromozomech jsou představované dvěma alelami. Každá somatická buňka nese kompletní genetickou informaci, tedy dvě sady nepohlavních chromozomů (autosomů) a jeden pár pohlavních chromozomů (gonosomů). Jednotlivé geny jsou aktivovány podle potřeby buňky a velká část genů je tak po většinu času neaktivních. Z hlediska molekulární onkologie jsou

důležité hlavně geny, které kódují proteiny zúčastněné v regulačních pochodech udržujících tkáňovou homeostázu. Jedná se tedy o regulaci vzniku, zániku, případně diferenciaci a mutaci buněk v rámci určité buněčné populace. Hüebner a Todaro napsali v roce 1969 hypotézu vzniku onkogeneze, kde předpokládali, že existují specifické geny, onkogeny, které vedou ke vzniku nádorové buňky. Dnes již víme, že klíčovými geny patří do tří základních skupin. Jedná se o onkogeny, konkrétně o protoonkogeny, tumor supresorové geny (antionkogeny) a geny regulující apoptózu. Poškození těchto genů vede ke vzniku nádorové transformace. Označení onkogen se dnes používá pro všechny geny, jejichž produkty přispívají ke vzniku nádorové transformace. Protoonkogeny se nacházejí v genomové DNA, zprostředkovávají buněčnou proliferaci a za normálních podmínek se nevztahují ke vzniku nádorového procesu. Nádorový klon vzniká až v důsledku mutace nebo aktivace, která dává vznik trvalému promitotickému signálu, jehož důsledkem je nádorová buňka. Genotypový projev onkogenů je dominantní a to z toho důvodu, že protoonkogenům stačí mutace pouze v jedné alele ze dvou, aby došlo ke vzniku aktivnímu onkogenu schopného nádorové transformace. Naopak u tumor supresorových genů dochází k inhibici nádorové transformace během exprese jejich genových produktů. Genové produkty tumor supresorových genů jsou negativními regulátory buněčného dělení. Tumor supresorové geny se tedy nazývají recesivní onkogeny, jelikož je nutné funkčně vyřadit obě alely, aby došlo k inaktivaci tohoto genu. Růst velkého množství nádorových buněk může být způsoben neomezeným přírůstkem buněčné populace její proliferací, ale také se na něm ve velké míře podílí prodloužené přežívání buněk, které ztratili schopnost aktivace sebedestrukčního programu, apoptózy (Petruželka and Konopásek 2003). Apoptóza je za normálních fyziologických podmínek specializovaný, aktivní děj, který ke svému průběhu potřebuje řadu specializovaných buněčných bílkovin. Tento fakt je důvodem, proč jsou geny, které kódují regulační proteiny apoptózy místem mutačních změn v průběhu buněčné transformace. Geny regulující apoptózu se mohou chovat dvojitým způsobem. Jednak se mohou chovat jako protoonkogeny, tedy dominantně nebo recesivně, jako tumor supresorové geny. Již zmíněné tři skupiny genů tedy protoonkogeny, tumor supresorové geny a geny regulující apoptózu, nejsou jediné geny, které mohou regulovat vznik a zánik buněk. Další skupinou genů, která se uplatňuje v procesu kancerogeneze jsou reparační geny. Úlohou reparačních genů je schopnost

opravovat změny v poškozené DNA, jde tedy o geny kódující proteiny. Proteiny slouží k opravování úseků DNA, jež byly poškozeny zevními či vnitřními faktory a jejichž cílem je zabránit další kumulaci genetických změn. Po poškození reparačních genů dojde ke zvýšení četnosti mutací a i selhání reparačních genů vede k aberacím DNA. Právě tyto aberace jsou v důsledku zodpovědné za vznik heterogenních nádorových buněčných populací, které původně vznikly jen z jednoho maligního klonu. Zjednodušený model nádorové přeměny předpokládá nevratnou ztrátu kontroly nad procesem buněčného dělení na základě opakovaných poškození klíčových genů, při selhání DNA reparačních mechanismů (Petruželka and Konopásek 2003).

4.3 Apoptóza

Rovnováha počtu buněk je udržována přírůstkem a úbytkem buněk. Přírůstek buněk zajišťuje proliferace a úbytek je řízen migrací nebo apoptózou. Apoptóza je definována jako buněčná smrt, dalo by se tedy říci, že buněk spáchá na základě pokynu sebevraždu. Signály, jež navozují buněčnou smrt, jsou exogenní nebo endogenní. Exogenní signály zahrnují například glukokortikoidy a některé cytokiny. Za zmínku stojí cytokin TGF- β , rodina cytokinů TNF a ligand receptor fas. Receptory uvedených molekul mají ve své cytoplasmatické části tzv. death domain. Proteiny sdružené s touto doménou se tedy účastní dalšího přenosu signálu. Aktivace proteinu p53 je patří mezi hlavní endogenní signály a je většinou vyvolána poškozením DNA. Zmíněný protein p53 navozuje expresi p21, jehož úkolem je inhibovat cyklin dependentní kinázy. Apoptóza může být také vyvolána zvýšenou expresí proteinu myc.

Pro buněčnou smrt je charakteristické znehodnocení genetické informace DNA, plazmatická membrána ovšem zůstává neaktivní a s ní i mitochondrie. Dochází tedy k tomu, že se v jádře kondenzuje chromatin v blízkosti jaderné membrány, v konečné fázi apoptózy tedy z buněk vznikají vezikuly ohraničené plazmatickou membránou. Vezikuly obsahují cytoplazmu a fragmentovaný jaderný materiál. Nakonec nastane jejich fagocytóza makrofágy a apoptická buňka zmizí.

Mechanismus indukce apoptózy spočívá v postupném sledu reakcí. Všechny signály, které již byly zmíněny výše, se spojí do společné signální dráhy, na které musí buňka projít kontrolním bodem. Překročením kontrolního bod se buněčná smrt stává

nevratným procesem. Kontrolní body představují proteiny bcl-2 a bcl-X_L, které chrání buňku před apoptózou. Do stejné skupiny patří i protein bax, jež má ovšem co se týče apoptózy opačný účinek. Proteiny bcl-2 a bax vytváří společně heterodimer a antiapoptickým účinkem. Naopak homodimery vznikají při zvýšené expresi proteinu bax, čímž je buněčná smrt usnadněna. Z toho tedy vyplývá, že o apoptóze rozhoduje poměr proteinů bax a bcl-2. Vlastními vykonavateli buněčné smrti jsou aktivované proteázy z rodiny ICE, jež štěpí neaktivní prekurzor IL-1 β na aktivní cytokin. ICE jsou také nazývány kaspázy, postupně štěpí enzymy potřebné pro opravu DNA a aktivují endonukleázy. Ty se účastní štěpení genetické informace DNA a k jejich aktivaci je důležitá přítomnost Ca²⁺ iontů v cytoplazmě. Vápník aktivuje také kalpainsy, což jsou enzymy, které odbourávají membránové proteiny a struktury cytoskeletu.

Apoptóza může být vyvolána také ztrátou ukotvení buněk k extracelulární matrix a používá se pro to termín anoikis. Anoikis je důležitý hlavně pro buněčnou smrt epitelových buněk. Tomu, aby se mohly buněčné kontakty upevnit k extracelulární matrix, brání aktivovaná kaskáda ras a mutované onkogeny.

Ve vývoji některých nádorových onemocnění hraje důležitou roli inhibice apoptózy. Příkladem je protein bcr-abl, který způsobuje inhibici apoptózy u chronické myeloidní leukémie, nebo bcl-2 u lymfoproliferativních onemocnění. Je důležité zmínit se také o replikačním buněčném stárnutí, co je způsobeno zkracováním telomer. U nádorových buněk se tento děj ztrácí, jelikož dochází k expresi telomerázy těmito buňkami. Obě možnosti představují možné terapeutické cíle, tedy indukce apoptózy, nebo inhibice telomerázy (Klener 2002).

4.4 Cytokiny a další regulační peptidy

Cytokiny mají rozhodující význam pro regulaci růstu, zprostředkování zánětlivé reakce a také pro imunitní reakci. Imunitní reakce je výsledkem společné reakce akce buněk různých tkání, které spolu vzájemně komunikují. Kooperace a komunikace je zajišťována jednak cytokiny a jednak také přímými buněčnými kontakty, jež se nazývají adhezní molekuly. Cytokiny jsou produkovány různými typy buněk, jejich účinky se vzájemně překrývají, jelikož jejich biologické účinky jsou široké. Některé cytokiny mají vzájemně aditivní, synergní i antagonistické účinky, vyvolávají nebo potlačují výdej

jiných cytokinů a to autokrinní, parakrinním nebo endokrinním účinkem. Vytváří se tedy velice komplikovaná síť, na níž se podílí více než sto různých cytokinů. Existují různá dělení cytokinů, podle funkce se dělí na cytokiny zprostředkující přirozenou imunitu, cytokiny regulující specifickou imunitu (protizánětlivou a protinádorovou), cytokiny regulující diferenciaci a proliferaci hemopoetických buněk (hemopoetické růstové faktory). Jedná se ovšem pouze o orientační rozdělení, jelikož například na regulaci hemopoézy se podílí velký počet cytokinů, které mají primární úlohu v imunitních reakcích, a také hemopoetické cytokiny také spolupůsobí v imunitních reakcích. Velká část cytokinů v přirozeném stavu jsou glykoproteiny, nejčastěji monomery nebo homodimery, jen zřídka heterodimery. Cytokiny působí na buňku díky specifickým receptorům, jejichž hustota se pohybuje od několika desítek po desetitisíce na buňku. Receptory jsou rozděleny do několika skupin, tedy na receptory TNF/NGF, receptory sdružené s kinázami, receptory sdružené s proteinem G, receptory pro iontové kanály a receptory s vlastní kinázovou aktivitou. Následně jsou popsány stručné charakteristiky nejdůležitějších cytokinů a regulačních faktorů (Matouš et al. 2010).

4.4.1 Interleukiny

Interleukin 1 se vyskytuje ve dvou formách, jako IL-1 α a IL-1 β . Obě skupiny mají podobné biologické vlastnosti, váží se na stejný receptor a jsou produkována různými geny. IL-1 je důležitý pro stimulaci pluripotentních hemopoetických buněk, které přivádí do cyklu a vytváří tak podmínky pro účinek dalších růstových faktorů. Interleukin-1 je ovšem hlavně zprostředkovatel zánětlivé reakce a má hodně podobných funkcí jako TNF. Zdroj představují aktivované makrofágy a vyvolávacím signálem pro výdej IL-1 jsou především bakteriální produkty. Jedná se například o lipopolysachyridy, interferony γ , ale také o kontakt makrofágu s CD4+T-buňkou. IL-1 je klasický pleiotropní cytokin, jehož účinky závisí právě na koncentraci cytokinu. Při nízkých koncentracích převažuje poskytnutí lokálních zánětlivých reakcí. Vysoké koncentrace IL-1 způsobují jeho transport do oběhu a spolu s TNF endokrinní způsobem ovlivňuje termoregulační centrum. Způsobuje horečku, vyvolává syntézu proteinů akutní fáze v játrech a účastní se metabolických změn vedoucích ke kachexii. Interleukin-1 je cytokin, který jako jediný má přirozeného antagonistu, jež se váže na totožný receptor, ale nevede k vyvolání signálu.

Interleukin 2 byl dříve nazýván jako TCGF. Jedná se o cytokin, který má hlavní význam v imunitních reakcích, vytváří se v aktivovaných T-lymfocytech, NK-buňkách a také v buněčných populacích jako odpověď na dva podněty, jež jim předaly antigen prezentující buňky. Interleukin-2 způsobuje zpětnou proliferaci pomocných lymfocytů TH, které ho uvolnily. Hlavní funkcí je ovšem schopnost vyvolat rozmnožení klonů efektorových T-lymfocytů, jež jsou specifické pro nádorové antigeny. Hlavní podmínkou mitogenního, diferenciacního a aktivačního účinku toho cytokinu je vazba na odpovídající receptor, který se nachází na povrchu buňky. Receptor zprostředkuje endocytózu komplexu IL-2 + receptor, jež vede k indukci přechodu buněk z fáze G₁ do fáze S. Další funkcí interleukinu-2 je podněcení sekrece některých cytokinů, například IL-3, IL-5 nebo GM-CSF, včetně cytokinů s protinádorovým účinkem, TNF a interferon γ . IL-2 zvyšuje také proliferaci B-lymfocytů a povzbuzuje v nich tvorbu specifických protilátek. IL-3 bude zmíněn u hemopoetických cytokinů.

Interleukin 4 je označován jako růstový faktor pro B-lymfocyty, z toho důvodu byl dříve označován jako BCSF-1. Jedná se o hlavní cytokin, která je potřebný k izotypovému přepnutí produkce těžkých řetězců imunoglobulinů a účastní se imunopatologických reakcí zprostředkovaných IgE. Také podmiňuje zvýšenou expresi HLA molekul II. třídy na B-lymfocyty, zvyšuje růst kmenových buněk a účastní se uvolnění CSF ze stromálních buněk dřeně. Zdrojem IL-4 jsou T-lymfocyty a žírné buňky.

Interleukin 5 byl dříve nazýván jako BCGF. Jedná se o diferenciacní faktor pro B-lymfocyty. IL-5 je též stimulační a diferenciacní faktor pro eozinofily, podporuje expresi receptorů pro IL-2 na B-buňkách. Dále také zvyšuje sekreci IgA a IgM imunoglobulinů, účastní se diferenciacce bazofilů a tento cytokin je produkován T-lymfocyty a eozinofily.

Interleukin 6 má spoustu biologických účinků na buňky imunitního a hemopoetického systému, je tedy klasickým pleiotropním cytokinem. Zdrojem IL-6 jsou makrofágy a stromální buňky kostní dřeně. Tento cytokin stimuluje pluripotentní kmenovou buňku, kterou následně uvádí do cyklu a usnadňuje působení dalších hemopoetických faktorů. Také zvyšuje expresi acetylcholinesterázy, což způsobují i jiné cytokiny, jež jsou označovány jako rodina cytokinů IL-6. Do této skupiny se řadí

onkostatin M, LIF a IL-11. Všechny zmíněné cytokiny se váží na stejný funkční receptorový komplex gp-130. Interleukin 6 se za patologických podmínek používá jako autokrinní růstový faktor u mnohočetného melanomu, také autokrinním mechanismem stimuluje mezangiální buňky v ledvinách a má velice důležitou roli při vzniku mezangioproliferativní glomerulonefritidy. Způsobuje společně s TNF vznik anorexie a kachexie u onkologických onemocnění. Při jednom z experimentů byl prokázán i protinádorový účinek u karcinomu prsu, tračniku a melanomu. V klinice se používá jako přípravek s názvem Sigosid.

Interleukin 7 má účinek na diferenciaci lymfocytárních prekurzor, a proto je také označován jako lymfopoetin. Vytváří se ve stromálních buňkách. IL-7 je autokrinní růstový faktor pro akutní lymfoblastickou leukémii a také pro některé lymfomy.

Interleukin 8 je identifikován jako chemotaktický faktor pro neutrofilů. Způsobuje zpomalení migrace a tak nahromadění fagocytujících neutrofilů v zánětlivé oblasti. IL-8 způsobuje též uvolnění adhezních molekul a vymizení granul z neutrofilů s uvolněním myeloperoxidázy a elastázy. Zdrojem toho interleukinu jsou monocyty, T-buňky, fibroblasty, endotelové buňky, hepatocyty, keratinocyty a NK-buňky. IL-8 má angiogenní účinky a patří do skupiny chemokinů. Jedná se o skupinu, která obsahuje přibližně čtrnáct strukturálně podobných chemokinů, jež se rozděluje do čtyř podskupin a to z hlediska primární struktury na α -chemokiny (C-X-C), β -chemokin (C-C), γ -chemokiny (C) a C-X3-C chemokiny.

