

O nádoroch a protinádorovej imunite

Bunky, ktoré majú potenciál stať sa nádorovými, nie sú v našom organizme nijak zriedkavé. Takéto bunky neustále vznikajú, spontánne zanikajú alebo sú vyhladované a identifikované bunkami imunitného systému. Nás organizmus s nimi zvláda boj a ničí ich. Vládzstvo v tomto boji nám umožňuje prežiť. Aj keď nie každý nádor je zhubný, zlyhanie v tejto konfrontácii môže mať pre nás závažné následky. Chorobnosť na onkologické ochorenia neustále stúpa. Napriek dostupnosti lepšej diagnostiky a modernej terapie sa zatiaľ nepodarilo zvrátiť súčasný trend výskytu a úmrtnosti na nádorové choroby. Nádej do budúcnosti predstavujú nové možnosti liečby, vrátane ovplyvnenia aktivity imunitného systému, umožňujúcu mu lepšie identifikovať, cielenšie vyhladávať a efektívnejšie ničť transformované bunky.

História poznania

Existencia a mnohé vlastnosti nádorových buniek boli opísané už v dávnej minulosti. Bol to Zacharias Jansen, holandský optik, ktorému sa niekedy ku koncu 16. storočia pripisuje vynález optického mikroskopu. Aj keď vynálezca jednoznačne známy nie je, obdobie vzniku bude asi pravdivé. Vieme, že už Galileo Galilei začiatkom sedemdesiateho storočia mikroskop reálne používal. Objav optického mikroskopu bol pre vedu prelomový. Umožnil nahliadnuť na úrovni, ktorá predtým žiadnemu vedcovi dostupná nebola. Umožnil mu dostať sa na úroveň buniek, neskor bunkových organel. Ovorení tak nové oblasti výskumu, ktoré nás nakoniec priviedli aj k objavom na poli proteomiky a genetiky. Začiatkom 19. storočia opísal nemecký botanik Matthias Jakob Schleiden a nemecký fyziológ Theodor Schwann rastlinnú bunku. Robert Brown pozoruje živočíšnu bunku a spolu s Rudolfom Virchowom, profesorom patológie v Berlíne, dávajú základ bunkovej teórii. Bunka ako základný kameň štruktúry živého organizmu sa dostáva do pozornosti vedeckého štúdia. Už v roku 1838 vytýčil Johannes Peter Müller svoju odbornú publikáciu s názvom O jemeň štruktúre a formách zhubných nádorov, kde podrobne opisuje cytologické vlastnosti a historickú štruktúru malígnych

Sú bunky, ktoré menia dejiny. Sú bunky, ktoré nás chránia pred rakovinou.

buniek, jeho pozorovania platia dodnes. Aj keď sa spočiatku myslelo, že malígne bunky sú v organizme prítomné od narodenia, bol to práve Rudolf Virchow, ktorý preukázal, že všetky bunky organizmu majú podobné vlastnosti a podobný pôvod. Koncom 19. storočia opísal nemecký chirurg Karl Thiersch spôsoby šírenia sa nádorov. Preukázal, že práve tvorba metastáz je základom nádorovej progresie. Tieto znalosti sú pre nás veľmi dôležité. Poznanie vlastností nádorových buniek umožňuje hľadať ich slabiny a je kľúčové pre protinádorovú liečbu.

Nádorová transformácia buniek

Bunka, ktorá vznikla nádorovou transformáciou, získava nové vlastnosti nezávisleho, nekoordinovaného a neregulovaného rastu. Stáva sa autonómnou a čoraz viac aynickým. Kým spočiatku vyvírajú epitelové nádory štruktúry, ktoré sú veľmi podobné pôvodným štruktúram materského tkaniva, neskôr sa stávajú viac nepravidelné, dochádza k dediferenciácii nádoru. V prípadoch nediferencovaného nádoru je veľmi ťažké povedať zdroj buniek, z ktorých nádor pochádza. Populácia nádorových buniek je heterogénna. Dochádza k chromadeniu mutačných zmien, vznikajú stále nové a nové populácie buniek s inými vlastnosťami. V súčasnosti predpokladáme existenciu tzv. nádorovej kmeňovej bunky. Ide o bunku, ktorá má veľmi vysoký rastový potenciál, neobmedzenú schopnosť delenia sa a dokonca aj schopnosť sebahodnoty. Je to bunka, ktorá má potenciál spôsobiť vznik ďalších heterogénnych línii nádorových buniek. Práve vysoká heterogenita nádoru spôsobuje problémy pri jeho liečbe. Aj keď dokážeme nádor terapeuticky zasiať, vždy je možnosť, že je v mase nádorových

