

## **OBSAH**

### 10. Nádorová imunobiologie

#### 10.1 Základní pojmy

*10.1.1 Poškození a opravy DNA*

*10.1.2 Onkogenní a tumor-supresorové geny*

*10.1.3 Od nádorové buňky k nádoru*

#### 10.2 Protinádorová imunitní reakce

*10.2.1 Nádorové antigeny*

*10.2.2 Nespecifická imunitní odpověď k nádoru*

*10.2.3 Specifická imunitní odpověď k nádoru*

*10.2.4 Imunitní nádorový cyklus*

#### 10.3 Přístupy k léčbě nádorů

Pracovní text

## 10. Nádorová imunobiologie

### 10.1 Základní pojmy

Organismus je tvořen mnoha typy většinou specializovaných buněk. Bez ohledu na jejich vlastnosti a funkci jsou růst, proliferace a diferenciací všech buněk za fyziologických podmínek přísně regulovány podle potřeb organismu. Staré či poškozené buňky jsou odstraněny a nahrazeny buňkami novými. Poškození buňky často souvisí primárně s poškozením DNA buňky.

#### 10.1.1 Poškození a opravy DNA

DNA buněk podléhá neustále riziku poškození. Genetický materiál buňky je běžně poškozován, ale za fyziologických podmínek jsou nežádoucí změny opravovány, popř. jsou buňky, nesoucí poškozený genetický materiál, odstraněny. K nejběžnějším **typům poškození DNA** patří: jedno- a dvouřetězcové zlomy DNA, kovalentní spojení komplementárních řetězců DNA, ztráta bazí (depurinace, depyrimidinace), chybné přiřazení nukleotidu (bodová mutace), deaminace (záměna C → T, bodová mutace), alkylace, tj. navázání alkylové<sup>1</sup> skupiny na DNA (např. při methylování vazba -CH<sub>3</sub>), oxidativní poškození.

**Příčiny poškození DNA** mohou být:

- Endogenní: spontánní, bez zjevných příčin
- Exogenní: účinkem vnějších faktorů jako chemické látky, záření, viry

Poškození DNA představuje intracelulární signál, který v buňce spouští komplexní signalizační kaskády<sup>2</sup>, chránící buňku před následky poškození. „Záchrané kroky“ vedou buď přímo k opravě poškozené DNA, nebo k řízenému zániku defektní buňky. Signalizační kaskády se účastní mnoho skupin proteinů<sup>3</sup>, např. endonukleázy, kinázy, ligázy, helikázy, polymerázy, transferázy, glykosidázy aj. Z chronologického hlediska můžeme zasahující proteiny klasifikovat do následujících funkčních skupin:

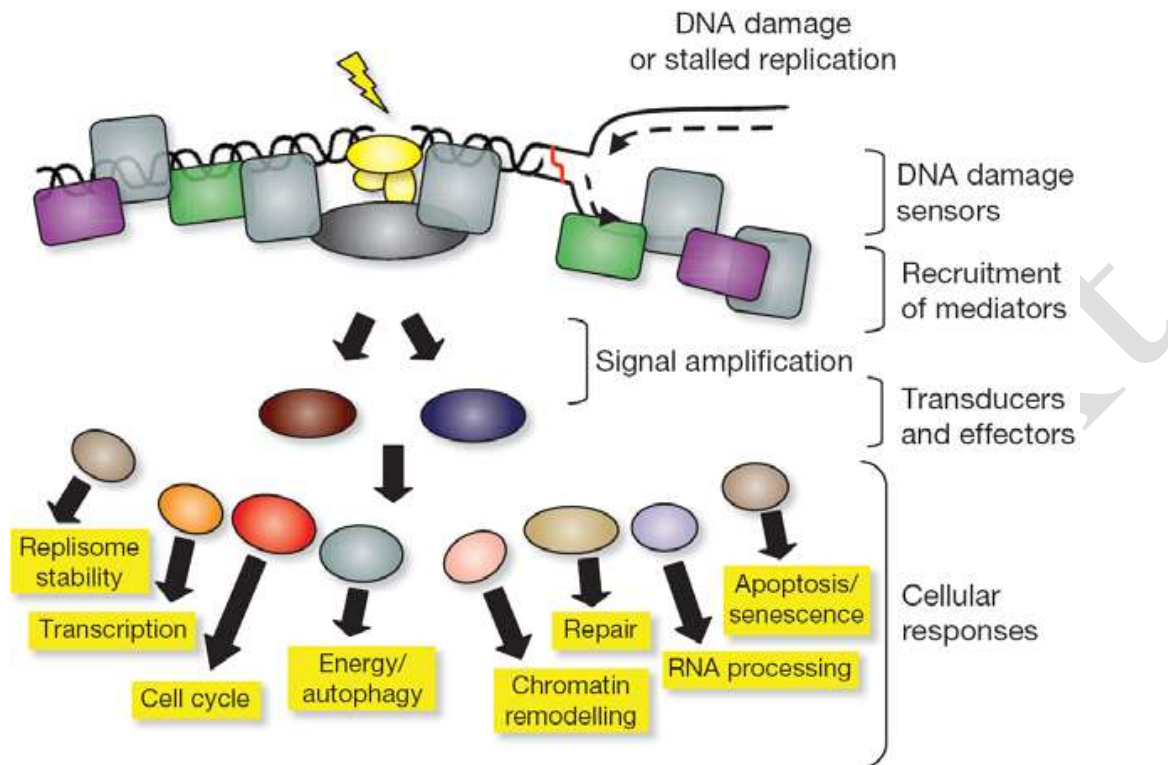
1. **Senzory**: rozpoznávají místa poškození DNA – jedno, i dvouřetězcové zlomy.
  - **PARP1** a **PARP2**. Tyto poly-ADP-ribose polymerázy obsahují enzymatickou doménu se zinkem, která je v přímé interakci s DNA, histony a dalšími proteiny.
  - **Ku70** a **Ku80** proteiny, které se váží na dvouřetězcové zlomy DNA a aktivují remodelaci chromatinu
2. **Mediátory**: proteiny zprostředkovávající interakci mezi senzory a tzv. přenašeči, kteří signál amplifikují.
  - **MDC1** (Mediator of DNA Damage Checkpoint),
  - **53BP1** (p53 binding protein),
  - **BRCA1** (Breast Cancer Type 1 susceptibility protein)
3. **Přenašeči**: zesilují signál přicházející prostřednictvím mediátorů ze sensorů. Jedná se o serin/treonin (Ser/Thr) protein kinázy, které fosforylují různé efektorové proteiny.
  - **DNA PKcs** (DNA protein kinázy)
  - **ATM** (protein kináza pojmenovaná podle nemoci Ataxia telangiectasia způsobená mutací proteinu ATM)
  - **ATR** kináza blíže příbuzná ATM
4. **Efektory**: modifikují cílový substrát vedoucí k buněčné odpovědi, kterou je buď:
  - *aktivace kontrolních bodů* - „checkpoints“ G1/S, G2/M a zastavení dělení (efektory **checkpoint kinázy** CHK1, CHK2); oprava DNA, aktivace transkripce DNA, remodelace chromatinu

<sup>1</sup> Alkyl = jednovazebný uhlovodíkový zbytek obecně vzorci C<sub>n</sub>H<sub>2n+1</sub>, např. methyl -CH<sub>3</sub>

<sup>2</sup> Označovaná jako DDR = **DNA Damage Response**

<sup>3</sup> Geny, které tyto proteiny kódují, jsou označovány jako „caretakers“ nebo „stability genes“

- *řízená smrt* v případě nevratného poškození (apoptóza, autofagie, mitotická katastrofa), např. efektoem p53 = protein aktivující apoptózu



### 10.1.2 Onkogenní a tumor-supresorové geny

Ne každá změna DNA (mutace) je pro organismus škodlivá. I když většina mutací má pro organismus negativní dopad, některé mutace mohou být neutrální, vzácně i pro nositele výhodné.

ROZŠÍŘUJÍCÍ INFO → Nenádorové mutace

Některé mutace mohou být pro svého nositele určitou **výhodou**. Např. jedna z mutací v genu kódujícím hemoglobin dává vzniku abnormálnímu hemoglobinu „HbS“. Ten má odlišné vlastnosti a způsobuje atypický „srpkovitý“ tvar erytrocytů, které jsou odolné proti prvku *r. Plasmodium*<sup>4</sup>. Nositel – heterozygot v této mutaci je vůči malárii imunní, proto se tato mutace udržuje především v tropech s vysokým výskytem malárie.