Interleukin 9 je důležitý pro stimulaci časných prekurzorů erytroidní řady. Produkují ho T-lymfocyty, ovšem až po tom, co jsou aktivovány pomocí lektinů. IL-9 je totožný s růstovým faktorem BFU-E, jeho další funkcí je zvyšování produkce IgE a IgG v B-lymfocytech.

Interleukin 10 byl dříve nazýván jako CSIF, jelikož zamezuje působení jiných cytokinů, například IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, GM-CSF a G-CSF. Bývá často označován, jako anticytokin a to právě proto, že má četné inhibiční účinky. IL-10 způsobuje také zablokování makrofágů a je zodpovědný za poruchy mechanismů imunity, jež je zprostředkována buňkami. Zdrojem tohoto interleukinu jsou T-lymfocyty a makrofágy.

Interleukin 11 podněcuje růst určitých progenitorů megakaryocytární řady a má tedy podobné trombopoetické účinky jako IL-6. Jednou z dalších funkcí tohoto cytokinu je stimulace kmenových buněk epitelu krypt tenkého střeva. Produkovaný je stimulovanými fibroblasty.

Interleukin 12 je označován také jako CLMF a je výchozím cytokinem pro diferenciaci TH₁-lymfocytů z progenitorových buněk. Společně s IL-2 má synergní účinky na aktivaci cytotoxických lymfocytů a NK-buněk. Tyto buňky aktivuje účinnější cytokin pro prestimulaci, tedy IL-2. Synergní účinek má IL-12 také s IL-3 na hemopoézu. Interleukin 12 je inhibítohem angiogeneze a induktorem produkce interferonu γ . K jeho vzniku dochází v makrofázích, NK-buňkách a B-lymfocytech.

Interleukin 13 reguluje funkce monocytů a B-lymfocytů. Produkují ho aktivované T-lymfocyty a část molekuly je velice podobná interleukinu 4, což vysvětluje jejich překrývání v biologické aktivitě. IL-13 snižuje také produkci prozánětlivých cytokinů, které jsou stimulovány pyrogenem.

Interleukin 14 je označován jako HMW-BCGF. Mezi jeho funkce patří kromě jiných, indukce růstu B-lymfocytů a inhibice sekrece imunoglobulinů. Produkují ho T-lymfocyty a dendritické buňky. Podle všech výzkumů má tento interleukin funkci patogeneze u některých lymfoproliferativních onemocnění, jako je chronická lymfatická leukémie, Burkittův nádor nebo trichocelulární leukémie.

Interleukin 15 je vytvářen v monocytech a v epitelových buňkách. Má velice podobné biologické účinky s IL-12. Vyvolává stimulaci LAK-buněk, NK-buněk a B-lymfocytů, také působí mobilizaci progenitorových buněk ve slezině. IL-15 se podílí na diferenciaci hemopoetických buněk, obzvláště CD34+ buněk na buňky dendritické. Důležité je také zmínit, že se jedná o autokrinní růstový faktor Burkittova lymfomu.

Interleukin 16 je tvořen T-lymfocyty. Jedná se o růstový chemotaktický faktor pro CD4+lymfocyty a dendritické buňky. Bylo prokázáno, že IL-16 má inhibiční účinky na replikaci HIV viru.

Interleukin 17 je zdrojem aktivovaných CD4+T-lymfocytů a je označen jako proinflamatorní cytokin s pleiotropním účinkem. Účastní se signálních přenosů, které

jsou zprostředkované kinázami jak a tyk. S TNF se podílí na osteoklastické resorpci kosti a také stimuluje výdej interleukinu 6 a interleukinu 8.

Interleukin 18 vytvářejí makrofágy a dendritické buňky během imunitní reakce. Působením IL-12 jsou na T-buňkách vytvářeny receptory pro tento interleukin. IL-18 usnadňuje infekci rekombinantních virových vektorů (Klener 2002).

4.4.2 Hemopoetické cytokiny

Jedná se o cytokiny, jež jsou zodpovědné za sebeobnovu a diferenciaci hemopoetických buněk. Ve většině případů se jedná o glykoproteiny, které dostaly název podle experimentů, při kterých byly objeveny. Hemopoetické růstové faktory se účastní procesu krvetvorby a odpovědi krvetvorného systému na poškození i stres.

c-kit-ligand byl dříve nazýván jako MGF, což tedy znamená růstový faktor pro žírné buňky. Stimuluje růst pluripotentních hemopoetických buněk a způsobuje jejich vzestup citlivosti na jiné hemopoetické faktory, hlavně se jedná o IL-3, IL-1 a IL-6. Tento růstový faktor zvyšuje též proliferaci nezralých T-buněk v brzlíku a tkáňových žírných buněk. Rozlišují se dvě formy, membránově vázaná a solubilní. Solubilní formu nenajdeme u myší kmene Steel. Jeho tvorba probíhá ve fibroblastech, adipocytech a endotelových buňkách.

flt-3 ligand je růstový faktor s funkcí stimulující proliferace a diferenciaci pluripotentních hemopoetických buněk. Neovlivňuje žírné buňky, ale jinak má spoustu vlastností společných s SCF. Velice důležitou vlastností ligandu flt-3 je indukce generace funkčně aktivních dendritických buněk. Tyto buňky mají jako APC velmi podstatnou roli v protinádorové imunitě, jejich zvýšená produkce způsobená účinkem ligandu flt-3, se projeví protinádorovým účinkem. Tento růstový faktor působí synergně s dalšími hemopoetickými faktory.

Multi-CSF má účinek na všechny vývojové linie. Stimuluje růst buněčných kolonií raných progenitorových buněk a podmiňuje jejich diferenciaci. Tento růstový faktor produkují lymfocyty CD4+TH₁a TH₂. Vykazuje synergní účinky s ostatními hemopoetickými faktory, obzvláště s erythropoetinem při stimulaci BFU-E a eozinofily stimuluje společně s IL-5.

GM-CSF stimuluje kolonie granulocytů, mikrofágů a ovlivňuje diferenciaci eozinofilů společně s IL-3. Má také podstatný vliv na funkce efektorových buněk. Tento faktor ovlivňuje též expresi povrchových molekul, které jsou nutné pro přilnavost neutrofilů k endotelu jako předpokladu jejich průniku do zánětlivého ložiska. Způsobuje zvyšování jejich oxidativního metabolismu, zvyšuje jim fagocytární schopnosti, cytotoxicitu a to jednak vůči infekčnímu agens a také vůči protinádorové cytotoxicitě. Receptory pro faktor GM-CSF se nacházejí u hemopoetických buněk, ale také u některých maligních nádorů, jako je například bronchogenní karcinom, osteosarkom, kolorektální karcinom nebo nádor prsu.

M-CSF má funkci stimulace kolonií makrofágů. Zdrojem tohoto faktoru jsou monocyty, mikrofágy, endotelie a fibroblasty. Má vliv na vzestup makrofágů, ale ovlivňuje též jejich funkční způsobilost, včetně jejich protinádorové aktivity.

G-CSF má vliv na vzestup granulocytů v obvodové krvi neutrofilních prekurzorů v kostní dřeni. Vzestup je důsledek jejich zvýšené proliferace, uspíšeného vyžrávání neutrofilních prekurzorů a je také výsledkem vzestupu výdeje do periférie. Výdej se zkracuje z 1 den z původních 5 -6 dnů. Další důležitou funkcí tohoto faktoru, je vliv na leukocytární funkce i schopnost nitrobuněčného zabíjení mikroorganismů. G-CSF je produkován stromálními buňkami kostní dřene, z části endoteliemi, fibroblasty a makrofágy.

BFU-E je shodný s IL-9. Tento růstový faktor selektivně podporuje tvorbu tzv. burst forming unit-erythroid, progenitorových buněk erytropoézy.

Erythropoetin stimuluje tvorbu erytroidních kolonií in vitro a červenou krvetvorbu in vivo. Pokud proběhne navázání erythropoetinu na progenitorové buňky červené krevní řady, nastane značné zvýšení syntézy hemoglobinu a zároveň také zvýšení syntézy membránových proteinů erytrocytu. EPO také zpomaluje apoptózu buněk červené krevní řady. Může být produkován prítubulárními buňkami ledvin, z části též Kupfferovými buňkami nacházející se v játrech a vzácně mohou být jeho místem produkce nádorové buňky v zvýšeném množství. Tento fakt vysvětluje průvodní polyglobulii, která se občas u některých nádorů vyskytuje. Mezi takové nádory se řadí karcinom ledviny, hepatocelulární karcinom, hepatoblastom a nádory mozečku.

Rekombinantní rHuEPO má jednu nevýhodu a to krátký poločas rozpadu, jež vyžaduje častou aplikaci. Na základě hyperglykosyace byl získán přípravek NESP mající trojnásobný poločas a výraznou erytropoetickou aktivitu.

Trombopoetin je velice glykosylovaný protein, který se označuje také jako MGDF nebo jako ligand pro receptor c-mpl. Částečně ovlivňuje erytropoézu z důvodu shodného koncového úseku s erytropoetinem. Rekombinantní TPO byl připraven jako úplná molekula, nebo jako fragment s trombopoetickou aktivitou a navázaný na polyethylenglykol. TPO se tedy váže na specifické receptory, nacházející se na progenitorech megakaryocytů, také na zralých megakaryocytech i na krevních destičkách. Podmiňuje diferenciaci buněk CD34+ do megakaryocytární řady, proliferaci megakaryocytů, endoreduplikaci a vyzrávání cytoplazmy megakaryocytů (Klener 2002).

4.4.3 Inhibiční faktory

Inhibiční faktory se též nazývají negativní regulátory nebo tlumivé cytokiny. Spolupráce těchto faktorů se stimulačními hemopoetickými faktory je velice důležitá pro udržení rovnováhy v hemopoéze. Inhibitory mají ovšem mnohočetné biologické účinky i mimo oblast hemopoézy. Mezi inhibiční faktory se řadí již zmíněný interleukin 10, LIF a také MIP. K jeho vzniku dochází v aktivovaných makrofázích, fibroblastech a T-lymfocytech. Je také označován jako SCI, z důvodu jeho inhibičního účinku na hemopoetické kmenové buňky. Laktoferin tlumí in vitro granulopoézu. Principem je zablokování uvolnění cytokinů z monocytů. Má ovšem také význam v patogenezi anémie chronických chorob. Hemoregulační peptidy nevratně tlumí progenitorové buňky granulocytů a makrofágů. Tvoří velmi snadno dimery, které mají opačné účinky. Seraspenid je tetrapeptid, jenž je charakterizován tím, že blokuje vstup buněk do buněčného cyklu a může tak mít ochranný účinek na pool hemopoetických kmenových buněk při chemoterapii (Klener 2002).

4.4.4 Růstové faktory

Jsou rozděleny do skupin z hlediska vazby na stejný typ membránových receptorů.

Rodina TNF

Faktor nekrotizující tumory (TNF) vytvářejí aktivované lymfocyty, makrofágy, granulocyty a fibroblasty. Rozlišují se jeho dvě formy α a β .

TNF- α je také označován jako kachektin. Představuje mediátor zánětlivé reakce, způsobuje uvolnění jiných mediátorů, indukuje expresi některých genů, má cytotoxické účinky a tvoří lokálně nekrózu nádorových buněk. Mechanismem cytotoxického účinku může být například tvorba kyslíkových radikálů indukovaná TNF. Působí rozkladně a je původcem nádorové kachexie. Další funkcí je inhibice lipoproteinové lipázy a potlačení odlišení adipocytů. Působí také na vznik cév a zvyšuje tělesnou teplotu. TNF je tvořen různými buňkami, tedy NK-buňkami, T a B-lymfocyty, fibroblasty, nádorovými buňkami, hlavní zdroj ovšem představují makrofágy v odpovědi na různé podněty.

TNF- β nazývaný též lymfotoxin. Některé funkce má totožné s TNF- α , jedná se hlavně o funkce cytotoxické a cytolytické. V souvislosti s ním, je zmíněna jeho účast na odstranění abnormálních (nádorových) buněk

Apo/Fas ligand je transmembránový protein, který je shodný s TNF. Způsobuje buněčnou smrt imunokompetentních lymfocytů u některých nádorových onemocnění a podílí se tedy na oslabení protinádorové imunity.

Rodina PDGF

Destičkový růstový faktor (PDGF) je produkován α -granulemi krevních destiček. Má výrazný mitogenní účinek a představují ho dvě příbuzné jednotky, PDGF- α a PDGF- β . PDGF- β je totožný s produktem sis onkogenu a svým účinkem může přispívat k maligní transformaci u některých nádorů.

Endotelový růstový faktor (VEGF) má význam v angiogenezi a je silným mitogenem endotelií. Řadí se sem také již zmíněné faktory SCF a flt-3 ligand.

Rodina EGF

Epidermální růstový faktor (EGF) má novotvorný účinek na epidermální buňky. Vykytuje se několik cytokinů, jež mají stejnou aminokyselinovou sekvenci a podobné

biologické vlastnosti, jako anfiregulin a batacelulin. Receptory důležité pro tyto faktory byly objeveny v buňkách velké části nádorových buněčných linií, obzvláště u epitelových nádorů plic, děložního čípku či orofaciální oblasti. Za fyziologických podmínek jsou nezbytné pro plynulou obnovu epitelů. Existuje také obdobný polypeptid urogaston (URO), jež je mitogenem pro buňky výstelky trávicího ústrojí a inhibítozem žaludeční sekrece.

TGF- α je autokrinní mitogenem některých nádorových onemocnění, hlavně sarkomů. Váže se na receptory kódované onkogenem c-erb-B a jeho účinky se vzájemně překrývají s EGF.

TGF- β je zkratka pro větší počet polyfunkčních polypeptidů, pro označení jednotlivých izomerů se využívají indexy 1 až 5. Tento růstový faktor je vylučován v biologicky inaktivní formě a účinný začíná být až po průběhu acidifikace. Prakticky ve všech typech buněk byly nalezeny receptory pro zmiňovaný faktor. Mezi jeho charakteristické funkce patří zvýšená syntéza kolagenu i fibronektinu, stabilizace extracelulární matrix, dále také omezuje syntézu proteáz, potlačuje produkci imunoglobulinů, má regulační vliv na buněčnou proliferaci, potlačuje aktivitu NK-buněk a LAK-buněk, což vysvětluje jeho imunosupresivní aktivitu. TGF- β má účinek v patogenezi nadprůměrné produkci vaziva, potlačuje mitotickou aktivitu endotelií, má též antiangiogenní účinky, navozuje expresi i aktivaci inhibitorů cdk a inaktivuje na cyklin D závislé cdk-4, cdk-5 a na cyklin E závislou cdk-2. Zmíněné inaktivace zamezují fosforylaci proteinu Rb s následným zabráněním buněčného cyklu. Tento růstový faktor má specifické transmembránové receptory, které mají aktivitu kinázy fosforylující serin a threonin, také přenášejí signály za pomoci proteinů smad. Komplexy těchto proteinů dokáží regulovat transkripční cílové geny. Zvýšená produkce růstového faktoru TGF- β_1 byla nalezena například u karcinomu kolorekta, žaludku, ledvin, prostaty, prsu, dále byla zaznamenána u osteosarkomu, glioblastomu a u spousty dalších nádorových onemocnění.