schopnosť syntetizovať také proteíny, ktoré častejšie pozorujeme v bunkách spojiva, ako sú N-kadherín, fibronektín alebo vimentín. Strata proteínov, ktoré bunky navzájom viazali, spôsobuje narušenie väzieb medzi nimi. Menia sa adhezívne vlastnosti. Reorganizuje sa cytoskelet, bunková kostra. Dochádza tým k zmene tvaru a štruktúry bunky. Bunka postupne získava schopnosť migrácie, prenikne cez bazálnu membránu a nádor sa stáva invazívnym. Procesy epitelovo-mezenchýmálnej premeny sú v súčasnosti intenzívne študované. Poznanie molekulárnych mechanizmov týchto dejov nám totiž umožňuje identifikovať molekuly, ktoré by sme potenciálne mohli zasiahnuť terapeuticky. Ak by sme túto premenu dokázali zastaviť alebo aspoň dostatočne spomalili, mohli by sme obmedziť metastatickú schopnosť nádorov, čo by výrazne zlepšilo prognózu onkologického pacienta.

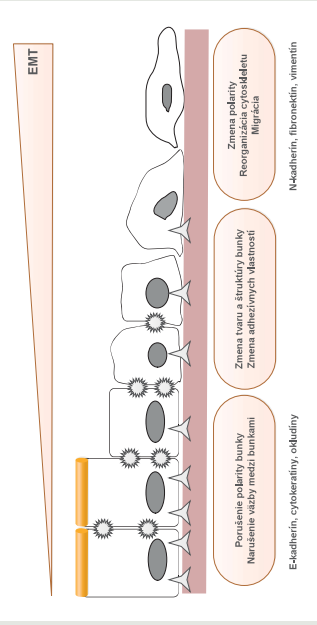
Vývoj metastáz nádorových buniek

Predpokladáme, že metastázy môžu vzniknúť v ktoromkoľvek štádiu nádorovej choroby. Čím skôr metastáza vzniká, tým viac môže byť odlišná od materského tumoru. V priebehu ďalšieho vývoja sa bunky metastázy a bunky pôvodného tumoru totiž vyvíjajú nezávisle. Aj táto skutočnosť môže predusavovať problém, keďže pri zmenení svoje vlastnosti. V prípade len z vlastností pôvodného tumoru.

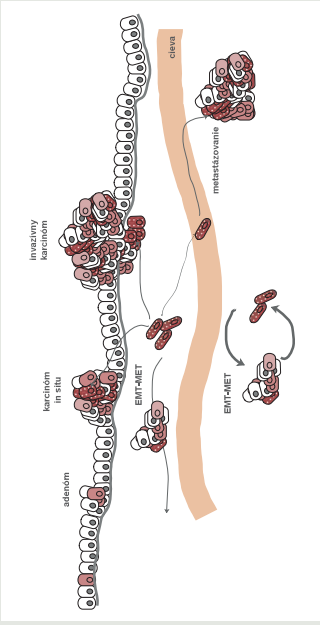
Schopnosť identifikovať a charakterizovať metastázujúce nádorové bunky v cirkulácii (tzv. cirkulujúce nádorové bunky) by nám potenciálne mohla umožniť lepšie opísať chorobu a prispieť tak k cielennejšej liečbe.

Nádorové bunky, ktoré už prenikli do okolitého tkaniva, nemusia nakoniec prežiť. Nové prostredie často vyžaduje nové vlastnosti. Na to, aby nádorová bunka spôsobila vznik vzdialenej metastázy, aby došlo k diseminácii malígnity, musí byť bunka schopná preniknúť do cievného systému a súčasne sa na vzdialenom mieste uchýliť a proliferovať.