**Poškozujícím ale ne nádorovou mutacím** je např. albinismus: Mutace v genu kódujícím enzym tyrosinázu způsobuje neschopnost organismus syntetizovat pigment melanin. Nepigmentovaná kůže popř. duhovka vykazuje mimořádnou citlivost postiženého ke světlu a zvyšuje druhotné riziko vzniku nádorů kůže z nedostatku pigmentové ochrany proti slunečnímu záření

Poškozující mutace způsobují, podle typu zasaženého genu, různě závažná onemocnění. O nádorovém onemocnění pak mluvíme tehdy, když mutace zasáhne protoonkogeny nebo tumor-supresorové geny.

#### 1. Tumorsupresorové geny (antionkogeny)

Jedná se o geny s *antiproliferační aktivitou*, které obecně brání vzniku nádorové buňky. Produkty tumorsupresorových genů kódují proteiny s následujícími funkcemi: *Udržují*

<sup>4</sup> Tzv. zimnička, r. z čeledi výtrusovců

*primární strukturu a integritu genomu* (např. proteiny rozpoznávající a opravující replikační chyby v DNA, chromatin remodelující proteiny) nebo *udržují buňku ve fázi klidu* (G0 fázi) popř. při detekci neopravitelných chyb, *indukují apoptózu* (řízená smrt).

Mutace antionkogenů způsobují neregulované dělení (proliferaci) buněk. Tyto geny mají recesivní charakter (musí dojít ke ztrátě nebo inaktivaci obou alel, aby došlo k deregulaci buněčného cyklu)<sup>5</sup>. Antionkogeny se vyskytují jak v somatických, tak zárodečných buňkách a bývají nejčastější příčinou hereditárních (dědičných) nádoru. Mezi hlavní, dosud známé antionkogeny patří:

- **p53** – gen označovaný jako “strážce genomu”. Je aktivován poškozením DNA a podílí se na regulaci apoptózy. Ta může včas zlikvidovat buňku s poškozenou DNA, jež by mohla dát vzniku zhoubnému bujení
- **retinoblastomový gen Rb**, jehož proteinový produkt rozhoduje, jestli buňka zůstane v klidové fázi G0 nebo vstoupí do buněčného cyklu G1. Pokud je protein Rb fosforylován (za účasti cyklinů D a příslušné CDK<sup>6</sup>), pak nastupuje fáze G1; pokud Rb není fosforylován → G0 (∞ Kap. 3.2. – Buněčný cyklus, obr. 3.5). Mutace Rb genu se vyskytuje u zhoubného nádoru sítnice<sup>7</sup>, podle které dostal svůj název.
- **BRCA1/2** – gen, jehož mutace dává vysokou pravděpodobnost vzniku nádoru prsu (zdaleka ne všechny nádory prsu jsou však spojeny s mutací v tomto genu)

## 2. Protoonkogeny<sup>8</sup>

Protoonkogeny - *geny s proliferační aktivitou* - se podílejí na řízení dělení, diferenciace a přežívání buněk. Produkty protoonkogenů mají v buňce fyziologické funkce, které většinou souvisí se spuštěním buněčného cyklu; kódují např. růstové faktory a jejich receptory, intracelulární kinázy, transdukční proteiny, regulátory buněčného cyklu, transkripční faktory.

**Onkogeny** vznikají mutací nebo nesprávnou expresí protoonkogenů. **Pokud dojde k mutaci protoonkogenů, buňka není schopna zastavit buněčné dělení a růst.** Mutace protoonkogenů jsou dominantní (stačí mutace jen jedné alely, k projevu daného fenotypu). Tyto typy mutací se vyskytují v somatických buňkách a jen vzácně v buňkách zárodečných.

Př. nejdéle známého protoonkogenu je **c-src**, kódující protein **c-Src** (= enzym proteintyrozín kináza), který hraje důležitou roli k buněčné signalizaci a diferenciaci buněk. Písmeno „c” před označením protoonkogenu označuje buněčný původ genu (cellular). Ve viru Rousova sarkomu (RSV) je obsažen *v-src* onkogen, který má schopnost transformovat fibroblasty do nádorových buněk u drůbeže.

Některé onkogeny jsou obsaženy také ve **vírech** (retroviry), které pak označujeme jako **onkogenní viry**<sup>9</sup>. Vírové onkogeny jsou schopny transformovat buňku. Cílem onkovirů jsou především proteiny Rb a p53, které jsou zásahem viru degradovány.

- **EBV** (Epstein-Barr virus) = dsDNA virus asociovaný s Burkittovým lymfosarkomem
- **HPV** (Human Papiloma Virus), dsDNA virus; chronická infekce kmenu HPV16/18 je rizikovým faktorem pro vývoj rakoviny děložního čípku
- **MCV** (Merkel cell Polyomaviry) – dsDNA virus asociovaný s většinou karcinomů Merkelových buněk (buňky s hmatovou funkcí v kůži a kolem vlasových kořínků)
- **HTLV** (Human T-cell leukemia virus). ssRNA retrovirus. Napadá lidské CD4<sup>+</sup> T lymfocyty do kterých vstupuje přes glukózový transportní protein GLUT1.

Stejně jako mutace obecně, mohou být mutace protoonkogenů a tumorsupresorových genů vrozené, vzniknout spontánně nebo působením vnějších vlivů, tzv. **kancerogenních faktorů**.

<sup>5</sup> Tomuto jevu se říká ztráta heterozygotnosti (loss of heterozygosity, LOH).

<sup>6</sup> Cyklin-dependentní kináza

<sup>7</sup> Patří mezi první objevené tumorsupresorové geny, byl popsán v roce 1971 dr. Alfredem Knudsonem

<sup>8</sup> NC za fyziologii a medicínu v r. 1989

<sup>9</sup> NC za fyziologii a medicínu v r. 2008

Více než dvě třetiny všech nádorových onemocnění jsou způsobeny nezdravým zdravotním stylem. Vnější kancerogenní faktory lze rozdělit následovně:

- **fyzikální kancerogeny** - ultrafialové a ionizující záření
- **chemické kancerogeny**, např. kancerogeny z tabákového kouře, produkty rostlin (mykotoxiny – aflatoxiny), kovy (chrom, nikl, azbest, azobarviva) aj.
- **biologické kancerogeny** - onkogenní DNA a RNA viry (EBV, HPV, MCV, HTLV aj.).

### 10.1.3 Od nádorové buňky k nádoru

Proces přeměny (transformace) buňky normální v buňku nádorovou se nazývá **kancerogeneze (neoplastická transformace)**. Proces kancerogeneze je vícestupňový a podstatou je postupná akumulace genetických (případně epigenetických) změn, které postihují protoonkogeny a/nebo tumor-supresorové geny a vedou k poruše regulace buněčného cyklu a přežití.

**Morfologie nádorové buňky** se od normální buňky značně liší. Poměr jádro/cytoplazma je obrácen ve prospěch jádra, které je velké o různých tvarech, vidět lze také nápadná jádérka. V cytoplazmě dochází také ke změně složení počtu organel (např. zmnožení mitochondrií u onkocytomu). Nádorové buňky ztrácí kohezivitu v důsledku změn na cytoplazmatické membráně a jejich populace tvoří neorganizované struktury vyznačující se velkým množstvím dělících se buněk.

**Nádor (neoplazma)** je tedy geneticky podmíněná abnormální tkáň, která se vyznačuje neregulovaným růstem s klonálním charakterem, a v organismu nemá fyziologickou funkci. Nádor je komplexní tkáň tvořená nejen samotnými nádorovými buňkami (nádorovým parenchymem), ale také buňkami podpůrnými (nádorovým stroma: buňky imunitního systému, fibroblasty, endotelové buňky nádorových cév), které tvoří kostru nádoru, slouží k transportu živin a signálů a jsou nezbytné v procesech angiogeneze (tvorba nádorových cév) a metastazování.

**Angiogeneze**, neboli novotvorba cév, je nezbytnou podmínkou pro růst nádoru přesahující velikost 1–2 mm<sup>3</sup>, jelikož při této velikosti již nestačí prostá difúze k zásobení nádoru živinami a kyslíkem a také k odstranění odpadů z metabolismu.

#### ROZŠÍŘUJÍCÍ INFO → Nádorová angiogeneze

Mechanismus angiogeneze je složitý vícestupňový proces, který je **regulován humorální složkou** (cytokiny, adhezni molekuly, proteolytické enzymy a různé nízkomolekulární látky) a **buněčnou složkou** (endotelové buňky, pericyty a fibroblasty, trombocyty, buňky imunitního systému ale také buňkami samotného nádoru).