Rodina FGF

Do této rodiny se řadí růstové faktory s mitogenní aktivitou pro tkáň mezenchymálního, nervového i epitelového původu. Jejich biologické účinky mohou

být přeměněny heparinem a z toho důvodu se občas označují jako HBGFs. Výrazně působí na tvorbu cév a uplatňují se při metastatickém procesu. Tato skupina faktorů zahrnuje FGF, jež má formu acidickou nebo alkalickou, int-2, jehož exprese stimuluje žlázo­vý epitel mléčné žlázy a prostaty. Faktor FGF-4 byl oddělen z populace buněk u rakoviny žaludku a Kaposiho sarkomu. FGF-5 byl izolován z buněk nádoru močového měchýře. Pro obnovu epitelových tkání je podstatný účinek FGF-7.

IGF-1, IGF-2 též nazývané somatomediny jsou faktory podobné inzulínu. Převážná většina jich je produkována játry, vznikají však i v extrahepatických cestách a působí jako autokrinní či parakrinní regulátory buněčných funkcí. Jejich funkcí je podpora steroidní syntézy Leydigových buněk, produkce kolagenu i proteoglykanů, stimulace a výroba erytropetinu. Kromě toho také vyvolávají mitózu, urychlují proliferaci nádorů, například karcinomu prsu a působí jako indukční faktory buněčného cyklu.

Rodina NGF

Obsahuje čtyři úzce příbuzné proteiny, které se nazývají neurotrofiny. NGF má rozhodující úlohu při zajišťování životnosti embryonálních neuronů a kromě toho je také regulačním faktorem v imunitním systému, jelikož podněcuje proliferaci a diferenciaci B-lymfocytů. Tento růstový faktor je syntetizován fibroblasty, neurony, aktivovanými makrofágy a také buňkami hladkého svalstva.

HGF produkují buňky mezodermálního původu, tedy fibroblasty, makrofágy a endotelie. Jedná se tedy o polyfunkční růstový faktor. Funkcí tohoto faktoru je formování ledvinových tubulů a stimulace tvorby normálních hepatocytů, melanocytů, keratinocytů a řady dalších buněk.

GRP se také označuje jako bombesin. Jedná se o faktor, který je mitogenem v mnoha tkáních a je tvořen buňkami malobuněčného plicního karcinomu. U těchto buněk způsobuje autokrinní stimulaci jejich růstu.

Somatostatin je z chemického hlediska cyklický tetradekapeptid. Nachází se v CNS, endokrinních žlázách a trávicím ústrojí. Zpomaluje či rovnou zamezuje uvolňování peptidických hormonů z jiných endokrinních žláz a tlumí nepřiměřenou

endokrinní sekreci. Somatostatin se využívá k léčbě příznaků, jež vznikají působením ektopických hormonů.

Rodina endotelinů

Jedná se o skupinu vazoaktivních peptidů, jež mají charakter růstových faktorů a nazývají se endoteliny. Jsou součástí fyziologických procesů i patofyziologie nádorového procesu. Vyznačují se vazokonstrikčními účinky, vyvolávají mitózu a posilují mitogenní účinky růstových faktorů EGF, PDGF na epitelové nádorové buňky a způsobují tak vzestup jejich proliferační aktivity. Další důležitou funkcí je inhibice apoptózy a stimulace proliferace, což způsobuje nádorový růst. Pro vývoj a růst nádorových onemocnění je podstatný angiogenní účinek těchto faktorů, jelikož stimulují výdej VEGF. Po tom, co se naváží na specifické endotelinové receptory, jež jsou součástí transmembránových receptorů spojených s G proteinem, získávají endoteliny biologickou účinnost. Navázání ligandu na receptor vyvolá aktivaci fosfolipázy C, která vede k ovlivnění signální dráhy MAPK. Jsou zvýšeně vytlačovány nádorovými buňkami karcinomu prostaty, ovaria, glioblastomu, u nichž následně ovlivňují růst prostřednictvím autokrinního či parakrinního mechanismu. Díky objevení specifických antagonistů endotelinových receptorů je umožněna nová léčebná alternativa, protože například ABT627 způsobuje inhibici osteoblastické aktivity a omezení metastáz u karcinomu prostaty.

Mezi další významné růstové faktory patří onkostatin M (OSM), který je produkován aktivovanými makrofágy, zpomaluje růst nádorových buněk, stimuluje fibroblasty a buňky Kaposiho sarkomu. LIF je cytokin, která má pleiotropní účinek a pozitivní vliv na rozlišení leukemických buněk. LERK je velice důležitý pro zajištění mezibuněčných kontaktů. MDGF fyziologicky způsobuje buněčnou proliferaci v průběhu laktace. Má inhibiční účinky na nádorové buňky u rakoviny prsu a jedná se tedy o polypeptid izolovaný z epitelových buněk prsu. V poslední řadě je jedním z dalších růstových faktorů NRG, který má převážně vliv na regulaci nervové tkáně a nádorový růst.

Z popisu většiny růstových faktorů vyplývá, že se za fyziologických podmínek významně účastní proliferace a diferenciací buněk. Také je ovšem z předchozího textu

jasné, že se mohou uplatnit v patogenezi chorobných procesů a obzvláště v patogenezi nádorového růstu. Může být nadměrně stimulována produkce samotných růstových faktorů, nebo dojde ke stimulaci prostřednictvím některých onkogenů, které ovšem musí být homologní s růstovými faktory. Aby byly růstové faktory účinné, musí být navázány na určitý receptor. Z toho tedy plyne, že může i změna exprese receptorů nebo zvýšení jejich hustoty podstatně změnit jejich biologický účinek. Některé růstové faktory působí aktivaci receptorů nebo jejich zvýšenou aktivaci sami. Jiné růstové faktory mají receptory vytlačovány pomocí onkogenů, bez společné exprese samotného cytokinu. Příkladem je onkogen *erb*, který exprimuje EGFR nebo onkogen *fms* jež exprimuje CSF-M (Klener 2002).

4.4.5 Adhezní molekuly

Adhezní molekuly jsou heterogenní skupina molekul, které zajišťují adhezi buněk k extracelulární matrix, nebo vzájemné mezibuněčné spoje. Jejich rozpustné formy cirkulují v krvi a mohou tak ovlivňovat přilnavost leukocytů či nádorových buněk k endotelovým buňkám. Mají klíčovou úlohu v komunikaci mezi buňkami imunitního systému, také mají důležitý vliv na angiogenezi a při metastazování. Adhezní molekuly lze rozdělit do čtyř skupin

Integriny mají molekuly složené z α a β řetězce a jsou to membránové glykoproteiny. Integriny se dále dělí podle typu řetězců na β_1 -integriny, ty jsou exprimovány na povrchu leukocytů, fibroblastů, endotelových buněk a jsou spojeny s proteiny extracelulární matrix. Nejvíce se váží ke kolagenu, lamininu, fibronektinu a k cytoskeletárním proteinům, tedy paxilinu a talinu. Aktivací proteinkinázy C a FAK se integriny účastní interakcí během signálního přenosu v buňce. β_2 -integriny zprostředkovávají vazbu leukocytů na endotelové buňky, jelikož jsou exprimovány pouze na jejich povrchu. β_3 -integriny jsou exprimovány na trombocytech a obstarávají jejich shlukování. Alfa $_v$ - β -integriny představují samostatnou skupinu integrinů, jež má vzácný vztah ke vzniku nádorů. Usnadňují metastazování i angiogenezi a jsou exprimovány na velké části nádorových buněk. Alfa $_v$ - β_1 -integrin představuje receptor pro fibronektin a α_v - β_3 -integrin je faktor podporující angiogenezi.

Cadheriny obsahují více než třicet adhezivních molekul, které jsou velmi podstatné pro buněčnou morfologii a motilitu. Epitelový cadherin má aktivitu podmíněnou navázáním na katenin α , β , γ a je transmembránovým proteinem. E-cadherin má vliv na růst nádorů, zpomaluje jej a jeho snížená exprese naopak růst a metastazování nádoru podporuje.

Selektiny představují povrchové glykoproteiny. Ty mají na svém N-konci doménu, která je podobná lektinům a zároveň váže některé sacharidové zbytky. Endotelový selektin (E-selektin) je lokalizován na povrchu endotelových buněk, způsobuje prudké shlukování leukocytů a také jejich diapedezu mimo cévu. Leukocytární selektin (L-selektin) má receptory vázané na endoteliích a sám je exprimován na leukocytech. Destičkový selektin (P-selektin) je důležitý pro adhezivitu krevních destiček a je umístěn v α -granulích trombocytů.

Adhezivní molekuly imunoglobulinové povahy váží molekuly integrinů na povrchu jiných buněk a jedná se o molekuly s imunoglobulinovými doménami. Do této skupiny patří ICAM-1 a ICAM-2, jež jsou po stimulaci cytokiny dále exprimovány endoteliemi. VCAM-1 umožňuje vazbu paměťových T-lymfocytů, monocytů a bazofilů (Klener 2002).

4.4.6 Interferony

Představují skupinu málo antigenních glykoproteinů, které jsou indukované v eukaryotických buňkách pomocí virů nebo induktory interferonů, tedy mitogeny, syntetickými polyribonukleotidy či některými nízkomolekulárními sloučeninami. Rozlišují se dva typy interferonů, IFN I. typu a IFN II. typu. Interferony I. typu zahrnují IFN- α , IFN- β , IFN- ω a všichni se váží na stejný receptor. Mezi interferony II. typu patří IFN- γ , který má odlišné biologické účinky a váže se na jiný receptor. Všechny interferony mají mnohostranné biologické účinky, jedná se hlavně o účinky antivirové, imunomodulační a antiproliferační.

Interferon α se též označuje jako leukocytární a má větší množství podtypů. Ty se liší sekvencemi aminokyselin, ale biologické vlastnosti mají všichni stejné. Existuje více než dvacet genů, které kódují IFN- α . Tyto interferony byly dříve připravovány

z leukocytů po indukci virem, dnes se tímto způsobem získávají různé podtypy. Čisté podtypy se připravují prostřednictvím rekombinantní techniky. Pokud dojde k vazbě na specifický receptor, je tento komplex následně internalizován, což vede k intracelulárním dějům a zábraně syntézy nových virových partikulí. IFN- α má také protinádorové účinky, ty jsou způsobeny zásahem do buněčného cyklu, stimulací buněčné diferenciaci a inhibicí angiogeneze. Další důležitou funkcí je zvyšování exprese antigenů hlavního histokompatibilního komplexu MHC I a MHC II, jež jsou potřebné k indukci cytotoxické reakce. Interferony α zvyšují též aktivitu cytotoxických lymfocytů, makrofágů i NK-buněk, zabraňují expresi inhibitorů cyklindependentních kináz a působí na zpomalení průchodu buněk skrz buněčný cyklus.

Interferon β se nazývá také fibroblastový interferon. Je tvořen polypeptidovou molekulou, která má stejný počet aminokyselin, jako IFN- α . Po internalizaci komplexu interferonu s receptorem dochází k některým odlišným intracelulárním reakcím. Těmito reakcemi se vysvětluje určitá biologická odlišnost, jako je například fakt, že IFN- β potlačuje produkci IFN- γ a TNF. Tento účinek má pravděpodobně uplatnění při jeho efektivitě u roztroušené sklerózy. Interferon β způsobuje zvýšení exprese hormonálních receptorů na buňkách nádoru prsu, endometria i prostaty. Je schopný tedy nepřímo posilovat účinek hormonální léčby zmíněných nádorů.

Interferon γ má oslabený protivirový účinek, jinak skoro všechny vlastnosti má shodné s ostatními IFN. Jedná se o polypeptidový homodimer mezi jehož specifické účinky patří výrazná stimulace fagocytárních schopností makrofágů a ovlivňuje jejich energetické systémy, které jsou zodpovědné za lepší rozklad fagocytovaných patogenů. Dále také napomáhá diferenciaci lymfocytárních prekurzorů do podtypu TH₁, zároveň potlačuje imunosupresivní aktivitu buněk podtypu TH₂ a může se tedy účastnit vzniku některých autoimunitních onemocnění. Tento interferon zvyšuje expresi receptoru Fc a HLA-DR, což má vliv na cytotoxicitu zprostředkovanou protilátkami, také snižuje expresi určitých onkogenů, obzvláště onkogenu c-erb-B2 (Klener 2002).

5 Etiologie a patogeneze nádorového procesu

5.1 Základní etapy vzniku nádorového onemocnění

Kancerogeneze je termín, který popisuje proces vzniku nádorů. Již dřívější studie tohoto procesu prokázali, že kancerogeneze probíhá v několika za sebou jdoucích a dobře charakterizovaných etapách. Těchto etap je pět a jedná se o iniciaci, promoci, transformaci, progresi a metastazování. Iniciace je zahájení procesu kancerogeneze, jejíž hnací silou jsou zevní nebo vnitřní faktory. V této fázi dojde ke genetické poruše, která ovšem může zůstat bez funkčních následků řadu let. Pokud se procesu ale účastní další podněty, dojde k promoci. V této fázi vývoje se objevují poruchy diferenciací a v klinickém obraze se nachází takzvaný karcinom in situ. V tomto okamžiku vývoje je ještě možné abnormální růst zastavit, pokud k tomu však nedojde, dochází k zásadním změnám fenotypu buňky a vzniku maligních klonů, jedná se tedy už o stádium transformace. Transformované buňky postupně ztrácí schopnost odpovědi na regulační mechanismy, což umožňuje lokální růst nádoru. Tomuto stádiu se říká progres. Poslední etapou vzniku nádoru je metastazování, při kterém dochází k šíření nádoru mimo původní ložisko. Spouštěcím mechanismem procesu maligní transformace mohou být různé kancerogenní faktory (Petruželka and Konopásek 2003).

5.2 Kancerogenní faktory

Jedná se o faktory zevního prostředí, které mají vliv na vznik nádorů a podle povahy je můžeme rozdělit na kancerogeny fyzikální, chemické a na kancerogeny biologické. Všechny skupiny kancerogenů mají společnou vlastnost, kterou je působení genetických změn. Důsledkem působení je aktivace onkogenů nebo inaktivace antionkogenů. Je důležité se zmínit také o pomocných faktorech, které nemohou genetické změny samostatně vyvolat, pouze je prohloubit (Petruželka and Konopásek 2003).

5.2.1 Fyzikální kancerogeny

Mezi nejvýznamnější fyzikální faktory patří dva druhy záření, ionizující a ultrafialové záření.

Vliv ionizujícího záření na vznik nádorů byl prokázán krátce po objevu rentgenových paprsků. U řady rentgenologů byl totiž zjištěn zvýšený výskyt leukémií a kožních nádorů, v důsledku nepoužívání ochranných pomůcek. Také u nemocných lidí, kteří byli dlouhodobě ozařováni, byla zjištěna zvýšená incidence leukémií. Mezi další doklady se řadí výskyt bronchogenního karcinomu u horníků v uranových dolech, zvýšená incidence nádorů u populace, která přežila výbuch atomových bomb v Hirošimě a Nagasaki. V neposlední řadě je důležité zmínit se o výbuchu atomového reaktoru v Černobylu, což přispělo opravdu velikou měrou k výskytu nádorových onemocnění. Mechanismus účinku vychází z přenosu energie ionizací atomů a molekul včetně podráždění nukleotidových bází v DNA, což vede k jejímu přímému poškození (Klener 2002). Účinky působení jsou stejné pro všechny druhy záření, ať se jedná o záření elektromagnetické, korpuskulární, přírodního původu či umělého. Letální účinek závisí na minimální efektivní dávce a má charakter nenáhodného (deterministického) účinku. Pokud se podíváme na účinky z hlediska mutagenního a kancerogenního, tak je zde důležité subletální poškození ve formě chromozomálních lézí. Se zvyšující dávkou záření se lineárně zvyšuje také četnost poškození, nejde však o jeho závažnost.