Ani uniknutie buniek z cievného systému nie je jednoduchý proces. Vyžaduje naviazanie sa buniek na povrch endotelu a transendotelálnu migráciu. Prevážajúca väčšina metastázujúcich buniek preto vo vzdialenom prostredí neprežije, respektíve zostanú nemé a nemajú schopnosť ďalšieho rastu. Prežité drobných metastáz závisí od toho, či si dokážu nájsť vhodný priestor na svoj rast a zabezpečiť výživu. Kolonizácia ďalších tkanív vyžaduje aktiváciu tvorby podporej strômy a novovytvorených ciev. Tie však často nie sú plnohodnotné a neokážu zabezpečiť adekvátnu výživu. Cirkulácia je



Obr. 1: Epitelovo-mezenchýmálny prechod
Epitelovo-mezenchýmálny prechod charakterizuje kompletnú prestavbu syntetickej aktivity bunky. Proteíny, ktoré sú typické pre epitelové bunky, sa prestávajú syntetizovať a objavujú sa nové proteíny. Menia sa adhezívne vlastnosti, reorganizuje sa cytoskelet, dochádza k zmene tvaru a štruktúry bunky. Bunka postupne získava schopnosť migrácie, prenikne cez bazálnu membránu a nádor sa stáva invazívnym.



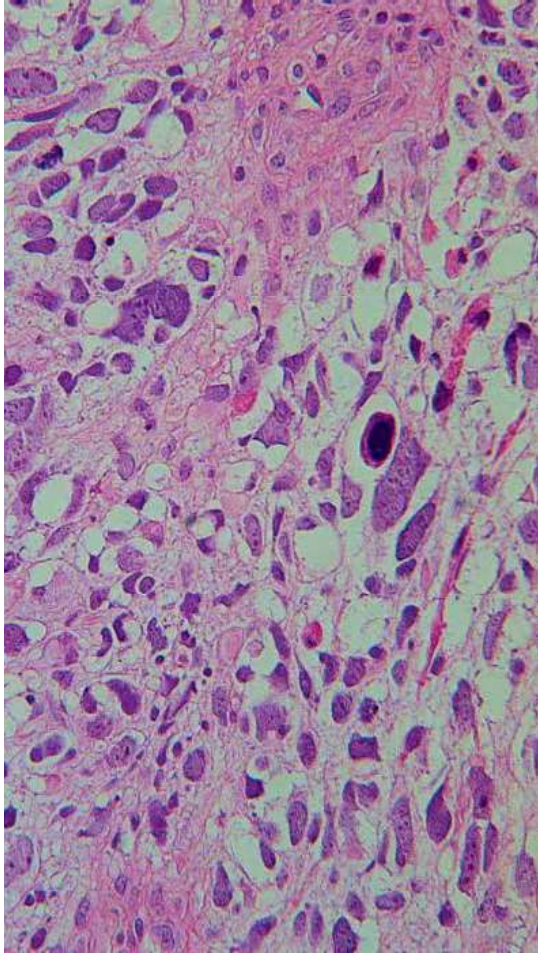
Obr. 2: Vývoj a progresia epitelových nádorov.
Vývoj nádorovej choroby je postupný proces. V prípade karcinómov rastú nádorové bunky spočiatku v samotnom epiteli. Okolitého tkaniva sú ochránené bazálnou membránou. Prenikom cez bazálnu membránu sa nádor stáva invazívnym a môže metastázovať.

neefektívna, čo môže viesť k ischemizácii vzdialeného tumoru a jeho odumretiu.