Za fyziologických podmínek (hojení ran, reprodukční cyklus) je angiogeneze vysoce uspořádaný proces s přesnou regulací, kdy jsou faktory stimulující novotvorbu cév (tzv. proangiogenní faktory, např. VEGF, bFGF, PDGF, EGF, IL-8, MMP aj.) v dynamické rovnováze s faktory antiangiogenními (např. thrombospondin-1, PF-4, angiostatin, endostatin, TIMP aj.). Při ztrátě rovnováhy ve prospěch faktorů angiogenních dochází k stimulaci angiogeneze - tzv. angiogenní switch.

Zásadní počáteční stimul pro iniciaci nádorové angiogeneze je **hypoxie v rostoucím nádoru**. Hypoxie vede k up-regulaci hypoxií indukovaných transkripčních faktorů HIF-1 $\alpha$  a HIF-2 $\alpha$ , které jsou hlavní regulátory homeostázy kyslíku a klíčové regulátory proangiogenních signálů (rodina VEGF). Hypoxie, která v kritickém období růstu nádoru vzniká, působí genetickou nestabilitu (objevuje se například mutace genu p53, aktivuje se onkogen K-ras), a tím dochází k potlačení produkce thrombospondinu, důležitého antiangiogenního faktoru.

#### Klasifikace nádorů podle agresivity

Podle *schopnosti pronikat* do další tkáně lze nádory dělit na dvě základní skupiny:

- **Benigní** (nezhoubné) nádory, které rostou pomalu, jsou ohraničené a nepronikají do sekundární tkáně (nemetastazují). Buňky nádoru jsou diferencované.



- **Maligní** (zhoubné) nádorové buňky rostou rychle, jsou neohraničené a mají schopnost pronikat do dalších tkání, tzn. metastázovat (obr. xy). Buňky mohou být málo diferencované či zcela nezralé. Nádory mohou mít také vlastnosti na hraniční malignity, kdy sice nemetastazují, ale jsou lokálně destruktivní a často recidivují.

### **Klasifikace nádorů podle primárního typu tkáně**

Podle *typu tkáně*, ze které nádor vzniká, rozlišujeme následující typy:

- Nádory odvozené z **epiteliálních buněk** (ektodermu, mezodermu a endodermu, tzn. vrstvy kůže a sliznic) tvoří největší skupinu nádorů (80–90 %).

**Maligní nádory** epitelového původu označujeme obecně jako **karcinomy**. (např. karcinom prsu, karcinom plic).

- *Adenokarcinom* = nádor žlázo­vého epitelu (prsu, žaludku, střeva, slinivky).
- *Melanom* = karcinom pigmentových epidermálních buněk, především kůže; často tvoří metastázy.
- *Bazaliom* = karcinom bazálních buněk epidermis, hojný hl. na krku a obličeji; metastázy ojedinělé.

K **benigním nádorům** epitelového původu patří

- *adenomy* – nezahobné nádory žlázo­vého původu, endokrinních i exokrinních žláz, nebo
- *papilomy* – nezahobné nádory sliznic

- Nádory odvozené z **mezenchymových buněk pojivových tkání**, tzn. svalů, kostí, chrupavky, vaziva, ale i hemopoetické tkáně. Nádory jsou nazývány podle typu výchozí tkáně.

**Maligní nádory** pojivové tkáně označujeme jako **sarkomy**, např.

- *Liposarkom* = zhoubný nádor tukové tkáně
- *Fibrosarkom* = zhoubný nádor vazivové tkáně
- *Osteosarkom* = zhoubný nádor kostní tkáně

Podskupinu maligních nádorů mezenchymu tvoří tzv. **hemoblastomy**, tj. zhoubné nádory odvozené od hematopoetických buněk a buněk imunitního systému:

- **leukémie**<sup>10</sup> = nádorová onemocnění hemopoetických buněk kostní dřene. Na rozdíl od lymfomů, prostupují leukemické buňky celé tělo. *Myeloidní leukémie* zasahují prekurzory myeloidní řady (granulocyty, monocyty, erytrocyty a trombocyty). *Lymfoidní leukémie* zasahují prekurzory lymfoidní řady (T a B lymfocyty). Podle průběhu rozeznáváme *akutní leukémie* (rychle se vyvíjející; buňky ztrácí schopnost diferenciacce) a *chronické leukémie* (pomale se vyvíjející; hromadění buněk se ztrátou schopnosti apoptózy)
- **lymfomy** = nádory lymfatických uzlin nebo jiné lymfatické tkáně (sleziny, jater a okolí střev)

K **benigním nádorům** pojivové tkáně patří např. *lipom* (z podkožní tukové tkáně), *osteom* (z kostí), *chondrom* (z chrupavek), *angiom* (z endotelu krevních cév), *lymfangiom* (z lymfatických cév), *leiomyom* (z hladné svaloviny), *rhabdomyom* (ze svaloviny příčně pruhované), *fibrom* (z fibroblastů).

- **Neuroektodermální nádory** pochází z nervové tkáně. Patří sem např. *neuroblastom*, (nádor prekurzoru sympatických nervových vláken), *gliom* (nádor CNS pocházející z podpůrných gliových buněk)
- **Germinální nádory** jsou odvozené z multipotentních kmenových buněk, jež dávají vzniku pohlavním buňkám nebo jiným tkáním. Např. *seminomy* (nádory gonotypů, přímých prekurzorů vajíček a spermií).

<sup>10</sup> Dříve označ. jako hemoblastózy

## ROZŠIŘUJÍCÍ INFO → Typizace nádorů

V praxi je patologem prováděn tzv. typizace nádorů podle čtyř základních kritérií:

„**Typing**“ určuje typ nádoru (názvosloví), který vychází z výše uvedených kategorií. Každému typu náleží číselný kód dle klasifikace WHO (World Health Organization), například kód pro liposarkom je 8850/3.

„**Grading**“ je morfologické určení stupně diferencovanosti (vyzrálosti) nádoru a s tím související malignity. Obvykle platí, že čím je nádor méně diferencovaný, tím je agresivnější, ale zároveň citlivější k léčbě. K označení se používá písmeno G (G1 – dobře diferencovaný, G2 – středně diferencovaný, G3 – málo diferencovaný, G4 – nediferencovaný).

„**Staging**“ je určení anatomického rozsahu nádoru. Nejfrekventovanější je systém TNM klasifikace, kde T (T0-T4) označuje velikost a anatomický rozsah nádoru, M (M0, M1) definuje přítomnost vzdálených metastáz a N (N0-N3) postižení regionalních lymfatických uzlin.

„**Rating**“ určuje prognózu a predikci léčebné odpovědi.

**Vlastnosti plně maligní buňky**

Přestože typ, počet a pořadí zásahů genů je v průběhu kancerogeneze velice variabilní a individuální (dokonce u histologicky velmi podobných typů nádorů), maligní fenotyp lze popsát souborem několika základních znaků, mezi které patří:

1. **Soběstačnost v produkci růstových signálů a necitlivost k signálům zastavujícím buněčné dělení:** U *zdravých buněk* probíhá regulace buněčného cyklu současně ve dvou úrovních: klidový stav je udržován (a) *nepřítomností mitogenních signálů*, které by iniciovaly buněčné dělení, (b) *přítomností antimitogenních signálů*, které směřují buňku do G0 fáze. Přejít mezi jednotlivými fázemi cyklu je regulován proteiny tzv. **cykliny**. Klíčovým regulačním bodem buněčného cyklu je první kontrolní bod v pozdní fázi G1 (**bod restrikce**), který rozhoduje o tom, zda buňka vstoupí do buněčného cyklu. Bod restrikce je regulován především **retinoblastomovým proteinem Rb**. Většina *antimitogenních drah* tedy směřuje ke *snížení exprese cyklinů D* a *zvýšení exprese jejich inhibitorů*. Většina *mitogenních drah* pak naopak směřuje ke *zvýšení exprese cyklinů D* a *snížení exprese jejich inhibitorů*. U nádorové buňky, která se vyznačuje zásadními poruchami buněčného cyklu, se při vstupu do nekontrolovatelného dělení uplatňuje (a) **produkce vlastních mitogenních signálů**, a (b) **ztráta citlivosti k signálům antimitogenním**. V případě mutace genů pro růstové faktory (například TGF- $\alpha$ , EGF, PDGF) může docházet k jejich nadprodukci a neustálé autokrinní stimulaci příslušných receptorů vedoucí k proliferaci buněk nádoru. Dále např. inaktivací tumorsupresorových genů (př. *p53*, *Rb*), dochází k necitlivosti na signály zastavující buněčný cyklus.
2. **Porucha apoptózy:** Apoptóza, programovaná buněčná smrt ( $\infty$  Kap. 3.2.5) je fyziologický mechanismus, který zajišťuje odstranění nepotřebných či poškozených buněk v organismu a udržuje tak rovnováhu mezi vznikem a zánikem buněk. Nádory využívají různé strategie, jak se brání vstupu do apoptózy: (a)  $\uparrow$  *expresí anti-apoptotických proteinů*, např. *bcl-2*<sup>11</sup>, (b)  $\downarrow$  *expresí anti-angiogenních proteinů*, které blokují tvorbu cév, (c) narušením signalizace přes receptory apoptózy a  $\downarrow$  *funkcí kaspáz*, enzymů uplatňujících se při apoptóze.
3. **Neomezený replikační potenciál:** Další unikátní vlastností nádorové buňky je její neomezený potenciál se dělit, který postrádá většina somatických buněk v těle. Podstata toho jevu byla pochopena až při objevu a pochopením funkce tzv. **telomer – koncové nekódující úseky každého chromozomu**. Omezený počet dělení u většiny buněk je dán postupným zkracováním telomer při každé replikaci DNA. Nádorové buňky (podobně jako