Kancerogenní účinky má také ultrafialové záření, důležitá je však vlnová délka, která určuje intenzitu kancerogenních účinků. Nejslabší účinky má pásmo UVA, jehož vlnová délka je 320- 400 nm a je převážně dána tvorbou kyslíkových radikálů, poškození DNA je druhotné. Naopak v pásmu UVB (290- 320 nm) a UVC (240- 290 nm) má záření schopnost přímo poškodit DNA. Pásmo UVC není součástí slunečního spektra, ale vytváří se v rtuťových lampách a pásmo UVB má schopnost poškozovat pyrimidinové báze. Následně vznikají bodové mutace. Tyto mutace mohou aktivovat vybrané onkogeny, jako například ras a alterovat supresorové geny, například p53. Mechanismy protinádorové imunity jsou také velmi negativně ovlivňovány UV zářením. Závislost nádorového účinku na množství UV záření a době expozice není

přesně určena. Řada studií prokázala, že vysoké nárazové dávky UV záření mají velmi důležitý vliv na vznik maligního melanomu. Dnes se velice zvýšil výskyt kožních nádorů, což je přisuzováno ozonové vrstvě, která absorbuje hlavně škodlivá pásma záření (Klener 2002).

5.2.2 Chemické kancerogeny

Již z historie jsou datovány vlivy chemických látek na vznik nádorových nemocnění, například na účinky tabáku se upozorňovalo již v 19. století. Postupně byly experimentálně prokázány kancerogenní účinky u mnoha chemických látek. Mezi kancerogeny ze zevního prostředí řadíme těžké kovy, arsen, polycyklické aromatické uhlovodíky, jež nacházíme v dehtu, tabákovém kouři či průmyslových exhalacích. Zvýšený výskyt nádorů močového měchýře je údajně způsoben aromatickými aminy, které se používají v průmyslu. Nitrosaminy se nacházejí v uzených a smažených potravinách. Bylo také prokázáno, že nitrosaminy vznikají druhotnou metabolickou přeměnou z dusičnanů a dusitanů, které se používají ke konzervaci potravin. Existuje celá řada chemických sloučenin s kancerogenními účinky na lidský organismus, za zmínku stojí benzen, chlorované uhlovodíky, hydraziny a triaziny. Alkylační látky nebo jejich metabolity se kovalentně váží na nukleofilní struktury makromolekul, hlavně na DNA. Nejvíce se váží na guanin v poloze N-7, alkylovány mohou být ovšem i jiné pozice na atomech N-2, N-3, O-6, O-8 deoxyguanosinu nebo deoxyadeninu (Klener 2002). Dojde tedy k narušení templátové aktivity prostřednictvím kovalentní vazby a může se vytvořit vazba s nukleofilní skupinou na jednom řetězci DNA, nebo také se dvěma skupinami dvou sousedících řetězců. Důležité je si uvědomit, že náš organismus obsahuje řadu reparačních mechanismů, pomocí nichž může některé změny opravit. Projevy kancerogenních účinků jsou tedy důsledkem oslabení reparačních mechanismů, nebo opakovaným působením a postupnými kumulacemi genetických změn. Tímto můžeme vysvětlit i odlišně dlouhou dobu latence mezi vlivem kancerogenu a vznikem nádoru. Vyskytují se chemické látky, které mohou působit přímo, ve většině případů ovšem působí až po metabolické aktivaci jaterní hydroxylázou. Při aktivaci kancerogenních látek mají důležitou roli také enzymy, patřící do skupiny cytochromu P-450. Existují také kancerogeny endogenního původu, mezi které se řadí steroidní hormony, především estrogenu a androgeny, ty mají vliv na vznik hormonálně vázaných

nádorů. Hormony mají sice význam v kancerogenezi, ale nebyly u nich prokázány mutagenní účinky. Z toho důvodu je lepší hormony řadit mezi kokarcinogeny (Klener 2002).

5.2.3 Biologické kancerogeny

Do skupiny biologických kancerogenů patří především viry, některé bakteriální a parazitární infekce. Bylo zjištěno, že DNA a RNA viry mají opravdu vliv na proces kancerogeneze, nedokáží sice vyvolat nádorový proces, ale podílejí se na jeho vzniku přibližně v patnácti procentech. Působení DNA a RNA virů se ve svém mechanismu hodně liší.

RNA viry, které mají nádorové účinky, řadíme mezi retroviry. Pokud dojde ke styku eukaryotické buňky s onkogenními retroviry, dojde ke vniknutí virové partikule do buňky a k uvolnění virové RNA. Informace, která se nachází uvnitř virové RNA, je pomocí virové reverzní transkriptázy přepsána do komplementární DNA, čemuž se říká provirus. Následně je provirus transportován do hostitelských chromozomů. Tento transport umožnila DNA polymeráza, díky níž došlo k syntéze dvojvláknové DNA. Provirus může v buňce zůstat různě dlouhou dobu v latentní fázi. Po reaktivaci se syntetizuje mediátorová RNA, která je nositelkou informace pro genomický materiál virových částic. Onkogenní retroviry se rozdělují do dvou skupin, které byly odvozeny podle jejich schopnosti vyvolat nádorové onemocnění. Jde tedy o pomalu transformující retroviry a rychle transformující retroviry, přičemž obě tyto skupiny retrovirů mají dva typy genových sekvencí. Jsou to LTR sekvence, tedy long terminal repeat. LTR sekvence jsou charakteristické tím, že mají dlouhý sled sekvencí opakujícího se uspořádání nukleotidových bází. Sekvence LTR mají funkci speciálních transkripčních signálů a jsou umístěny na obou koncích virového genomu. Genom pomalu transformujícího retroviru obsahuje LTR sekvence a kromě toho také 3 strukturální geny, které kódují virové proteiny. Jsou to geny gag, pol a env. Gag slouží ke kódování skupinově specifických antigenů, pol nese informaci pro reverzní transkriptázu a funkci env genu je přenos informace pro syntézu specifických glykoproteinů, které jsou součástí virového obalu. Transformace buněk již zmíněnými viry nastává po dlouhém období latence. K transformaci dochází vlivem zvýšené aktivity některého

protoonkogenu, což je způsobeno vlivem urychlující oblasti genomu retroviru. Genom rychle transformujícího viru má v genomu navíc ještě další gen, jedná se o virový gen například v- src. Tento gen je zodpovědný za kódování proteinu, kterým vzniká maligní transformace. Pokud mluvíme o virových onkogenech, měli bychom si uvědomit, že jde pouze o přeměněné buněčné onkogeny. Onkogenní účinky některých retrovirů jsou naprosto zřejmé, například virus HCV (virus hepatitidy C) je zodpovědný za vznik hepatocelulárního karcinomu.

DNA viry mají karcinogenní účinek také díky onkogenům. Onkogeny DNA virů ovšem nejsou vždy odvozeny od normálních buněk, ale uplatňuje se u nich jiný princip. Viry ve většině případů kódují specifické proteiny, které reagují s regulačními molekulami. Tyto molekuly se vyznačují tím, že mají povahu produktů antionkogenů, jako jsou například pRb, p105 nebo p53. K DNA onkogenním virům patří herpesviry, papilomaviry a hepadnaviry. Do skupiny hepadnavirů patří HBV virus (virus hepatitidy B), který má význam u hepatocelulárního karcinomu.

Většina bakterií nevyvolává nádorové onemocnění, nebo jen vzácně. Existuje ovšem *Helicobacter pylori*, který spolupůsobí při vzniku maligních lymfomů žaludku a i při karcinomu žaludku. U parazitů je nutné se zmínit o schistosomách. Nežádoucí účinky mají nitrózosloučeniny, které jsou produktem metabolismu těchto parazitů a způsobují karcinom močového měchýře (Klener 2002).

5.3 Onkogeny

Buněčné onkogeny vznikají z části normálních genů, které se nazývají protoonkogeny. Tyto geny kontrolují růst, proliferaci a diferenciaci, ovšem za fyziologických okolností. Aktivace zmíněných genů je důsledek mutace, nebo jiné genetické poruchy. Poškozené protoonkogeny produkují proteiny, nazývané onkoproteiny, které mají zachovanou původní funkci, ale jsou produkovány v nadměrném množství, nebo se kvalitativně odlišují a jeví zvýšenou aktivitu. Onkogeny je možné rozdělit podle charakteru regulačních pochodů, které onkoprotein ovlivňuje (Petruželka and Konopásek 2003).

5.3.1 Onkogeny kódující růstové faktory

Do této skupiny onkogenů patří například produkt onkogenu sis. Virus, který byl izolován z opičích fibroblastů, se nazývá c-sis (simian sarcoma virus) a kóduje řetězec β růstového faktoru PDGF. Příslušný onkoprotein má schopnost stimulovat proliferaci, která může následně vést k neoplastické transformaci fibroblastů. Dalším příkladem onkogenu, jež má vlastnost růstového faktoru, je onkogen int-2. Tento onkogen je homologní s obsahem fibroblastového růstového faktoru FGF. Do této skupiny onkogenů můžeme zařadit také mas a hst-1 onkogeny, které nejsou shodné s žádným virovým onkogenem (Klener 2002).

5.3.2 Onkogeny kódující receptory pro růstové faktory

Jedním z onkogenů, které se řadí to této skupiny je onkogen c-erb-B2 a je totožný s genem kódujícím receptor pro EGF a TGF- α . Amplifikace genu EGFR byla potvrzena například u karcinomů prsu, ovaria a glioblastomu. Dále také onkogen fms, kit, met a trk. Receptory v normální buňce jsou inaktivovány krátce po přesunu do buňky, což vede k tomu, že je růstová stimulace časově omezená. Naopak u nádorové buňky je internalizace receptorů porušena a důsledkem toho je prodloužený stimulační účinek (Klener 2002).

5.3.3 Onkogeny kódující nerekceptorové kinázy

Nerekceptorové kinázy jsou kódovány onkogeny abl a src. Jiným typem nerekceptorových tyrozinkináz jsou produkty ras protoonkogenů, které se nazývají G proteiny. G protein se aktivuje po navázání GTP a následně je inaktivován GTP-ázou, jde ovšem o děj probíhající za fyziologických podmínek. Onkoproteiny produkované aktivovaným onkogenem ras nepodléhají tomuto znehodnocení, ale udržují se stále ve funkčním stavu. Ze skupiny ras onkogenů, je nutné zmínit se o těch, které mají význam pro člověka. Jedná se o onkogen H-ras, Ki-ras a N-ras. Mutovaný gen ras byl prokázán u řady nádorů, jelikož působí neregulovanou proliferační aktivitu. Zvýšená exprese tohoto onkogenu se nachází u nádorů ovaria, močového měchýře a žaludku. Zvýšené hodnoty onkogenu Ki-ras byly prokázány u karcinomu slinivky a tračnicku (Klener 2002).

5.3.4. Onkogeny kódující transdukční faktory

Jedná se o onkogeny, které produkují serin- threoninkinázy a řadí se k nim onkogeny ras a raf. Raf onkogen je velice důležitý v hlavní transdukční kaskádě ras-raf- MAPKK- MAPK (Klener 2002).

5.3.5 Onkogeny kódující transkripční faktory

Aktivace transkripčních faktorů je konečným stádiem transdukční kaskády a jedná se o nukleární proteiny, které se vážou na specifické úseky DNA. Mezi onkogeny kódující transkripční faktory patří c-myc, fos, jun, myb, rel, myc a další onkogeny. Pokud vše probíhá tak jak má, účastní se tyto onkogeny regulačních mechanismů proliferace. Již zmíněná skupina c-jun tvoří heterodimery s c-fos a ovlivňuje transformaci, růst a diferenciaci buňky. C-jun produkuje zvýšené množství aktivačního proteinu s mitogenním účinkem, což bylo zjištěno u karcinomu plic a kolorekta. Patologický c-myc aktivuje cyklin E a A, což způsobuje přechod klidových buněk G_0 do cyklu. Rozšíření c-myc bylo prokázáno u karcinomu prsu, malobuněčného karcinomu plic, leukémií a lymfomů. Aktivační protein s mitogenním účinkem je produkován c-fos a c-jun. Tyto onkogeny kódují transkripční faktory, které umožňují vstup do G_1 fáze a přechod z fáze G_1 do fáze S buněčného cyklu. U nádorových onemocnění se často vyskytují ve vysokých koncentracích (Klener 2002).

5.3.6 Onkogeny kódující regulační faktory apoptózy

Do této skupiny onkogenů je řazen bcl-2, jehož protein je důležitý pro regulaci apoptózy. Pokud je zvýšena exprese tohoto onkogenu, dochází k indukci buněčné smrti. Apoptóze brání také produkt onkogenu rel. Chromosomální translokace většinou vede k onkogenní aktivaci (Klener 2002).

5.4 Antionkogeny

Jsou též nazývány recesivní onkogeny, které potlačují nádor. Nádorové supresorové geny díky svým proteinovým produktům omezují buněčnou transformaci a proliferaci. Jedná se o opačný účinek, než mají onkogeny. Je ovšem nutné si uvědomit, že potlačením jejich funkce se projeví usnadněním buněčné transformace.

Antionkogeny tedy ztratí svou funkční schopnost díky mutacím příslušného genu. Bylo rozpoznáno přibližně padesát antionkogenů, jejichž proteiny se nacházejí ve všech subcelulárních kompartmentech.

Gen Rb-1 nalezneme na 13. lidském chromosomu, jeho protein má klíčovou úlohu v buněčném cyklu a je produktem právě tohoto genu. Pokud dojde ke ztrátě obou kopií Rb genu důsledkem delecí, vede to ke ztrátě terminální diferenciaci nitroočních retinocytů, čímž vzniká retinoblastom. Změna exprese proteinu Rb genu by měla teoreticky usnadňovat vznik nádorů. Velice často se vyskytuje u malobuněčného nádoru plic.

Gen p53 se nachází na 17. lidském chromosomu a u mnoha typů nádorů se nachází v mutovaném stavu. Gen p53 produkuje protein p53, jehož funkcí je udržovat stabilitu genomu a to hlavně díky aktivaci genu GADD-45. Jde o gen, který je schopný kódovat větší počet nukleárních proteinů ovlivňujících reparační mechanismy a zasahujících do regulačních mechanismů proliferace a diferenciaci. Protein p53 dále podporuje indukci proteinu, který je zodpovědný za blokování buňky a jejího vstupu do fáze S buněčného cyklu. Omezuje buněčný cyklus také v kontrolním bodě G₂ fáze. Jednou z dalších funkcí proteinu je zvýšená exprese proteinu bax, jež je důležitý pro indukci apoptózy. Na apoptózu má také vliv p53, který reaguje na zvýšenou generaci reaktivních forem kyslíku a dusíku. Tyto formy navozují oxidační stres a poškození mitochondrií. V neposlední řadě způsobuje aktivaci trombospondinu, který je důležitým antiangiogenním faktorem. Pokud dojde k mutaci p53, ztrácí tento protein výše zmíněné vlastnosti a získává opačné. Delece jedné alely, která nese p53, způsobuje vrozenou predispozici ke vzniku různých druhů nádorů. Kromě popisovaného genu p53 byly zaznamenány také geny, jejich funkcí je produkovat homologní proteiny označované jako p63 a p73.