Nádorová bunka a imunitný systém

Počas procesu diseminácie je nádorová bunka v priamom kontakte s bunkami imunitného systému. Protinádorová imunita je veľmi dôležitou ochrannou vlastnosťou organizmu. Imunitná odpoveď je komplexný dej identifikujúci transformovanú bunku a vedúci k jej likvidácii. Vznik onkologickej choroby je preto aspoň z časti následkom zlyhania protinádorovej imunity. Aj keď nádor vznikol z buniek vlastného organizmu, bunky už majú iné vlastnosti a imunitný systém ich dokáže identifikovať. Úlohu v tomto procese zohráva aj vysoký mutačný

stav nádorov. Kým na jednej strane je zodpovedný za vznik rezistencie na terapiu, akumulácia mutácií a vysoká heterogenita nádoru spôsobuje vznik neoantigénov, proteínov, ktoré za normálnych okolností nie sú v organizme prítomné a vznikajú priamo v dôsledku nádorovej transformácie. Na protinádorovej imunite sa podieľajú viaceré zložky imunitného systému. Úlohu nezohrávajú len cytotoxické T-lymfocyty (CTL) a NK bunky, kľúčové sú aj antigén prezentujúce bunky, napr. dendritické bunky schopné prezentovať okolo neoantigénov vznikajúce v nádore, dôležité sú pomocné T-lymfocyty a nakoniec aj ostatné zložky špecifickej, ako aj nešpecifickej imunity. Cytokíny produkované aktivovanými



Obr. 3: Heterogenita maligných nádorov. Maligne nádory sú charakteristické polymorfiou vzhľadu, jadrovými atypiami a proliferačnou aktivitou. Nádorová populácia je heterogénna. Hromadia sa mutačné zmeny, ktoré bunkami dávajú nové vlastnosti.

imunijnými bunkami taktiež blokujú angio-
genézu a zhoršujú výživu tumoru.

Práve nádory, ktoré sú charakteristické
vyššou produkciou neoantigénov, z vysokým
podielom nádor infiltrujúcich lymfocytov,
mávajú často lepší priebeh ako nádory
bez imunitnej odpovede a časť nádorov
spontánne regresuje.

Nádorové bunky však majú viaceré
možnosti, ktoré im umožňujú uniknúť
imunitnému systému. Význam má interakcia
medzi PD-1/PD-L1, resp. CTLA-4/B7
molekulami, ktoré sa nachádzajú na
povrchu buniek imunitného systému
a antigén prezentujúcich, resp. nádorových
buniek. Ich vzájomná interakcia vedie
k uradeniu aktivity imunitného systému

a part (preto k dôležitým kontrolným bodom
(check point) imunitnej reakcie. Utímenie
prilíšnej aktivácie imunitného systému
je dôležitou fyziologickou vlastnosťou
organizmu a chráni ho pred príliš silnou
imunitnou odpoveďou, ako aj autoimuni-
tnými chorobami. Môže však navodiť

toleranciu voči antigénu, ako aj nádorového
neoantigénu, a oslabiť tak protinádorovú
odpoveď. Farmakologické blokovanie
navodenia tejto tolerancie prostredníctvom
tzv. check point inhibítorov, ako je

nivolumab, pembrolizumab (s blokádou
PD-1 receptora), resp. ipilimumab
alebo tremelimumab (s blokádou CTLA-4
receptora), patrí v súčasnosti k novým
formám biologickéj liečby nádorov. Lieky
sú testované v mnohých klinických štúdiách
a pri viacerých tumoroch (napr. v prípade
metastazujúceho malígneho melanómu) sa
stali základnou súčasťou liečby.

Súčasný výskum však ukazuje, že nádorové
bunka môžu využiť aj iné stratégie, ako
napokon uniknúť imunitnému systému.
Pozorujeme aj vznik rezistencie na
imunoterapiu. Práve odhaľovanie týchto
nádorových postupov je dôležitou úlohou
súčasného onkologického výskumu.

Protinádorová vakcinácia
Zaujímavou a veľmi perspektívnou oblasťou
je protinádorová vakcinácia. Tak ako sa
proti infekčným chorobám používajú
vyrábajú inaktivované baktérie alebo
vírusy, resp. ich izolované proteíny, rovnaké
mechanizmy platia aj tu. Môžeme využiť
vakcináciu proti infekčným chorobám
využívajú inaktivované baktérie alebo
vírusy, resp. ich izolované proteíny, rovnaké
mechanizmy platia aj tu. Môžeme využiť

protinádorová vakcinácia. Tak ako sa
proti infekčným chorobám používajú
vyrábajú inaktivované baktérie alebo
vírusy, resp. ich izolované proteíny, rovnaké
mechanizmy platia aj tu. Môžeme využiť
vakcináciu proti infekčným chorobám
využívajú inaktivované baktérie alebo
vírusy, resp. ich izolované proteíny, rovnaké
mechanizmy platia aj tu. Môžeme využiť