<sup>11</sup> Anti-apoptický onkogen, který se vyskytuje u nádoru B lymfocytů (Bcl = B-cell lymphoma)

- např. kmenové b.) mají **zvýšenou aktivitu enzymu telomeráza**, který zajišťuje úplnou replikaci konců chromozomů a tím předchází jejich zkracování (∞ Panel xx-Telomery).
4. **Angiogeneze** neboli novotvorba cév, je nezbytnou podmínkou pro růst nádoru přesahující velikost 1–2 mm<sup>3</sup>. Zásadní počáteční stimul pro iniciaci nádorové angiogeneze je **hypoxie v rostoucím nádoru**. Ta je klíčovým regulátorem proangiogenních signálů (např. zvýšená exprese vaskulárního endoteliálního růstového faktoru VEGF). (∞ Panel xx-Nádorová angiogeneze).
  5. **Metastazování** je proces, kdy se maligní buňky uvolní z primárního nádoru, vstupují do krevního nebo lymfatického systému a tvoří sekundární nádory (tzv. metastázy), v jiných částech organismu. (obr. 3.11.).
  6. **Genomová nestabilita**. K vývoji maligního fenotypu přispívá také genetická nestabilita, která zvyšuje rychlost vzniku všech potřebných mutací. Genetická nestabilita vzniká v důsledku mutací snižujících přesnost replikace a účinnost opravných mechanismů DNA, v důsledku chromozomálních změn a přestaveb a také kritickým zkracováním telomer. Prvním typem genetických změn u nádorové buňky jsou (a) **změny v sekvenci DNA**, kam patří záměna nukleotidu (tzv. missense mutace), menší delece a inserce. Např. missense mutace *p53* na chromozomu 17 se vyskytuje u téměř poloviny všech nádorů. Dalším typem genetických změn jsou (b) **změny v počtu chromozomů**. Časté jsou u nádorů také (c) **chromozomální translokace**, kdy dochází k fúzi částí odlišných chromozomů nebo normálně nesouvisících částí téhož chromozomu, což může být doprovázeno fúzemi mezi dvěma odlišnými geny. Často se vyskytují u hematopoetických malignit, ale i solidních nádorů. Příkladem je vznik tzv. Philadelphského chromozomu u chronické myeloidní leukemie, který vzniká translokací mezi chromozomy 9 a 22 za vzniku fúzaného genu *bcr/abl*, který produkuje protein se zvýšenou tyrozin kinázovou aktivitou. **Amplifikace<sup>12</sup> genů** způsobují výskyt nadměrného množství proteinu v organismu, příkladem je amplifikace genu *N-myc* se vyskytuje u 30 % neuroblastomů.

#### ROZŠÍŘUJÍCÍ INFO → Telomery a „nesmrtelnost“ buněk

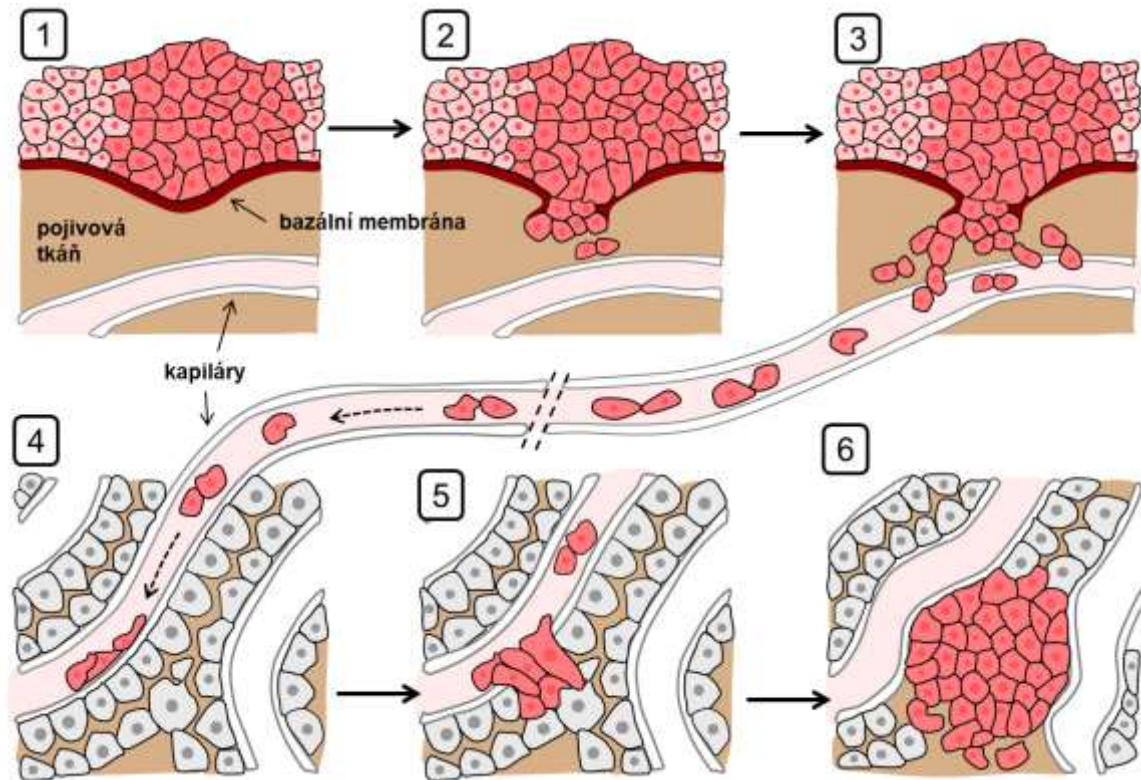
Telomery jsou nukleoproteinové koncové úseky eukaryontních chromozomů tvořené specifickými repetitivními sekvencemi DNA (5'-TTAGGG-3') a složitými proteinovými komplexy (tzv. sheletriny komplexy). Sheletriny komplexy chrání telomeru před degradačními procesy, ale mají i jiné funkce. V procesu replikace DNA v průběhu každého buněčného cyklu dochází k postupnému zkracování telomer, neboť DNA polymerázy nejsou schopny syntetizovat řetězce DNA až do úplného konce. Právě zkracování telomer je principem senescence (stárnutí) buněk a určuje omezenou proliferační kapacitu buněk.

V organismu však fyziologicky existují buňky, které mají přirozeně větší proliferační aktivitu, než buňky jiné - například buňky kmenové. K tomu, aby u těchto buněk ke zkracování telomer nedocházelo, musí být v buňkách aktivní enzym nazývaný telomeráza, který zajišťuje úplnou replikaci konců chromozomů (telomer).

Tento mechanismus – vysokou aktivitu telomerázy – využívá také většina buněk maligních nádorů (85–90 %). Alternativně je u nádorových buněk délka telomer udržována mechanismem založeným na rekombinaci DNA.