Gen WT-1 je lokalizován na 11. chromosomu a jeho delece způsobuje vznik zhoubného nádoru ledvin u dětí. Protein, který tento gen kóduje je nutný pro správnou diferenciaci a vývoj ledvin, já tedy povahu transkripčního faktoru. Zvýšení tohoto mutovaného genu bylo prokázáno také u karcinomu ovaria, varlat, dělohy a slinivky břišní.

Gen APC se podílí na vzniku kolorektálního karcinomu a je umístěn na lokusu Fap na 5q21. Delece tohoto lokusu je prvním stádiem vývoje kolorektálního karcinomu. V dalších fázích jsou nutné jiné faktory, jako je například aktivace onkogenu Ki-ras.

Gen BRCA-1 je umístěn na 17q21 a způsobuje přibližně 50% hereditárních karcinomů prsu, které se ve většině případů nacházejí u mladých žen. Je také zodpovědný za některé karcinomy ovaria, prostaty a kolorekta. Gen produkuje fosfoprotein, který je nutný pro buněčnou diferenciaci epitelu mléčné žlázy.

Gen BRCA-2 se umístěn na 13q12 a je také příčinou vzniku rakoviny prsu. Studie ukázaly, že se tento gen se podílí i na vzniku nádoru slinivky břišní.

Gen p16 produkuje protein, který má stejný název a inhibuje cdk kinázy, čímž ovlivňuje buněčný cyklus. Gen p16 je shodný s genem MTS-1.

Gen NF-1 se nachází na chromosomu 17q11, jeho proteinem je neurofibromin a poškození tohoto genu vede ke vzniku von Recklinghausenovy choroby. Jedná se o dědičnou chorobu projevující se mnohočetnými nádory na kůži a v nervovém systému.

Gen NF-2 je lokalizován na 22q12 a exprimuje protein merklin. Porušení tohoto genu vede ke vzniku bilaterálního neurinomu akustiku, meningeomů a gliomů.

Gen VHL je umístěný na 3. chromosomu (3p26). Následkem jeho mutace je vznik von Hippelovy- Lindauovy choroby a vznik karcinomu ledvin. U lidí trpících touto chorobou je vysoké riziko vzniku například míšních a mozkových hemangioblastomů.

Gen DCC umístěný na 18. chromosomu a kódující transmembránový protein, který je homologní s adhezními molekulami.

Gen pro E-cadherin kóduje protein pro buněčnou adhezi a je lokalizován na 16. chromosomu (16q22). Snížená exprese, způsobená delecí a bodovou mutací na 8. exonu, byla nalezena u velké části nádorových onemocnění. Jedná například o karcinomy prsu, močového měchýře, prostaty, jícnu, žaludku a jater. Na vytvoření α , β , a γ cateninu jsou závislé signální a adhezní funkce.

Gen PTEN nacházející se na 10. chromosomu (16q22) produkuje proteintyrozínovou fosfatázu, která odštěpuje fosfáty od modifikovaných proteinů. Porušení tohoto genu způsobuje vznik Cowdenova syndromu. Jedná se o autozomálně dominantní onemocnění, pro které jsou typické například mnohočetné lichenoidní papuly kolem úst a na končetinách, adenokarcinom štítné žlázy, karcinom prsu a endometria, nebo hemartomatózní polypy v gastrointestinálním traktu (Klener 2002).

5.5 Reparační geny

Jedná se o geny, které kódují opravné systémy. V buňkách, ve kterých probíhá replikace DNA, se nacházejí kontrolní mechanismy, sloužící k opravě chyb vzniklých v průběhu replikace. Reparační geny mají spíše pasivní roli v regulaci růstu, čímž se liší například od antionkogenů. Porucha genů kódující opravné systémy usnadňuje maligní transformaci a lze je rozdělit do dvou skupin

Systém MMR je tvořen šesti geny. MSH-2 je gen, který se váže na chybně párované místo v DNA. Gen MLH-1 způsobuje vyříznutí chybného místa, geny PMS-1 a PMS-2 jsou shodné s MLH-1. Geny MSH-3 a MSH-6 vytvářejí společné komplexy s genem MDH-2. Vznik hereditárního nepolypózního karcinomu kolorekta je podmíněn delecí exonů s výše zmíněnými geny (Petruželka and Konopásek 2003).

Systém NER je tvořen souborem genů XP (xeroderma pigmentosum) a funkcí tohoto systému je opravovat excize bází. Geny XPA a XPE slouží k rozpoznávání defektů. Produkty ostatních genů mají enzymatickou aktivitu, helikázovou aktivitu má gen XPB a endonukleázovou geny SPF a XPF. Poškození těchto genů vede ke zvýšenému riziku vzniku kožních nádorů.

Geny CSA a CSB udržují neporušenou strukturu DNA, ale jejich poškození nezpůsobuje vyšší náchylnost k malignitě (Klener 2002).

5.6 Genetické změny

Klíčovou poruchou v patogenezi nádorového onemocnění jsou genetické změny. Cytogenetickým vyšetřením, lze určit, o jaké chromosomální abnormality jde. „Chromosomální změny se označují podle mezinárodní normy ISCHN (International

System for Human Cytogenetic Nomenclature 1995).“(Kapras et al. 1998) Díky této nomenklatuře je možné popsat početní a strukturální změny v karyotypu. Nomenklatura platí jak pro vrozené tak i pro získané chromosomální změny. Buňky, které se nedělí, což jsou buňky v konečném stádiu diferenciaci a buňky nádorové s nízkou mitotickou aktivitou, není možné vyšetřit normální cytogenetickou analýzou. Využívají se tedy metody molekulární cytogenetiky, mezi které patří například fluorescenční hybridizace (FISH), komparativní genomová hybridizace (CGH) nebo metoda mnohobarevné fluorescenční hybridizace (mFISH). Genetické změny mohou být různého charakteru.

Bodová mutace spočívá v záměně bází v DNA, jejich depurinací nebo deaminací, většinou způsobené chemickým poškozením nebo účinkem záření.

Delece je ztráta genetického materiálu, která vyvolává aktivaci onkogenu s následnou produkcí pozměněného proteinu, jež má vyšší aktivitu. Častěji ovšem vede k inaktivaci antionkogenu, jejíž důsledkem je ztráta funkce proteinu. Velmi často se delece vyskytuje u adenokarcinomů a dalších nádorů, u leukémie jen vzácně. U onkogenů je jedna mutovaná alela dominantní a zvyšuje aktivitu genu, ovšem u supresorových genů musí dojít k mutaci obou alel, aby byl gen funkčně změněn. V případě, že je mutovaná pouze jedna alela, je jedinec heterozygotní a ke změnám fenotypu v nádorových buňkách nedochází. Různě velké delece normálního chromosomu se projeví ztrátou heterozygotnosti pro DNA markery. Markery jsou ve zdravé tkáni heterozygotní, ale v nádorové tkáni jsou hemizygotní nebo homozygotní. Ztráta heterozygotnosti se velice dobře zjišťuje, používá se ke studiu kauzální role supresorových genů a také k izolaci neznámých tumor- supresorových genů.

Inzerce je proces, kdy dojde k přidání genetického materiálu na DNA v tom samém chromosomu. Přidávají se pára bází. Inzerce se vyskytuje například u akutní nelymfocytární leukémie.

Inverze znamená převrácení určitého chromosomálního úseku. Dochází k ní po dvojitém zlomu v tom samém chromosomu a rotaci odděleného segmentu o 180°. Dochází k přiblížení jednoho genu ke druhému genu, který je funkčně odlišný a tento fakt může ovlivnit tvorbu chimérického abnormálního proteinu.

Translokace spočívá v tom, že se gen dostává pod kontrolu nového promotoru, který vytváří onkogenní aktivaci. Aktivovaný gen tedy může produkovat normální protein v abnormálním množství, nebo normální protein v nerelevantních situacích. Další možností je také genová fúze, při které vznikne hybridní gen a následně je produkován chimérický protein. Translokace se nejčastěji vyskytuje u leukémií a lymfomů.

Amplifikace vzniká zmnožením genetického materiálu, který může následně způsobit aktivaci onkogenu a také zvýšit produkci funkčně normálních proteinů. Amplifikovaný materiál vypadá jako malá oblast chromosomů, která se ve velké části případů rozpadá na DM chromosomy. Tato genetická mutace se často vyskytuje u solidních nádorů (vytvářejí viditelná ložiska), hlavně u pokročilých forem.

Genetické abnormality, které jsou pro jednotlivé typy nádorových onemocnění charakteristické, mohou sloužit, jako klíč k diagnostice a monitorování daného onkologického onemocnění (Klener 2002).

5.6.1 Dědičná nádorová onemocnění

Somatické mutace v tumor-supresorových genech a v reparačních genech se velmi často nachází v ojediněle se vyskytujících nádorech. Za dědičné nádorové syndromy jsou odpovědné mutace právě v těchto genech. U nosiče zárodečné mutace nastane naprosté vyřazení antionkogenu z funkce somatickou mutací nebo ztrátou zbývající funkční kopie genu. Teorii, která se nazývá “teorií druhého zásahu“ formuloval Knudson na základě studií o retinoblastomu (Klener 2002). Tento nádor se typicky vyskytuje u dětí s negativní rodinnou anamnézou a je zde většinou jednostranná a unifokální. U dědičné formy tohoto onemocnění je děděna dalece na 13. chromosomu, kterou poskytuje rodič. K úplnému vyřazení funkce Rb proteinu stačí pouze somatická mutace, nebo ztráta druhé alely.

Zastoupení dědičných onkologických onemocnění je 1- 5% ze všech zhoubných nádorů. Dědičná nádorová onemocnění se sice nevyskytují tak často, ale i přes to se jim musí věnovat zvýšená pozornost. Pokud je prokázána pozitivní rodinná anamnéze, musí

být příslušníci dané rodiny podrobeni cytogenetickému vyšetření a následně musí být sledováni, pokud se prokáže pozitivní nález.

5.6.1.1 Autosomálně dominantní dědičná onemocnění

Retinoblastom je onemocnění, kdy je zvýšené riziko vzniku osteosarkomů a jiný nádorů u nosičů genu Rb1.

Syndrom Li-Fraumeniho vzniká na podkladu mutace genu, který kóduje protein p53. Dochází ke zvýšenému výskytu nádorů měkkých tkání, nádorů mozku, prsu a spousty dalších.

Familiární adenomatózní polypóza je charakterizována alterací genu APC, která vznikla po delecí na dlouhých ramenech 5. chromosomu. Toto onemocnění se projevuje vznikem velkého množství polypů ve střevě. Následný průběh maligní transformace a vývoj adenomů je závislý na mutacích v dalších genech. Lokalizace mutace v genu stanovuje současný výskyt extraintestinálních znaků, jedná se tedy o Gardnerův syndrom. Tento syndrom je charakterizován kostními změnami, zubními anomáliemi, nádory měkkých tkání, vznikem desmoidních nádorů a mnohonásobnou hypertrofií pigmentového epitelu sítnice. Pokud se u nemocného vyskytují také mozkové nádory, jedná se o Turcotův syndrom. Při snížené produkci APC proteinu je narušena transkripční funkce zprostředkovaná β -cateninem. Následně je zvýšena proliferace a zvyšuje se riziko vzniku dalších mutací, které vedou ke zrodu kolorektálního karcinomu.

Hereditární nepolypózní kolorektální karcinom se vyvíjí na základě poruch genů, jež kontrolují opravu DNA. Jedná se o geny MSH-2, MLH-1, PMS-1, PMS-2, MSH-3 a MSH-6. Jestliže proběhne mutace některého z těchto uvedených genů, vede to k vrozené predispozici pro vznik kolorektálního karcinomu. Hereditární nepolypózní kolorektální karcinom se též nazývá Lynchův syndrom I. A pokud se současně s tímto karcinomem vyskytují i další nádorová onemocnění, jedná se o Lynchův syndrom II.

Peutzův-Jeghersův syndrom patří mezi autozomálně dominantní polypózní karcinomy. Jedná se o difúzní hamartogenní polypózu trávicí trubice, o melaninové pigmentace na rtech, na bukové sliznici, dlaních, ploskách nohou, s častějším výskytem

nádorů žaludku, střeva, plic a prsu. Vzácným syndromem je Cowdenův syndrom, pro který je typický nádor prsu, karcinomy trávicího ústrojí a štítné žlázy. Syndrom je důsledkem poruchy onkosupresorového genu PTEN lokalizovaného na chromosomu 10q22. Tylosis je kožní postižení projevující se ztluštěním kůže v dlaních a na ploskách nohy. Velmi často je spojená s výskytem rakoviny jícnu a vzniká poruchou lokalizovanou na chromosomu 17q25.

Neurofibromatosis 1 vzniká mutací genu NF-1, který za normálních podmínek produkuje protein zvaný neurofibromin. Protein inaktivuje ras, ale porušený neurofibromin tuto schopnost ztrácí. Tím je způsobena zvýšená koncentrace GTP-ras a změna signální transdukce. Jedná se tedy o chorobu, která přináší riziko vzniku neurofibrosarkomů, maligních schwanomů a gliomů. Jiný název pro neurofibromatosis 1 je Recklinghausenova choroba.

Neurofibromatosis 2 Je způsobena poškozením genu NF-2, který produkuje protein zvaný merlin. Pro tuto chorobu jsou typické kožní skvrny, bilaterální neurinomy akustiku a zvýšené riziko vzniku nádorů mozku.

Hereditární karcinom prsu způsobuje mutace genu BRCA-1 či BRCA-2. Důsledkem porušení těchto genů je vznik rakoviny prsu, zvýšená predispozice ke vzniku rakovinu ovaria, prostaty a kolorekta. Pokud u ženy v rodině vyskytl karcinom prsu, ovaria nebo nádorová multiplicita, je nutné, aby žena podstoupila molekulárně biologická vyšetření.

Wilmsův nádor, delece na chromosomu 11p13 a delece sousedních genů například WT-1, jsou příčinou vzniku tohoto nádorového onemocnění. Jedná se o embryonální nádor ledvin sdružený s malformací genitourinárního traktu, s aniridií a mentální retardací.

Syndrom nevoidního bazaliomu, také nazývaná, jako Gorlinův syndrom. Příčinou vzniku je delece genu NBCC, který je umístěn na 9. chromosomu. Mezi projevy a poruchy tohoto syndromu patří kožní změny, nadměrný růst, makrocefalie, zubní malformace a spousta dalších anomálií. Postižení mají zvýšené riziko vzniku bazoliomu, meduloblastomu a fibrosarkomu.

Syndrom von Hippel-Lindau je charakterizován vznikem karcinomu ledvin a to především v mladším věku. Nádory jsou multifokální a často se stává, že postihnou obě ledviny.

Syndrom MEN-II patří jako předešlý syndrom mezi familiární, ale na rozdíl od předešlých syndromů je způsoben mutací onkogenu, ne supresorového genu (Kapras, Kohoutová and Otova 1998), (Klener 2002).