pacienta, prípadne s využitím konkrétnych
identifikovaných peptidov, ktoré sa ukázali
byť vysoko imunogénne a tumor špecifické
v danom nádore. Predpokladáme, že
použitie protinádorovej vakcinácie pomôže

v budúcnosti cieľene eliminovať vzdialené
metastázy, ako aj deštruovať potenciálne
nádorové bunky ešte v predinváznom
štádiu.

Aj naše výskumné aktivity sú zamerané
týmto smerom. Hľadanie nových nádoro-
vých markerov a terapeutických cieľov je
dôležitá úloha, ktorá v budúcnosti môže
pomôcť zachytiť nádory v skorom, dobre
liečiteľnom štádiu, ako aj zlepšiť a zefektívniť
onkologickú liečbu. Veríme, že prispějeme
k tomu, aby onkologické choroby neboli
zaťaž takým strašákom, ako sú dnes.

Podakovanie
Tento výskum je realizovaný vďaka podpore
v rámci OP Výskum a vývoj pre projekt:
Dobudovanie technickej infraštruktúry
v oblasti výskumu diagnostických postupov
a metód v rámci včasnej diagnostiky
najčastejších onkologických ochorení žien,
ITMS 26210120026.

VYPRACOVAL
MUDr. Pavol Janega, PhD.
riadiel MEDIREX GROUP
ACADEMY n. o.

ZDRAVIE PLODU NIE JE HÁDANKA

Počas starostlivosti o tehotnú ženu musia lekári i pacientka často prekonať momenty, ktoré môžu vzbudzovať obavy a narušiť tak pokojný priebeh tehotenstva. V MEDIREX GROUP plne chápeme potreby vás lekárov a vašich pacientok.

Keďže chceme pomôcť budúcim mamičkám zvládnuť obdobie tehotenstva bez zbytočných obáv, rozhodli sme sa poskytnúť náš najkomplexnejší neinvazívny prenatalný test

TRISOMY test + za zníženej ceny 450 €.

VYUŽITE VÝHODY NÁŠHO TRISOMY TESTU:

- vysoká spoľahlivosť
- najnižšia cena na trhu
- slovenský produkt vyvinutý slovenskými vedcami
- test vykonávaný v slovenských laboratóriách
- vyšetrenie z krvi (nie zo vzorky získanej amniocentézou)
- najrýchlejšie výsledky už do 5 dní

V PRÍPADE POZITIVITY TESTU

- komplexná genetická diagnostika
- následná genetická ambulancia starostlivosť



TRISOMY test



TRISOMY test XY



TRISOMY test +

TRISOMY test	TRISOMY test XY	TRISOMY test +
Downov syndróm (trizómia 21) Edwardsov syndróm (trizómia 18) Patauov syndróm (trizómia 13) Pravdepodobne pohľavie plodu	Downov syndróm (trizómia 21) Edwardsov syndróm (trizómia 18) Patauov syndróm (trizómia 13) Chromozómové pohľavie plodu Turnerov syndróm (monozómia X) Klinefelterov syndróm (XXY) XXY syndróm (XXY) XXX syndróm (XXX)	Downov syndróm (trizómia 21) Edwardsov syndróm (trizómia 18) Patauov syndróm (trizómia 13) Chromozómové pohľavie plodu Turnerov syndróm (monozómia X) Klinefelterov syndróm (XXY) XXY syndróm (XXY) XXX syndróm (XXX) Digeorgiov syndróm (22q11) Praderov Williho a Angelmanov syndróm (15q11) Cri-du-chat syndróm (5p15) Syndróm delécie 1p36 Wolfov-Hirschhornov syndróm (4p16.3)
350 €	390 €	450 €
5 pracovných dní	5 pracovných dní	5 pracovných dní
gynekológ alebo lekársky genetik	gynekológ alebo lekársky genetik	lekársky genetik



Cena výšetrenia



Starostlivosť výsledkov



Výšetrenie
inklúgie