<sup>12</sup> proces, při kterém se značně zvyšuje opakování určitého genu nebo jeho úseku





**Obr. 10.2.** Schéma jednotlivých fází vzniku metastáz z původního mateřského nádoru.

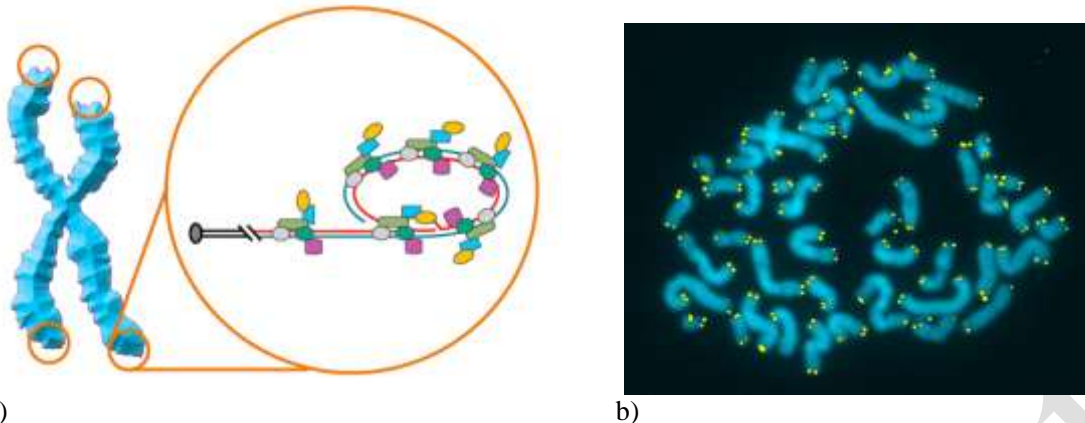
1) Nádorové buňky rostou jako nezhoubná tkáň v epitelu. 2) Narušení bazální membrány a průnik buněk do pojivové tkáně. 3) Buňky uvolněné z místa primárního nádoru, procházejí nejprve extracelulární matrix a vstupují do cirkulace cestami lymfatických či krevních kapilár. Následně migrují nádorové buňky cévním systémem formou trombů s krevními destičkami, které je chrání před rozpoznáním imunitním systémem. 4) Agregáty nádorových buněk s krevními destičkami a leukocyty usnadňují adhezi nádorových buněk na endotelium a 5) následnou extravazaci (průnik) nádorových buněk do přilehlé tkáně. 6) Proliferace nádorových buněk a postupná remodelace extracelulární matrix – vznik metastáz.

#### ROZŠÍŘUJÍCÍ INFO → Telomery a „nesmrtelnost“ buněk

Telomery jsou nukleoproteinové koncové úseky eukaryontních chromozomů tvořené specifickými repetitivními sekvencemi DNA (5'-TTAGGG-3') a složitými proteinovými komplexy (tzv. sheletrin komplexy). Sheletrin komplexy chrání telomeru před degradačními procesy, ale mají i jiné funkce. V procesu replikace DNA v průběhu každého buněčného cyklu dochází k postupnému zkracování telomer, neboť DNA polymerázy nejsou schopny syntetizovat řetězce DNA až do úplného konce. Právě zkracování telomer je principem senescence (stárnutí) buněk a určuje omezenou proliferační kapacitu buněk.

V organismu však fyziologicky existují buňky, které mají přirozeně větší proliferační aktivitu, než buňky jiné - například buňky kmenové. K tomu, aby u těchto buněk ke zkracování telomer nedocházelo, musí být v buňkách aktivní enzym nazývaný telomeráza, který zajišťuje úplnou replikaci konců chromozomů (telomer).

Tento mechanismus – vysokou aktivitu telomerázy – využívá také většina buněk maligních nádorů (85–90 %). Alternativně je u nádorových buněk délka telomer udržována mechanismem založeným na rekombinaci DNA.



a)

b)

**Obr. 10.3:** a) Telomery - koncové části všech chromozomů. Zdroj: pg. 320, Nature Reviews, Volume 11, May 2010, Alternative lengthening of telomeres: models, mechanisms and implications, Anthony J. Cesare and Roger R. Reddel. b) fluorecneně značené telomery (žlutě) Zdroj: veřejná databáze Wikimedia Commons (autor: U.S. Department of Energy Human Genome Program.)

### **Epigenetické změny u nádorů**

Epigenetika studuje dědičné změny v genové expresi (tj. fenotypu), které však nejsou způsobeny primární sekvencí DNA (nukleotidovou sekvencí). Mezi mechanismy epigenetických změn patří:

**Methylace DNA.** Methylace DNA na cytosinech ovlivňuje funkci genů: nízká methylace vede k vysoké aktivitě daného genu a naopak. Distribuce methylací v nádorových buňkách je často pozmeněná. V DNA nádorových buněk se vyskytuje **hypermethylace** v promotorech mnoha tumorsupresorových genů, čímž je potlačena jejich transkripce. Rozsáhlé **demethylace** jsou naopak pozorovány u četných repetitivních sekvencí a jejich stupeň pozitivně koreluje s progresí onemocnění.

**Přestavby chromatinu.** Pro nádorové buňky typické změny v expresi enzymů, které se podílejí na modifikaci chromatinu/histonů (methylace, acetylace, fosforylace, ubikvitinace aj.). Tyto změny umožňují exprimovat genetickou informaci v různých buňkách odlišně a podílejí se tedy na buněčné diferenciaci, morfogenezi, adaptabilitě a proměnlivost, ale mají význam i při vzniku některých onemocnění včetně nádorů.

Epigenetické změny se klasicky nedědí, ale mohou přetrvávat do dalších generací. Faktory epigenetických změn jsou na rozdíl od genetických faktorů reverzibilní a spontánní (indukované vnějšími i vnitřními faktory).

## **10.2 Protinádorová imunitní reakce**

Nádory vznikají z transformovaných, nekontrolovaně se dělících vlastních buněk, které jsou navíc často rezistentní k apoptickým signálům. Bylo prokázáno, že geneticky změněné, nádorové buňky podléhají, stejně jako ostatní buňky, imunitní kontrole - tzv. **imunitní dohled, surveillance**. Nádory tedy aktivují jak nespecifickou, tak specifickou adaptivní imunitní reakci, která by měla vést k eliminaci růstu šíření nádoru. Na druhé straně však v této roli imunitní systém často selhává a růstu nádoru nedokáže zabránit. Důvodů je hned několik:

- Typ nádoru. Většina spontánně vzniklých nádorů je slabě imunogenní. Silnější imunitní odpověď vyvolávají především nádory způsobené onkogenními viry.
- Rychlost růstu nádoru. U rychle rostoucích nádorů imunitní systém často nestačí kapacitně situaci zvládnout dřív, než se nádor rozšíří

- Únikové mechanismy nádoru. Nádory uplatňují často speciální mechanismy, které jim umožňují „skrýt se“ před imunitním systémem a uniknout tak jeho kontrole.

### 10.2.1 Nádorové antigeny

Základní mechanismus, jak může imunitní systém nádorové buňky rozpoznat je detekce **nádorových antigenů**, které nádorová buňka produkuje. Jedná se o „nefyziologické“ proteiny<sup>13</sup>, které (1) normální buňka neprodukuje vůbec - tzv. **TSA**<sup>14</sup> = **nádorově specifické antigeny**, nebo (2) které sice v těle plní svoji fyziologickou funkci, ale jsou produkovány v jiném množství, v jiné etapě vývoje popř. na jiném místě – tzv. **TAA**<sup>15</sup> = **s nádorem asociované antigeny**. Poprvé byl nádorový antigen objeven v r. 1991 (Van der Bruggen et al). Moderní klasifikace<sup>16</sup> dělí nádorové antigeny prezentované na MHC molekulách do následujících kategorií:

- **Produkty mutovaných onkogenů nebo supresorových genů**, např. abnormální produkty onkogenů *Ras* a *Bcr/Abl*<sup>17</sup>, nebo abnormální formy proteinu *p53* a *Rb*. Tyto proteiny mohou být nádorovou buňkou prezentovány prostřednictvím MHC-I gp, popř. prostřednictvím MHC-II antigen prezentující buňky (pokud jsou mrtvé nádorové buňky fagocytovány)
- **Produkty nemutovaných genů**, které jsou ale exprimované v nadměrném množství, v jiné tkáni nebo v jiné fázi ontogeneze
  - **Zvýšená exprese nemutovaných genů** (over expressed/amplified). např. nadprodukce normálních proteinů *gp 100*, *tyrozinázy* nebo *MART*<sup>18</sup> v melanocytech; nebo nadprodukce nemutovaného onkogenu *HER-2/new* s tyrosinkinázovou aktivitou (human epidermal growth factor).
  - **Produkty genů, které jsou normálně u většiny tkání umlčené** a exprimují se primárně v zárodečných buňkách varlat a vaječnících. Např. Cancer-testis (CT) Ag, produkovány melanocyty (MAGE = **m**elanocytový **a**ntigen)
  - **Tzv. diferencované antigeny**. Jde o proteiny, které jsou normálně v malém množství produkovány v původní konkrétní tkáni (jsou „diferencované“), ale nacházejí se v nadměrném množství v nádorech (např. tyrozináza v melanomech)
  - **Onkofetální Ag**, které jsou fyziologicky produkovány jen v embryonálním vývoji a jejich pozdější výskyt je spojen s rizikem nádoru. Např. AFP ( $\alpha$ -feroprotein), CEA (carcinoembryonic Ag)
- **Antigeny onkogenních virů** např. EBV (Epstein-Barr virus, původce mononukleózy) spojený s lymfomem B lymfocytů a HPV (Human papilomavirus) jehož klony E6, E7 jsou spojeny s karcinomem děložního čípku.
- **Zvýšená exprese membránových glykoproteinů a glykolipidů**. U některých nádorů byla prokázána zvýšená koncentrace povrchových membránových molekul, např. gangliosidů, mucinu nebo antigenů krevních skupin.