5.6.1.2 Autosomálně recesivní dědičná onemocnění

Tato onemocnění jsou mnohem vzácnější. Xeroderma pigmentosum je charakterizováno vrozenou náchylností ke kožním nádorům a maligním melanomům, což je způsobeno mutací, či jinou chromosomální poruchou v genech XPA, XPB nebo NER.

Bloomův syndrom je podmíněn defektem ligáz, které jsou odpovědné za spojování Okazakiho fragmentů v DNA. Zvyšuje riziko pro vznik nádorů trávicí soustavy, gastrointestinálního traktu a lymfomů již v dětském věku.

Fanconiho anémie je onemocnění, pro které je typický výskyt hepatocelulárního karcinomu a leukémie. Pro Wernerův syndrom jsou charakteristické mezenchymální a epitelové nádory (Kapras, Kohoutová and Otova 1998), (Klener 2002).

5.7 Nádorový růst

Proliferace je podstatou buněčného růstu, která se vymkla kontrole zdravých tkání. Růst nádoru povzbuzují hlavně produkty onkogenů, jimiž jsou růstové faktory, membránové receptory pro růstové faktory a transformující intracelulární proteiny. V nekontrolovaně rostoucí buněčné populaci nádorových buněk dochází k rychlému zvětšování počtu buněk, i když trvání buněčného cyklu se prodlužuje. U normální buňky probíhá buněčný cyklus 22- 24 hodin, kdežto u nádorových buněk 30- 150 hodin. Narušená rovnováha mezi vznikem a zánikem buněk ve prospěch přírůstku způsobuje kladnou bilanci nádorové populace i při delším průběhu buněčného cyklu. Je ovšem nutné si uvědomit, že informace o dlouhém generačním čase platí obzvláště pro klinicky zjevné nádory. Na začátku nádorového růstu je generační čas krátký, poduk ale na

proliferaci podílí všechny buňky, dojde ke zvětšení objemu nádoru až o dvojnásobek a to za dobu odpovídající délce buněčného cyklu. Poměr proliferujících buněk k neproliferujícím se souhrnně označuje jako růstová frakce a v tomto případě odpovídá 100%, růst nádoru má tedy exponenciální charakter. Rychlý růst se ovšem po určité době zpomaluje a to v závislosti na velikosti nádoru. Bylo zjištěno, že nejrychlejší růst nádoru je v období, kdy nádor obsahuje 37% své celkové maximální možné velikosti. Rychlost růstu se pomalu zpomaluje, až se teoreticky nakonec úplně zastaví, ještě před tím ovšem zahubí svého nositele.

Příčiny zpomalení nádorového růstu jsou různé, způsobuje to například nedostatek nutričních faktorů, což vede k postupnému prodlužování generačního času. Další příčinou je vstup většího počtu buněk do klidové fáze G_0 buněčného cyklu, na to má hlavní vliv nedostatek kyslíku. Veliký význam na zpomalení růstu mají ztráty buněk, obzvláště se jedná o jejich nekrotizaci, exfoliaci, metastazování a apoptózu. Velikost růstové frakce ovlivňuje nejen velikost nádoru, ale také typ nádoru. U některých nádorů je růstová frakce vysoká, u jiných nízká i v počátečním období růstu, u některých nádorů může být naopak vysoká i v pokročilém stupni onemocnění. Závislost velikosti růstové frakce na typu nádoru by mohla objasnit, z jakého důvodu mikrometastázy některých nádorů neodpovídají na chemoterapii tak, jak by se dalo předpokládat, pokud by růstová frakce byla závislá pouze na velikosti nádoru.

Klinicky zjistitelné nádory se většinou případů nacházejí už mimo období exponenciálního růstu a bohužel i v případě včasné diagnózy jsou populace nádorových buněk již velmi rozsáhlé. Nejmenší nádor, který lze rentgenologicky lokalizovat je tvořen minimálně 27 zdvojeními nádorové masy. Nejmenší nádor, jež je možné vyhmátnout je tvořen 30 zdvojeními nádorové masy. Pro představu se dá říci, že v tomto období je hmotnost nádoru přibližně 1 g, velikost asi 1 cm a počet buněk okolo 1 miliardy, ovšem ve většině případů je nádor objeven až později a to už se počet buněk pohybuje kolem 1 biliónu. Buněčná populace nádoru je za těchto okolností velice heterogenní, tvoří ji buňky mající vlastnosti buněk kmenových, což znamená, že jsou schopné vytvářet vlastní identické kopie, nebo se mohou diferencovat do jiných buněčných typů. Nádorové kmenové buňky se označují také jako buňky klonogenní, jelikož jsou podstatou patologického buněčného klonu. Větší část z nich se

u pokročilých nádorových onemocnění nachází ve fázi G₀. Nádor je dále tvořen determinovanými proliferujícími buňkami, které jsou schopné maximálně několika dělení a buňkami reproduktivně mrtvými. Další nedílnou složkou nádoru je stroma, endotelové buňky a fibroblasty. Během růstu nádorů pravidelně dochází k mutacím, které jsou dopovědné za vznik nových klonů. S větším objemem nádoru roste také genetická labilita a zvětšuje se nesourodost nádorové populace. Zmíněné mutované klony se vyznačují větší proliferací, větší tendencí k metastazování a omezenou citlivostí k protinádorové léčbě.

Tvorba nádorového stromatu probíhá souběžně s proliferací nádorových buněk. Počátečním pochodem jeho tvorby je únik plazminogenu, fibrinogenu a jiných koagulačních faktorů z cév v důsledku zvýšené kapilární propustnosti. Ta je navozena působením VEGF, který je uvolněn nádorových buněk. Dochází ke vzniku extracelulárního fibrinového gelu, do něhož vstupují fibroblasty, ty pod vlivem jiných regulačních faktorů proliferují a vytvářejí tak stroma nádoru. Růst nádoru je doprovázen také angiogenezí.

Růst nádorových buněk a nádoru samotného je vázán na vhodné mikroprostředí vytvářené stromatem i schopností buněk k lokální migraci, následně k průchodu do cév a k metastazování. Ústřední roly v tomto procesu mají enzymy, označované souhrnně jako metaloproteázy (MMP). Představují početnou skupinu více než 20 enzymů s odlišnými názvy, například kolagenázy, gelatinázy, elastázy a jiné. Nově jsou jednotlivé skupiny označovány čísly, tedy MMP1- MMP24. Vznikají jako odezva na přítomnost nádorových buněk, vytvářejí se ve stromatu a zřídka mohou být produkovány samotnými nádorovými buňkami. Za fyziologických podmínek jsou účinky MMP potlačovány jejich přirozenými inhibitory, naopak za patologických podmínek je jejich exprese zesílena a vzájemně souvisí s progresí nádoru. Tyto enzymy se ve velké míře uplatňují v procesu metastazování a angiogeneze (Petruželka and Konopásek 2003).

5.8 Metastazování

Metastazování je proces, při kterém dochází ke skrytému šíření nádoru do oblastí anatomicky vzdálených prvotnímu ložisku. Nádor se může šířit přímo, což

znamená, že prorůstá do serózní dutiny, jako je to například u karcinomu vaječníků. Metastazování může být také implantační, nádorové buňky se tedy uchytí a proliferují na povrch jiných orgánů, nebo se šíří dutými orgány a tehdy se jedná o porogenní metastazování. U většiny nádorových onemocnění je ovšem metastazování složitý vícestupňový proces, jenž probíhá ve čtyřech etapách a nazývá se metastatická kaskáda. Je odezvou na narušenou rovnováhu mezi aktivačními a inhibičními faktory. Za změnu buněčného fenotypu na metastatický fenotyp odpovídá pravděpodobně mutace onkogenu ras.

Invaze nádoru do okolí je prvním stádiem metastatické kaskády. V tomto stádiu se předpokládá průnik nádorové buňky bazální membránou a intersticiálním stromatem. Bazální membrána je tvořena z kolagenu typu IV a ze specifických glykoproteinů, lamininu a fibronektinu. Intersticiální stroma obsahuje kolagen I. a III. typu, proteoglykany a elastin. Vzájemné působení nádorových buněk a bazální membrány probíhá prostřednictvím buněčných receptorů a uplatňují se kromě receptorů pro laminin i receptory pro integriny. Díky nim přilne buňka k bazální membráně. Integriny mají schopnost vázat další celulární proteiny, hlavně fibronektin a aktivita integrinů je podmíněna specifickou tyrozinkinázou, která se označuje FAK. E-cadherin způsobuje přerušování buněčné soudržnosti, ovšem vlastní porušení bazální membrány způsobují proteolytické enzymy uvolňované z nádorových buněk. Těmito enzymy jsou metaloproteázy, serinproteázy a cysteinproteázy. Ze skupiny metaloproteáz jsou nejvýznamnější kolagenázy, které způsobují proteolýzu kolagenu typu IV a u velké části nádorů byla prokázána jejich zvýšená exprese. Aktivátor plazminogenu lze zařadit mezi serinproteázy a dekadaci stromálních proteinů způsobují cysteinproteázy. Mezi cysteinproteázy patří katepsin A, katepsin L i katepsin D. Hladina katepsinu D je velice zvýšena například u karcinomu prsu a jeho stanovení slouží také jako prognostický marker. Po porušení bazální membrány výše zmíněnými mechanismy dochází ke vniknutí nádorových buněk mechanicky, při zvýšeném hydrostatickém tlaku uvnitř zvětšujícího se nádoru. Stejným způsobem následně proniká nádorová buňka do mizních nebo krevních kapilár. Ústředním faktorem invaze je E-cadherin spřažený s molekulami cateninů. Migraci buněk podporují také některé autokrinní faktory, které podněcují motilitu, což je obzvláště autotaxin a z parakrinních faktorů jde o HGF.

Transport nádorových buněk lymfatickou či krevní cestou je velice podobný ve svých následcích. Mezi lymfatickým a krevním oběhem existují četné spoje, takže nádorové buňky z lymfatických cév nakonec proniknou do krevního oběhu. Jejich průchod ovšem může zpomalit jejich přestup přes lymfatické uzliny. Ve chvíli, kdy se nádorová buňka dostane do mízní uzliny, dojde k vyvolání imunitní reakce, při níž se uzlina zvětšuje. Uzlina se v některých případech zvětšuje i pro nádorovou infiltraci a to ve chvíli, kdy imunologické mechanismy nestačily nádorové buňky zničit. Proniknutí nádorových buněk do oběhu nemusí ještě znamenat vznik metastáz, jelikož nádorové buňky se nacházejí ve velice nepříznivém prostředí, takže jich přežije jen zlomek. Za odstranění nádorových buněk je zodpovědná řada mechanismů. Jedná se o nespecifickou destrukci, za kterou zodpovídají makrofágy a granulocyty, také o imunologické mechanismy, obzvláště buněčné za účasti T-lymfocytů a NK-buněk. Dále mezi tyto mechanismy patří mechanické faktory, kyslíkový efekt, což je zvýšené napětí kyslíku v arteriální krvi a v plicních kapilárách. Nutné je zmínit také účinek oxidu dusnatého, který je uvolňován aktivovanými makrofágy, usnadňuje upevnění nádorových buněk k endotelu, ale také má cytotoxický účinek a navozuje apoptózu.

Nidace nádorových buněk a jejich zpětný průnik do tkáně probíhá většinou v kapilární síti parenchymatózních orgánů. K uchycení nádorových buněk ovšem dochází jen za určitých podmínek. Vytvářejí se agregáty nádorových buněk s krevními destičkami přímo v cirkulaci. Agregát se velmi dobře zachytí na endotelu kapilár, obzvláště pokud je endotel porušen. Nedochozí ovšem k mechanickému přichycení, nastává adheze destiček, jejich degranulace a uvolnění různých aktivních látek. Adheze krevních destiček je závislá na přítomnosti speciálních adhezních molekul, cytoadhezinů, u kterých rozlišujeme tři typy. Jedná se o molekuly ICAM-1, ICAM-2 a E-cadherin. Metastatický potenciál snižuje zvýšení exprese E-cadherinu, které je navozené například kyselinou γ -linolenovou. Pokud ovšem dojde naopak k jeho snížené expresi nebo mutaci, nastává zvýšení motility buněk a zvýšení se rizika metastáz. Z adherovaných destiček se uvolňuje hlavně tromboxan A₂, který podněcuje nevratné shlukování a tím konečnou fixaci mikrotrombu s nádorovými buňkami na cévní stěnu. Následně probíhá proces charakteristický průnikem uchycených buněk zpět do tkáně, který je podobný prvnímu stádiu metastatické kaskády. Dochází také k tomu, že růstový

faktor z trombocytů stimuluje růst buněk mikrometastázy a zároveň i uvolněný serotonin může změnou permeability kapilár usnadňovat průchod nádorových buněk. Mikroembolus je mnohem odolnější než izolované nádorové buňky, což je způsobeno tím, že se záhy obaluje fibrinem a vytváří se fibrinový obal. Ten chrání buňky před mechanickou traumatizací a kryje nádorové buňky imunokompetentními lymfocyty.

Růst metastázy v novém mikroprostředí neprobíhá jednotně. V několika málo případech se buňky mohou diferencovat v metastáze, v jiných můžou zůstat relativně dlouhou dobu v tzv. dřímajícím stavu, aniž ztratí svůj růstový potenciál, nebo mohou dále podléhat metastazování. Metastáza může růst jen v prostředí, které odpovídá druhu a povaze nádoru. Buňky v metastázách proliferují, pokud jsou přítomny potřebné růstové faktory, jejich koncentrace je v jednotlivých orgánech odlišná, podobně jako je to u koncentrace inhibitorů těchto faktorů. Jedná se tedy například o PDGF, nebo o humorální faktory produkované vlastními nádorovými buňkami, prosazují se jednotlivé produkty onkogenů, obzvláště c-sis, c-myc i c-erb, jenž mají aktivitu jako růstové faktory. Je nutné zmínit, že změna podmínek růstu nádorového ložiska v metastáze vede k odlišným reakcím na léčbu v metastáze a v primárním nádoru. Z toho tedy vyplývá, že i u nádorů s dobrou odpovědí na chemoterapii, nelze zaručit její úspěšnost. Předpokladem růst metastázy je pravidelný přísun živin a kyslíku. Prostá difúze stačí maximálně pro metastázy do velikosti 1- 2mm, tzv. mikrometastázy, ovšem podstatně větší metastázy vyžadují vlastní cévní zásobení, které zajišťuje novotvorba cév, tedy angiogeneze (Klener 2002).

5.9 Angiogeneze

Angiogeneze je proces, při kterém dochází k novotvoření cév. Probíhá za fyziologických okolností i v průběhu patogeneze různých chorobných stavů. Má řadu důležitých významů, je například důležitý pro správný vývoj embrya, hojení ran, zlomenin, nebo během menstruačního cyklu v ovariích a v endometriu.

Porucha správného procesu angiogeneze vede k tvorbě nejrůznějších patologických stavů. Například její zvýšení je příčinou některých fibroproliferačních pochodů, uplatňuje se v patogenezi revmatoidní artritidy, při vzniku retinopatie nebo také u chronických zánětů. Novotvoření cév hraje podstatnou roli také v onkologii,

jelikož má významnou úlohu při metastazování nádorů, také v patogenezi angiomů a celého nádorového procesu (Klener 2002).