<sup>13</sup> Může se jednat i o glykoproteiny popř. glykolipidy

<sup>14</sup> Tumor-specific Antigens

<sup>15</sup> Tumor-associated Antigens

<sup>16</sup> Dunn et al., 2004, Abbas et al. 2012

<sup>17</sup> Příčina chronické myeloidní leukémie (CML)

<sup>18</sup> Melanoma Antigen Recognized by T cell

### 10.2.2 Nespecifická imunitní odpověď k nádoru

Vrozená nespecifická imunitní protinádorová reakce zahrnuje především aktivitu NK buněk a makrofágů, jež mají schopnost nádorové buňky přímo usmrcovat.

**NK buňky** jsou schopny usmrcovat především *virem napadené buňky* a také některé specifické nádorové linie např. *nádory hematopoetických buněk*. NK buňky také citlivě reagují na všechny *buňky se sníženou expresí MHC-I gp*<sup>19</sup>, což je opět typické pro *virem napadené buňky* nebo některé nádorové buňky.

**Makrofágy** dokáží, v závislosti na fázi svého vývoje, nádorové buňky usmrtit, ale na druhé straně naopak podpořit růst a šíření nádorů. **M1 makrofágy** zasahují *proti nádoru* uvolněním lysozomálních enzymů (ROS, NO) a také produkcí TNF. Naopak **M2 makrofágy** mohou přispět k *rozvoji nádoru* produkcí vaskulárního endotelového růstového faktoru (VEGF) a TGF- $\beta$ <sup>20</sup>, jež napomáhají angiogenezi nádoru.

### 10.2.3 Specifická imunitní odpověď k nádoru

V rámci adaptivní specifické imunitní odpovědi stimulují nádorové buňky jak tvorbu protilátek B lymfocyty, tak buněčnou imunitu T lymfocytů; ty hrají v protinádorové imunitě klíčovou roli, proto je na ně také zaměřena řada postupů v rámci imunoterapie (**kap. XX Imunoterapie**).

**Cytotoxické CD8<sup>+</sup> T lymfocyty** představují hlavní nástroj zásahu proti nádorovým buňkám. Rozpoznávají nádorové antigeny prezentované ve vazbě na MHC-I gp transformované buňky; touto interakcí jsou CD8<sup>+</sup> T lymfocyty aktivovány, aniž by potřebovaly další kostimulační signály, a mohou iniciovat smrt transformované buňky. Jak **CD8<sup>+</sup> tak CD4<sup>+</sup> T lymfocyty** mohou být navíc aktivovány s pomocí dendritických buněk, které pohltily nádorové antigeny a prezentovaly je T lymfocytům na MHC-I resp. MHC-II gp (tzv. „cross-presentation“). Tím jsou selektovány populace T lymfocytů specifických k nádorovým antigenům, a které při dalším setkání s nádorovou buňkou nepotřebují kostimulační signály. Lymfocyty, které jsou přítomny v oblasti pevného nádoru a jsou specifické k danému nádoru, označujeme jako **TILs** (Tumor-infiltrating Lymphocytes).

**Protilátková nádorová imunita** *in vivo* má podle dosavadních informací menší význam. Přítomnost protilátek byla prokázána např. u pacientů s nádorem asociovaným s EBV. Studium protinádorových protilátek se však věnují různé oblasti biotechnologického výzkumu (**kap. XX Imunoterapie**).

### 10.2.4 Imunitní nádorový cyklus

Na přirozené protinádorové imunitě se podílí jak mechanismy nespecifické (makrofágy, DC, NK, IFN $\gamma$ , TRAIL<sup>21</sup>, perforiny), tak specifické imunity ( $\alpha\beta$  T lymfocyty,  $\gamma\delta$  T lymfocyty, NKT). Aktivaci specifické imunitní odpovědi na přítomnost nádorového antigenu lze rozřazovat do sedmi základních kroků (Chen, 2013) – **obr. 10.4**:

1. Krok (místo nádoru): Uvolnění nádorových neo-antigenů a jejich zachycení dendritickými buňkami (DC). Tento krok je doprovázen signály, které tlumí vznik periferní tolerance k nádorovým Ag. K takovým signálům patří zánětlivé cytokiny a další látky uvolňované

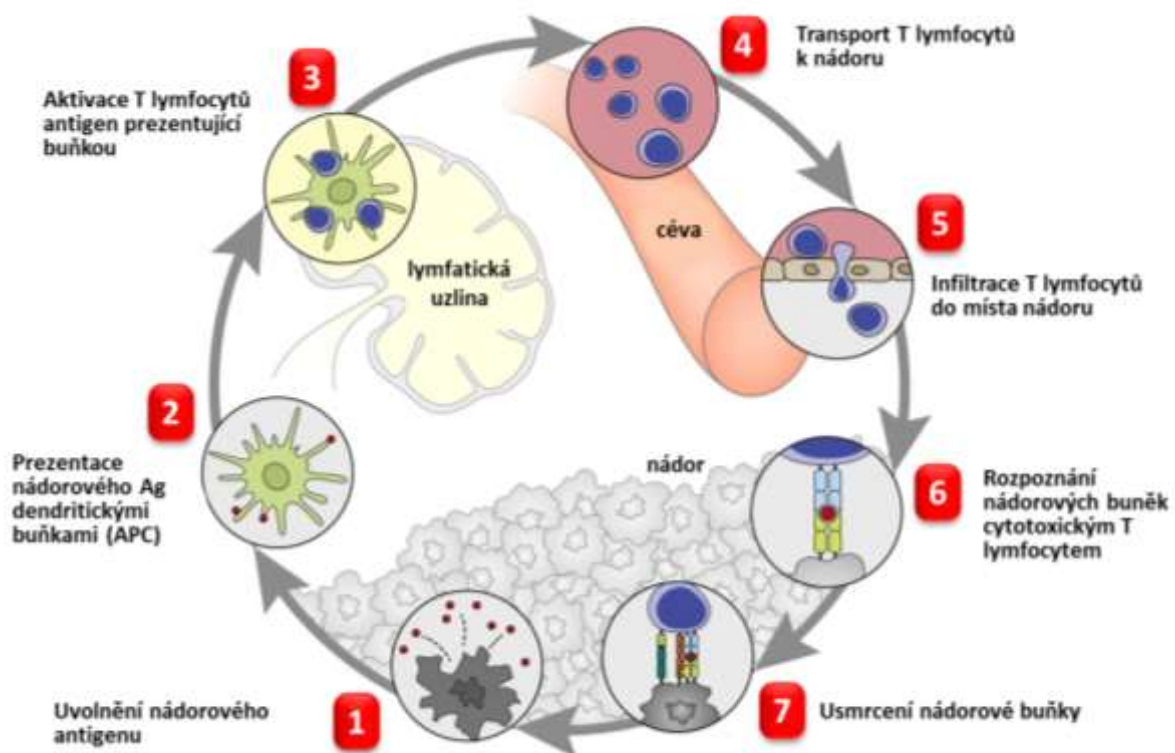
<sup>19</sup> Normální výskyt MHC-I gp působí na NK buňky inhibičně; při snížení exprese MHC-I dochází k aktivaci cytotoxicity NK buněk

<sup>20</sup> Transforming-growth factor beta

<sup>21</sup> Tumor necrosis factor Related Apoptosis-induced Ligand



- z rozpadlých nádorových buněk. DC s pohlceným Ag jsou transportovány lymfatickými cévami do lymfatických uzlin.
2. Krok (lymfatické uzliny): Prezentace nádorového Ag ve vazbě na MHC molekuly T lymfocytům: interakce antigen prezentující buňky (dendritická buňka) s T lymfocytem
  3. Krok (lymfatické uzliny): Aktivace protinádorových cytotoxických T lymfocytů (CTL). Tato fáze je rozhodující pro vytvoření rovnováhy mezi T lymfocyty s protinádorovou aktivitou a mezi tlumivými Treg.
  4. Krok: transport efektorových T lymfocytů krevním oběhem k místu nádoru
  5. Krok: transport T lymfocytů přes endotel cév – tzv. infiltrace. T lymfocyty, které pronikly do místa nádoru, označujeme jako TIL (tumor-infiltrated lymphocyte)
  6. Krok: rozpoznání nádorových buněk prostřednictvím vazby lymfocytárního receptoru s nádorovým antigenem
  7. Krok: Usmrcení nádorové buňky



**Obr. 10.4:** Protinádorový imunitní cyklus - immunosurveillance (upraveno podle Chen, 2013)

Bohužel, ne vždy tento cyklus probíhá optimálně. Existuje řada faktorů, které umožní nádoru „uniknou“ pozornosti imunitního systému. Tzv. **mikroprostředí nádoru** poskytuje řadu angiogenních faktorů (např. VEGF) a také imunopresivních molekul (např. PDL-1, PDL-2). Tyto faktory jsou aktivně prezentovány nádorovými buňkami nebo jsou výsledkem nerovnováhy resp. potlačení některých složek protinádorového imunitního systému hostitele.

### Únikové faktory nádorových buněk

Nádorové antigeny vykazují z mnoha důvodů nízkou imunogenitu, tzn. slabou aktivaci hostitelského imunitního systému.

- **Ztráta nádorových Ag.** Zvláště u rychle se dělících nádorových buněk dochází ke *genetické nestabilitě* a mutaci nebo delecí genů, kódujících nádorové Ag. Pokud tyto geny



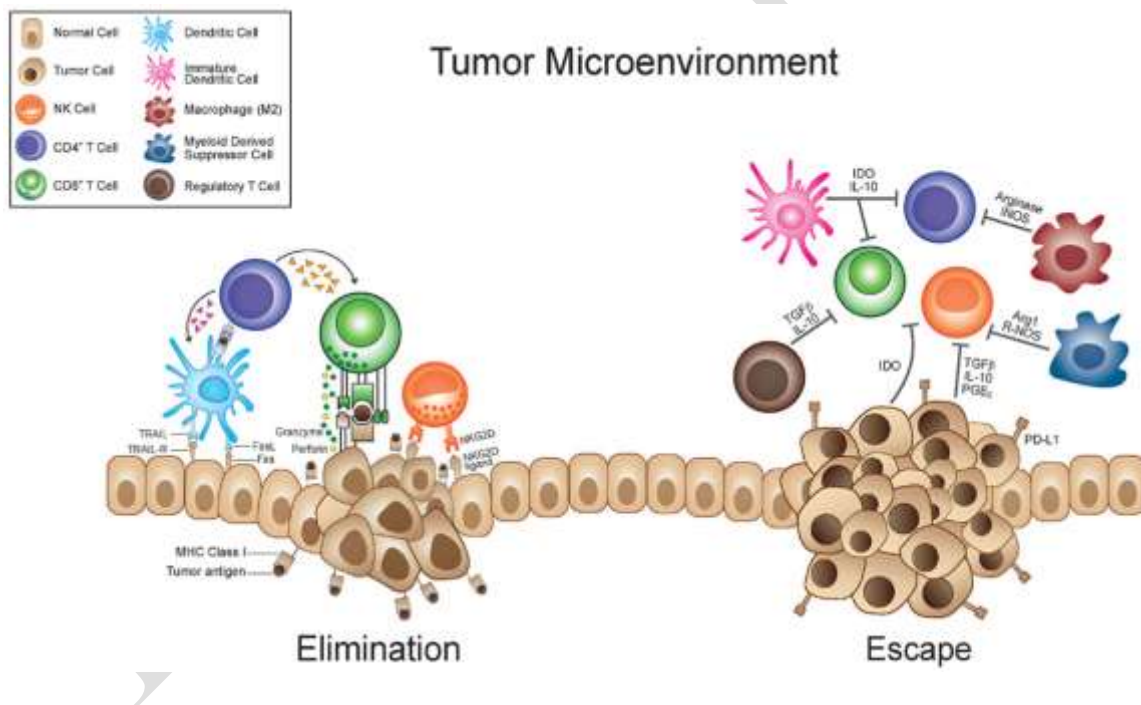
nejdou nezbytné pro růst nádoru, pak nádorové linie, které je eliminují, mají selektivní výhodu.

- **Nepřístupnost nádorových Ag.** Povrchové nádorové antigeny mohou být imunitnímu systému skryty glykokalyxem (vnější vrstva mukopolysacharidů).
- **Absence koreceptorových signálů a tím omezená aktivace imunitní odpovědi.** Většina nádorových buněk neobsahuje MHC-IIgp, takže stimulace  $T_h$  lymfocytů specifických k nádoru je omezená na spolupráci s APC a tzv. „cross-priming“.
- **Poskytování signálů, které tlumí imunitní odpověď.** Nádorové buňky prezentují ligandy k tlumivým receptorům (CTLA-4<sup>22</sup> a PD-1<sup>23</sup>) aktivovaných T lymfocytů. Tím je tlumena protinádorová aktivita těchto lymfocytů.

### Potlačení protinádorové imunity ze strany hostitele

U hostitele nesoucího nádor bylo prokázáno několik buněčných populací, které tlumí vlastní protinádorovou imunitu.

- **Makrofágy typu M2 poskytují mikroprostředí podporující růst nádoru.** (1) produkují látky podporující angiogenezi (TGF- $\beta$ , VEGF) a (2) látky tlumící efektorové funkce T lymfocytů (IL-10, prostaglandin E<sub>2</sub>)
- **Zvýšení tlumivých lymfocytů ( $\uparrow$  Treg).** Nerovnováha mezi cytotoxickými lymfocyty ( $\downarrow$  CTLs) a ( $\uparrow$  Treg) omezuje protinádorovou imunitu



**Obr. 10.5: Editace nádoru**

V součinnosti všech uvedených faktorů dochází v mikroprostředí a buňkách nádoru k postupným změnám, které snižují imunogenitu nádoru, napomáhají jeho růstu a snižují šance imunitního systému na jeho eliminaci. Tento dynamický proces označujeme jako **editace nádoru (immunoediting)** a dělíme ho do tří fází (obr. 10.5):

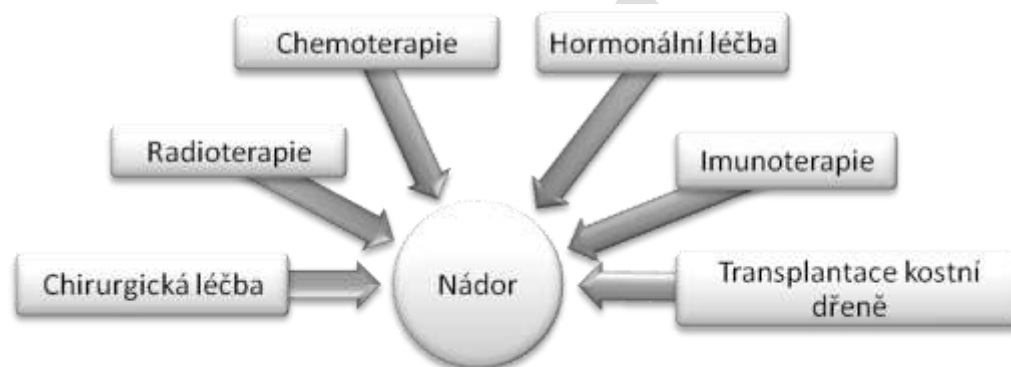
<sup>22</sup> Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4

<sup>23</sup> Programmed-cell death protein

1. **Eliminace** (ang. **surveillance**): V této fázi dochází k rozpoznání a aktivaci nespecifické i specifické protinádorové imunity (kap. 10.2.2 a 10.2.3 a obr. 10.4), směřující k eliminaci nádoru.
2. **Rovnováha** (angl. **equilibrium**): Během této fáze dochází ke genetickým a epigenetickým změnám nádorových buněk a selekčním tlakem jsou preferovány ty buněčné linie, které ztrácí svoji imunogenitu a unikají tak imunitnímu dozoru. Tato fáze je nejdelší – může trvat i několik let.
3. **Únik** (angl. **escape**): V této fázi je již nádor imunitním systémem tolerován a může tak neomezeně růst resp. metastázovat.

### 10.3 Přístupy k léčbě nádorů

Při léčbě nádorů se používá řada léčebných metod a jejich vzájemných kombinací. Aplikace jednotlivých postupů je velmi individuální a záleží především na typu nádoru a aktuálním zdravotním stavu pacienta. Hlavním léčebným zákrokem je často chirurgické odstranění nádoru. Po odstranění všech viditelných ložisek je však riziko tzv. mikrometastáz, proto se chirurgické odstranění nádoru mnohdy doplňuje tzv. **adjuvantní terapií** (pomocná, podpurná, ochranná, zajišťující). Tou bývá např. chemoterapie, hormonální terapie, radioterapie nebo biologická léčba (viz dále).