6 Karcinomy jednotlivých orgánů

6.1 Karcinom žaludku C 16

Karcinom je nejčastějším nádorem v této lokalizaci, představuje asi 95% všech nádorů, zbývajících 5% je přibližně ve stejné míře podílejí primární lymfomy a leiomyomy žaludku. Jedná se prakticky o jediný nádor, jehož výskyt v uplynulých dvaceti letech poklesl z 3275 případů na 1933. Důvody poklesu nejsou zcela jasné, ale pravděpodobně to souvisí se zlepšením životního stylu, tedy podílem vyšší čerstvé stravy, konzervací mrazem místo pomocí soli a také kvalitnějšími vodními zdroji. Vliv na změnu může mít také úspěšnější léčba chronických gastritid a spousta jiných faktorů. Výskyt karcinomu žaludku se u nás ubírá opačným směrem, než kolorektální karcinom, jehož výskyt stále roste. Nepoklesl jen výskyt, ale i s tím související úmrtnost ze 4238 na 1606 zemřelých v průběhu předešlých dvaceti let. Roční výskyt a mortalita u tohoto karcinomu je u mužů přibližně o čtvrtinu vyšší než u žen. Výskyt karcinomu žaludku stoupá se zvyšujícím se věkem, první případy lze ovšem zaznamenat již od 25. roku života. Nejvíce nálezů je ovšem zjištěno v 70- 74 letech a to u obou pohlaví.

Etiologie a patogeneze

Veliký vliv na karcinom žaludku mají kancerogeny, a to hlavně alimentární. V Japonsku je incidence tohoto karcinomu velmi vysoká, přisuzuje se to velikému podílu nitrosaminů a nitrosamidů v potravě z ryb, jež jsou konzervovány nakládáním do soli a uzením. Vliv mají také polycyklické uhlovodíky, obzvláště benzpyren. Zvýšený výskyt C 16 je prokázán i u některých profesí, jako jsou horníci, pracovníci v niklových hutích, u dělníků v gumárenských závodech a lidí pracujících s azbestem.

Kancerogeny ovšem nejsou jediným rizikovým faktorem, jelikož kancerogenů v životním prostředí neustále přibývá, ovšem karcinomů žaludku nikoliv. Část karcinomů je podmíněna genetickými faktory, což vyplývá z nálezů různých chromosomálních abnormalit, zvýšené aktivity onkogenů a ztráty alel supresorových genů, p53, APC i DCC. Existuje také familiární výskyt difúzní formy karcinomu žaludku u lidí mající mutaci genu pro E-cadherin, gen CDH-1. Je bohužel zjištěn až

tříkrát větší výskyt C 16 u lidí, jejichž příbuzný měl diagnostikován karcinom žaludku. Za podmět ke vzniku tohoto nádoru se také považuje chronická gastritida s podkladem infekce *Helicobacter pylori*, s ním je také často spojován vznik lymfomů v oblasti žaludku. Důležité je také zmínit, že nadměrné požívání koncentrovaného alkoholu a kouření, jsou řazeny mezi rizikové faktory vyvolávající kancerogenezi. Výskyt polypů na žaludeční stěně není přímý podklad pro vznik karcinomu, ale všechny polypy větší než 2cm, by měly být odstraněny, jelikož výskyt malignity s jejich rostoucí velikostí stoupá. Ani žaludeční vředy nejsou přímými prekancerózami, ale se zvýšeným rizikem karcinomu je třeba počítat.

Klasifikace

Z histologického hlediska jde o adenokarcinom prezentovaný v různé formě jako papilární, tubulární, mucinózní a anaplastický. Ve stejném pořadí se zvyšuje také agresivita onemocnění. Někdy se může objevit i nediferencovaný karcinom.

Makroskopicky lze podle Borrmanna pokročilé nádory žaludku rozdělit na polypózní, ulceriformní, což znamená, že připomíná chronický vřed s navolitějšími okraji, dále na ulcerózně infiltruující, kde je infiltrace omezena jen na daný úsek a na difúzně infiltruující, nádor tedy může prostoupit do celého žaludku. Jako časný karcinom žaludku se nazývají superficiální formy nádoru, jež jsou omezeny pouze na mukózu a submukózu, nepronikají tedy do svaloviny. Plošná velikost zde není rozhodující.

Mikroskopicky se rozlišují dva základní typy karcinomu žaludku. Intestinální typ a difúzní typ. Intestinální typ se vyvíjí ve většině případů na základě atrofické gastritidy se změnou intestinální tkáně a objevuje se u lidí ve vyšším věku. Hrají zde významnou roli faktory zevního prostředí. Difúzní typ se vyskytuje často u lidí mladšího věku, má horší prognózu a obvykle vzniká bez předchozí gastritidy. Na jeho vzniku se podílejí genetické změny.

Karcinom žaludku nejčastěji metastazuje do jater, následně do plic, kostí i do vaječnicků. U mucinózního karcinomu jsou relativně obvyklé ascitické formy onemocnění spojené s rozšířením drobných ložisek nádoru do peritonea. Při

postupujícím onemocnění může vzniknout rozsáhlý intraabdominální plastron, který zaujímá žaludek, omentum a velkou část kliček tenkého střeva.

Klinický obraz

Klinické příznaky jsou u tohoto typu karcinomu na začátku velmi nespecifické. Některé literární zdroje také uvádějí, že u většiny nemocných časné příznaky ani neexistují a první symptomy jsou následek již pokročilého onemocnění. Nejčastěji se jedná o všeobecně nepříjemné pocity v dutině břišní, pocit tlaku až bolesti v nadbříšku, ztrátu chuti k jídlu, občasné nevolnosti, epizodické zvracení, slabost, únavu a úbytek hmotnosti. Síla jednotlivých obtíží postupně narůstá. Výrazně bolestivé příznaky provázejí pokročilý a velmi často inoperabilní nádorový proces. Relativně malá část nemocných má dehtově černou stolicí obsahující natrávenou krev, častěji je vyskytuje okultní krvácení. U některých nemocných se mohou vyskytovat obtíže, připomínající žaludeční vřed. V těchto případech se většinou jedná o exulcerovaný karcinom v antrální oblasti při zachované aciditě. Pokud jde o karcinom kardiie, prvním příznakem je porucha polykání.

Při fyzikálním vyšetření je palpační nález většinou normální, pokud se ovšem jedná pokročilejší nádor, lze nahmatat rezistenci. Lékaři pátrají také po zvětšené Virchowově uzlině, která se nachází vlevo v nadklíčkové oblasti a je projevem metastatického procesu. Zvětšená játra indikují ve většině případů jaterní metastázy, stejně jako ikterus a ascites. K tomuto onemocnění se řadí i velká spousta komplikací, například obstrukce pyloru s rozšířením žaludku a zvracením stagnujícího žaludečního obsahu.

Prognóza

Při nepřítomnosti uzlinových metastáz u nádorů omezených na submukózu činí pětileté přežití až 85%, je ovšem nutné říci, že záchyt těchto častých stádií je velmi vzácný. Při vniknutí nádoru do stěny nebo stěnou žaludku přežívá období pěti let už pouze asi polovina nemocných. Záleží také na postižené části žaludku, jelikož karcinom kardiie má i po radikálním operativním zásahu mnohem horší prognózu, než je tomu tak u karcinomu těla a antra žaludku. Skoro žádný z pacientů nepřežívá pět let, dokonce

i dvouleté přežití je velmi vzácné. U ostatních karcinomů žaludku je prognóza závislá na stádiu, léčbě a na provedení primární operace. Prognózu výrazně zhoršuje přítomnost metastáz v uzlinách. Jsou-li metastázemi zasaženy regionální uzliny, znamená to posun pětiletého přežití k méně než 20% a metastázy vzdálenějších uzlin k 5%. Podle stádií je pětileté přežití 50- 85% u stádia I, 20% u stádia II, 10% u stádia III a nikdo nepřežívá délku pěti let ve stádiu IV se vzdálenými metastázemi (Petruželka et al. 2005).

6.2 Karcinom tenkého střeva C 17

Karcinom tenkého střeva se vyskytuje vzácně, představuje pouze 0,2% všech zhoubných nádorů.

Patogeneze

Karcinomy tenkého střeva vznikají maligní přeměnou buněk mukózy, a ačkoliv mukóza tvoří 90% celého povrchu sliznice střeva, zhoubné nádory se zde vyskytují v méně než 1% ze všech nádorů trávicí trubice. Není také jasné, z jakých důvodů je bauhinská chlopeň oddělující tenké střevo od tlustého, tak ostrým předělem ve výskytu zhoubných nádorů střeva. Zatímco karcinomy tlustého střeva patří k nejčastějším nádorovým onemocněním, karcinomy tenkého střeva jsou spíše raritou. Existují teorie o různé toxicitě a povaze obsahu tenkého a tlustého střeva, také se uvažuje o neutralizaci kyselého prostředí pankreatickou a střevní šťávou, která chrání tenké střevo před účinkem nitrosaminů. Možné také je, že relativně rychlejší peristaltika zkracuje expozici buněk kancerogenům a vysoká koncentrace IgA i lymfatické tkáně ve stěně střeva tvoří imunologickou bariéru proti transformovaným buňkám. Karcinom tenkého střeva se ovšem občas vyskytuje ve formě familiární polypózy, Peutzova-Jeghersova syndromu, Gardnerova syndromu a také v chronicky zánětlivě změněném prostředí střeva Crohnovou chorobou. Karcinomy metastazují hlavně do jater.

Klinické příznaky

Nádory mohou být objeveny relativně v časném stádiu, jelikož jsou obvykle spojeny s příznaky obstrukce tenké kličky. Nemocný může uvádět křečovitě bolesti, dochází k částečné až úplné střevní neprůchodnosti, což vždy vede k návštěvě lékaře a následnému vyšetření. Žloutenka je velmi vzácným příznakem a vyskytuje se

především u karcinomů střední části duodena, kde nemusí být klinicky odlišitelná od nádoru Vaterovy papily, tedy od prorůstajícího nádoru slinivky břišní. Klinický nález nádorové obstrukce na tenkém střevě ještě nemusí znamenat primární nádor tenkých kliček, většinou se totiž jedná o rozšíření nádorových ložisek z jiné části trávicí trubice, nebo například o metastázu ovariálního karcinomu. Mezi hlavní komplikace primárního nádoru tenkého střeva patří obstrukce pasáže, nebo krvácení do trávicí trubice, což je ovšem méně časté.

Prognóza

Adenokarcinomy tenkého střeva mají velmi špatnou prognózu. Ani po úspěšném operativním odstranění postižené části se šance nezvyšují. Důvodem je pravděpodobně bohaté lymfatické zásobení. Odstranění duodena je technicky velmi náročné, proto má léčba karcinomů této oblasti nejhorší výsledky, a to jak v pooperační morbiditě, tak v recidivách onemocnění. Pět let po průběhu léčby přežívá přibližně jen 20% nemocných, u adenokarcinomů jejunu a ilea přežití dosahuje 40- 50% (Kala et al. 2009).

6.3 Nádory slinivky břišní C 25

Nádory slinivky břišní se dělí na nádory z exokrinní části a nádory endokrinní části. Duktální adenokarcinom je nejčastější nádor exokrinní části pankreatu a vychází z pankreatických vývodů. Méně se vyskytují adenokarcinomy z acinárních buněk, cystadenokarcinomy, anaplastické karcinomy a plochobuněčné karcinomy s výskytem přibližně 4%. Nejvyšší výskyt karcinomu je v 65.-75. roce života, první případy se mohou vykytovat již ve 35 letech a od 45. roku incidence velmi stoupá. V České republice je přibližně 40% nádorů slinivky histologicky verifikováno, v 63% případů je diagnostikováno primárně pokročilé onemocnění a pouze 4,5% je klasifikováno jako časná stádium. Velmi znepokojující je fakt, že přibližně 32% případů tohoto onemocnění je neléčeno a diagnostikováno až po smrti.

Etiologie a patogeneze

U karcinomu slinivky není přesně známa specifická patogenetická příčina. Častěji se vyskytuje u kuřáků, ovšem ne v takové míře, jako se u kuřáků vyskytuje bronchogenní karcinom. Probíhá řada výzkumů, které se pokouší dokázat souvislost

karcinomu slinivky s pitím černé kávy, alkoholu, s přítomností chronické pankreatitidy, s déletrvající cukrovkou, ovšem zatím bez zjevného úspěchu. Molekulárně biologické studie prokázaly změnu onkogenu K-ras u 83% případů karcinomu slinivky a relativně častou expresi onkogenu c-erb-B2. U nemocných je také přítomna změna supresorových genů p16, p53, SMAD-4/DPC-4 a zvýšena aktivita telomerázy. Podstatná je také delece genu DCC, který kóduje adhezní molekuly a pokud by nebyly přítomny, byl by usnadněn invazivní růst nádoru.

Karcinom se může nacházet ve všech částech slinivky. Karcinom postihující hlavu pankreatu často prorůstá do žlučových cest a do parapankreatických cév. Pokud je karcinom lokalizován v těle a ocasní části pankreatu, může dorůstat značných rozměrů, infiltrovat okolí a prorůstá do žaludku, duodena i tenkého střeva. Karcinom metastazuje obzvláště do regionálních mízních uzlin, do jater a pokročilého typu nádoru do peritonea, plic a kostí.

Klinické příznaky

Časná stádia tohoto nádoru jsou ve většině případů bez příznaků. U některých nemocných je možné během fyzikálního vyšetření zjistit hmatný, ovšem nebolestivý žlučník. Může být přítomno zvýšené množství volné tekutina v dutině břišní, někdy mohou být hmatné i nádorové masy. Podobně, jako je tomu u karcinomu žaludku, může být i při pokročilém stádiu pankreatu hmatná metastatická Virchowova uzlina. Prvním příznakem nádoru hlavy slinivky břišní je ve velké části případů hyperbilirubinémie, která vede až ke žloutence, způsobené utlačením žlučovodu. Při průchodu karcinomu do periampulární oblasti může vzácně dojít k přítomnosti krve ve stolici, prokázané spíše laboratorně. Karcinom ocasní části slinivky se může projevovat bolestmi páteře, jež jsou považovány za bolesti vertebrogenní. Bolesti břicha, zad, anorexie, hubnutí, Trávicí obtíže, slabost, únava a nucení na zvracení jsou příznaky, které signalizují pokročilejší a většinou inoperabilní fáze karcinomu pankreatu. Rozšiřování nádoru do retroperitonea je často provázeno nesnesitelnými viscerálními trvalými bolestmi, které se můžou jen částečně ovlivnit léky. Zvýšená hodnota glykémie může také občas indikovat nádor slinivky, s karcinomem mohou být také spřaženy paraneoplastické příznaky, jako jsou migrující tromboflebitidy a tromboembolické příhody. Asi ve dvou třetinách případů je

nádor diagnostikován v oblasti hlavy slinivky, nádory těla a kaudy zůstávají dlouho bez příznaků. K hlavním komplikacím toho onemocnění patří především neprůchodnost duodena a útlak choledochu s hyperbilirubinemií, která vede až ke žloutence.

Prognóza

Po zjištění již pokročilého nádoru pankreatu a následným indikování chemoterapie, se přežití pohybuje pouze okolo 5 až 8 měsíců. Pokud nemocný chemoterapii nepodstoupí, je přežití sníženo na 2 až 4 měsíce. Je tedy zřejmé, že chemoterapie i u pokročilého karcinomu je oprávněná, i když má limitované účinky (Zavoral et al. 2005).