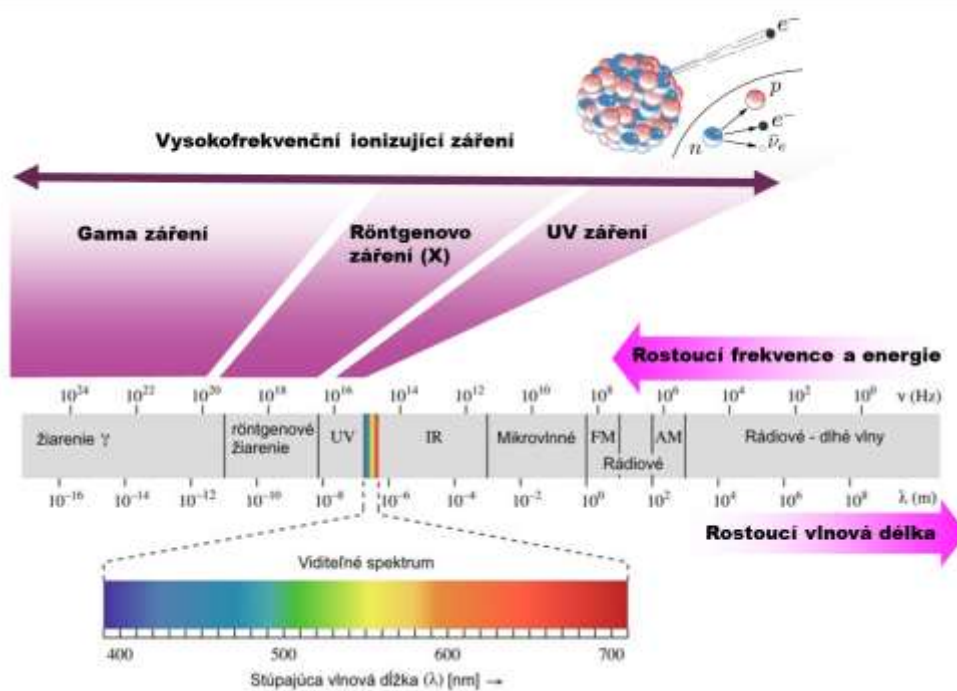
**Obr. 10.6:** Možnosti léčby nádorového onemocnění (upraveno dle Klener a kol. 2010).

**Chirurgická léčba** představuje základní konvenční typ terapie u solidních (pevných) nádorů, kdy je nádorové ložisko odstraněno z těla. Často je kombinována s dalšími léčebnými postupy. Chirurgickou léčbu však nelze použít u leukémií (onemocnění krve), popř. u těžko přístupných pevných nádorů, kdy by chirurgický zákrok představoval riziko poškození životně důležitých orgánů.

**Radioterapie** je terapie ionizujícím<sup>24</sup> zářením, které poškozuje především rychle se dělící buňky prostřednictvím poškození DNA a také tvorbou volných radikálů. Radioterapie se využívá jako doplňková léčba k chirurgickému odstranění či u pokročilých forem nádorů a u některých typů metastáz, kde nelze operovat. Cílem terapie je co nejpresněji zasáhnout nádorovou tkáň při co nejmenším poškození okolní zdravé tkáně. Zářič lze aplikovat mimo tělo nemocného (teleterapie) nebo přímo do tkáně/tělesných dutin (brachyterapie). V závislosti na typu a uložení nádoru se v radioterapii využívají různé zdroje ionizujícího záření, lišící se vlastnostmi:

<sup>24</sup> Tzn. zářením s dostatečnou energií, která způsobuje ionizaci atomů resp. molekul (uvolňuje z nich elektrony za vzniku nabitých iontů)

- **gama záření** = proud fotonů (typ elektromagnetického záření); vzniká při rozpadu radioizotopů. Gama záření odevzdává největší energii při dopadu, tj. na povrchu těla a k hlouběji uloženému nádoru se dostává energie méně; vedle toho dochází k určitému poškození zdravé tkáně na povrchu těla.
  - **X-záření** tj. typ elektromagnetického záření vzniklého po dopadu proudu elektronů na kovový terčik. Proud elektronů se urychluje v lineárním urychlovači. Podobně jako gama záření odevzdává nejvíce energie na povrchu těla.
  - Proud těžkých subatomárních částic<sup>25</sup>, např. **protonů**, které se musí urychlovat se speciálním urychlovači. Protony na rozdíl od gama a X záření odevzdávají nejvíce energie těsně před zastavením, což umožňuje přesně zacílit na hlouběji uložené nádory nebo nádory obklopené životně důležitou tkání, která nesmí být poškozena. Proto je protonová terapie využívána k ozařování nádorů především mozku, páteře, očí.
- Podobně jako ostatní onkologické léčebné postupy je radioterapie často kombinovaná s dalšími.



**Obr. 10.6: Ionizující záření**

Záření s vysokou energií (roste se zvyšující se frekvencí a snižující se vlnovou délkou) způsobuje tzv. ionizaci, tj. uvolňování elektronů z atomů. Ionizaci může být poškozena DNA (mutace, apoptóza) a dále může být příčinou vzniku volných radikálů, které poškozují buňky.

**Chemoterapie** je založena na infuzi cytotoxických látek (tzv. cytostatika), které přednostně poškozují rychle se dělící buňky. Většina cytostatických léčiv je založena na předpokladu, že buňky nádoru jsou na tato léčiva citlivější než buňky zdravé, právě proto, že se rychle dělí a že cytostatika působí právě na fázi dělení buňky. Chemoterapeutické látky jsou podávány v kombinacích na základě typu nádoru a celkového stavu pacientky. Terapeutické kombinace obvykle obsahují antracykliny a taxany. *Antracykliny* patří mezi cytotoxická antibiotika (metabolity některých bakterií), váží se na molekuly DNA a tím brání buněčné funkci. *Taxany* inhibují mitózu tvorbou atypických mikrotubulů – tzv. vřeténkový jed. Negativním vedlejším efektem používaných cytostatik je jejich působení nejen na nádorové buňky, ale i na ostatní,

<sup>25</sup> Obecně nazývaných hadrony

rychle se dělicí buňky v těle. Těmi jsou především krvetvorné buňky a buňky vlasových váčků.

**Hormonální léčba** je aplikována u nádorů z tkání, závislých na hormonálním řízení. Takové nádorové buňky zpravidla obsahují receptory k příslušným hormonům. Při stimulaci hormonem pak může být nádorová buňka stimulovaná k růstu a dělení. Hormonální terapie je nejdéle používanou formou tzv. cílené „biologické“ léčby (viz **kap. Biologická léčba**) zaměřené na endokrinní systém. Některé druhy nádorů totiž mají receptory pro běžné hormony, které po navázání podporují růst nádoru. Dnes je možné regulovat interakci příslušné molekuly a receptoru, což lze využít při léčbě např. nádorů prostaty, vaječníků, děložní sliznice či prsu (Melero a kol. 2014). Jednou z možností tohoto typu léčby je blokáda tvorby příslušných hormonů nebo jejich účinku na nádorovou tkáň. Konkrétně se užívají např. antiandrogeny, antiestrogeny<sup>26</sup>, estrogeny nebo antagonisté gonadoliberinu (LHRH). Lze využít také chirurgické odstranění endokrinních orgánů. Hormonální terapie se často používá jako adjuvantní terapie.

**Transplantace kostní dřene** se jako léčebná metoda používá při léčbě leukémií a nádorů lymfatických uzlin (Shlaak a kol. 2013).

S rozvojem molekulární biologie a biotechnologií se v léčbě nádorů čím dál více začíná uplatňovat tzv. **cílená resp. biologická léčba**. Cílená léčba specificky zasahuje proteiny s regulačními a signálními účinky, které hrají roli v nádorové biologii. Mezi tato léčiva patří především protilátky či malé molekuly blokující aktivní místa regulačních enzymů. Cílem těchto léčiv mohou být procesy probíhající přímo v nádorové buňce (transkripce, translace, signální kaskády, metabolismus, apoptóza aj.) nebo mimo nádoru buňku (angiogeneze, extracelulární přenos signálu). Více viz **kap. Biologická léčba**.

Kromě cílení vlastního nádorové onemocnění je důležité také řešení komplikací spojených s tímto onemocněním (bolesti, nechutenství aj.) a psychického stavu pacienta. K tomuto se využívá tzv. podpurná léčba (paliativní) léčba.

---

<sup>26</sup> Např. Tamoxifen