6.4 Nádory jater

6.4.1 Hepatocelulární karcinom C 22

Je jedním z nejčastějších novotvarů jater, tvoří 75- 95% případů. Vzniká z hepatocytů a můžeme tyto nádory rozdělit z histologického hlediska na osm podtypů. Patří mezi ně hepatocelulární karcinom v užším smyslu, pleomorfní, adenoidní neboli acinární, karcinom z jasných buněk, sklerózující, obrovskobuněčný, fibrolamelární a smíšený karcinom. Vyskytuje se také maligní hemangiotheliom, který se nazývá také jako sarkom z Kupfferových buněk. Hepatocelulární karcinom vzniká nejčastěji mnohožiskově obzvláště u cirhotiků, jednoložisková forma bez cirhózy je v našich podmínkách vzácná. Nádor může být delší časový úsek omezen pouze na játra, může se ovšem rozšířit do regionálních mízních uzlin, může metastazovat do plic, ledvin a kostí.

Patogeneze

Jasný mechanismus kancerogeneze u hepatocelulárního karcinomu ještě není stále objasněn. Vliv na jeho vznik mohou mít chemické kancerogeny, ale také HBV i HCV infekce. Proběhne začlenění viru do genomu jaterní buňky, to vede k aktivaci některých onkogenů a inaktivaci supresorových genů, hlavně p53. Víry hepatitidy B a C jsou z těchto důvodů považovány za nejdůležitější rizikové faktory v procesu vzniku hepatocelulárního karcinomu. Incidence tohoto nádoru je ovšem zvýšena i u jiných

chronických nemocí jater, jako je například idiopatická hemochromatóza nebo porphyria cutanea tarda. Znamý zevní kancerogen je aflatoxin, který pochází z plísně *Aspergillus flavus* a nesmí se opomenout ani účinky anabolických steroidů, jež jsou podezřívány z účinků na tvorbu karcinomu. Užívání hormonální antikoncepce nemá vliv na vznik karcinomu, ovšem byly prokázány její účinky na vznik jaterní nodulární hyperplazie a adenomů. A pokud jde o působení arsenu a monovinylchloridu, vedou spíše ke vzniku hemangiosarkomu.

Klinický obraz

Časný záchyt primárního nádoru je velmi těžký. Výjimkou jsou skupiny lidí, u kterých proběhla hepatitida nebo dispenzarizovaní cirhotici. Játra mají výbornou schopnost funkční náhrady, z toho důvodu mohou být nádory o velikosti 10- 15cm asymptomatické. Mezi nejčastější symptomy patří pocit tlaku a bolest z napínajícího se obalu jater. Pokud je nádor umístěn centrálně, jeho prvním projevem může být hyperbilirubinémie nebo klinicky patrná žloutenka. Průběh nemoci může mít i akutní průběh s krvácením do trávicího traktu nebo se může připojit trombóza v. portae s rychlým vznikem portální hypertenze. Dalšími příznaky onemocnění je nechutenství, úbytek hmotnosti, únava a slabost. Zvýšená glykémie je zapříčiněna stoupající expresí IGF-1, způsobenou inzercí viru HBV do blízkosti lokusu pro IGF.

K hlavním komplikacím karcinomu patří především porucha žlučové drenáže útlakem intrahepatálních žlučovodů s následným městnáním žluči a vyvíjející se žloutenkou. Jak bylo již zmíněno, játra mají výbornou funkci náhrady, takže jejich selhání se projeví až v pokročilém stádiu onemocnění. U lidí s cirhózou jater může být jaterní nedostatečnost přítomna už v počátečním stádiu nemoci i bez toho, že by se na ní nádor nějak významně podílel. Průnik nádorových buněk do jaterních žil a v. cava může být doprovázen vznikem trombóz.

Prognóza

Uvádí se, že pouze 10- 20% případů primárních nádorů jater je úspěšně operativně odstraněno a z nich dospěje k vyléčení pouze jedna čtvrtina. Pět let přežívá méně než 10% nemocných po chirurgickém zásahu. U neoperovaných případů

představuje přežití 6 měsíců. Na úmrtí se z části podílí selhání jater při cirhóze, jelikož v takovýchto játrech vzniká hepatocelulární karcinom v našich podmínkách nejčastěji (Petruželka, Vitek and Novotný 2005).

6.4.2 Cholangiokarcinom

Jedná se o maligní nádor, který vzniká z epitelu intrahepatálních žlučovýchodů. Představuje přibližně 5% maligních nádorů jater s převahou výskytu u starších osob. Z histologického hlediska se jedná o tubulární adenokarcinom, existují však i mucinózní a papilární formy. Vyvolávacími momenty jsou chronická cholestáza, anomálie žlučových cest, kongenitální fibróza jater, polycystická choroba jater nebo sklerózující cholangitida. Ve 40. letech se používala kontrastní látka thorotrast, jejíž účinky měly také vliv na vznik karcinomu. Nádor se rozšiřuje podél jaterních sinusoidů, metastazuje do regionálních uzlin v jaterním hilu a také do paraaortálních uzlin. Vzdálené metastázy se nejčastěji vyskytují v plicích a v peritoneu. Klinický obraz je velmi podobný jiným nádorům jater, silně zde převažuje žloutenka.

Prognóza

Prognóza je u cholangiokarcinomu velmi nepříznivá. Průměrná doba přežití 6,5 měsíce, s rozmezím od 1 do 21 měsíců. V tomto případě nepomáhají ani transplantace jater, jelikož nemocný nakonec umírá na recidivu nádoru (Petruželka, Vitek and Novotný 2005).

6.5 Nádory žlučového ústrojí

6.5.1 Karcinom žlučníku C 23

Karcinom žlučníku je samostatnou anatomicky přesně definovanou skupinou novotvarů, které mají vztah k jaternímu parenchymu již od začátku nádorového růstu. Výskyt tohoto karcinomu je relativně vysoký a stoupá po čtyřicátém roce života, největší výskyt je zaznamenán u osob starších sedmdesáti let. Ze všech diagnostikovaných případů je 63% označeno jako pokročilých a 9% jako časně zjištěných.

Ve většině případů jde o adenokarcinomy, občas se vyskytují také papilární karcinomy a je vzácně formy plochobuněčné či anaplastické. Karcinom žlučníku roste především infiltrativně, takže vypadá jako difúzní ztlustění stěny žlučníku, v pokročilejších stádiích často prorůstá přes lůžko žlučníku do jater. Karcinom se může šířit také do žaludku, duodena, tenkého i tlustého střeva. Metastazuje hlavně lymfatickou cestou do lymfatických uzlin v porta hepatis.

Patogeneze

Nebyla ještě zcela prokázána. Přibližně u třetiny nemocných s karcinomem žlučníku byly prokázány žlučové kameny, ovšem přímé spojení se vznikem karcinomu se neprokázalo.

Klinický obraz

V počátečních fázích jsou příznaky nejasné. Kromě nespecifických symptomů, jako je nechutenství a hubnutí, jež provázejí většinu nádorových onemocnění, mohou být přítomny také dyspeptické potíže. Někdy se onemocnění jeví jako akutní cholecystitida. Přibližně u 75% nemocných jsou přítomny bolesti, které jsou ovšem většinou přisuzovány přítomnosti žlučových kamenů nebo cholecystitidě. Mezi další důležité symptomy patří žloutenka obstrukčního charakteru, která je zároveň i závažnou komplikací. Zastavení žluči s detritem nekrotizujícího nádoru mohou vést až k zánětu žlučových cest. Jen u několika málo případů je ve žlučových cestách přítomna krev nebo je prokázáno krvácení do žluče a trávicího ústrojí. Prorůstání nádoru do jiných orgánů a okolních struktur, může mít za následek vytvoření biliodigestivní píštěle.

Prognóza

U pokročilých a opakujících se případů je prognóza velmi nepříznivá. Pokud se ovšem karcinom zachytí včas, kdy je omezen pouze na stěnu a provede se cholecystektomie s resekci lůžka hluboko do jaterního parenchymu, je prognóza velmi dobrá. Tímto způsobem lze vyléčit až třetinu nemocných (Kala, Kiss and Válek 2009).

6.5.2 Karcinom žlučových vývodů C 24

Karcinom žlučových vývodů se vyskytuje přibližně stejně často u obou pohlaví. V patogenezi je opět uvažováno o žlučových kamenech jako rizikovém faktoru, pro vznik tohoto karcinomu. Karcinom extrahepatálních žlučových cest je vyvíjí u 15- 30% nemocných s chronickou cholestatickou chorobou jater. Z toho vyplývá, že se jedná spíše o promoční vlivy chronického zánětu, aniž je objasněna vlastní podstata induktoru maligní transformace.

Z cizích činitelů je v souvislosti s výskytem extrahepatálních cholangiocelulárních karcinomů uváděn vliv *Clonorchis sinensis*. Vyšší výskyt je prokázán také u lidí s cystami žlučovodu. Z histologického hlediska se nejčastěji jedná o adenokarcinom, který může růst infiltrativně, nebo se tvoří papilární či nodulární formy. Karcinomy žlučovodu se z klinického hlediska rozdělují podle úseku žlučovodu, jež je nádorem postižen. Jedná se tedy o proximální, střední a distální úsek žlučovodu. Proximální část zahrnuje spojení obou hepatiků, až k odstupu ductus cystikus. Střední úsek je brán až po vstup do slinivky a distální představuje úsek vstupující do stěny duodena ve Vaterově papile. Předpokladní lokalizací pro vznik karcinomu je oblast spojení v proximální části žlučovodu v porta hepatis. Takovýto karcinom se nazývá Klatskinův tumor. Šíří se do jater spíše přímým prorůstáním, než metastazováním. Uzlinové metastázy jsou u cholangiocelulárních karcinomů schopných resekce přítomny asi v 50% a jsou častým zdrojem návratu.

Klinický obraz

Vzniku charakteristických příznaků předchází hudnutí a anorexie. Typickými symptomy je pak žloutenka, která je bezbolestná a asi u poloviny případů je doprovázena pruritem. U nádorů způsobující zablokování hepatiků může být přítomna neurčitá bolest v epigastriu a při blokaci ductus cystikus je hmatný žlučník. Přibližně třetina nemocných trpí známkami zánětu žlučových cest, jako je zimnice, teplota a třesavka.

Prognóza

Vychází z lokalizace nádoru. Karcinomy postihující horní a střední úsek žlučového traktu mají prognózu špatnou. Důvodem je jednak primární pokročilost nádoru, ale také obtížné zajištění radikality resekce. Karcinomy distálního úseku mohou být vyléčeny, pokud jsou brzy zachyceny a operovány. Po radikální hemipankreatoduodenektomii pro karcinom ampulární části žlučového traktu je registrováno pětileté přežití přibližně ve 40% případů. Pokud jde ale o pokročilejší a recidivující případy, nebo o všechny případy s metastázami, je prognóza opět infaustní. Celkově se uvádí u cholangiocelulárního karcinomu extrahepatálních žlučových cest přežití pěti let u méně než 5% případů (Kala, Kiss and Válek 2009).

6.5.3 Karcinom Vaterovy papily

Tento typ karcinomu je poměrně vzácný a jeho výskyt narůstá s věkem. Nádor může vycházet z papily, z terminálního žlučového traktu či ze sliznice vývodu pankreatu. Hlavními příznaky jsou žloutenka, ataky zánětu žlučových cest a záněty slinivky. Dalšími projevy je také úbytek váhy, anémie a bolesti v břiše. Prognóza u karcinomu Vaterovy papily je relativně příznivá, jelikož jí lze zachytit v počátečním stádiu. Pětileté přežití je registrováno u více než 50% nemocných (Kala, Kiss and Válek 2009).

7 Závěr

Z předchozího textu je tedy zřejmé, že u karcinomů vybraných orgánů je průběh kancerogeneze většinou rychlý, nevyzpytatelný a jejich projevy jsou ve valné většině známy, až když karcinom dosahuje hraničních rozměrů, nebo pokud jsou již přítomny metastázy v jiných orgánech či tkáních. Jejich vzniku zabránit nelze, jelikož o nich v počátečních stádiích ani nevíme. Některé typy maligních nádorů jsou operativní, ale ani radikální chirurgický zásah nezaručí přežití delší pěti let. Až na několik málo výjimek jsou prognózy velmi špatné.

Správný životní styl je sice velmi důležitý, ale nezajišťuje dlouhý život bez výskytu karcinomů. Můžeme v malé míře snížit riziko vzniku, ovšem fyzikální, chemické a biologické vlivy jsou tak silné, že si svou cestu přesto najdou.

U karcinomů orgánů trávicí trubice dutiny břišní není příliš častá genetická predispozice, jako u jiných typů nádorů. Mutace genů jsou ovšem hlavním podnětem vzniku nádorové buňky.

Závěrem bych jen zmínila, že prevence je věc nutná a ani sebemenší banalita by neměla být zanedbána, protože třeba právě ta může být tím klíčovým podnětem, nebo již prvním signálem. Vždyť zdraví máme jen jedno.

8 Seznam použitých informačních zdrojů

Adam, Z., J. Vorlíček a J. Koptíková. *Obecná onkologie a podpůrná léčba*. Praha: Grada, 2003. ISBN 80-247-0677-6.

Čihák, R. *Anatomie 2*. Praha: Avicenum, zdravotnické nakladatelství, 1988. ISBN 08-060-88, p. 122-139.

Gordon, G. J. *Bioinformatics in Cancer and Cancer Therapy*. Berlin: Springer, 2009.

Kala, Z., I. Kiss a V. Válek. *Nádory podjaterní oblasti*. Praha: GRADA, 2009. ISBN 978-80-247-2868-4, p. 223-300.

Kapras, J., M. Kohoutová a B. Otova. *Kapitoly z lékařské biologie a genetiky I*. Praha: Karolinum, 1998. ISBN 80-7184-322-9, p. 57-73.

Klener, P. *Vnitřní lékařství*. Praha: Galén: Karolinum, 2001. ISBN 80-7262-101-7.

Klener, P. *Klinická onkologie*. Praha: Galén, Karolinum, 2002. ISBN 80-7262-151-3, 80-246-0468-X, p. 34-433.

Konrádová, V., J. Uhlík a L. Vajner. *Funkční histologie*. Jinočany: H&H, 2000. ISBN 80-86022-80-3, p. 5-29.

Lüllmann-Rauch, R. *Histologie*. Praha: GRADA Publishing, 2012. ISBN 978-80-247-3729-4.

Matouš, B., E. Bubnová, A. Buděšínská, R. Černý, A. Kazda, Z. Kleibl, J. Kotyza, J. Křemen, J. Kvasnička, V. Pelouch, S. Štípek a T. Zima. *Základy lékařské chemie a biochemie*. Praha: Galén, 2010. ISBN 978-80-7262-702-8, p. 373-376.

Petrovický, P., V. Seichert a O. Eliška. *Anatomie s topografií a klinickými aplikacemi, II. svazek, orgány a cévy*. Martine: OSVETA, 2001. ISBN 80-8063-046-1, p. 97-134.

Petruželka, L. a B. Konopásek. *Klinická onkologie*. Praha: Karolinum, 2003. ISBN 80-246-0395-0, p. 9-31.

Petruželka, L., P. Víték a J. Novotný. *Klinická a radiační onkologie pro praxi*. Praha: TRITON, 2005. ISBN 80-7254-736-4, p. 59-109.

Society, A. C. *Cancer Source Book for Nurses*. Sudbury: Jones and Bartlett Publishers, Inc, 2004.

Zavoral, M., F. Bělina, P. Fencel, M. Ferkl, P. Frič a kolektiv. *Karcinom pankreatu*. Praha: Galén, 2005. ISBN 80-7262-348-6, p. 67-134.